

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en inflammation oculaire ?

Mise au point sur les uvéites associées aux AJI



M. EHRET, A. SAUER

Service d'Ophtalmologie, CHU, STRASBOURG.

Les uvéites de l'enfant sont principalement secondaires soit à des maladies inflammatoires systémiques (touchant plusieurs organes, notamment les articulations), soit à une infection (virale, bactérienne ou parasitaire). Même s'il s'agit d'une pathologie relativement rare (2 à 12 % de l'ensemble des uvéites avec une prévalence de 30 cas pour 100 000, soit 25 000 cas en France), les uvéites pédiatriques ont une présentation clinique souvent plus sévère (80 % de bilatéralité et 40 % d'œdème maculaire associé), affectant le pronostic visuel de ces enfants.

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la cause inflammatoire la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant [1]. Elle se manifeste en général vers l'âge de 4 ans, plus fréquemment chez les filles, sous la forme d'une uvéite antérieure non granulomateuse, souvent bilatérale (75 % des cas). Les complications menaçant le

pronostic visuel (cataracte, kératite en bandelette, œdème maculaire...) sont fréquentes du fait de la symptomatologie discrète de ces atteintes (découverte fortuite non rare). Le traitement initialement local peut être amplifié selon l'évolution clinique : corticothérapie systémique, immunomodulateur, biothérapies ciblées... L'escalade thérapeutique est souvent le fruit d'une discussion conjointe avec les pédiatres basée sur l'expérience clinique, mais aussi quelques recommandations publiées.

Nous proposons ici une mise au point sur la stratégie thérapeutique pour les uvéites associées aux AJI.

Démarche thérapeutique proposée

HEILIGENHAUS A, MINDEN K, TAPPEINER C *et al.* Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2018 [Epub ahead of print].

Cet article propose un consensus adopté par une équipe interdisciplinaire allemande constituée d'ophtalmologistes, rhumatologues, pédiatres, associations de patients, après revue de la littérature, avec gradation des preuves et hiérarchisation des recommandations.

Les arthrites juvéniles idiopathiques représentent le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez les enfants et adolescents, parmi lesquels 9 à 13 % des patients présentent des uvéites antérieures, avec un risque élevé de développement de complications et de détérioration de l'acuité visuelle. Les

corticoïdes constituent la première ligne de traitement, et les agents antirhumatismaux modifiant l'évolution de la maladie (ARMM ou *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) sont couramment utilisés. Cependant, le traitement n'a pas fait l'objet d'une standardisation/révision récente [2].

L'enjeu des traitements vise à préserver la vision, le traitement des rechutes, des complications, des pathologies systémiques sous-jacentes, ainsi qu'à éviter les effets secondaires, en premier lieu des corticoïdes.

Il faut préciser d'emblée que la prise en charge de ces uvéites doit être effectuée par des ophtalmologistes expérimentés dans le domaine des AJI, de la même manière que la décision d'un traitement systémique anti-inflammatoire et/ou DMARD doit être prise en concertation avec un rhumatologue pédiatrique, en collaboration étroite, associée à un suivi rapproché et prolongé. Le consensus adopté propose une prise en charge échelonnée selon 4 phases, en fonction du degré d'inflammation, de la présence ou non de complications, de facteurs de risques de détérioration de l'acuité visuelle :

>>> 1^{re} phase (fig. 1) : toute uvéite active doit être traitée.

Les corticoïdes forts (dexaméthasone, prednisolone) topiques représentent la première ligne de traitement, à raison d'une goutte toutes les heures ou deux heures durant les heures du jour pendant les 3 premiers jours, en alternance avec une pommade cortisonée durant la nuit, suivis d'une décroissance progressive sur 6 semaines, jusqu'à

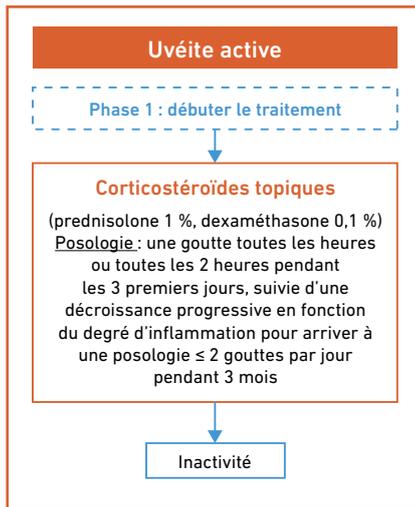


Fig. 1 : Phase 1 du traitement : corticoïdes topiques.

l'arrêt en cas d'obtention de l'inactivité. Les cycloplégiques sont associés pour prévenir ou traiter les synéchies irido-cristalliniennes postérieures. Les AINS topiques [3] ou systémiques [4] seuls n'ont pas leur place dans le traitement des uvéites actives.

La stratégie thérapeutique change en cas de passage à la chronicité. En cas d'inactivité obtenue et maintenue dans les 3 mois sous traitement corticoïde topique à une posologie ≤ 2 gouttes par jour, il n'est pas nécessaire d'augmenter le traitement. Il est alors possible d'effectuer un switch à partir de 4-6 semaines pour des corticoïdes faibles, moins efficaces, mais responsables de moins d'effets secondaires [5].

Cependant, environ 40 % des uvéites associées aux AJI ne peuvent pas être stabilisées par l'usage des corticoïdes topiques seuls à une posologie ≤ 2 gouttes/jour (augmentation du risque de glaucome et de cataracte à partir de 3 gouttes/j de corticoïdes forts [6, 7]), auquel cas il est nécessaire d'introduire des traitements "antirhumatismaux".

>>> Phase 2 (fig. 2) : si l'inactivité n'est pas atteinte au bout de 3 mois, ou en cas de complications ou d'effets indésirables des corticoïdes.

En cas d'uvéite très sévère (œdème maculaire, hypotonie, effet Tyndall important, inflammation de chambre antérieure importante, opacités vitréennes denses), une corticothérapie systémique courte peut être instaurée, dans l'attente de l'efficacité des DMARDs. Celle-ci est généralement administrée par voie orale, voire par voie intraveineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone durant 3 jours, et doit être diminuée sous 4 semaines à une dose inférieure à 0,15 mg/kg et limitée à 3 mois. Les DMARDs conventionnels, essentiellement le méthotrexate (MTX), permettent de traiter les épisodes d'uvéites, réaliser une épargne cortisonée, et réduire la fréquence des épisodes et celle des complications.

Le méthotrexate a montré son efficacité dans le traitement des uvéites associées aux AJI [8], et constitue parmi les DMARDs la première option thérapeutique. Il est administré par voie orale, voire sous-cutanée en cas de posologie

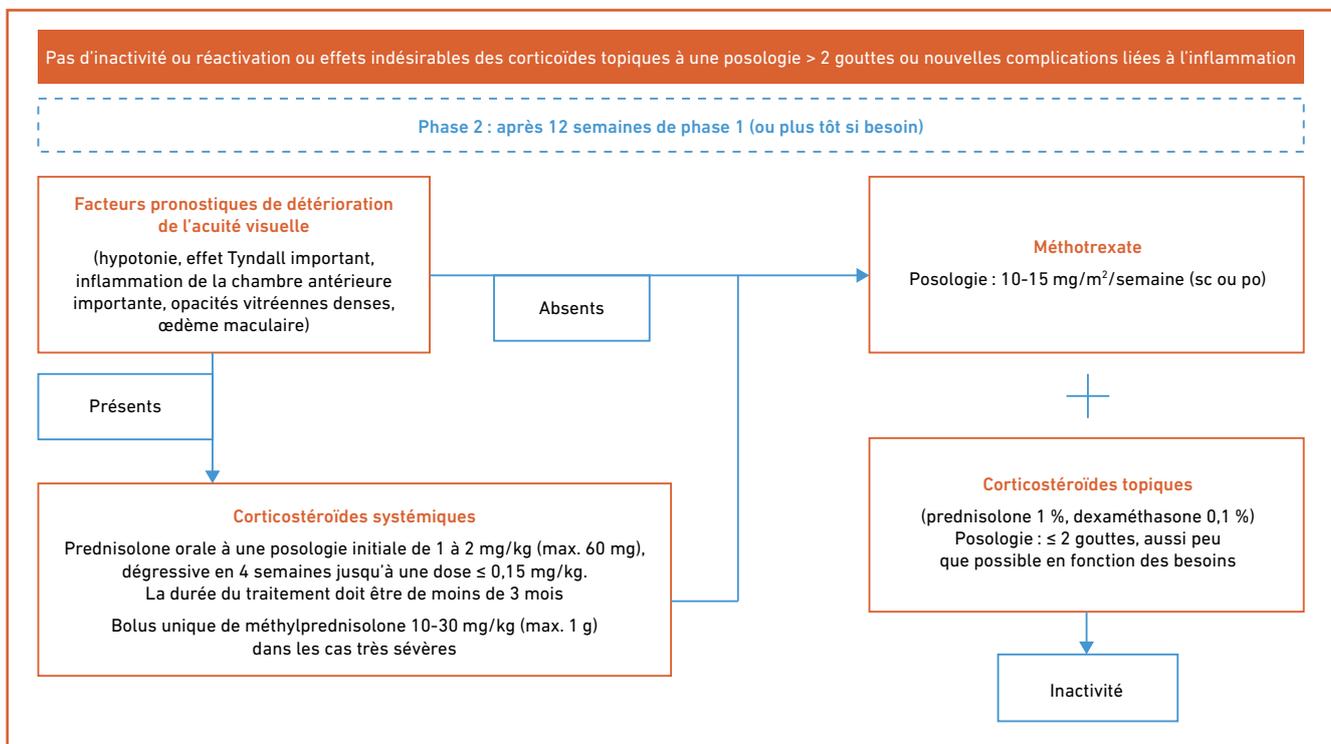


Fig. 2 : Phase 2 : introduction des DMARDs, le méthotrexate en 1^{re} intention.

I L'Année ophtalmologique

plus élevée requise, généralement à la posologie de 10-15 mg/m²/semaine.

Les autres immunosuppresseurs tels l'azathioprine et la ciclosporine A ne sont à envisager qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance du méthotrexate et des biothérapies. La cyclophosphamide, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil et le leflunomide ne sont pas recommandés.

>>> Phase 3 (fig. 3) : les biothérapies (anti-TNF α) sont à introduire

en association avec le méthotrexate si l'inactivité (ou si apparition de complications) n'a pas été obtenue après 16 semaines de traitement par MTX en monothérapie et moins de 2 gouttes/j de corticoïdes. De la même façon qu'avec le MTX, une corticothérapie systémique courte peut être mise en place afin d'effectuer la transition thérapeutique.

L'adalimumab est un anticorps humain anti-TNF α qui a montré une bonne efficacité dans le traitement des uvéites

associées aux AJI (voir plus loin) [9]. Son efficacité serait meilleure en cas d'utilisation comme première biothérapie et utilisé tôt au cours de la maladie.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique se fixant aux molécules TNF α circulantes et membranaires. Il n'a pas l'AMM dans le traitement des AJI. En association avec le MTX, il a montré une bonne efficacité, permettant souvent une diminution des doses de corticoïdes et de MTX [10]. Il peut être recommandé dans le traitement

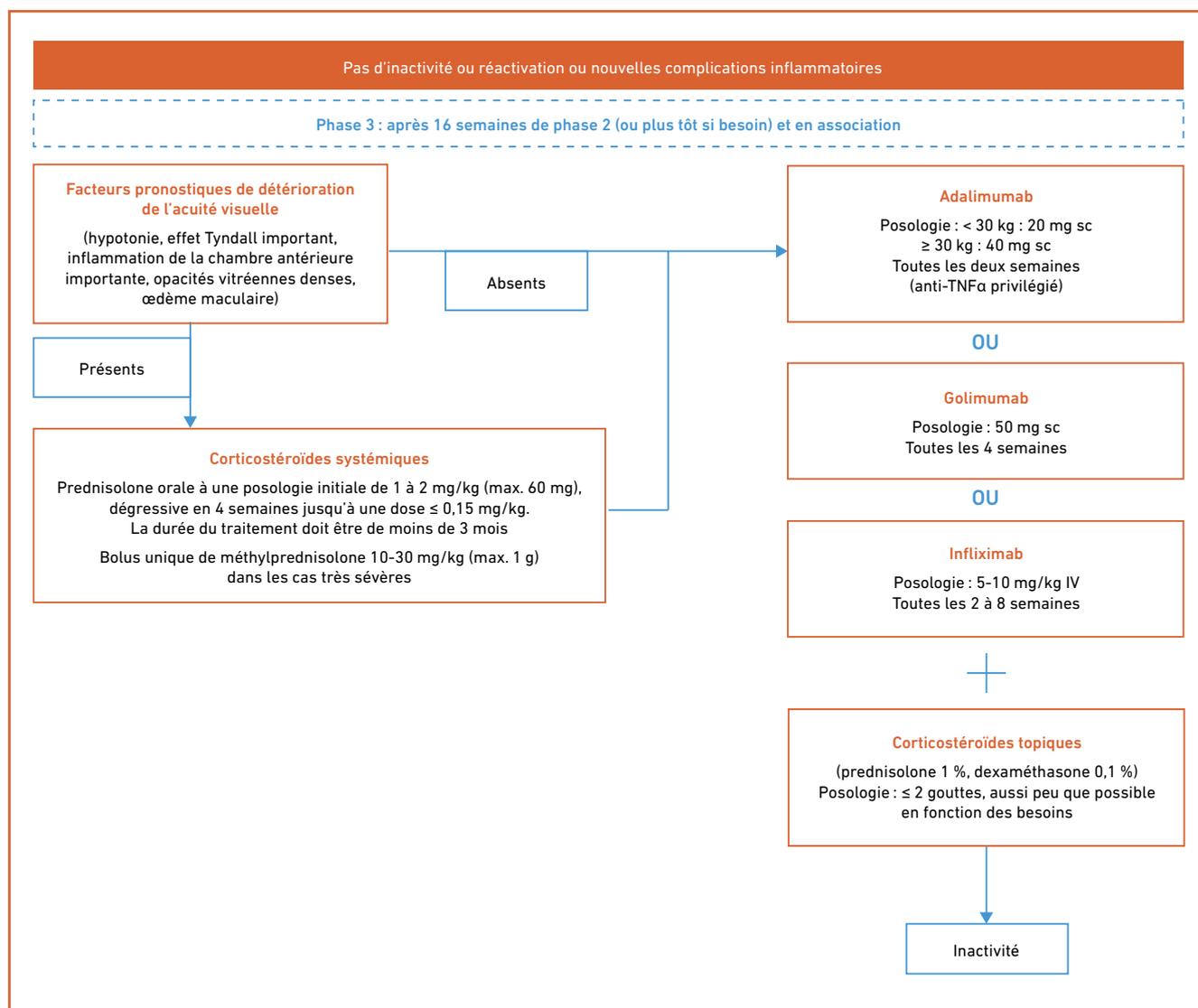


Fig. 3 : Phase 3 : introduction des anti-TNF α .

des uvéites réfractaires au MTX associé à une autre biothérapie (voir plus loin).

Le golimumab est un anticorps humain anti-TNF α approuvé dans le traitement de formes polyarticulaires d'AJI chez les patients ayant un poids > 40 kg, et peut constituer une option thérapeutique pour les patients n'ayant pas répondu à l'administration combinée d'un immunosuppresseur et d'autres anti-TNF α [11].

L'étanercept est une protéine de fusion constituée d'un fragment Fc humain et

de 2 récepteurs TNFp75, mais n'est pas recommandé en raison d'une efficacité inférieure aux autres anti-TNF α .

Au total, l'adalimumab constitue actuellement l'anti-TNF α de choix à ce stade de traitement, avant l'infliximab et le golimumab qui peuvent être envisagés en deuxième intention.

>>> Phase 4 (fig. 4) : en cas d'inefficacité, de perte d'efficacité des anti-TNF α ou d'intolérance, les autres biothérapies doivent être considérées, avec en

premier lieu le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R (voir plus loin) [12].

Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 à la surface des lymphocytes B, semble avoir une bonne efficacité sur le long terme [13], mais n'ayant pas été approuvé dans le traitement des AJI, il ne doit être envisagé que secondairement. La place de l'abatacept dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie, car son efficacité semble modérée et limitée dans le temps.

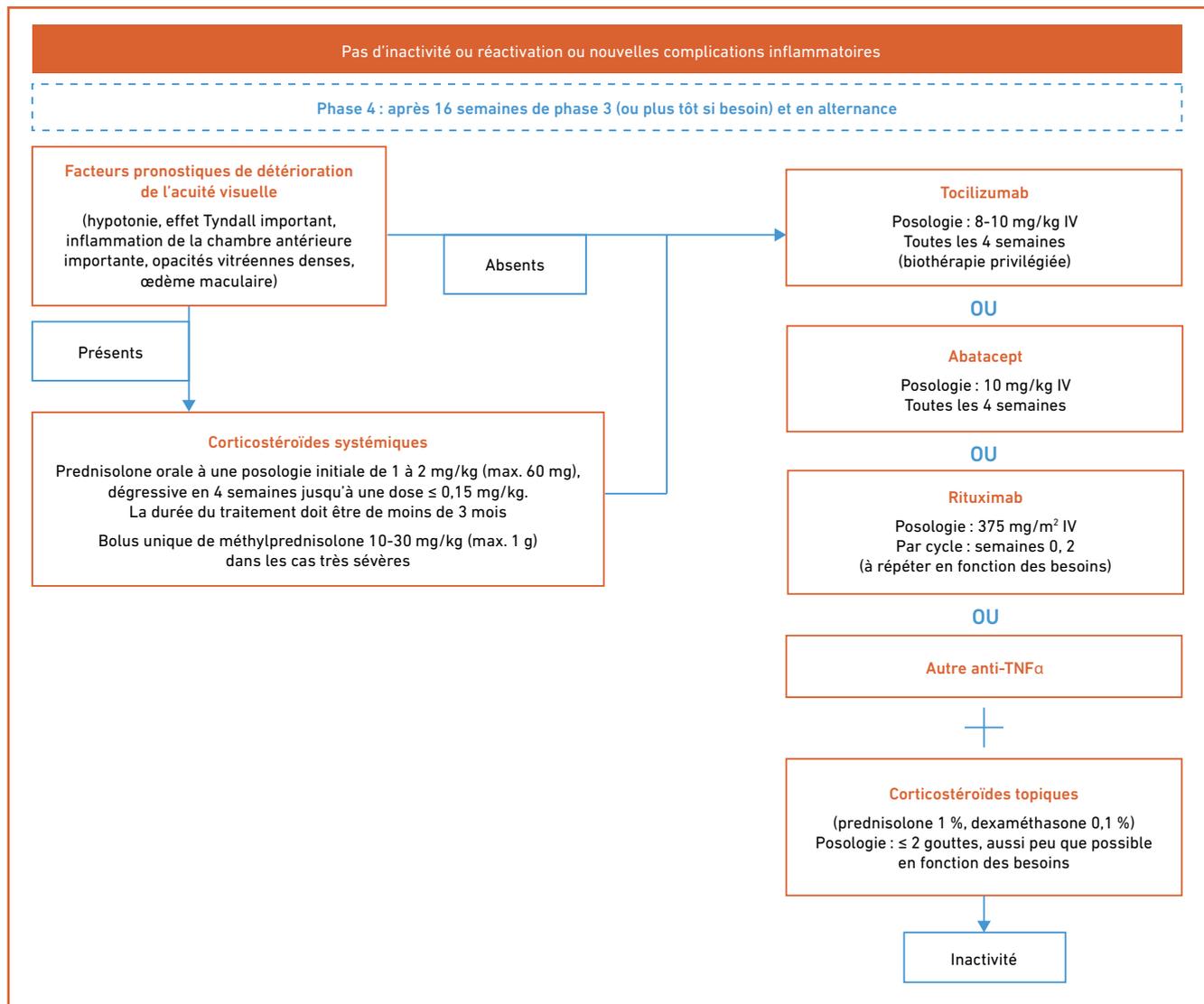


Fig. 4: Place des autres biothérapies dans l'escalade thérapeutique.

I L'Année ophtalmologique

La désescalade du traitement par DMARDs ne devrait être envisagée pour le méthotrexate et les anti-TNF α qu'après 2 ans d'inactivité de l'uvéïte. Un arrêt du traitement après une durée prolongée de plus de 3 ans, chez des patients avec un âge supérieur à 8 ans, semblerait réduire les risques de récurrence. La question d'un arrêt progressif ou brutal n'est pas tranchée. Une introduction précoce du MTX au cours de la maladie serait associée à une diminution de l'incidence des uvéïtes associées aux AJI, et améliorerait le pronostic visuel à long terme.

>>> En conclusion, nous résumons ici la démarche thérapeutique proposée pour la prise en charge des uvéïtes associées aux AJI: le méthotrexate devrait être introduit dans le cas des uvéïtes ne répondant pas à des faibles doses de corticoïdes topiques (≤ 2 applications par jour), et un anti-TNF α (préférentiellement l'adalimumab) utilisé si l'inactivité de l'uvéïte n'est pas obtenue. Dans le cas des uvéïtes actives très sévères avec baisse de l'acuité visuelle causée par l'uvéïte, les corticoïdes systémiques devraient être administrés dans l'attente de l'obtention de l'efficacité des DMARDs. Si les anti-TNF α ne sont pas efficaces ou perdent leur efficacité, d'autres biothérapies peuvent être introduites (tocilizumab, abatacept, rituximab). La désescalade des DMARDs devrait être précédée d'une période de plus de 2 ans d'inactivité de l'uvéïte.

Efficacité et sécurité de l'adalimumab et de l'infliximab

CECCHIN V, ZANNIN ME, FERRARI D *et al.* Long-term safety and efficacy of adalimumab and infliximab for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2018;45:1167-1172.

L'adalimumab (ADA) et l'infliximab (IFX) sont deux anti-TNF α disponibles pour le traitement des uvéïtes associées aux AJI, après échec des corticoïdes topiques et du méthotrexate. Ils ont

significativement amélioré le pronostic de ces uvéïtes et trouvent toute leur place dans la stratégie thérapeutique [14]. Cependant, les données manquent encore concernant leur efficacité et profil de sécurité à long terme. Cette étude italienne prospective s'est attachée à établir un recueil des données concernant 154 enfants ayant reçu au moins 2 ans de traitement par anti-TNF α . Les données ont été recueillies entre 2007 et 2014.

La démarche thérapeutique était la suivante: lors d'un premier épisode d'uvéïte, les patients étaient traités par mydriatiques et corticoïdes topiques. En cas de récurrence ou de persistance supérieure à 1 mois, une corticothérapie systémique en cure courte était introduite, puis des immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou la cyclosporine en cas de résistance au traitement ou de corticodépendance. Les anti-TNF α étaient ensuite introduits en cas de non-réponse ou d'intolérance aux traitements précédents pendant plus de 6 mois, ou de corticodépendance. L'IFX était administré en intraveineux à la dose de 5 mg/kg à 0, 2, 6 et 12 semaines, puis toutes les 6-8 semaines, et l'ADA par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à la dose de 1 mg/kg.

Dans cette étude, les 2 traitements anti-TNF α apparaissaient efficaces. Sur les 154 patients, 59 étaient traités par IFX et 95 par ADA. Ils ont montré des taux de rémission élevés, avec cependant une supériorité statistiquement significative en faveur de l'ADA (60 % de rémission contre 20 %). L'efficacité du traitement s'est maintenue durant les 2 années de suivi. Les complications oculaires dans leur globalité sont survenues significativement moins fréquemment pour l'ADA que pour l'IFX, et sont par ordre de fréquence l'apparition d'une cataracte (respectivement 10 % pour ADA, 25 % pour l'INF), de synéchies (10 % ADA/3 % IFX), une kératite en bandelette (7 %/4 %), une hypertension oculaire (4 %/2 %), une hyalite (3 %/3 %), un œdème maculaire cystoïde (OMC)

(2 %/4 %), une hypotonie (1 %/1 %) et un glaucome, avec une fréquence statistiquement moins élevée pour l'ADA que pour l'IFX pour la cataracte et l'OMC.

De manière rassurante, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours des deux années de traitement. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés pour 16 % des patients. Cependant, les patients traités par IFX ont plus fréquemment présenté des effets indésirables multiples, et il s'agissait essentiellement d'infections (42 % des cas), de céphalées (25 %) et de réactions cutanées (8 %).

Cette étude, en accord avec les données de la littérature, confirme l'efficacité à moyen et long termes des anti-TNF α avec des taux de rémission élevés et une diminution de la fréquence de survenue de complications oculaires, ainsi qu'un profil de sécurité favorable. Enfin, l'ADA semble plus efficace et plus sûr que l'IFX pour le traitement des uvéïtes associées aux AJI réfractaires, avec en plus un mode d'administration plus aisé (sous-cutané *versus* intraveineux).

Le tocilizumab comme alternative thérapeutique

JUNG JY, KIM MY, SUH CH *et al.* Off-label use of tocilizumab to treat non-juvenile idiopathic arthritis in pediatric rheumatic patients: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018;16:79.

Lorsque les agents antirhumatismes conventionnels et les anti-TNF α font défaut, les autres biothérapies sont envisagées en dernière ligne de traitement. C'est le cas du tocilizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-6R.

IL-6 est produite par de nombreuses cellules, dont les lymphocytes B et T, les monocytes et les fibroblastes. Son taux augmente en cas d'infection ou de lésion tissulaire. Elle participe à l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, de la synthèse

de protéines hépatiques telle la CRP et la stimulation de l'hématopoïèse. Le tocilizumab est le premier médicament à inhiber la voie d'IL-6, en se fixant sur les récepteurs d'IL-6 de la surface des cellules et solubles.

Une revue de la littérature publiée dans *Pediatric Rheumatology* en décembre 2018 a évalué l'utilisation du tocilizumab hors AMM dans le traitement des enfants atteints de maladies rhumatoïdes hors AJI. Le tocilizumab a son AMM pour le traitement de l'AJI systémique active chez les patients âgés de plus de 1 an, et dans l'AJI polyarticulaire chez les enfants de plus de 2 ans, en association avec le MTX (ou en monothérapie lorsque le MTX est inadapté ou non toléré). Il est également efficace dans le traitement des uvéites associées aux AJI.

Plusieurs études multicentriques et reports de cas [12] ont montré son intérêt, dont une étude multicentrique [15] sur 25 patients qui a montré son efficacité pour les uvéites associées aux AJI réfractaires au traitement immunosuppresseur et agents anti-TNF α , avec une amélioration pour 79,2 % des patients de l'inflammation de chambre antérieure et une diminution possible de traitement par corticoïdes. Il est administré à la dose de 8 mg/kg/4 semaines. Des effets indésirables sévères incluant des thrombocytopénies auto-immunes sévères et des pneumopathies ont été rarement rapportés, le tocilizumab semble cependant globalement bien toléré. Il peut donc être considéré comme une alternative thérapeutique pour les patients atteints d'uvéites sévères résistantes aux traitements par immunosuppresseurs et anti-TNF α .

Conclusion

Le traitement local reste toujours indiqué en première intention. Dans le cas des uvéites actives très sévères, les corticoïdes systémiques devraient être administrés dans l'attente de

l'obtention de l'efficacité des immunomodulateurs et immunosuppresseurs. Le méthotrexate devrait être introduit dans le cas des uvéites ne répondant pas à de faibles doses de corticoïdes topiques. Un anti-TNF α (préférentiellement l'adalimumab) doit être proposé si l'inactivité de l'uvéite n'est pas obtenue. Si les anti-TNF α ne sont pas ou plus efficaces, d'autres biothérapies peuvent être introduites (tocilizumab, abatacept, rituximab). Le traitement doit être prolongé, avec un suivi bien conduit et multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAVELLI A, MARTINI A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2007;369:767-778.
2. HEILIGENHAUS A, MINDEN K, FÖLL D *et al.* Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. *Dtsch Arztebl Int*, 2015;112:92-100.
3. SAND BB, KROGH E. Topical Indometacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1991;69:145-148.
4. OLSON NY, LINDSLEY CB, GODFREY WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in chronic childhood iridocyclitis. *Am J Dis Child*, 1988;142:1289-1292.
5. FOSTER CS, ALTER G, DEBARGE LR *et al.* Efficacy and safety of rimexolone 1 % ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol*, 1996;122:171-182.
6. THORNE JE, WORETA FA, DUNN JP *et al.* Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*, 2010;117:1436-1441.
7. KOTHARI S, FOSTER CS, PISTILLI M *et al.* The Risk of intraocular pressure elevation in pediatric non-infectious uveitis. *Ophthalmology*, 2015;122:1987-2001.
8. GIANNINI EH, BREWER EJ, KUZMINA N *et al.* Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*, 1992;326:1043-1049.
9. SIMONINI G, DRUCE K, CIMAZ R *et al.* Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res*, 2014;66:1073-1084.
10. KAHN P, WEISS M, IMUNDO LF *et al.* Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology*, 2006;113:860-864.e2.
11. WILLIAM M, FAEZ S, PAPALIODIS GN *et al.* Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2012;2:231-233.
12. TAPPEINER C, MESQUIDA M, ADAN A *et al.* Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 2016;43:2183-2188.
13. MISEROCCHI E, MODORATI G, BERCHICCI L *et al.* Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:782-786.
14. 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.
15. CALVO-RÍO V, SANTOS-GÓMEZ M, CALVO I *et al.* Anti-Interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:668-675.

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