Traitement systémique des uvéites : ce qu'il faut savoir

Grégory Pugnet[1,2], Vincent Gualino[3], Pricille Olle[3], Vincent Soler[2,3]

Le traitement systémique des uvéites non infectieuses sévères et/ou réfractaires repose encore de nos jours sur la corticothérapie [1]. Les formes réfractaires à une corticothérapie systémique, ou associées à une cortico-dépendance de haut niveau, nécessitent une stratégie d'épargne et l'adjonction d'un médicament immunosuppresseur, encore habituellement en 2e ligne, ou une biothérapie. Ce seuil de cortico-dépendance est défini à 10 mg/j d'équivalent prednisone [2]. Le choix de ces médicaments sera guidé par la gravité de l'atteinte oculaire, la maladie sous-jacente, le patient et ses comorbidités, la disponibilité du médicament et son prix [1].

Un traitement systémique est souvent systématique dans certaines maladies comme la maladie de Behçet ou la chorïorétinité de Birdshot. Le recours à un médicament d'épargne peut également être justifié par la survenue d'effets indésirables liés à la corticothérapie.

Corticoïdes, immunosuppresseurs et interférons

Les corticostéroïdes ont une action inhibitrice sur les réponses immunitaires adaptatives, médiée par les lymphocytes T et B, ainsi que sur les réponses immunitaires innées au travers de l'inhibition des fonctions effectrices phagocytaires. Ce sont ces actions qui justifient la place centrale de ces médicaments dans la prise en charge de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires comme les uvéites [3]. Ils ne sont toutefois pas dénués d'effets indésirables, notamment suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, troubles métaboliques, augmentation du risque d'infection, troubles neuropsychologiques, musculaires ou osseux [4]. Ils peuvent s'administrer par voie intraveineuse, en bolus, soit réservés aux formes sévères d'uvéite ou de névrite optique ou en délivrance per os, environ 1 mg/kg/j suivis d'une décroissance progressive.

Le méthotrexate (Novatrex®, Imeth®, Metoject®) est un agent anti-métabolique qui inhibe la voie des folates. Il s'agit de l'immunosuppresseur de référence, utilisé au cours de la sarcoïdose ou de l'arthrite juvénile idiopathique. Le méthotrexate reste toutefois une option thérapeutique dans la maladie de Behçet, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ou les uvéites non infectieuses idiopathiques [5].

L'azathioprine (Imurel®), qui est un analogue des purines, est l'immunosuppresseur de référence pour le traitement des uvéites de la maladie de Behçet et il est également utilisé dans les uvéites intermédiaires [6].

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic®) est un agent anti-métabolique qui a sa place dans le VKH ou la maladie de Birdshot ainsi que les uvéites non infectieuses idiopathiques [7].

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un alkylant exerçant un effet immunosuppresseur large à la fois sur les lymphocytes T et B. Cette molécule est utilisée dans diverses formes d'uvéites sévères engageant le pronostic visuel [8].

Enfin, la cyclosporine (Neoral®) de moins en moins utilisée garde, par son action immunosuppressive spécifique sur le lymphocyte T sa place dans le traitement des uvéites idiopathiques, de la maladie de Behçet et de la maladie de Birdshot (pour certains auteurs, il reste encore l'immunosuppresseur de référence) [9].

Les interférons (Roferon®) sont des glycoprotéines de bas poids moléculaire possédant des propriétés anti-prolifératives, pro ou anti-apoptotiques et immuno-modulatrices. Ce médicament a été essentiellement utilisé, avec succès, dans les formes modérées à sévères d'atteinte ophtalmologique de la maladie de Behçet [10,11].

1. Service de Médecine Interne, CHU Toulouse, Toulouse ; 2. Université Toulouse III, Toulouse ; 3. Service d'Ophtalmologie, CHU Toulouse, Toulouse

Les anti-TNF alpha

Malgré les traitements immunosuppresseurs actuellement disponibles, encore 10% des uvéites sévères sont responsables de cécité, et 30% seront corticodépendantes ou réfractaires [12,13]. Dans ce contexte, il était important de développer d'autres alternatives thérapeutiques comme les anti-TNF alpha (anti-TNFα).

Les anti-TNFα sont des médicaments issus de la biothérapie (aussi appelés biomédicaments ou des biosimilaires par rapport à un anti-TNFα de référence) qui ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de maladies inflammatoires chroniques, graves et invalidantes comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis sévère et sa forme rhumatismale, l'arthrite juvénile idiopathique ainsi que certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Le TNFα est une cytokine possédant un rôle majeur dans la régulation des fonctions des cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce TNFα est sécrété par les monocytes/macrophages et les lymphocytes. Son rôle est central dans la physiopathologie des inflammations intraoculaires [14].

À l'heure actuelle, il existe plusieurs médicaments anti-TNFα qui se distinguent par des modes d'action différents : les anticorps monoclonaux, représentés par l'adalimumab (Humira®) (seul anti-TNF ayant l'AMM dans les uvéites non infectieuses intermédiaires postérieures ou panuvéites), l'infliximab, le golimumab et le certolizumab et des récepteurs solubles : l'étanercept.

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNFα. Ces biomédicaments diminuent le TNFα sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation régionale et donc contrôler ces pathologies [15].

Ces anticorps monoclonaux permettent de neutraliser le TNFα soit en le neutralisant directement (c'est le cas des anticorps monoclonaux), soit en mimant sa cible le récepteur TNFR II (c'est le cas de l'étanercept).

Deux essais de grande ampleur, VISUAL I et VISUAL II, viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* et le *Lancet*. Ces 2 essais internationaux multicentriques, randomisés, contrôlés contre placebo, évaluaient l'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab comme traitement de maintenance chez les patients nécessitant de fortes doses de corticoïdes dans un contexte d'uvéite active, non infectieuse, postérieure intermédiaire ou panuvéite (VISUAL I) et chez des patients porteurs d'une uvéite non active, non infectieuse, postérieure intermédiaire ou panuvéite cortico-dépendante (VISUAL II) [16,17].

Les patients étaient randomisés dans 2 bras, le premier recevant de l'adalimumab, dose de charge 80 mg semaine 0, puis 40 mg semaine 1, puis 40 mg toutes les 2 semaines, versus placebo, avec une décroissance standardisée de la cortisone pour un arrêt à la 15e semaine.

217 patients ont été inclus dans la première étude, représentés par 45% de panuvéites, 33% d'uvéites postérieures et 22% d'uvéites intermédiaires, principalement des uvéites idiopathiques, des maladies de Birdshot, des VKH, des sarcoïdoses, des Behçet.

Dans le bras adalimumab, le risque de rechute était diminué de 50% par rapport au placebo et les 4 composantes du critère de rechute étaient significatives à savoir la diminution du Tyndall cellulaire en chambre antérieure, la hyalite, une meilleure acuité visuelle corrigée et pas de nouvelle lésion inflammatoire intraoculaire (VISUAL I). Ce médicament n'est pas dénué d'effets indésirables. Des effets indésirables graves ont été rapportés dans 14% du groupe placebo et 29% du groupe adalimumab. En cas d'uvéite inactive cortico-dépendante, l'adalimumab diminue le risque de rechute de 43% par rapport au groupe placebo, avec un profil d'effets indésirables identique (VISUAL II).

Les essais VISUAL I et II ont permis le dépôt d'AMM de l'adalimumab pour « le traitement des uvéites non infectieuses, intermédiaires postérieures et panuvéites chez des patients adultes ayant eu une réponse inadéquate aux corticoïdes et chez les patients ayant besoin d'une épargne cortisonique ou chez lesquels un traitement par corticoïde est inapproprié » (obtention d'AMM européenne le 24/06/16).

Une étude française rétrospective menée entre 2001 et 2013 a évalué la réponse aux anti-TNFα, l'adalimumab (s.c.) et l'infliximab (i.v.), dans les uvéites non infectieuses réfractaires et a, dans un 2e temps, comparé l'efficacité et le profil de sécurité de l'adalimumab par rapport à l'infliximab. 160 patients ont été inclus et l'utilisation d'un anti-TNFα permet d'atteindre un taux de réponse globale au traitement élevé, mesuré à 95% à 24 mois avec une épargne cortisonique significative de 50% à 6 mois. Quand les auteurs ont comparé l'adalimumab et l'infliximab, il n'y avait pas de différence significative entre l'efficacité et le profil de sécurité de ces 2 molécules.

La tolérance générale des anti-TNFα est bonne mais ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment un risque infectieux accru, en particulier la tuberculose ou d'autres infections opportunistes. D'autres effets indésirables liés à l'immunodépression peuvent survenir de manière plus rare. Il existe quelques

précautions à leur emploi et la prescription est sous-tendue par un bilan pré-thérapeutique recherchant une infection évolutive, une tuberculose latente. Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations avant de prescrire ce type de médicament et le site du Club Rhumatismes et Inflammations a édité en accès libre de nombreuses fiches détaillant ces précautions d'emploi dans différentes situations et les différents risques, il est facile de s'y référer (www.cri-net.com).

Autres biothérapies et perspectives

D'autres biothérapies peuvent également être envisagées après échec des anti-TNFα, comme les anti-IL6, anti-IL1 ou anti-CD20. L'*evidence base medicine* sous tendant l'utilisation de ces autres biothérapies est moins abondante et va de la simple observation à l'étude rétrospective rapportant des petites séries de cas [18,19].

Le tocilizumab bloque la liaison de l'IL6, cytokine pro-inflammatoire pléiotrope impliquée dans la réponse immune, avec ses récepteurs membranaires et solubles et antagonise ainsi son action. Le tocilizumab a obtenu l'AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère et pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique. En dehors de ces deux pathologies, plusieurs études rétrospectives ou ouvertes ont montré l'efficacité du tocilizumab dans le traitement d'uvéites réfractaires aux anti-TNFα notamment dans l'arthrite juvénile idiopathique [20,21].

L'anakinra est un antagoniste soluble de l'IL1Ra tandis que le canakinumab et le gévokizumab sont des anti-IL1. Une étude pilote, portant sur sept patients présentant une uvéite postérieure sévère ou panuvéite ou une vascularite rétinienne réfractaire, et utilisant le gévokizumab en injection unique a montré une amélioration rapide de l'inflammation intraoculaire [22].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Quelques études ont montré l'intérêt du rituximab pour le traitement des atteintes oculaires inflammatoires réfractaires d'arthrite juvénile idiopathique ou polyarthrite rhumatoïde , après échec d'un ou plusieurs immunosuppresseurs et des anti-TNFα, en termes de contrôle de l'inflammation et d'épargne cortisonique [23].

Conclusion

La gravité potentielle de ces uvéites et leur trop fréquente cortico-dépendance ou cortico-résistance rend indispensable le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui impliquent de plus en plus les biomédicaments. Les anti-TNFα ont maintenant fait la preuve de leur efficacité dans cette indication avec un niveau de preuve suffisant leur permettant pour l'un d'entre eux d'obtenir l'AMM. Les anti-TNFα vont permettre de changer complètement le pronostic visuel de ces uvéites et de diminuer considérablement les complications sévères liées à l'exposition prolongée aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs. D'autres biomédicaments semblent pouvoir bientôt compléter ce nouvel arsenal thérapeutique des uvéites sévères, notamment le tocilizumab. Toutefois, des essais prospectifs randomisés sont encore nécessaires pour évaluer leur efficacité et leur profil de sécurité à long terme avant de recommander leur large utilisation.

Références bibliographiques

[1] Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT *et al.* The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. Surv Ophthalmol. 2016;61(1):1-17.

[2] Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN *et al.* Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):492-513.

[3] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med. 2005;353(16):1711-23.

[4] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002;96(1):23-43.

[5] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL *et al.* Methotrexate for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2009;116(11):2188-98.

[6] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL *et al.* Azathioprine for ocular inflammatory diseases. Am J Ophthalmol. 2009;148(4):500-9.

[7] Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS *et al.* Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. Am J Ophthalmol. 2010;149(3):423-32.

[8] Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S *et al.* Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2010;117(2):356-65.

[9] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E *et al.* Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. Ophthalmology. 2010;117(3):576-84.

[10] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C *et al.* Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. Br J Ophthalmol. 2007;91(3):335-9.

[11] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G *et al.* Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis

associated with Behçet disease. Am J Ophthalmol. 2008;146(6):837-44.

[12] Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. Int Ophthalmol. 1990;14(5-6):303-8.

[13] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P *et al*. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. Br J Ophthalmol. 2004;88(9):1159-62.

[14] Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). Prog Retin Eye Res. 2004;23(6):617-37.

[15] Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. Cytokine. 2006;33(4):231-7.

[16] Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD *et al*. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med. 2016;375(10):932-43.

[17] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD *et al*. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2016;388(10050):1183-92.

[18] Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B *et al*. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. Autoimmun Rev. 2013;12(7):774-83.

[19] Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P. [Biologics in uveitis]. Rev Med Interne. 2015;36(2):107-16.

[20] Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J *et al*. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol. 2016;43(12):2183-8.

[21] Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI *et al*. Anti-Interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):668-75.

[22] Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L *et al*. Interleukin-1β-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. Ann Rheum Dis. 2012;71(4):563-6.

[23] Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, Gattinara M *et al*. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. Autoimmun Rev. 2011;11(1):35-9.