

I Revues générales

Nouvelles thérapeutiques péri- ou intraoculaires pour les uvéites non infectieuses

RÉSUMÉ : L'uvéite est une pathologie rare mais une cause importante de cécité dans le monde. La corticothérapie est très efficace mais présente de nombreux effets indésirables. Le recours aux autres molécules immunosuppressives est plus rapide. Ces traitements sont efficaces, mais entraînent aussi une morbidité importante. La prescription par voie systémique diminue au profit d'une administration locale, avec un plus grand nombre de formes galéniques. Il existe différentes voies d'abord adaptées à la localisation de l'inflammation. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association.



A.-L. RÉMOND

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

L'uvéite est une pathologie rare (17-52/100 000 habitants en Europe et aux États-Unis), mais une cause importante de cécité dans le monde (déficience visuelle fréquente : 2,8-10 %). Très hétérogène, elle est causée par une maladie systémique dans 30 à 45 % des cas.

La prise en charge de cette affection a beaucoup évolué durant la dernière décennie, aussi bien au plan diagnostique que thérapeutique. La corticothérapie est très efficace mais présente de nombreux effets indésirables. Le recours aux autres molécules immunosuppressives est plus rapide et vise deux objectifs : le contrôle de la maladie systémique et l'épargne cortisonique. Ces traitements sont efficaces, mais entraînent également une morbidité importante et parfois même une mortalité en raison de leurs nombreux effets secondaires toxiques et de la durée prolongée du traitement. La prescription par voie systémique diminue au profit d'une administration locale, avec un plus grand nombre de formes galéniques. Il existe différentes voies d'abord adaptées à la localisation de l'inflammation. Les

traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association au traitement systémique dans le but de le renforcer ou de passer un cap.

Stratégie thérapeutique des uvéites

Parmi les grandes catégories de traitement, on distingue :

>>> Les traitements étiologiques :
– les anti-infectieux ;
– les anti-inflammatoires.

>>> Les traitements symptomatiques :
– les antiangiogéniques ;
– les anti-inflammatoires.

Devant une uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, on choisira, devant une atteinte unilatérale, plutôt un traitement locorégional (une injection sous-ténonienne de triamcinolone ou un implant intravitréen de dexaméthasone). Le choix de la voie d'administration dépend aussi de l'expérience de l'ophtalmologiste (**fig. 1**).

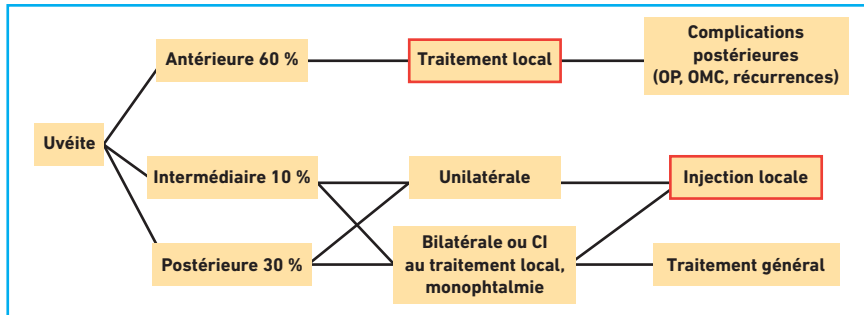


Fig. 1 : Stratégie thérapeutique.

Il ne faut pas oublier de toujours éliminer une infection avant de donner un traitement anti-inflammatoire seul, en particulier dans les formes unilatérales.

■ Différentes voies d'abord (fig. 2)

1. Sous-conjonctivale ou latéro-bulbaire

Cette voie est utilisée dans les uvéites antérieures, lorsque le traitement topique n'est pas suffisant. Le produit se retrouve soit sous la conjonctive, soit dans l'espace péribulbaire pour l'injection latéro-bulbaire.

2. Sous-ténonienne

Cette voie est utilisée dans le traitement d'une uvéite intermédiaire ou postérieure, en particulier en présence d'un œdème maculaire. Le produit diffuse largement par la choroïde.

3. Intravitréenne

Cette voie est également utilisée dans le traitement d'un œdème maculaire. Le produit diffuse à partir du corps vitréen.

■ Molécules (fig. 3)

Il existe de multiples acteurs de la réponse immunitaire sur lesquels agir. Les recherches actuelles ont pour but de les cibler très précisément pour majorer l'efficacité du traitement, tout en diminuant les effets secondaires.

1. Corticoïdes

La corticothérapie reste le traitement de référence. On traite par voie topique presque la majorité des uvéites antérieures, par voie locorégionale (injection sous-ténonienne, intravitréenne et parfois sous-conjonctivale, péribulbaire) les

uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures unilatérales et par voie générale les uvéites non infectieuses bilatérales, avec quelques exceptions malgré tout. Les corticoïdes injectables sont sous forme native ou en dispositif intravitréen à libération prolongée.

>>> Injection sous-ténonienne de triamcinolone

L'injection sous-ténonienne de triamcinolone était très souvent réalisée avant l'arrivée de l'implant de dexaméthasone. Elle permet une réduction de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle sans effet indésirable significatif [1]. Elle constitue donc une procédure efficace et sûre dans le traitement d'une uvéite intermédiaire ou postérieure. Elle est néanmoins un peu délaissée au profit de l'implant de dexaméthasone, n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) contrairement à ce dernier.

>>> Injection intravitréenne de triamcinolone

L'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone était utilisée pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire et l'œdème maculaire diabétique mais ne l'est plus désormais, en raison de nombreux inconvénients : risque d'endophthalmie, "fausse endophthalmie" liée au dépôt du produit en chambre antérieure, augmentation du tonus intraoculaire.

>>> Implant intravitréen de dexaméthasone

Il s'agit d'un implant bio-érodable. La dexaméthasone est libérée pendant 6 mois (concentrations plus élevées les 6 premières semaines). L'étude initiale (HURON, étude de phase III en double aveugle) avait comparé l'effet de deux doses d'implant (0,7 et 0,35 mg) à une injection simulée. L'implant à dose élevée avait une durée d'action plus longue. 47 % des patients traités avec l'implant

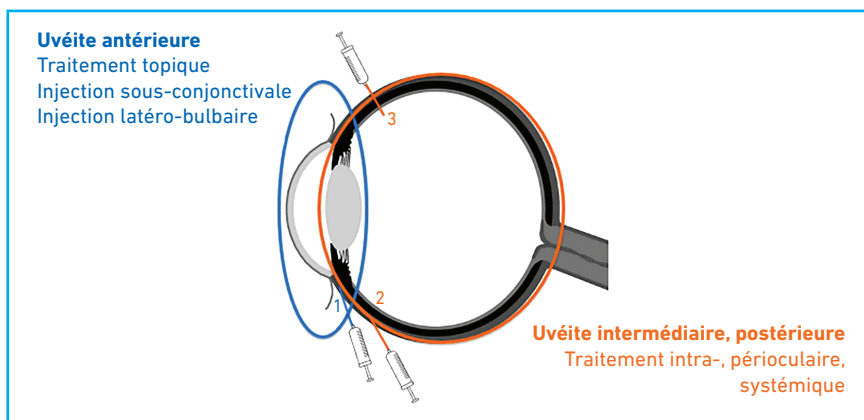


Fig. 2 : Les différentes voies d'abord.

Revue générale

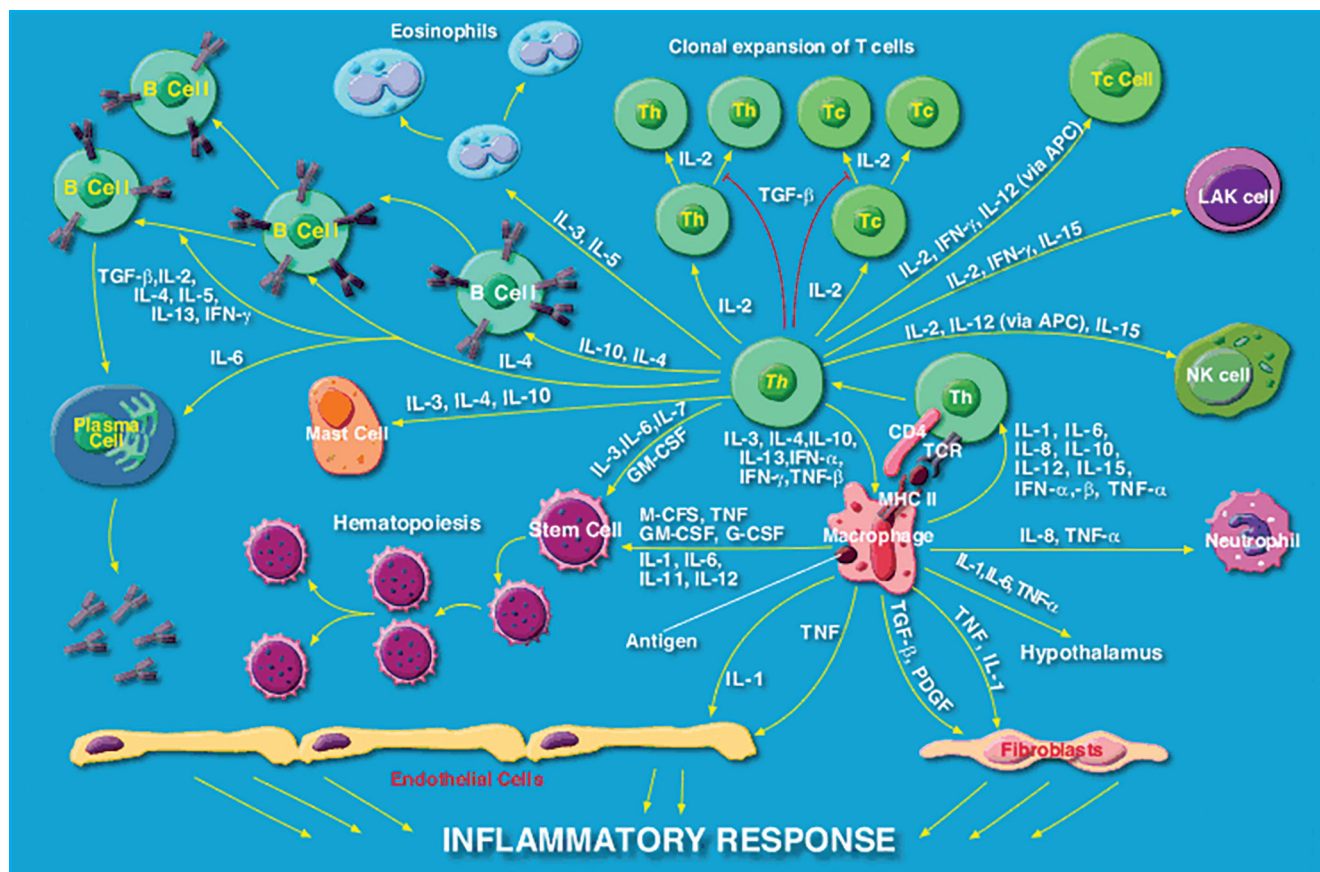


Fig. 3 : Mécanismes de la réponse immunitaire.

de 0,7 mg n'avaient plus de hyalite à 8 semaines (contre 12 % pour le groupe d'injection simulée). L'implant était toujours efficace à 6 mois avec peu d'effets secondaires (cataracte: 15 % à 26 semaines mais sans nécessité d'intervention chirurgicale; PIO > 25mmHg: 10 %).

L'implant de dexaméthasone est actuellement indiqué et remboursé dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses. Il a montré des résultats similaires chez l'enfant [2].

>>> Implant d'acétonide de fluocinolone

Yutiq est un implant intravitréen stérile non bio-érodable contenant 0,18 mg d'acétonide de fluocinolone et approuvé en 2018 par la *Food and Drug Administration* (FDA). Cet implant libère 0,25 µg/jour initialement et pendant

36 mois. Il a été conçu pour améliorer les performances de Retisert en délivrant une dose plus faible de corticostéroïde avec donc moins d'événements indésirables, en particulier l'hypertonie oculaire et la cataracte. L'effet durable diminue la fréquence d'injection.

Iluvien est quasi identique à Yutiq. Il s'agit d'un insert intravitréen actuellement approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Il contient 0,19 mg d'acétonide de fluocinolone et délivre 0,2 µg de corticoïdes par jour. Ces deux médicaments sont conçus pour libérer la molécule pendant jusqu'à 3 ans. Iluvien est actuellement indiqué mais non remboursé dans le traitement des uvéites postérieures non infectieuses récidivantes. Il est préférable de tester la sensibilité et l'efficacité des corticoïdes

par une injection d'implant de dexaméthasone avant d'implanter Iluvien.

>>> Injection suprachoroïdienne de triamcinolone

L'injection suprachoroïdienne d'acétonide de triamcinolone est en cours d'évaluation dans le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire non infectieux. Cette voie permet d'obtenir une concentration efficace de corticoïdes dans les zones d'intérêt (rétine, épithélium pigmentaire et choroïde), en limitant la dose en chambre antérieure et donc les effets secondaires.

Yeh *et al.* ont montré la sécurité et l'efficacité d'une telle injection dans une étude de phase II randomisée [3]. Deux doses ont été comparées sur 22 patients: 4,0 et 0,8 mg. Le critère d'évaluation principal

a été atteint chez les sujets ayant reçu une injection suprachoroïdienne de 4,0 mg. Au deuxième mois, 69 % de ces patients ont présenté une réduction ≥ 20 % de l'épaisseur centrale et 65 % ont eu une amélioration de l'acuité visuelle la mieux corrigée ≥ 5 lettres. Une seule injection suprachoroïdienne de 4,0 mg dans 0,1 mL chez des sujets présentant un œdème maculaire lié à une uvéite non infectieuse est bien tolérée et permet un bon résultat anatomique et fonctionnel. Ce traitement ne possède pas encore d'AMM.

>>> Efficacité comparée des différents traitements de corticoïdes par voie loco-régionale

● Injection sous-conjonctivale de triamcinolone ou implant de dexaméthasone

Il y a quelques années, seul l'acétonide de triamcinolone était disponible et utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire, sans AMM. En 2011 est arrivé l'implant de dexaméthasone, avec une AMM. Il n'existe actuellement aucune publication sur les injections sous-conjonctivales de triamcinolone, qui sont simples, efficaces et bien tolérées.

Un protocole a été mené pour comparer l'efficacité et la sécurité d'une injection sous-conjonctivale de triamcinolone et d'un implant intravitréen contenant 700 µg de dexaméthasone chez 142 patients, avec un suivi pendant 6 mois. Les résultats de cet essai auront peut-être un impact sur la santé publique étant donné la différence de coût entre les deux produits (triamcinolone à 2,84 € et dexaméthasone à environ 960 €). La période d'étude s'est achevée au premier trimestre 2021, les résultats sont en attente [4].

● Injection périoculaire ou intravitréenne d'acétonide de triamcinolone ou injection intravitréenne de dexaméthasone

Thorne *et al.* ont comparé, dans un essai clinique randomisé multicentrique, l'efficacité de trois injections régionales

de corticostéroïdes pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire : l'injection périoculaire d'acétonide de triamcinolone (ATP), l'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone (ITA) et l'implant intravitréen de dexaméthasone (IDI) [5]. À 8 semaines, les trois groupes ont montré une réduction cliniquement significative de l'épaisseur maculaire centrale par rapport à la valeur initiale (23, 39 et 46 % pour l'ATP, l'ITA et l'IDI, respectivement). La réduction était plus importante dans les groupes ITA et IDI que dans le groupe ATP ($p < 0,0001$). Les traitements ITA et IDI ont également été supérieurs au traitement ATP dans l'amélioration et la résolution de l'œdème. L'acuité visuelle s'est améliorée dans tous les groupes, mais de façon plus importante dans les groupes ITA et IDI. Le risque d'hypertonie était plus important pour les injections intravitréennes que l'injection périoculaire, sans aucune différence entre les deux groupes. L'acétonide de triamcinolone intravitréen et l'implant de dexaméthasone étaient plus efficaces pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire, avec un risque modéré d'hypertonie.

2. Immunosuppresseurs

>>> Classique : méthotrexate

Le méthotrexate est un anti-métabolique avec une action assez large. Il limite la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN. Les injections intravitréennes de méthotrexate sont utilisées dans une indication très précise, le lymphome intraoculaire, en association avec un traitement systémique selon l'extension. Ce traitement a néanmoins été testé dans d'autres atteintes. Hardwig *et al.* rapportent une efficacité et une sécurité des injections de 400 µg de méthotrexate dans d'autres atteintes, avec une amélioration de l'acuité visuelle finale dans 7 yeux sur 16 [6].

Certains ont évalué leur efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire. Dans

une étude pilote, Taylor *et al.* trouvent une amélioration de l'acuité visuelle de 4,5 lignes à 6 mois, avec une diminution du traitement immunosuppresseur par voie générale. Lorsque l'œdème récidivait, à 4 mois en moyenne, une nouvelle injection était efficace. En revanche, il n'y avait pas de différence significative avec un autre traitement locorégional [6].

>>> Biothérapies

● Anti-TNF alpha

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux chimériques qui se lient avec une grande affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF (*Tumor-Necrosis-Factor*) alpha. Ces traitements, en particulier l'infliximab et l'adalimumab, sont très efficaces dans le traitement des uvéites non infectieuses chroniques telles que l'uvéite liée au HLA B27 et à la maladie de Behçet. L'adalimumab possède l'AMM dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou la panuvéite chez l'adulte, ainsi que de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant et l'adolescent.

Les injections intravitréennes d'infliximab ont déjà été testées à de nombreuses reprises. Certains auteurs montrent une amélioration de l'acuité visuelle, avec un contrôle de l'inflammation et/ou une réduction de l'épaisseur d'un œdème maculaire, en particulier sur des uvéites sévères avec une menace visuelle (une seule IVT d'infliximab de 1 mg/0,1 mL et de 1,5 mg/0,15 mL respectivement) [7, 8]. Mais d'autres montrent que cette molécule n'est pas bien tolérée en injection intravitréenne. Testée chez des patients avec un œdème maculaire diabétique réfractaire ou une néovascularisation choroïdienne secondaire à une dégénérescence maculaire liée à l'âge, elle a un effet immunogénique et rétinotoxique [9]. Plus récemment, sur une période de 9 mois avec plusieurs injections et chez des patients avec une uvéite postérieure active dans la maladie de Behçet,

Revue générale

Refaat *et al.* montrent un mauvais contrôle de l'inflammation associé à un taux élevé de complications, tels qu'une exacerbation de l'inflammation et une réaction immunologique sévère [10]. Ce traitement ne doit donc pas être substitué au traitement systémique.

La thérapie génique est en cours d'évaluation dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse. L'électrotransfert plasmidique dans le muscle ciliaire permet une production locale soutenue de protéines thérapeutiques. L'ADN plasmidique (pEYS606) transféré code pour une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire du récepteur p55 TNF α soluble lié au domaine IgG1 Fc humain, avec une forte affinité pour le TNF α humain. Cet électrotransfert a significativement réduit l'inflammation oculaire dans deux modèles d'uvéïte chez le rat, l'uvéïte induite par endotoxine et l'uvéïte auto-immune expérimentale. Une protection significative des photorécepteurs a également été démontrée [11].

● Sirolimus

Le sirolimus inhibe l'activation de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR, *Mammalian Target-Of-Rapamycin*), une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire, et joue un rôle central dans la transduction du signal d'une réponse immunitaire.

Plusieurs études cliniques (SAVE: 2003, Nguyen *et al.*, une IVT de 352 μ g ou une injection sous-conjonctivale de 1 320 μ g de sirolimus, 30 patients; SAVE-2: 2015, Sepah *et al.*, une IVT de 440 μ g une fois par mois ou de 880 μ g tous les deux mois, 24 patients) montrent l'efficacité et la tolérance des injections intravitréennes de sirolimus chez des patients présentant une uvéïte non infectieuse.

Deux études de phase III, SAKURA (*Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis TReAtment*) 1 et 2, ont été lancées à grande échelle (1: 347; 2: 245 patients). SAKURA 1 compare l'efficacité et la

tolérance de plusieurs doses de sirolimus en injection intravitréenne: 44, 440 et 880 μ g. Le sirolimus intravitréen à la dose de 440 μ g a démontré une amélioration significative de l'inflammation oculaire avec la préservation de la meilleure acuité visuelle corrigée chez les sujets avec une uvéïte non infectieuse active du segment postérieur [12].

3. Anti-VEGF

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) a été mis en cause dans l'induction de l'inflammation dans les uvéïtes, raison pour laquelle les anti-VEGF ont été testés dans le traitement de l'œdème maculaire persistant secondaire à une inflammation [13]. En comparaison, les injections de triamcinolone

POINTS FORTS

- Caractériser cliniquement l'atteinte selon les critères de SUN (*standardization of uveitis nomenclature*) pour orienter la stratégie thérapeutique.
- Introduire rapidement des traitements immunomodulateurs avec l'aide des internistes pour un meilleur contrôle et une épargne cortisonique.
- Penser la stratégie thérapeutique sur une très longue durée.
- Penser aux traitements locorégionaux surtout dans les formes unilatérales.
- Les traitements locorégionaux peuvent être utilisés dans des formes bilatérales en cas de contre-indications aux traitements systémiques.
- Penser aux traitements locorégionaux en association aux traitements systémiques pour les potentialiser et pour passer un cap.
- Ne pas oublier de traiter un néovaisseau en plus de l'inflammation.
- Toujours éliminer une infection avant de traiter avec des anti-inflammatoires seuls, en particulier dans les formes unilatérales.
- Les immunomodulateurs vont bientôt rejoindre le panel des traitements locorégionaux.
- Ne pas hésiter à tester plusieurs molécules en traitement locorégional.

montrent une diminution de l'épaisseur maculaire et un gain d'acuité visuelle plus important (effet anti-inflammatoire plus important des corticoïdes).

Ces traitements demeurent efficaces en cas de néovaisseau compliquant certaines formes d'uvéïtes postérieures comme la choroïdite multifocale (CMF), la choroïdite ponctuée interne (PIC) ou parfois l'épithéliopathie en plaques. Il faut toujours rechercher les signes d'une complication néovasculaire et la différer d'une nouvelle poussée inflammatoire, le traitement étant différent: des anti-inflammatoires pour une nouvelle poussée et une injection d'anti-VEGF pour un néovaisseau. Parfois, les deux traitements sont associés en raison de la responsabilité de la poussée sur l'apparition du néovaisseau.

■ Conclusion

Les traitements utilisés en inflammation se sont beaucoup diversifiés ces dernières années, avec d'une part l'arrivée des immunomodulateurs et d'autre part l'avènement de nombreux traitements péri- et intraoculaires. Le but de ces traitements est d'être le plus efficace et le moins délétère possible, et ce, de deux manières différentes : affiner la cible grâce aux premiers et limiter la localisation grâce aux seconds. Cela est d'autant plus intéressant que les uvéites sont des pathologies chroniques et/ou récidivantes nécessitant un traitement au long cours. L'administration locale augmente avec un plus grand nombre de formes galéniques. De nombreuses sont encore à venir. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés au traitement systémique pour le potentialiser.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERREIRA BG, MARINHO DR, DILIGENTI FT. Effects of sub-Tenon's triamcinolone injections in patients with uveitis. *Arq Bras Oftalmol*, 2018;81:323-329.
2. BRATTON ML, HE Y-G, WEAKLEY DR. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS*, 2014;18:110-113.
3. YEH S, KURUP SK, WANG RC *et al*. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetate, CLS-TA, for macular edema due to noninfectious uveitis: a randomized, phase 2 study (DOGWOOD). *Retina*, 2019;39:1880-1888.
4. COURET C, POINAS A, VOLTEAU C *et al*. Comparison of two techniques used in routine care for the treatment of inflammatory macular oedema, subconjunctival triamcinolone injection and intravitreal dexamethasone implant: medical and economic importance of this randomized controlled trial. *Trials*, 2020;21:159.
5. THORNE JE, SUGAR EA, HOLBROOK JT *et al*. Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial. *Ophthalmology*, 2019;126:283-295.
6. HARDWIG PW, PULIDO JS, ERIE JC *et al*. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:883-885.
7. MARKOMICHELAKIS N, DELICHA E, MASSELOS S *et al*. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol*, 2012;154: 534-541.e1.
8. FARVARDIN M, AFARID M, MEHRVAR M *et al*. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina*, 2010;30:1530-1535.
9. GIGANTI M, BEER PM, LEMANSKI N *et al*. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina*, 2010;30:71-80.
10. REFAAT M, ABDULLATIF AM, HAMZA MM *et al*. Monthly intravitreal infliximab in Behçet's disease active posterior uveitis: a long-term safety study. *Retina*, 2020 [online ahead of print].
11. TOUCHARD E, BENARD R, BIGOT K *et al*. Non-viral ocular gene therapy, pEYS606, for the treatment of non-infectious uveitis: Preclinical evaluation of the medicinal product. *J Control Release*, 2018;285:244-251.
12. NGUYEN QD, MERRILL PT, CLARK WL *et al*. Intravitreal sirolimus for noninfectious uveitis: a phase III Sirolimus Study Assessing Double-masKed Uveitis TReAtment (SAKURA). *Ophthalmology*, 2016;123:2413-2423.
13. BARRY RJ, NGUYEN QD, LEE RW *et al*. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*, 2014;8:1891-1911.

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