

## I L'année ophtalmologique

# Quoi de neuf en inflammation intraoculaire ?



**A. SAUER**  
CHU, STRASBOURG.

Cette minirevue de la littérature propose de balayer l'actualité en inflammation intraoculaire à partir de quatre articles et des discussions qu'ils ont suscitées.

### Effets indésirables ophtalmologiques associés aux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire

ZHOU YW, XU Q, WANG Y *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated ophthalmic adverse events: current understanding of its mechanisms, diagnosis, and management. *Int J Ophthalmol*, 2022;15:646-656.

Cet article de revue explore les effets indésirables ophtalmologiques associés aux inhibiteurs de *checkpoint* (point de contrôle) immunitaire (ICI), molécules innovantes utilisées dans le traitement du cancer, notamment du mélanome métastatique et du cancer du poumon.

Le concept de point de contrôle immunitaire est apparu dans les années 1990,

avec la découverte de la réponse antitumorale d'une protéine située sur la membrane des lymphocytes T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*), puis de la voie PD-1/PDL-1 (*programmed cell death-1* et son ligand, *programmed cell death-ligand 1*).

La découverte de ces voies de signalisation a été une révolution dans le monde de la cancérologie, saluée par la remise du prix Nobel de médecine en 2018. Des anticorps dirigés contre PD-1, PDL-1 et CTLA-4 ont ainsi été développés, faisant émerger le concept d'inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Cette approche vise à lever l'inhibition du système immunitaire observée dans le cancer, afin de restaurer une réponse immunitaire efficace contre les cellules tumorales.

Ces médicaments récents sont très efficaces, mais ils présentent aussi de nombreux effets indésirables notamment ophtalmologiques comme une sécheresse oculaire (effet secondaire oculaire le plus fréquent avec une incidence de 3 à 24 %), des uvéites (antérieure, postérieure ou panuvéite), une myasthénie, avec ses atteintes oculo-motrices, une neuropathie optique, un décollement de la rétine, une conjonctivite fibrosante (souvent en lien avec le syndrome sec oculaire) ou d'autres effets secondaires moins fréquents comme des myosites, des vascularites, des choroidopathies...

Ces effets secondaires ophtalmologiques peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, et même après son arrêt. Le diagnostic doit reposer sur un examen ophtalmologique complet, qui permette de mettre en perspective la gravité de

l'effet indésirable face au bénéfice thérapeutique de l'ICI. Le plus souvent, la poursuite du traitement est privilégiée.

Les corticoïdes apportent en général un soulagement symptomatique ; la voie topique doit toujours être privilégiée pour ne pas modifier l'efficacité des ICI.

### Traitement de l'uvéite associée à l'arthrite idiopathique

RENTON WD, JUNG J, PALESTINE AG. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;10:CD013818.

L'étude systématique Cochrane sur le traitement de l'uvéite associée à l'arthrite idiopathique juvénile (AJI) par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) a révélé que l'adalimumab semble être efficace pour augmenter la réponse, et diminuer les poussées d'uvéite par rapport au placebo. L'étude a inclus trois essais contrôlés randomisés portant sur un total de 134 participants, notamment les essais Sycamore et Adjuvite.

Les inhibiteurs du TNF ont démontré un effet positif en termes de rechute et d'épargne cortisonique. Presque toutes les données probantes portent sur l'adalimumab, tandis que les éléments sur l'étanercept sont très limités, ce qui amène les auteurs de l'étude à ne pas recommander l'étanercept pour le traitement de l'uvéite associée à l'AJI.

Les résultats ne sont pas concluants en ce qui concerne l'acuité visuelle et les complications, tel l'œdème maculaire cystoïde. Les effets indésirables attri-

buables aux inhibiteurs du TNF sont conformes au profil d'effets secondaires connus de ces médicaments, sans spécificité pédiatrique. La durée des essais inclus n'est cependant peut-être pas suffisante pour détecter des effets indésirables au long cours.

Cette méta-analyse souligne également les défis liés et les lacunes des études sur l'arthrite juvénile infantile, notamment l'hétérogénéité des cohortes (définitions du succès ou de l'échec de traitement, âge d'inclusion, critère de sévérité, corticothérapie associée...), qui limite la possibilité de regrouper les résultats et de comparer les études.

Par ailleurs, la question de l'arrêt du traitement est très peu évoquée dans les essais. Les recommandations actuelles sont de proposer un arrêt du traitement après deux ans de stabilité locale, sans que le niveau de preuve apporté par les études soit convaincant. Les résultats préliminaires de l'essai ADJUST ont été présentés lors du congrès 2024 de l'Association américaine d'ophtalmologie pour éclairer cette conduite à tenir. Cette étude rappelle l'efficacité supérieure de l'adalimumab sur le méthotrexate pendant la phase de traitement. Après 2 ans de stabilité, une rechute à l'arrêt de l'adalimumab est observée dans presque 70 % des cas. Cela ne doit pas empêcher les tentatives d'arrêt, mais doit inciter à une surveillance étroite, notamment lors des 6 premiers mois. La reprise de l'adalimumab reste efficace chez ces patients. La recherche de facteurs de risque de rechute est l'étape suivante de ces études.

### Les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) dans le traitement de l'uvéite

GARWEG JG, STRAESSLE KA. Janus Kinase Inhibitors as a Third-Line Therapy for Refractory Endogenous Noninfectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2024;1-8.

Les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) sont des médicaments prometteurs pour

le traitement de l'uvéite non infectieuse réfractaire. Un inhibiteur de JAK (JAKi) se lie de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate de JAK et abolit son activité enzymatique, supprimant ainsi la transduction du signal des cytokines et l'action de celles-ci. Ils agissent en inhibant plusieurs cytokines, contrairement aux agents biologiques classiques qui ciblent une seule cytokine. De plus, ils peuvent être pris par voie orale et semblent supérieurs à l'adalimumab pour la plupart des indications en rhumatologie. Leur place dans l'algorithme thérapeutique de l'uvéite n'est pas encore définie.

Voici les principaux points à retenir de l'état actuel des connaissances :

- **Efficacité potentielle :** les JAKi ont montré un potentiel thérapeutique en laboratoire et chez des patients atteints de diverses maladies auto-immunes, y compris l'uvéite non infectieuse dans des séries de cas. En l'absence de données provenant d'essais cliniques contrôlés, le traitement par JAKi est encore considéré comme expérimental et n'est actuellement envisagé que pour l'uvéite menaçante non contrôlée. Un traitement par JAKi peut être envisagé pour des entités spécifiques d'uvéite non infectieuse, lorsque la réponse aux médicaments conventionnels ou biologiques modificateurs de la maladie est insuffisante, ou pour lesquelles une perte de réponse secondaire est observée.

- **Données de sécurité limitées :** bien qu'il ne fasse aucun doute que les JAKi sont efficaces pour traiter les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, les rapports concernant leur sécurité augmentent avec des conclusions parfois contradictoires. Les informations sur leur profil de sécurité spécifique chez les patients atteints de maladies inflammatoires oculaires sont aujourd'hui encore insuffisantes.

- **En résumé,** les inhibiteurs de la JAK sont prometteurs pour le traitement de

l'uvéite non infectieuse réfractaire, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur sécurité à long terme, ainsi que pour déterminer leur place précise dans l'algorithme thérapeutique.

### Les atteintes inflammatoires secondaires aux thérapies géniques

THOMAS BUCKLEY T, MACLAREN RE, CEHAJIC KAPETANOVIC J. Meta-analysis of Gene Therapy Associated Uveitis (GTAU). ARVO Annual Meeting, 2024.

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique attrayante pour les maladies rétiniennes héréditaires et non héréditaires, notamment dans la DMLA ou le diabète. Son principe est de faire sécréter par les cellules rétiniennes des anti-VEGF afin de réduire le nombre d'injections. L'utilisation de vecteurs viraux, notamment l'adénovirus, est fréquemment choisie. Le développement d'une inflammation intraoculaire clinique et subclinique a été documenté et pourrait limiter le succès du traitement. Cependant, la prévalence globale de l'uvéite associée à la thérapie génique (GTAU) dans les maladies rétiniennes n'a pas été établie. Cet article analyse les atteintes inflammatoires secondaires aux thérapies géniques.

Les bases de données Cochrane CENTRAL, ClinicalTrials.gov et EUDRACT ont été interrogées. Le critère de jugement principal était la prévalence de l'inflammation intraoculaire après la thérapie génique. Une méta-analyse des proportions associée à une régression linéaire multiple a été réalisée. Au total, 135 essais cliniques ont été inclus. Des données suffisantes pour l'analyse ont pu être obtenues pour 1 690 patients dans 60 essais. La prévalence globale de l'inflammation intraoculaire liée à la thérapie génique était de 0,21 (IC95 % de 0,20 à 0,23, n = 1 690 patients). Il y avait une hétérogénéité statistiquement significative entre les études pour des condi-

## ■ L'année ophtalmologique

tions différentes ( $I2 = 75\%$ ,  $p = 0,01$ ). La prévalence d'inflammation chez les patients ayant reçu des traitements intravitréens était de 0,52 (IC95 % de 0,47 à 0,57) contre 0,24 (IC95 % de 0,20 à 0,28) pour les traitements sous-rétiniens et 0,21 (IC95 % de 0,14 à 0,29) pour les traitements suprachoréïdiens.

En conclusion, l'administration intravitréenne de vecteurs viraux est associée à une plus grande prévalence d'inflammation intraoculaire après la thérapie génique par rapport à l'administration sous-rétinienne et suprachoréïdienne. Ces données sont cependant assez fragiles notamment en raison de modalités

de suivi peu strictes et inférieures aux exigences de la FDA dans une partie non négligeable des essais (10 %).

---

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