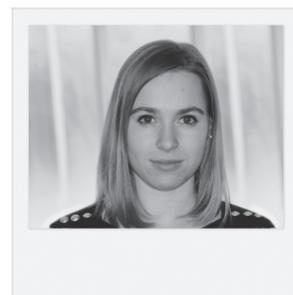


# Quoi de neuf en inflammation ?



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

**L**es uvéites sont des pathologies complexes qui représentent un challenge diagnostique et thérapeutique pour les ophtalmologistes. L'incidence des uvéites est en moyenne de 17 à 52 pour 100 000 habitants, et touche la population active âgée de 20 à 60 ans dans 70 à 90 % des cas. Dans la population occidentale, 29 % des uvéites sont d'origine infectieuse, 25 % sont associées à des maladies systémiques immuno-médiées, 20 % font partie d'un syndrome oculaire typique et 26 % sont inclassables, d'origine indéterminée [1]. Bien que considérée comme une pathologie rare, l'uvéite constitue néanmoins la quatrième cause de cécité légale de la population active des pays développés [2].

Les uvéites non infectieuses résultent d'une activation inappropriée du système immunitaire. De ce fait, il n'est pas surprenant qu'elles soient souvent associées à des maladies inflammatoires et auto-immunes telles la spondylarthrite ankylosante, la sarcoïdose ou la maladie de Behçet. L'étude de modèles animaux sur les uvéites inflammatoires a permis de démontrer une différenciation des cellules CD4+ T-helper (Th) naïves en sous-classe Th1 et Th17 pathogéniques, à l'origine des dommages tissulaires.

Le traitement des uvéites non infectieuses (mais aussi d'une partie des uvéites infectieuses, où le pathogène infectieux n'est que le point de départ d'une réaction inflammatoire non contrôlée par l'hôte) fait ainsi appel au traitement anti-inflammatoire et

immunosuppresseur, et repose en général en première intention sur une corticothérapie locale, voire systémique. Une immunothérapie est indiquée lorsque la dose de prednisone nécessaire au maintien du calme oculaire dépasse 7,5 mg/j sur plus de 3 mois, notamment afin de limiter les effets indésirables de la corticothérapie. L'utilisation du méthotrexate ou des anti-TNF- $\alpha$  (*Tumor necrosis factor alpha*) reste la méthode thérapeutique classique. Cependant, les avancées dans le domaine de la recherche en biologie moléculaire ont mis en évidence le rôle clé de certaines cytokines inflammatoires dans la pathogénie des maladies immuno-médiées. Les nouvelles biothérapies sont ainsi ciblées, visant spécifiquement les cytokines ou facteurs inflammatoires responsables des phénomènes inflammatoires et des dommages tissulaires.

## Développement de biothérapies ciblées

Des études récentes ont notamment permis de mettre en exergue le rôle d'interleukine-6 (IL6) dans la pathogénie des uvéites et d'autres maladies immuno-médiées.

IL6 est une cytokine pléiotrope produite par les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T et les fibroblastes. Elle possède de nombreux effets sur les différents types cellulaires de l'organisme. De manière plus spécifique, IL6 joue un rôle important dans la différenciation

des lymphocytes T-helper en cellules Th1 et surtout Th17, dont le rôle pathogénique dans les uvéites a été largement démontré ces dernières années. Les lymphocytes Th17 (par la production d'IL17 et d'IL15), IL6 et TNF- $\alpha$  perpétuent l'inflammation locale en stimulant les fibroblastes, les cellules endothéliales et les macrophages [3].

Plusieurs études ont montré une élévation significative d'IL6 dans l'humeur aqueuse et dans le vitré des patients atteints d'uvéite réfractaire ou chronique. L'étude des modèles animaux a permis de montrer que l'inactivation du gène *IL6* ou le blocage d'IL6 par anticorps neutralisants réduisent de manière conséquente l'inflammation oculaire dans les cas d'uvéites auto-immunes, en supprimant la réponse Th17. IL6 pourrait représenter de ce fait une cible thérapeutique intéressante [4]. Des études chez l'homme seraient ainsi particulièrement importantes.

De telles études existent en rhumatologie. IL6 est une cible couramment visée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). La production d'IL6 est dérégulée dans le liquide

synovial des patients atteints de PR. Les taux d'IL6 et de ses récepteurs solubles sont élevés dans le sérum des patients atteints de PR, et semblent être corrélés à l'activité de la maladie. De même, dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), le taux sérique d'IL6 semble être élevé chez les patients avec une maladie active comparé à ceux dont la maladie est inactive. Le tocilizumab (un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs IL6) est utilisé en pratique courante dans le traitement des formes modérées et sévères de PR et d'AJI résistant aux autres biothérapies de première intention. Il est administré chez l'adulte par voie intraveineuse ou sous-cutanée à la posologie de 4 à 12 mg/kg à un intervalle de 2 à 4 semaines, et chez l'enfant à partir de 2 ans.

Des études récentes montrent une efficacité du tocilizumab dans le traitement de certaines formes d'uvéites réfractaires. Mesquida *et al.* ont en effet démontré une réduction de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle chez des patients présentant un OMC chronique associé à une uvéite réfractaire. Les patients inclus étaient atteints de chorioretinite de Birdshot, d'arthrite juvénile idiopathique, ou de panuvéites idiopathiques, résistant à une corticothérapie systémique à forte dose ainsi qu'aux immunosuppresseurs tels que la ciclosporine A, le mycophénolate mofétil et autres biothérapies (adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept).

Dans cette étude, une résolution complète ou partielle de l'œdème maculaire a été retrouvée chez tous les patients après 12 mois de traitement par tocilizumab, avec une réduction significative de l'épaisseur fovéale centrale (EFC). Il est important de souligner la rapidité de l'efficacité des perfusions de tocilizumab, malgré la chronicité de l'OMC (en moyenne  $14,3 \pm 10,2 \mu\text{m}$ ). Une réduction statistiquement significative de l'EFC était visible à 1 mois, et cette amélioration de l'OMC restait significative à 3, 6 et 12 mois de suivi [5].

Le tocilizumab, molécule encore peu couramment utilisée en ophtalmologie, semble donc être une thérapie d'avenir dans le contrôle de l'inflammation, le maintien ou l'amélioration de l'acuité visuelle ainsi que la réduction de l'OMC des patients atteints d'uvéites chroniques réfractaires. Deux essais cliniques de phase I/II sont actuellement en cours pour évaluer son efficacité :

– dans l'uvéite non infectieuse idiopathique, intermédiaire et/ou postérieure (*STOP-UVEITIS study*, une étude randomisée multicentrique évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacodynamie et la posologie du tocilizumab);

– ainsi que dans l'uvéite associée à l'AJI. Un essai clinique de phase III est également en cours en ophtalmologie, évaluant l'efficacité du tocilizumab dans l'amélioration de l'acuité visuelle dans le traitement d'orbitopathies sévères,

réfractaires aux corticostéroïdes intraveineux.

## Conclusion

Les uvéites représentent un challenge diagnostique et thérapeutique pour les ophtalmologistes. Les avancées récentes des connaissances en immunopathologie permettent d'ouvrir la voie de nouvelles thérapies ciblées dont l'intérêt devrait être majeur, notamment dans les uvéites réfractaires aux traitements "classiques".

## Bibliographie

1. MÉRIDA S, PALACIOS E, NAVEA A *et al.* New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci*, 2015;16:18778-18795.
2. BARRY RJ, QUAN DONG NGUYEN QD, LEE RW *et al.* Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1891-1911.
3. MESQUIDA M, LESZCZYNSKA A, LLORENÇ V *et al.* Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*, 2014; 176:301-309.
4. LIN P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*, 2015;9:1697-1702.
5. MESQUIDA M, MOLINS B, LLORENÇ V *et al.* Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:2380-2386.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.