



Veille bibliographique

Année 2015

(1^{ère} partie)

72 congrès de la SNFMI, Tours
Jeudi 10 décembre 2015



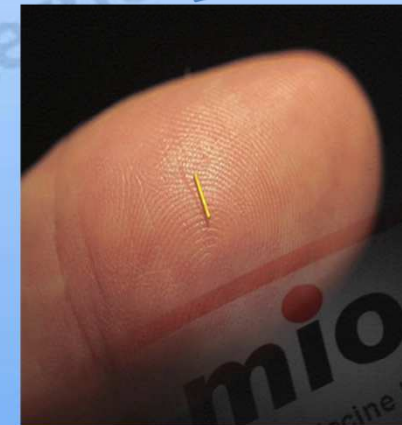
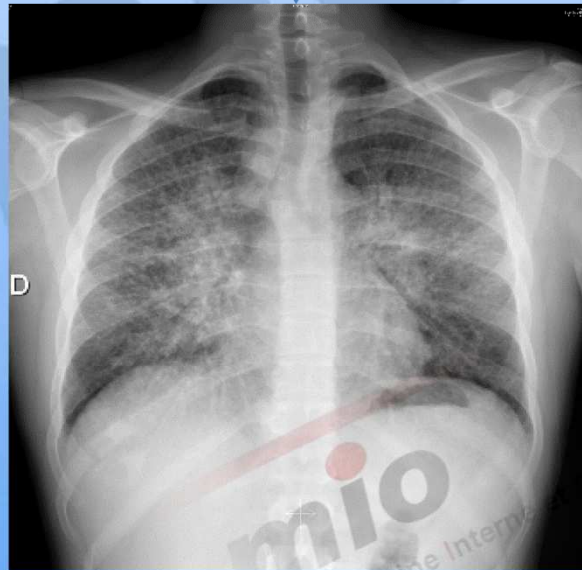
Pr Pascal Sève
Service de Médecine Interne
Croix-Rousse-Lyon



Hôpitaux de Lyon

PubMed 2014-5
Keywords : uvéite, sclérite
2118 références

Exclusions : case-report, lettre,
éditorial, revue



Œil et lupus

Type atteinte	Fréquence	Pronostic
Atteinte extra-oculaire		
-Orbite	Exceptionnelle	Sévère
-Paupières	Lupus discoïde	
-Xérostomie	1/3 des patients	
Segment antérieur		
-Kératite ulcéraire périphérique	Rare	Sévère
-Episclérite, sclérite	2% des sclérites	
-Iridocyclite	Rare	
Segment postérieur		
Microangiopathie, occlusion sévère	3% à 29%	Bénin à Sévère
Choroidopathie		
Atteinte neuro-ophtalmologique	1%	Sévère

Silpa-archa S, et al. Br J Ophthalmol 2015 ; Preble J, et al. Curr Opin Ophthalmol 2015;26:540-5

Purtscher-like Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus

CHAN WU, RONGPING DAI, FANGTIAN DONG, AND QIAN WANG

- 8/5688 SLE (0,14%)
- 7 femmes/Age médian : 23,5 ans
- Atteintes bilatérales (8/8)
- 6 atteintes du SNC/3 anti-cardiolipines
- SLEDAI \geq 20 (8/8)
- Corticoïdes et immunosuppresseurs (8/8)
- AV $<$ 1/10 (6 yeux)/ atrophie optique

Am J Ophthalmol. 2014;158:1335-41

Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases

Camille Febvay,^{1,2} Laurent Kodjikian,^{1,2} Delphine Maucort-Boulch,^{2,3,4,5}
 Laurent Perard,^{2,6} Jean Iwaz,^{2,3,4,5} Yvan Jamilloux,^{2,7} Christiane Broussolle,^{2,7}
 Carole Burillon,^{2,8} Pascal Seve^{2,7}

2 Phénotypes

	Sarcoidose classique (40%)	2 ^{ème} pic (60%)
Age	25-40 ans	50 ans et plus
Sex/ratio	≈ 1	8
Ethnie	Multiethnique	Caucasien
Uvéite	Antérieure aiguë/chronique	Panuvéite chronique Œdème maculaire
RxP	Stade I/II	Stade 0/I
Traitement	Local	Systémique
Pronostic	Guérison	Chronicité



Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



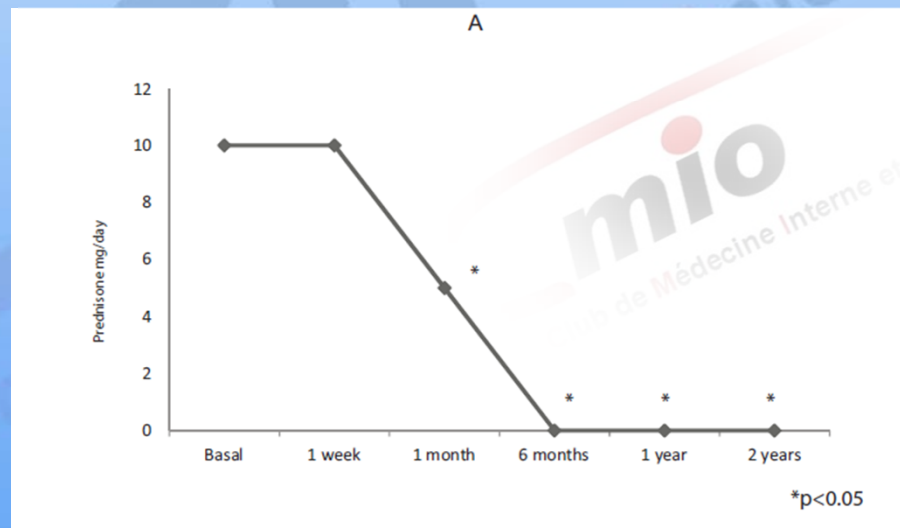
Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients

Levre Riancho-Zarrabeitia. MD^{a,1}. Vanesa Calvo-Río. MD^{a,1}. Ricardo Blanco. MD. PhD^{a,2}.

- Adalimumab (n=10), infliximab (n=7)
- Sarcoidose prouvée (n=6), présumée (n=7), possible ou probable (n=4)
- Panuvéite (64,7%), bilatérale (70,6%) et chronique (94,1%)
- Corticoïdes (n=12) et immunosuppresseurs (MTX, n=13)
- Durée de suivi sous anti-TNF α : 33,9 mois

Résultats

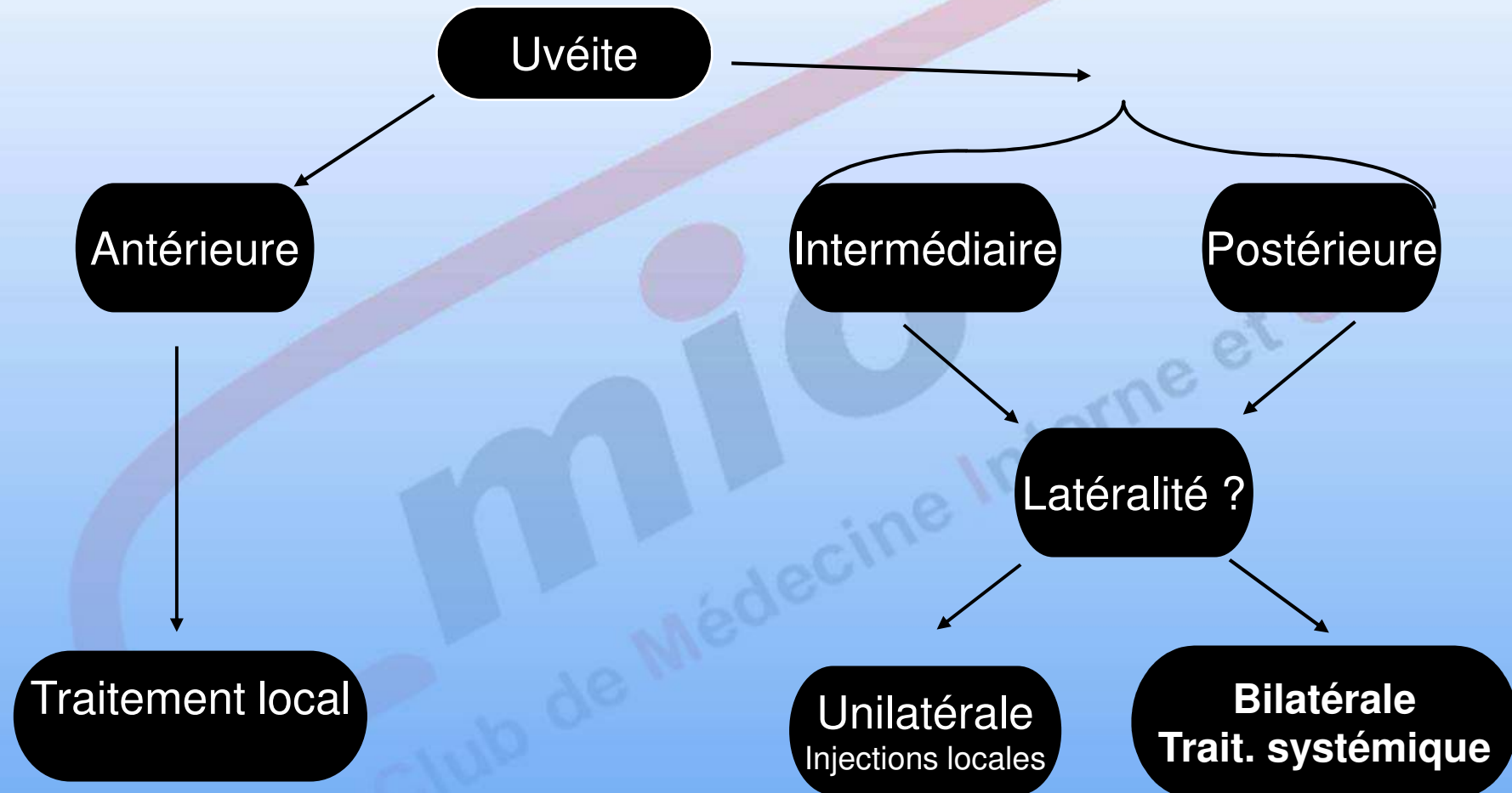
- Amélioration : 16/17, réponse complète (n=14, 82,3%)
- Amélioration inflammation : CA (0 vs. 0,5), vitré (0 vs. 0-1,25)
- Diminution œdème maculaire : 247 vs. 391 μm
- Augmentation acuité visuelle : 0,74 vs. 0,6
- Effets secondaires rares : psoriasis (n=1) et dyspnée (n=1)



Sarcoidoses traitées par anti-TNF (STAT)

- **25 uvéites parmi 133**
- **Moins efficace : 72% répondeurs (RC : 32%)**
 - IFX>ADA? (16/19 vs. 1/5)
- **Plus effets secondaires : 11 (44%) - infections**
 - ▶arrêt 8 patients
- **Take home message :**
 - Situation rare (autres granulomatoses, inobservance)
 - Infliximab si gravité
 - Infections : prévention

Principes thérapeutiques des uvéites





Randomized Comparison of Systemic Anti-inflammatory Therapy Versus Fluocinolone Acetonide Implant for Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial

The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group*
*Writing Committee: John H. Kempen, MD, PhD,^{1,2,3} Michael M. Altaweel, MD,⁴
Janet T. Holbrook, PhD, MPH,^{5,6} Douglas A. Jabs, MD, MBA,^{5,6,8,9} Thomas A. Louis, PhD,⁷
Elizabeth A. Sugar, PhD,^{5,6,7} Jennifer E. Thorne, MD, PhD^{5,6,10}



- Matériels et méthodes

- Essai multicentrique randomisé contrôlé en cross-over
- Uvéite active uni- ou bilatérale
- Exclusion maladies systémiques nécessitant un traitement en raison d'une atteinte extra-oculaire
- Objectif primaire : Acuité visuelle à M24
- Objectifs secondaires : Qualité de vie, inflammation oculaire, effets secondaires (traitement local, traitements systémiques)

Am J Ophthalmology 2011;118:1916-26

Résultats

	Implant vitréen n=129	Traitement systémique n=126	P-value
Objectif primaire			
ACUITE VISUELLE	+6	+3,2	0,16
Objectifs secondaires			
VISION RELATED-QOL	+11,4	+6,8	0,043
EUROQoL-EQ5D	+0,02	-0,02	0,060
Effets secondaires			
CATARACTE	90,7%	44,9%	<0,0001
HTIO/GLAUCOME/Xie	53,1%/16,5%/26,2%	18,7%/4%/3,7%	<0,001/0,0008
INFECTIONS	0,32/an	0,6/an	0,034
HTA 140/90 mmHg	12,9%	26,9%	0,030

Suivi à long terme (54 mois)



- Suivi paramètres ophtalmologiques

(O Tomkins-Netzer, et al. Ophthalmology 2015;122:1967-75)

- Amélioration acuité visuelle non différente : 2,4 (I) et 3,1 lettres (S)
- Meilleur contrôle inflammation I>S

- Qualité de vie et effets secondaires

(MUST Trial Research Group. Ophthalmology 2015;122:2351-9)

- QOL similaires sauf SF-36
- Glaucome (26,3% vs. 10,2%) et cataracte I>S
- Effets secondaires systémiques : non différents

Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial



JOHN H. KEMPEN, MARK L. VAN NATTA, MICHAEL M. ALTAWHEEL, JAMES P. DUNN, DOUGLAS A. JABS,

- **CONCLUSIONS:** Intermediate, posterior, and panuveitis have a similarly favorable prognosis with both systemic and fluocinolone acetonide implant treatment. Eyes with more prolonged/severe inflammatory damage and/or inflammatory findings initially or during follow-up have a worse visual acuity prognosis. The results indicate the value of implementing best practices in managing inflammation. (Am J Ophthalmol 2015;160(6): 1133-1141. © 2015 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

Vers un changement de paradigme

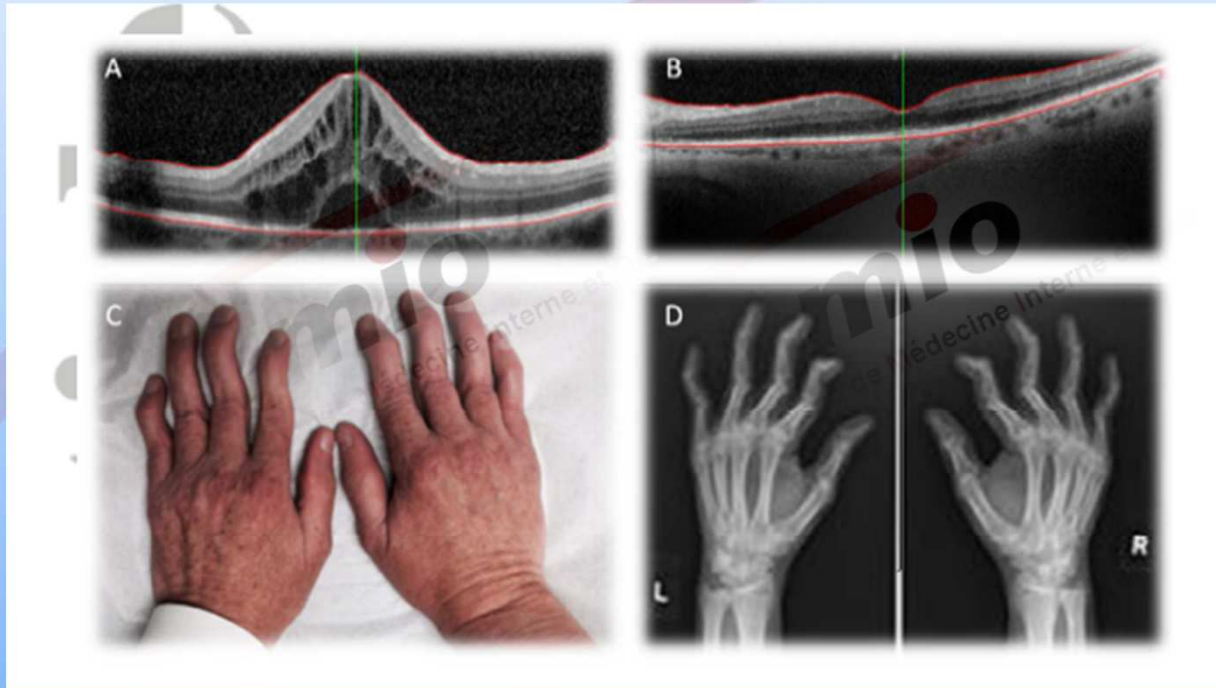
Uvéite postérieure

Latéralité ?

Unilatérale
Traitement local

Bilatérale
1. Trait. Systémique
2. Implants si échec ou CI
(sauf vascularite)
3. Association
Calme oculaire+++

Nivolumab: une nouvelle étiologie



de Velasco G, et al. Arthritis Rheumatol. 2015 Aug 28. doi: 10.1002/art.39406.

Take home messages

- Lupus et inflammation oculaire
 - Ne plus doser les ACAN
- Sarcoïdose
 - 2 phénotypes
 - Anti-TNFa = méfiance : indication et effets secondaires
- Traitement local : changement de paradigme
- Œil et iatrogénie : un nouveau au club, le nivolumab



Bibliographie 2015

David. Saadoun,
Médecine Interne et Immunologie clinique
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



Traitement des Uvéites en 2015

- Uvéite : 10-20% des causes de cécité dans les pays industrialisés
- Besoins non satisfaits : Traitements d'épargne cortisonique plus efficaces et mieux tolérés

Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders



Grace Levy-Clarke, MD,¹ Douglas A. Jabs, MD, MBA,² Russell W. Read, MD, PhD,³
James T. Rosenbaum, MD,^{4,5} Albert Vitale, MD,⁶ Russell N. Van Gelder, MD, PhD⁷

2014

Infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) can be used:

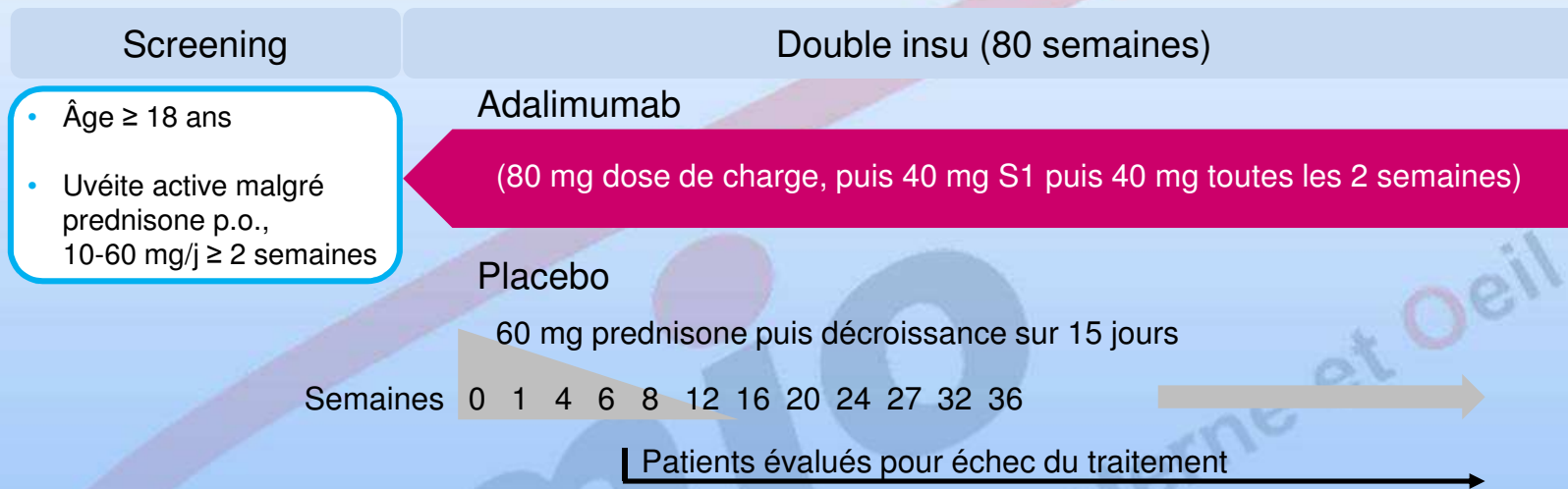
- In first line: uveitis associated with Behcet disease (strong recommendation)
- In second line:
 - uveitis associated with juvenile arthritis (strong recommendation)
 - Severe ocular inflammation in refractory uveitis (discretionary recommendation)

Adalimumab et uvéites: Etude Visual

mio
Club de Médecine Interne et Oeil

Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: The VISUAL-1 Trial

Glenn J. Jaffe, MD,¹ Jennifer E. Thorne, MD, PhD,² David Scales, MD,³ Pablo Franco, MD,⁴ Samir Tari, MD,⁵ Anne Camez, MD,⁶ Alexandra P. Song, MD, MPH,⁵ Martina Kron, PhD,⁶ Talin Barisani-Asenbauer, MD, PhD,⁷ Andrew D. Dick, MBBS, MD, FMedSci⁸

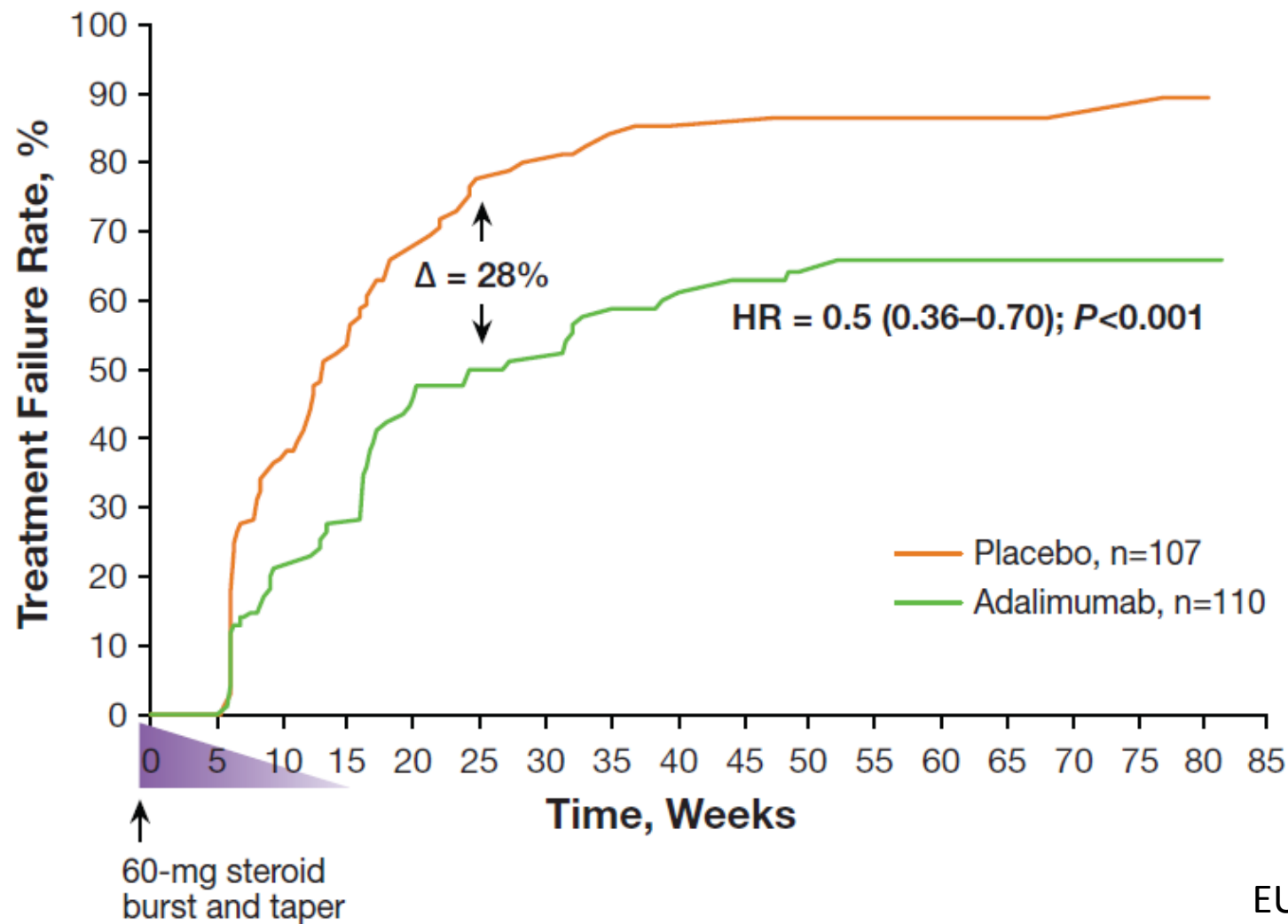


- Étude multicentrique randomisée en double insu
 - Critère principal de jugement : temps jusqu'à la rechute
- ⚠ Rechute définie par un critère composite fondé sur 4 critères
 - L'acuité visuelle
 - Une inflammation postérieure (choriorétinite ou vascularite rétinienne)
 - L'opacité vitréenne
 - L'inflammation de la chambre antérieure

Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: The VISUAL-1 Trial

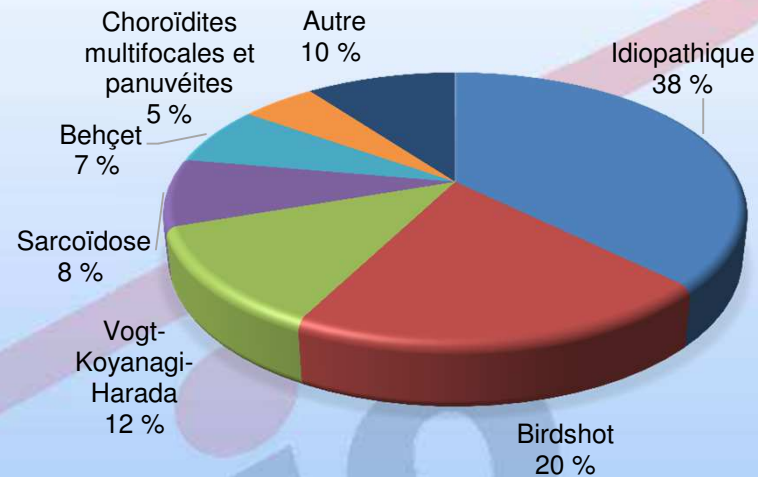
Glenn J. Jaffe, MD,¹ Jennifer E. Thorne, MD, PhD,² David Scales, MD,³ Pablo Franco, MD,⁴ Samir Tari, MD,⁵ Anne Camez, MD,⁶ Alexandra P. Song, MD, MPH,⁵ Martina Kron, PhD,⁶ Talin Barisani-Asenbauer, MD, PhD,⁷ Andrew D. Dick, MBBS, MD, FMedSci⁸

Figure 2. Treatment Failure On Or After Week 6, Kaplan-Meier Curve (Intent-to-Treat Population)



Adalimumab dans le traitement des uvéites (2)

Étude VISUAL-1



- L'étude montre une supériorité de l'ADA sur le PBO pour différents paramètres
 - Temps jusqu'à la rechute : 24 semaines (ADA) versus 13 semaines (PBO)
 - Cellules en chambre antérieure ($p = 0,01$)
 - Opacité vitréenne ($p < 0,001$)
 - Acuité visuelle ($p = 0,04$)
- Profil de tolérance sans particularité

→ **L'ADA permet de réduire la fréquence de rechute des uvéites sévères et les séquelles sur l'acuité visuelle**

Adalimumab et uvéites d'AJI

cmio
Club de Médecine Interne et Oeil

des AJI

Essai randomisé adalimumab (ADA) versus placebo dans les uvéites d'AJI actives malgré le MTX

- Traitement
 - Dose de MTX stable depuis au moins 12 semaines
 - ADA 20 mg (poids < 30 kg) ou 40 mg (poids \geq 30 kg) en s.c. toutes les 2 semaines pendant 18 mois
 - Suivi 2 ans après randomisation
 - Critère principal de jugement : temps jusqu'à la rechute
 - Résultats
 - Essai arrêté sur l'analyse intermédiaire après inclusion de 90 patients pour efficacité nettement supérieure de l'ADA
 - HR = 0,27 (IC₉₅ : 0,13-0,52) ; p < 0,0001
 - Tolérance sans particularité
- Démonstration de l'efficacité de l'ADA associé au MTX dans les uvéites des AJI**

Infliximab vs Adalimumab: Etude nationale du CMIO

cmio
Club de Médecine Interne et Ocul



i2B INFLAMMATION
IMMUNOPATHOLOGIE
BIOTHÉRAPIE
DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE - DHU

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF REFRACTORY UVEITIS: MULTICENTER STUDY FROM THE FRENCH UVEITIS NETWORK

H. VALLET, P. SEVE, L. BIARD, S. RIVIERE, P. BIELEFELD, E. FEURER, L. PERARD B. BIENVENU, S. ABAD, A. RIGOLET, A. DEROUX, D. SENE, A. PERLAT, I. MARIE, E. HERON, E. HACHULLA, O. FAIN, G. CLAVEL, J. SIBILIA, N. TIEULIE, Y. SCHOINDRE, JB FRAISON, G. MOULIS, T. PAPO, G. BLAISON, J. GUEUDRY, O. LIDOVE, G.PUGNET, P. LE HOANG, C. CHAPELON, M. RESCHE RIGON, P. CACOUB, B. BODAGHI, D. SAADOUN



Objectifs

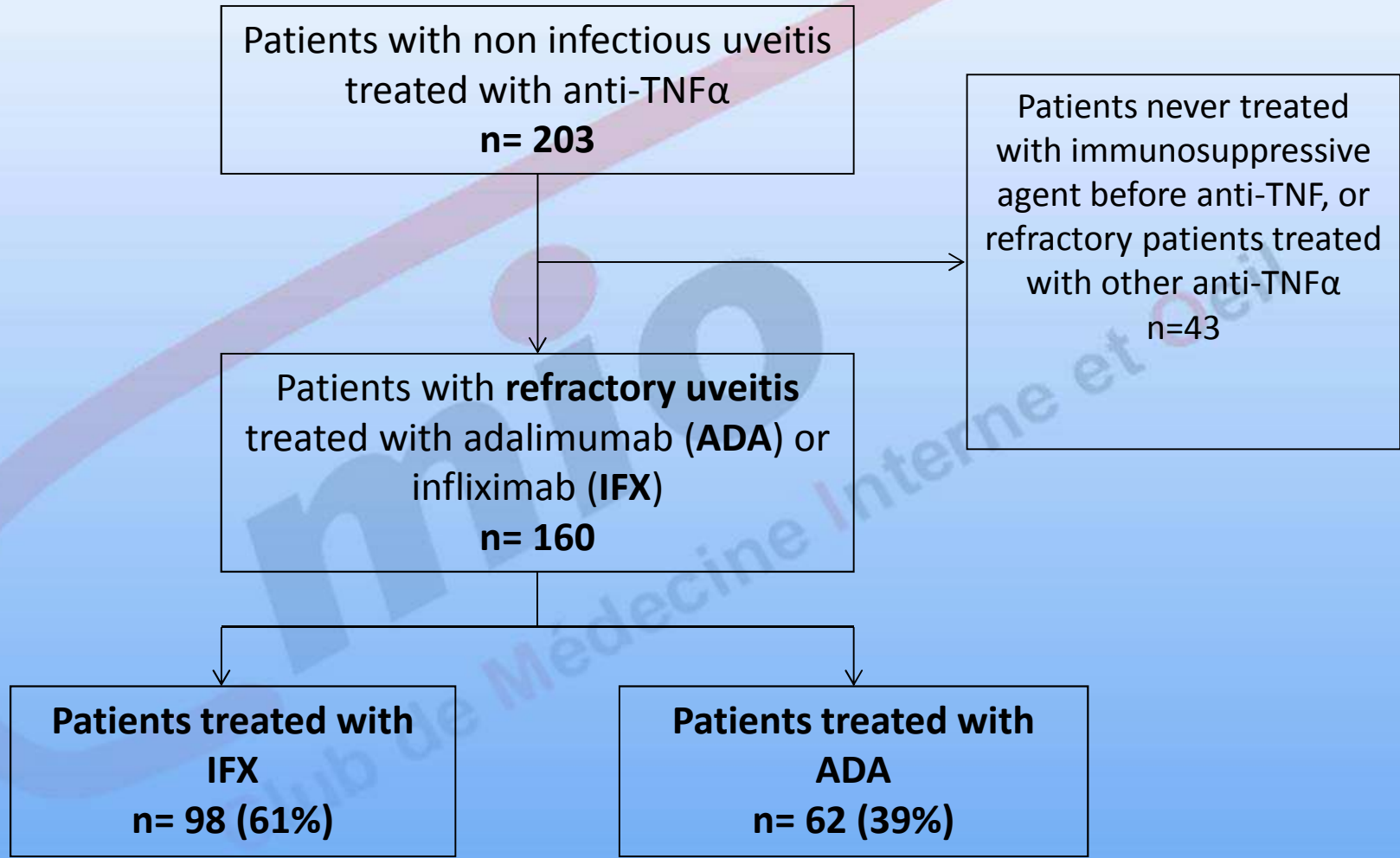
→ Objectifs principaux:

1. Analyser les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF
2. Comparer l'efficacité et la tolérance de l'IFX vs ADA (propensity score) dans les uvéites non infectieuses réfractaires ($\geq 1IS$)

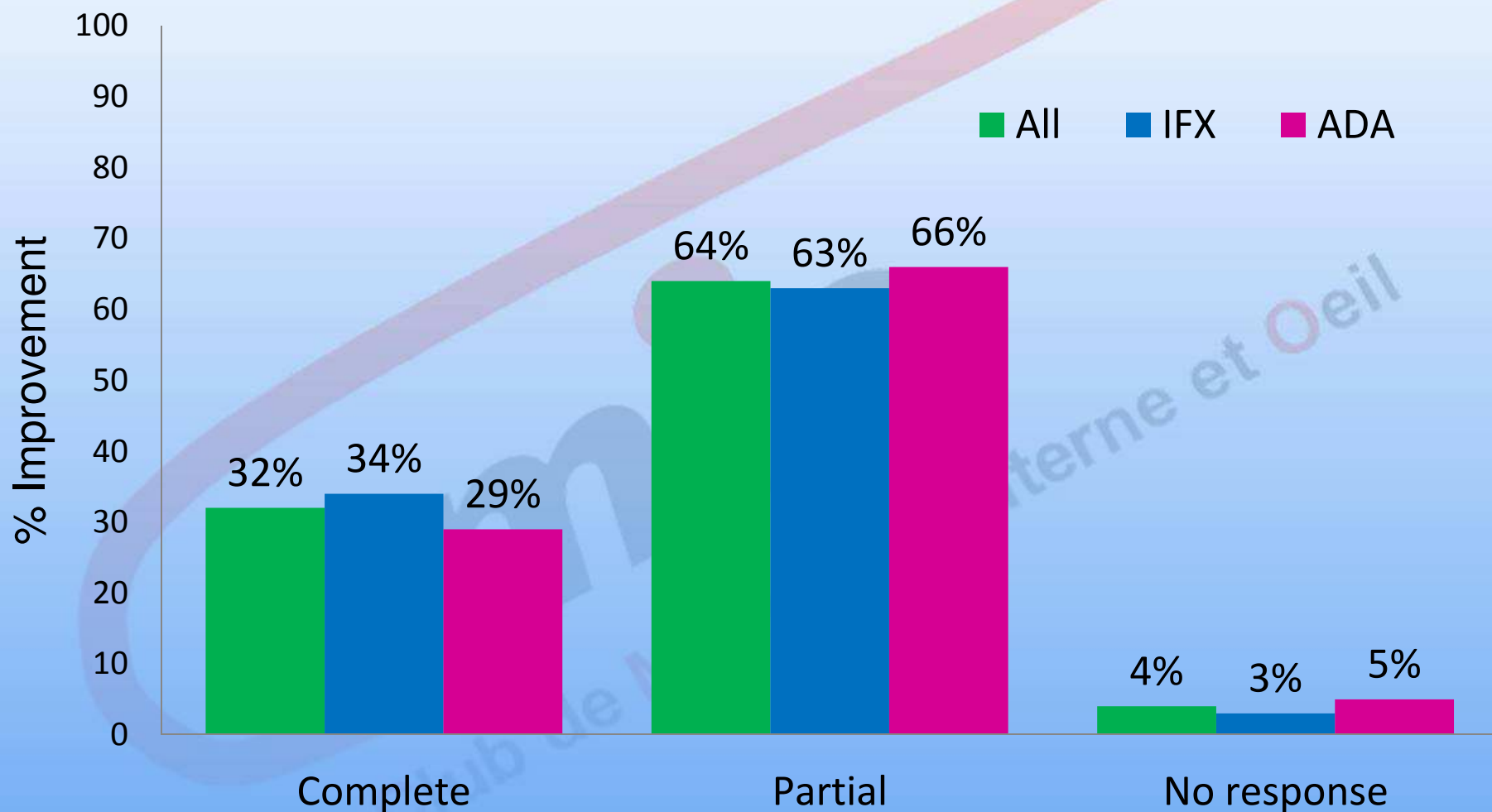
Méthodes

- Etude multicentrique rétrospective entre 2001 et 2013
- **Critères d'inclusion:**
 - Uvéite intermédiaire ou postérieure
 - Réfractaire à au moins 1 traitement IS
 - Uvéite traitée par IFX ou ADA

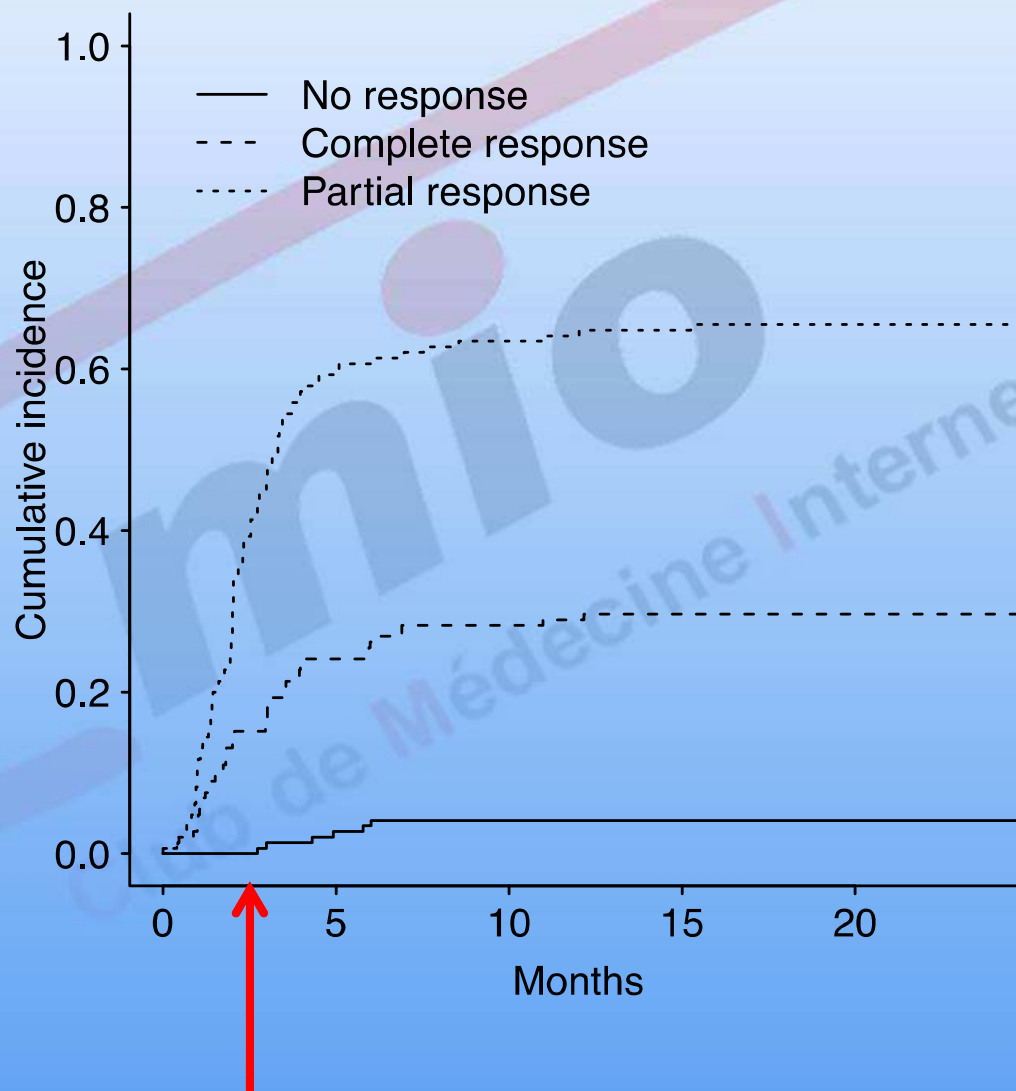
Résultats



Réponse aux anti-TNF α



Réponse aux anti-TNF α



Facteurs associés à réponse complète aux aTNF

	Univariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value
Age	1.01 [0.99-1.02]	0.44
Uveitis		
Panuveitis	1.50 [0.82-2.75]	0.19
Bilateral	0.61 [0.31-1.20]	0.15
Granulomatosis	1.19 [0.43-3.30]	0.73
Vasculitis	0.88 [0.46-1.69]	0.70
Macular edema	1.03 [0.50-2.12]	0.93
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	1.90 [1.00-3.64]	0.052
Etiology		
JIA	1	
Behçet	3.95 [1.55-10.06]	0.004
Others	1.67 [0.6-4.6]	0.33
Associated treatment		
Corticosteroid >20mg/d	2.10 [1.13-3.93]	0.019
Immunosuppressant	0.46 [0.25-0.84]	0.012

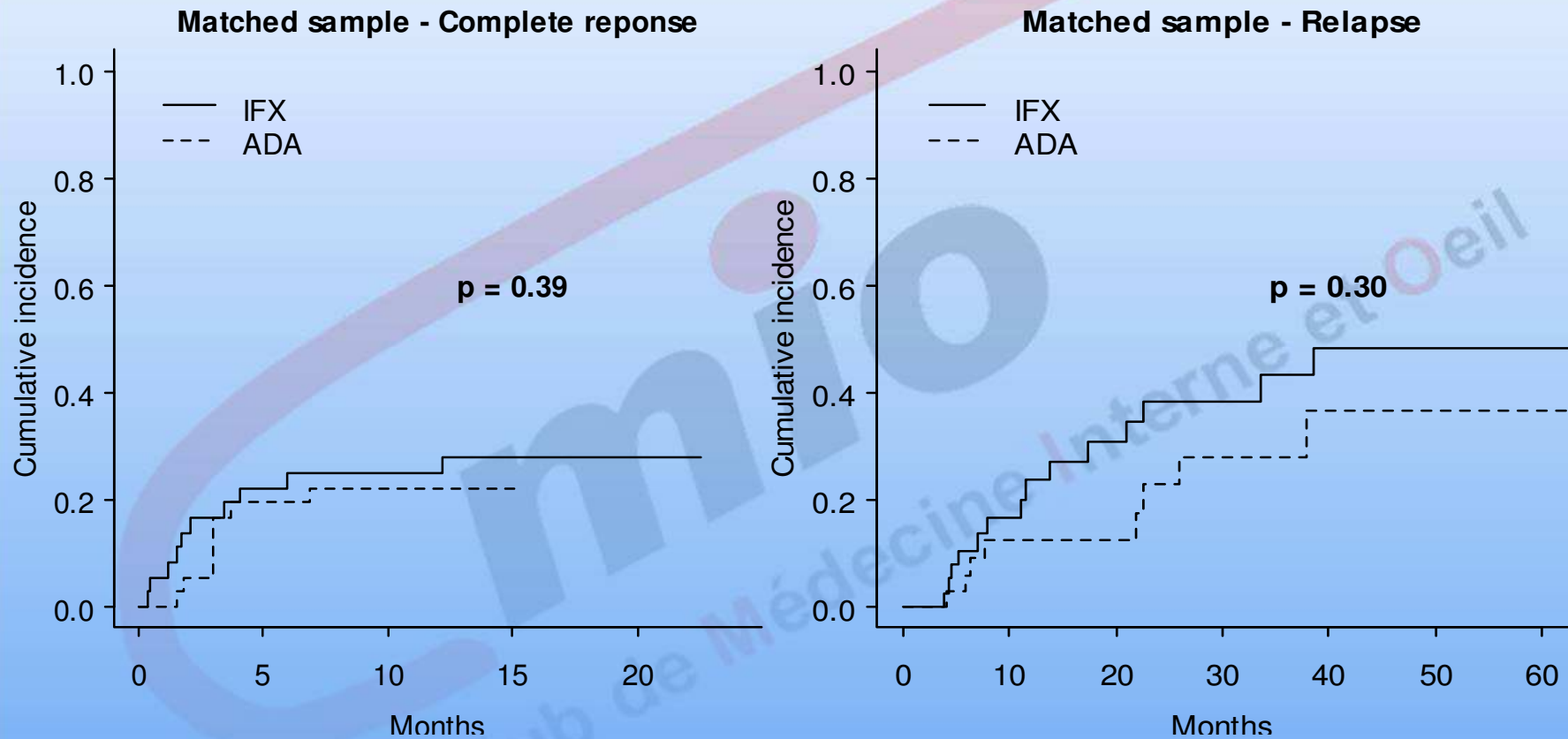
Facteurs associés à réponse complète aux aTNF

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value	OR 95%CI	P-value
Age	1.01 [0.99-1.02]	0.44		
Uveitis				
Panuveitis	1.50 [0.82-2.75]	0.19		
Bilateral	0.61 [0.31-1.20]	0.15		
Granulomatosis	1.19 [0.43-3.30]	0.73		
Vasculitis	0.88 [0.46-1.69]	0.70		
Macular edema	1.03 [0.50-2.12]	0.93		
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	1.90 [1.00-3.64]	0.052	2.25 [1.13-4.48]	0.022
Etiology				
JIA	1			
Behçet	3.95 [1.55-10.06]	0.004	2.52 [1.35-4.71]	0.004
Others	1.67 [0.6-4.6]	0.33		
Associated treatment				
Corticosteroid >20mg/d	2.10 [1.13-3.93]	0.019		
Immunosuppressant	0.46 [0.25-0.84]	0.012		

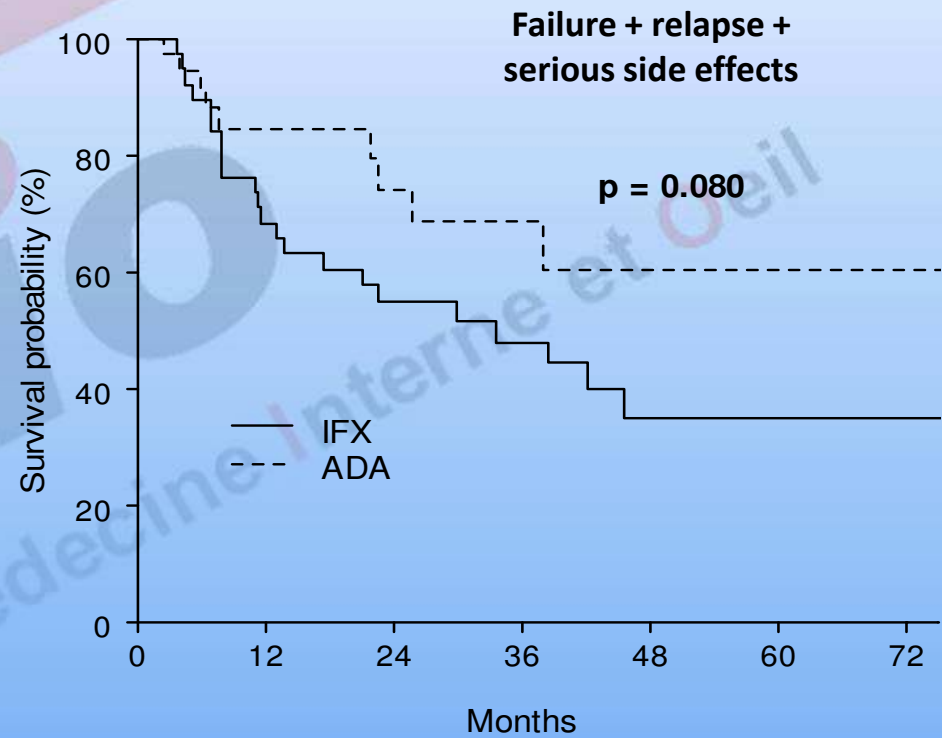
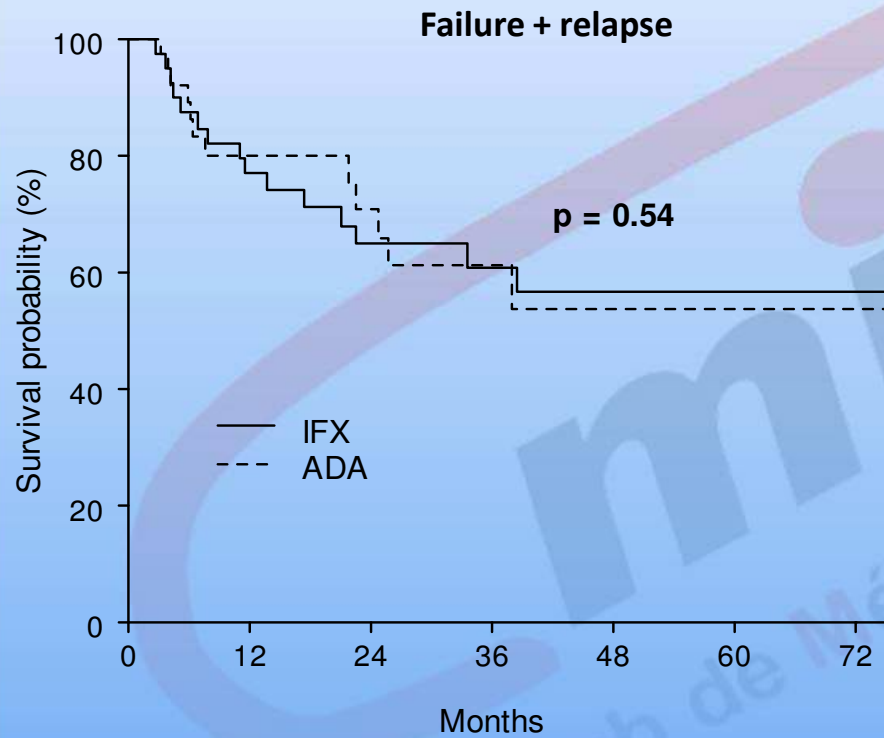
Effets secondaires

	All n=160	IFX n=98	ADA n=62
Sides effects	45 (28)	30 (31)	11 (18)
Infections	18	14	1
Hypersensitivity reaction	10	7	3
Injection site reaction	1	0	1
Auto-immune disease	5	3	1
Neoplasia	4	3	1
Other	11	5	3
Serious sides effects	20 (12)	16 (16)	4 (6)
Infections	5	5	0
Hypersensitivity reaction	6	5	1
Auto-immune disease	4	3	1
Neoplasia	3	2	1
Other	2	1	1

Comparaison de l'efficacité entre IFX et ADA



Comparaison IFX et ADA



Conclusions

- Efficacité globale des anti-TNF α dans les uvéites réfractaires (96%)
- La maladie de Behçet et un nombre élevé (>5) de poussées d'uvéite avant les anti-TNF α sont associés à la réponse complète
- L'efficacité semble comparable entre IFX et ADA
- Tendence à plus d'effets indésirables sous IFX

Traitement des Sclérites

cmio
Club de Médecine Interne et Oeil

Efficacité et tolérance des immunosuppresseurs dans les sclérites nécrosantes, Br J Oph 2015, Jeon HS

Etude multicentrique, rétrospective:

- **11 centres Coréens**
- **N=50 patients (1 GPA, 1 PR, 1 LED)**
- **Cyclophosphamide vs autres IS (ASA, MMF, MTX, ciclo)**

Efficacité et tolérance des immunosuppresseurs dans les sclérites nécrosantes, Br J Oph 2015, Jeon HS

Table 3 Remission rate during the follow-up period, relapse rate, visual loss rate, steroid-sparing effect and duration of steroid use

	CYC group (n=21)		OISA group (n=29)		p Value
	n*	n (%)†	n*	n (%)†	
Remission rate					
At 1 month	21	14 (66.7)	29	23 (79.3)	
At 3 month	21	15 (71.4)	29	23 (79.3)	
At 6 month	13	12 (92.3)	19	17 (89.5)	0.52‡
At 9 month	10	9 (90)	13	11 (84.6)	
At 12 month	8	8 (100)	12	11 (91.7)	
At final follow-up	21	20 (95.2)	27	26 (96.3)	1.00‡
Relapse rate§	21	2 (9.5)	27	2 (6.9)	0.74‡
Visual loss rate¶	21	5 (23.8)	27	10 (37.0)	0.28‡
Steroid-sparing effect**	16	11 (73.3)	24	15 (62.5)	0.49‡
Duration of steroid use††	21	55 (1–357)	29	16 (1–417)	0.09‡‡

*Number of subjects with clinical judgement or without loss of recording.

†Number and percentage of subjects with each outcome measures.

‡Fisher's exact test.

§Number of subjects with relapse.

¶Number of subjects with loss of visual acuity ≥ 2 Snellen lines.

**Number of subjects whose systemic steroid use had been either tapered to less than 10 mg or discontinued, after having previously been prescribed ≥ 10 mg.

††Median duration of steroid use, days (range).

‡‡Wilcoxon rank-sum test.

CYC group, cyclophosphamide group; ISA, immunosuppressive agents; OISA group, other immunosuppressive agents group including ciclosporin, methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil.

Table 4 Adverse effects and discontinuation rate between the CYC group and the OISA group

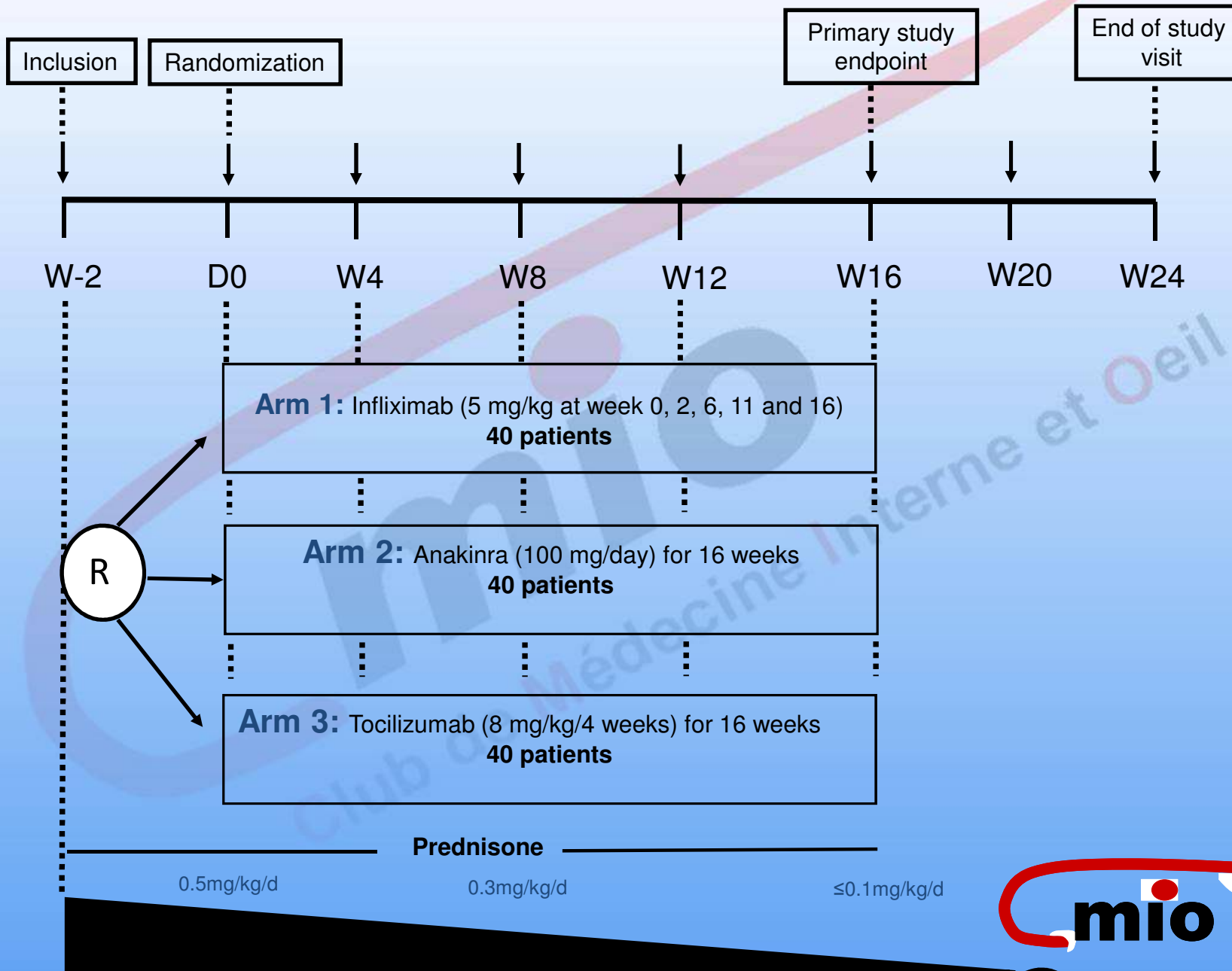
	CYC group (n=21)	OISA group (n=29)	p Value*
No. of patients with complications (%)	13 (61.9)	12 (41.4)	0.15
Gastrointestinal problem (%)	0	2 (6.9)	
Alopecia (%)	1 (4.8)	1 (3.5)	
Leucopenia (%)	5 (23.8)	1 (3.5)	
Hepatotoxicity (%)	0	3 (10.3)	
Nephrotoxicity (%)	9 (42.9)	10 (34.5)	
Haemorrhagic cystitis (%)	6 (28.6)	0	
No. of patients with discontinuation due to complications (%)	7 (33.3)	3 (10.3)	0.06

- Efficacité CYC vs autre IS similaire
- SAE et arrêts de traitements > avec CYC

Effacité du Rituximab dans les atteintes oculaires des GPA, Ophthalmology 2015, Joshi L & Lightman S

	Sclérites N=20	Orbite/PTI N=17
Durée de suivi =36 mois		
Réponse complète	85%	82%
Réponse partielle	15%	18%
Rechutes	60%	41%

RUBI: Refractory Uveitis Blotherapies



Systematic Review of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy for Treatment of Immune-mediated Uveitis

Miguel Cordero-Coma, MD, FEBOph¹, Taygan Yilmaz, MPH², and Sumru Onal, MD, FEBOph³

	Adalimumab	Infliximab	Etanercept
Randomized controlled trials	0	0	2
Open trials	3	4	0
Cross-sectional study	1	1	1
Prospective study	1	12	1
Retrospective Studies/cases series	9	33	7
Number of patients	420	517	154

Facteurs associés aux effets secondaires graves

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value	OR 95%CI	P-value
Age	1.03 [1.00-1.06]	0.038	1.02 [0.98-1.06]	0.26
Uveitis				
Panuveitis	0.74 [0.27-2.05]	0.56		
Bilateral	0.74 [0.22-2.51]	0.62		
Granulomatosis	1.71 [0.51-5.74]	0.39		
Vasculitis	0.84 [0.26-2.68]	0.76		
Macular edema	0.96 [0.29-3.13]	0.94		
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	2.54 [0.77-8.34]	0.13	2.76 [0.76-9.99]	0.12
Associated treatment				
Corticosteroid >20mg/d	2.18 [0.71-6.68]	0.17	2.38 [0.69-8.20]	0.17
Immunosuppressant	0.92 [0.32-2.67]	0.88		