Quand proposer une biothérapie dans les uvéites postérieures ?

RÉSUMÉ : Les uvéites postérieures non infectieuses nécessitent un traitement systémique qui comprend en première intention une corticothérapie. En cas de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur est envisagé. En cas d'inefficacité, une biothérapie est envisagée, principalement les anti-TNFα. Dans la maladie de Behçet ou les vascularites sévères engageant le pronostic visuel, les anti-TNFα sont introduits d'emblée. Le tocilizumab est très efficace pour les œdèmes maculaires inflammatoires réfractaires.

→ **A. TOUTÉE[1], M. LECLERCQ[2], D. SAADOUN[3], B. BODAGHI[1]**
[1] Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.
[2] Service de Médecine interne, CHU de Rouen.
[3] Service de Médecine interne et Immunologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les uvéites postérieures (UP) sont des inflammations prédominantes sur la rétine et la choroïde. Ce sont des pathologies rares mais potentiellement cécitantes. Les uvéites postérieures représentent la cinquième cause de perte visuelle dans les pays développés, affectant une population jeune et active (20-50 ans). Le pronostic visuel sévère est lié aux complications oculaires de type œdème ou ischémie maculaire, cataracte ou glaucome. Le traitement des uvéites est primordial pour traiter l'inflammation et la maladie responsable, éviter les complications, les séquelles visuelles irréversibles et prévenir les rechutes.

Les étiologies des UP sont très variées, avec des pathologies infectieuses et non infectieuses. L'inflammation peut être d'origine systémique (sarcoïdose, maladie de Behçet, syphilis…) ou limitée à l'œil (rétinochoroïdopathie de type birdshot par exemple). Nous allons uniquement nous intéresser aux uvéites postérieures non infectieuses (UPNI). L'avènement des biothérapies a permis un changement important dans leur prise en charge. Les biothérapies sont des traitements efficaces pour les uvéites non infectieuses sévères, corticodépendantes ou réfractaires aux immunosuppresseurs conventionnels.

Biothérapies

Les agents biologiques ou biothérapies sont des traitements apparus depuis une vingtaine d'années. Ils ont apporté un énorme bénéfice dans les pathologies inflammatoires rhumatismales, entérocolopathies inflammatoires, psoriasis ou certaines formes d'uvéites dont les UPNI. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge et le devenir des patients en termes de morbidité/mortalité, de fonction et de qualité de vie, mais ils ont malheureusement des effets secondaires et un coût financier important.

Les biothérapies sont des médicaments qui modulent les réponses immunitaires de façon ciblée, entraînant des effets anti-inflammatoires. La plupart des biothérapies utilisées dans les uvéites bloquent l'effet de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL6 ou l'IL17. D'autres bloquent des interactions intercellulaires (CTLA4-Ig) ou ont un effet déplétant sur les lymphocytes B. Elles bloquent donc la cascade inflammatoire de manière plus ciblée que les corticoïdes, permettant une efficacité accrue et limitant les effets secondaires. La cytokine pro-inflammatoire TNFα participe à la rupture de la barrière hématorétinienne. Cette cytokine et son récepteur sont retrouvés à des taux élevés dans le sérum et l'humeur aqueuse des patients avec uvéite. D'autres cytokines pro-inflammatoires ont été identifiées dans l'humeur aqueuse [1] de patients ayant une UPNI (syndrome de Voght-Koyanagi-Harada [VKH], Behçet et birdshot), telles IL17, IL1 et IL6.

Les biothérapies actuellement utilisées dans les uvéites sont principalement :
– anti-TNFα : adalimumab (anticorps monoclonal humain par voie sous-cutanée), infliximab (anticorps monoclonal chimérique par voie intraveineuse et sous-cutanée) ;
– récepteur anti-IL6 : tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé par voie intraveineuse ou sous-cutanée) ;
– anti-CD20 : rituximab (anticorps monoclonal chimérique par voie intraveineuse, effet déplétant sur les lymphocytes B) ;
– autres biothérapies : anti-IL17 (secukinumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse), anti-sous-unité P40

(sous-unité commune aux cytokines IL12 et IL23, ustékinumab), inhibiteur de JAK1 (*per os*), anti-IL1 (anakinra, canakinumab).

Conduite à tenir thérapeutique (hors maladies systémiques type Behçet)

Les stratégies thérapeutiques des UPNI ont progressivement évolué au fil des ans. Pour les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures ou panuvéites, surtout en cas d'atteinte bilatérale, le traitement par voie systémique est privilégié. Le traitement est adapté à l'étiologie et à la sévérité de l'uvéite (***fig. 1***).

>>> La corticothérapie systémique constitue la première ligne de traitement.

>>> En cas d'inflammation sévère et/ou persistante malgré une corticothérapie bien menée, il faut envisager en deuxième ligne des traitements supplémentaires comme les immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, mycophénolate mofétil [3] ou ciclosporine) ou les immunomodulateurs (interféron α2a). Les immunosuppresseurs ont prouvé leur efficacité pour résoudre l'inflammation intraoculaire et obtenir une épargne cortisonique [4]. Cependant, le risque d'échec sous immunosuppresseur persiste autour de 30 %. En cas de corticorésistance, définie par l'absence de réponse à des doses élevées de corticoïdes ≥ 0,5 mg/kg/j, il faut toujours éliminer une infection, une pseudo-uvéite ou un défaut d'observance avant d'envisager une escalade thérapeutique.

>>> En troisième ligne, on peut envisager les biothérapies. Celles-ci ont permis une révolution thérapeutique pour les uvéites potentiellement cécitantes et sont de plus en plus utilisées pour traiter ces inflammations sévères ou réfractaires. Les anticorps anti-TNFα sont les agents biologiques de première intention sauf contre-indication [5].

En cas de situation ophtalmologique engageant le pronostic visuel (uvéite sévère sur maladie de Behçet, vascularite occlusive non infectieuse sévère) ou de complication(s) importante(s) au diagnostic, un traitement par biothérapie peut être discuté d'emblée associé à un traitement immunomodulateur/immunosuppresseur de type méthotrexate.

Il y a une exception pour la maladie de Behçet. Les recommandations d'experts préconisent l'association immédiate d'azathioprine ou interféron α aux corticoïdes systémiques pour toute uvéite liée à la maladie de Behçet. En cas d'uvéite avec menace de baisse visuelle (uvéite postérieure sévère ou panuvéite) sur Behçet, il faut instaurer d'emblée une association de corticoïdes systémiques et une biothérapie par anti-TNFα (ou alternative avec interféron α) [2].

La durée de la biothérapie n'est pas définie, car elle a une action suspensive sur l'inflammation, qui peut donc récidiver à l'arrêt. Après l'obtention d'une rémission durable et une réduction significative de la corticothérapie (≤ 5 mg/j de prednisone), il est recommandé d'espacer les administrations d'agents biologiques avant d'envisager leur arrêt définitif. Chez un patient avec traitement conventionnel, anti-TNFα ou autres biologiques, une diminution ou un arrêt du traitement ne doivent être discutés, sauf cas exceptionnel, qu'après 2 ans au moins de rémission ophtalmologique dans le cadre d'une maladie de Behçet, et au moins 1 an dans les autres UCNI avec une surveillance ophtalmologique prolongée.

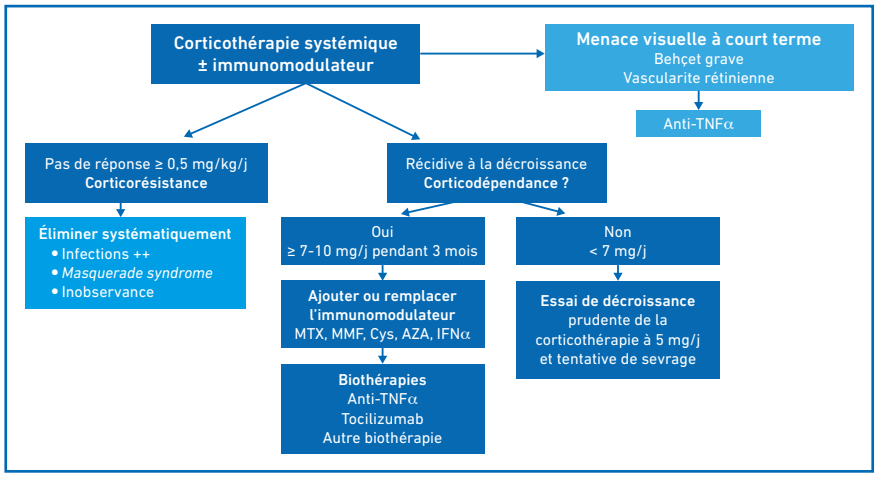

Fig. 1 : Algorithme de traitement systémique de l'uvéite sévère non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite de l'adulte. PNDS 2020 [2].

Détails sur les principales biothérapies utilisées dans les uvéites postérieures

1. Les anti-TNFα

Les anti-TNFα (adalimumab ou infliximab) agissent rapidement sur l'inflammation, diminuent significativement le risque de rechute et de baisse d'acuité visuelle à la décroissance de la corticothérapie, tout en ayant un bon profil de tolérance à court terme. L'infliximab et l'adalimumab ont un profil de tolérance et d'efficacité assez proche dans les uvéites non infectieuses réfractaires, avec un taux de réponse à 6 et 12 mois de 87 % et 93 % respectivement [6].

L'adalimumab a l'AMM depuis 2017 pour le traitement des uvéites non infectieuses non antérieures (UNINA) en cas de corticodépendance ou de contre-indication aux corticostéroïdes chez les adultes, ou en cas d'inefficacité ou de non-tolérance des médicaments immunosuppresseurs conventionnels.

POINTS **FORTS**

- Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des uvéites non infectieuses sévères et sont efficaces pour traiter les inflammations sévères corticodépendantes ou ne répondant pas aux immunosuppresseurs.
- Les anti-TNFα sont instaurés en première intention pour les uvéites engageant le pronostic visuel de la maladie de Behçet.
- Le tocilizumab a une efficacité remarquable sur les œdèmes maculaires inflammatoires réfractaires.

Il a aussi l'AMM pour le traitement des uvéites de l'enfant liées à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou d'uvéites antérieures récidivantes (> 3/an) sur spondylarthrite ankylosante axiale. C'est l'anti-TNFα le plus utilisé dans les uvéites non infectieuses. L'efficacité des anti-TNFα sur la vascularite rétinienne a été démontrée à partir des études sur la maladie de Behçet, permettant une réduction de 91 % de la vascularite rétinienne dès la première année [7].

L'infliximab est recommandé comme traitement de première intention en cas d'uvéite menaçant la vision dans la maladie de Behçet (vascularite sévère, ischémie maculaire, œdème maculaire cystoïde, patient monophtalme). Les données manquent pour affirmer la supériorité de l'adalimumab par rapport à l'infliximab.

En cas d'échec thérapeutique, l'adhésion au traitement doit être systématiquement remise en cause. En cas de diminution de leur efficacité au cours du temps, il faut doser la concentration plasmatique d'anti-TNFα et rechercher des auto-anticorps anti-TNFα. Plusieurs stratégies sont possibles en cas d'échec d'un agent anti-TNFα : passage à un autre agent anti-TNFα, augmentation de la dose, réduction de l'intervalle entre les injections ou passage à une autre biothérapie (agent anti-IL6).

Les effets indésirables les plus fréquents incluent les infections dont la tuberculose, les réactivations virales, les réactions anaphylactoïdes, le développement de maladies auto-immunes (comme le lupus ou les vascularites systémiques) et de pathologies démyélinisantes (***fig. 2***).

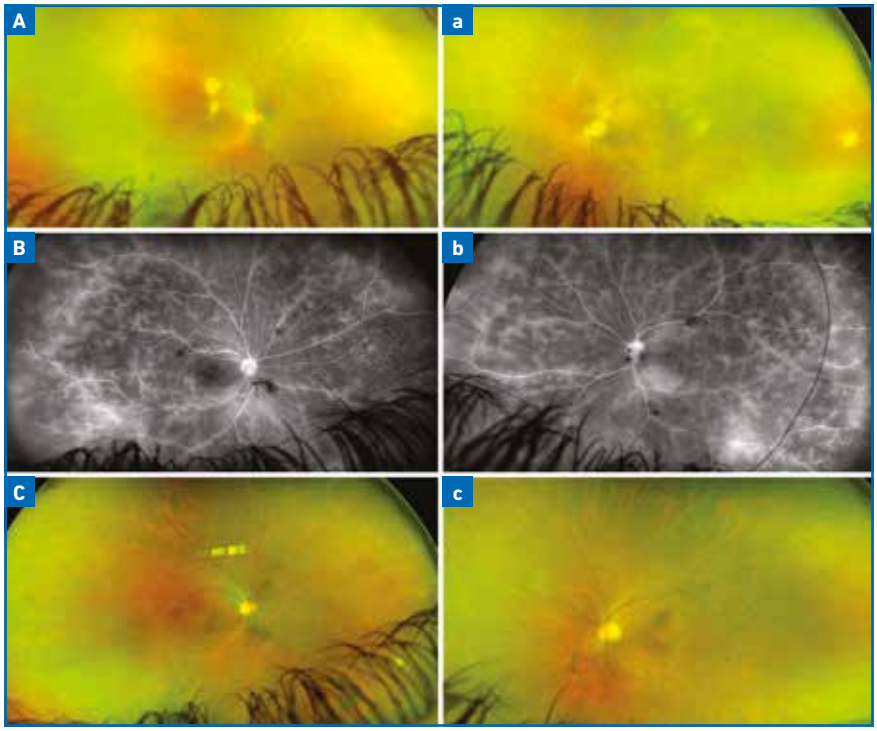

Fig. 2 : Femme de 32 ans ayant une panuvéite bilatérale non granulomateuse liée à une maladie de Behçet avec une hyalite, des infiltrats rétiniens inflammatoires et une vascularite (**A, a**). L'angiographie à la fluorescéine montre une vascularite diffuse sévère (**B, b**). Le traitement par anti-TNFα et corticoïdes systémiques permet une résolution de l'inflammation durable.

2. Tocilizumab

Le tocilizumab (TCZ) est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Still ou la maladie de Horton. Il a montré son efficacité pour l'amélioration significative de l'acuité visuelle, une diminution de l'inflammation oculaire et des vascularites rétiniennes. De façon remarquable, il permet une correction durable de l'œdème maculaire (OM) chez 80 % des patients ayant un OM réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels et aux biothérapies (par exemple, œdème maculaire du birdshot [8]). Le risque de rechute d'œdème maculaire est très important dès 1-3 mois après son arrêt. Le TCZ a aussi montré une efficacité dans le traitement des uvéites de Behçet réfractaires à au moins un agent anti-TNFα (***fig. 3***) [9].

En cas d'échec des immunomodulateurs/immunosuppresseurs conventionnels, et/ou des anti-TNFα, le recours aux autres agents biologiques peut être discuté dans certaines indications.

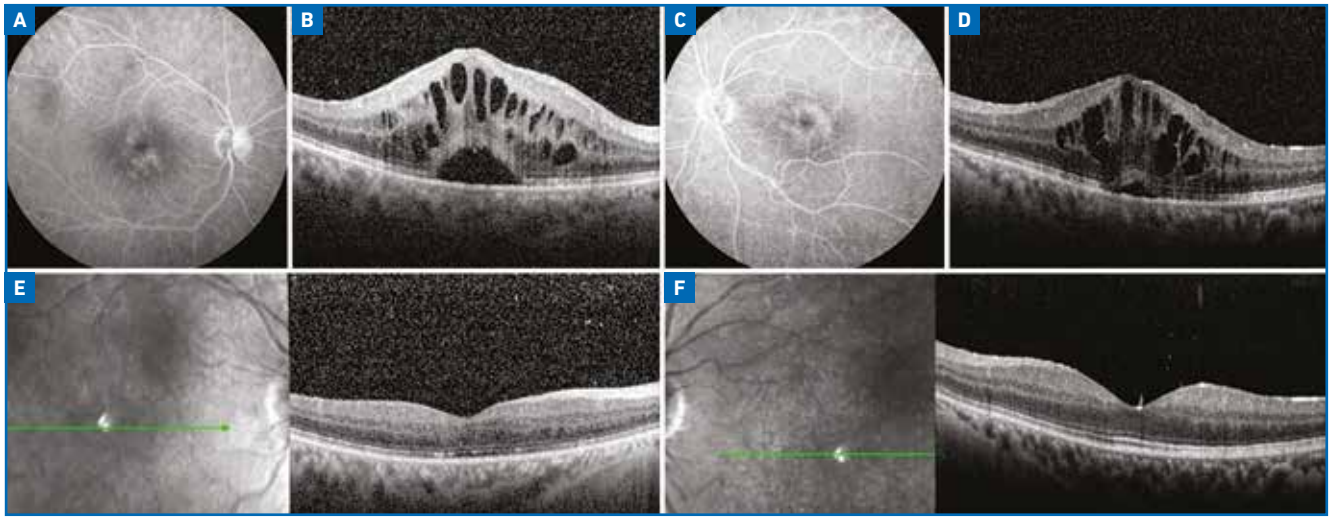

Fig. 3 : Homme de 40 ans ayant un œdème maculaire sévère sur œil droit (**A, B**) et gauche (**C, D**) compliquant une rétinochoroïdopathie de type birdshot. Cet œdème maculaire est corticodépendant et réfractaire aux anti-TNF. L'angiographie à la fluorescéine montre l'œdème maculaire bilatéral (**A, C**). Le tocilizumab a permis d'amender complétement l'œdème en 3 mois (**E, F**).

Les effets indésirables sont le risque accru d'infection (8 %) et le risque d'hépatite ou de cytopénie.

Conclusion

La stratégie thérapeutique des uvéites non infectieuses a évolué au cours des dernières années. Le traitement doit contrôler rapidement l'inflammation intraoculaire, prévenir les lésions oculaires irrémédiables et permettre une épargne en corticostéroïdes.

Les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures et panuvéites, notamment lorsque les deux yeux sont touchés, justifient un traitement par voie systémique. Les biothérapies sont recommandées en cas d'inefficacité ou de non-tolérance aux médicaments immunosuppresseurs conventionnels. Les agents anti-TNFα (adalimumab et infliximab) sont les plus utilisés. Les agents anti-TNFα sont utilisés comme traitement de première ligne en association avec la corticothérapie dans l'uvéite menaçant la vue, avec vascularite sévère ou œdème maculaire, en particulier dans l'uvéite de Behçet. Le tocilizumab montre une efficacité remarquable pour le traitement des œdèmes maculaires sévères ou ceux réfractaires aux immunosuppresseurs ou aux anti-TNFα, et certains auteurs préconisent de l'utiliser plutôt dans la rétinochoroïdopathie de type birdshot.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weinstein JE, Pepple KL. Cytokines in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018;29:267-274.
2. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A *et al.* Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. PNDS2020.
3. 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.
4. Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S *et al.* Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2008;15:47-55.
5. Leclercq M, Desbois AC, Domont F *et al.* Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*, 2020;9:3599.
6. 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*, 2016;68:1522-1530.
7. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E *et al.* Anti-TNF-α 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.
8. Leclercq M, Le Besnerais M, Langlois V *et al.* Tocilizumab for the treatment of birdshot uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: two cases report and literature review. *Clin Rheumatol*, 2018;37:849-853.
9. Leclercq M, Andrillon A, Maalouf G *et al.* Anti-Tumor Necrosis Factor α versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Ophthalmology*, 2022;129:520-529.

A. TOUTÉE[1], M. LECLERCQ[2], D. SAADOUN[3], B. BODAGHI[1]
[1] Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.
[2] Service de Médecine interne, CHU de Rouen.
[3] Service de Médecine interne et Immunologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

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