

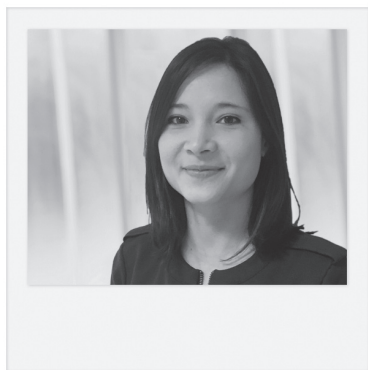
REVUES GÉNÉRALES

Uvéites

Intérêt des anti-TNF-alpha pour le traitement des uvéites non infectieuses

RÉSUMÉ : Les uvéites non infectieuses représentent un défi thérapeutique majeur, le pronostic visuel pouvant être engagé. Les corticoïdes sont le traitement de référence de ces uvéites, mais il existe un risque de corticodépendance, et les effets secondaires de la corticothérapie sont nombreux. Le traitement de deuxième ligne est représenté par les immunosuppresseurs mais, depuis les années 2000, le développement des biothérapies (notamment des anti-TNF-alpha) a ouvert de nouvelles options thérapeutiques.

L'intérêt des anti-TNF-alpha pour le traitement des uvéites non infectieuses est multiple: contrôler l'inflammation oculaire de façon rapide et durable, sevrer la corticothérapie systémique et locale, tout en prenant en compte l'étiologie de l'uvéite.



→ **A.-E. MERCIER¹,
M.-B. ROUGIER²,
J.-F. KOROBNIK²**

¹ Service d'Ophtalmologie CH, PAU.

² Service d'ophtalmologie, CHU, BORDEAUX.

Les uvéites non infectieuses sont à l'origine de 10 à 15 % des causes de cécité totale dans les pays développés, et représentent la cinquième cause de cécité chez les patients d'âge moyen, avec un pic de fréquence entre 20 et 50 ans. La complexité de leur physiopathologie entraîne des difficultés de prise en charge thérapeutique.

Afin de contrôler l'inflammation oculaire, des traitements au long cours sont souvent nécessaires. Les corticoïdes représentent le traitement de première ligne mais ils possèdent de nombreux effets secondaires (aussi bien par voie locale que systémique), avec un risque de corticodépendance à doses parfois élevées (7,5 à 10 mg/j). Le traitement de deuxième ligne est représenté par les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil. Depuis les années 2000, le développement des biothérapies, notamment de l'*anti-tumor necrosis factor alpha* (anti-TNF- α), a ouvert de nouvelles

options thérapeutiques, notamment quand les corticoïdes et les traitements immunosuppresseurs sont mal tolérés ou ne permettent pas de contrôler l'inflammation oculaire (**fig. 1**).

Le TNF- α , cytokine pro-inflammatoire découverte en 1975, joue un rôle primordial dans les uvéites. Il est produit principalement par les lymphocytes T auxiliaires CD4+, par les macrophages, par les polynucléaires neutrophiles et par les cellules endothéliales. Il stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation (dont les macrophages), l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et induit la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (telles que les interleukines 1 et 6) et de monoxyde d'azote par les macrophages. Dans les modèles animaux d'uvéite tels que l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE), des taux élevés de TNF- α ont été retrouvés [1], de même que chez des patients présentant une uvéite. De plus, il a été démon-

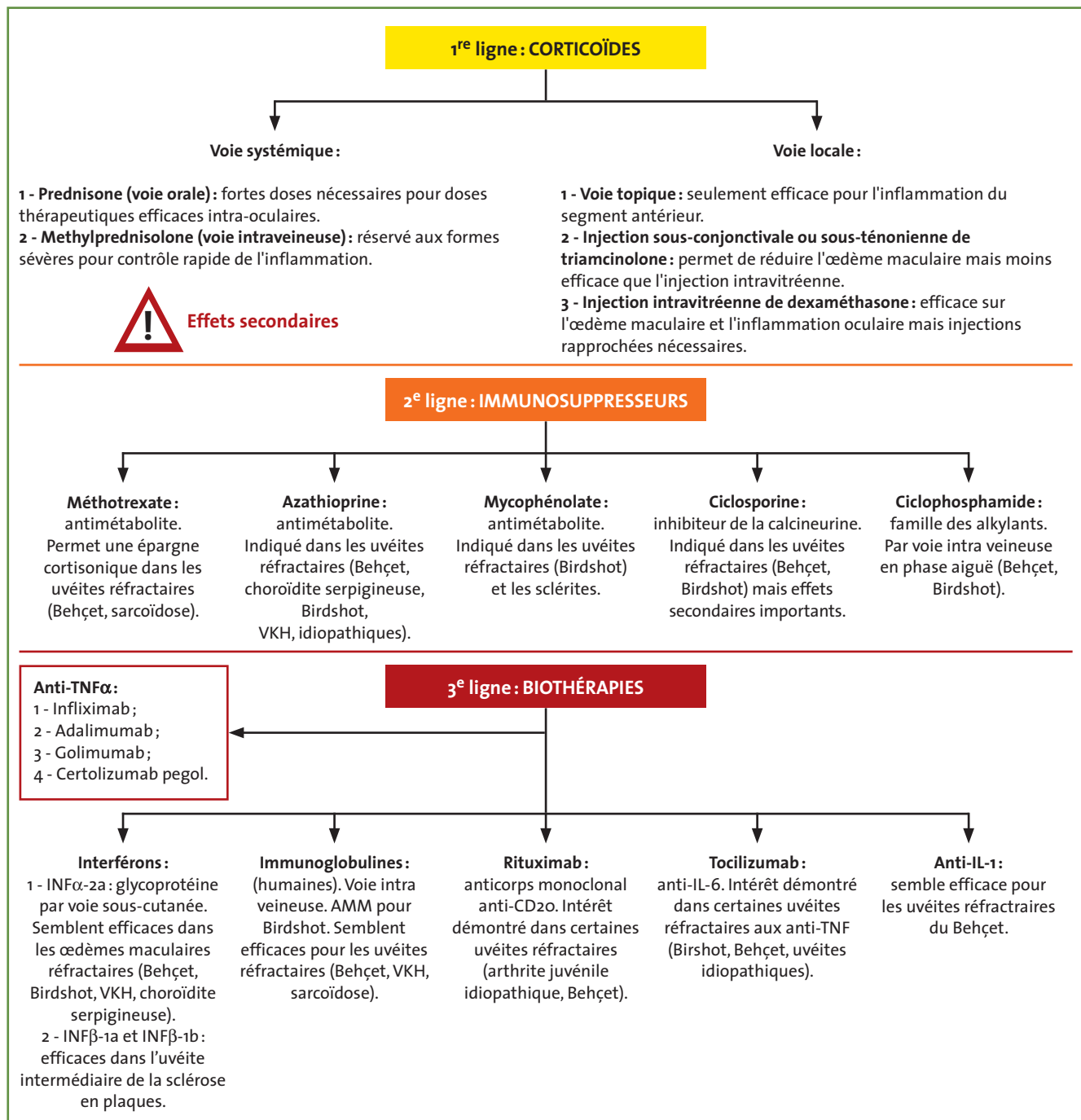


Fig. 1 : Place des anti-TNF-α dans le panel thérapeutique des uvéites non infectieuses.

tré que la neutralisation du TNF-α dans les UAE diminuait l'activation macrophagique et donc la production de monoxyde d'azote, permettant de réduire les lésions rétinienne.

Il existe à ce jour cinq anti-TNF-α disponibles: l'infliximab, l'adalimumab, l'éta nercept, le golimumab, et le certolizumab pegol. Murphy *et al.* ont été les premiers à étudier l'efficacité des anti-

TNF-α dans le traitement des uvéites en 2004 [2], et depuis, leur utilisation est en constante augmentation. L'infliximab et l'adalimumab sont actuellement les deux anti-TNF-α les plus utilisés pour

REVUES GÉNÉRALES

Uvéites

le traitement des uvéites non infectieuses. L'infliximab s'administre par voie intraveineuse, à la dose de 5 mg/kg à la semaine 0, 2 et 6 puis toutes les 6 semaines. L'adalimumab s'administre, quant à lui, à la dose de 40 mg par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

L'utilisation de l'étanercept dans le traitement des uvéites non infectieuses n'est pas conseillée. En effet, le traitement peut lui-même conduire au développement d'uvéites, et une infériorité du traitement en comparaison avec l'infliximab et l'adalimumab a clairement été démontrée dans le traitement de l'inflammation oculaire. L'utilisation du golimumab et du certolizumab pegol est encore peu répandue pour le traitement des uvéites non infectieuses, mais quelques séries rétrospectives ont étudié leur efficacité sur les patients résistants à l'infliximab et l'adalimumab, avec des résultats encourageants.

Intérêt des anti-TNF-alpha pour le contrôle de l'inflammation oculaire

Plusieurs études se sont penchées sur l'intérêt de l'infliximab et de l'adalimumab pour le contrôle de l'inflammation oculaire dans les uvéites non infectieuses. Ces uvéites étaient majoritairement réfractaires, c'est-à-dire non contrôlées après essai d'au moins un traitement immunosuppresseur. À noter que pour la majorité des études, le contrôle de l'inflammation oculaire était défini par une absence de Tyndall protéique et cellulaire en chambre antérieure, une absence de Tyndall vitréen, une réduction de l'œdème maculaire, une absence de vascularite ou d'œdème papillaire.

Pour l'infliximab, une efficacité importante et prolongée du traitement a été retrouvée, avec pour les plus grandes cohortes 78 à 81,8 % de patients ayant

POINTS FORTS

- ➞ Les deux anti-TNF- α les plus utilisés pour le traitement des uvéites non infectieuses sont l'infliximab et l'adalimumab.
- ➞ L'utilisation des anti-TNF- α a ouvert de nouvelles options thérapeutiques, quand les corticoïdes et les traitements immunosuppresseurs sont mal tolérés ou ne permettent pas de contrôler l'inflammation oculaire.
- ➞ L'efficacité des anti-TNF- α sur le contrôle de l'inflammation oculaire et sur la réduction de l'œdème maculaire pour les uvéites non infectieuses a clairement été démontrée.
- ➞ Les anti-TNF- α permettent un sevrage en corticoïdes par voie locale et générale, tout en maintenant le contrôle de l'inflammation oculaire.
- ➞ La tolérance générale des anti-TNF- α est bonne.

une inflammation oculaire contrôlée, pour un suivi moyen allant jusqu'à 29 mois [3, 4]. Les résultats ont été tout aussi spectaculaires pour l'adalimumab, avec 68 à 81,7 % de patients répondeurs, pour un suivi moyen allant jusqu'à 22 mois [5-7]. Le délai moyen de réponse complète aux anti-TNF- α était d'environ 2 mois.

Une étude rétrospective française récente de 160 patients a démontré qu'il n'existait pas de différence d'efficacité entre l'infliximab et l'adalimumab pour le contrôle de l'inflammation oculaire des uvéites non infectieuses réfractaires, avec 97 % de patients répondeurs à l'infliximab et 95 % à l'adalimumab au bout de 12 mois de traitement [8].

Il est également important de souligner que le traitement par anti-TNF- α est efficace sur l'œdème maculaire réfractaire associé aux uvéites non infectieuses, et permet ainsi une diminution de l'épaisseur maculaire en sevrant en parallèle la corticothérapie locale [6,7,9,10]. Cela semble logique lorsque l'on sait que le TNF- α participe à la régulation du taux de VEGF dans l'œil, contribue à son augmentation et est donc associé à

l'apparition d'œdème maculaire et de néovascularisation choroïdienne.

Intérêt d'anti-TNF alpha en fonction de l'étiologie des uvéites non infectieuses

1. Maladie de Behçet

Les études ayant traité de l'efficacité des anti-TNF- α dans la maladie de Behçet, tant dans le contrôle de l'atteinte systémique que de celui de l'atteinte oculaire, sont très nombreuses. En 2011, une méta-analyse menée sur 369 patients a retrouvé une amélioration clinique pour 89 % des patients présentant une maladie de Behçet avec atteinte oculaire traités par infliximab et pour 100 % des patients traités par adalimumab [11]. Dans une autre étude, la maladie de Behçet était associée à des taux de réponse aux anti-TNF- α significativement plus importants que les autres étiologies d'uvéites non infectieuses [8]. Grâce à l'ensemble de ces très bons résultats, le Comité exécutif de la Société américaine des uvéites recommande, depuis 2014, l'utilisation précoce des anti-TNF- α pour le traite-

ment des manifestations oculaires de la maladie de Behçet, en deuxième ligne après les corticoïdes [12].

2. Arthrite juvénile idiopathique, spondylarthropathies séronégatives, Birdshot, sarcoïdose et uvéites idiopathiques

Pour le traitement des uvéites réfractaires associées à l'arthrite juvénile idiopathique, de larges cohortes ont démontré l'efficacité des anti-TNF- α ainsi que leur bonne tolérance (essentielle chez ces jeunes patients) [13]. Le Comité exécutif de la Société américaine des uvéites recommande ainsi, depuis 2014, l'infliximab ou l'adalimumab en cas d'échec du méthotrexate dans le traitement des manifestations oculaires de l'arthrite juvénile idiopathique [12].

Pour les spondylarthropathies séronégatives comprenant la spondylarthrite ankylosante, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le rhumatisme psoriasique, les anti-TNF- α ont prouvé leur efficacité dans le traitement des uvéites antérieures aiguës réfractaires à la corticothérapie locale et/ou systémique, ou dans un but de sevrage de la corticothérapie [12].

Pour la maladie de Birdshot, la sarcoïdose et les uvéites idiopathiques, le Comité exécutif de la Société américaine des uvéites recommande, depuis 2014, l'infliximab ou l'adalimumab en troisième ligne de traitement, si un sevrage en corticoïdes est nécessaire et si la réponse aux traitements immunosuppresseurs n'a pas été suffisante [12].

Intérêt des anti-TNF-alpha pour le sevrage de la corticothérapie systémique et locale

Dans le traitement des uvéites non infectieuses, outre le contrôle de l'inflamma-

tion oculaire, un autre besoin essentiel est le sevrage en corticoïdes par voie systémique, dont les effets secondaires à long terme, même à faibles doses, ne sont plus à démontrer. Le sevrage en corticoïdes par voie locale, qui peuvent entraîner des hypertonies oculaires et des cataractes cortico-induites chez des patients d'âge moyen, est également important.

En 2012, une étude a décrit le succès de l'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites non infectieuses chroniques traitées par anti-TNF- α [14]. L'épargne cortisonique était considérée comme une dose orale de prednisone inférieure à 10 mg/jour, une instillation de collyres de corticoïdes inférieure à 4 fois/j, et une absence de corticoïdes par voie intraveineuse et de corticoïdes par voie périoculaire ou intravitréenne dans les 3 mois. Une épargne cortisonique était possible pour 33 % et 37,5 % des patients respectivement sous infliximab et adalimumab à 3 mois, pour 60,7 % et 62,5 % des patients à 6 mois et pour 60,9 % et 57,1 % des patients à 12 mois. Cet effet significatif d'épargne cortisonique grâce aux anti-TNF- α a été rapporté dans d'autres études [4-8,10].

Utilisation des anti-TNF-alpha : les effets secondaires à prendre en compte

Les principaux risques rapportés des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites non infectieuses sont les infections, les réactions au site de l'injection pour l'adalimumab et les manifestations d'hypersensibilité. Une étude de pharmacovigilance a rapporté un risque augmenté d'infections, de maladies auto-immunes et de néoplasies bénignes ou malignes pour l'infliximab et l'adalimumab dans le traitement des uvéites [15].

Les effets secondaires conduisent à l'arrêt du traitement pour environ 19 % des patients selon les études [4,5].

Les anti-TNF- α sont donc généralement bien tolérés mais ne sont pas dénués d'effets secondaires pouvant être sévères : la balance bénéfice/risque doit toujours être considérée avant d'initier le traitement, en collaboration avec un médecin interniste.

Conclusion

Les anti-TNF- α représentent un traitement très efficace des uvéites non infectieuses réfractaires, avec une efficacité maintenue à long terme. Grâce à l'ensemble des études menées durant ces dernières années, l'adalimumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en août 2016 pour le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire et postérieure chez l'adulte ayant une réponse insuffisante aux corticoïdes ou nécessitant une épargne en corticoïdes ou chez qui la corticothérapie est inappropriée.

Bibliographie

1. NAKAMURA S, YAMAKAWA T, SUGITA M *et al.* The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994;35:3884-3889.
2. MURPHY CC, AYLIFFE WH, BOOTH A *et al.* Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*, 2004;111:352-356.
3. SUHLER EB, SMITH JR, WERTHEIM MS *et al.* A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:903-912.
4. KRUH JN, YANG P, SUELVEZ AM *et al.* Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*, 2014;121:358-364.
5. SUHLER EB, LOWDER CY, GOLDSTEIN DA *et al.* Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:481-486.
6. DÍAZ-LLOPIS M, SALOM D, GARCIA-DE-VICUÑA C *et al.* Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*, 2012;119:1575-1581.

REVUES GÉNÉRALES

Uvéïtes

7. DOBNER BC, MAX R, BECKER MD *et al.* A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:134-138.
8. VALLET H, SEVE P, BIARD L *et al.* Infliximab versus Adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol*, NJ, 2016;68:1522-1530.
9. SCHAAP-FOGLER M, AMER R, FRILING R *et al.* Anti-TNF- α agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;52:633-640.
10. MERCIER AE, RIBEIRO E, KOROBELNIK JF *et al.* Efficacy of anti-TNF-alpha therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients. *Ocul*: 1-8 [epub ahead of print] *Immunol Inflamm*, 2016.
11. ARIDA A, FRAGIADAKI K, GIAVRI E *et al.* Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2011;41:61-70.
12. 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.e3.
13. ZANNIN ME, BIROLO C, GERLONI VM *et al.* Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*, 2013;40:74-79.
14. -MARTEL JN, ESTERBERG E, NAGPAL A *et al.* Infliximab and adalimumab for uveitis. *Ocul Immunol and Inflamm*, 2012;20:18-26.
15. MENDES D, ALVES C, BATEL-MARQUES F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. *J Clin Pharm Ther*, 2014;39:307-313.

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