



# INFLAM'ŒIL



# TYNDALL

Bulletin d'Informations  
et  
d'échanges

N° 58 JUIN 2019

Maison des Associations du 15<sup>e</sup>  
22 rue de la Saida  
**75015 PARIS**

Tél. : 01 74 05 74 23  
>SIREN N° 451 386 544  
APE N° 8899B  
Site internet : [www.inflamoeil.org](http://www.inflamoeil.org)



Courriel : [contact@inflamoeil.org](mailto:contact@inflamoeil.org)

## SOMMAIRE

- 1. Éditorial**
- 2. Œdème maculaire au cours des uvéites**
- 3. DCI Dénomination commune internationale**



## Éditorial

Bonjour à toutes et à tous,  
Vous trouverez dans ce numéro de TYNDALL un article du Docteur Christine FARDEAU, de notre conseil scientifique, sur l'œdème Maculaire dans les Uvéites, un fléau dont souffrent ou ont souffert beaucoup d'entre nous. Cet article, remarquablement explicatif, nous permet de mieux comprendre, et c'est fort précieux au regard de la panique que l'œdème en lui-même et ses traitements peuvent engendrer. Nous remercions le Docteur Fardeau qui a bien voulu nous confier cet article d'une très grande qualité.

Le document du Tyndall est résumé et vous pouvez faire la demande à Inflamm'œil si vous souhaitez avoir la totalité de l'article et sa bibliographie.

Histoire de renforcer aussi notre compréhension, saluons le travail de la rédaction, qui vous a concocté un lexique et un article très éclairant sur les noms des médicaments : DCI, princeps et générique. Nous vous souhaitons un très bel été (n'oubliez pas de vous protéger – yeux et peau - des rayons du soleil). A bientôt dans notre numéro de rentrée où vous retrouverez Maya, notre petite héroïne.

Frédérique Moreau





## Œdème maculaire au cours des uvéites

Docteur Christine Fardeau

Service d' Ophthalmologie, Centre de Référence des Maladies Rares,

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,

Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

### Introduction

L'œdème maculaire (OM) inflammatoire est un épaissement maculaire par accumulation de liquide intra-rétinien ou sous-rétinien par rupture des barrières hémato-rétiniennes BHR. Il peut compliquer les uvéites de toute localisation, antérieure, intermédiaire, postérieure, ou panuvéite, et de toutes étiologies, auto-immunes locales ou systémiques, infectieuses, tumorales, ou encore idiopathiques.

L'uvéite est la cinquième cause de cécité dans les pays à niveau de vie élevé. Au cours des uvéites, l'OM est la première cause de baisse d'acuité visuelle et l'acuité visuelle a été retrouvée inférieure à 20/40 dans un tiers des uvéites postérieures.

Les causes d'uvéites les plus connues sont les uvéites antérieures liées au HLAB27, l'arthrite juvénile idiopathique AJI, la sarcoïdose, la maladie de Behçet, l'ophtalmie sympathique et les rétinites infectieuses.

### Pathophysiologie de l'œdème maculaire uvéitique

En dehors de l'œdème maculaire inflammatoire, d'autres causes d'OM peuvent survenir au cours des uvéites, en particulier en cas de :

1. néovascularisation choroïdienne,
2. traction vitréo-maculaire,
3. contiguïté avec un œdème papillaire,
4. choroïdite séreuse centrale aggravée par la corticothérapie systémique.

Les signes fonctionnels de l'OM uvéitique incluent d'abord une baisse de de l'acuité visuelle de près. Un syndrome maculaire peut être présent avec micropsie, métamorphopsies, et un scotome relatif positif ; souvent le patient dit voir "à travers une goutte d'eau". La baisse d'acuité visuelle est très variable, accentuée par les lésions des photorécepteurs et par les phénomènes ischémiques parfois associés.

### Diagnostic

Le diagnostic est assuré par l'**OCT gold standard**, non invasif, reproductible, et sensible, fournissant une analyse quantifiée (retinal map) et qualitative. Il peut montrer l'accumulation de logettes dans les plexi-formes interne et externe, les lignes correspondant aux photorécepteurs plus ou moins conservés, le liquide sous-rétinien, des points hyper-réfléctifs, une membrane épi-rétinienne, une traction vitréo-maculaire. L'OCT détecte aussi les autres causes d'OM au cours des uvéites comme la néovascularisation pré-rétinienne, les œdèmes de contiguïté. Systématiquement y est associé un OCT de la tête du nerf optique en raison de la possibilité de glaucome uvéitique associé.

**L'angiographie rétinienne** à la fluorescéine FA, volontiers associée à l'infracyanine ICGA, a de multiples intérêts :

- mettre en évidence des vasculites passées inaperçues à l'examen ophtalmoscopique
- préciser l'extension des vasculites
- évaluer leur activité inflammatoire par l'importance de l'imprégnation pariétale tardive puis du "leakage"
- préciser le mode d'atteinte purement veineux ou mixte artériel et veineux
- préciser leur caractère occlusif et les complications néovasculaires pré-rétiniennes, pré-papillaires ou choroïdiennes



- apporter des arguments étiologiques
- évaluer la réponse thérapeutique

Le compartiment capillaire sera aisément analysé pouvant mettre en évidence les territoires ischémiques ou une capillarité œdémateuse. Les complications néo-vasculaires seront aisément mises en évidence. L'analyse du remplissage de la choriocapillaire et du fond choroïdien peuvent apporter des arguments étiologiques.

Sont systématiquement associés un OCT (optical coherence tomography) et un champ visuel.

En ICGA les nodules choroïdiens, aisément visibles, sont compatibles avec la rétinopathie de type Birdshot, la sarcoïdose, les infections telles que la tuberculose, la toxoplasmose, la syphilis, la maladie de Lyme, les herpès virus, et les bartonelloses, et bien sûr l'ophtalmie sympathique. De très nombreux micro-nodules sont présents dans le Vogt-Koyanagi-Harada.

Au cours de l'uvéoméningite de Vogt-Koyanagi-Harada, l'œdème maculaire est polylobé intra et sous-rétinien, associé à une inflammation cellulaire du vitré. Il existe de façon concomitante une épaisse choroïdite diffuse, homogène et bilatérale, et un retard de perfusion choroïdien artériel, capillaire puis veineux, alors que les vaisseaux rétiens sont indemnes.

La concordance entre fuite du colorant au temps tardif de la FA et la présence de logettes en OCT peuvent manquer et plusieurs mécanismes ont été invoqués en particulier celui d'un flux protéique très lent et la localisation intra-cellulaire de l'œdème.

### Diagnostic étiologique

Le bilan est guidé par quatre chapitres :

1. l'âge et le statut immunitaire du patient
2. les signes inflammatoires intra et péri-oculaires décrits en détail
3. les résultats de FA et ICGA

4. les signes systémiques recueillis par l'interrogatoire, les examens cliniques et paracliniques.

L'âge est un facteur important d'orientation. Avant 5 ans, prédominent les infections (toxoplasmose, toxocarose), les atteintes systémiques par AJI et les néoplasies (leucémie, rétinoblastome). Chez les ados et jeunes adultes, prédominent les infections (Toxoplasmose, virus de l'Herpès) et les inflammations systémiques (sarcoïdose, spondyloarthropathies, la maladie de Behçet, sclérose en plaques et les maladies des tissus conjonctifs). Chez le patient âgé prédominent les inflammations systémiques telles que la sarcoïdose, le syndrome d'Irvine-Gass, les rétinites infectieuses et néoplasies (lymphome).

Des **arbres décisionnels** sont joints.

• **Dysimmunité systémique :**

- Sarcoïdose (granulomatose systémique)
- Behçet (vascularite systémique)
- Sclérose en plaques
- Collagénoses (Lupus érythémateux disséminé, Sclérodermie, Polychondrite atrophiant)
- Vascularite systémique nécrosante
- Granulomatose de Wegener, Polyarthrite rhumatoïde

• **Dysimmunité oculaire :**

- Choriorétinopathie de type Birdshot
- Choroïdite multifocale
- Ophtalmie sympathique
- Syndrome d'Irvine-Gass

• **Infections :**

- virales en particulier le virus de l'Herpès
- bactériennes, parasitaires ou mycotiques

• **Tumeurs :**

- Lymphome Primitif oculocérébral non hodgkinien

• **Idiopathique :**

- Pas de cause retrouvée et aucune atteinte extraoculaire



## Traitement de l'OM uvéitique

Les causes spécifiques infectieuses et néoplasiques font l'objet en première ligne de traitements ciblés.

L'OM inflammatoire bilatéral, chronique et récidivant, est volontiers traité de façon systémique, en premier lieu souvent par la corticothérapie.

Pour en éviter les effets secondaires systémiques, la voie locale c'est-à-dire sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intravitréenne est largement utilisée. Elle est puissamment efficace mais sa durée d'action est limitée (médiane de récurrence à 5 mois) et son cortège de complications hypertensives et cataractogènes peut être limitant en matière d'uvéites chroniques qui durent des années, obligeant le praticien à évaluer la balance bénéfico-risque pour le long terme.

Les autres limitations des IVT de dexaméthasone retard ou de triamcinolone, sont la contre-indication en cas d'infection intra-oculaire active ou récidivante, par le virus de l'Herpès ou la toxoplasmose. D'autre part, le traitement au coup par coup lors de la survenue des poussées semblent grever le pronostic visuel davantage que les traitements cherchant à éviter les récurrences.

C'est pourquoi, en cas d'uvéites bilatérales chroniques récidivantes compliquées d'OM, la voie systémique est privilégiée visant à traiter la poussée actuelle et à limiter le taux de récurrences inflammatoires.

Les effets secondaires de la corticothérapie sont bien connus et redoutés. Ils sont au mieux prévenus par des mesures hygiéno-diététiques mises en place par une prise en charge collégiale. Si la corticodépendance est au dessus de 0.2 mg/kg/jour, les associations thérapeutiques immunosuppressives ou immunomodulatrices sont effectuées selon un schéma proche d'un algorithme convenu.

Les immunosuppresseurs conventionnels comprennent les inhibiteurs de la calcineurine

(cyclosporine, tacrolimus), les antimétabolites (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofetil [MMF]) et les agents alkylants (cyclophosphamide, chloralbutil). Les traitements comprenant soit de l'azathioprine, la cyclosporine A, le méthotrexate (MTX) ou le MMF ont permis une diminution de 80% de survenue de l'OM au cours des Birdshot chorioretinopathies. Le MMF a montré une efficacité à long terme faible avec un taux de rémission de 50% et l'apparition d'OM chez 37% des patients traités.

Les effets secondaires des immunosuppresseurs comprennent les effets oncogènes, le risque infectieux accru ainsi que les insuffisances médullaires ou gonadiques induites.

De plus chaque molécule a une toxicité tissulaire propre ; celle de la cyclosporine A, particulièrement active sur l'OM inflammatoire, est rénale et nécessite une collaboration étroite entre ophtalmologiste et néphrologue.

### *Les agents immunomodulateurs*

Les immunomodulateurs contiennent les immunoglobulines polyvalentes et les interférons alpha et beta.

### *Les immunoglobulines polyvalentes*

Les immunoglobulines polyvalentes ont montré un effet modéré sur l'acuité visuelle augmentée de 2 lignes dans la moitié des yeux qui avaient une acuité visuelle initiale  $\leq 20/30$ . L'OM était amélioré dans la moitié des yeux. Plusieurs paramètres limitent l'utilisation de ce traitement en particulier parce que d'origine humaine, et donc une sécurité directement liée aux connaissances actuelles, et son coût est élevé. Les immunoglobulines polyvalentes ont l'autorisation de mise sur le marché de l'AMM pour la chorioretinopathie de type Birdshot.

## Les anticorps Anti-TNF et anti-TNFR

Les anticorps monoclonaux anti TNF incluent l'infliximab, l'adalimumab, et le golimumab. La protéine de fusion avec le Récepteur soluble du TNF (Etanercept®) a été impliquée dans la survenue d'uvéïtes et est donc peu utilisée dans cette indication. L'infliximab a été montré efficace en quelques jours sur l'uvéïte de la maladie de Behçet. La combinaison de l'infliximab avec azathioprine ou cyclosporine A est apparue supérieure à l'infliximab en monothérapie. Les anti-TNF sont utilisés dans de nombreuses étiologies d'uvéïtes en particulier au cours de la Polyarthrite rhumatoïde, de l'AJI, des spondylarthropathies, de la sarcoïdose et de la chorioretinopathie de type Birdshot.

L'étude prospective VISUAL I a comparé l'adalimumab au placebo au cours des uvéïtes actives chez 239 patients, avec une décroissance rapide de la corticothérapie systémique. L'étude montre un risque d'échec au traitement, réduit de moitié au cours des uvéïtes actives, intermédiaires, postérieures ou pan-uvéïtes traitées par adalimumab; le délai de récurrence a été trouvé globalement doublé, passant de 13 semaines sous placebo à 24 semaines sous adalimumab. L'efficacité n'a pas été démontrée sur les uvéïtes antérieures.

L'étude VISUAL II qui concerne les uvéïtes quiescentes chez 261 patients a montré l'absence de récurrence sous adalimumab au cours de l'étiologie de la maladie de Behçet. Le risque d'échec thérapeutique est réduit de 43% sous adalimumab par rapport au placebo. D'autre part plusieurs études rétrospectives concourent à montrer une efficacité sur l'OM chez environ la moitié des patients à 6 mois.

Le Golimumab apparaît intéressant sur l'OM uvéïtique au cours de la maladie de Behçet, l'AJI dans des séries petites numériquement.

Les effets secondaires des anti-TNF sont essentiellement constitués par la réactivation de tuberculose latente ou d'autres infections. Des lupus induits ont été décrits. L'oncogénicité en particulier avec la survenue de lymphomes T hépatospléniques agressifs est suspectée.

### Autres nouvelles biothérapies

Plus récemment, d'autres AC monoclonaux, comme les anti-IL-1, -2, -6 et -17, ont été utilisés au cours des uvéïtes réfractaires.

Le tocilizumab, anticorps monoclonal humanisé bloquant l'action des récepteurs de l'interleukine 6, a été montré très intéressant au cours d'OM uvéïtiques réfractaires.

Le rituximab, AC monoclonal anti-CD20, semble davantage intéressant au cours des sclérites et de la Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener).

### Les thérapies par Interféron

Les interférons sont des cytokines intracellulaires, aux propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives. L'efficacité de l'IFN alpha 2a sur l'OM uvéïtique a été montrée de façon prospective et randomisée par l'étude BIRDFERON, d'efficacité similaire à la corticothérapie à 4 mois. IFN alpha est particulièrement intéressant en cas de maladie de Behçet pour laquelle le taux de récurrences uvéïtiques a été trouvé divisé par 6, par comparaison aux périodes antérieures où le traitement était composé d'autres immunosuppresseurs.

IFN- $\beta$  a été montré efficace sur l'OM au cours d'une étude prospective et randomisée, versus le MTX. L'épaisseur maculaire moyenne était diminuée de 206  $\mu\text{m}$  sous IFN et augmentée de 47  $\mu\text{m}$  sous MTX.

Les effets secondaires des IFN sont multiples et en limitent l'usage. Ces effets secondaires doivent être gérés de façon collégiale et le patient doit bénéficier d'un accès facilité à l'équipe soignante.

### *Bénéfices des injections intra-vitréennes.*

Les injections intra-vitréennes de corticoïdes sont largement utilisées, très efficaces, mais présentent un potentiel cataractogène et glaucomatogène non négligeable chez les patients jeunes, porteurs d'uvéites chroniques. De plus leur efficacité est transitoire avec une médiane de récurrences de l'OM uvéitique à 5 mois.

D'autres molécules ont été proposées par voie intra-vitréenne, en particulier le MTX et le sirolimus.

Le MTX injecté à la dose de 400 µg a montré une bonne réponse avec un contrôle prolongé de l'inflammation intra-oculaire dans 73% des yeux injectés avec un délai moyen de récurrence à 17 mois, sans confirmation par des études ultérieures. Le MTX en IVT est essentiellement utilisé pour le traitement des lymphomes avec une localisation intra-oculaire avec des effets secondaires de toxicité épithéliale cornéenne.

Le sirolimus a montré une faible efficacité sur l'OM uvéitique.

En cas de néo-vaisseaux inflammatoires, l'intérêt de coupler l'IVT d'anti VEGF à un traitement puissant anti-inflammatoire administré par voie systémique ou sous-ténonienne de triamcinolone a été suggéré.

### **Conclusion**

Le traitement de l'OM uvéitique est en plein essor avec de nouvelles molécules en développement par voie intra-vitréenne, et l'apparition de nouvelles biothérapies, au mieux évaluées par des études prospectives

et randomisées. La succession des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont le plus souvent administrés selon l'algorithme proposé. Plusieurs études sont en cours pour mieux prendre en compte l'étiologie dans les décisions thérapeutiques successives.

Lexique :

AC= Anti-Corps

AJI = arthrite juvénile idiopathique

BHR = barrières hémato-rétiniennes

FA = fluorescein angiography = angiographie à la fluorescéine

HLA (cf HLAB27) = *human leukocyte antigen* = antigènes des leucocytes humains

ICGA = Indocyanine green angiography = angiographie au vert d'indocyanine

IVT = injection intra vitrée

IFN = interferon

MMF = mycophenolate mofetil

MTX = méthotrexate

OCT = optical coherence tomography = tomographie de cohérence optique

OM = œdème maculaire

retinal map = carte rétinienne

TNF = Tumor Necrosis Factor

TNFR = TNF Receptor = récepteur du TNF

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

*La bibliographie de cet article est disponible sur demande auprès d'Inflam'oeil.*



**S'y retrouver dans les dénominations des médicaments...**

Dans l'article du docteur Fardeau, vous avez pu lire des noms de médicaments mais aussi de principes actifs de médicaments sans savoir à quels médicaments ils se rapportaient. Par exemple, l'adalimumab est le principe actif de l'Humira®.

Les médicaments peuvent se classer en quatre catégories :

- la DCI (**D**énomination **C**ommune **I**nternationale),

- le princeps,
- le médicament générique.
- le médicament biosimilaire

## 1- DCI (Dénomination Commune Internationale)

Le système de DCI a été instauré en 1950 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour unifier les appellations des médicaments dans tous les pays du monde. Les dénominations communes internationales identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est unique et reconnue au niveau international.

La DCI obéit à une syntaxe précise et rigoureuse, désignant le nom scientifique d'un médicament correspondant au principe actif qui le compose.

La DCI est reconnue dans le monde entier par les médecins, les pharmaciens, les scientifiques, les autorités de réglementation pharmaceutique et les patients.

La DCI permet d'éviter tout risque de confusion. Elle sert de langage commun à l'ensemble des professionnels de santé et des patients, quelque soit leur pays.

Ainsi, si vous êtes en voyage, votre ordonnance rédigée en DCI est lisible par les médecins et pharmaciens locaux, évitant ainsi tout risque d'erreur tant pour la nature du médicament que dans son dosage.

La liste des DCI compte environ 7000 noms, et 120 à 150 nouvelles DCI s'y rajoutent chaque année.

La prescription en DCI est obligatoire depuis le 1er janvier 2015 pour l'ensemble des médicaments.

À une DCI peuvent correspondre de nombreuses marques différentes de médicaments sur le marché.

## 2- le princeps

Le princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe

actif qui a été isolé ou synthétisé (la DCI) par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit donc du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans).

Cela garantit au laboratoire qui a déposé le brevet l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation.

## 3- le médicament générique

Lorsque le brevet accordé pour l'exploitation d'un princeps expire, n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le « copie » et utilise le même principe actif (DCI), au même dosage que le médicament de référence (princeps).

L'action du princeps et du générique est censée être la même mais les excipients peuvent être différents ce qui implique que la tolérance et l'efficacité peuvent légèrement différer.

Un excipient est une substance (autre que la substance active) qui consiste à donner un goût, une consistance ou une couleur au médicament. Il peut varier entre générique et princeps ou entre génériques.

Par ailleurs les génériques sont souvent moins chers (pas toujours...) que les princeps.

## 4- le médicament biosimilaire

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé en Europe et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutiques que le médicament de référence. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament de référence.

Un médicament biosimilaire est un

médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule,

un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci.

DCI	princeps	générique	biosimilaire
Adalimumab	Humira		Amgevita, Hyrimoz, Imraldi
Azathioprine	Imurel	Azathioprine Mylan, Teva	
chlorambucil	Chloraminophene		
ciclosporine	Neoral-Sandimmun		
cyclophosphamide	Endoxan		
étanercept	Enbrel		Benepali
golimumab	Simponi		
infliximab	Remicade		
interféron alpha 2a	Roféron A		
interféron bêta 2a	Bétaféron, Avonex		
méthotrexate	Imeth, Novatrex, Metoject	Méthotrexate Accord, Bellon, Teva, etc	
mycophénolate mofétil	Cellcept	Mycophénolate mofétil Biogaran, Mylan, Teva, etc	
Prednisone	Cortancyl	Prednisone Biogaran, Mylan, Sandoz, etc	
rituximab	Mabthera (non commercialisé, usage hospitalier)		
sirolimus	Rapamune		
tacrolimus	Prograf	Envarsus, Advagraf	
tocilizumab	Roactemra		



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

Journal trimestriel Dépôt légal : 2ème trimestre 2019 ISSN : 1760-155X

