

# **BIOETHERAPIES AU QUOTIDIEN DANS LE TRAITEMENT DES UVEITES**



**Journée C3 : « Œil et Maladies Systémiques »  
Paris, le 13 Octobre 2017**

**G. Kaplanski**

**Service de Médecine Interne**

**et**

**Immunologie Clinique**

**Hôpital de la CONCEPTION**

**MARSEILLE**

# Algorithme de traitement de l'uvéïte non-infectieuse

## Biothérapies

### Corticoïdes

Topiques – collyres / implants/injections

Oraux (+/- topiques)

### Immunosuppresseurs/Im

Méthotrexate  
Ciclosporine  
Mycophénolate mofétil  
Azathioprine

### Biothérapies

Anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-6, anti-IL-1.....

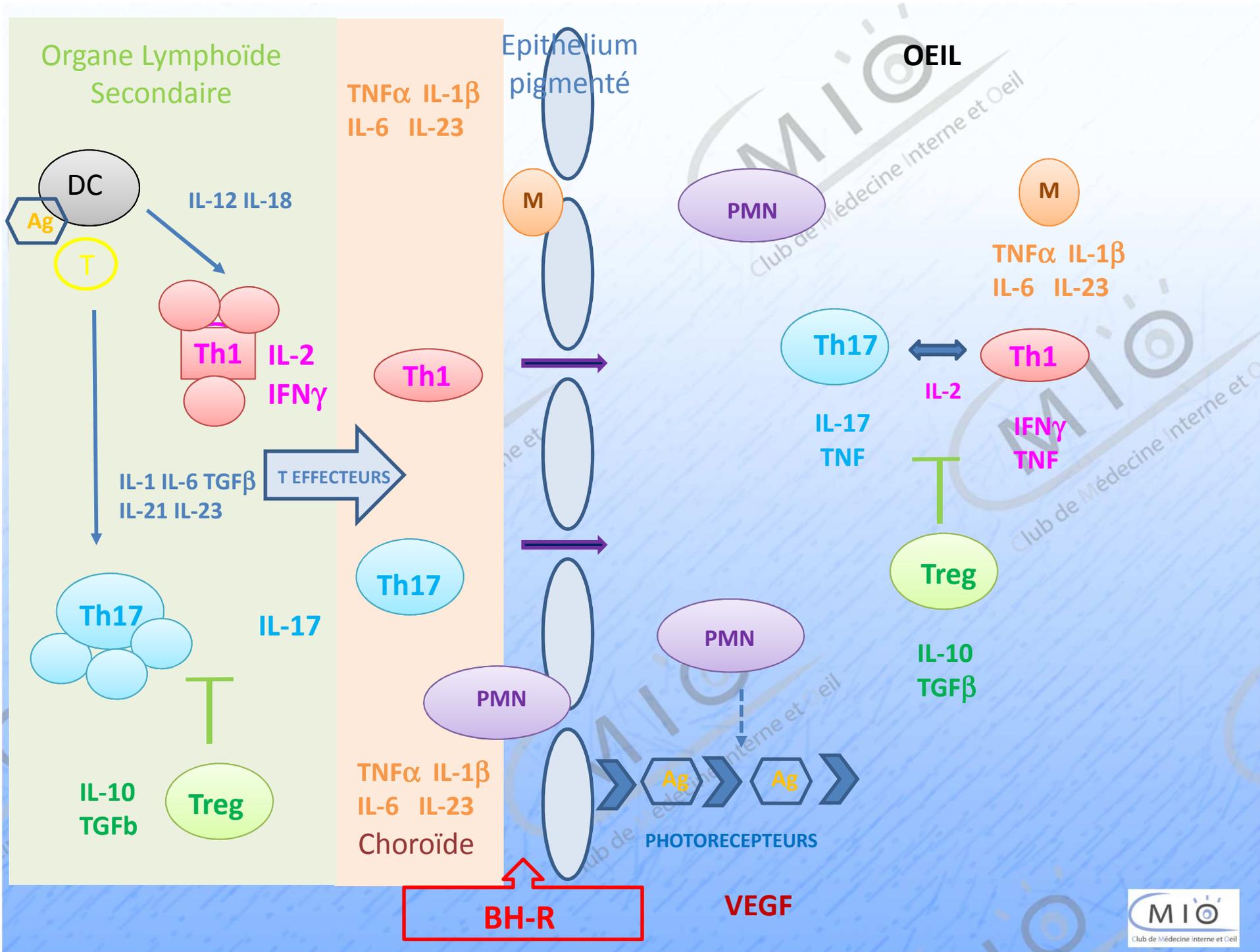
Uvéïtes et biothérapies. Résumé des indications et de leur niveau de preuve. Selon la classification du NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Traitement	Indications	Niveau de preuve
Interféron- $\alpha$ 2a	MB	2++
	Cédème maculaire cystoïde	2++
IgIV	RCB	2+
	Sarcoïdose, MB, Vogt-Koyanagi-Harada	3
Infliximab	MB	2++
	Sarcoïdose	2++
	Spondylarthrite	2+
	Cédème maculaire cystoïde	2+
	RCB, Crohn, Cogan	3
Adalimumab	MB	2+
	Cédème maculaire cystoïde	2++
	Arthrite juvénile idiopathique	2++
	Sarcoïdose	2+
	Spondylarthrite	2-
Anti-CD20	Arthrite juvénile idiopathique	2++
	MB	2-
	Granulomatose avec polyangéite	2++
Anti-IL1	MB	3
	Syndrome de Blau	3
Anti-IL6	RCB, MB, œdème maculaire cystoïde, arthrite juvénile idiopathique	2++

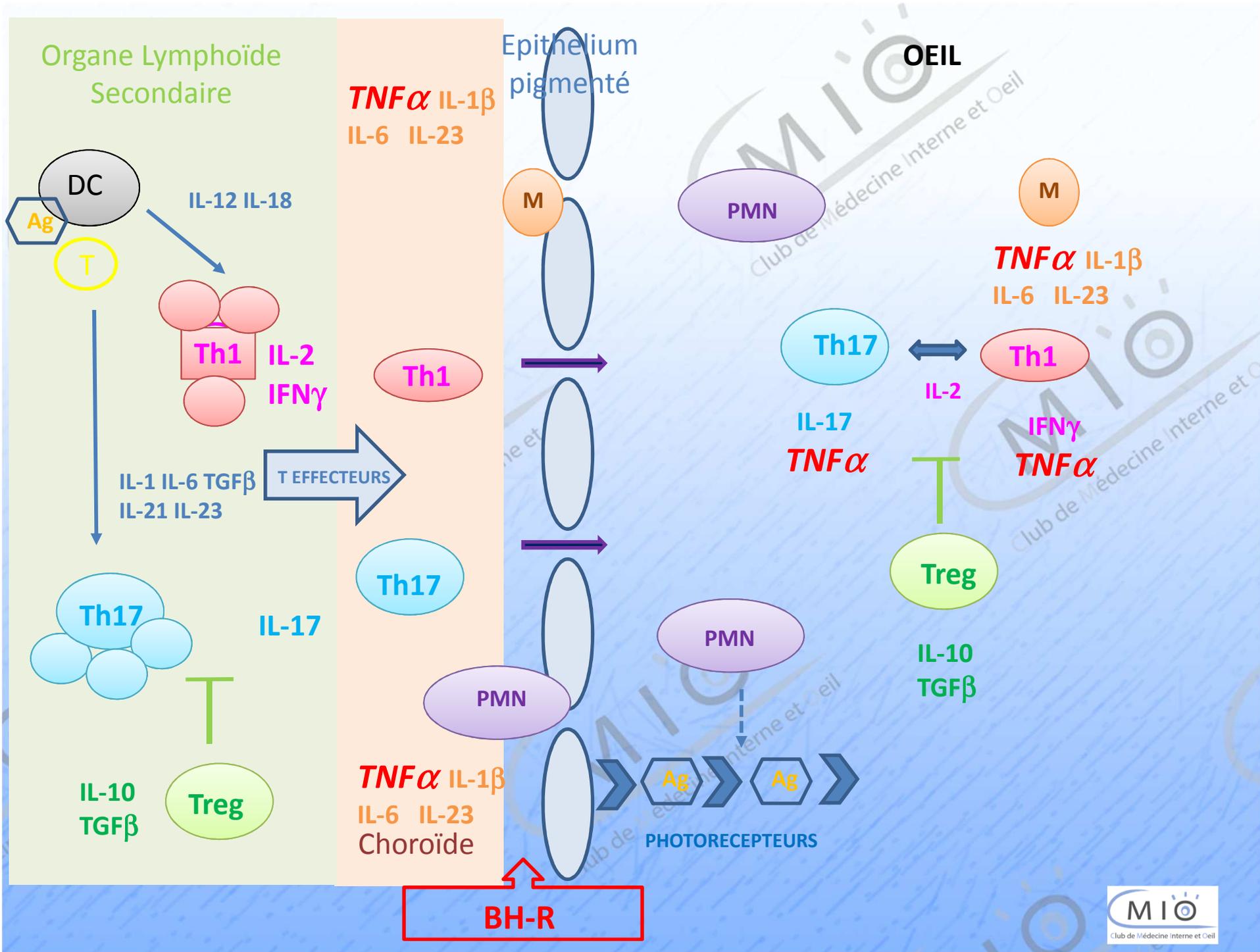
MB : maladie de Behçet ; RCB : rétinohoroïdopathie de Birdshot.

Les corticoïdes, la ciclosporine et l'adalimumab = seuls traitements ayant une AMM

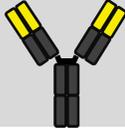
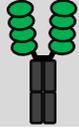
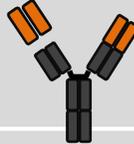
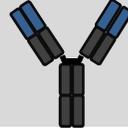
Barry RJ, et al. Clin Ophthalmol 2014;8:1891-911.



# LES ANTI-TNF $\alpha$



# Propriétés pharmacologiques

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab
Design	human/murine chimeric mAb	human TNF-receptor/ Fc fusion protein	recombinant human mAb	recombinant human mAb	recombinant human antibody
Isotype	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>1</sub> (no CH <sub>1</sub> domain)	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>1</sub>	Fab Pegylated fragment
bb					
Origin	Murine myeloma cells	Chinese hamster ovary cells	Chinese hamster ovary cells	Murine myeloma cells	Manufactured in E. coli and conjugation to PEG
Formulation	Lyophilized powder 100 mg for infusion	Solution, 0,5/1 ml 25 mg or 50 mg Pre-filled syringe or pen	Solution, 0,8 ml 40 mg Pre-filled syringe or pen	Solution, 0,5 ml 50 mg Pre-filled syringe or pen	Solution, 1 ml 200 mg Prefilled syringe
Specificity	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$ /LT	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$
Frequency of administration	1 x/6–8 weeks (maintenance therapy)	1-2 x/week	1 x/2 weeks	1 x/month	1x/2 weeks (maintenance therapy)
Half-life	8–10 days	ca. 3 days	ca. 2 weeks	ca. 12 days	ca. 2 weeks

Product information Remicade®; Product information Enbrel®; Product information Humira®; Product information Simponi®; Product information Cimzia®

**BIOSIMILAIRES++++**

# Diminution du risque d'uvéïte antérieure de la SPA sous anti-TNF

## Registre ARTIS

- Objectif : évaluer l'effet du traitement par adalimumab, étanercept ou infliximab sur l'apparition d'uvéïtes antérieures dans une cohorte de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante (SA)
- Méthode :
  - Etude sur le registre suédois ARTIS des patients souffrant de SA commençant un 1<sup>er</sup> anti-TNF entre 2003 et 2010 et suivis jusqu'en 2011
  - 1 365 patients atteints de SA ont été inclus : 605 sous infliximab, 406 sous adalimumab, 354 sous étanercept

### Résultats

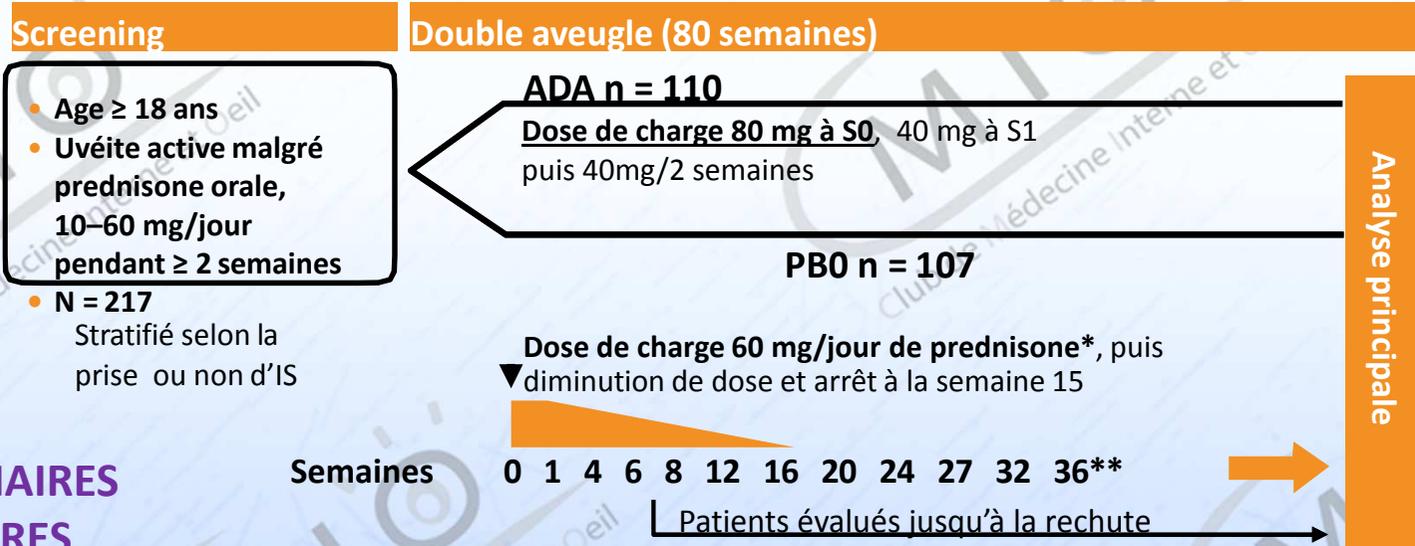
	Taux d'uvéïtes					
	Adalimumab n = 406		Etanercept n = 354		Infliximab n = 605	
	Avant le traitement	Pendant le traitement	Avant le traitement	Pendant le traitement	Avant le traitement	Pendant le traitement
Total visites uvéïtes	29,9 (28,0-31,8)	15,7 (13,1-18,3)	23,1 (21,1-25,1)	55,2 (50,8-59,6)	31,7 (29,9-33,4)	25,9 (23,5-28,3)

	Nombre de patients avec uvéïtes	
	Avant traitement	Après traitement
ADA (N=406)	114 (28,1 %)	31 (7,6 %)
ETA (N= 354)	84 (23,7 %)	81 (22,9 %)

- Chez 1 127 patients qui n'avaient pas eu d'uvéïtes dans les 2 années précédant la mise en place de l'anti-TNF, le risque de nouvelle poussée d'uvéïte était :
  - 3,7 fois plus élevé sous étanercept que sous adalimumab
  - 2,2 fois plus élevé sous étanercept que sous infliximab
- Observation d'une réduction claire du taux d'uvéïtes antérieures sous adalimumab
- Pas de réduction similaire sous étanercept
- Adalimumab supérieur à étanercept pour diminuer / protéger contre les occurrences d'uvéïtes antérieures

Lie E, et al. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 2. [Epub ahead of print]

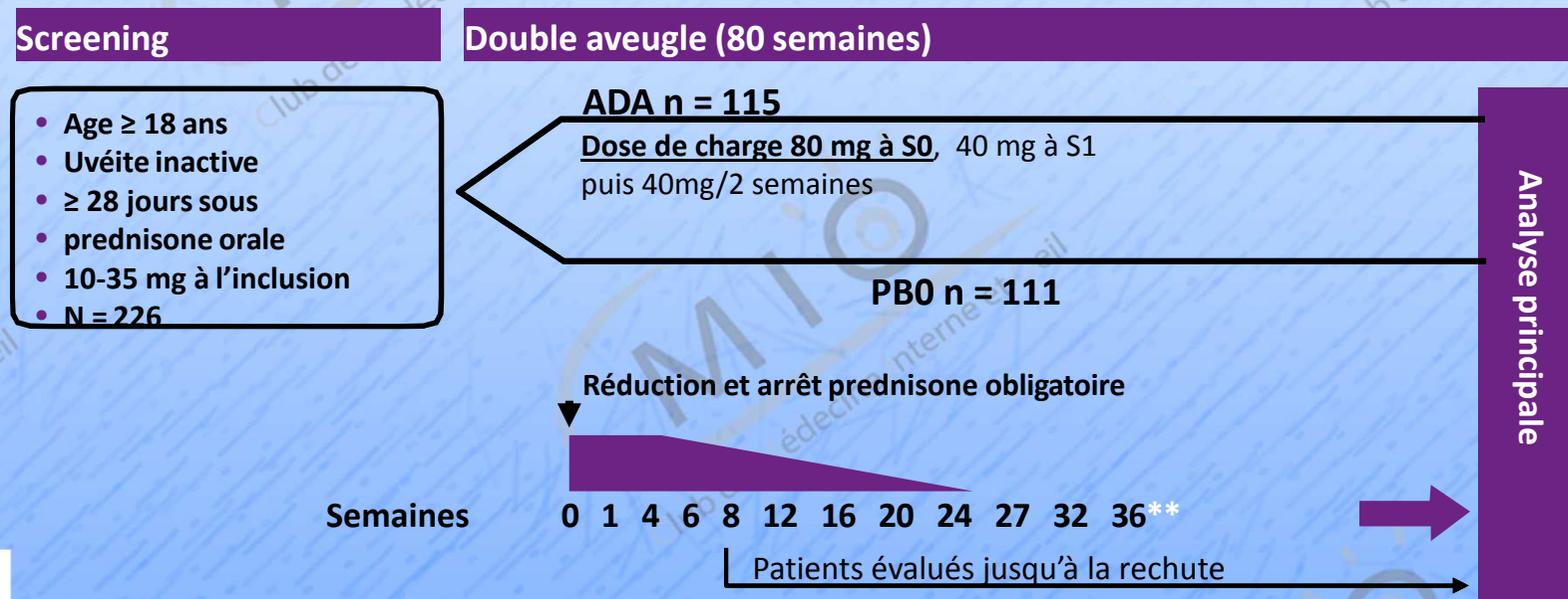
# VISUAL 1: INITIATION



Jaffe GJ, et al. N Engl J Med 2016;375: 932-43.

**UVEITES  
INTERMEDIAIRES  
POSTERIEURES  
PAN  
NON INFECTIEUSES**

# VISUAL 2: MAINTENANCE



Nguyen QD, et al. Lancet 2016;388:1183-92.



# Conclusions

- **Adalimumab réduit significativement le risque de rechute d'uvéïte, de diminution de l'acuité visuelle et l'inflammation en chambre antérieure et vitrée vs placebo dans les uvéïtes actives ou inactives cortico-dépendantes.**
- **Effets indésirables sont plus importants dans le groupe ADA.**
- **Le profil de tolérance: idem PR.**
- **AMM obtenue**

*Jaffe GJ, et al. N Engl J Med 2016,375: 932-43.*

## INDICATIONS

MALADIES	INDICATIONS
<b>SPA</b>	1ere ou 2 <sup>e</sup> intention (Rhumato)
<b>AJI</b>	2 <sup>e</sup> intention (échec MTX)
<b>BEHCET</b>	1ere ou 2 <sup>e</sup> intention
<b>SARCOIDOSE</b>	2 <sup>e</sup> intention
<b>U. POST ou PANUVEITES</b> (Birdshot, choroidite MF, serpigineuse, autres panuvéites)	2 <sup>e</sup> intention/épargne cortisonique

# TRAITEMENT PAR ANTI-TNF $\alpha$

## PRECAUTIONS

- Tuberculose latente (quantiferon + Rx thorax)
- Sero VHB/VHC/VIH
- vaccinations?
- Dépistage peau/gynéco
- Antcdts SNC
- Fonction cardiaque
- Antinucléaires

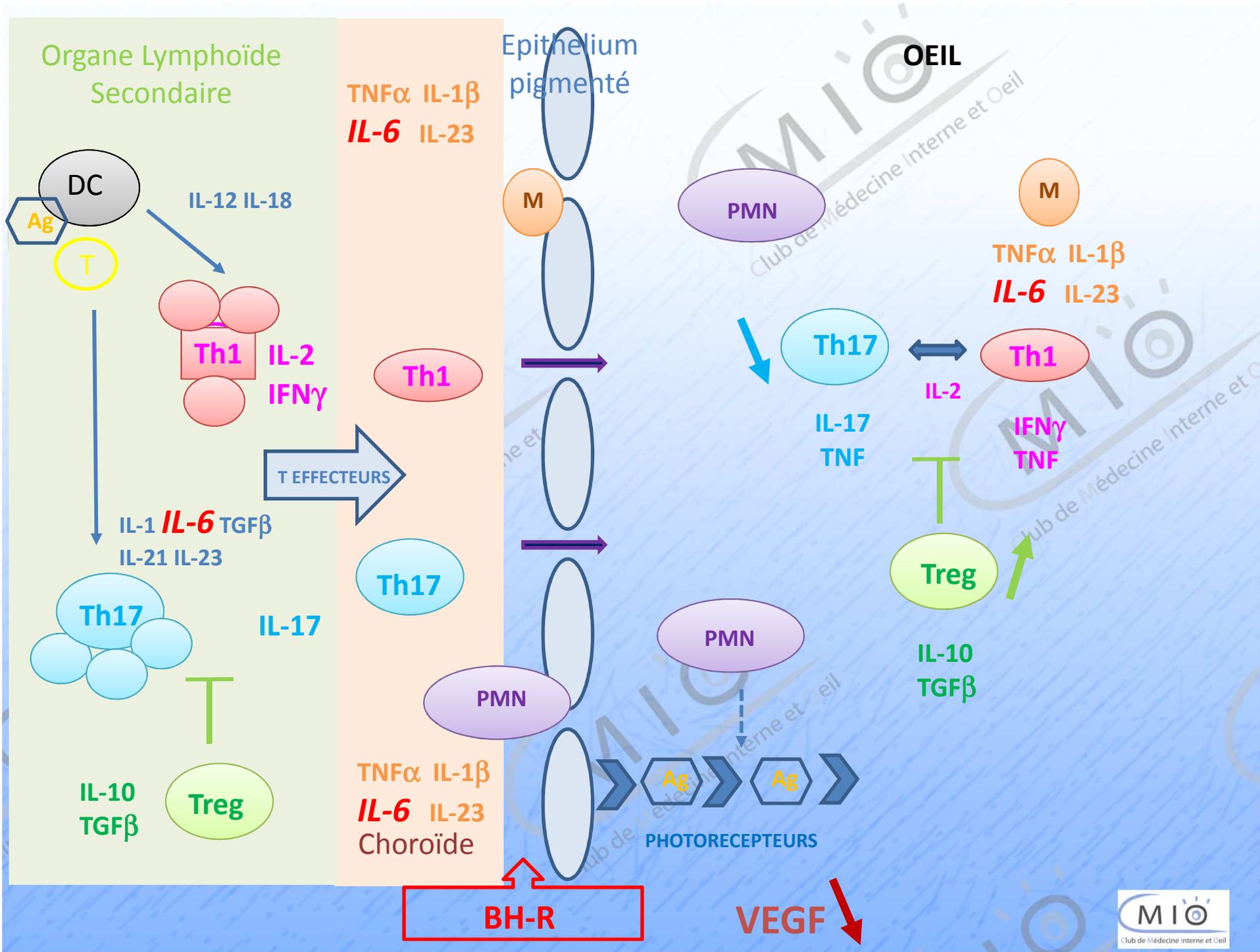
## EFFETS INDESIRABLES

- Infections
- Néo cutanés/gyneco
- Démyélinisation
- Lupus induit

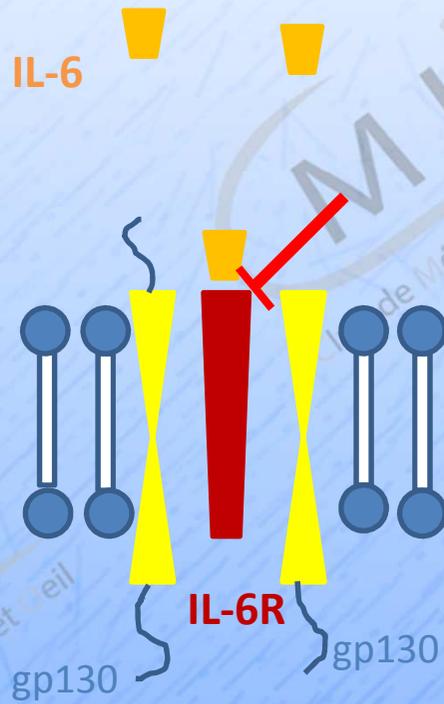
**ANTI-IL-6**

**TOCILIZUMAB (Ro-Actemra)**

**8 mg/kg/4 semn IV**



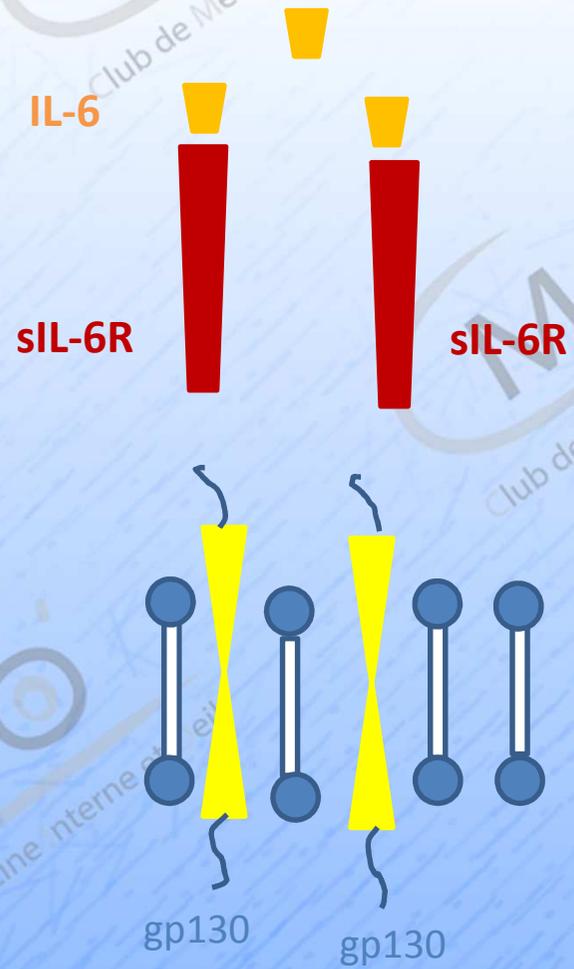
## SIGNALISATION CLASSIQUE



**TOCILIZUMAB**



## TRANSIGNALISATION



# ETUDES

➤ **Papo, Clin Exp Rheumatol 2014**

8 patients (Birdshot, Behcet, panuvéites) 8mg/kg/mois IV  
75% d'amélioration (AV) et baisse des corticoïdes

➤ **Mesquida, Ophthalmology 2014**

7 patients (Birdshot, JIA, panuvéites)  
Efficacité suspensive sur œdème maculaire

➤ **Jamal, Am J Ophthalmol 2017 STOP-uveitis (Prospective) 4 ou 8 mg/kg/mois IV**

37 patients **NIU naives ou résistantes** aux corticoïdes/immunos  
40% Efficace sur AV et baisse des corticoïdes à 6 mois

➤ **Calvo-Rio, A&R 2017 (Rétrospective) 8 mg/kg/mois IV**

25 patients **JIA réfractaires à corticoïdes/ImmunoS/ 1 ou 2 anti-TNF**  
80% efficacité dans les uvéites antérieures et si œdème maculaire  
Diminution ou arrêt des corticoïdes

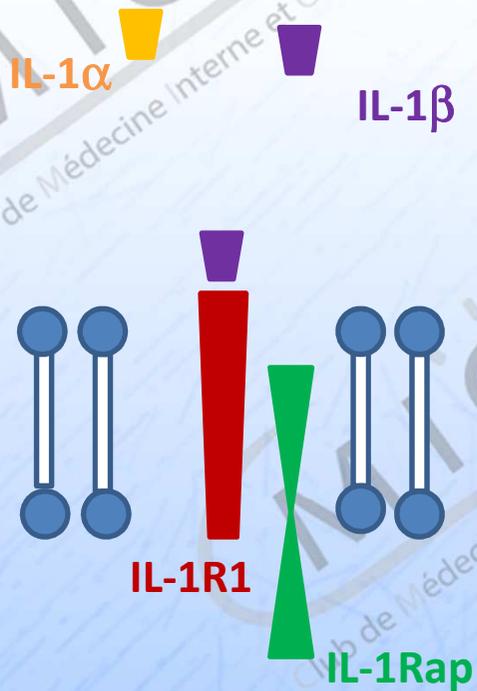
# TRAITEMENT PAR TOCILIZUMAB

INDICATIONS	PRECAUTIONS	EFFETS INDESIRABLES
<b>AJI</b>	BK latent	Infections
<b>Uvéites postérieures</b>		Neutropénie
<b>Panuvéites</b>		Hépatite
<b>Œdème maculaire</b>		Hyperlipidémie
<b>2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention Si échec ou CI aux anti-TNF</b>		
<b>8 mg/kg/mois IV</b>		

## **ANTI-IL-1**

**ANAKINRA (Kineret)**  
**CANAKINIMAB (Ilarys)**  
**GEVOKIZUMAB (Xoma)**

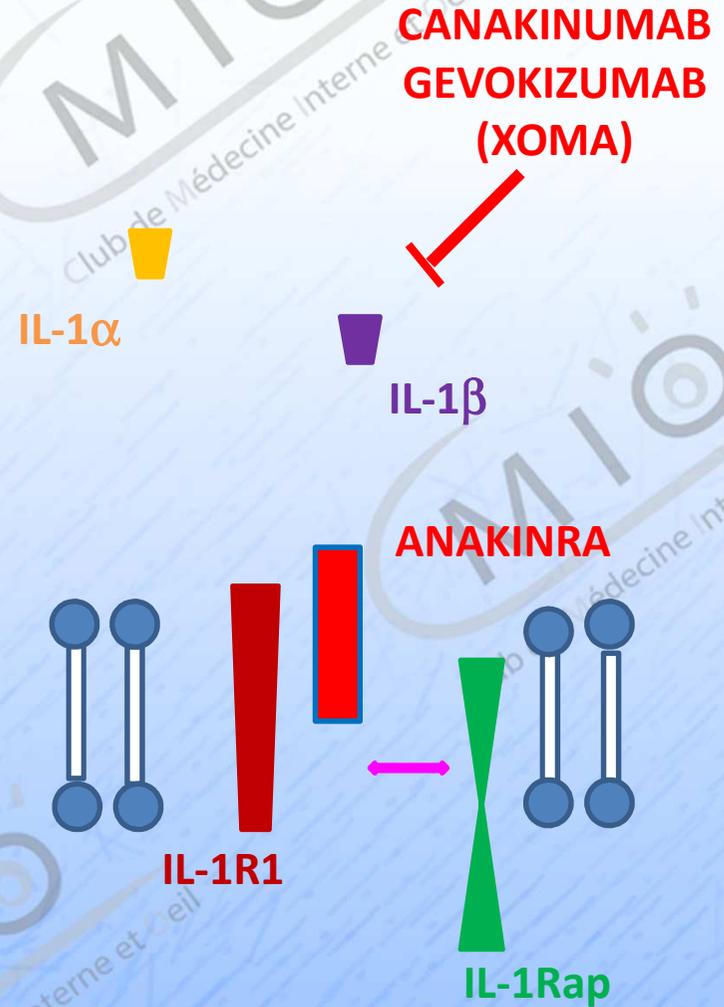
## SIGNALISATION



MYD88



## INHIBITION



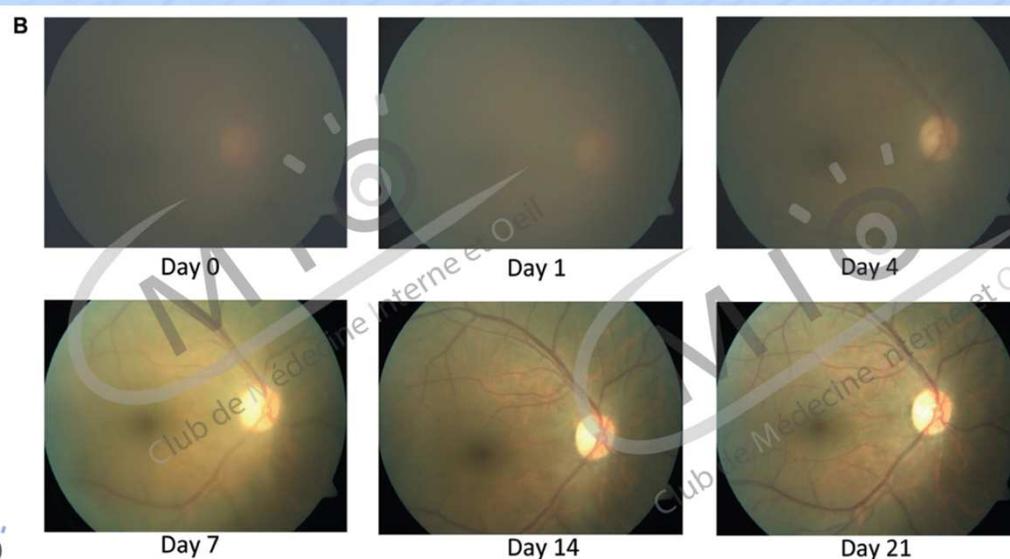
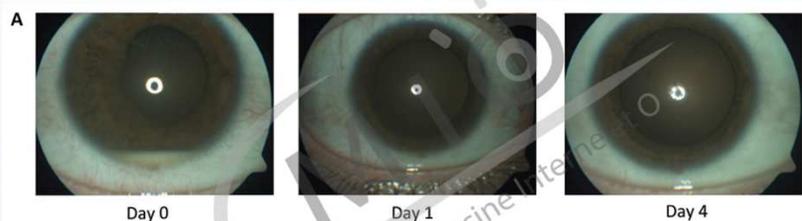
CANAKINUMAB  
GEVOKIZUMAB  
(XOMA)

ANAKINRA

PAS DE SIGNAL

## INHIBITION DE L'IL-1 DANS LA MALADIE DE BEHCET

- **Gul (Ann Rheum Dis 2012):** Ouverte pilote  
Gevokizumab 0,3 mg/kg IV (7 Post U ou PAN +/- vascul)  
Efficace, rechute à distance
- **Tugal-Turkun (Ocul Immunol Inflamm 2016):** prospective, ouverte, randomisée  
Gevokizumab 3 protocoles (18 PAN, 3 Post U)  
Efficace et peu d'effets secondaires
- **Fabiani (Clin Rheumatol 2017):** rétrospective multicentrique  
Anakinra (100mg/j) ou canakinumab (150 mg/4-6 semn)  
19 pts/31 O (53% PAN, 32% Post U résistantes++)  
Efficaces++ suivi 12 mois. Peu d'effets secondaires



*Résolution d'une PAN sous gevokinumab*

**BON PROFIL DE TOLERANCE**  
**PAS DE CI BK**

**ANTI-CD20**

**RITUXIMAB  
(1000mg J1 + J15 IV)**

Paper	Year	Disease	Cases n	Rituximab treatment regime	Outcome	Mean follow- up time months
Iaccheri et al. [51]	2010	Anterior nodular scleritis	1	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Remission	9
Ahmadi-Simab et al. [42]	2005	Anterior scleritis	1	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> , 4-week interval	Quiescence under immunosuppressive therapy	6
Taylor et al. [29]	2009	Ophthalmic GPA	10	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Quiescence under immunosuppressive therapy	12
Joshi et al. [43]	2011	Ophthalmic GPA	20	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Quiescence under immunosuppressive therapy	18
Cheung et al. [31]	2005	Scleritis associated with GPA	1	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Quiescence under immunosuppressive therapy	7
Onal et al. [30]	2008	Scleritis associated with GPA	1	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Remission	12
Chauhan et al. [52]	2009	Scleritis associated with rheumatoid arthritis	3	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Remission	6–24
Baslund et al. [37]	2012	Idiopathic orbital inflammation associated with GPA	10	2 × 1,000 mg, 2-week interval	4 of 10 clinical improvement	17
Foster et al. [38]	2010	Ocular cicatricial pemphigoid	12 in 2 treatment arms	2 × 1,000 mg, 2-week interval + intravenous immunoglobulin; systemic immunosuppression	Stabilization of BCVA and disease progression	57.5
Heiligenhaus et al. [34]	2011	Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis	10	2 × 1,000 mg, 2-week interval	70% remission	11
Miserocchi et al. [35]	2011	Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis	8	2 × 1,000 mg, 2-week interval + 3rd at 12 months as needed + 4th at 21 months as needed	2 patients in remission 5 patients quiescence under immunosuppressive therapy	11.75
Miserocchi et al. [36]	2011	Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis	8	2 × 1,000 mg, 2-week interval + 3rd at 12 months as needed + 4th at 21 months as needed	1 patient in remission 6 patients quiescence under immunosuppressive therapy	14.87
Sadreddini et al. [11]	2008	Uveitis associated with BD	1	2 × 1,000 mg, 2-week interval	Quiescence under immunosuppressive therapy	24
Davatchi et al. [41]	2010	Uveitis associated with BD	20 in 2 treatment arms	2 × 1,000 mg, 2-week interval; systemic immunosuppression	Improvement in clinical indices	6

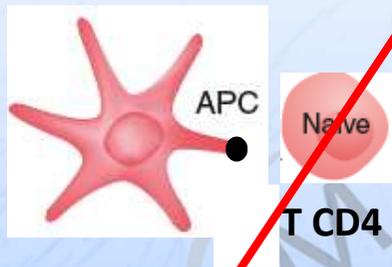
## EFFICACITE DANS LES SCLERITES ASSOCIEES AUX ANCA ou PR

# TRAITEMENT PAR RITUXIMAB

INDICATIONS	PRECAUTIONS	EFFETS INDESIRABLES
<b>SCLERITES ANCA/PR</b>	VHB (anti-HbC)	Réaction allergique
<b>AJI</b>	Vaccins anti-pneumo	Infections
<b>PEMPHIGOIDES CICATRICIELLES</b>	Coeur	Hypogammaglobulinémie
		Réactivation VHB Hépatites fulminantes
		LEMP

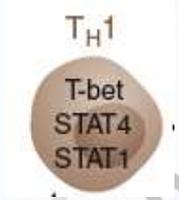
# DEMAIN.....?

Lymph node



**Ustekinumab**

IL-12



IFN- $\gamma$

TNF- $\alpha$

Sarcoidose

**Anti-TNF $\alpha$**



IL-4/5

IL-13

Humoral response

IL-4

TGF- $\beta$

IL-2



IL-10

TGF- $\beta$

Tolerance

IL-23

IL-1  $\beta$

IL-6

TGF- $\beta$

**Anakinra**

**Tocilizumab**



IL-17A/F

TNF- $\alpha$

Inflammatory disease  
(Crohn, SPA, Psoriasis, Behçet, Birdshot)

**Anti-TNF $\alpha$**

**Secukinumab**



from O'Shea Nat immunol 2008