

## Quoi de neuf en inflammation ?



→ A. SAUER  
Service d'Ophthalmologie,  
CHU de STRASBOURG.

**L**es uvéites sont des pathologies complexes représentant un challenge diagnostique et thérapeutique pour les ophtalmologistes. La prise en charge des uvéites non infectieuses repose en général sur une corticothérapie locale ou systémique. Une immunothérapie est indiquée lorsque la dose de prednisone, nécessaire au maintien du calme oculaire, dépasse 7,5 mg/jour sur plus de 3 mois. L'utilisation du méthotrexate ou des anti-TNF $\alpha$  reste les méthodes thérapeutiques classiques. Cependant, de nombreux essais ont été publiés ou sont en cours et devraient modifier profondément la prise en charge des uvéites, vers une prescription de molécule de plus en plus ciblées, permettant une épargne cortisonée durable.

>>> La prise en charge des uvéites non infectieuses semble avoir un avenir prometteur, avec de nombreux

nouveaux médicaments potentiellement efficaces dans le *pipeline*. De plus en plus de traitements locaux ou systémiques sont ainsi disponibles, et plusieurs formulations prometteuses sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Cette évolution est particulièrement remarquable car peu de nouveautés étaient apparues au cours de la dernière décennie. Les traitements standard par corticostéroïdes oraux ou topiques et les médicaments favorisant leur épargne – comme le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou la ciclosporine (développés entre les années 1960 et 2000) – restaient ainsi les molécules de référence dans les pathologies inflammatoires oculaires non infectieuses.

>>> La prise en charge des uvéites reste un challenge complexe pour chaque ophtalmologiste. La diversité des étiologies et des réponses aux thérapeutiques ont conduit à une recherche intensive pour de nouvelles immunothérapies. Ainsi, les recommandations actuelles indiquent l'ajout d'une thérapie immunomodulatrice quand l'inflammation n'est pas contrôlée avec moins de 10 mg/jour de prednisone pendant au moins 3 mois. Mais si ces recommandations limitent les effets indésirables des corticostéroïdes, elles font aussi apparaître les limites des immunothérapies classiques (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil ou ciclosporine) en termes d'efficacité et de tolérance. Ainsi, poussée aussi par une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans l'inflammation, de nouveaux agents pharmacologiques ciblant spécifiquement certaines voies de

l'inflammation ont été développés, et de nombreux résultats positifs ont été publiés au cours des derniers mois. La recherche exploite deux pistes prioritaires : l'amélioration des galéniques et le développement de nouvelles biothérapies ciblées [1].

### Modifications de galénique

Une première solution pour améliorer l'efficacité de ces traitements "classiques" a été une étude de la galénique. Le but recherché est d'augmenter la concentration de principe actif sur le site inflammatoire tout en limitant les effets indésirables systémiques et, si possible, locaux. Concernant la corticothérapie, l'utilisation des implants intraoculaires cortisonés (Ozurdex ou Retisert) s'est avérée relativement efficace mais grevée par une très lourde incidence de cataracte ou de glaucome secondaire. Une émulsion de cortisone (Difluprednate) a été testée dernièrement. L'émulsion permet une meilleure pénétration intraoculaire. En comparaison aux classiques collyres en solution ou en suspension de dexaméthasone, l'émulsion permet de diminuer la posologie d'instillation des collyres d'un facteur 2. Une augmentation de la pression intraoculaire de 2,5 mmHg a cependant été relevée dans le groupe traité par Difluprednate [2].

Par ailleurs, les méthodes d'iontophorèse sont aussi à l'étude pour accroître la biodisponibilité intraoculaire des collyres cortisonés (molécule EGP437). La technique d'iontophorèse, connue depuis les années 1940, connaît un nouvel essor au cours des dernières

années, notamment grâce à des travaux menés dans le kératocône. Les résultats préliminaires dans les cas d'uvéïte sont particulièrement intéressants, avec une grande efficacité sur l'inflammation de chambre antérieure après une procédure unique [1]. Cependant, des études plus robustes sont encore attendues.

L'injection intravitréenne de méthotrexate a été publiée dans plusieurs séries de cas. La dose exacte pour l'efficacité anti-inflammatoire reste discutée, le choix se portant actuellement sur 400 µg. Une étude récente a montré qu'une rémission prolongée pouvait être obtenue chez plus de 70 % des patients avec une uvéïte non infectieuse à cette dose. Une toxicité cornéenne a cependant été notée dans certaines séries de cas [3]. Il est à noter que l'injection intravitréenne d'un médicament immunomodulateur n'est pas une solution toujours évidente et simple à mettre en œuvre. En effet, les injections intravitréennes d'anti-TNF $\alpha$  ont pour l'instant été abandonnées en raison d'une toxicité locale importante constatée chez des patients avec un œdème maculaire diabétique ou des uvéïtes de Behçet [4]. Cependant, une étude est en cours avec un collyre anti-TNF $\alpha$  (ESBA 105). La tolérance s'est avérée excellente en phase II chez des 57 patients opérés de cataracte. Une étude pilote dans l'uvéïte antérieure est en cours, sans résultats publiés à ce jour [5].

En parallèle aux modifications de galénique, les travaux de recherche portent aussi sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Développement des biothérapies ciblées

Le développement des anti-TNF $\alpha$  a marqué le début des recherches cliniques sur les biothérapies ciblées. De

fait, les molécules utilisées ont évolué d'une cible large (les cellules inflammatoires) à une cible précise (cytokine, récepteur membranaire spécifique de certaines cellules inflammatoires), afin d'augmenter la spécificité des actions anti-inflammatoires et de limiter les effets indésirables. Ainsi, de nombreuses publications sont apparues ces derniers temps, mettant en avant des molécules de plus en plus ciblées.

>>> Une première évolution dans l'arsenal thérapeutique est ainsi apparue avec l'apparition **des anti-TNF $\alpha$** , comme l'infliximab (Remicade) et l'adalimumab (Humira). Pour mémoire, l'etanercept (Enbrel) est peu efficace dans les atteintes oculaires. Le mode d'action des anti-TNF $\alpha$  procède de l'inhibition du TNF $\alpha$ , qui est un élément majeur de la cascade cytokinique pro-inflammatoire et anti-infectieuse. Ils interfèrent ainsi avec le recrutement des monocytes, des macrophages et des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Le principal effet indésirable des anti-TNF $\alpha$  est l'augmentation notable du risque infectieux. Un autre écueil est la question des toxicités hématologiques devant le faible recul de cette biothérapie apparue dans les années 2000. Ainsi, des recommandations ont été publiées en 2014 pour encadrer la prescription des anti-TNF $\alpha$  en première ligne dans la maladie de Behçet ou en deuxième ligne dans l'arthrite juvénile idiopathique, ou d'autres cas d'uvéïtes réfractaires. De nombreuses autres pistes sont à l'étude dans les uvéïtes non infectieuses à un stade de développement plus ou moins avancées. Elles visent toutes des molécules ciblées de la réponse inflammatoire [6].

>>> Le **secukinumab** (anticorps anti-IL17) a été étudié chez des patients avec une uvéïte non infectieuse, un psoriasis ou des inflammations en rapport avec une polyarthrite rhumatoïde. Le secukinumab a permis de diminuer de manière

significative les doses de médicaments immunosuppresseurs en maintenant un état oculaire calme (études SHIELD et INSURE). Cependant, le taux de récurrence ne s'est pas révélé différent de celui observé après injection d'un placebo. De plus, l'incidence des effets indésirables locaux et systémiques s'est avérée légèrement supérieure chez les patients traités par secukinumab [7].

>>> Le **sirolimus** est une molécule avec un effet immunosuppresseur connu. C'est un antibiotique de la famille des macrolides dont l'effet anti-inflammatoire et antinéoplasique passe par l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T. La tolérance de cette molécule a été confirmée chez des patients avec une maculopathie liée à l'âge ou au diabète. Initialement administré par voie veineuse, les études SAVE et SAVE-2 ont permis de montrer une efficacité anti-inflammatoire chez près de 40 % des patients avec une uvéïte non infectieuse réfractaire. Cependant, ces données reposent sur des suivis relativement courts (6 mois) avec peu d'éléments concernant la tolérance et l'efficacité à long terme [8].

>>> Parmi les molécules à fort potentiel, le **gevokizumab** (anticorps anti-IL1 $\beta$ ) s'est avéré efficace dans des études préliminaires puis des études de phase III chez des patients présentant une uvéïte en rapport avec une maladie de Behçet. Le contrôle de l'inflammation a été obtenu avec un suivi de 36 semaines sans augmentation de la corticothérapie locale ou systémique et en arrêtant les autres immunothérapies. Une étude de phase II est en cours pour les sclérites non infectieuses [1].

>>> Parmi les molécules en cours d'étude, l'**abatacept** (inhibiteur du CD28) inhibe l'activation des lymphocytes T. Il a été utilisé dans l'arthrite juvénile infantile et la polyarthrite rhumatoïde. Des études sont en cours dans les uvéïtes non infectieuses de l'adulte [9]. Le **tocilizumab** et

# INFLAMMATION

le **sarilumab** (anticorps anti-IL6) sont bien connus des rhumatologues pour ses indications dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces molécules sont en cours d'études depuis 2012 dans les cohortes STOP-UVEITIS et SATURN chez des patients présentant une uvéite non infectieuse en Europe et aux États-Unis. La liste des molécules en cours d'essai est bien sûr non exhaustive tant les cibles thérapeutiques potentielles sont nombreuses.

## Conclusions

La prise en charge des inflammations oculaires non infectieuses est en train de connaître une mutation rapide. La corticothérapie systémique tend à être remplacée par des immunothérapies de plus en plus ciblées qui permettent de diminuer l'incidence des complications locales et systémiques. Concernant les

traitements locaux, la modification des galéniques conduit à une posologie moindre de cortisone, mais en ne s'affranchissant pas pour le moment des effets indésirables locaux.

## Bibliographie

1. MAYA JR, SADIQ MA, ZAPATA LJ *et al.* Emerging therapies for noninfectious uveitis: What may be coming to the clinics. *J Ophthalmol*, 2014;2014:310329. doi: 10.1155/2014/310329
2. SHEPPARD JD, TOYOS MM, KEMPEN JH *et al.* Difluprednate 0.05% versus prednisolone acetate 1% for endogenous anterior uveitis: a phase III, multicenter, randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014;55:2993-3002.
3. TAYLOR SR, BANKER A, SCHLAEN A *et al.* Intravitreal injection therapy in the treatment of noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol*, 2012;51:110-121.
4. TOMKINS-NETZER O, BAR A, MORARJI J *et al.* Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis. *Retina*, 2013;33:2149-2154.
5. Exploratory Study on Topical ESBA105 in Acute Anterior Uveitis, NCT00823173, <http://www.clinicaltrials.gov>
6. LEVY-CLARKE G, JABS DA, READ RW *et al.* Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, 2014;121:785-796.
7. DICK AD, TUGAL-TUTKUN I, FOSTER ET AL S. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2013;120:777-787.
8. NGUYEN QD, IBRAHIM MA, WATTERS A *et al.* Ocular tolerability and efficacy of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis: primary 6-month results of the SAVE Study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2013;3:32.
9. HAZLEWOOD GS, BARNABE C, BARR SG *et al.* Abatacept use after failure of multiple biologic agents in patients with severe rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 2012;18:416-418.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.