



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

L'uvéite non infectieuse • Partie I



L'uvéite est définie comme une inflammation du tractus uvéal, l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Cependant, la rétine, le liquide de la chambre antérieure et le vitré sont souvent impliqués. Environ la moitié des cas sont idiopathiques; les causes identifiables comprennent les traumatismes, les infections et les maladies systémiques, bon nombre d'entre elles étant auto-immunes. Les symptômes comprennent une baisse de la vision, une douleur, une rougeur, une photophobie et des myodésopsies (corps flottants). Bien que le diagnostic d'uvéite soit clinique, l'identification de la cause nécessite généralement des examens. Le traitement dépend de la cause, mais comprend généralement des corticostéroïdes, topiques, périoculaires ou systémiques avec des collyres mydriatiques-cycloplégiques. D'autres immunosuppresseurs non corticostéroïdes peuvent être utilisés dans les cas graves et réfractaires d'uvéite¹.

On sait que l'uvéite est une inflammation du tractus uvéal. Les uvéites sont classées anatomiquement en :

- **L'uvéite antérieure** : localisée principalement dans le segment antérieur, comprend l'iritis (inflammation de seulement la chambre antérieure) et l'iridocyclite (inflammation de la chambre antérieure et du corps vitré antérieur);
- **Uvéite intermédiaire** : localisée dans la cavité vitréenne et/ou la pars plana (partie du corps ciliaire qui s'étend postérieurement au-delà de la jonction de l'iris et de la sclère);
- **L'uvéite postérieure** : toute forme de rétinite, de choroïdite ou d'inflammation de la papille optique;
- **Panuvéite** : inflammation impliquant des structures antérieures, intermédiaires et postérieures.

L'uvéite est également classée selon son mode d'apparition (soudaine ou insidieuse), sa durée (limitée ou persistante) et son évolution (aiguë, récurrente ou chronique).

Les causes d'uvéites antérieures comprennent

- Cause idiopathique ou post-chirurgicale (cause la plus fréquente)
- Traumatisme
- Spondylarthropathies
- Arthrite juvénile idiopathique
- Infection herpétique (virus de l'herpès simplex [HSV], virus de la varicelle et du zona [VZV], et cytomégalovirus [CMV])
- Néphrite tubulo-interstitielle et uvéite

Les causes d'uvéite intermédiaire comprennent

- Cause idiopathique (la plus courante)
- Sclérose en plaques
- Sarcoïdose
- Tuberculose
- Syphilis
- Maladie de Lyme (dans les régions endémiques)

Les causes d'uvéite postérieure (rétinite) comprennent

- Cause idiopathique (la plus courante)
- Toxoplasmose
- CMV (chez les patients immunodéprimés)
- HSV/VZV
- Sarcoïdose
- Syphilis
- Tuberculose

Les causes de la panuvéite comprennent

- Cause idiopathique (la plus courante)
- Sarcoïdose
- Tuberculose
- Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Syphilis

Il existe peu de médicaments systémiques qui entraînent une uvéite (le plus souvent antérieure). Les exemples en sont des sulfamides, les bisphosphonates (inhibiteurs de la résorption osseuse), la rifabutine et le cidofovir, de même que les inhibiteurs de point de contrôle tels que le nivolumab et l'ipilimumab¹.

OPDIVO® (nivolumab) est un médicament délivré sur ordonnance utilisé pour traiter les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'un type de cancer de la peau appelé mélanome².

L'ipilimumab, vendu sous le nom de Yervoy, est un anticorps monoclonal qui active le système immunitaire en ciblant CTLA-4, un récepteur protéique qui régule le système immunitaire³.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) peuvent reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Cependant, un mécanisme inhibiteur interrompt cette destruction. L'ipilimumab désactive ce mécanisme inhibiteur et renforce la réponse immunitaire de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

L'ipilimumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en mars 2011 pour le traitement du mélanome, du carcinome à cellules rénales (CCR), du cancer colorectal, du carcinome hépatocellulaire, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), du mésothéliome pleural malin et du cancer de l'œsophage.

L'uvéite englobe un groupe de maladies oculaires inflammatoires qui peuvent causer des dommages dévastateurs aux structures oculaires⁴. On estime qu'elle est responsable d'environ 10% des pertes visuelles ou d'environ 30 000 nouveaux cas de cécité légale aux États-Unis chaque année¹. L'uvéite touche généralement des patients dans la force de l'âge et, comme des études épidémiologiques plus récentes démontrent des taux de prévalence et d'incidence plus élevés que prévu, l'uvéite représente un fardeau important pour le système de soins de santé américain.

L'uvéite est classée en deux catégories : infectieuse et non infectieuse. L'uvéite non infectieuse peut survenir dans le cadre d'une maladie auto-immune systémique ou d'une maladie auto-immune localisée à l'œil. Les étiologies de l'uvéite non infectieuse comprennent l'uvéite antérieure associée à HLA-B27, le syndrome de l'uvéite de Fuchs, la sarcoïdose, Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), l'ophtalmie sympathique, la chorioretinopathie en tache d'oiseau, la choroïdite multifocale, la choroïdite serpiginieuse et la maladie de Behçet.

Les uvéites non infectieuses représentent la majorité des cas d'uvéite (67-90%) dans les pays développés⁵⁻⁷. La plupart des études épidémiologiques antérieures combinent les étiologies infectieuses et non infectieuses. Bien que les facteurs de risque des uvéites infectieuses et non infectieuses puissent se chevaucher, les causes de l'inflammation sont intrinsèquement différentes et nécessitent des approches de prise en charge différentes.

Incidence et prévalence aux États-Unis

Aux États-Unis, une seule étude répondait spécifiquement à nos critères de recherche concernant la prévalence de l'uvéite non infectieuse de l'adulte. Thorne et coll. ont utilisé une base de données de demandes de remboursement de frais médicaux de près de 4 millions de patients aux États-Unis et ont montré que la prévalence de l'uvéite non infectieuse de l'adulte était de 121 pour 100 000 personnes. Compte tenu de la méthodologie de l'étude, Thorne et coll. n'ont pas été en mesure d'évaluer l'incidence de l'uvéite non infectieuse⁶.

Au cours des 50 dernières années, trois grandes études épidémiologiques de l'uvéite basées sur la population ont été réalisées aux États-Unis. Elles portaient sur les causes infectieuses de l'uvéite, telles que l'herpès, l'histoplasmosse, la toxoplasmose, la tuberculose, la neuroretinite à bartonella et le VIH/SIDA^{5,8,9}. Deux études proviennent du système de santé Kaiser Permanente : l'une à Hawaï (Pacific Ocular Inflammation Study) et l'autre en Californie du Nord (Northern California Epidemiology of Uveitis Study).

L'étude Pacific Ocular Inflammation Study a révélé une incidence annuelle d'uvéïte de 24,9, tandis que l'étude Northern California a révélé une incidence de 52,4 cas d'uvéïte pour 100 000 personnes-années^{5, 8}. La troisième étude, réalisée par la Pacific Northwest Veterans Administration (VA), a révélé que l'incidence annuelle de l'uvéïte était de 25,6 pour 100 000 personnes-années⁹. Plusieurs raisons peuvent expliquer la grande variabilité de l'incidence de l'uvéïte entre ces études, notamment les caractéristiques démographiques des populations étudiées.

Si les données sur l'incidence de l'uvéïte sont utiles pour comprendre le taux de nouveaux cas au cours d'une période donnée, la prévalence de l'uvéïte peut être plus significative, car de nombreux patients atteints d'uvéïte peuvent développer une évolution chronique et/ou récurrente. L'étude de population menée en Californie du Nord a rapporté une prévalence de 114,5 pour 100 000 adultes⁵⁼⁽⁶⁾, ce qui est similaire à la prévalence rapportée par Thorne et coll. de 121 pour 100 000 personnes⁶⁼⁽⁷⁾. Cependant, il n'est pas possible de comparer directement les deux études, car l'étude de la Californie du Nord incluait des cas d'uvéïte infectieuse. Dans l'étude de la Veterans Administration, la prévalence était plus faible (69 pour 100 000 personnes), probablement en raison d'une population essentiellement masculine par rapport à d'autres études⁹⁼⁽¹³⁾. De même, la population étudiée dans l'étude Pacific Ocular Inflammation du système de santé Kaiser à Hawaï a contribué à une prévalence plus faible de l'uvéïte de 58 pour 100 000, probablement parce que les habitants des îles du Pacifique ont une prévalence plus faible de l'uvéïte par rapport à d'autres groupes raciaux/ethniques étudiés dans d'autres études basées sur la population⁸⁼⁽¹²⁾.

Bien qu'il soit adapté à chaque patient, le paradigme de traitement de l'inflammation intraoculaire implique généralement un contrôle initial rapide de l'inflammation, généralement à l'aide de corticostéroïdes systémiques ou locaux, ainsi que l'instauration concomitante ou ultérieure d'un traitement immunomodulateur à base de stéroïdes en cas d'inflammation grave nécessitant un contrôle plus poussé, ou si la maladie est connue pour être particulièrement destructrice, comme dans le cas de la granulomatose avec polyangéite (anciennement connue sous le nom de granulomatose de Wegener), de la maladie de Behçet et de la sclérite nécrosante. Une fois l'inflammation contrôlée, les corticostéroïdes systémiques sont diminués et arrêtés afin de réduire au minimum et de prévenir les effets indésirables.

Les complications les plus fréquentes comprennent

- Cataracte (secondaire au processus pathologique et/ou au traitement par corticostéroïdes);
- L'œdème maculaire cystoïde (la cause la plus fréquente de diminution de la vision en cas d'uvéïte);
- Glaucome (secondaire au processus pathologique et/ou au traitement par corticostéroïdes);
- Décollement de la rétine;
- Kératopathie en bande (dépôt de calcium en forme de bande à travers la cornée);
- Néovascularisation de la rétine, du nerf optique, ou de l'iris;

- Hypotonie (une pression intraoculaire trop faible pour soutenir la santé de l'œil).

Traitements de l'uvéïte

- Corticostéroïdes (habituellement topiques) et parfois d'autres médicaments immunosuppresseurs;
- Médicaments mydriatiques-cycloplégiques;
- Parfois, médicaments antimicrobiens;
- Parfois, traitement chirurgical.

Le traitement d'une inflammation active implique habituellement des corticostéroïdes administrés par voie topique (par exemple, acétate de prednisolone à 1%, 1 goutte toutes les heures pendant le jour en cas d'inflammation sévère) ou par injections périoculaires, accompagnés d'un médicament mydriatique-cycloplégique (par exemple, homatropine en gouttes à 2% ou 5% ou cyclopentolate à 0,5% ou 1,0% en gouttes, l'un ou l'autre médicament donné de 2 à 4 fois/jour, en fonction de la sévérité de l'uvéïte). Les antibiotiques sont utilisés pour traiter certaines uvéïtes infectieuses.

Les cas particulièrement graves ou chroniques peuvent nécessiter des corticostéroïdes systémiques ou des immunosuppresseurs systémiques non stéroïdiens. Par exemple,

- Prednisone 1 mg/kg par voie orale 1 fois/jour;
- Immunodépresseurs systémiques non stéroïdiens (par exemple, méthotrexate 15 à 25 mg par voie orale 1 fois/semaine; mycophénolate mofétil 500 mg 2 fois/jour pendant 2 semaines, suivis d'une dose d'entretien de 1 à 1,5 g par voie orale 2 fois/jour selon la tolérance; adalimumab¹⁰, dose initiale de 80 mg, suivie de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 1 à 2 semaines);
- Infliximab 5 à 10 mg/kg IV toutes les 4 semaines;

Un traitement supplémentaire pour les cas graves ou chroniques peut nécessiter une photothérapie laser, une cryothérapie trans-sclérale appliquée à la périphérie de la rétine, ou l'ablation chirurgicale du vitré (vitrectomie)¹⁰⁻¹².

Traitements

Stéroïdes, immunomodulateurs ou les deux ?

Selon les experts, il est courant de commencer par des stéroïdes. « Je dirais que dans la majorité des cas, on traite d'abord avec des stéroïdes topiques et oraux, puis, en fonction des résultats des examens de laboratoire et de la réaction du patient, et selon que la maladie risque d'être chronique ou de menacer la vision, il peut être nécessaire de passer à un agent d'épargne stéroïdienne à plus long terme », explique le Dr Henry¹³.

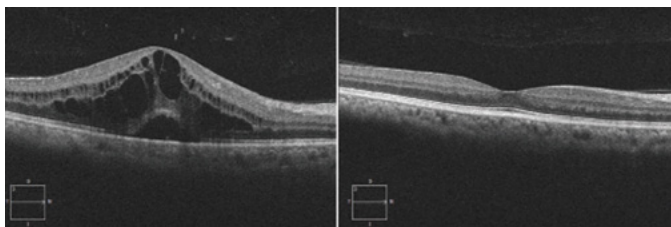
La Dre Arepalli recueille des informations lors de l'instauration des stéroïdes. « En général, je commence par des stéroïdes topiques pour deux raisons : tout d'abord, j'établis une relation avec le patient, ce qui me permet de voir comment il tolère un régime et dans quelle mesure il sera fidèle au traitement, explique-t-elle. C'est aussi un moyen facile d'arrêter si quelque chose me surprend dans le bilan et que je veux changer d'orientation. Enfin, cela m'aide à tester la façon dont le patient va réagir aux stéroïdes, par exemple s'il va développer une réaction à la pression ».

Le plus souvent, ses patients ont besoin d'un traitement par immunomodulateurs. «À Emory, je vois souvent des patients de niveau tertiaire qui n'ont pas réussi à prendre des stéroïdes topiques ou oraux, explique la Dre Arepalli. Avec ces patients, je passe souvent à l'immunosuppression ou au traitement local assez rapidement parce que je vois des signes d'inflammation incontrôlée».

Dans le cas d'une maladie agressive, une prise en charge précoce et énergique est souvent nécessaire, explique le Dr Henry. «Une erreur fréquente est de ne pas traiter suffisamment. Il faut écraser l'inflammation rapidement et la réduire de manière structurée. En réalité, les problèmes sont plus importants si l'on ne calme pas l'inflammation rapidement et qu'on la laisse s'installer, explique-t-il. Je pense que les patients finissent par aller plus mal de cette manière. Si vous les maintenez sous stéroïdes topiques pendant une longue période, il est essentiel de surveiller la pression oculaire. Si un patient répond aux stéroïdes, il faut le surveiller et le traiter également».

Le choix d'une thérapie immunomodulatrice (TIM) à long terme est une décision importante. «Quels sont les seuils qui incitent l'ophtalmologiste traitant à recommander une TIM?» demande Sam S. Dahr, MD, MS, directeur de la division Rétine du département Ruiz d'ophtalmologie et de sciences visuelles de l'école de médecine McGovern de l'Université du Texas à Houston. «En cas d'uvéïte antérieure chronique ou récurrente, la prévention des séquelles anatomiques telles que le glaucome inflammatoire, la cataracte, les synéchies postérieures progressives, les synéchies antérieures périphériques, la kératopathie en bande et l'œdème maculaire peuvent également indiquer le besoin d'une TIM. En ce qui concerne l'uvéïte intermédiaire, un œdème maculaire chronique récidivant après un traitement local par injection intravitréenne de stéroïdes est souvent l'indication d'une TIM. En cas d'uvéïte postérieure ou de panuvéïte, un œdème maculaire, une cicatrice choroïdienne, une néovascularisation choroïdienne inflammatoire, une dégénérescence rétinienne inflammatoire, une perte de champ visuel ou une vascularite rétinienne sévère peuvent être des indications d'un traitement immunomodulateur.»

«Pour répondre à la question de savoir s'il faut ou non procéder à une TIM, nous utilisons tous nos paramètres, poursuit-il. Nous utilisons notre examen oculovisuel. Nous pouvons utiliser la TCO, l'angiogramme à la fluorescéine et les champs visuels. Si nous avons le sentiment que la maladie progresse ou va progresser en raison de sa nature, nous devons alors passer à l'étape suivante et nous orienter vers une thérapie immunomodulatrice».



L'image de gauche montre un œdème maculaire uvéïtique 4+ avec une composante de liquide sous-rétinien. L'image de droite montre la résolution de l'œdème maculaire après un traitement par stéroïdes intravitréens et une thérapie immunomodulatrice¹³.

(Avec l'aimable autorisation de Sam S. Dahr, MD, MS)

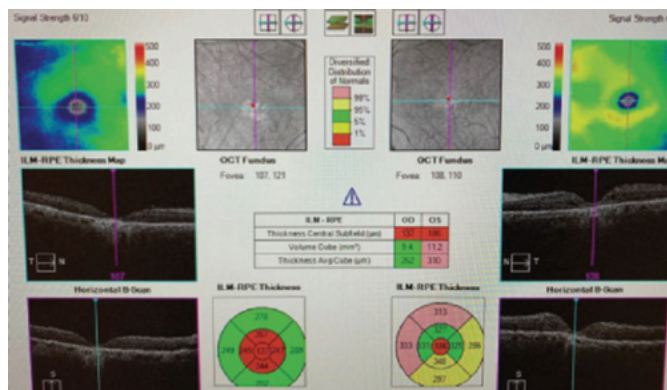
Catégorisation de l'uvéïte

«Je pense que le plus difficile est que l'uvéïte est hétérogène», explique le docteur Christopher R. Henry, spécialiste de la rétine médicale et chirurgicale exerçant à Houston. «L'uvéïte englobe des centaines d'affections oculaires différentes qui peuvent être auto-immunes, infectieuses ou masquées. Il existe un large spectre en termes de gravité de la maladie, de risque pour la vue et de stratégies de traitement. Par exemple, un problème tel qu'une uvéïte antérieure aiguë, unilatérale et isolée peut être très facile à traiter, mais une panuvéïte chronique grave et bilatérale sera probablement beaucoup plus difficile à traiter¹³.»

Le Dr Henry précise qu'il faut examiner certains facteurs clés avant de procéder au traitement. Il faut évaluer la gravité de la maladie :

- Maladie unilatérale ou bilatérale;
- Localisation anatomique: antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéïte;
- Maladie aiguë ou chronique;
- Degré d'agressivité du processus;
- Degré de perte de vision au départ;
- Probabilité d'une évolution rapide.

Dans la majorité des cas, je demande des examens de laboratoire, sauf s'il s'agit d'une uvéïte antérieure simple et isolée, pour essayer de déterminer la cause. Les examens de laboratoire seront vraiment motivés par l'aspect clinique de la maladie.



Cette femme de 58 ans présente une uvéïte intermédiaire idiopathique depuis 30 ans¹³. Sa vision est actuellement de 6/60 (20/200) bilatéralement. La patiente avait des antécédents documentés d'œdème maculaire au cours des 10 à 15 premières années de sa maladie, traité uniquement avec des stéroïdes topiques. Ce cas montre qu'un œdème maculaire insuffisamment traité peut entraîner un amincissement de la fovéa et une perte de la vision centrale.

Médicaments et essais cliniques

Pour l'instant, les gens se concentrent sur les cytokines et les récepteurs, mais il existe de nombreuses cibles potentielles pour les produits biologiques dans l'œil, notamment les molécules d'adhésion, le système du complément, les chimiokines, le stress oxydatif, les facteurs de croissance, les inflammasomes et les systèmes d'ubiquitine-protéasome. Ce domaine a le potentiel de s'épanouir réellement au cours des 10 ou 20 prochaines années.

Les anti-TNF α

Parmi les différentes classes de produits biologiques systémiques, les bloqueurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) sont les plus couramment étudiés et utilisés pour l'uvéïte: certains bloquent le TNF circulant, tandis que d'autres bloquent à la fois le TNF circulant et le TNF lié à la membrane¹⁴.

Les bloqueurs du TNF sont fabriqués à l'aide de techniques de biologie moléculaire et sont généralement des anticorps monoclonaux, ce qui signifie qu'ils sont très spécifiques dans les protéines qu'ils ciblent dans le système immunitaire. En ciblant le TNF, ils neutralisent essentiellement ce médiateur pro-inflammatoire de la cascade immunitaire. Parmi les différentes classes de produits biologiques systémiques, les bloqueurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) sont les plus couramment étudiés et utilisés pour l'uvéïte¹⁵.

La science fondamentale qui sous-tend l'utilisation des bloqueurs de TNF dans l'uvéïte est assez solide. En utilisant une souris préclinique, les chercheurs ont montré que les cellules de la rétine enflammée, les cellules microgliales de la rétine et les macrophages infiltrants, produisent du TNF et démontré comment sa neutralisation modifie la maladie.

Il est bien établi que le TNF est un facteur de l'uvéïte. Il augmente dans l'œil et le sérum des patients atteints de certains types d'uvéïtes intermédiaires et postérieures non infectieuses et de panuvéïtes, et il diminue chez les patients qui contrôlent leur maladie.

Infliximab et adalimumab. En juillet 2016, l'adalimumab (Humira) est devenu le premier et le seul médicament biologique à recevoir l'approbation de la FDA pour l'uvéïte. «Comme son nom commercial l'indique, il est fabriqué à partir de protéines humaines, explique le Dr Lee. Plus le produit biologique est humain, moins il est probable que le système immunitaire le reconnaisse comme étranger¹⁶».

L'infliximab (Remicade) est un autre inhibiteur du TNF plus couramment utilisé pour l'uvéïte. Il s'agit d'un exemple d'anticorps monoclonal modifié contenant des protéines étrangères provenant de plusieurs espèces, une chimère entre une protéine humaine et une protéine de souris¹⁷.

Les biothérapies utilisées dans le traitement des uvéïtes non infectieuses incluent l'interféron (IFN), les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), ainsi que les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion (anti-TNF α , anakinra, tocilizumab, rituximab). L'IFN permet d'induire une rémission prolongée, se maintenant après l'arrêt du traitement, chez 20 à 40% des patients. Les effets secondaires (syndrome pseudo-grippal, effets psychiatriques) limitent son utilisation. Les anti-TNF α (infliximab, adalimumab) représentent une alternative thérapeutique attractive dans les uvéïtes sévères résistantes aux immunosuppresseurs, en particulier dans la maladie de Behçet.

Ils sont efficaces la plupart du temps (> 90% des cas), et rapidement, mais leur action est souvent suspensive. Les anti-TNF α sont utilisés de façon prolongée ou dans l'attente de l'efficacité d'un autre immunosuppresseur, une fois l'inflammation oculaire contrôlée. Les IgIV sont utilisées dans la maladie de Birdshot. Leur tolérance est bonne, mais leur efficacité est transitoire. Le rituximab a montré son efficacité dans quelques observations d'inflammations oculaires variées (uvéïtes, sclérites et pseudo-tumeurs inflammatoires associées à la granulomatose avec polyangéïte) ainsi que dans la pemphigoïde cicatricielle. Le risque d'infection limite son utilisation dans les maladies résistantes aux traitements conventionnels¹⁸.

L'anakinra (anti-IL1 β) a montré des résultats intéressants en termes d'efficacité dans une petite étude ouverte sur la maladie de Behçet. Sa sécurité d'utilisation est bonne et son court délai d'action peut être intéressant pour le traitement des uvéïtes sévères.

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain (IgG1) dirigé contre l'interleukine 1 β ¹⁹. Il a été utilisé avec succès dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) à début systémique, la maladie de Behçet réfractaire et la fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine. Des données préliminaires suggèrent l'efficacité du canakinumab pour les maladies oculaires réfractaires chez les patients atteints du syndrome de Blau²⁰, du syndrome de Behçet juvénile²¹ et du syndrome cutané et articulaire neurologique infantile chronique²².

La présence d'une uvéïte est associée à une réponse soutenue aux inhibiteurs de l'interleukine (IL)-1, l'anakinra et le canakinumab, dans la maladie de Behçet

Objectif: Identifier les facteurs associés à une réponse durable à l'inhibition de l'interleukine (IL)-1 parmi les données démographiques, cliniques et thérapeutiques chez les patients atteints de la maladie de Behçet (MB)^{23, 24}.

Méthodes: Des patients atteints de la maladie de Behçet et traités par anakinra ou canakinumab ont été recrutés. Ils ont été divisés en deux groupes en fonction de la réponse clinique: le groupe 1 comprenait les sujets ayant suivi le traitement pendant au moins 52 semaines et n'ayant pas présenté d'inefficacité secondaire au cours de la première année de suivi; les autres patients ont été inclus dans le groupe 2. Les données démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été analysées afin d'identifier les différences significatives entre les groupes.

Résultats: Dix-huit patients ont été inclus dans le groupe 1 et 18 patients dans le groupe 2. Une meilleure réponse aux inhibiteurs de l'IL-1 était significativement plus fréquente chez les patients atteints d'uvéïte liée à la MB ($p = 0,006$) et chez les patients dont la maladie durait depuis plus longtemps ($p = 0,03$).

Conclusion: Le blocage de l'IL-1 est efficace dans la maladie de Crohn, en particulier dans le sous-groupe de patients présentant une atteinte oculaire et chez ceux dont la maladie dure depuis longtemps.

Inhibition de l'interleukine (IL)-1 par l'anakinra et le canakinumab dans l'uvéite liée à la maladie de Behçet: étude observationnelle rétrospective multicentrique

Cette étude visait à évaluer le rôle des inhibiteurs de l'interleukine (IL)-1, de l'anakinra (ANA) et du canakinumab (CAN) dans le traitement de l'uvéite liée à la maladie de Behçet (MB). Une étude observationnelle rétrospective multicentrique a porté sur 19 patients consécutifs atteints de la maladie de Behçet (31 yeux atteints) ayant reçu un traitement par des agents anti-IL-125.

Les données ont été analysées au début de l'étude, puis après 3 et 12 mois. Le critère d'évaluation principal est la réduction des poussées inflammatoires oculaires (OIF). Les critères d'évaluation secondaires sont l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), la réduction de l'épaisseur maculaire définie par tomographie par cohérence optique (TCO) et de la vascularite évaluée par angiographie à la fluorescéine (AF), l'évaluation des différences statistiquement significatives entre les patients traités par des inhibiteurs de l'IL-1 en monothérapie, les sujets également traités par des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) et/ou des corticostéroïdes, ainsi qu'entre les patients traités par des inhibiteurs de l'IL-1 en tant que traitement biologique de première ligne et ceux précédemment traités par des inhibiteurs du TNF- α . À 12 mois, les OIF ont diminué de manière significative, passant de 200 épisodes/100 patients/an à 48,87 épisodes/100 patients/an ($p < 0,0001$).

La fréquence des vascularites rétinienne évaluées par AF a significativement diminué entre le début de l'étude et les visites de suivi à 3 et 12 mois ($p < 0,0001$ et $p = 0,001$, respectivement). Le taux d'OIF était significativement plus élevé chez les patients traités en association avec des ARMM (81,8 épisodes/100 patients/an) que chez les patients traités par des inhibiteurs de l'IL-1 en monothérapie (0,0 épisode/100 patients/an) ($p = 0,03$). Aucune différence n'a été relevée en fonction de l'utilisation de corticostéroïdes et entre les patients traités par des inhibiteurs de l'IL-1 en première ou en deuxième intention. La dose de corticoïdes a été significativement réduite lors de la visite à 12 mois par rapport au début de l'étude ($p = 0,02$). Le traitement par inhibiteurs de l'IL-1 est efficace dans la prise en charge de l'uvéite liée à la MB et permet un contrôle à long terme de l'inflammation oculaire dans les cas réfractaires et durables.

Autres options. D'autres bloqueurs du TNF tels que le golimumab (Simponi) et le certolizumab (Cimzia) ont été utilisés beaucoup moins fréquemment, a déclaré la Dre Sen: «Ils ne sont pas nécessairement moins efficaces. Nous ne disposons tout simplement pas de suffisamment de données à leur sujet. Les médecins peuvent envisager de faire passer leurs patients à l'un de ces médicaments s'ils ont des problèmes avec l'adalimumab ou l'infliximab¹³.»

L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé et présente donc moins d'effets indésirables que l'infliximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique. Il est administré par voie sous cutanée à raison de 40 mg toutes les 2 semaines. Dans le cas de l'uvéite, seuls l'adalimumab et l'infliximab sont utilisés. L'éta-nercept semble moins efficace en raison d'une plus faible pénétration oculaire et n'est pas recommandé dans cette indication.

Le golimumab est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 50 mg toutes les quatre semaines, et sa voie d'administration ainsi que son délai d'administration sont de grands avantages par rapport aux autres anti-TNF²².

Traitement des uvéites par biothérapies: n'oublions pas le certolizumab pégol

Les biothérapies, notamment les anti-TNF alpha, ont pris une place très importante dans le traitement des uvéites sévères non infectieuses, essentiellement l'infliximab et l'adalimumab. L'utilisation du certolizumab pégol (CTZ) est plus confidentielle dans la littérature^{26, 27}.

Patients et méthodes: Nous rapportons ici une série de 11 patients traités avec le certolizumab pégol. Il s'agissait de 7 femmes et 4 hommes: 3 panuvéites (avec respectivement contexte de psoriasis, maladie de Behçet, Vogt Koyanagi Harada) et 8 uvéites antérieures aiguës récidivantes (une arthrite chronique juvénile, un Crohn et 6 spondylarthrites ankylosantes). La durée moyenne d'évolution de la maladie causale est de 6,2 ans (extrêmes 1-30). L'âge moyen au moment de la mise en route du CTZ est de 34,3 ans (extrêmes 23-70). Sept patients avaient reçu préalablement de la colchicine, 8 du méthotrexate, 1 de l'azathioprine, 1 du mycophénolate, 1 de l'interféron, 1 de l'adalimumab.

Ces traitements se sont avérés insuffisamment efficaces ou inefficaces, ou mal tolérés (hépatite sous azathioprine, syndrome lupique sous adalimumab). Dans ce contexte, le CTZ a été introduit à la dose de 200 mg tous les 15 jours en SC avec une première injection de 200 mg x 2. La durée moyenne de traitement par CTZ est de 12 mois (extrêmes 6-48).

Résultats: Tous les patients sont à l'heure actuelle encore sous CTZ, sauf la plus âgée (70 ans) pour laquelle un doute sur une insuffisance cardiaque n'existant pas antérieurement a fait stopper le CTZ. Une seule patiente est encore à l'heure actuelle sous 5 mg de prednisonne par jour. L'évolution ophtalmologique est favorable chez tous les patients, avec amélioration d'au moins deux points de l'acuité visuelle, absence de nouvelle poussée, absence d'atteinte intermédiaire et postérieure chez les patients concernés, stabilité de la maladie causale. Les résultats dans notre série, comme dans ceux de la littérature, sont donc encourageants.

Discussion: Le CTZ pégol est la «petite dernière» des biothérapies non bio similaires dirigées contre le TNF, ce qui explique pourquoi le nombre de patients avec uvéite sévère non infectieuse traités par cet anti-TNF est plus faible et le nombre de séries de la littérature moins importants qu'avec l'infliximab ou l'adalimumab. Une série espagnole publiée à l'American College of Rheumatology à Washington en 2016 en souligne l'intérêt potentiel puisque 22 patients réfractaires à d'autres anti-TNF se voient contrôlés par le CTZ. Dans cette série, seuls deux patients ne répondent pas au switch thérapeutique proposé et nécessitent un passage au tocilizumab.

Conclusion: Le CTZ pégol est une arme thérapeutique supplémentaire des uvéites sévères non infectieuses. Sa place dans le catalogue thérapeutique disponible reste à évaluer à une plus grande échelle.



BIRDSHOT. Ce patient de 42 ans présentait une choro-rétinopathie en tache d'oiseau et un œdème maculaire cystoïde. Cette image a été publiée à l'origine dans la banque d'images de la rétine de l'ASRS. Pauline T. Merrill, MD, et John Pollack. BSC CME OS. Banque d'images de la rétine. 2012

En règle générale, beaucoup commencent par des stéroïdes, puis ajoutent un immunosuppresseur traditionnel tel qu'un antimétabolite, souvent le mycophénolate mofétil, ou un inhibiteur des lymphocytes T, comme le tacrolimus ou la cyclosporine A. Mais plutôt que de passer aux agents cytotoxiques comme étape suivante ou de combiner l'inhibiteur des lymphocytes T avec un antimétabolite, ils essaieront un produit biologique si c'est faisable du point de vue du patient.

Outre l'infliximab et l'adalimumab, voici quelques-uns des médicaments qui ont été testés ou qui sont en cours de développement pour les patients atteints d'uvéïte :

Le rituximab : injecté dans l'œil pour les patients atteints de lymphome vitréo-rétinien, le rituximab est également administré par voie systémique pour traiter les patients atteints de maladie inflammatoire orbitaire et de sclérite, a déclaré la Dre Smith. Plus récemment, il a été utilisé chez des patients atteints d'uvéïte, y compris chez des enfants souffrant d'uvéïte associée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Le rituximab cible les cellules B, mais son mécanisme d'action spécifique dans l'uvéïte est mal compris, a déclaré le Dr Lee.

Les bloqueurs d'interleukine : les inhibiteurs du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) sont une alternative raisonnable pour l'uvéïte lorsque les autres médicaments échouent, a déclaré le Dr Lee, bien que les données de la littérature ne soient pas du plus haut niveau²⁸. « L'IL-6 semble être efficace pour restaurer la barrière hémato-oculaire et se débarrasser de l'œdème maculaire, mais il est moins efficace pour éradiquer les autres caractéristiques de l'inflammation ». Bien que son utilisation soit principalement étayée par des rapports de cas et de petites séries de cas, le tocilizumab (Actemra) est un bloqueur de l'IL-6 qui semble prometteur, a déclaré la Dre Thorne, et il est actuellement évalué dans le cadre de l'essai clinique multicentrique STOP-UVEITIS.

Les inhibiteurs de l'interleukine 6 constituent une nouvelle frontière dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse. « Les anticorps contre l'IL-6, comme le tocilizumab, sont relativement nouveaux, poursuit la Dre Arepalli. J'ai obtenu de très bons résultats chez certains patients, en particulier ceux qui souffrent d'uvéïte postérieure et d'œdème maculaire uvéïtique. Nous disposons également d'études portant sur l'administration intravitréenne d'IL-6, telles que DOVETAIL, une étude de phase I, qui a donné des résultats positifs. »

Les résultats préliminaires de l'étude de phase I DOVETAIL ont montré que l'injection de RG6179 entraînait une amélioration de la vision et de l'épaisseur de la rétine dans toutes les cohortes de dosage, et qu'elle était bien tolérée²⁸.

En ce qui concerne les futures thérapies à surveiller, la Dre Arepalli estime que l'IL-6 est la plus prometteuse à l'heure actuelle. « DOVETAIL a montré une réduction significative de l'œdème maculaire uvéïtique par administration intraoculaire, explique-t-elle. Traditionnellement, le traitement intravitréen de l'œdème maculaire uvéïtique nécessite des stéroïdes, ce qui offre la possibilité d'un traitement local sans stéroïdes »²⁹.

Le gevokizumab, un inhibiteur de l'IL-1, semblait initialement encourageant, mais n'a pas atteint les critères d'évaluation primaires dans les grands essais cliniques, a déclaré la Dre Smith.

Le daclizumab (Zinbryta), qui cible le récepteur de l'IL-2 et a montré des résultats prometteurs dans de petits essais cliniques chez des patients atteints d'uvéïte, a été retiré temporairement du marché en raison d'une faible demande, mais il est maintenant de nouveau disponible hors étiquette, a déclaré la Dre Sen.

Les ophtalmologistes ont acquis une connaissance anecdotique des produits biologiques et ont commencé à les tester après leur utilisation en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie, a déclaré le Dr Dunn. Cependant, l'expérience directe de l'ophtalmologie avec les médicaments biologiques pour l'uvéïte est limitée à environ 15 ans, a déclaré Justine R. Smith, FRANZCO, Ph. D, à l'Université Flinders d'Adélaïde, en Australie du Sud. « Si j'avais une uvéïte et que ma maladie répondait bien au méthotrexate, est-ce que je voudrais prendre un médicament biologique ? Non, je voudrais prendre du méthotrexate, que nous avons depuis bien plus longtemps. Nous connaissons très bien son profil d'effets secondaires et il est beaucoup moins cher³⁰. »

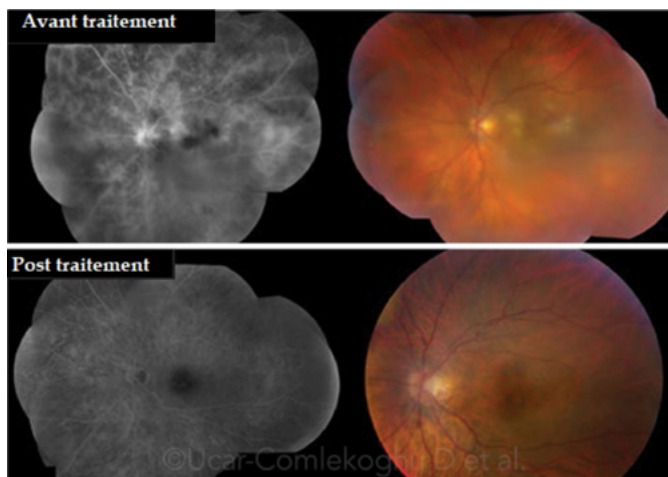
« Les produits biologiques offrent l'avantage d'une thérapie plus ciblée, a déclaré la Dre Thorne, mais l'uvéïte englobe au moins 30 syndromes différents, et beaucoup de ces maladies sont indifférenciées, sans cause définissable connue ni mécanisme spécifique. »

Des progrès sont réalisés dans la compréhension des voies inflammatoires impliquées dans l'uvéïte, a déclaré le Dr Dunn. « Mais nous avons encore tendance à penser qu'il s'agit d'un processus linéaire qui peut être complètement court-circuité par un seul médicament. Cependant, il arrive que nous bloquions une voie et que la nature trouve un moyen de la contourner en suivant une autre voie inflammatoire. Nous savons depuis longtemps qu'il en va de même pour d'autres maladies telles que l'asthme. »

Les corticostéroïdes sont depuis longtemps un pilier du traitement de l'uvéïte non infectieuse. Cependant, lorsque les corticostéroïdes sont utilisés pendant de nombreuses années, il existe une réelle inquiétude quant au développement d'un déséquilibre dans l'équation bénéfice/risque, a déclaré Richard Lee, MRCOphth, Ph. D, au National Institute for Health Research Moorfields Biomedical Research Centre à Londres. « Avec une pléthore d'effets nocifs associés, dont le diabète sucré et l'hypertension artérielle, la prednisone est le croque-mitaine de la communauté médicale³¹. »


Les médecins doivent évaluer les effets secondaires d'une thérapie stéroïdienne orale à long terme par rapport aux risques biologiques, principalement l'infection, a ajouté le Dr Dunn. Malgré leur potentiel d'effets secondaires, les immunosuppresseurs ont un meilleur profil à long terme que la prednisone à des doses de 10 mg par jour.

On pourrait cependant affirmer que les effets secondaires des médicaments biologiques sont pires chez certains patients atteints d'uvéïte que chez les patients souffrant de maladies systémiques, a déclaré la Dre Smith. « Cela peut s'expliquer par le fait que l'on bloque une trop grande quantité d'une substance qui est également nécessaire au fonctionnement normal du système immunitaire. En revanche, les patients atteints d'une maladie inflammatoire systémique peuvent conserver une quantité suffisante [de la substance ciblée] après le traitement parce qu'ils ont commencé avec des niveaux plus élevés », a-t-elle ajouté³.



BEHÇET. Ce patient de 30 ans souffrait d'une rétinite maculaire et d'une vascularite (images du haut). Il a répondu favorablement aux perfusions d'infliximab et la rétinite et les fuites vasculaires ont disparu (images du bas).

Les cliniciens n'associent généralement pas deux médicaments biologiques, en raison d'un risque d'infection plus élevé. « Avec ce type d'association, un essai a révélé une augmentation significative des infections sans augmentation significative de l'efficacité », a déclaré la Dre Sen. Mais l'association de médicaments biologiques avec des médicaments non biologiques est courante, a-t-elle ajouté. Ainsi, un patient peut prendre un bloqueur du TNF et un antimétabolite (par exemple, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil) ou un inhibiteur des lymphocytes T (comme la cyclosporine ou le tacrolimus). Dans de rares cas, des médicaments tels que le rituximab (Rituxin) et des agents alkylants tels que le cyclophosphamide ont également été associés. Les inhibiteurs du TNF ne sont généralement pas associés à d'autres médicaments biologiques³².

Quel est l'avantage d'associer des médicaments biologiques au mycophénolate mofétil, par exemple ? Y a-t-il un effet additif, les deux médicaments contrôlant la réponse immunitaire anormale ? Ou bien le mycophénolate mofétil empêche-t-il la production d'anticorps par le système immunitaire de l'hôte, ce qui neutralise le médicament ? Il est probable que ce soit les deux, a déclaré le Dr Lee. 



ATTENTION. Les inhibiteurs du TNF peuvent réactiver une infection chez les patients atteints de certaines maladies, notamment la tuberculose et l'hépatite. Par conséquent, les patients comme celui-ci (dont l'uvéïte granulomateuse était liée à la tuberculose) doivent d'abord être traités pour la maladie sous-jacente, et il ne doit y avoir aucun signe d'infection active. Université de l'Iowa.

• • • • •

RÉFÉRENCES

1. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-oculaires/uv%C3%A9ite-et-troubles-associ%C3%A9s/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-uv%C3%A9ites>
2. <https://www.opdivo.com/>
3. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ipilimumab>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455042/>
5. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. (2004) 111:491-500; discussion 500. 10.1016/j.ophtha.2003.06.014
6. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of noninfectious uveitis in the united states: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol*. (2016) 134:1237-45. 10.1001/jamaophthalmol.2016.3229

7. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, *et al.* Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine.* (2001) 80:263-70. 10.1097/00005792-200107000-00005
8. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker J V, Vinoya AC, *et al.* Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol.* (2013) 131:1405-12. 10.1001/jamaophthalmol.2013.4237 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol.* (2008) 146:890-6.e8. 10.1016/j.ajo.2008.09.014
10. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, *et al.* Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 8;375(10):932-43, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
11. Lee J, Koreishi AF, Zumpf KB, *et al.* Success of weekly adalimumab in refractory ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* S0161-6420(20)30333-X, 2020. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.009
12. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, *et al.* Infliximab for the treatment of refractory noninfectious uveitis: A study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 121(1):358-364, 2014. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.019
13. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/the-toolbox-for-noninfectious-uveitis>
14. https://www.medicinesciences.org/articles/medsci/full_html/2020/08/msc200148/F3.html
15. <https://www.sfo-online.fr/revue-presse/efficacite-et-tolerance-long-terme-des-anti-tnf-alpha>
16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318300833>
17. https://www.researchgate.net/publication/284359987_Infliximab_versus_adalimumab_dans_les_uveites_severes_etude_multicentrique_francaise
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S024886631400589X?via%3Dihub>
19. <https://www.jrheum.org/content/43/7/1445>
20. Simonini G, Xu Z, Caputo R, De Libero C, Pagnini I, Pascual V, *et al.* Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:513-8.
21. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. Canakinumab in a patient with juvenile Behçet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1589-91.
22. Hirano M, Seguchi J, Yamamura M, Narita A, Okanobu H, Nishikomori R, *et al.* Successful resolution of stromal keratitis and uveitis using canakinumab in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, and articular syndrome: a case study. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015;5:34.
23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148652/>
24. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, Sota J, Orlando I, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. The Presence of Uveitis is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2): 298-304. doi: 10.1080/09273948.2018.1511810. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30148652.
25. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, Gentileschi S, Bacherini D, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Iannone F, Tosi GM, Cantarini L. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36 (1):191-197. doi: 10.1007/s10067-016-3506-4. Epub 2016
26. Misericocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. 2013;31:320-1.
27. <https://www.sciencedirect.com/journal/la-revue-de-medecine-interne/vol/38/suppl/S1>
28. Sharma S, Suhler E, Lin P, Pauly-Evers M, Willen D, Peck R, Storti F, Rauhut S, Gott T, Passemard B, Macgregor L, Haskova Z, Silverman D, Fauser S, Mesquida M. A novel intravitreal anti-IL-6 monoclonal antibody for uveitic macular edema (UME): Preliminary results from the phase 1 DOVETAIL study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023;64:8:5100.
29. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2789443>
30. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ceo.13856>
31. <https://www.aao.org/Assets/e7a0ea7d-31c4-4f07-9eff-685a60d64fce/636338245965130000/july-2017-feature-pdf>
32. https://eyewiki.aao.org/Treatment_of_Uveitis

HORAIRE D'ÉTÉ!

Veillez prendre note des heures d'ouverture de nos bureaux pour la période estivale **du 3 juin au 30 août inclusivement: lundi au jeudi de 8 h à 17 h et vendredi de 8 h à 12 h.**

L'équipe de l'AOQ vous souhaite un très bel été et de bonnes vacances!