

Traitements biologiques des inflammations endoculaires

Biological treatment for intraocular inflammation

J. Gueudry, B. Bodaghi

Mots-clés :

Biothérapies
Uvéite
Anticorps anti-TNF α
Interféron
Arthrite juvénile idiopathique
Maladie de Behçet

Keywords:

Biotherapies
Uveitis
Anti-TNF α antibodies
Interferon
Juvenile idiopathic arthritis
Behçet disease

Les progrès biotechnologiques ont conduit à l'essor de nouvelles thérapeutiques immunomodulatrices. Ces nouveaux traitements appelés biothérapies sont dérivés de molécules biologiques naturelles, qui agissent de façon ciblée contre un acteur de la réponse immunitaire. Il s'agit d'anticorps monoclonaux appelés « -mab » (comme l'infliximab et le rituximab), et de protéines de fusion appelées « -cept » (comme l'éta nercept). Certaines maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ont vu leur prise en charge révolutionnée par leurs développements. De même, ces molécules font partie désormais de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des uvéites réfractaires ou pour les patients intolérants aux traitements conventionnels. Cependant, leur utilisation se fait, dans la plupart des pays, hors autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Parmi eux, la classe des anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) et l'interféron α 2a sont principalement utilisés. D'autres molécules plus récentes sont en cours d'évaluation et semblent donner des résultats encourageants comme les anti-interleukines 1 et 6.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Biotechnological advances have led to the development of new immunomodulatory therapies. These new treatments, called biotherapies, are derived from natural biological molecules, which act selectively against an agent of the immune response. These monoclonal antibodies are called “-mab” (such as infliximab and rituximab) and the fusion proteins are called “-cept” (such as etanercept). Their development has fundamentally changed the management of some inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Similarly, they are now part of the main therapeutic strategies for the treatment of refractory uveitis or for patients who are intolerant to conventional treatments. However, in most countries, their use in this indication is done without marketing authorization. The anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α) and the interferon α 2a are among the mainly used molecules. Other more recent molecules such as the anti-interleukins 1 and 6 are being assessed and seem to give encouraging results.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Plan

■ Introduction	1
■ Biothérapies	1
■ Anticorps monoclonaux anti-TNF α	2
Mode d'action	2
Différents anticorps monoclonaux anti-TNF α	2
Utilisation spécifique ophtalmologique des anti-TNF α	2
■ Interférons	4
Mode d'action	4
Uvéites associées à la maladie de Behçet	4
Autres indications	4
Effets secondaires	4
■ Traitements anti-interleukines	5
Modes d'action	5
Anti-interleukine 1	5
Anti-interleukine 6	5
■ Rituximab	5
■ Abatacept	5
■ Autres molécules	5
■ Conclusion	6

■ Introduction

Le traitement des uvéites non infectieuses doit être efficace tout en minimisant les effets secondaires induits. Les uvéites constituent la troisième cause de cécité dans les pays industrialisés. Pour les uvéites bilatérales et non infectieuses, la corticothérapie demeure la pierre d'angle du traitement. En cas de cortico-dépendance de haut niveau, leurs effets secondaires rendent nécessaire le recours à des molécules à visée d'épargne cortisonique comme les immunosuppresseurs. Plus récemment, certains

« biomédicaments », notamment les anticorps anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α), permettent un meilleur contrôle au long cours.

■ Biothérapies

Les biothérapies peuvent se définir comme une famille de traitements « que la vie peut fabriquer », ayant pour point commun d'être dérivés de molécules biologiques naturelles. Il peut s'agir d'anticorps, de cytokines, de protéines, d'enzymes ou d'hormones. Dans le domaine de l'inflammation, il s'agit de traitements dirigés contre une cible spécifique de la réaction immunitaire. Ceci permet de multiplier les niveaux de contrôle de la réponse immune avec l'avantage théorique d'être plus spécifique. Les anticorps monoclonaux peuvent être entièrement murins, chimériques (humains et murins), humanisés (seule la région de reconnaissance ultraspécifique est murine) ou complètement humains. La nomenclature internationale permet de déterminer la cible de l'anticorps monoclonal et la source de production (Tableau 1). Par exemple, l'infliximab est un anticorps anti-TNF α utilisé contre les cellules du système immunitaire (-li-), chimérique (-xi-) et monoclonal (-mab). Les récepteurs solubles générés sous la forme de protéines de fusion possèdent le suffixe « cept » comme l'éta nercept.

Certaines maladies inflammatoires, notamment en rhumatologie comme la polyarthrite rhumatoïde, ont vu leur prise en charge révolutionnée par le développement des biothérapies. De même, ces molécules font partie désormais de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des uvéites réfractaires ou pour les patients intolérants aux traitements conventionnels. Cependant, du fait du manque d'essais contrôlés randomisés, leur utilisation se fait dans la plupart des pays de manière *off label*. Parmi les biothérapies, la classe des anti-TNF α et l'interféron sont principalement utilisés dans le traitement des uvéites. D'autres molécules plus récentes sont en cours d'évaluation et semblent donner des résultats encourageants comme les anti-interleukines 1 et 6.

■ Anticorps monoclonaux anti-TNF α

Mode d'action

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par de nombreuses cellules activées du système immunitaire. Il régule la réponse immunitaire et joue un grand rôle dans le contrôle de l'infection, notamment contre *Mycobacterium tuberculosis* par la formation du granulome. Le TNF α est impliqué dans de nombreux désordres auto-immuns dont les uvéites non infectieuses.

Différents anticorps monoclonaux anti-TNF α

Il existe actuellement cinq agents anti-TNF α disponibles (Tableau 2).

L'infliximab (Rémicade[®]) est un anticorps monoclonal chimérique et l'adalimumab (Humira[®]) est un anticorps monoclonal humain. Tous deux sont utilisés dans le cadre du traitement des uvéites^[1]. L'éta-nercept (Enbrel[®]) est une protéine de fusion mimant le récepteur soluble du TNF α . Les études randomisées comparant l'éta-nercept contre placebo dans le traitement de l'uvéite non infectieuse chronique^[2], de l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)^[3], et de l'uvéite associée à la sarcoïdose^[4] ne retrouvent pas de bénéfice par rapport au placebo. Il ne doit donc pas être proposé dans le traitement des

Tableau 1.

Nomenclature internationale des anticorps monoclonaux.

Préfixe choisi par l'industrie pharmaceutique (exemple en gras)	Radical indiquant la cible de l'anticorps monoclonal	Nature moléculaire de l'anticorps monoclonal	Suffixe commun
Rituximab	-anib- (angiogénèse)	-o- murin	-mab-
Infliximab	-b (a)- (bactéries)	-xi- chimérique	
Adalimumab	-c (i)- (système cardiovasculaire)	-zu- humanisé	
Bevacizumab		-u- humain	
Ranibizumab	-l (i)- (système immunitaire)		
	-k (i)- (interleukine)		
	-t (u)- (cellules tumorales)		
	-v (i)- (virus)		
	-f (u)- (champignons)		

Tableau 2.

Tableau récapitulatif des différents agents anti-TNF α disponibles.

Molécules	Éta-nercept Enbrel [®]	Infliximab Rémicade [®]	Adalimumab Humira [®]	Certolizumab pégol Cimzia [®]	Golimumab Simponi [®]
Année de l'autorisation de mise sur le marché européenne	2000	1999	2003	2009	2009
Structure	Récepteur soluble	Anticorps monoclonal chimérique	Anticorps monoclonal humain	Anticorps monoclonal humanisé pégylé	Anticorps monoclonal humain
Indications :					
- polyarthrite rhumatoïde	X	X	X	X	X
- arthrite juvénile idiopathique	X		X		
- spondylarthrite ankylosante	X	X	X	X	X
- rhumatisme psoriasique	X	X	X	X	X
- psoriasis en plaques	X	X	X		
- maladie de Crohn		X	X		
- rectocolite hémorragique		X	X		X
Voie d'administration	s.c.	i.v.	s.c.	s.c.	s.c.
Fréquence du traitement d'entretien	1 à 2 semaines	6 à 8 semaines	2 semaines	1 mois	1 mois

s.c. : injection sous-cutanée ; i.v. : injection intraveineuse.

uvéites. Deux nouveaux anticorps ont été commercialisés plus récemment. Ainsi, le golimumab est un anticorps humain. Les régions constantes des chaînes légères et lourdes sont identiques à celles de l'infliximab. Des cas cliniques isolés ou des petites séries de cas ont rapporté des succès thérapeutiques dans des uvéites réfractaires associées à l'AJI, à la maladie de Behçet et au *human leucocyte antigen B27* (HLA B27)^[5-9]. Dans la plupart des cas, le golimumab a été efficace chez des patients qui avaient été traités au préalable par d'autres biothérapies, la plupart d'autres agents anti-TNF α . Le certolizumab pégol est un anticorps humanisé pégylé, ce qui augmente sa demi-vie. Jusqu'à présent, il n'a pas été testé dans l'uvéite.

Utilisation spécifique ophtalmologique des anti-TNF α

Uvéite associée à la maladie de Behçet

L'utilisation de l'infliximab dans le traitement de l'uvéite associée à la maladie de Behçet a été décrite pour la première fois en 2001^[10]. En analysant 369 patients rapportés dans la littérature, une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'inflammation intraoculaire ont été notées seulement 24 heures après le début du traitement par infliximab chez presque tous les patients^[11]. Du fait de la gravité de l'uvéite associée à la maladie de Behçet, l'infliximab a été officiellement autorisé pour son traitement au Japon malgré l'absence d'études contrôlées. Selon des recommandations d'experts, en cas d'uvéite aiguë, unilatérale et postérieure avec une baisse de l'acuité visuelle inférieure à 2/10, tout comme en cas d'atteinte maculaire ou d'atteinte bilatérale, l'infliximab peut être utilisé comme traitement d'attaque de première intention^[12] (Fig. 1). Une étude prospective a comparé le traitement d'une poussée d'uvéite associée à la maladie de Behçet^[13]. Elle a montré que l'infliximab (5 mg/kg) agit plus rapidement et plus efficacement sur l'inflammation intraoculaire qu'une injection intravitréenne de triamcinolone (4 mg) ou que les injections intraveineuses de méthylprednisolone (3 jours de suite, 1 g/j). L'utilisation de l'adalimumab dans ce cas de figure a été publiée dans de plus petites séries de patients^[14].

Spondylarthrites et uvéites associées au HLA B27

L'uvéite est une complication extra-articulaire bien connue des spondylarthropathies. Une injection unique d'infliximab peut suffire pour le traitement d'une poussée^[15]. Cependant, l'intérêt des anti-TNF α dans cette indication est limité car, en général, l'utilisation d'une corticothérapie locale à fortes doses suffit. Ainsi, leur principal intérêt réside dans leur capacité à réduire le nombre de rechutes et récidives (Fig. 2). Une récente méta-analyse de

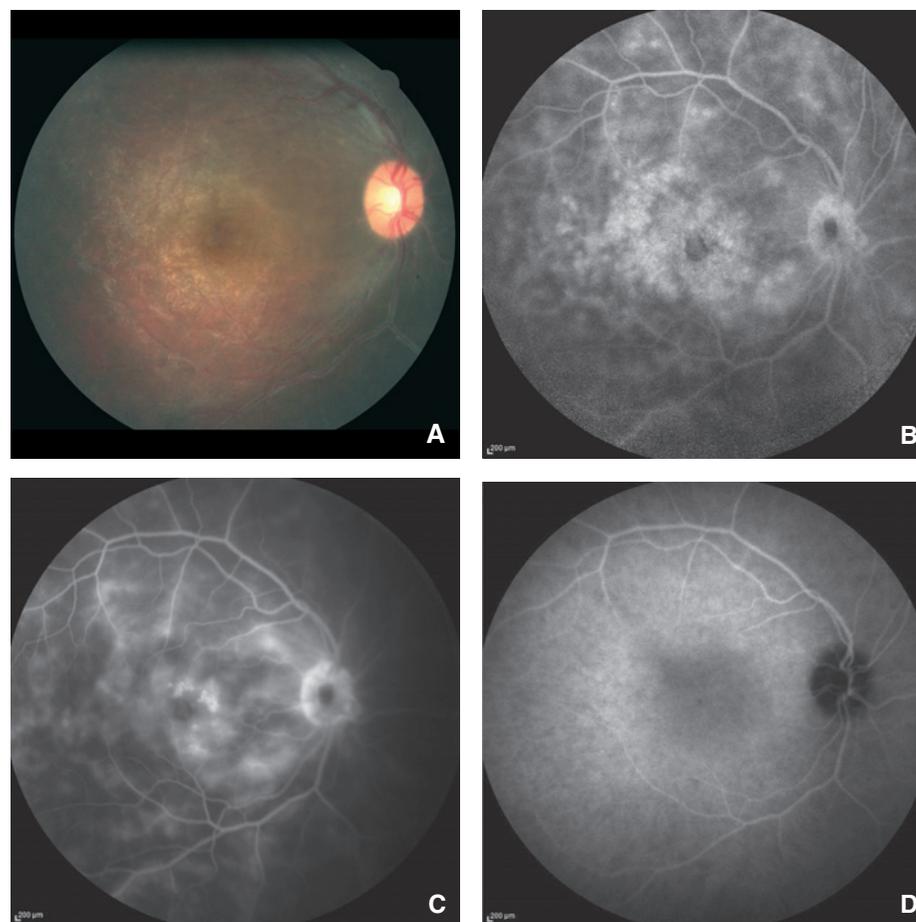


Figure 1. Maladie de Behçet chez un patient de 25 ans en rupture thérapeutique. Présentation initiale au niveau de l'œil droit, acuité visuelle limitée à compte les doigts ; (A) aspect au fond d'œil et (B) aspect en angiographie à la fluorescéine aux temps tardifs ; noter l'œdème maculaire et les diffusions vasculaires témoins des vascularites artérioveineuses. Aspect 15 jours (C) puis trois mois (D) après une puis trois perfusions d'infliximab en traitement d'attaque et reprise de la corticothérapie par voie générale ; noter la régression progressive des diffusions vasculaires et la disparition de l'œdème maculaire.

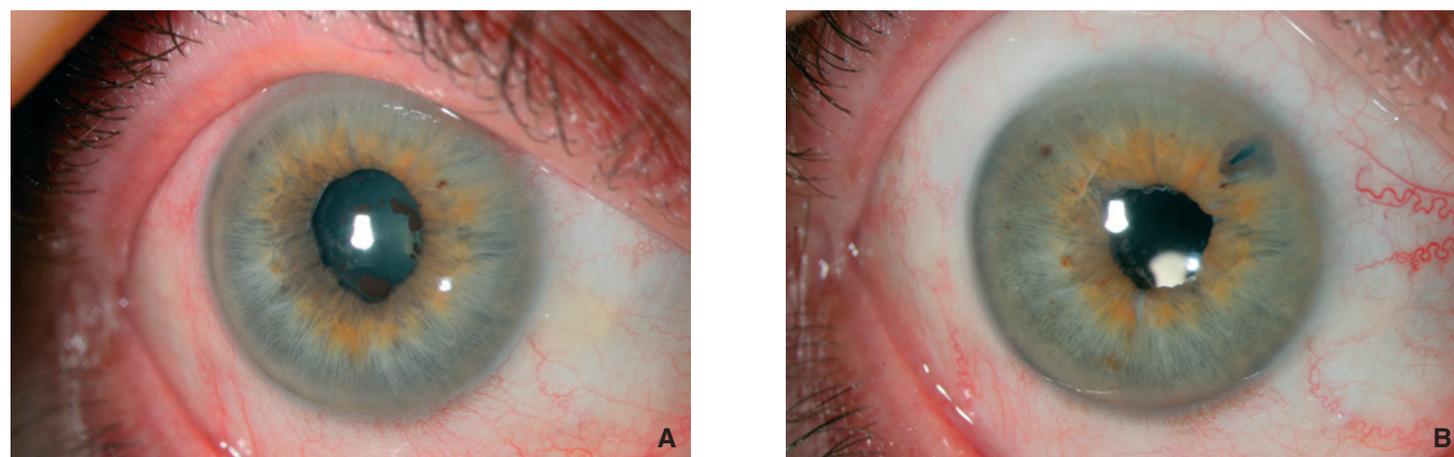


Figure 2. Uvéite associée à une spondylarthrite ankylosante. Évolution chronique réfractaire nécessitant la mise en route d'une corticothérapie par voie générale. Récidive à 30 mg de prednisone par jour responsable d'une séclusion pupillaire avec aspect d'« iris tomate » (A). Absence de récurrence depuis l'initiation de l'infliximab ; aspect à trois ans après phacoexérèse, sous infliximab et prednisone 6 mg par jour (B).

quatre études contre placebo semble montrer que l'éta nercept est moins efficace que l'infliximab^[16]. Ainsi, il est donc nécessaire de conseiller l'utilisation d'un anticorps anti-TNF α plutôt que l'éta nercept chez un patient atteint de spondylarthrite ankylosante avec des antécédents d'uvéites.

Uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique

L'AJI est définie par une arthrite commençant avant l'âge de 16 ans et persistant pendant au moins six mois sans cause identifiée. Le traitement des uvéites associées est difficile. Le recours aux immunosuppresseurs est rapide pour préserver la fonction

visuelle et limiter les effets secondaires d'une corticothérapie par voie générale au long cours ou même locale à fortes doses. Les anti-TNF α ont révolutionné la prise en charge de ces enfants. Ainsi, de nombreuses études ont rapporté l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab^[17]. Récemment, l'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab a été comparée chez 33 enfants porteurs d'uvéites réfractaires dont 22 AJI. Dans cette étude sans randomisation, il semble que l'adalimumab soit plus efficace que l'infliximab dans le maintien de la rémission alors qu'ils sont initialement d'efficacité égale en termes de réduction de l'inflammation^[18]. Il semble là aussi nécessaire de conseiller au rhumatologue pédiatre de préférer un anticorps (infliximab ou adalimumab) au récepteur

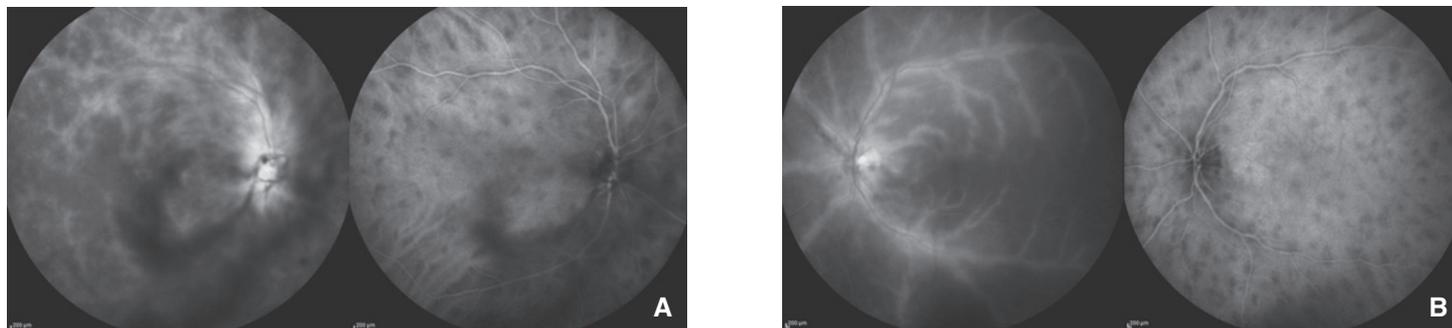


Figure 3. Rétinchoroïdopathie de Birdshot chez une patiente de 40 ans intolérante au mycophénolate mofétil (Cellcept®). Aspect initial en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, œil droit (A) et œil gauche (B); noter l'œdème papillaire, les vascularites et les taches choroidiennes hypofluorescentes.

soluble anti-TNF α pour le traitement des AJI avec des poussées d'uvéïtes.

Autres indications

L'infliximab pourrait être efficace en cas de sarcoïdose oculaire tout comme l'adalimumab, même si les données sont limitées^[19]. Les anti-TNF α pourraient être une alternative thérapeutique dans la rétinochoroïdopathie de Birdshot^[20] (Fig. 3). L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de l'ophtalmie sympathique a été rapportée. Quelques cas de maladies de Vogt-Koyanagi-Harada réfractaires traitées par anti-TNF α ont été décrits avec des résultats encourageants. Des résultats inégaux ont été publiés dans la choroïdite multifocale. Enfin, l'infliximab et l'adalimumab ont été bénéfiques dans le traitement d'uvéïtes idiopathiques réfractaires^[19].



Effets secondaires

Les anti-TNF α sont habituellement bien tolérés bien que certains éléments les composant puissent être reconnus comme du « non-soi » par le système immunitaire, engendrant une diminution de l'efficacité et parfois des effets secondaires plus importants. L'immunosuppression engendrée peut être responsable d'infections, notamment de réactivation tuberculeuse. Le dépistage d'une tuberculose latente est ainsi primordial avant le début du traitement.

L'augmentation du risque de cancer par les anti-TNF α n'a pas été pour le moment confirmée en dehors des cancers cutanés. Cependant, en particulier dans la population pédiatrique, la surveillance par des études au long cours est absolument nécessaire. Plusieurs cas d'événements neurologiques comme des exacerbations de sclérose en plaques ou de neuropathie optique ont été décrits^[21,22]. Ainsi, les anti-TNF α ne doivent pas être employés en cas d'antécédents de sclérose en plaques et utilisés avec précaution en cas d'autres maladies démyélinisantes du système nerveux central. De même, il semble pertinent de proposer une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale pour exclure une sclérose en plaques en cas d'uvéïtes intermédiaires ou de vascularites rétinienne qui y sont fréquemment associées avant d'entreprendre un traitement par anti-TNF α . Enfin, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque a été notée.

Des effets secondaires paradoxaux comme l'apparition d'une sarcoïdose ou d'un psoriasis sont possibles. Le fait de savoir si les anti-TNF α peuvent être responsables de la survenue de novo d'uvéïtes reste débattu. Lim et al. rapportent tout de même 26 cas d'uvéïtes possiblement associées à la prise d'anti-TNF α pour lesquels aucune maladie prédisposant à la survenue d'uvéïtes n'était connue^[23]. Les auteurs concèdent cependant que les informations concernant le diagnostic clinique étaient limitées.

Voies de recherche

Différentes voies d'administration sont à l'étude. Un anti-TNF α en collyre appelé ESBA105 est en cours d'expérimentation. Il a été montré que cette molécule était capable de pénétrer en chambre antérieure à des doses thérapeutiques chez l'homme^[24]. Par ailleurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour

vérifier la tolérance des anti-TNF α en injections intravitréennes même si leur efficacité demeure incertaine^[1].

■ Interférons

Mode d'action

Les interférons sont des peptides qui peuvent être synthétisés par la plupart des cellules et qui ont des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. On distingue les interférons α , β et γ . L'interféron α recombinant issu du génie génétique est largement utilisé au cours de l'hépatite C et B, au cours de syndromes myéloprolifératifs et de certaines néoplasies. Il est principalement utilisé dans le domaine de l'inflammation intraoculaire.

Uvéïtes associées à la maladie de Behçet

L'interféron (IFN) α 2a (Roféron®) est d'une efficacité remarquable dans la maladie de Behçet. Zouboulis et al.^[25] en 1998 ont repris dans une méta-analyse 22 publications, reposant chacune sur un petit nombre de patients; ils confirmaient l'efficacité de l'IFN- α 2a dans les atteintes cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet. La dose administrée variait de 3 à 18 millions d'unités quotidiennement ou trois fois par semaine pendant 1 à 60 mois suivant les publications. D'autres séries ultérieures ont confirmé son intérêt, en particulier au cours des atteintes ophtalmologiques avec des doses variant entre 3 et 6 millions d'unités trois fois par semaine ou quotidiennes avec ou sans décroissance rapide de la corticothérapie^[26-31]. Ainsi, la dose optimale et la durée du traitement sont encore des questions non résolues. De plus, certains rapportent dans la littérature des cas de rémissions prolongées après l'arrêt du traitement.

Autres indications

Deuter et al. ont été les premiers à démontrer l'efficacité de l'interféron α dans la prise en charge de l'œdème maculaire cystoïde réfractaire dans une étude pilote prospective sur sept cas puis dans une étude rétrospective sur 24 patients, dans laquelle trois patients n'étaient pas répondeurs^[32]. Son efficacité thérapeutique a été décrite pour le traitement de l'uvéïte idiopathique, de l'ophtalmie sympathique, de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et de la rétinochoroïdopathie de Birdshot^[33,34]. Enfin, l'efficacité de l'interféron β 1a a été rapportée chez 24 patients atteints d'une uvéïte intermédiaire associée à la sclérose en plaques^[35].

Effets secondaires

Les interférons sont rarement responsables de complications infectieuses, mais de nombreux effets secondaires peuvent limiter leurs utilisations. Le syndrome pseudo-grippal a été observé chez la majorité des patients et peut être diminué par une prise de paracétamol avant l'injection. Des troubles psychiatriques, principalement à type de dépression, pouvant conduire au suicide, sont

Tableau 3.
Caractéristiques principales des anti-interleukines 1 et 6.

Molécules	Structure	Cible	Posologie et voie d'administration	Indication de l'autorisation de mise sur le marché	Principaux effets secondaires
Anakinra (Kineret®)	Antagoniste du récepteur de l'IL-1	Récepteur de l'IL-1	100 à 200 mg/j s.c.	PR	Réaction au point d'injection Infections, cellulites Neutropénie
Canakinumab (Ilaris®)	Anticorps monoclonal humain	IL-1 β	150 mg/2 mois s.c.	CAPS AJI Arthropathie goutteuse	Réaction au point d'injection Infections Neutropénie
Tocilizumab (RoActemra®)	Anticorps monoclonal humanisé	Récepteur de l'IL-6	4 à 8 mg/kg/mois s.c. ou i.v.	PR AJI	Infections Réactions lors de la perfusion Cytolyse hépatique Neutropénie, thrombopénie Hypercholestérolémie Perforations digestives

IL : interleukine ; s.c. : injection sous-cutanée ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; CAPS : *cryopyrin associated periodic syndrome* ou syndromes périodiques associés à la cryopyrine ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; i.v. : injection intraveineuse.

rapportés. Les patients doivent être absolument prévenus de la nécessité de signaler tout symptôme dépressif. Le taux de leucopénie est non négligeable. La survenue possible d'une dysthyroïdie ou de perturbations du bilan hépatique justifie une surveillance. Il peut exister des rétinopathies ischémiques induites par l'IFN- α 2a décrites le plus souvent chez les patients traités pour une hépatite C ou pour mélanome cutané. Les neuropathies périphériques peuvent être source de handicap majeur.

■ Traitements anti-interleukines

(Tableau 3)

Modes d'action

Les interleukines sont des médiateurs solubles qui transmettent entre cellules du système immunitaire des messages d'activation, de prolifération, de migration ou d'inhibition. Certaines sont pro-inflammatoires comme les interleukines 1 et 6. Elles ont montré jouer un rôle majeur dans la pathogénie de l'inflammation intraoculaire dans les uvéites expérimentales chez l'animal.

Anti-interleukine 1

La famille de l'interleukine 1 (IL-1) comprend l'IL-1 et son inhibiteur naturel, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra). Il existe actuellement deux molécules commercialisées en France. L'anakinra (Kineret®) est une forme recombinante de l'IL-1Ra, bloquant l'effet de IL-1 α et β . Le canakinumab (Ilaris®) est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre l'IL-1 β . Dans le cadre des uvéites, a été publiée l'utilisation de l'anakinra dans un cas unique de panuvéite associée au syndrome CINCA (chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire). L'utilisation du canakinumab a été rapportée dans un cas d'uvéite associée à la maladie de Behçet réfractaire, et dans un cas d'uvéite associée au syndrome de Blau [36].

Actuellement en cours d'expérimentation, le gevokizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1 β , pour lequel plusieurs essais multicentriques sont en cours dans l'uvéite non infectieuse active ou contrôlée par traitement systémique, l'uvéite associée à la maladie de Behçet, et les sclérites. Une étude pilote a montré sur sept patients atteints d'uvéites associées à la maladie de Behçet une résolution en 14 jours en moyenne des vascularites rétiniennes [37].

Anti-interleukine 6

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6. Son intérêt est grand pour de nombreuses maladies inflammatoires. Son utilisation dans l'uvéite a été rapportée dans des cas cliniques ou des petites séries de cas, notamment celle associée à l'AJI et à la maladie de

Behçet [38, 39]. De manière intéressante, une étude rétrospective a rapporté son utilité dans le traitement des œdèmes maculaires réfractaires aux immunosuppresseurs, aux injections locales de corticoïdes, et à au moins un anti-TNF α sur huit yeux de cinq patients [40]. Il est actuellement testé dans les uvéites de l'enfant associées à l'AJI au cours d'un essai clinique.

■ Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD-20, récepteur très spécifique des lymphocytes B matures. Il est délivré par voie intraveineuse à dose variable en fonction de l'indication. En hématologie, il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les lymphomes non hodgkiniens et les leucémies lymphoïdes chroniques. En rhumatologie, il possède une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, dans la maladie de Wegener, et dans la polyangéite microscopique. Ses deux principaux effets secondaires sont les réactions d'hypersensibilité au moment de l'injection et des complications infectieuses extrêmement sévères. Quelques éléments de la littérature évoquent son utilisation dans la prise en charge des uvéites comme celles associées à la maladie de Behçet pour laquelle son efficacité serait supérieure au cyclophosphamide [41]. Deux études rétrospectives ont montré son intérêt dans l'uvéite réfractaire associée à l'AJI après échec d'un ou plusieurs immunosuppresseurs et d'un anti-TNF α [36].

■ Abatacept

L'abatacept (Orencia®) est une protéine de fusion qui bloque le dialogue immunitaire entre le lymphocyte T et les autres cellules de l'immunité. Cette molécule possède une AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'AJI polyarticulaire. Il s'administre par voie intraveineuse. L'abatacept a été testé avec succès chez un petit nombre d'enfants porteurs d'une uvéite associée à l'AJI. Un essai randomisé ouvert comparant 5 mg/kg à 10 mg/kg d'abatacept dans cette indication est actuellement en cours [17]. Les données de tolérance sont rassurantes, notamment au niveau infectieux.

■ Autres molécules

D'autres molécules ne sont pas pour le moment utilisées en ophtalmologie. Le sécukinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine 17A. Cette molécule est en cours d'évaluation dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, et le psoriasis. Sa tolérance semble satisfaisante. Une étude prospective pouvait laisser espérer son efficacité dans le traitement des uvéites non infectieuses chez 13 patients sur 16 patients [42]. Cependant, son efficacité n'a pas pu être

démontrée dans trois essais cliniques contre placebo incluant des uvéites associées à la maladie de Behçet et des uvéites non infectieuses.

L'ustékinumab (Stelara®) est un anticorps monoclonal complètement humain qui est dirigé contre la sous-unité p40 commune des interleukines 12 et 23. Il possède une AMM dans le traitement du psoriasis cutané. Son utilisation a été rapportée avec succès dans un cas d'uvéite associée à la maladie de Behçet réfractaire [43].

■ Conclusion

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des uvéites, notamment chez l'enfant. Les immunosuppresseurs « classiques » ont encore une place compte tenu de l'évaluation coût/efficacité/effets secondaires de ces nouveaux traitements, mais ces « biomédicaments » prennent une place de plus en plus grande. Ainsi pour le moment, leur utilisation est limitée aux atteintes oculaires sévères ou réfractaires à un ou plusieurs immunosuppresseurs, soit en troisième intention. Mais certaines biothérapies peuvent être désormais utilisées plus rapidement comme traitement d'attaque de l'uvéite associée à la maladie de Behçet et chez l'enfant. Le choix d'une molécule plutôt qu'une autre peut sembler difficile en l'absence d'études en « face à face ». Les agents anti-TNF α et l'interféron sont les molécules les plus facilement utilisées. Il faut tout de même rappeler que l'étanercept n'est pas efficace dans le traitement des uvéites. Enfin, de nombreuses molécules sont régulièrement mises au point, offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques possibles dans le domaine de l'uvéite.

“ Points essentiels

- Les biothérapies font partie de l'arsenal thérapeutique des uvéites réfractaires ou pour les patients intolérants aux traitements conventionnels.
- Les biothérapies peuvent être utilisées plus rapidement chez l'enfant afin de minimiser les effets secondaires de la corticothérapie ou en cas de maladie de Behçet.
- Les anti-TNF α et l'interféron α 2a sont principalement utilisés dans la prise en charge des uvéites.
- Les anti-TNF α nécessitent le dépistage d'une tuberculose latente avant l'initiation du traitement.
- L'étanercept n'est pas efficace dans le traitement des uvéites.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

- [1] Gueudry J, LeHoang P, Bodaghi B. Anti-tumor necrosis factor-alpha agents in noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol* 2012;**51**:63-78.
- [2] Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;**121**:437-40.
- [3] Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;**53**:18-23.
- [4] Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;**128**:1062-147.
- [5] Faez S, Lobo AM, Sobrin L, Papaliodis GN. Treatment of seronegative spondyloarthritis-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;**42**:392-5.
- [6] William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012;**2**:231-3.
- [7] Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;**31**:320-1.
- [8] Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;**22**:90-5.
- [9] Mesquida M, Victoria Hernandez M, Llorens V, Pelegrin L, Espinosa G, Dick AD, et al. Behcet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;**21**:160-2.
- [10] Sfikakis PP, Theodosiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;**358**:295-6.
- [11] Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;**41**:61-70.
- [12] Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease—review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;**46**:736-41.
- [13] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragiadaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology* 2011;**50**:593-7.
- [14] Comarmond C, Wechsler B, Bodaghi B, Cacoub P, Saadoun D. Biotherapies in Behcet's disease. *Autoimmun Rev* 2014;**13**:762-9.
- [15] El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;**109**:2342-6.
- [16] Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:2447-51.
- [17] Bou R, Iglesias E, Anton J. Treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;**16**:437.
- [18] Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 2011;**63**:612-8.
- [19] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;**121**, 785-96 e3.
- [20] Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 2013;**120**:588-92.
- [21] Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:1255-8.
- [22] Solomon AJ, Spain RJ, Kruer MC, Bourdette D. Inflammatory neurological disease in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Mult Scler* 2011;**17**:1472-87.
- [23] Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:3248-52.
- [24] Thiel MA, Wild A, Schmid MK, Job O, Bochmann F, Loukopoulos V, et al. Penetration of a topically administered anti-tumor necrosis factor alpha antibody fragment into the anterior chamber of the human eye. *Ophthalmology* 2013;**120**:1403-8.
- [25] Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1010-6.
- [26] Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Pirraglia MP, Priori R, Valesini G. Interferon alpha for ocular Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;**75**:720-2.
- [27] Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, Fardeau C, Amoura Z, Cassoux N, et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;**8**:293-301.
- [28] Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998;**82**:488-94.
- [29] Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;**87**:423-31.

- [30] Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;**244**:1692-5.
- [31] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;**146**, 837-44 e1.
- [32] Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I, Stubiger N, Doycheva DG, Zierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2009;**93**:906-13.
- [33] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Thi Huong DL, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007;**91**:335-9.
- [34] Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 2007;**144**:55-61.
- [35] Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B, Barisani-Asenbauer T, et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2005;**89**:1254-7.
- [36] Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014;**8**:67-81.
- [37] Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:563-6.
- [38] Muselier A, Bielefeld P, Bidot S, Vinit J, Besancenot JF, Bron A. Efficacy of tocilizumab in two patients with anti-TNF-alpha refractory uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;**19**:382-3.
- [39] Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev* 2013;**12**: 774-83.
- [40] Adan A, Mesquida M, Llorens V, Espinosa G, Molins B, Hernandez MV, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;**251**:2627-32.
- [41] Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis* 2010;**13**:246-52.
- [42] Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;**61**:1693-700.
- [43] Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JA, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:626-7.

Pour en savoir plus

Sibilia J, Duzanski MO, Varoquier C, Sordet C, Chatelus E, Gottenberg JE. Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)* 2012;**7**(4):1-11 [Article 7-1210].
Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : <http://anms.santé.fr>.
Registre ClinicalTrials.gov : www.clinicaltrials.gov.

J. Gueudry (julie.gueudry@chu-rouen.fr).

Service d'ophtalmologie, Hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

B. Bodaghi.

Service d'ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département hospitalo-universitaire « Vision et Handicaps », Université Pierre-et-Marie-Curie, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Gueudry J, Bodaghi B. Traitements biologiques des inflammations endoculaires. *EMC - Ophtalmologie* 2015;**12**(4):1-7 [Article 21-225-D-25].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

1 iconographie supplémentaire

Iconosup 4

Rétinochoroïdopathie de Birdshot. Récidive de l'œdème maculaire sous 55 mg de prednisone par jour (a). Diminution progressive de l'œdème maculaire après deux mois (b) et quatre mois (c) de traitement par adalimumab associé à une corticothérapie par voie générale. Aspect à 18 mois du début de traitement par anti-TNF α ; et prednisone 10 mg par jour (d).

[Cliquez ici](#)

[Cliquez ici pour télécharger le PDF des iconographies supplémentaires](#)