



Veille bibliographique

Année 2015

(2ème partie)

72 congrès de la SNFMI, Tours
Jeudi 10 décembre 2015

Dr David. Saadoun

Médecine interne
& immunologie clinique

Hôpital Pitié-Salpêtrière
Paris



Traitement des Uvéites en 2015

- Uvéite : 10-20% des causes de cécité dans les pays industrialisés
- Besoins non satisfaits : Traitements d'épargne cortisonique plus efficaces et mieux tolérés

Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders



Grace Levy-Clarke, MD,¹ Douglas A. Jabs, MD, MBA,² Russell W. Read, MD, PhD,³
James T. Rosenbaum, MD,^{4,5} Albert Vitale, MD,⁶ Russell N. Van Gelder, MD, PhD⁷

2014

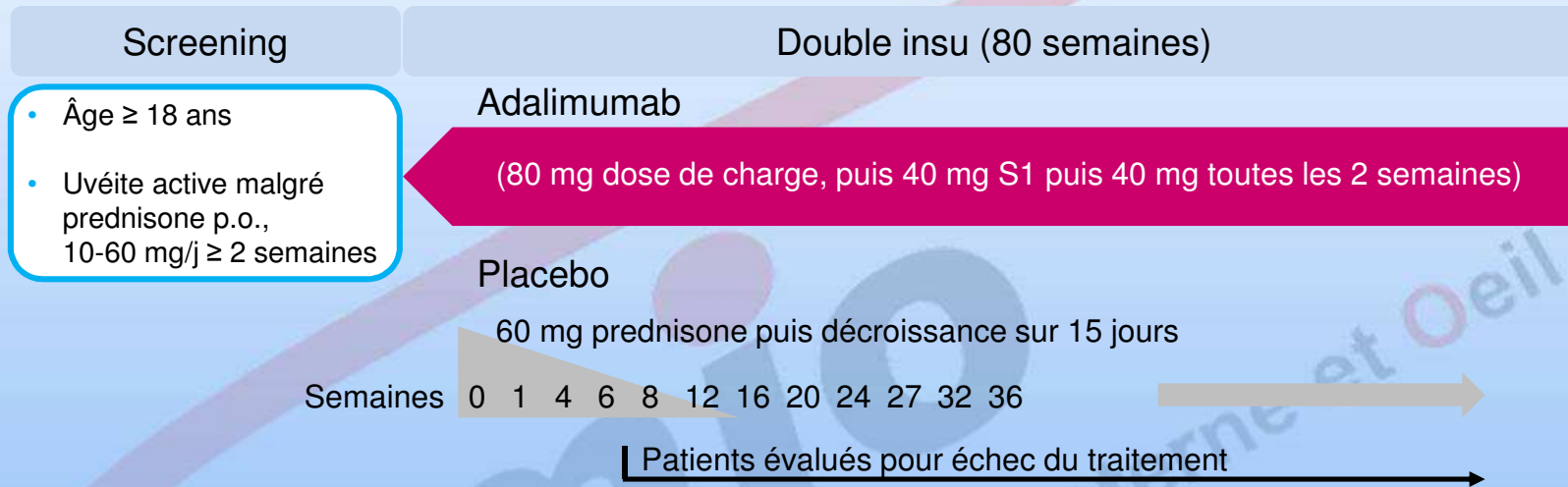
Infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) can be used:

- In first line: uveitis associated with Behcet disease (strong recommendation)
- In second line:
 - uveitis associated with juvenile arthritis (strong recommendation)
 - Severe ocular inflammation in refractory uveitis (discretionary recommendation)

Adalimumab et uvéites: Etude Visual

Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: The VISUAL-1 Trial

Glenn J. Jaffe, MD,¹ Jennifer E. Thorne, MD, PhD,² David Scales, MD,³ Pablo Franco, MD,⁴ Samir Tari, MD,⁵ Anne Camez, MD,⁶ Alexandra P. Song, MD, MPH,⁵ Martina Kron, PhD,⁶ Talin Barisani-Asenbauer, MD, PhD,⁷ Andrew D. Dick, MBBS, MD, FMedSci⁸

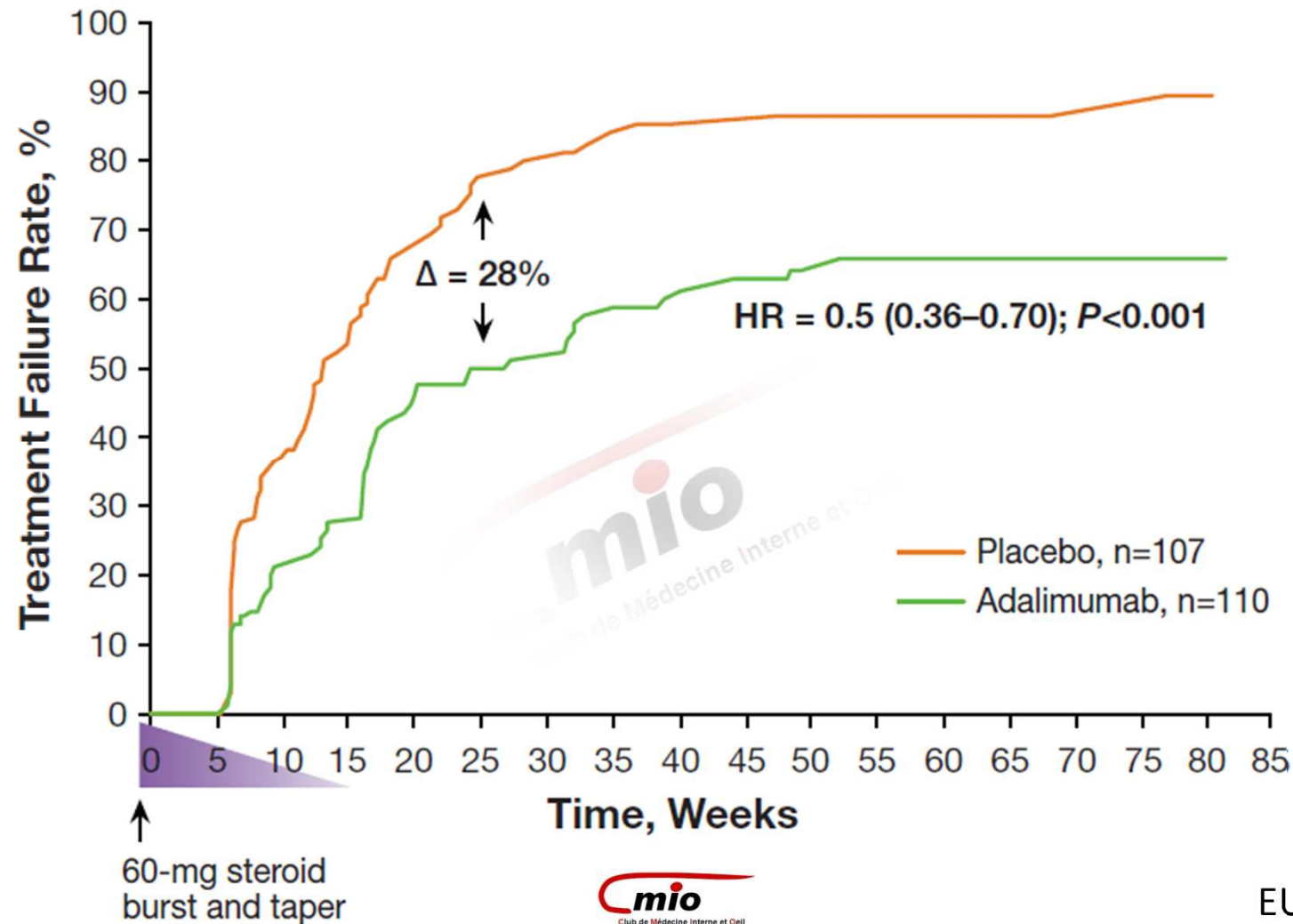


- Étude multicentrique randomisée en double insu
 - Critère principal de jugement : temps jusqu'à la rechute
- ⚠ Rechute définie par un critère composite fondé sur 4 critères
 - L'acuité visuelle
 - Une inflammation postérieure (choriorétinite ou vascularite rétinienne)
 - L'opacité vitréenne
 - L'inflammation de la chambre antérieure

Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: The VISUAL-1 Trial

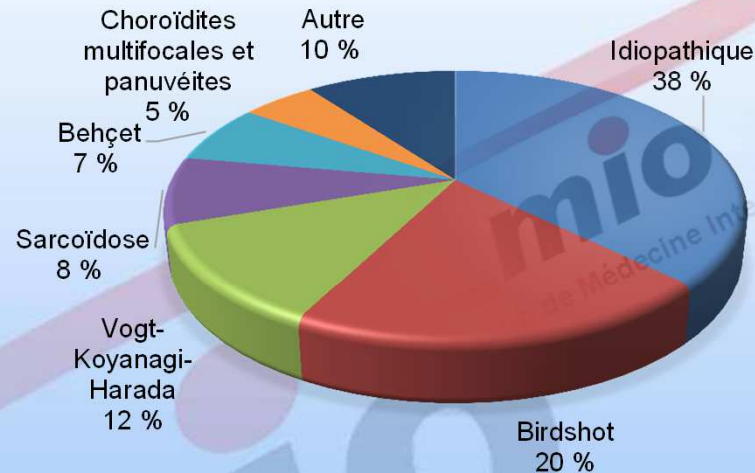
Glenn J. Jaffe, MD,¹ Jennifer E. Thorne, MD, PhD,² David Scales, MD,³ Pablo Franco, MD,⁴ Samir Tari, MD,⁵ Anne Camez, MD,⁶ Alexandra P. Song, MD, MPH,⁵ Martina Kron, PhD,⁶ Talin Barisani-Asenbauer, MD, PhD,⁷ Andrew D. Dick, MBBS, MD, FMedSci⁸

Figure 2. Treatment Failure On Or After Week 6, Kaplan-Meier Curve (Intent-to-Treat Population)



Adalimumab dans le traitement des uvéites (2)

Étude VISUAL-1



- L'étude montre une supériorité de l'ADA sur le PBO pour différents paramètres
 - Temps jusqu'à la rechute : 24 semaines (ADA) versus 13 semaines (PBO)
 - Cellules en chambre antérieure ($p = 0,01$)
 - Opacité vitrénne ($p < 0,001$)
 - Acuité visuelle ($p = 0,04$)
- Profil de tolérance sans particularité

→ **L'ADA permet de réduire la fréquence de rechute des uvéites sévères et les séquelles sur l'acuité visuelle**

Adalimumab et uvéites d'AJI

des AJI

Essai randomisé adalimumab (ADA) versus placebo dans les uvéites d'AJI actives malgré le MTX

- Traitement
 - Dose de MTX stable depuis au moins 12 semaines
 - ADA 20 mg (poids < 30 kg) ou 40 mg (poids \geq 30 kg) en s.c. toutes les 2 semaines pendant 18 mois
 - Suivi 2 ans après randomisation
 - Critère principal de jugement : temps jusqu'à la rechute
 - Résultats
 - Essai arrêté sur l'analyse intermédiaire après inclusion de 90 patients pour efficacité nettement supérieure de l'ADA
 - HR = 0,27 (IC₉₅ : 0,13-0,52) ; p < 0,0001
 - Tolérance sans particularité
- Démonstration de l'efficacité de l'ADA associé au MTX dans les uvéites des AJI**

Infliximab vs Adalimumab: Etude nationale du CMIO



i2B **i**NFLAMMATION
iMMUNOPATHOLOGIE
BIOTHÉRAPIE
DÉPARTEMENT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE - DHU

ASSISTANCE  HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS

INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF REFRACTORY UVEITIS: MULTICENTER STUDY FROM THE FRENCH UVEITIS NETWORK

H. VALLET, P. SEVE, L. BIARD, S. RIVIERE, P. BIELEFELD, E. FEURER, L. PERARD B. BIENVENU, S. ABAD, A. RIGOLET, A. DEROUX, D. SENE, A. PERLAT, I. MARIE, E. HERON, E. HACHULLA, O. FAIN, G. CLAVEL, J. SIBILIA, N. TIEULIE, Y. SCHOINDRE, JB FRAISON, G. MOULIS, T. PAPO, G. BLAISON, J. GUEUDRY, O. LIDOVE, G. PUGNET, P. LE HOANG, C. CHAPELON, M. RESCHE RIGON, P. CACOUB, B. BODAGHI, D. SAADOUN

Objectifs

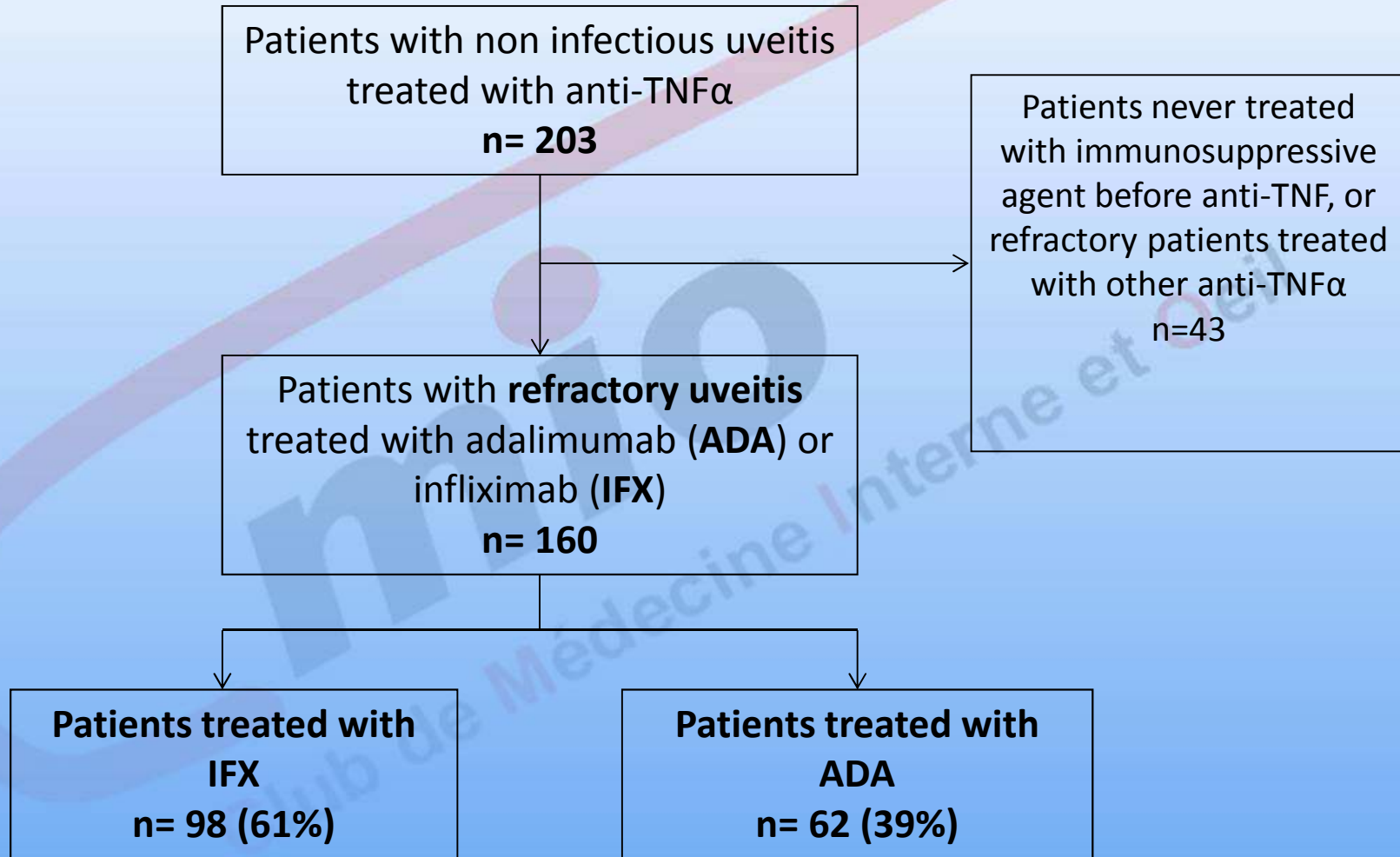
→ Objectifs principaux:

1. Analyser les facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF
2. Comparer l'efficacité et la tolérance de l'IFX vs ADA (propensity score) dans les uvéites non infectieuses réfractaires ($\geq 1IS$)

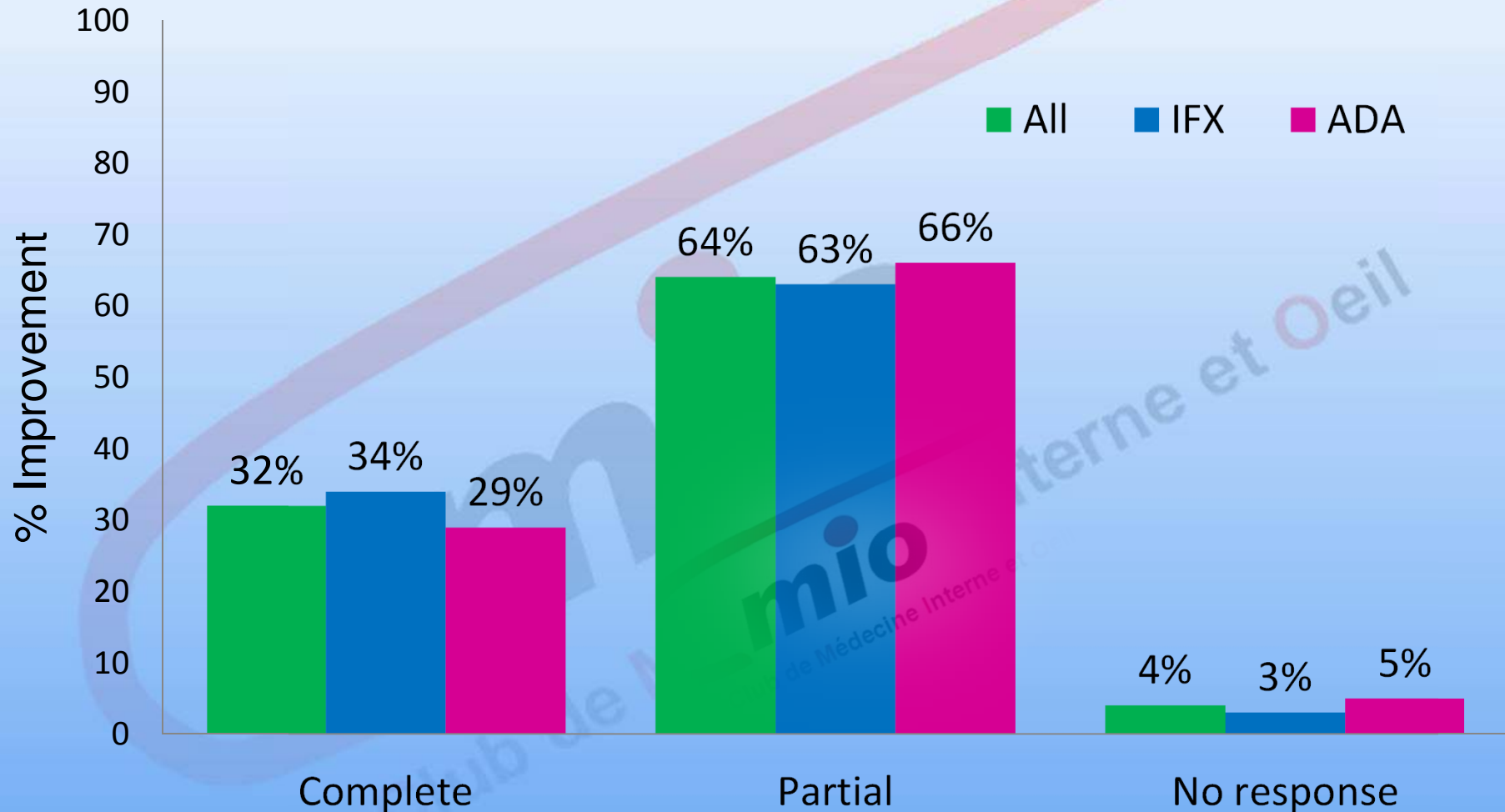
Méthodes

- Etude multicentrique rétrospective entre 2001 et 2013
- **Critères d'inclusion:**
 - Uvéite intermédiaire ou postérieure
 - Réfractaire à au moins 1 traitement IS
 - Uvéite traitée par IFX ou ADA

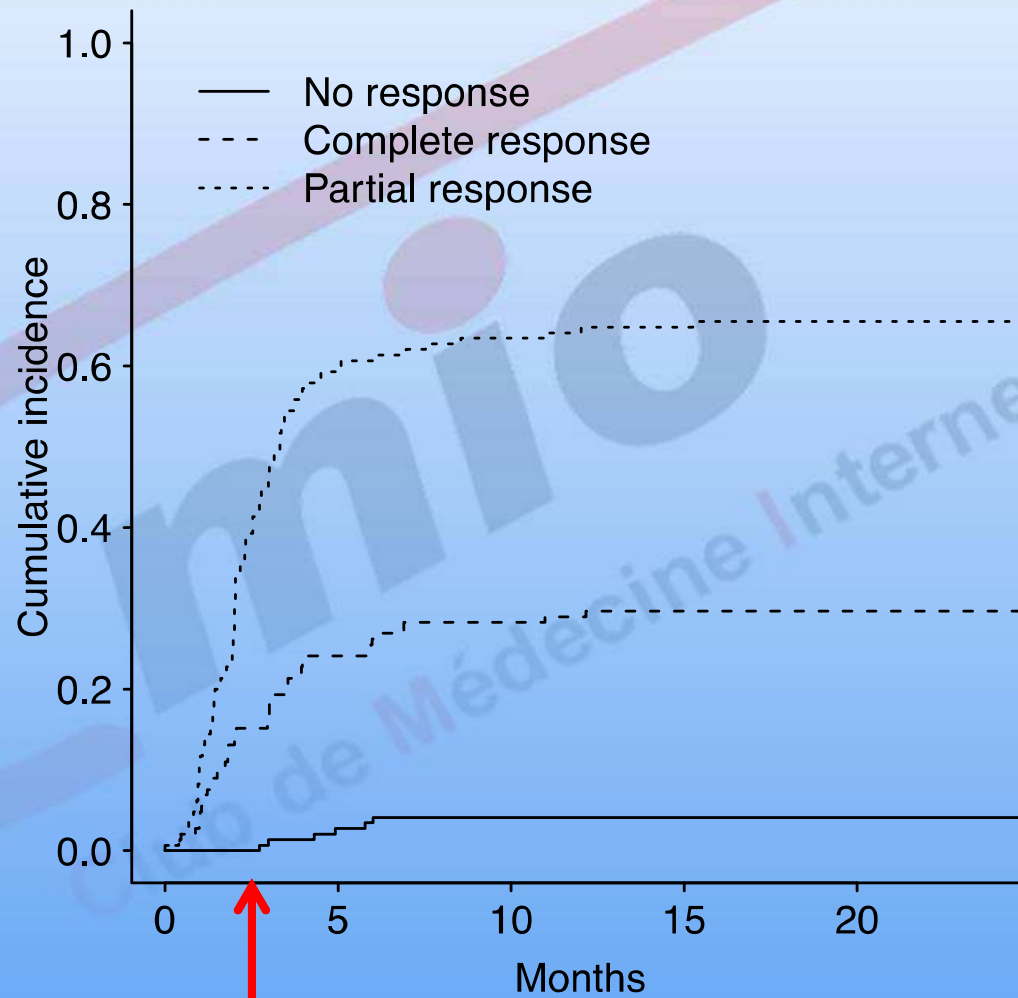
Résultats



Réponse aux anti-TNF α



Réponse aux anti-TNF α



Facteurs associés à réponse complète aux aTNF

	Univariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value
Age	1.01 [0.99-1.02]	0.44
Uveitis		
Panuveitis	1.50 [0.82-2.75]	0.19
Bilateral	0.61 [0.31-1.20]	0.15
Granulomatosis	1.19 [0.43-3.30]	0.73
Vasculitis	0.88 [0.46-1.69]	0.70
Macular edema	1.03 [0.50-2.12]	0.93
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	1.90 [1.00-3.64]	0.052
Etiology		
JIA	1	
Behçet	3.95 [1.55-10.06]	0.004
Others	1.67 [0.6-4.6]	0.33
Associated treatment		
Corticosteroid >20mg/d	2.10 [1.13-3.93]	0.019
Immunosuppressant	0.46 [0.25-0.84]	0.012

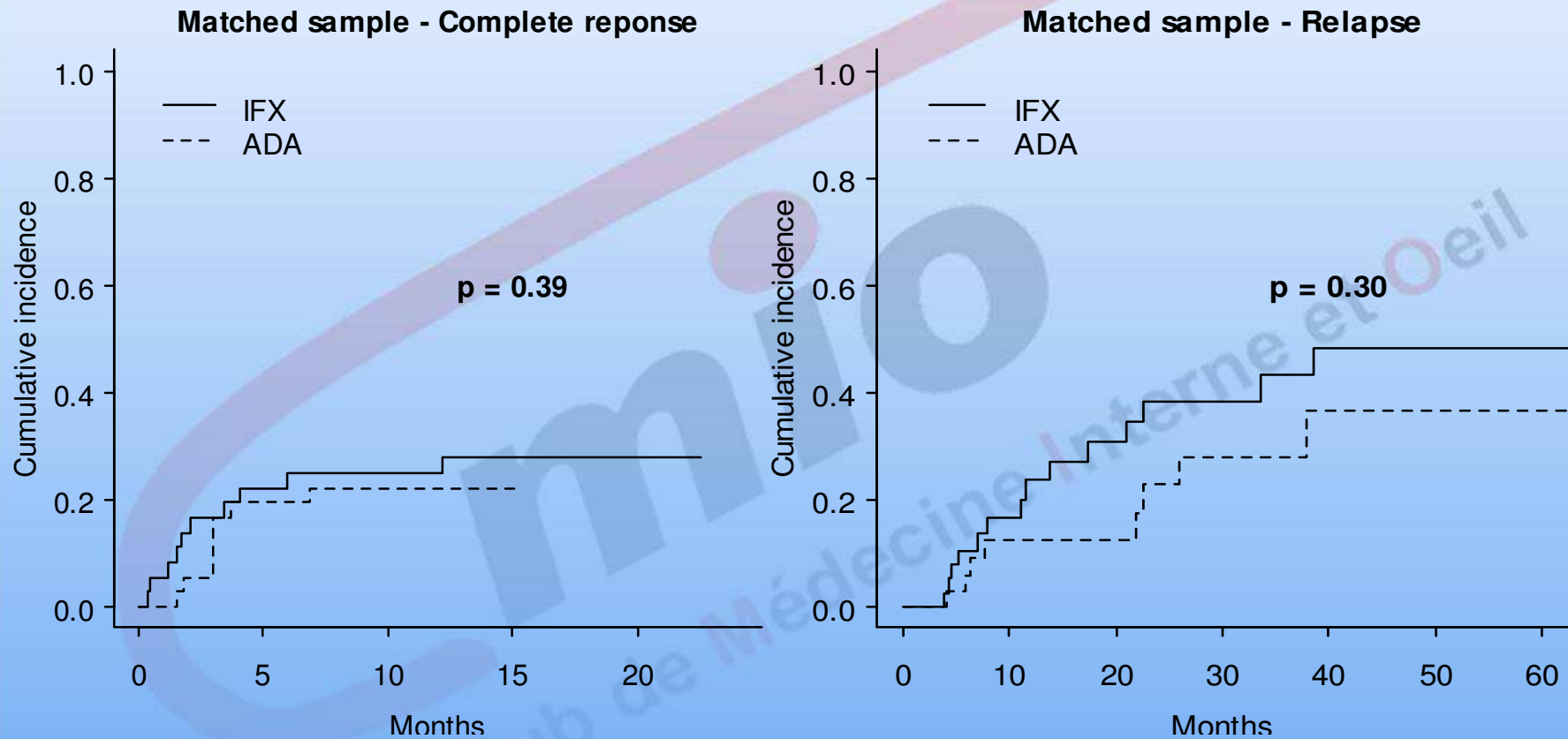
Facteurs associés à réponse complète aux aTNF

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value	OR 95%CI	P-value
Age	1.01 [0.99-1.02]	0.44		
Uveitis				
Panuveitis	1.50 [0.82-2.75]	0.19		
Bilateral	0.61 [0.31-1.20]	0.15		
Granulomatosis	1.19 [0.43-3.30]	0.73		
Vasculitis	0.88 [0.46-1.69]	0.70		
Macular edema	1.03 [0.50-2.12]	0.93		
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	1.90 [1.00-3.64]	0.052	2.25 [1.13-4.48]	0.022
Etiology				
JIA	1			
Behçet	3.95 [1.55-10.06]	0.004	2.52 [1.35-4.71]	0.004
Others	1.67 [0.6-4.6]	0.33		
Associated treatment				
Corticosteroid >20mg/d	2.10 [1.13-3.93]	0.019		
Immunosuppressant	0.46 [0.25-0.84]	0.012		

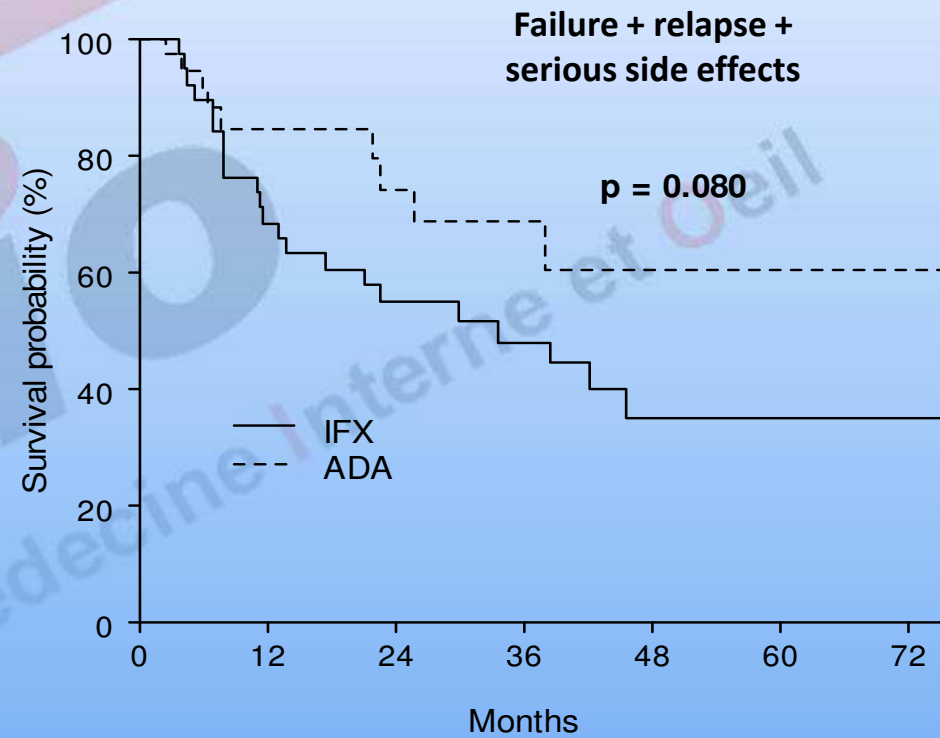
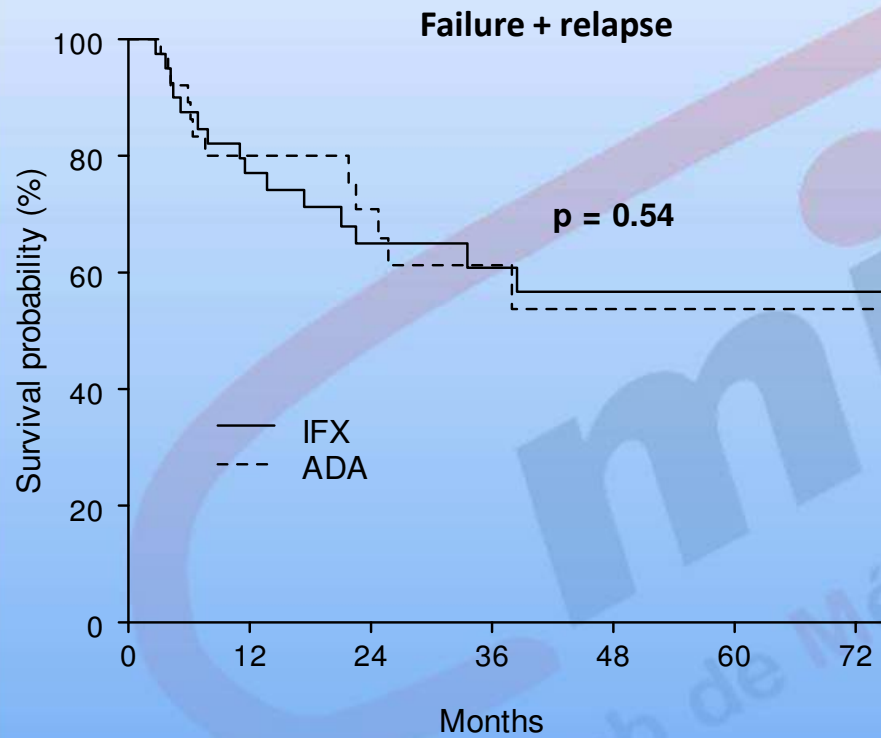
Effets secondaires

	All n=160	IFX n=98	ADA n=62
Sides effects	45 (28)	30 (31)	11 (18)
Infections	18	14	1
Hypersensitivity reaction	10	7	3
Injection site reaction	1	0	1
Auto-immune disease	5	3	1
Neoplasia	4	3	1
Other	11	5	3
Serious sides effects	20 (12)	16 (16)	4 (6)
Infections	5	5	0
Hypersensitivity reaction	6	5	1
Auto-immune disease	4	3	1
Neoplasia	3	2	1
Other	2	1	1

Comparaison de l'efficacité entre IFX et ADA



Comparaison IFX et ADA



Conclusions

- Efficacité globale des anti-TNF α dans les uvéites réfractaires (96%)
- La maladie de Behçet et un nombre élevé (>5) de poussées d'uvéite avant les anti-TNF α sont associés à la réponse complète
- L'efficacité semble comparable entre IFX et ADA
- Tendence à plus d'effets indésirables sous IFX

Traitement des Sclérites

Efficacité et tolérance des immunosuppresseurs dans les sclérites nécrosantes, Br J Oph 2015, Jeon HS

Etude multicentrique, rétrospective:

- **11 centres Coréens**
- **N=50 patients (1 GPA, 1 PR, 1 LED)**
- **Cyclophosphamide vs autres IS (ASA, MMF, MTX, ciclo)**

Efficacité et tolérance des immunosuppresseurs dans les sclérites nécrosantes, Br J Oph 2015, Jeon HS

Table 3 Remission rate during the follow-up period, relapse rate, visual loss rate, steroid-sparing effect and duration of steroid use

	CYC group (n=21)		OISA group (n=29)		p Value
	n*	n (%)†	n*	n (%)†	
Remission rate					
At 1 month	21	14 (66.7)	29	23 (79.3)	
At 3 month	21	15 (71.4)	29	23 (79.3)	
At 6 month	13	12 (92.3)	19	17 (89.5)	0.52‡
At 9 month	10	9 (90)	13	11 (84.6)	
At 12 month	8	8 (100)	12	11 (91.7)	
At final follow-up	21	20 (95.2)	27	26 (96.3)	1.00‡
Relapse rate§	21	2 (9.5)	27	2 (6.9)	0.74‡
Visual loss rate¶	21	5 (23.8)	27	10 (37.0)	0.28‡
Steroid-sparing effect**	16	11 (73.3)	24	15 (62.5)	0.49‡
Duration of steroid use††	21	55 (1–357)	29	16 (1–417)	0.09‡‡

*Number of subjects with clinical judgement or without loss of recording.

†Number and percentage of subjects with each outcome measures.

‡Fisher's exact test.

§Number of subjects with relapse.

¶Number of subjects with loss of visual acuity ≥ 2 Snellen lines.

**Number of subjects whose systemic steroid use had been either tapered to less than 10 mg or discontinued, after having previously been prescribed ≥ 10 mg.

††Median duration of steroid use, days (range).

‡‡Wilcoxon rank-sum test.

CYC group, cyclophosphamide group; ISA, immunosuppressive agents; OISA group, other immunosuppressive agents group including ciclosporin, methotrexate, azathioprine, and mycophenolate mofetil.

Table 4 Adverse effects and discontinuation rate between the CYC group and the OISA group

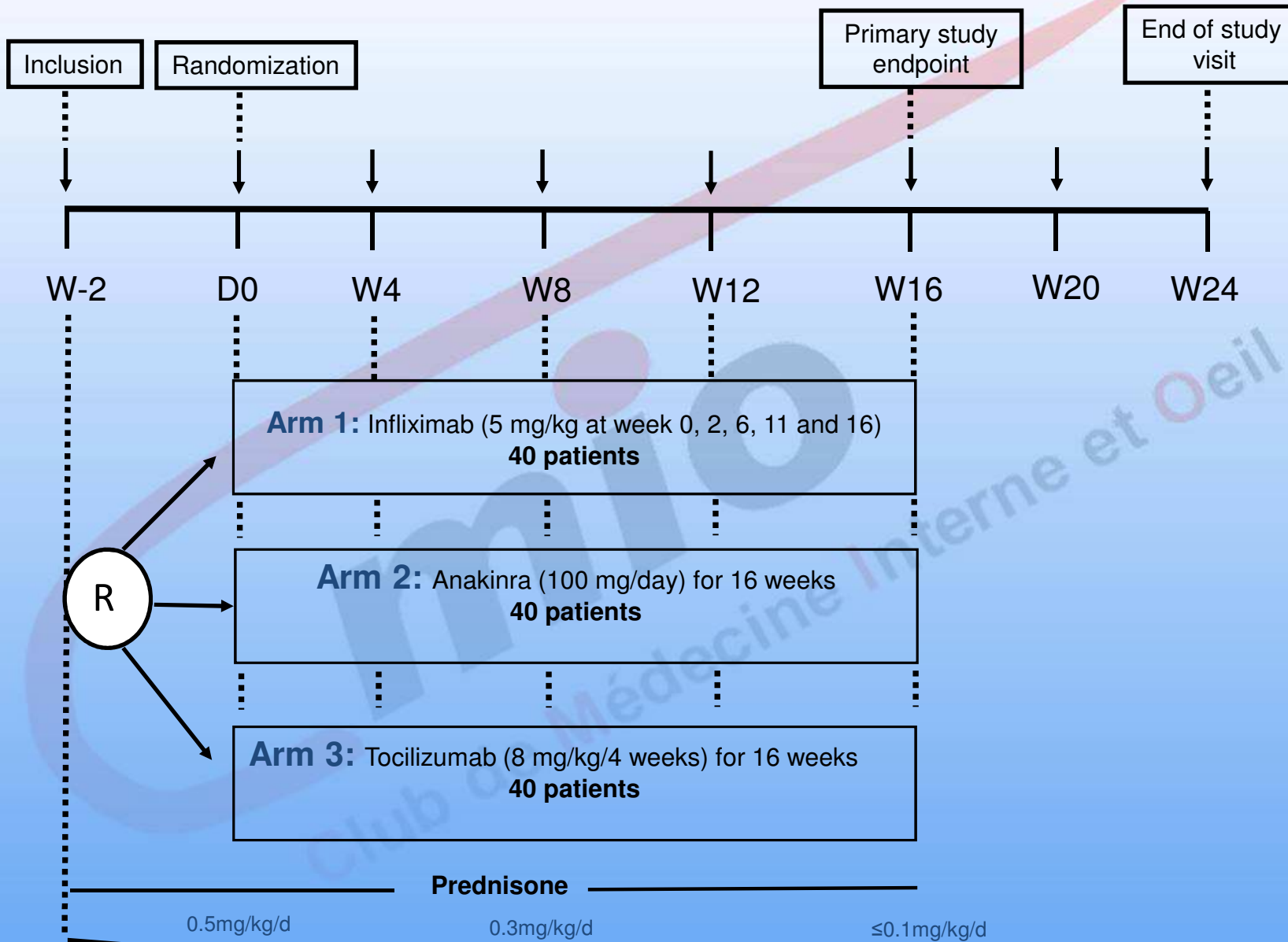
	CYC group (n=21)	OISA group (n=29)	p Value*
No. of patients with complications (%)	13 (61.9)	12 (41.4)	0.15
Gastrointestinal problem (%)	0	2 (6.9)	
Alopecia (%)	1 (4.8)	1 (3.5)	
Leucopenia (%)	5 (23.8)	1 (3.5)	
Hepatotoxicity (%)	0	3 (10.3)	
Nephrotoxicity (%)	9 (42.9)	10 (34.5)	
Haemorrhagic cystitis (%)	6 (28.6)	0	
No. of patients with discontinuation due to complications (%)	7 (33.3)	3 (10.3)	0.06

- Efficacité CYC vs autre IS similaire
- SAE et arrêts de traitements > avec CYC

Effacité du Rituximab dans les atteintes oculaires des GPA, Ophthalmology 2015, Joshi L & Lightman S

	Sclérites N=20	Orbite/PTI N=17
Durée de suivi =36 mois		
Réponse complète	85%	82%
Réponse partielle	15%	18%
Rechutes	60%	41%

RUBI: Refractory Uveitis Blotherapies



Systematic Review of Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy for Treatment of Immune-mediated Uveitis

Miguel Cordero-Coma, MD, FEBOph¹, Taygan Yilmaz, MPH², and Sumru Onal, MD, FEBOph³

	Adalimumab	Infliximab	Etanercept
Randomized controlled trials	0	0	2
Open trials	3	4	0
Cross-sectional study	1	1	1
Prospective study	1	12	1
Retrospective Studies/cases series	9	33	7
Number of patients	420	517	154

Ocular Immunology & Inflammation, 21(1), 19–27, 2013

Facteurs associés aux effets secondaires graves

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	SHR 95%CI	P-value	OR 95%CI	P-value
Age	1.03 [1.00-1.06]	0.038	1.02 [0.98-1.06]	0.26
Uveitis				
Panuveitis	0.74 [0.27-2.05]	0.56		
Bilateral	0.74 [0.22-2.51]	0.62		
Granulomatosis	1.71 [0.51-5.74]	0.39		
Vasculitis	0.84 [0.26-2.68]	0.76		
Macular edema	0.96 [0.29-3.13]	0.94		
Number of uveitis flares before anti-TNFα (>5)	2.54 [0.77-8.34]	0.13	2.76 [0.76-9.99]	0.12
Associated treatment				
Corticosteroid >20mg/d	2.18 [0.71-6.68]	0.17	2.38 [0.69-8.20]	0.17
Immunosuppressant	0.92 [0.32-2.67]	0.88		