

## Le dossier – Œil et médecine interne

# Progrès thérapeutiques en 2023

**RÉSUMÉ:** Les uvéites bénéficient des avancées thérapeutiques pour contrôler l'inflammation oculaire et éviter les rechutes. En cas d'uvéite bilatérale non infectieuse, associée à une maladie systémique, le traitement d'épargne cortisonique peut être choisi parmi des immunosuppresseurs, immunomodulateurs (Interferon- $\alpha$ ) ou des biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL6). En cas d'uvéite unilatérale non antérieure non infectieuse nécessitant un traitement de fond, l'Iluvien est à considérer. Des traitements novateurs sont en cours de développement comme les injections supra-choroïdiennes ou la thérapie génique non virale.



**A. TOUTÉE, A. GHEMBAZA, B. BODAGHI, D. SAADOUN**

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

Les uvéites sont des pathologies potentiellement cécitantes touchant des personnes jeunes actives. Le traitement est adapté à l'étiologie et à la sévérité de l'inflammation oculaire. Le but du traitement est d'éviter toute inflammation ou rechute qui entraîneraient des séquelles visuelles irréversibles, d'améliorer la qualité de vie du patient, tout en limitant la iatrogénie. Dans le cadre des uvéites non infectieuses, la pierre angulaire du traitement reste les corticostéroïdes. Les corticostéroïdes sont efficaces d'emblée mais il faut trouver leur dose minimale efficace afin d'éviter leurs effets secondaires au long cours. Le recours aux immunosuppresseurs se justifie en cas d'uvéite sévère ou persistante malgré une corticothérapie bien menée. Ces traitements d'épargne cortisonique sont introduits de plus en plus tôt pour avoir un effet synergique avec les corticoïdes et permettre une décroissance des corticostéroïdes sans rebond inflammatoire. Nous allons détailler quels sont les progrès thérapeutiques récents sur le traitement des uvéites non infectieuses, par voie systémique et par voie péri- ou intra-oculaire.

### Les traitements par voie systémique

#### 1. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas d'inflammation sévère ou

persistante malgré une corticothérapie bien menée, et en cas de corticodépendance. Les pathologies infectieuses ou tumorales ont bien sûr été éliminées. Les immunosuppresseurs doivent être instaurés d'emblée, en association à la corticothérapie générale, en cas d'uvéite postérieure au cours de la maladie de Behçet, compte tenu du pronostic visuel redoutable de la maladie. Cette stratégie reste valable aussi au cours de certaines uvéites ayant un mauvais pronostic visuel. L'algorithme thérapeutique systémique de l'uvéite sévère non-infectieuse est illustré par la **figure 1** [1]. Les principaux immunosuppresseurs utilisés sont le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. Bien que ces molécules permettent le plus souvent un contrôle parfait de la maladie, un échappement thérapeutique peut survenir dans près de 30 % des cas [2].

#### 2. Les biothérapies

Les biothérapies sont apparues il y a une vingtaine d'années et ont permis une révolution thérapeutique pour les uvéites potentiellement cécitantes. Les biothérapies modulent les réponses immunitaires de façon ciblée, entraînant des effets anti-inflammatoires. Elles ont apporté un bénéfice énorme dans les pathologies inflammatoires rhumatismales, les entéro-colopathies inflammatoires, le psoriasis ou certaines formes d'uvéites. Elles sont de plus en plus utilisées pour traiter ces inflammations

# Le dossier – Œil et médecine interne

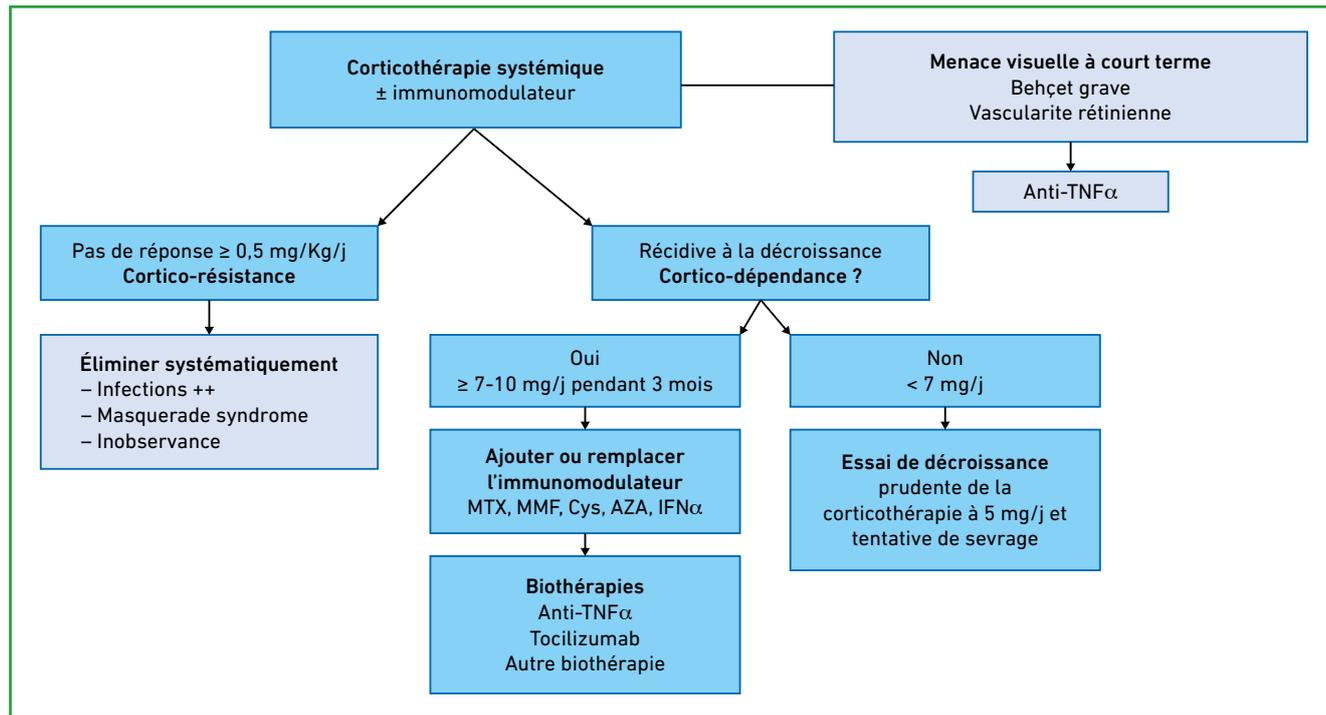


Fig. 1 : Algorithme thérapeutique systémique de l’uvéite sévère non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite de l’adulte, PNDS 2020 [1]. Abréviations: MTX méthotrexate, MMF mycophénolate mofétil, Cys Cyclosporine, AZA azathioprine, IFNα Interféron-α2a.

sévères ou réfractaires. Ces traitements ont nettement amélioré le devenir des patients en termes de morbidité/mortalité, de qualité de vie, mais gardent des effets secondaires et sont onéreux. La plupart des biothérapies utilisées dans les uvéites bloquent l’effet de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF, l’IL-6 ou l’IL-17.

### 3. Anti-TNFα

Les anti-TNFα sont utilisés depuis les années 90, et ont été une véritable révolution thérapeutique, en montrant une réduction de 91 % de la vascularite rétinienne dès la 1<sup>re</sup> année sur la maladie de Behçet [3]. Les anti-TNFα ont une efficacité rapide sur l’inflammation, améliorent l’acuité visuelle, diminuent l’œdème maculaire et permettent une décroissance de la corticothérapie sans rechute. Les anti-TNFα utilisés sont l’adalimumab (anticorps monoclonal humain, voie sous-cutané) et l’infliximab (anticorps monoclonal chimérique,

voie intraveineuse ou sous-cutanée). Adalimumab (ADA) a obtenu l’AMM en 2017. ADA est indiqué d’emblée dans les uvéites postérieures graves comme la maladie de Behçet et, en seconde ligne, dans les uvéites réfractaires et/ou corticodépendantes. Il a aussi l’AMM dans les uvéites antérieures récidivantes (> 3/an) liées à une spondylarthrite ankylosante axiale; ou dans les uvéites antérieures de l’enfant liées à l’arthrite juvénile idiopathique (AJI) en cas d’échec du méthotrexate. L’etanercept est déconseillé car pouvant entraîner des uvéites paradoxales.

### 4. Anti-IL-6: tocilizumab

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs de l’interleukine 6, par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Le TCZ a montré son efficacité dans les uvéites postérieures, notamment sur l’œdème maculaire (OM) inflammatoire sévère. De façon remarquable, il permet une cor-

rection complète et durable de l’OM chez 80 % des patients ayant un OM réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels et aux anti-TNFα [4]. Le TCZ a aussi montré une efficacité dans le traitement des uvéites de Behçet réfractaires à au moins un agent anti-TNFα [5]. Le TCZ améliore significativement l’acuité visuelle, diminue l’inflammation oculaire et les vascularites rétinienne. Mais le risque de rechute d’œdème maculaire est très important dès 1-3 mois après son arrêt. Le TCZ n’a pas de différence en termes de rechute, de baisse visuelle ou d’épargne cortisonique, en comparaison avec les anti-TNFα.

### 5. Immunomodulateurs

L’interféron-α2a (Pegasy 45-180 µg/semaine sous-cutané) n’est pas un médicament récent, mais on tient à souligner son délai d’action rapide et son efficacité, particulièrement dans le traitement des uvéites associées à un œdème maculaire. Son action antivirale naturelle permet

aussi de l'utiliser dans les inflammations oculaires persistantes après une infection virale.

## 6. Autres traitements

>>> **Les JAK (Janus kinase) inhibiteurs** sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, l'eczéma atopique. Ils ont une efficacité sur des atteintes vasculaires et articulaires de quelques cas rapportés de maladie de Behçet réfractaire ou d'uvéites réfractaires. Ce médicament pourrait être prometteur mais les résultats sont pour le moment décevants car il est probablement utilisé de façon trop tardive. Son utilisation est restreinte devant une augmentation potentielle du risque de cancer ou d'événement cardiovasculaire grave en cas de facteur de risque.

>>> **Les anti-IL17 (secukinumab)** est en cours d'évaluation mais des études rapportent des uvéites paradoxales induites par le traitement [6].

## ■ Les traitements locaux

Dans les uvéites non infectieuses non antérieures, le traitement systémique est privilégié en cas d'atteinte oculaire bilatérale, de manifestations extra-oculaires, de contre-indication à un traitement local (hypertonie oculaire malgré une bithérapie, un patient jeune phake...), échec aux IVT et/ou  $\geq 3$  IVT/an. Le traitement local par injection péri- ou intra-oculaire est privilégié en cas d'atteinte non infectieuse unilatérale ou de contre-indication au traitement systémique (comorbidités, intolérance, inobservance, etc.).

### 1. Injections intravitréennes ou périoculaire de corticoïdes retard

Il existe différentes formes de corticoïdes retard pour les uvéites non infectieuses :  
– injection sous-ténonienne (ST) ou sous-conjonctivale de triamcinolone ;

– injection intravitréenne (IVT) de dexaméthasone 0,7 mg ;  
– injection intravitréenne (IVT) d'acétonide de fluocinolone 0,19 mg).

L'Iluvien a l'AMM depuis 2021 dans les uvéites. Il délivre 0,2 µg de stéroïdes/j sur une durée de 3 ans. L'efficacité et la tolérance de l'Iluvien pour le traitement de l'uvéite non infectieuse et non antérieure (U-NA-NI) ont été démontrées dans une étude prospective randomisée de phase III sur 129 patients [7]. Les patients traités par Iluvien (n = 87) avaient une diminution de l'OMU sur toute la durée de l'étude, un taux de récurrence plus faible (56,3 % vs 92,9 %, p < 0,001), un délai de récurrence plus long (1 051 j vs 95 j, p < 0,001) et une meilleure amélioration de l'AV (1 051 j vs 95 j, p < 0,001) que le groupe contrôle (n = 42). Il n'y avait pas de différence pressionnelle entre les deux groupes, ni d'endophtalmie (0 %). Il y avait plus de chirurgie de cataracte dans le groupe Iluvien que dans le groupe contrôle (74 vs 24 %). Cette étude montre l'efficacité et tolérance au long cours de l'implant d'acétonide de fluocinolone dans l'U-NI-NA.

En pratique, l'Iluvien est utilisé en traitement de fond dans les uvéites lors d'un OMU récidivant traité localement. Il est utilisé pour limiter l'utilisation répétée d'Ozurdex ou de Triamcinolone et pour éviter les séquelles rétinienne à chaque réaugmentation de l'épaisseur rétinienne (évite le "yoyo"). On ne le prescrit que si le patient a déjà eu au moins deux Ozurdex préalables sans effets secondaires notables, notamment pressionnel. Dans ce cas, en cas de récurrence d'OMU, on réalise une IVT Ozurdex. Un mois après, au moment du pic d'efficacité de l'Ozurdex, on injecte l'Iluvien ce qui permettra de garder au long cours l'effet obtenu par l'Ozurdex. Les IVT d'Ozurdex et d'Iluvien sont efficaces sur les pathologies rétinienne mais peu sur la choroïde.

De nouvelles modalités d'administration sont étudiées, comme l'injec-

tion suprachoroïdienne. L'injection suprachoroïdienne se réalise comme une IVT mais avec une aiguille très courte, permettant que le médicament diffuse directement au niveau de la choroïde, l'épithélium pigmentaire et la rétine, et moins dans le segment antérieur, afin de limiter les effets secondaires comme le glaucome et la cataracte. L'étude prospective de phase III *Peachtree*, montre que l'injection suprachoroïdienne d'acétonide de triamcinolone est une procédure sûre pour le traitement de l'OMU. Elle est efficace car elle permet d'améliorer l'OMU dès le 1<sup>er</sup> mois et donne un gain +15 lettres au 6<sup>e</sup> mois chez 46,9 % (vs 15 % du groupe Sham) et 50 % des patients ne nécessitent pas de traitement additionnel dans les 9 mois suivant l'injection [8].

### 2. Injections intravitréennes de traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens

Des traitements locaux non stéroïdiens sont utilisés ou en cours d'étude pour traiter les uvéites, à savoir le Méthotrexate, M-TOR inhibiteur (Sirolimus), Anti-IL6, Anti-TNF $\alpha$ , ou même de la thérapie génique.

La thérapie génique non virale est un nouveau pan dans l'arsenal thérapeutique de l'uvéite. La technologie *Eyevensys* est une thérapie génique non virale par électro-transfection plasmidique. Un dispositif oculaire, connecté à un générateur d'impulsions électriques, est placé transitoirement sur la surface oculaire. Ce dispositif oculaire injecte dans le corps ciliaire l'ADN plasmidique contenant le gène d'intérêt. Des pulses électriques courts pendant 15 secondes permettent de faire pénétrer le plasmide dans les corps ciliaires *via* électroporation. Les cellules transfectées par le plasmide vont ainsi produire la protéine d'intérêt de manière autonome. Il y aura une diffusion choroïdienne et vitrée. Cela aboutit à un effet anti-inflammatoire oculaire dont la réduction de l'OMU.

## Le dossier – Œil et médecine interne

### Conclusion

Les progrès thérapeutiques dans l'uvéïte se poursuivent et laissent espérer un futur où les patients n'auront plus d'inflammation oculaire de façon durable, sans iatrogénie. Il existe de nouveaux traitements systémiques ou en injection intravitréennes, ou des nouvelles modalités d'injection prometteuses, comme la voie suprachoroïdienne. Il y a aussi des recherches innovantes au niveau de la thérapie génique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PIERRE QDM, DAVID S, ALEXANDRE B *et al.* Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéïtes Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. PND2020.
2. GANGAPUTRA SS, NEWCOMB CW, JOFFE MM *et al.* Comparison Between Methotrexate and Mycophenolate Mofetil Monotherapy for the Control of Noninfectious Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*, 2019;208:68-75.
3. CALVO-RÍO V, BLANCO R, BELTRÁN E *et al.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:2223-2231.
4. LECLERCQ M, DESBOIS AC, DOMONT F *et al.* Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*, 2020;9.
5. LECLERCQ M, ANDRILLON A, MAALOUF G *et al.* Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Ophthalmology*, 2022;129:520-529.
6. DE VICENTE DELMÁS A, SANCHEZ-BILBAO L, CALVO-RÍO V *et al.* Uveitis in psoriatic arthritis: study of 406 patients in a single university center and literature review. *RMD Open*, 2023;9.
7. JAFFE GJ, PAVESIO CE, INVESTIGATORS S. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Three-Year Results. *Ophthalmology*, 2020;127:1395-1404.
8. SHAH M, ALBINI T, NGUYEN Q *et al.* Safety and Efficacy of CLS-TA by Anatomic Location of Inflammation: Results from the Phase 3 PEACHTREE Clinical Trial. *Ocul Immunol Inflamm*, 2024;1-8.

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