

# PLACE DES IMMUNOSUPPRESSEURS CONVENTIONNELS DANS LE TRAITEMENT DES UVEITES

**Gilles KAPLANSKI**

**Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique**

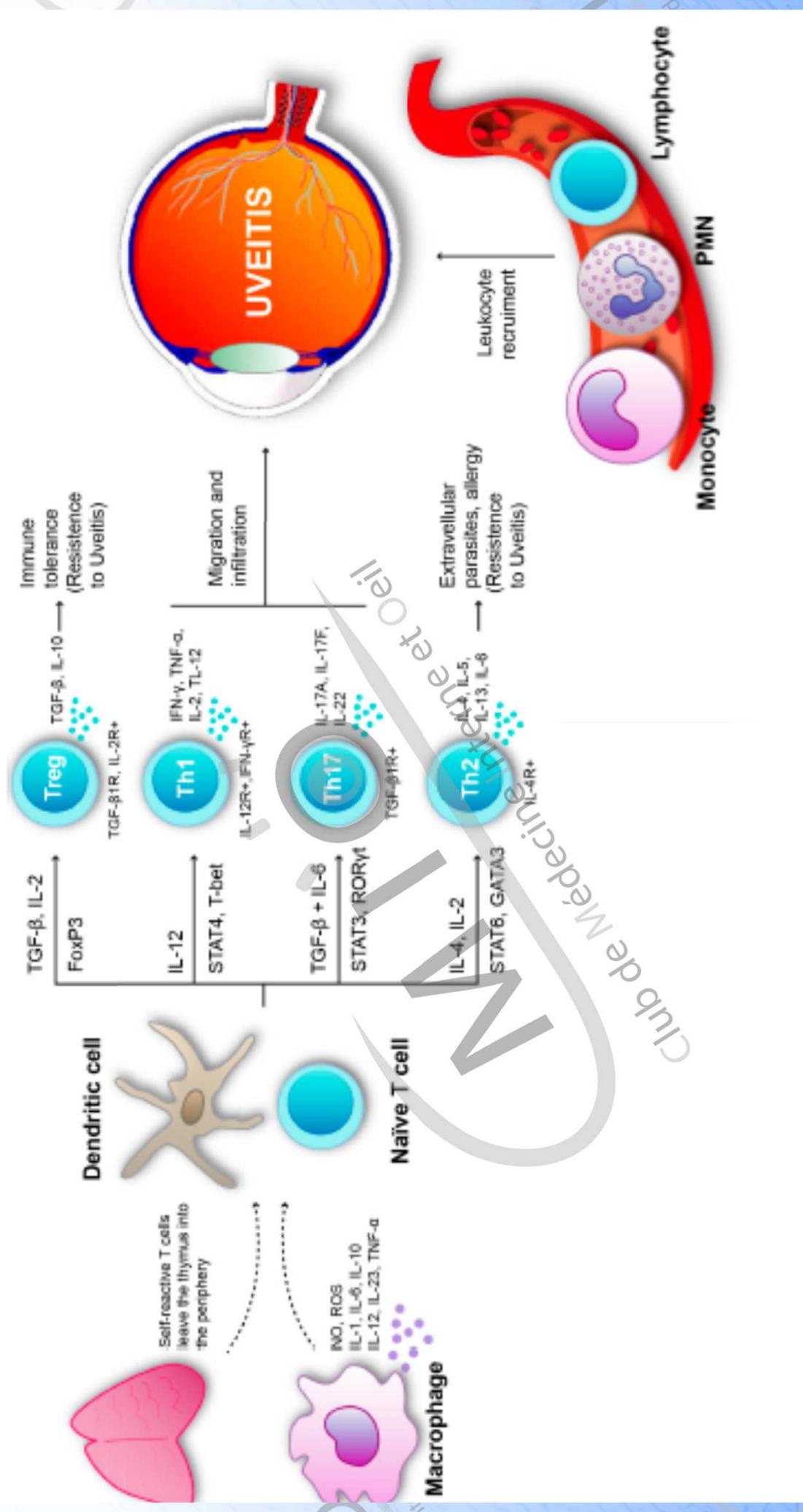
**Hôpital de la CONCEPTION**

**MARSEILLE**

**SNFMI Deauville**

**décembre 2016**





## PREMIERE LIGNE THERAPEUTIQUE = CORTICOIDES

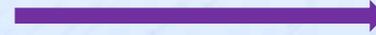
### ■ TOPIQUES:



**UVEITES ANTERIEURES**

### ■ INJECTIONS PERIOCUAIRES:

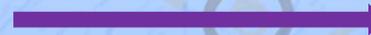
sous conjonctivales  
sous-Ténonienne



**UVEITES INTERMEDIAIRES AVEC BAV  
UVEITES POSTERIEURES**

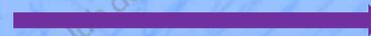
### ■ INJECTIONS INTRA-VITREENNES

### ■ DISPOSITIFS INTRA-VITREENS A LIBERATION PROLONGEE:



**UVEITES INTERMEDIAIRES  
UVEITES POSTERIEURES  
OEDEME MACULAIRE CYSTOIDE**

### ■ CORTICOTHERAPIE GENERALE:



**UVEITES BILATERALES  
CHRONIQUES  
MENACANTES**

## MAIS....

- **CORTICO-RESISTANCE RELATIVE:** insuffisance de contrôle de l'uvéïte
- **EFFETS SECONDAIRES:** en particulier, **si prolongée >10 mg/j** nécessitant une **EPARGNE CORTISONIQUE**
- **Maladies PARTICULIERES** souvent haut niveau de cortico-dépendance  
(Behçet, Birdshot, choroidite multifocale, VKH)
- **MALADIES GENERALES ASSOCIEES** (SPA, PR, Behçet, Vascularites)
- **TERRAINS PARTICULIERS:** Diabète

**IMMUNOSUPPRESSEURS**

**CONTRÔLE DE L'INFLAMMATION**

**EPARGNE CORTISONIQUE**

## IMMUNOSUPPRESSEURS

### ➤ ANTIMETABOLITES:

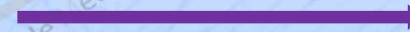


**METHOTREXATE**

**AZATHIOPRINE: Imurel**

**MYCOPHENOLATE MOFETIL: cellcept**

### ➤ INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T:

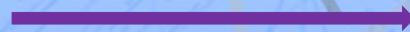


**CICLOSPORINE A: Néoral**

**TACROLIMUS: Prograf**

**SIROLIMUS: Rapamune**

### ➤ ALKYLANTS:



**CICLOPHOSPHAMIDE: Endoxan**

# ANTI-METABOLITES



## Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases

Ophthalmology. 2009 November ; 116(11): 2188-98.

-Utilisé depuis 1965

-**Etude rétrospective**, cohorte **SITE** de patients suivis dans 4 centres de références aux USA

-**384 patients (639 oeils)**. Age: 47, Dose: 50% <12.5mg/semn, 39%: 12.5 à 22.5 mg/semn

Type		Rémission (6 mois)	Epargne (<10)
Antérieure:	32%	55%	46%
Intermédiaire	10%	47%	41%
Post/PAN	21%	38%	21%
Sclérite	14%	54%	37%

## Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases

Ophthalmology. 2009 November ; 116(11): 2188-98.

-A 12 mois: efficacité globale: 66%, Epargne: 58%

-Arrêt: inefficacité (13%), effets secondaires (16%) mais globalement **BONNE TOLERANCE**

-**Plus efficace dans les formes antérieures que postérieures**

-**Délai d'action: attendre entre 3-4 mois en moyenne**

-**Efficacité identique selon les voies d'administration**

## Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases

*Am J Ophthalmol.* 2009 October ;

### Etude rétrospective, Cohorte SITE

**145 pts**, 50 ans, durée d'évolution 2 ans, 76% de formes bilatérales

Type		Rémission (6 mois)	Epargne (<10)
Antérieure:	23%	24%	17%
Intermédiaire	20%	69%	47%
Post/PAN	52%	44%	36%

-**Effets secondaires** responsables de l'arrêt: 24% dans la première année

-Efficacité diminuée de 60% si utilisation préalable d'autres anti-métabolites ou de CSA, mais pas avec les alkylants

-**Utilisable pendant la grossesse**

Donc pour **les uvéites intermédiaires**, surtout chez les naifs

## MYCOPHENOLATE MOFETIL

➤ **Thorne, Ophthalmology 2005:**

Rétrospective, monocentrique

84 Pts, 61% uvéites, 17% sclérites dont 43% ont reçu au moins un immunosuppresseur dans le passé  
**82% de succès (CS<10mg/j) en moyenne à 3,5 mois**

➤ **Theo, Am J Ophthalmol 2008:**

Rétrospective

100 pts, intermédiaire (36%), post (36%), Pan (20%), BL (90%), idiopathiques (60%)

**Epargne cortisonique (<10mg/j): 68% à 6 mois, 84% à 12 mois**

**2 infections graves**

➤ **Doycheva, Graefes 2011:**

Rétrospective

60 pts, Intermédiaires, **Evolution à 6 ans**

**Contôle inflammation: 77% à 1 an, 82% à 2 ans**

**Arrêt des corticos: 40% après 5 ans et MMF: 33% mais rechutes++ (30%)**

**Bonne tolérance**

## Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation

*Am J Ophthalmol.* 2010:

Rétrospective, Cohorte SITE

236 pts, 41 ans, 3 ans d'évolution en moyenne, BL: 68%, efficacité: 53% à 6 mois, 73% à 1an

Type		Rémission (12 mois)	Epargne (<10)
Antérieure:	20%	72%	55%
Intermédiaire	12%	77%	
Post/PAN	40%	71%	
Sclérite	14%	68%	
Pemphigoïde	8%	71%	

-Efficace sur tous les types d'uvéïte, plusieurs mois de TRT

-Non efficace si échec préalable de CSA ou Alkylants, mais pas du MTX

-Bonne tolérance (12% d'arrêt)

## COMPARAISON DES ANTI-METABOLITES

- Aucun immunosuppresseur n'est approuvé par le FDA pour le traitement des uvéites
- PEU D'ETUDE++

### ➤ Galor, Ophthalmology 2008:

257 Pts, monocentrique, rétrospective 1984-2006, uvéites (67%), sclérites (20%)

90 pts (MTX), 38 pts (Aza), 129 pts (MMF)

-Efficacité est plus rapide dans le groupe MMF ou Aza (4 mois) que dans le groupe MTX (6.5 mois)

-Effets secondaires plus fréquents dans le groupe Aza, et plus d'interruption de traitement dans le groupe Aza

### ➤ Sobrin, Ophthalmology 2008:

Rétrospective, monocentrique 1998-2006

85 pts uvéites ou sclérite qui ont échoué/pas toléré le MTX avec passage MMF

-47 pts (55%) sont contrôlés par le MMF

### ➤ Rathinam, Ophthalmology 2014:

Etude prospective randomisée multicentrique sur 6 MOIS

Pts atteints d'uvéites intermédiaires, postérieures, panuvéites NAIFS d'immunosuppresseurs

Doses progressives pour obtenir: **MTX: 25 mg/semn per os** Ou **MMF: 2gr/j**

67 pts, uvéites BL. 35 MTX, 32 MMF



**AUCUNE  
SUPERIORITE  
DU MMF vs MTX!!**

Patient Level	Methotrexate (N=35)	Mycophenolate Mofetil (N=32)	p-value
Treatment Success N(%)	24 (69)	15 (47)	0.09
Treatment Failure N(%)	11 (31)	17 (53)	
Reason for treatment failure N(%)			
Lack of efficacy *	7 (63)	15 (88)	
Intolerability	3 (27)	2 (12)	
Safety concern	1 (9)	0 (0)	
Success by Anatomic Location N(%)			
Anterior & Intermediate/Intermediate	2/3 (67)	5/10 (50)	0.99
Posterior/Panuveitis	22/32 (69)	10/22 (45)	0.10
Time to corticosteroid-sparing control of inflammation (days) **			
Median (IQR)	139 (62.5–142)	124 (60–156)	0.44
Medication Compliance N(%)			
Missed at least one dose	13 (32)	17 (44)	0.97
<b>Eye Level</b>	<b>Methotrexate (E=68)</b>	<b>Mycophenolate Mofetil (E=56)</b>	<b>p-value</b>
Mean change in visual acuity ***			0.68
logMAR (SD)	-0.26 (0.33)	-0.19 (0.36)	
Macular Edema Resolution N(%)	17/22 (77)	7/13 (54)	0.31

\*

# INHIBITEURS DES LYMPHOCYTES T

## CICLOSPORINE

➤ **Nussenblatt , 1991:**

**Prospective** randomisée double aveugle. **CSA vs Cortico**. **56 pts uvéites post ou intermédiaires sévères**  
**Efficacité comparable (46%)**. Combinaison des 2 est efficace. Effets secondaires

➤ **Kaçmaz, 2010:**

**Rétrospective**, cohorte SITE

**373 pts (681 oeils)**, age: 36 ans, dose: 150-250 mg/j

Type	Rémission (6 mois)	Epargne (<10)
Antérieure:	20%	30%
Intermédiaire	26%	39%
Post/PAN	46%	29%
Sclérite	4%	63%

Seulement 4% ont pu arrêter les corticoïdes

**Effets secondaires: néphrotoxicité, HTA, surtout après 55 ans.**

## TACROLIMUS/FK-506

➤ **Murphy, 2005 et Hogan, 2007:**

**Prospectif, randomisé Tacrolimus vs CSA dans des uvéites postérieures**

37 pts, **68% de réponse dans les 2 groupes**, mais **moins d'effet secondaire avec tacrolimus**.

Effet persistant sur long terme: épargne cortisonique à 14 mois dans 85% des cas avec Tacrolimus

➤ **Figueroa, 2007:**

11 patients, taux sériques: 7-10 ng/ml

54%, arrêt des corticos sur 45 mois. **35%: arrêt du tacrolimus après 28 mois sans rechute.**

➤ **Lee, 2012:**

**Prospective ouverte randomisée, non infériorité tacrolimus vs tacrolimus + corticos, uvéite postérieures résistantes**

58 pts. Une fois la réponse obtenue (<10 mg/j), **il est possible d'arrêter les corticos et rester sous monothérapie**

# AGENTS ALKYLANTS



## Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases

Ophthalmology. 2010 February ;

Utilisé dans le traitement des uvéites depuis 1952

**Etude rétrospective, cohorte SITE**

**215 pts, 61 ans, 40% ayant déjà eu des immunosuppresseurs**

Type		Rémission (12 mois)	Epargne (<10)
Uvéites:	20%	81%	61%
Sclérites	22%	82%	
Pemphigoides	45%	68%	

-Oral idem IV, **mais effets secondaires++** (infections opportunistes, 1 décès, stérilité, leucopénie, cystite hémorragique, Kc)

-**Possibilité de rémission sans traitement: 63%**

Donc **actif dans la majorité des maladies inflammatoires de l'œil**, rémission sans traitement, **mais effets secondaires**

A réserver aux risques de cécité aiguë, échecs des autres traitements, maladies générales sous-jacentes

## « PENSER GLOBAL, AGIR LOCAL » IMPLANTS CORTISONES

DELIVRANCE RAPIDE DE FORTES CONCENTRATIONS SANS EFFET SECONDAIRE SYSTEMIQUE

### ➤ FLUOCINOLONE ACETONIDE (RETISERT)

Libération lente et constante sur 2,5 ANS

Ancrage à la sclère donc pose chirurgicale

Etude **MUST**

### ➤ DEXAMETHASONE (OZURDEX)

0,7 mg de DXM. Pic les 2 premiers mois puis doses plus faibles pdt 4 mois (6 MOIS)

Biodégradable

Pose ambulatoire

Etude **HURON**

## ETUDE MUST, Ophthalmology, 2011

RANDOMISEE (1/1), Prospective, Masquée utilisant le RETICERT

255 Pts U. Post, panuvéites, intermédiaires actives nécessitant une corticothérapie

-**Soit IMPLANT**: cortico pour réduire l'inflammation antérieure. J28: 1<sup>er</sup> implant J56: implant CL si nécessaire

-**Soit CORTICOS per os 60 mg/j en décroissance à 10mg/j +/- IMMUNOSUPPRESSEURS**

(en fait utilisés dans 86% des cas)

- Amélioration de AV et champs visuels à 6 et 24 mois: idem
- Contrôle inflammatoire à 9 mois dans les 2 groupes, mais implant (88%) vs IS (71%) ( $p < 0.001$ ) à 6 mois  
Œdème maculaire à 6 mois: implant (20%) vs IS (34%) ( $p < 0.001$ )  
Mais à 24 mois idem
- Complications: Augmentation de la tension intra-oculaire, Glaucome, cataracte dans le groupe implant

**DONC IMPLANT a: Une action plus rapide sur le contrôle inflammatoire à 6 mois, pas à 24 mois**

**Meilleure qualité de vie à 6 mois, pas à 24 mois**

**Complications oculaires plus importantes (chirurgie cataracte quasi 100%, glaucome 25%)**

## ETUDE HURON Arch Ophtalmol, 2011

**Randomisée**

**Ozudex 0,7 vs ozurdex 0,35 vs faux implant**

**229 pts** (Uvéites postérieures, panuvéites)

**Amélioration significative dès la 8<sup>e</sup> semaine se prolongeant jusqu'à la 26<sup>e</sup> semaine dans le groupe Ozurdex (47% vs 36% vs 12%)**

**Sur l'inflammation, Acuité, OCT**

Mais

**Augmentation de la tension intra-oculaire**

**Cataracte (15%)**

## UVEITES ANTERIEURES

1/ CORTICOIDES TOPIQUES  
+ CYCLOPEGIQUES

2/ SI RESISTANCE  
CORTICOIDES SOUS-CONJONCTIVALE?  
SI KERATITE  
CSA TOPIQUE

3/ SI SEVERE:  
CORTICOIDES GENERAUX  
2 Semaines

4/ SI CHRONIQUE:  
(>3 gttes/j)  
METHOTREXATE ORAL (AJI)  
Ou MMF



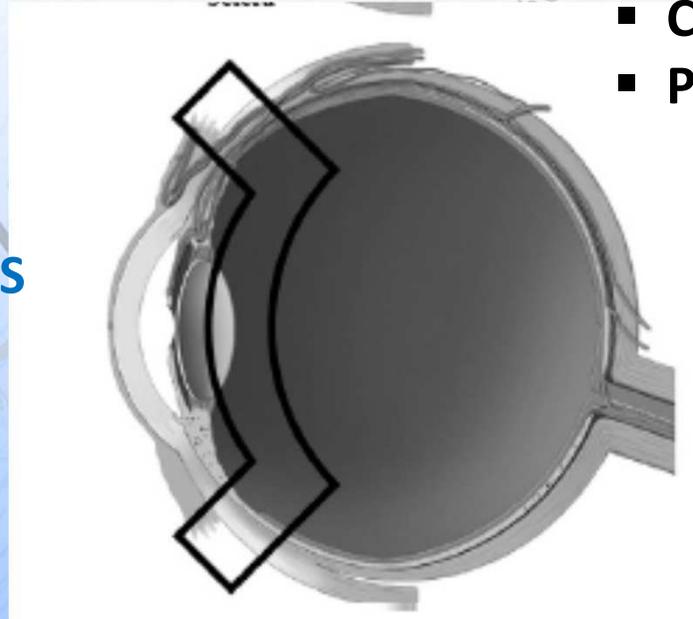
## BUTS

- Supprimer inflammation
- Prévenir:  
Synéchies postérieures  
(Glaucome secondaire)  
Cataracte

# UVEITES INTERMEDIAIRES

## 1/ SIMPLE SURVEILLANCE

2/ SI ACTIVITE++  
CORTICOIDES PERIOCLAIRES  
OZURDEX  
CORTICOIDES GENERAUX



## 3/ SI RESISTANCE OU EPARGNE

MMF  
Aza/ MTX?

## BUTS

- CONTROLER INFLAMMATION
- PREVENIR OEDEME MACULAIRE

## UVEITES POSTERIEURES/PANUVEITES

### 1/ CORTICOTHERAPIE GENERALE

1mg/kg/j +/- bolus IV

Diminution à <10mg/j en 3-4 mois

### 2/ -CORTICOIDES TOPIQUES

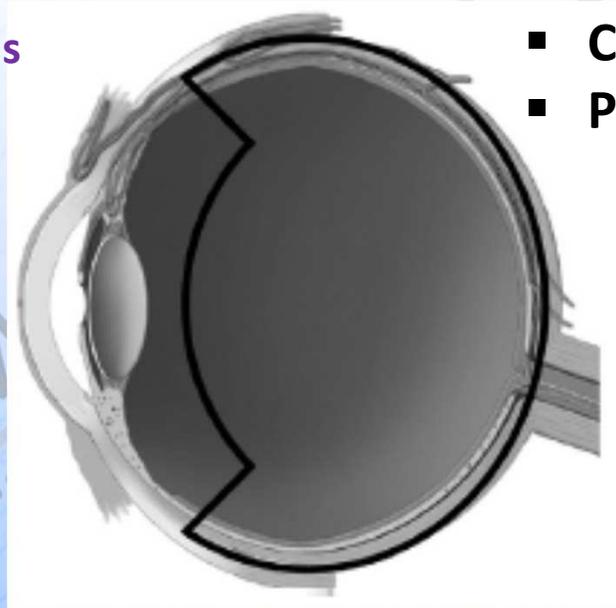
+ CYCLOPEGIQUES

(Si PAN)

-CORTICOIDES PERI-OCULAIRES

(Si O. Maculaire)

-OZURDEX?



### BUTS

- Protéger la vision (Œdème maculaire)
- Contrôler l'inflammation
- Prévenir la néovascularisation

3/ SI RESISTANCES OU EPARGNE (<10 mg/j) (Birshot, Choroidite MF, VKH)

MMF ORAL

CSA ou SIROLIMUS

MTX?

# CONCLUSIONS

- Les immunosuppresseurs sont **UTILES** en complément de la corticothérapie et comme épargnes cortisoniques
- Le **MTX** et le **MMF** sont les plus utilisés. Tacrolimus pourrait remplacer la CSA
- L'azathioprine est le **seul utilisable pendant la grossesse**
- Souvent efficaces avec un bon recul et **pour un coût acceptable (<500 Euros)**
- **Délai d'action lent et traitement souvent prolongé (Quand arrêter??)**

# Complément bibliographique



- Tolérance à long terme est bonne
- **Peu de risque néoplasique?** (sauf cutané, EDX>50g) (Kempen, 2008)
- Risques infectieux modérés
- **En cas d'ECHEC (30%)??**
- Association de 2 immunosuppresseurs ??? (MTX+MMF, MMF+CSA, MTX+CSA....)
- Utilisation de EDX ???
- **UTILISATION DES BIOTHERAPIES+++ et sans doute plus tôt dans certaines étiologies (Behçet, vascularites, SPA axiales résistantes ...)**

# Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis

Clarke et al. *Pediatric Rheumatology* (2016) 14:27 Sen, E. S. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 338–348 (2015);

*Rheumatology* 2013;52:825–831

## ➤ **Uvéite antérieure chronique**

sexe féminin, jeune âge, forme oligoarticulaire, FR neg, ANA +  
cataracte, glaucome, kératopathies en bande, œdème maculaire, perte sévère AV: 9%

## ➤ **But: avoir 0 cellule en CA**

**Corticos topiques. Si plus de 3 gouttes/j pendant 3 mois: passage aux immunosuppresseurs**

## ➤ **Le plus utilisé est le MTX 15 mg/m<sup>2</sup> per os**

- Rémission: 73% dans les 4 mois, à poursuivre 12 mois minimum après l'inactivité  
24 mois si forme plus agressive
- Si résistance: biothérapie (Adalimumab)

- Les autres immunosuppresseurs sont moins utilisés
- Leflunomide (Areva): moins efficace+++

## SARCOIDOSE

-Uvéites: 20-30% des cas

-Bilatérale (90%), antérieure (40-75%), intermédiaires (10%), postérieure (28%)

-TRT: CORTICOIDES topiques, peri-oculaires, systémiques

-Besoin d'immunosuppresseurs dans 11% (Murray, 2011)

-**METHOTREXATE est le plus utilisé**

➤ **Baughman, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2012:**

Rétrospective, 365 pts traités par MTX sur une série de 465 uvéites sarcoidosiques et 1587 sarcoidoses  
Soit seul, soit + CS

**77% d'efficacité**

Peut-être associé au leflunomide

## MALADIE DE BIRDSHOT

**Maladie purement ophtalmo touchant srтт les Caucasiens, 50-60 ans, 90% porteurs du HLA-A29**

**Diminution progressive de AV**

**Caractérisée par:**

- Uvéite antérieure très modérée, peu de vitrite**
- Lésions choroidiennes multiples hypopigmentées (crème) surtout autour du disque optique**
- Dysfonction rétinienne progressive alors que la vision centrale est longtemps normale**

**Evaluation initiale et le suivi sont compliqués par une évolution torpide:  
Angio fluorescéine, angio au vert d'indocyanine, OCT, ERG, CV**

## MALADIE DE BIRDSHOT

➤ **Corticothérapie orale toujours**

CSA, mais compliqué à cet âge et de façon prolongée (HTA, néphrotoxicité)

Donc utilisation du MMF, MTX, aza

➤ **Doycheva, Br J O 2015**

Cellcept vs Myfortic, suivi 33 mois

65% efficace sur l'inflammation, Œdème maculaire sans le prévenir

Pas d'amélioration, ni de dégradation de la fonction rétinienne

Cellcept: effets secondaires digestifs qui disparaissent si remplacement par le myfortic.

➤ **Cervantes-Castaneda, Br J O 2013**

MMF + CSA en bithérapie

67% de contrôle de l'inflammation, pas de modification des fonctions rétinienne

## MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Abu El-Asrar Ach Ophtalmol 2012, 2013)

**Panuvéite chronique BL granulomateuse avec décollement séreux rétinien multiples**

**Signes auditifs: surdité**

**Signes neurologiques: SF multiples, pléiocytose dans le LCR**

**Signes cutanés: Poliose, vitiligo, alopecie**

Liée au HLADR4, en particulier DRB1405. Chez les asiatiques, hispaniques

### 2 Phases:

**-Aigue:** DSR++, uvéite granulomateuse, signes ORL/neurologiques

**-Chronique:** Aspect en coucher de soleil au FO et complications++ perte de la vue (cataracte, glaucome, néovascularisation rétinienne, fibrose sous-rétinienne)

La phase chronique survient plus que la phase aigue est sévère: uvéite antérieure++, synéchies postérieures, peu de DSR avec des complications dans le suivi

**Amélioration du pronostic si mise sous MMF ou CSA précoce.**

# METHOTREXATE

-Utilisé dans le traitement des uvéites depuis 1965



# Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis

Clarke et al. *Pediatric Rheumatology* (2016) 14:27 Sen, E. S. et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 338–348 (2015);

*Rheumatology* 2013;52:825–831

**-JIA-U: Uvéite antérieure chronique**

**-La cause la plus fréquente d'uvéite de l'enfant**

**-Le plus souvent: sexe féminin, jeune âge, forme oligoarticulaire, FR neg, ANA +**

**-Complications: cataracte, glaucome, kératopathies en bande, œdème maculaire, perte sévère AV: 9%**

## SARCOIDOSE

-Uvéites: dans 20-30% des cas soit entre 20/30 ans, soit après 50 ans

-Bilatérale (90%)

-Antérieures: 40-75% des cas, chroniques granulomateuses (mais pas toujours), graisse de mouton, nodules de Koeppe

-Intermédiaires: 6-10% Snowballs

-Postérieures: 28% avec périphlébites rétiniennes, choroidites périphérique ou multifocale, œdème papillaire, Nf optique

-Panuvéites

-TRT: corticoïdes avant tout (Topiques, injections locales, systémiques en particulier en cas de BAV, d'atteinte postérieure BL)

-Adjonction d'immunosuppresseurs: 11% des cas (Murray, Ocular Immunol Infl 2011):

MTX+++++ Leflunomide, MMF+

## MTX et SARCOIDOSE

-Peu d'étude

➤ **Dev, Ophthalmology 1999:**

11 Pts, 90% d'amélioration et 86% de baisse des corticoïdes locaux ou généraux

➤ **Baughman, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2012:**

Rétrospective, 365 pts traités par MTX sur une série de 465 uvéites sarcoidosiques et 1587 sarcoidoses  
Soit seul, soit + CS

**77% d'efficacité**

Peut-être associé au leflunomide

➤ **Bhat, Ocular Imm Infl 2009**

Rétrospective

7pts, panuvéites BL, 71% avaient reçu un autre MTX, 1 infliximab

**MMF est efficace (6 patients), suivi 10 mois**

## TACROLIMUS/FK-506

➤ **Murphy, 2005 et Hogan, 2007:**

**Prospectif, randomisé Tacrolimus vs CSA** dans des uvéites postérieures

37 pts, **68% de réponse dans les 2 groupes**, mais **moins d'effet secondaire avec tacrolimus**.

Effet persistant sur long terme: épargne cortisonique à 14 mois dans 85% des cas avec Tacrolimus

➤ **Figueroa, 2007:**

11 patients, taux sériques: 7-10 ng/ml

54%, arrêt des corticos sur 45 mois. 35%: arrêt du tacrolimus après 28 mois sans rechute.

➤ **Lee, 2012:**

**Prospective ouverte randomisée**, non infériorité tacrolimus vs tacrolimus + corticos, uvéite postérieures résistantes

58 pts. Une fois la réponse obtenue (<10 mg/j), **il est possible d'arrêter les corticos et rester sous monothérapie**

➤ **Prabhu, 2015:**

**Ciclosporine topique 0,05% (Restasis):** efficace dans les uvéites antérieures chroniques corticodépendantes