

■ Revues générales

Actualités dans la prise en charge de la maladie de Behçet

RÉSUMÉ : Le pronostic de l'uvéite liée à la maladie de Behçet, sévère, a été révolutionné ces dernières années par un arsenal thérapeutique élargi. Toute prise en charge actuelle doit avoir pour objectifs une rapidité d'action adaptée au degré de sévérité de l'atteinte oculaire, une réduction des récurrences inflammatoires, une efficacité sur les manifestations systémiques de la maladie de Behçet et une tolérance acceptable. La corticothérapie associée à un immunosuppresseur (azathioprine de préférence) ou à un immunomodulateur (interféron) est le traitement de première intention de toute panuvéite, qui représente environ trois quarts des manifestations oculaires de l'homme jeune. En cas de menace imminente du pronostic fonctionnel (atteinte maculaire, neuropathie optique inflammatoire sévère, etc.), il est licite d'instaurer en première intention un traitement par anti-TNF alpha (infliximab ou adalimumab) associé à la corticothérapie pour contrôler le plus rapidement possible l'inflammation. Administrés au long cours, interféron ou anti-TNF alpha permettent de stabiliser l'acuité visuelle, de réduire la fréquence des récurrences et de réaliser une épargne cortisonique. En cas d'inefficacité, des anti-TNF alpha de "dernière génération" et des anticorps anti-interleukine sont désormais disponibles.



E. DIWO¹, P. LE HOANG¹, B. BOGADHI¹, D. SAADOUN²

¹Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, PARIS.

²Service de Médecine interne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, PARIS

L'uvéite constitue l'un des critères diagnostiques majeurs de la maladie de Behçet, telle qu'elle a été définie en 1990. La panuvéite, typiquement non granulomateuse et compliquée de vascularites occlusives à prédominance veineuse, est l'atteinte oculaire la plus fréquente et la plus sévère, retrouvée chez 60,2 % des 880 patients de la série de Tugal-Tutkun [1]. Elle concerne 75 % des uvéites de l'homme jeune et est inaugurale dans 10 à 20 % des cas, se bilatéralisant dans les trois premières années suivant le début de la maladie.

Panuvéite et uvéite postérieure (UP) *stricto sensu* (30 % des uvéites liées à la maladie de Behçet) s'accompagnent d'une infiltration protéique et cellulaire de l'ensemble du vitré, avec la formation de précipités en collier de perles à

sa base, d'infiltrats rétinien superficiels transitoires et de foyers de rétinite nécrosants en cas de vascularites avec périphlébites (*fig. 1*). L'uvéite antérieure non granulomateuse isolée, récidivante, classiquement à hypopion (qui n'est présent que dans 13 % des cas) est une manifestation beaucoup plus rare survenant plus volontiers chez les femmes.

Les complications ophtalmologiques, en particulier la maculopathie œdémateuse (40 à 50 %) et l'atrophie optique résultant d'une neuropathie optique inflammatoire sévère (25 %) ainsi que les récurrences inflammatoires itératives grèvent à long terme le pronostic fonctionnel (*fig. 2*). Malgré l'apparition des biothérapies, l'uvéite sévère liée à la maladie de Behçet demeure encore cécitante chez 16 à 25 % des patients à 5 et 10 ans.

Revue générale

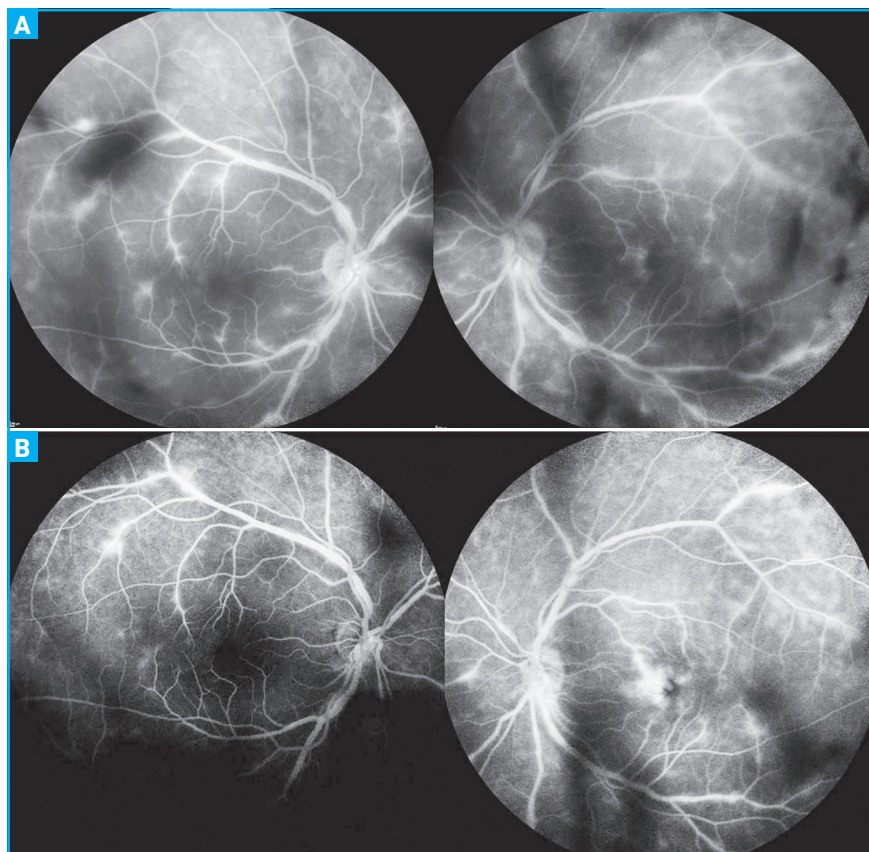


Fig. 1 : Œil droit et œil gauche. Angiographie à la fluorescéine aux temps intermédiaires (10 mn) avant (A) et trois mois après l'initiation du traitement (B) chez un patient tunisien, 27 ans, panuvéite bilatérale non granulomateuse avec observance difficile. Vascularites rétinienne segmentaires masquées partiellement par la hyalite, œdème maculaire angiographique de l'œil gauche.

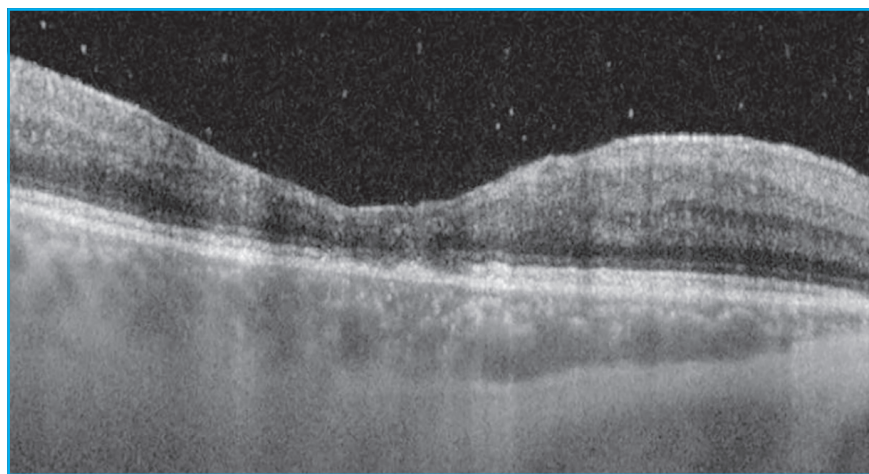


Fig. 2 : Œil droit. SS – OCT. Atrophie choroïdienne majeure, interruption de la ligne ellipsoïde, amincissement et déstructuration de la rétine neuro sensorielle chez un patient avec panuvéite active liée à la maladie de Behçet réfractaire évoluant depuis 20 ans.

Sa prise en charge thérapeutique actuelle a ainsi pour objectifs : une action rapide, et ce notamment en cas

de neuropathie optique inflammatoire sévère afin de prévenir l'apparition de dommages structuraux irréversibles ;

la prévention des récurrences inflammatoires, une efficacité sur les autres manifestations systémiques de la maladie de Behçet, une tolérance acceptable et des effets secondaires mineurs ou rares. Elle fait l'objet des recommandations de l'EULAR [2].

Tout patient avec une atteinte du segment postérieur doit être traité par corticothérapie et azathioprine. Si le patient a une atteinte sévère définie par la perte de plus de deux lignes sur l'échelle de Monoyer et/ou une atteinte rétinienne à risque (vasculites rétinienne ou atteintes maculaires), il est recommandé d'associer soit la ciclosporine A, soit l'infliximab à l'azathioprine et aux corticostéroïdes.

L'interféron α seul ou en combinaison avec des corticostéroïdes est un traitement de seconde ligne. Il ne doit pas être utilisé avec l'azathioprine en raison du risque de myélosuppression.

Ces recommandations sont actuellement en cours de révision pour tenir compte de la place plus importante des agents biologiques.

Corticothérapie et immunosuppresseurs

En pratique, devant une uvéite postérieure ou panuvéite sévère, *a fortiori* chez un homme jeune, il faut instaurer conjointement une corticothérapie à 1 mg/kg/j en décroissance progressive (précédée par des bolus de 500 mg à 1 g de méthylprednisolone 3 jours de suite en cas de signe de gravité) et un traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique et de prévention des rechutes oculaires inflammatoires, pour une durée minimale de 2 ans.

L'azathioprine, antimétabolite ayant une action cytostatique par inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN, en particulier des lymphocytes T, est l'immunosuppresseur de choix. Actif deux à trois mois après son instauration, il permet de

diminuer le nombre de récides ainsi que le risque de bilatéralisation, et de stabiliser l'acuité visuelle. Dans l'étude de Saadoun *et al.*, 93 % des patients sont répondeurs à l'azathioprine, 52 % sont des répondeurs complets à l'issue de 3,4 ans de suivi [3]. Bien toléré, ce traitement a néanmoins des risques de toxicité hématologique et hépatique à surveiller.

La ciclosporine A est un immunomodulateur à proscrire si possible, compte tenu de ses nombreux effets indésirables (hypertension artérielle, néphrotoxicité).

■ Interféron ou anti-TNFα

En l'absence de réponse à l'azathioprine, il faut instaurer un traitement par interféron ou anti-TNFα. Les taux plasmatiques d'IL 6, IL8, IL12, IFN γ et TNFα sont fortement augmentés chez les patients avec une maladie de Behçet

active, ce qui résulterait, entre autres mécanismes, d'une différenciation préférentielle des lymphocytes CD 4 + en lymphocytes Th1 (voie de l'immunité cellulaire pro-inflammatoire) et non en lymphocytes Th 2 (voie de l'immunité humorale) et d'une hyperactivation monocyttaire.

Un traitement par anti-TNFα permettrait donc de neutraliser directement une cytokine clé, connue pour ses propriétés uvéitogènes et sa capacité à rompre la barrière hémato-rétinienne. Il peut aussi être un choix de première intention suivant les recommandations de la Société Américaine d'Uvéite, en particulier en cas d'atteinte sévère, bilatérale, unilatérale avec AV effondrée (< 0,2) ou menace maculaire [4]. Son principal avantage est sa rapidité d'action inégalée. 96 % des patients de l'étude prospective de Sfikakis *et al.* ont une diminution de l'inflammation dès la première perfusion d'infliximab (**tableau I**) [5].

Les anti-TNFα se caractérisent également par un fort taux de répondeurs au moins initialement pour les manifestations oculaires (96,3 % de répondeurs) et extra-oculaires de la maladie de Behçet [6]. Ils sont efficaces en traitement des uvéites résistantes aux immunosuppresseurs conventionnels et/ou à l'interféron. Leur action est néanmoins suspensive, une rémission complète n'étant possible que pour 40 % des patients dans les 6 mois à trois ans suivant l'arrêt du traitement [7]. La prescription des anti-TNFα doit être encadrée par un médecin interniste en raison de leurs effets secondaires, rares mais potentiellement graves. Les risques infectieux imposent le dépistage et le traitement d'une tuberculose, des hépatites virales etc. Les risques de maladies auto-immunes et d'hémopathies sont plus rares et controversés.

Deux anti-TNFα sont couramment utilisés : l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain/murin)

	Sfikakis 2004	Tugal-Tutkun 2005	Tabbara 2008	Yamada 2010	Vallet 2015
Type d'étude	Prospective		Rétrospective		
N	25	13	10	17	124
Sex ratio	21M/4F	13 M	ND	15 M/2F	60M/64 F
Dose		5 mg/kg		5-10 mg/kg	ADA 40 mg/2 s IFX 5 mg/ kg
Nombre de perfusions	4	ND		ND	ND
Immunosuppresseurs concomitants	9 Ciclosporine 7 Azathioprine	0	10 Azathioprine	1 Ciclosporine A	Azathioprine : 32 Methotrexate : 13 Mycophenolate mofetil : 7 Interferon : 1
Durée de suivi (mois)	8	12	36	6	21
Amélioration de l'acuité visuelle	100 %	80 %	ND supériorité aux IS	97 %	Amélioration (SUN Working group) : 96, 3%
Réduction du nombre de rechutes inflammatoires pendant la période de traitement	100 %	92 %	86 %	71 %	ND

Tableau I : Principales études rapportant l'efficacité des anti-TNFα. IFX : infliximab. ADA : adalimumab.

■ Revues générales

POINTS FORTS

- L'uvéite sévère liée à la maladie de Behçet insuffisamment traitée est cécitante. Les traitements doivent agir rapidement en cas d'inflammation sévère et réduire le nombre de récives.
- Une uvéite sévère liée à maladie de Behçet doit être d'emblée traitée par anti-TNF α , infliximab ou adalimumab.
- L'interféron constitue une option thérapeutique intéressante en cas de vascularites persistantes ou d'œdème maculaire réfractaire sous traitement immunosuppresseurs conventionnels.
- Pour les formes réfractaires aux anti-TNF α , de nouveaux anticorps ciblant des cytokines impliquées dans la maladie de Behçet peuvent être utilisés en dernier recours.
- C'est le médecin interniste qui prescrit, assure le suivi de ces traitements dont les principaux effets indésirables sont infectieux, et évalue leur efficacité sur les manifestations extra-oculaires de la maladie de Behçet.

dirigé contre les formes solubles et transmembranaires du TNF α et l'adalimumab, un anticorps monoclonal humanisé. Le premier est prescrit à la dose de 5 mg/kg en intra veineux à S0, S2, S6 et toutes les 6 à 8 semaines; le deuxième s'administre par voies sous-cutanée à 40 mg/15 jours [8]. L'infliximab et l'adalimumab auraient la même efficacité et la même tolérance [6].

L'efficacité de l'association anti-TNF α et immunosuppresseur serait similaire à celle de l'anti-TNF α utilisé en monothérapie [6]. D'autres études rapportent néanmoins l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur associé, tels que l'azathioprine, le methotrexate ou la cyclosporine A pour obtenir des rémissions à long terme [7].

L'étanercept, protéine dimérique qui empêche la fusion du TNF α à ses récepteurs p75 et p55, n'a pas d'indication dans l'uvéite en raison de sa mauvaise pénétration intraoculaire mais serait utile en traitement des manifestations intestinales de la maladie de Behçet.

L'efficacité du golimumab, anticorps monoclonal humain anti-TNF α qui aurait pour avantage, outre sa voie

d'administration sous-cutanée à 50 mg/mois, de présenter un moindre risque de développement d'anticorps n'est rapportée que dans un cas clinique avec un très faible recul de 6 mois [9].

L'utilisation du certolizumab dans la maladie de Behçet n'est pas encore décrite dans la littérature.

L'interféron est un immunomodulateur efficace seul ou en association avec une faible dose de corticoïdes dans l'uvéite sévère associée à la maladie de Behçet, utilisé depuis 1986, avant l'avènement des anti-TNF α . Son mécanisme d'action, complexe, n'est pas complètement élucidé. Il pourrait à la fois éliminer les antigènes bactériens possiblement impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Behçet (par mimétisme entre les antigènes bactériens et ceux de l'hôte) et par son action immunosuppressive, normaliser le nombre de lymphocytes $\gamma\Delta$ et de cellules NK, augmenter le nombre de lymphocytes B, réduire la phagocytose par les polynucléaires, avoir une action antiproliférative etc.

Il demeure une alternative aux anti-TNF α notamment en cas de vascu-

rites rétiniennes, qui constituent en soi un facteur de mauvais pronostic visuel et un facteur pronostic de mauvaise réponse aux anti-TNF α [6]. Il est particulièrement efficace sur les œdèmes maculaires réfractaires et permettrait d'obtenir des rémissions à long terme y compris à son arrêt, ce qui constitue un avantage par rapport aux anti-TNF α [10]. En revanche, l'interféron n'est actif que deux à quatre semaines après son initiation. Sa dose, administrée par voie sous-cutanée, n'est pas consensuelle: de 3 à 6 MUI trois fois par semaine, accompagnée d'une décroissance rapide de la corticothérapie qui exercerait un rétro-contrôle négatif. L'interféron pégylé serait mieux toléré mais son efficacité demeure controversée [11]. En effet, si les effets secondaires de l'IFN sont mineurs et réversibles, ils sont fréquents et provoquent un arrêt du traitement dans 7 % des cas: syndrome pseudo-grippal et asthénie (90 %), dépression (3 %), alopecie (6 %), leucopénie (4 %), thrombopénie (0,4 %), cytolysé hépatique (0,8 %), ulcérations au point d'injection (0,4 %).

Anti-TNF α et interféron permettent tous deux de traiter des uvéites résistantes aux immunosuppresseurs conventionnels, de réduire la fréquence des récives inflammatoires, de stabiliser voire d'améliorer l'acuité visuelle dans plus de 90 % des cas et de réaliser une épargne cortisonique. Le choix entre l'un ou l'autre pour un patient dépendra de la sévérité de son atteinte, de la rapidité d'action anti-inflammatoire souhaitée, de ses contre-indications individuelles et des lignes d'immunosuppresseurs préalablement utilisées (**fig. 3**).

Le cyclophosphamide est un alkylant réservé strictement aux cas réfractaires à toute thérapeutique. Il est de moins en moins utilisé.

■ Place des traitements locaux

Les uvéites antérieures sont traitées par des corticoïdes topiques, des mydria-

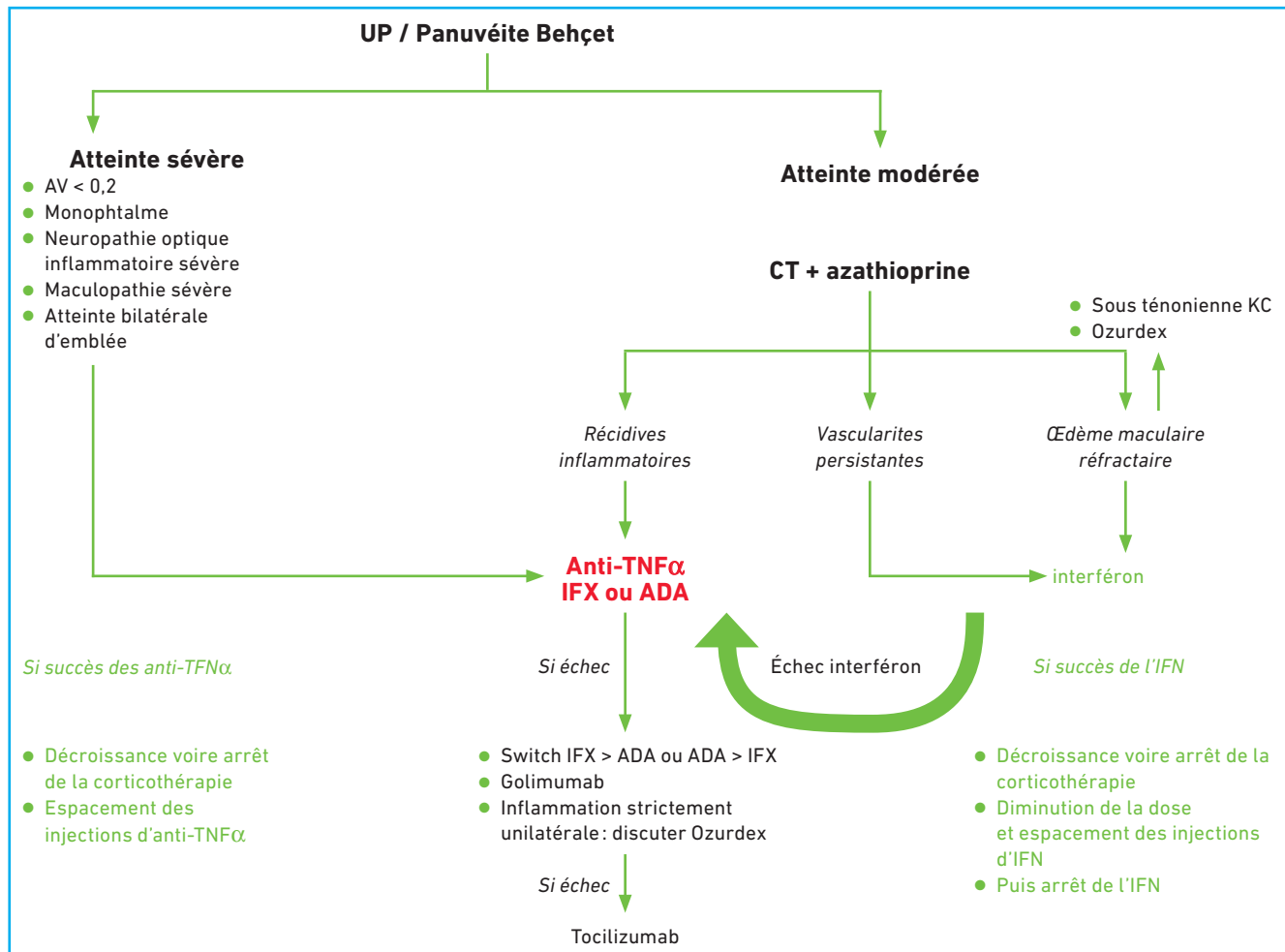


Fig. 3 : Arbre décisionnel simplifié. Proposition de prise en charge thérapeutique des uvéites sévères associées à la maladie de Behçet. ADA: adalimumab. CT: corticothérapie. KC: kénacort.® = triamcinolone. IFN: interféron. IFX: infliximab. UP: uvéïte postérieure. La colchicine est systématiquement associée aux traitements proposés ci-dessous: elle est particulièrement efficace sur les atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet.

tiques et des injections sous-conjonctivales de dexaméthasone en cas de persistance de l'inflammation.

Les injections sous-ténoniennes postérieures ou péribulbaires de triamcinolone sont indiquées dans les poussées inflammatoires du segment postérieur ou en cas d'œdème maculaire persistant.

En cas d'œdème maculaire persistant unilatéral et/ou d'inflammation unilatérale insuffisamment contrôlée chez un patient pseudophaque déjà en échec de plusieurs lignes de traitement, l'implant intravitréen de 700 µg de dexaméthasone peut servir de booster anti-inflammatoire en association

avec les traitements systémiques. Il est formellement contre-indiqué chez les patients atteints de glaucome uvéïtique ou ayant des antécédents d'hypertonie cortisonique.

■ Les anti-interleukines

Les thérapies anti-interleukine (IL), même si elles n'ont pas encore été évaluées sur de larges séries, constitueraient de nouveaux outils pour les patients réfractaires aux anti-TNFα. Le Secukinumab, anticorps anti IL17 (l'IL17 produit par les lymphocytes auxiliaires qui joueraient un rôle dans la pathogénicité de la maladie de Behçet)

et le daclizumab, anticorps anti récepteur de l'IL2, ne sont pas supérieurs à un placebo. En revanche, les anti IL-1 et les anti IL-6 seraient prometteurs.

L'IL-1β, produit en fortes quantités par les monocytes hyperactivés de la maladie de Behçet, est une cytokine pro-inflammatoire qui se fixe à l'IL-1 récepteur de type I (IL-1RI) et à une protéine accessoire (IL-1RAcP), les deux formant un hétérodimère dont l'activation déclenche la production d'autres cytokines pro-inflammatoires. Le canakinumab, anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1β, permettrait d'obtenir des rémissions chez les patients réfractaires aux anti-TNFα. L'anakinra,

Revue générale

anticorps anti récepteur de l'IL1, induirait des réponses partielles. Une étude pilote évalue l'efficacité et l'innocuité du gevokizumab, un anticorps monoclonal recombiné qui se lie à l'IL-1 β et réduit son affinité pour l'IL-1RI, sur 7 patients. Tous les traitements immunosuppresseurs ont été arrêtés à l'initiation du gevokizumab. Après une première injection à la dose de 0,3 mg/kg IV, une deuxième injection a lieu pour 5 patients ayant rechuté 49 à 95 jours après la première injection. Après la 2^e injection, ces patients n'ont pas eu de récurrences inflammatoires pendant une durée médiane de 115 jours [12]. Une étude prospective randomisée n'a pas pu mettre en évidence l'efficacité de la molécule par rapport au placebo.

Le tocilizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL 6 soluble et membranaire, administré quotidiennement par voie sous-cutanée ou intraveineuse, induirait de fait une diminution de l'inflammation oculaire en inhibant la réponse Th1/Th17 et en augmentant les cellules T reg. Son efficacité pour traiter les uvéites non infectieuses et les neurobehçet réfractaires a déjà été rapportée mais il serait inefficace voire délétère pour les atteintes cutanéomuqueuses [13-15].

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les uvéites liées à la maladie de Behçet s'est considérablement élargi depuis quelques années. Les anti-TNF α sont utilisés en première intention pour éviter les dommages structuraux irréversibles des uvéites d'emblée très sévères. En cas de récurrences inflammatoires sous immunosuppresseurs conventionnels, un traitement par anti-TNF α ou interféron est efficace dans plus de 80 % des cas. Pour les cas

réfractaires, les "nouveaux" anti-TNF α , golimumab ou certolizumab, ou les anti IL-6 ou anti IL-1 peuvent à présent être utilisés avec une bonne tolérance. Des études sur de larges séries doivent néanmoins les évaluer et les comparer dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. TUGAL-TUTKUN I, ONAL S, ALTAN-YAYCIOGLU R *et al.* Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*, 2004; 138:373-380.
2. HATEMI G, SILMAN A, BANG D *et al.* Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2009;68:1528-1534.
3. SAADOUN D, WECHSLER B, TERRADA C *et al.* Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res*, 2010;62:1733-1738.
4. 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;121:785-96.e3.
5. SFIKAKIS PP, KAKLAMANIS PH, ELEZOGLU A *et al.* Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med*, 2004;140:404-406.
6. VALLET H, RIVIERE S, SANNA A *et al.* Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*, 2015;62:67-74.
7. ARIDA A, FRAGIADAKI K, GIVRI E *et al.* Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2011;41:61-70.
8. SAADOUN D, BODAGHI B, BIENVENU B *et al.* Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev*, 2013;12:774-83.
9. MESQUIDA M, VICTORIA HERNANDEZ M, LLORENC V *et al.* Behçet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm*, 2013;21:160-2.
10. DEUTER CM, ZIERHUT M, MOHLE A *et al.* Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2796-805.
11. BIELEFELD P, DEVILLIERS H, DESCHASSE C *et al.* Potential of Pegylated Interferon Alpha-2a in Behçet Uveitis: A Report of Five Cases. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015:1-4.
12. GUL A, TUGAL-TUTKUN I, DINARELLO CA *et al.* Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:563-566.
13. PAPO M, BIELEFELD P, VALLET H *et al.* Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014;32:S75-79.
14. ADDIMANDA O, PIPITONE N, PAZZOLA G *et al.* Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum*, 2015;44:472-475.
15. EMMI G, SILVESTRI E, SQUATRITO D *et al.* Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2016;46:e1-2.

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