TRAITEMENT DES UVEITES PAR LES IMMUNOSUPPRESSEURS: ANTIMÉTABOLITES ET AGENTS ALKYLANTS

*CASPERS-VELU L. E.**

RÉSUMÉ

Les corticostéroïdes oraux restent le traitement de choix de l'uvéite ne répondant par aux traitement locaux. Cependant leur usage chronique peut entraîner une toxicité osseuse (ostéoporose ou retard de croissance de l'enfant) pouvant être redoutable. Les immunosuppresseurs sont utilisés comme agents permettant d'épargner la cortisone et/ou permettant un meilleur contrôle des uvéites sévères à mauvais pronostic visuel. Le méthotrexate est bien toléré chez les jeunes et est non carcinogénique mais moins efficace. L'azathioprine est bien tolérée mais son risque carcinogénique et sa lenteur d'action feront d'elle un bon traitement de l'uvéite chronique de la personne âgée. Le cyclophosphamide et la cortisone intraveineuse permettent de contrôler des situations d'urgence. Le chlorambucil est toxique et carcinogénique mais pourrait permettre un meilleur taux de rémission de l'uvéite et pourrait être utile en traitement de courte durée. Quel que soit le traitement choisi, il sera nécessaire de faire un suivi régulier du patient en collaboration avec un interniste habitué à l'usage de ce type de traitements.

SUMMARY

Oral corticosteroids remain the main therapeutical choice in patients with uveitis not responding to topical treatment, however their chronic use can be very toxic, especially for bones (osteoporosis or growth retardation). Immunosuppresive agents are used as corticosteroid sparing agents and/or as agents able to control refractory uveitis in sight threatening uveitis. Cyclosporin A is very efficacious but is nephrotoxic, in particular in old people. Methotrexate is well tolerated in young people, is not carcinogenic but not very active. Azathioprine is well tolerated but it's carcinogenic effect and its delayed action are helpful in chronic uveitis of old women. Cyclophosphamide and intravenous steroids are helpful for emergencies. Chlorambucil is toxic and carcinogenic but might lead to an increased rate of remission and might be useful as a short treatment. In any case, a careful and regular follow-up in collaboration with a competent internist is mandatory

MOTS CLÉS

Immunosuppression, corticostéroides, azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine A.

KEY WORDS

Immunosuppression, corticosteroids, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine A.

.....

* *Ophtalmologie CHU St Pierre et CHU Brugmann.*

received: 08.12.00
accepted: 02.02.01

INTRODUCTION

Pour la majorité des patients qui ont une uvéite endogène, les corticostéroïdes sont le traitement de choix (7,96). Cependant, pour les patients présentant une uvéite pouvant altérer fortement la vision et non contrôlée par l'administration de corticoïdes intraveineux ou oraux, un traitement immunosuppresseur peut être considéré après mûre réflexion. Beaucoup d'ophtalmologistes peuvent s'inquiéter quant au fait de devoir administrer à ces patients un traitement immunosuppresseur. Un certain nombre de ces agents sont connus comme pouvant induire des tumeurs malignes. De plus, la plupart des ophtalmologistes manquent de familiarité quant à l'usage de ces traitements (52, 72). Cependant quand ces drogues sont administrées très correctement, ces agents sont aussi efficaces voire supérieurs aux corticostéroïdes pour traiter certaines formes d'uvéite endogène (40). Il a été aussi montré que l'usage d'immunosuppresseurs pour traiter les uvéites endogènes graves peut finalement entraîner moins d'effets secondaires que le traitement par corticoïdes (91).Le premier pas à faire avant d'initier un traitement immunosuppresseur est de faire un check-up approfondi. Il faut rechercher la présence d'une infection latente, la présence d'une maladie systémique ou locale associée qui pourrait éventuellement contre-indiquer l'usage d'immunosuppresseur. Tous les patients nécessitent une mise au point très complète et un examen physique. La mise au point doit, entre autre, inclure un test intradermique à la Tuberculine, un examen hématologique complet, une VS, un CRP, un examen radiographique des poumons, un test HIV, un test syphilitique, la recherche d'anticorps antinucléaires (ANAF), la recherche d'anticorps anti-neutrophiles (ANCA), une culture d'urine et une recherche de tout foyer infectieux, un test de la fonction hépatique, un ionogramme, un test de la fonction rénale avec taux de créatinine et éventuellement clearance de la créatinine en cas de traitement par cyclosporine A et bien entendu un dosage de la glycémie. Une ostéodensitométrie et une évaluation de l'état psychologique sont importantes avant un traitement cortisonique. Une évaluation de la fonction pulmonaire est nécessaire avant la mise en route d'un traitement par méthotrexate. La mise en réserve de sperme peut être également suggérée au patient qui sera amené à utiliser un immunosuppresseur entraînant un risque de stérilité comme le cyclophosphamide. De plus, une contraception est recommandée chez la femme en se rappelant toutefois qu'il existe une interaction entre la cyclosporine et les contraceptifs oraux. Le patient doit être bien informé au sujet des effets secondaires potentiels des différents médicaments et il deviendra de plus en plus nécessaire de faire signer un consentement écrit aux patients avant l'usage d'immunosuppresseurs.

Les traitements cytotoxiques chez l'enfant et la personne très âgée présentent des problèmes particuliers parfois très difficiles à résoudre. En effet, chez l'enfant, la tolérance de la cortisone peut être très mauvaise et le risque entraîné par les cytotoxiques lourds de conséquences. L'immunosuppression donne un risque plus important d'infection dont certaines peuvent avoir un caractère sérieux. Chez les personnes enceintes et celles refusant une contraception, le traitement cytotoxique ne devrait pas être employé. La cortisone est généralement bien supportée mais l'ostéoporose qu'elle induit doit être considérée très sérieusement. Le traitement immunosuppresseur devrait être groupé en différentes catégories: les stéroïdes, les anti-métabolites (par exemple azathioprine, méthotrexate), les agents alkylants (par exemple cyclophosphamide, chlorambucil) et les immunomodulateurs (par exemple cyclosporine, FK-506, rapamycin) (7, 44, 52). Les immunomodulateurs feront l'objet d'un second article. Les corticostéroïdes sont les immunosuppresseurs les plus largement employés en ophtalmologie. De nombreux articles ont été écrits à leur sujet (35, 55, 90,96). Quel que soit le traitement utilisé un suivi très sérieux devra être fait en collaboration étroite avec un interniste.

ANTIMÉTABOLITES

Azathioprine

L'azathioprine (Imuran™) est un anti-métabolite dérivé du 6-mercaptopurine (17). Il est converti en 6-thioinosine-5-phosphate qui est incorporé aux acides nucléiques. Ceci mène à

la formation de faux codons qui stoppent la prolifération cellulaire. L'azathioprine inhibe aussi la synthèse du RNA en bloquant la transformation de l'acide inosinique en acide adénylique (65). Alors que l'usage de l 'azathioprine dans le traitement des uvéites endogènes chroniques a été primairement réalisé dans la maladie de Behçet (2,102) différentes études ont montré un certain succès dans des cas d'ophtalmie sympathique, Vogt-Koyanagi-Harada, pars planite, sclérite associée à la ″relapsing chondritis″ et dans les cas d'iritis associés aux arthrites juvéniles et dans l'uvéite intermédiaire (4, 39, 63).L'Imuran peut être utilisé seul mais est le plus souvent utilisé comme agent épargnant les corticostéroïdes (36,103). Alors que Newell et Krill (64) ont trouvé que l'azathioprine était utile en traitement additionnel dans le cadre des uvéites, BenEzra ne trouva que 50 % d'amélioration et aucun patient ne fut définitivement guéri. Dans une étude concernant des patients souffrant de syndrome de Behçet et suivis à long terme (moyenne = 94 mois), un traitement par azathioprine a permis de diminuer l'incidence de chute d'acuité visuelle et a diminué l'incidence des atteintes des sites extra-oculaires par rapport au placebo. Cette étude montrait que l'azathioprine améliorait le pronostic à long terme. D'autres études ont également montré un bénéfice de l'azathioprine dans la maladie de Behçet (51,102) et dans la choriorétinopathie de Birdshot (14). Kotter et al (51) ont rapporté une rémission complète ou partielle des uvéites dans 85 % des patients souffrant de maladie de Behçet et traités par azathioprine. La dose de départ est habituellement de 3 à 5 mg par kilo par jour et la dose de maintenance de 1 à 4 mg par kilo par jour (7, 34,17, 95, 101). Le début de l'effet du traitement varie entre 1 et 3 mois. Les effets secondaires de l'Azathioprine comportent des manifestations gastro-intestinales, des ulcères oraux, des malaises, de la faiblesse, des maux de tête, des arthralgies, des myalgies, des paresthésies, de la dyspnée, une hépatite, des avortements spontanés, une kératogénèse, de l'anémie, de la leucopénie, de la thrombocytopénie et une augmentation du risque de développer des néoplasies (17, 91,96). Etant donné la présence de ces effets secondaires, une vérification de l'examen hématologique devrait être réalisée toutes les six semaines et une prise de sang comprenant une biologie plus complète devrait être réalisée une fois par mois. Alors que l'azathioprine pourrait être utilisée en mono-thérapie, elle reste généralement utilisée comme agent épargnant la cortisone. Elle apparaît moins efficace que la cyclosporine et l'association méthotrexate plus cyclosporine (13, 34,96).

Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolique analogue à l'acide folique (53, 84). Il inhibe l'activité de la dihydrofolate réductase qui est essentielle à la production du tétrahydrofolate (43). Le tétrahydropholate est un co-enzyme nécessaire pour le métabolisme cellulaire. Il est nécessaire pour produire la thymidylate qui est essentielle à la production des purines et est nécessaire pour le métabolisme du RNA (29). Le méthotrexate a été extensivement utilisé en rhumatologie, en particulier dans l'arthrite rhumatoïde, dans l'arthrite psoriasique, dans la polymiosite et le syndrome de Reiter. Le méthotrexate a été montré efficace dans les affections oculaires suivantes: ophtalmie sympathique, cyclite, sclérite, pseudo-tumeur inflammatoire, myosite orbitaire, vasculite rétinienne et iritis liée à l'arthrite rhumatoïde juvénile (43, 53, 70,83,84, 98-100). Habituellement, le méthotrexate est utilisé chez les patients qui n'ont pas répondu à la cortisone ou sont devenus intolérants.

Dans l'étude de Lazar et al (53), 2 des 17 patients avec uvéite montrèrent une amélioration après traitement par MTX. Cependant, 8 des 17 patients développèrent une récurrence trois mois après avoir arrêté le traitement. Schwarz-Eywill et al (83) obtinrent une rémission complète chez 5 patients sur 11 après avoir été traités par MTX. Comme l'azathioprine, le MTX est également employé comme agent épargnant les corticoïdes (84). Le MTX peut être administré par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse et il peut être utilisé en association avec différents immunosuppresseurs. Les comprimés sont généralement dosés à 2,5 mg et sont administrés une fois par semaine. La dose recommandée varie entre 0.1 à 0.5 mg par kilo et par semaine (maximum 10 mg chez l'enfant et 25 mg chez l'adulte). La dose moyenne, orale ou intramusculaire, est de 7.5 à 25 mg par se-

maine. Nous utilisons en général une dose de 15 mg par semaine (7). Même des petites doses (7.5 mg par semaine) peuvent être utiles pour traiter certains cas chroniques d'inflammation oculaire (84). Son début d'activité est plus rapide que l'Imuran™. En effet, une activité est déjà observée après quinze jours mais elle peut aussi prendre un temps aussi long que trois mois. Les effets indésirables du MTX incluent: une hépato-toxicité, une toxicité rénale, des nausées, de l'anorexie, des douleurs gastro-abdominales, une stomatite ulcérative, de l'alopécie, des malaises, de la diarrhée, des céphalées, de la dyspnée, des paresthésies, de la leucopénie, thrombocytopénie, des avortements spontanés (91-43-60-62). Nous conseillons de faire une épreuve fonctionnelle respiratoire une fois tous les six mois en plus du check-up recommandé dans le cas de l'azathioprine. Le gros avantage du MTX est son absence d'oncogénicité et sa bonne tolérance à faible dose (96).

Mycophénolate Mofétil

Le Mycophénolate Mofétil (MM) est un ester de l'acide mycophénolique. Il inhibe le métabolisme des purines. Le MM est de la même famille que l'azathioprine mais sa toxicité est moindre avec une efficacité meilleure (3). Ce nouveau traitement est disponible pour les patients souffrant de greffe d'organes mais n'est pas remboursé encore dans le cadre des affections oculaires immunes. Il est cependant déjà utilisé dans différents pays, dont certains pays européens avec succès dans les uvéites et représente une arme thérapeutique intéressante pour le futur (3,25, 30, 74, 87). Il a été démontré que le MM supprime la prolifération lymphocytaire et la synthèse de molécules d'adhésion (3,16). Le MM inhibe aussi la prolifération des cellules T (CD4 + CD8+) (38). Plus précisément, il a été démontré que le MM mène à une réduction de l'infiltration leucocytaire dans la rétine, plus marquée en ce qui concerne les macrophages que les cellules T (20).

Les effets secondaires sont particulièrement peu marqués, allant d'aucun à une perte de poids et des troubles intestinaux (3,21, 74). Le MM agit de manière synergique avec la méthylprednisolone et la cyclosporine.

Un certain nombre d'études évaluant l'efficacité du MM dans les uvéites est en cours actuellement mais cet agent semble assez prometteur, en particulier en association avec la cyclosporine et la méthylprednisolone.

LES AGENTS ALKYLANTS

Les agents alkylants (exemple cyclophosphamide, chlorambucil) sont plus puissants que les antimétabolites (7). Ils sont cytotoxiques pour toutes les cellules vivantes, affectant surtout les cellules qui se divisent le plus. Quand ils sont utilisés chroniquement à des doses plus faibles, la fonction des cellules T est affectée en plus grande mesure que la fonction des cellules B. A des doses plus fortes, quand utilisées pour des affections aiguës, l'inverse est retrouvé (65). Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, ces agents ont de nombreux effets secondaires systémiques incluant la leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie, une augmentation de l'incidence des infections (spécialement virales), des infections malignes secondaires et une toxicité rénale (62,19). Les agents alkylants devraient être utilisés seuls ou en combinaison avec des corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs.

Cyclophosphamide

L'agent alkylant Cyclophosphamide (Endoxan®, Cytoxan, Neosar) est le résultat d'une modification du gaz moutarde. Il interagit avec le DNA et le rend incapable de se séparer durant la division cellulaire, causant la mort cellulaire (79). Le bénéfice du Cyclophosphamide, dans le traitement de l'uvéite endogène, est supposé agir au niveau de l'immunité humorale et cellulaire (79). L'usage du Cyclophosphamide dans le traitement du Behçet est bien documenté (27,37, 41,49,56, 58,67). Ce traitement a aussi été utilisé avec succès pour la sclérite nécrosante et non nécrosante, l'ophtalmie sympathique, les uvéites périphériques réfractaires, la choroïdite serpigineuse et l'uvéite intermédiaire (8, 50,79). La dose de départ est de 40 à 50 mg/kg I.V. ou 1 à 5 mg/kg per os, suivie d'une thérapie de maintenance une fois que la leucopénie se normalise aux alentours de 3000 à 4000 cellules / mm^3. Le but est généralement de maintenir les leucocytes aux envi-

rons de 3000 cellules / mm^3 ou plus et de garder le compte absolu de neutrophiles à au moins 1500 à 2000 cellules/ mm^3 (78). La dose de maintenance est de 1 à 5 mg/kg per os (10 à 15 mg/kg I.V.) chaque 7 à 10 jours ou 3 à 5 mg/kg I.V. deux fois par semaine mais le traitement peut aussi être utilisé sur une base journalière (29). Des pulses I.V. en bolus peuvent être utilisés une fois par mois à la dose de 750 à 1000 mg (23, 37,79,69). Le but des traitements intraveineux est d'éviter une expositon de la muqueuse de la vessie à ce médicament pour minimiser les risques de cystite hémorragique (54,96). Le nombre d'effets secondaires potentiels du Cyclophosphamide est grand ainsi que son potentiel carcinogénique (62, 82). Les effets secondaires incluent une cystite hémorragique augmentant également le risque secondaire d'infection maligne de la vessie. Les autres effets secondaires sont une azotémie, une alopécie, une anémie, des yeux secs, une dysfonction gonadienne, une atrophie testiculaire, de la dyspnée, une fibrose interstitielle des poumons et des tumeurs malignes secondaires (le carcinome de la vessie et une leucémie myélocitique aiguë), des diarrhées, des douleurs gastro-intestinales, des arthralgies, une leucopénie, une thrombocytopénie (26, 28, 40, 91, 65). Le Cyclophosphamide est excrété dans le lait (65) et une infertilité ainsi que l'oncogénèse sont limitées par une durée de traitement à six et douze mois. Dès 1969, Wong a documenté une amélioration dans l'inflammation de quelques patients avec des uvéites chroniques par le Cyclophosphamide (100). Plus récemment Rothova et al.(80) ont traité des patients présentant une uvéite endogène idiopathique en combinant le Cyclophosphamide et les stéroïdes par voie systémique. Douze des patients ont présenté une rémission qui a persisté plus d'un an après l'étude (80). Une étude similaire (18), faite en 1995, a rapporté que la combinaison de corticoïde oral et de Cyclophosphamide intraveineux par pulse est un traitement efficace dans l'uvéite non granulomateuse non infectieuse, résistante aux corticoïdes. Tamesis et al.(91) ont fait une revue de 108 patients traités par Cyclophosphamide pour des causes inflammatoires. Ils ont trouvé que 41 % des patients avaient obtenu une résolution de leur maladie. Cependant, dans l'étude de Kazokoglu et al.(49), les patients avec des maladies de Behçet, ayant été traités par Cyclophosphamide oral, avaient une réduction de la fréquence de leurs attaques. Rosenbaum (79) a aussi rapporté que la majorité des patients avec des uvéites sévères réfractaires, traités par Endoxan, n'ont pas obtenu un bénéfice durable et conclurent que ce traitement était inefficace pour l'induction et la maintenance d'une rémission dans l'uvéite. En faisant une revue de la littérature, il semble clair qu'il n'y a pas d'indication absolue du Cyclophosphamide mais il a été montré supérieur aux corticoïdes dans plus d'une étude (67,91). Son usage devrait être réservé pour les patients qui souffrent d'une maladie risquant de les rendre aveugles et chez qui une mauvaise réponse ou une intolérance aux corticoïdes est observée. Les corticoïdes sont le plus souvent utilisés pour un traitement rapide anti-inflammatoire, par exemple dans des cas aussi graves que des sclérites nécrosantes.

Chlorambucil

Le chlorambucil (Leukeran™) est un autre agent alkylant. Il agit plus lentement que le cyclophosphamide. Il résulte également d'une modification du gaz moutarde. Il agit en altérant la transcription du RNA et de la réplication du DNA (17). Tessler et al. ont décrit l'usage de doses de chlorambucil avec des doses montant jusqu'à 30 mg par jour pour des courtes durées (48, 66, 93). Il est important de garder le compte des globules blancs au-dessus de 3000 et le compte absolu des neutrophiles au-dessus de 1500 à 2000 cellules/ mm^3 et le compte des plaquettes au-dessus de 100.000 (66. 80). Le chlorambucil a été utilisé pour traiter les lymphomes malins, les maladies de Hodgkin, l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé (9, 32, 45, 61, 71, 81). Plusieurs études ont montré un succès dans le traitement des maladies de Behçet (1, 6,24, 56, 57, 73, 75, 86, 93) et il est aussi utilisé dans les maladies comme la choroïdite serpigineuse, l'ophtalmie sympathique, l'uvéite intermédiaire, la granulomatose de Wegener, la polyarthrite noueuse et l'iridocyclite associée à l'arthrite rhumatoïde juvénile (31, 42, 46, 47, 103). En 1970, Mamo et Azzam (56) ont traité 11 patients souffrant de maladie de Behçet avec du chlorambucil (6-8 mg/jour) et ont trouvé un arrêt de progression de la maladie chez tous ces

patients et n'ont pas observé de détérioration de l'acuité visuelle. Une étude de follow-up en 1976 n'a pas montré de récurrence (57). Abdalla et Bahgat (1) ont montré que chez des patients souffrant également de maladie de Behçet, traités par chlorambucil et prednisone, ont observait une amélioration plus rapide que chez les patients traités par prednisone seule. Quatre d'entre eux ont montré une rémission complète de 40 mois. Dans une étude en 1984, réalisée chez 7 patients souffrant de maladie de Behçet, traités par chlorambucil, on a pu observer une inactivation de la maladie oculaire chez tous les patients et une rémission chez quatre d'entre eux, supérieure à 36 mois (24). Une étude plus importante de 51 patients avec maladie de Behçet faite par Pivetti-Pezzi et al. (73), a également rapporté que l'usage du chlorambucil menait à une vision plus favorable. Ils ont trouvé que le résultat était meilleur quand le traitement commençait au stade plus précoce de la maladie alors que le traitement corticoïde avait échoué. BenEzra et Cohen (6) ont utilisé 49 patients avec maladie oculaire de Behçet ayant échoué sous traitement corticoïde. Sur une étude de 20 patients, une réponse a été obtenue chez 75 %, deux d'entre eux ont eu une rémission de 24 et 25 mois. Une autre étude de BenEzra en 1990 (7) montrait une période moyenne de rémission de cinq mois chez ces patients traités par chlorambucil. Yang et Liu (103) ont également rapporté un bénéfice du chlorambucil dans l'ophtalmie sympathique. Tessler et Jennings (93) ont traité 11 patients avec maladie de Behçet ou ophtalmie sympathique et ont obtenu de bons résultats avec des fortes doses à court terme de chlorambucil. La durée du traitement était d'une moyenne de 22,8 semaines chez les patients avec Behçet et de 11,2 semaines chez les patients avec ophtalmie sympathique avec une réduction de traitement et arrêt après 6 à 8 semaines. Un follow-up à long terme fait par Kaul et al. (48) en 1998, a permis de faire une revue des 45 patients avec des uvéites sévères traitées avec des fortes doses de chlorambucil à court terme. La dose moyenne journalière était de 20 mg (10 à 30 mg) pour une moyenne de traitement de 16,4 semaines. Le follow-up a été de 6,5 ans. 85 % des patients ont obtenu une rémission à long terme après le chlorambucil. Bien que beaucoup d'études aient démontré le bénéfice du chlorambucil dans certaines formes d'uvéites endogènes, le risque potentiel des effets secondaires reste préoccupant. Des effets secondaires comprenant des malaises, de la fatigue, des nausées, de l'anorexie, de l'arthralgie, des myalgies, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie, une kératogénèse, une myélofibrose, une fibrose pulmonaire, une azoöspermie, de l'infertilité, des aménorrhées secondaires, une diminution du développement sexuel secondaire caractéristique et un effet potentiel carcinogénique (10, 12, 22, 33, 59, 71, 77, 85, 88, 89, 91). Il est fort probable que le Chlorambucil possède un effet carcinogénique (5, 15, 68, 92, 94, 97). Tulliez et al. (94) ont rapporté un cas d'un patient présentant une sclérodermie qui fut traité par le Chlorambucil pendant trois ans à une dose de 4 à 12 mg par jour (dose totale de 8 g). Ce patient développa une leucémie. Westberg et Swolin (22) ont trouvé que deux patients sur huit, présentant une granulomatose de Wegener traitée par Chlorambucil pour trois à cinq ans, développèrent une leucémie aiguë myéloïde. Des résultats similaires ont été rapportés également chez deux femmes traitées pour arthrite rhumatoïde à une dose de 6 à 10 mg par jour pour 14 mois et à une dose de 6 mg par jour pour six ans dans le cadre d'une sclérose en plaques. Les deux développèrent une leucémie myéloïde aiguë (100). Berck et al (5) trouvèrent une augmentation du risque de leucémie 2,3 fois plus grande que celui du phosphore radio-actif et 13 fois plus grande que celui de la phlébotomie seule dans la polycythemia vera, traitée par Chlorambucil. Cependant, Kaul et al. (48) ont utilisé des fortes doses à court terme de Chlorambucil dans le traitement des uvéites menaçant la vision chez 45 patients et n'ont trouvé aucun cas d'affection maligne. Le follow-up moyen a été de six ans et demi. Il est important de noter qu'ils développèrent une leucémie après le Chlorambucil et furent traités pendant plus d'un an à des doses totales supérieures à 1,5 gr (4, 5, 15, 68, 76, 92, 97). Ceci aide à expliquer pourquoi Tessler et Jennings (93) et plus tard Kaul et al.(48) ne trouvèrent aucune affection maligne chez leurs patients traités avec des fortes doses à court terme. Dans ces séries, la moyenne de la durée du traitement était de 16,4 semaines et la moyenne de la dose totale était

de moins d'1,5 gr. Alors qu'il n'y a pas de dose idéale bien établie, la plupart des études ont trouvé que le Chlorambucil pouvait être un agent permettant d'épargner la cortisone et pouvait également faire un effet à long terme produisant des rémissions dans le cadre des uvéites altérant la vision.

CONCLUSION

L'usage des immunosuppresseurs a donc permis d'apporter une aide thérapeutique aux patients souffrant d'uvéite sévère mettant en jeu le pronostic visuel. Les immunosuppresseurs sont surtout utilisés comme agents permettant d'épargner la cortisone. L'association de cortisone et d'un ou plusieurs immunosuppresseurs ou immunomodulateurs permet d'augmenter l'efficacité du traitement et de réduire le risque de toxicité ce certains agents en les utilisants à plus faibles doses. Le choix de l'association thérapeutique varie en fonction de l'âge: en effet chez l'enfant et l'adolescent les corticostéroïdes troublent la croissance. Le méthotrexate est bien toléré et par rapport aux autres immunosuppresseurs est non carcinogénique, ce qui est d'autant plus important chez l'enfant et le jeune adulte. L'azathioprine est bien toléré chez la personne âgée et permettra de réduire les doses de corticostéroïdes mal tolérés; en particulier chez la femme âgée ostéoporotique, cependant son délais d'action est de 4 à 6 semaines. Le cyclophosphamide et la cortisone intraveineuse permettent de contrôler des situations d'urgence. Certaines affections dont que le Behçet, le Birdshot, l'ophtalmie sympathique, la sclérite nécrosante et la pemphygoïde cicatricielle nécessitent fréquemment un traitement intensif et prolongé. Les immunosuppresseurs peuvent être associés entre eux et aux immunomodulateurs de traitements peuvent être par exemple: cortisone + cyclosporine A + azathioprine (ou mycophénolate mofétil) ou cortisone + cyclosporine A + méthotrexate. Cependant la plupart de ces traitements donnent des récidives lors de l'arrêt. Le chlorambucil pourrait être bénéfique en traitement intensif de courte durée et permettrait peut-être d'obtenir un meilleur taux de rémission que les autres immunosuppresseurs. Quel que soit le traitement choisi, il sera nécessaire de faire un suivi du patient avec un interniste ayant une expérience dans l'usage de ce type de traitement et ne pas sous-estimer le risque ostéoporotique de la cortisone pour lequel il est bénéfique de confier également le patient à un rhumatologue.

REFERENCES

(1) ABDALLA M.I., BAHGAT N.E.-D. – Long-lasting remission of Behçet's disease after chlorambucil therapy. Ophthalmology 1973; 57:706-711.

(2) AOKI K., SUGIURA S. – Immunosuppressive treatment of Behçet's disease. Mod Prob Ophthalmol 1976; 16; 309-313.

(3) ALLISON A.C., EUGUI E.M. – Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil. Immunol Rev 1993; 136:5-28.

(4) ANDRASCH R.H., PIROFSKY B., BURNS R.P. – Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis. Arch Ophthalmol 1978; 96:247-251.

(5) BERK P.D., GOLDBERG J.D., SILVERSTEIN M.N., WEINFELD A., DONOVAN P.B., ELLIS J.T., LANDAW S.A., LASZLO J., NAJEAN Y., PISCOTTA A.V., WASSERMAN L.R. – Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. N Engl J Med 1981; 304:441-447.

(6) BENEZRA D., COHEN E. – Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1986: 70;589-592.

(7) BENEZRA D. – Immunosuppressive treatment of uveitis. Int. Ophthalmol. Clin 1990; 30:309-313.

(8) BUCKLEY C.E. III, GILLS J.P. Jr. – Cyclophosphamide therapy of peripheral uveitis. Arch Intern Med 1969; 124:29-35.

(9) BURRUSS J.B., FARMER E.R., CALLEN J.P. – Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. J Am Acad Dermatol 1996; 35(5,pt 1): 720-724.41.

(10) CALLIS L., NIETO J., VILA A., RENDE J. – Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. J. Pediatr 1980; 97:653-656.

(11) CARNAHAN M.C., DEBRA A. GOLDSTEIN – The Use of Immunosuppressive Drugs in Uveitis in Uveitis Update, BenEzra D. Dev. Ophth. Baser Karger 1999, 31,132-159.

(12) CARR M.E. Jr. – Chlorambucil induced pulmonary fibrosis: Report of a case and review. Virginia Med 1986; 113:677-680.

(13) CASPERS-VELU L.E., DECAUX G., LIBERT J. – Cyclosporine A in the treatment of ocular lesions in Behçet's disease resistant to conventional therapy. Ann Ophthalmol 1989, mars:111-118.
(14) CASPERS-VELU L. and LEHOANG P. – Birdshot retinochoroidopahty. In Ocular Inflammation, Basic and Clinical Concept (Martin Dunitz) 1999; 363-376.
(15) CATOVSKY D., GALTON D.A.G. – Myelomonocytic leukaemia supervening on chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 1971; 1:478-479.
(16) CHANAUD N.P. 3rd, VISTICA B.P., EUGUI E., NUSSENBLATT R.B., ALLISON A.C., GERY I. – Inhibition of experimental autoimmune uveoretinitis by mycophenolate mofetil, an inhibitor of purine metabolism. Exp Eye Res 1995; 61:429-434.
(17) CHEUNG M.K.L., ROSENBAUM J.T. – Immunosuppressive therapy for uveitis; in Zimmerman T.J., Kooner K.S., Sharir M., Fechtner R.D. (eds) – Textbook of Ocular Pharmacology. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 95-118.
(18) CUCHACOVICH M., VERDAGUER J.I., GATICA H., LOPEZ J.M., VERDAGUER J. – Treatment of ocular inflammatory disease with glucocorticoids and cyclophosphamide pulses. Rev Med Chile 1995; 123:865-873.
(19) DEFRONZO R.A., BRAINE H., COLVIN O.M., DAVIS P.J. – Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1973; 78:861-869.
(20) DICK A.D., MCMENAMIN P.G., KORNER H., SCALLON B.J., GHRAYEB J., FORRESTER J.V., SEDGWICK J.D. – Inhibition of tumor necrosis factor activity minimizes target damage in experimental autoimmune uveoretinitis despite quantitatively normal activated T cell traffic to the retina. Eur J Immunol 1996; 26:1018-1025.
(21) DICK A.D., KREUTZER B., LALIOTOU B., FORRESTER J.V. – Effects of mycophenolate mofetil on nasal mucosal tolerance induction. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 835-840.
(22) DINNING W.J., PERKINS E.S. – Immunosuppressives in uveitis: A preliminary of experiences with chlorambucil. Br J Ophthalmol 1975; 59:397-403.
(23) DU L.T., FAIN O., WECHSLER B., COCHEREAU I., HOANG P.L., SOUILLEM J., J.C., BLETRY O., GODEAU P. – Value of bolus cyclophosphamide injections in Behçet's disease. Experience of 17 cases. Presse Méd. 1990; 19:1355-1358.
(24) ELLIOT J.H., BALLINGER W.H. – Behçet's syndrome: Treatment with chlorambucil. Trans Am Ophthalmol Soc 1984; 82:264-281.
(25) EUGUI E.M., MIRKOVICH A., ALLISON A.C. – Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. Scand J Immunol 1991; 33:175-183.
(26) FAIRLEY K.F., BARRIE J.V., JOHNSON W. – Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. Lancet 1972; i:568-569.
(27) FIRAT T. – Results of immunosupressive treatment in Behçet's disease Ann Ophthalmol 1978; 10:1421-1423.
(28) FRAUNFELDER F.T., MEYER S.M. – Ocular toxicity from antineoplastic agents. Ophthalmology 1983; 90:1-3.
(29) FRAUNFELDER F.T., ROY F.H. – Current Ocular Therapy. Philadelphia Saunders Co, 1995, pp 824-917.
(30) FREISE C.E., HEBERT M., OSORIO R.W., NIKOLAI B., LAKE J.R., KAUFMAN R.S., ARSCHER N.L., ROBERTS J.P. – Maintenance immunosuppression with prednisone and RS-61443 alone following liver transplantation. Transplant Proc 1993; 25:1758.
(31) FOSTER C.S., BARRETT F. – Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis. Ophthalmology 1993; 100:809-817.
(32) GALTON D.A., ISRAELS L.G., NABARRO J.D., TILL M. – Clinical trials of p-(DI-2-chloroethylamino)-phenylbutyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma. Br Med J 1955; 2:1172-1176.
(33) GAMINARA E.J., PEARSON T.C. – Chlorambucil-induced myelofibrosis. Clin Lab Haematol 1984; 6:293-297.
(34) GOLDSTEIN D.A., TESSLER H.H., WEINBERG R.S. – Uveitis - LEO Clinical Topic Update. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1996, pp 1-13.
(35) GORDON D.M. – Prednisolone and prednisolone in ocular disease. Am J Ophthalmol 1956; 41:593-600.
(36) HAMURYUDAN V., OZYAZGAN Y., HIZLI N., MAT C., YURDAKUL S., TUZUN Y., SENOCAK M., YAZICI H. – Azathioprine in Behçet's syndrome: Effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997; 40:769-774.
(37) HAMZA M., MEDDEB S., MILI I., OUERTANI A. – Bolus of cyclophosphamide and methylprednisolone in uveitis in Behçet's disease: Preliminary results with the use of new

criteria of evaluation. Ann Méd Interne 1992; 143:438-441.
(38) HEEMANN U., AZUMA H., HAMAR P., SCHMID C., TILNEY N., PHILIPP T. – Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. Transplant Immunol 1996; 4:64-67.
(39) HEMADY R., TAUBER J., FOSTER C.S. – Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. Surv. Ophthalmol 1991; 35:369-3853. Kinlen L.J., Sheil A.G., Peto J., Doll R. – Collaborative United Kingdom-Australian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. Br.Med J 1979; ii:1461-1466.
(40) HEMADY R., BAER J.C., FOSTER C.S. – Immunosuppressive drugs in the management of progressive corticosteroid-resistant uveitis associated with juvenile rheumatoid arthritis. Int Ophthalmol Clin 1992; 32:241-252.
(41) HIJIKATA K., MASUDA K. – Visual prognosis in Behçet's disease: Effects of cyclophosphamide and colchicine. Jpn J Ophthalmol 1978; 22:506-519.
(42) HOFFMAN G.S., KERR G.S., LEAVITT R.Y., HALLAHAN C.W., LEBOVICS R.S., TRAVIS W.D., ROTTEM M., FAUCI A.S. – Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116:488-498.
(43) HOLZ F.G., KRASTEL H., BREIBART A., SCHWARZ-EYWILL M., PEZZUTTO A., VOLCKER H.E. – Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids. Germ J Ophthalmol 1992; 1:142-144
(44) IKEDA E., HIKITA N., ETO K., MOCHIZUKI M. – Tacrolimus-rapamycin combination therapy for experimental autoimmune uveoretinits. Jpn J Ophthalmol. 1997; 41:396-4025.
(45) IMPERIALE T.F., GOLDFARB S., BERNS J.S. – Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. J Am Soc Nephrol 1995; 5:1553-1558.
(46) JENNINGS T., TESSLER H.H. – Twenty cases of sympathetic ophthalmia. Br J Ophthalmol 1989; 73:140-145.
(47) KANSKI J.J. – Anterior uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. Arch Ophthalmol 1977; 95:1794-1797.
(48) KAUL S., GOLDSTEIN D.A., CARNAHAN M.C., SHAIN O., TESSLER H.H. – Long-term follow-up op patients treated with high-dose short-term chlorambucil. Am Acad Ophthalmol, New Orleans, November 1998.
(49) KAZOKOGLU H., SAATCI O., CUHADAROGLU H., ELDEM B. – Long-term effects of cyclophosphamide and colchicine treatment in Behçet's disease. Ann Ophthalmol 1991; 23:148-151.
(50) KENDE G., SIRKIN S.R., THOMAS P.R., FREEMAN A.I. – Blurring of vision: A previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. Cancer 1979; 44:69-71.
(51) KOTTER I., DURK H., SAAL J., FIERLBECK G., PLEYER U., ZIEHUT M. – Therapy of Behçet's disease. Germ J Ophthalmol 1996; 5:92-97.
(52) LANE L., TAMESIS R., RODRIGUEZ A., CHRISTEN W., AKOVA Y.A., MESSMER E., PEDROZA-SERES M., BARNEY N., FOSTER C.S. – Systemic immunosuppressive therapy and the occurrence of malignancy in patients with ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1995; 102:1530-1535.
(53) LAZAR M., WEINER M.J., LEOPOLD I.H. – Treatment of uveitis with methotrexate. Am J Ophthalmol 1969; 67:383-387.
(54) LEVINE L.A., RICHIE J.P. – Urological complications of cyclophosphamide. J Urol 1989; 141:1063-1069.
(55) LIGHTMAN S. – Uvéitis: Management. Lancet 1991; 338:1501-1504.
(56) MAMO Jg., AZZAM S.A. – Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. Arch Ophthalmol 1970; 84:446-450.
(57) MAMO J.G. – Treatment of Behçet's disease with chlorambucil: A follow-up report. Arch Ophthalmol 1976; 94:580-583.
(58) MARTENET A.C., PACCOLAT F. – Immunosuppressive treatment of Behçet syndrome: Long-term results Ophtalmologie 1989; 3:40-42.
(59) MILLER D. – Alkylating agents and human spermatogenesis JAMA 1971; 217:1662-1665.
(60) MOCHIZUKI M. DESMET M. – Use of immunosuppressive agents in ocular disease. Prog Eye Res 1994; 13:479-506.
(61) NAND N., DAS R., JASWAL T.S. – Evaluation of efficacy of methylprednisolone, prednisolone and chlorambucil in idiopathic glomerulonephritis. J Indian Med Assoc 1997; 95:163-165, 174.
(62) NASHEL D.J. – Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders. Med Clin North Am 1985; 69:817-840.
(63) NEWELL F.W., KRILL A.E. – Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). Trans Ophthalmol Soc UK 1967; 87:499-511. Fraunfelder F.T., Roy F.H. – Current Ocular Thera-

py. Philadelphia, WB Saunders Company 1995, pp 824-917.
(64) NEWELL F.W., KRILL A.E., THOMSON A. – Treatment of uveitis with 6-mercaptopurine. Am J Ophthalmol 1996; 61:1250-1255.
(65) NUSSENBLATT R.B., PALESTINE A.G. – Philosophy, goals, and approaches to medical therapy; in Nussenblatt RB, Palestine AG (ed): Uveitis -Fundamentals and Clinical Practice. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1989, pp 103-144.
(66) NUSSENBLATT R.B., WHITCUP S.M., PALESTINE A.G. – Uveitis, Fundamentals and Clinical Practice, ed 2. St-Louis, Mosby Year Book, 1996; pp 97-134.
(67) ONIKI S., KURAKAZU K.-I., KAWATA K. – Immunosuppressive treatment of Behçet's disease with cyclophosphamide. Jpn J Ophthalmol 1976; 20/32-40.
(68) OSTERBERG G., RAUSING A. – Reticulum cell sarcoma in Waldenström's macroglobulinemia after chlorambucil treatment. Acta Med Scand 1970; 188:497-504.
(69) OZYAZGAN Y., YURDAKUL S., YAZICI H., TUZUN B., ISCIMEN A., TUZUN Y., AKTUNE T., PAZARLI H., HAMURYUDAN V., MUFTUOGLU A. – Low dose cyclosporin A pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: A single masked trial. Br J Ophtalmol 1992; 76:241-243.
(70) PASCALIS L., PIA G., ARESU G., FRONGIA T., BARCA L. – Combined cyclosporine A-steriod-MTX, treatment in endogenous non-infectious uveitis. J Autoimmun 1993; 6:467-480.
(71) PEGOURIE-BANDELIER B., SOTTO J.J., HOLLARD D., BOLLA M., SARRAZIN R.: Therapy program for patients with advanced stages of chronic lymphocytic leukemia. Chlorambucil, splenectomy, and total lymph node irradiation. Cancer 1995; 75:2853-2861.
(72) PEN I. – Secondary malignant neoplasms associated with immunosuppressive Cancer 1976; 37(supll 2):1024-1032.
(73) POVETTI-PEZZI P., GASPARRI V., DELISO V., CATARINELLI G. – Prognosis in Behçet's disease. Ann Ophthalmol 1985. 17:20-25.
(74) PLATZ K.P., SOLLINGER H.W., HULLETT D.A., ECKHOFF D.E., EUGUI E.M., ALLISON A.C. – RS-61443- A new potent immunosuppressive agent. Transplantation 1990; 51:27-31.
(75) POSTELMANS L., VEROUGSTRAETE C., LIBERT J., CASPERS-VELU L.E., Traitement par Mégadoses intraveineuses de corticoïdes dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet. Bul Soc belge Ophtalmol 1997; 262, 95-103.
(76) REEVES B.R., CASEY G., HARRIS H., DINNING W.J. – Long-term cytogenic follow-up study of patients with uveitis treated with chlorambucil. Carcinogenesis 1985; 6:1615-1619.
(77) RICHTER P., CLAMERA J.C., MORGENFELD M.C., KIERSZENBAUM M.L., LAVIERI J.C., MANCICI R.E. – Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. Cancer 1970; 25:1026-1030.
(78) RODRIGUEZ A., CALONGE M., PEDROZA-SERES M., AKOVA Y.A., MESSMER E.M., D'AMICO D.J., FOSTER C.S. – Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. Arch Ophthalmol 1996; 114:593-599.
(79) ROSENBAUM J.T. – Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. J Rheumatol 1994; 21:123-125.
(80) ROTHOVA E., BOGUSZAKOVA J., MICHALOVA K., HAVLIKOVA M., POCH T. – Personal experience with immunosuppressive therapy of endogenous uveitis. Cesk Oftalmol 1993; 49:139-144.
(81) SAWITSKY A., RAJ K.R., GLIDWELL O., SILVER R.T. – Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocyte leukemia. Blood 1977; 50:1049-1059.
(82) SCALES D.K. – Immunomodulatory agents: in Manger TF, Craig EL (eds): Havener's Ocular Pharmacology. Chicago, Mosby, 1994, pp 355-358.
(83) SCHWARZ-EYWILL M., BREITBART A., PEZZUTTO A., KRASTEL H. – Uveitis: Occurrence in rheumatic diseases and immunosuppressive therapy. Immun Infekt 1991; 19:90-91.
(84) SHAH S.S.; LOWDER C.Y., SCHMITT M.A., WILKE W.S., KOSMORSKY G.S., MEISER D.M. – Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. Ophthalmology 1992; 99:1419-1423.
(85) SHOTTON D., MONIE IIW. – Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. JAMA 1963; 186:74-75.
(86) SMULDERS S.M., OOSTERHUIS J.A. – Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. Ophthalmologica 1975; 171:347-352.
(87) SOLLINGER H.W., DEIERHOI M.H., BELZER F.O., DIETHELM A.G., KAUFMAN R.S. – RS61443- A phase-I clinical trial and pilot rescue study. Transplantation 1992 53:428-432.
(88) STEEGE J.F., CALDWELL D.S. – Renal agenesis after first trimester exposure to chlo-

rambucil. South Med J 1980; 73:1414-1415.
(89) TABBARA K.F. – Chlorambucil in Behçet's disease: A reappraisal. Ophthalmology 1983; 90:906-908.
(90) TABBARA K.F. – Therapy of posterior uveitis and future considerations; in Tabbara K.F., Nussenblatt R.B. (eds): Posterior Uveitis: Diagnosis and Management. Boston, Butterworth-Heinemann, 1994, pp 140-143.
(91) TAMESIS R.R., RODRIGUEZ A., CHRISTEN W.G., AKOVA Y.A., MESSMER E., FOSTER C.S. – Systemic drug toxicity trends in immunosuppressive therapy of immune and inflammatory ocular disease. Ophthalmology 1996; 103:768-775.
(92) TCHERNIA G., MIELOT F., SUBTIL E., PARMENTIER C. – Acute myeloblastic leukemia after immunodepressive therapy for primary nonmalignant disease. Blood Cells 1976; 2:67-80.
(93) TESSLER H.H., JENNINGS T. – High dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1990; 74-357.
(94) TULLIEZ M., RICARD M.F., JAN F., SULTAN C. – Preleukaemic abnormal myelopoiesis induced by chlorambucil: A case study. Scand J Haematol 1974; 13:179-183.
(95) UROWITZ M.B., GORDON D.A., SMYTHE H.A., PRUZANSKI W., OGRYZIO M.A. – Azathioprine in rheumatoid arthritis. A double-blind, crossover study. Rheumatol 1974; 1:274-281.
(96) WAKELFIELD D., MCCLUSKEY P. – Systemic immunosuppression in the treatment of posterior uveitis. Int. Ophthalmol. Clin 1995; 35:107-122.
(97) WESTBERG N.G., SWOLIN B. – Acute myeloid leukemia appearing in two patients after prolonged continuous chlorambucil treatment for Wegener's granulomatosis. Acta Med Scand 1976; 199:373-377.
(98) WIKE W.S., BIRO J.A., SEGAL A.M. – Methotrexate in the treatment of arthritis and connective tissue diseases. Cleve Clin J Med 1987; 54:327-338.
(99) WONG V.G., HERSCH E.M. – Methotrexate in the therapy of cyclitis. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1965; 69:279-293.
(100) WONG V.G. – Immunosuppressive therapy in ocular inflammatory diseases Arch Ophthalmol 1969; 81:628-637.
(101) WOODLAND J., CHAPUT DE SAINTONGE D.M., EVANS S.J. SHARMAN V.L. CURREY H.L. – Azathioprine in rheumatoid arthritis: Double-blind study of full versus placebo doses versus placebo. Ann Rheum Dis 1981; 40:355-359.
(102) YAZICI H., PAZARLI H., BARNES C.G., TUZUN Y., OZYAGAN Y., SILMAN A. SERDAROGLU S., OGUZ V., YURDAKUL S., LOVATT G.E., YAZICI B., SOMANI S., MOFLUOGLU A. – A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med 1990 322:281-285.
(103) 85. YANG C.S., LIU J.H. – Chlorambucil therapy in sympathetic ophthalmia. Am J Ophthalmol 1995; 119:482-488.

.....

Adresse pour la correspondance:
Dr Caspers-Velu,
Ophtalmologie
CHU St Pierre
322, rue Haute
1000 Bruxelles