



Les immunosuppresseurs dans le traitement des uvéites

Benjamin Terrier¹, Mikael Guedj²

La maîtrise du bon usage des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des immunomodulateurs est fondamentale dans la prise en charge des uvéites. Selon la cause sous-jacente et la sévérité de l'atteinte ophtalmologique, une corticothérapie systémique associée ou non aux immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs peut être justifiée, en association aux traitements locaux.

Cet article passe en revue les différents traitements systémiques disponibles et leurs indications en pratique clinique.

La prise en charge thérapeutique des uvéites est variable, allant de l'abstention thérapeutique à l'utilisation des traitements par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs par voie systémique. Entre ces deux extrêmes, les traitements locaux et les injections intra- et périoculaires de corticoïdes tiennent également une place importante. Les éléments influençant l'utilisation de ces agents thérapeutiques systémiques sont le type d'uvéite (en particulier les uvéites postérieures et les panuvéites), le caractère uni- ou bilatéral, la sévérité de l'atteinte et enfin l'étiologie de l'uvéite lorsqu'elle peut être identifiée.

Les modalités d'utilisation des corticoïdes, immunosuppresseurs et immunomodulateurs, de même que les indications justifiant leur prescription, représentent des éléments clés dans la prise en charge thérapeutique des uvéites. Nous allons ainsi passer en revue les différents traitements systémiques constituant l'arsenal thérapeutique des uvéites et leurs modalités d'utilisation, ainsi que leurs indications en pratique clinique quotidienne. Nous ne traiterons pas en revanche des traitements antibiotiques indiqués au cours des uvéites d'origine infectieuse.

Les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs

Les différentes molécules que nous allons aborder sont toutes associées à un risque infectieux accru, justifiant la mise à jour des vaccinations et la réalisation d'une

vaccination antigrippale annuelle et une vaccination anti-pneumococcique tous les trois à cinq ans.

Les corticoïdes

Les corticoïdes, par leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppressives, ont révolutionné la prise en charge de pathologies inflammatoires, systémiques ou non, d'où leurs très larges indications. Ils sont cependant responsables d'effets indésirables fréquents et nombreux, à l'origine d'une morbidité importante, justifiant une information des patients et la mise en place de mesures préventives. Afin de limiter ces effets, des stratégies d'épargne cortisonique sont étudiées, notamment par l'utilisation d'immunosuppresseurs et/ou d'immunomodulateurs. L'utilisation des corticoïdes locaux peut permettre, elle aussi, de diminuer la dose de corticoïdes prescrite par voie générale et d'en limiter les effets secondaires.

De nombreux glucocorticoïdes par voie orale sont disponibles. Cependant, les molécules les plus utilisées sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solu-pred®) et la méthyprednisolone (Médrol®). Contrairement à une idée répandue, la prednisone et la prednisolone ne sont pas identiques. En effet, après la prise de prednisone, le pic plasmatique de prednisolone (métabolite actif obtenu par 11 β -hydroxylation hépatique de la prednisone) est plus élevé et plus précoce, et la biodisponibilité de la prednisone est meilleure, expliquant au moins en partie l'efficacité supérieure de la prednisone à dose équivalente.

Les injections intraveineuses de corticoïdes à fortes doses (méthylprednisolone) sont réservées aux indications présentant un risque vital ou fonctionnel à court terme. La réalisation de ces bolus nécessite d'avoir préa-

1. Service de médecine interne. 2. Département d'ophtalmologie, hôpital Cochin, Paris.

lablement recherché d'éventuels foyers infectieux évolutifs, effectué un électrocardiogramme et corrigé une éventuelle hypokaliémie. L'intérêt de ces injections de fortes doses de méthylprednisolone réside dans une grande rapidité d'action et un effet d'épargne cortisonique lors du relais *per os*.

La corticothérapie s'administre le plus souvent en une dose unique le matin vers 8 heures, afin de limiter le freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'initiation d'une corticothérapie prolongée doit être précédée d'un bilan préthérapeutique, compte tenu des multiples effets indésirables : interrogatoire et examen clinique (en particulier, recherche de foyers infectieux et de signes de tuberculose, intradermoréaction à la tuberculine, examen ophtalmologique), examens complémentaires (en particulier, numération-formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan lipidique, glycémie à jeun, radiographie thoracique et ostéodensitométrie). Le patient traité de façon prolongée par des corticoïdes administrés par voie générale doit également bénéficier d'une surveillance régulière visant à dépister la survenue d'effets indésirables. Tout patient soumis à une corticothérapie doit avoir un suivi ophtalmologique, avec mesure de la pression intraoculaire et examen à la lampe à fente, au moins annuel tant que les corticoïdes sont maintenus. Une ostéodensitométrie doit également être effectuée à l'instauration du traitement et peut éventuellement être répétée.

Afin de prévenir la survenue de ces effets indésirables, de nombreuses mesures doivent être prises. Un régime normocalorique, riche en protéides, mais pauvre en sucres rapides et sans sel strict (pour une posologie > 20 mg/j) est proposé. L'un des enjeux majeurs des mesures de prévention dans la corticothérapie au long cours est la prévention de l'ostéoporose cortisonique. Il est inutile de prescrire un traitement préventif par inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients traités par corticothérapie. En revanche, chez un patient recevant un traitement associant des corticoïdes et des AINS par voie générale ou des anticoagulants, il est recommandé de prescrire un traitement préventif par inhibiteurs de la pompe à protons.

Au cours du sevrage de la corticothérapie, différents types de manifestations peuvent survenir : une insuffisance surrénalienne en rapport avec le freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, une dépendance physique et psychique aux corticoïdes et une reprise évolutive de la maladie ayant motivé le traitement corticoïde. Pour prévenir ces risques, toute corticothérapie prescrite plus de quatre semaines doit être diminuée progressivement en raison du risque de reprise évolutive de la maladie et d'insuffisance surrénale aiguë, jusqu'à la dose minimale efficace.

Les immunosuppresseurs classiques

Cyclophosphamide et azathioprine

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant utilisé comme immunosuppresseur de référence dans les formes graves des maladies inflammatoires.

Son administration est essentiellement intraveineuse, par perfusions à la dose de 0,6 g/m² à J1, J15 et J28, puis 0,7 g/m² toutes les trois semaines pour totaliser 6 bolus, par analogie avec le schéma utilisé au cours des vascularites systémiques.

Le bilan préthérapeutique comporte un bilan biologique standard, des sérologies pour les virus des hépatites et le VIH, un dosage des β-HCG pour écarter une grossesse évolutive. La toxicité du cyclophosphamide est essentiellement hématologique et liée au risque infectieux accru. Le risque accru de néoplasie est également important à connaître, de même que le risque d'hypofertilité justifiant une cryoconservation de sperme chez l'homme (Cecos) et une information chez la femme chez qui le risque de ménopause précoce est réel, bien que variable selon l'âge de la patiente.

L'azathioprine (Imurel®) a des indications voisines du cyclophosphamide qui le fait utiliser fréquemment en relais de celui-ci. Il s'administre par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/j. Il n'a pas d'effet sur la fertilité et, à la différence des autres immunosuppresseurs, n'est pas tératogène. En revanche, il existe un risque de toxicité hépatique justifiant une surveillance régulière du bilan hépatique, et un risque accru de lymphome en cas de traitement prolongé a été démontré au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Méthotrexate

Le méthotrexate s'administre par voie orale (0,3 mg/kg/semaine) ou par voie sous-cutanée ou intramusculaire (20-25 mg/semaine), associé à la prise d'acide folique dose pour dose 48 heures après la prise de méthotrexate. Un bilan préthérapeutique est nécessaire, en particulier un bilan biologique standard, des sérologies pour les virus des hépatites et le VIH, un dosage des β-HCG, une électrophorèse des protéines sériques et une radiographie thoracique.

Après l'initiation du traitement, la toxicité est essentiellement hématologique et hépatique mais aussi pulmonaire (avec un risque très faible de pneumopathie et d'hypersensibilité parfois très sévère) et tératogène.

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) s'administre par voie orale à la dose de 2 à 3 g/j. Le bilan préthérapeutique se rapproche de celui des autres immunosuppresseurs conventionnels. La toxicité est essentiellement hématologique.

Dossier

logique et digestive avec un risque de diarrhée conduisant parfois à l'arrêt du traitement.

Ciclosporine

La ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) s'administre par voie orale à la dose de 2 à 5 mg/kg/j. L'absorption intestinale étant extrêmement variable d'un sujet à l'autre justifie la surveillance des taux sanguins. À côté du risque infectieux accru, les principaux effets secondaires sont la toxicité rénale et l'hypertension artérielle, justifiant une surveillance stricte et régulière.

Les anti-TNF- α

Nous disposons aujourd'hui de cinq molécules ciblant directement le TNF- α , cytokine pro-inflammatoire majeure : quatre anticorps monoclonaux [infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®)] et un récepteur soluble [étanercept (Enbrel®)].

L'utilisation de ces molécules justifie un bilan pré-thérapeutique pour vérifier l'absence d'antécédent de néoplasie solide ou de lymphome, de tuberculose, de pathologie démyélinisante et d'infections bactériennes ou virales évolutives. Ainsi, un bilan biologique standard, des sérologies pour les virus des hépatites et le VIH, la recherche d'anticorps antinucléaires, une radiographie thoracique et des tests de sécrétion d'interféron- γ en réponse aux antigènes tuberculeux est nécessaire avant l'initiation du traitement. Un examen dermatologique à la recherche de lésions cutanées précancéreuses est également indispensable avant la mise sous traitement.

L'interféron- α

La mauvaise tolérance de l'interféron- α a relégué cette thérapeutique au second plan dans l'arsenal thérapeutique disponible. La posologie d'attaque varie de 3 à 6 millions d'unités $\times 3$ /semaine. Les effets secondaires sont fréquents, en particulier un syndrome grippal prévenu par l'administration systématique de paracétamol, et des manifestations auto-immunes.

Indications des traitements systémiques au cours des uvéites

Certaines situations justifient une abstention thérapeutique avec surveillance, comme la cyclite de Fuchs, l'épithéliopathie en plaques ou les uvéites intermédiaires idiopathiques du sujet jeune. À l'inverse, d'autres situations justifient l'utilisation de traitements systémiques, notamment la maladie de Behçet, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ou l'ophtalmie sympathique. Enfin, dans d'autres situations, l'indication des traitements systé-

miques dépend de la sévérité de l'atteinte ophtalmologique.

Uvéites HLA-B27 positives

Le traitement de ces uvéites est avant tout local. L'utilisation de traitements par voie systémique a cependant été démontrée comme efficace pour diminuer les récurrences, en particulier la Salazopyrine® et les anti-TNF- α [essentiellement infliximab (Remicade®) et adalimumab (Humira®)]. À l'inverse, la survenue paradoxale d'uvéites sous étanercept a été décrite dans la littérature.

Arthrite juvénile idiopathique

Le traitement de ces uvéites est encore ici avant tout local. Une corticothérapie systémique est cependant justifiée en cas d'atteinte réfractaire ou sévère, associée ou non au méthotrexate dans les formes cortico-résistantes ou à visée d'épargne cortisonique dans les formes cortico-dépendantes. Les anti-TNF- α se sont également montrés efficaces dans ces formes réfractaires, avec une supériorité de l'infliximab sur l'étanercept.

Sarcoïdose

Une abstention thérapeutique est préconisée dans certaines formes, notamment les hyalites sans retentissement visuel et les formes avec engainements périphériques isolés. À l'inverse, les œdèmes maculaires cystoïdes importants, les atteintes sévères et/ou bilatérales justifient d'emblée un traitement systémique reposant sur la corticothérapie orale entre 0,5 et 1 mg/kg/j (parfois précédée de bolus de méthylprednisolone), associée d'emblée à un immunosuppresseur (le plus souvent le méthotrexate), notamment en cas d'atteinte sévère ou de risque de complications de la corticothérapie, ou, dans un deuxième temps, en cas de cortico-dépendance ou de rechute à la décroissance de la corticothérapie.

Maladie de Behçet

La maladie de Behçet avec atteinte du pôle postérieur est une véritable urgence thérapeutique : sa prise en charge précoce permet de fortement diminuer le risque de cécité.

Le traitement repose, outre la colchicine et l'aspirine (en cas de vascularite rétinienne), sur la corticothérapie orale à 1 mg/kg/j (parfois précédée de 1 à 3 bolus de 15 mg/kg de méthylprednisolone), associée d'emblée à l'azathioprine qui est l'immunosuppresseur de première intention dans les formes peu à modérément sévères.

Les atteintes très sévères justifient quant à elles l'administration de bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j, associée à des bolus de cyclophosphamide sur le même schéma que les

vascularites nécrosantes (0,6 g/m² à J1, J15 et J28, puis 0,7 g/m² toutes les trois semaines pour totaliser 6 bolus) avec relais par l'azathioprine. La durée totale de traitement n'est pas codifiée, mais il semble qu'une durée d'au moins 24 mois soit nécessaire.

Parmi les alternatives thérapeutiques disponibles, les anti-TNF- α se sont imposés comme des agents majeurs de deuxième ligne en association aux traitements conventionnels. Selon les atteintes d'organe, la ciclosporine et l'interféron- α sont également possibles.

Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

Le traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada repose sur la corticothérapie seule en première intention, à fortes doses initialement avec réalisation de bolus de méthylprednisolone puis, en relais, par une corticothérapie orale en décroissance progressive. En cas de cortico-dépendance avec rebond précoce à la décroissance de la corticothérapie, ou d'emblée en cas d'atteinte très sévère, un immunosuppresseur peut être associé aux corticoïdes (le plus souvent l'azathioprine).

Ophtalmie sympathique

Comme la maladie de Behçet, l'ophtalmie sympathique justifie une prise en charge agressive reposant sur une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j (parfois précédée de bolus de méthylprednisolone), toujours associée d'emblée à un immunosuppresseur (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide).

Choriorétinopathie de Birdshot

Le traitement des formes sévères et actives de maladie de Birdshot repose sur la corticothérapie à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j initialement, associée soit au mycophénolate mofétil (2 g/j) soit à la ciclosporine (3 mg/kg/j), souvent renforcée par des injections locales de corticoïdes.

Références

- Brézin AP. Uvéites. *Presse Med.* 2012;41(1):10-20.
- Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16(2):309-22.
- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):61-70.
- Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, Dick AD. Clinical review: Anti-TNF α therapies in uveitis: perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(6):403-14.
- Hatemi G, Silman A, Bang D *et al*; EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-62.
- Monnet D, Brézin AP. Birdshot chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(6):545-50.