



Les biothérapies en pratique quotidienne dans l'uvéïte chronique non infectieuse en 2022

Pr Philip BIELEFELD
CH Avignon

*Journée C3 - Œil et Maladies Systémiques
Paris - 25 Novembre 2022*

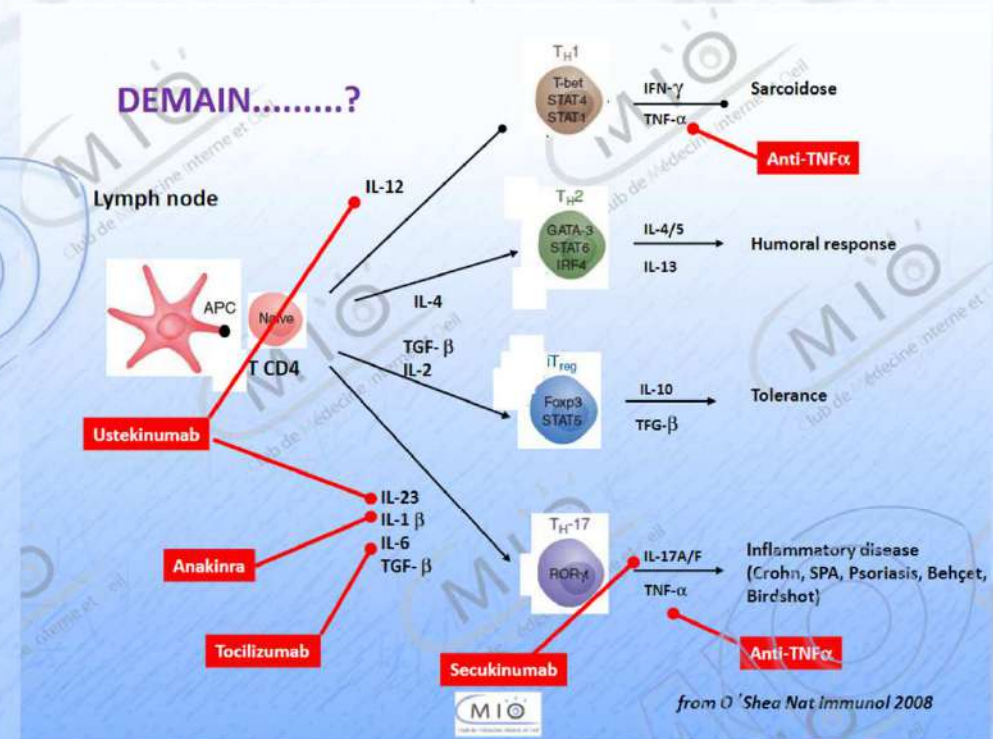
PLAN

- Quelles biothérapies?
- Quelles indications dans les uvéites?
- Quelle conduite à tenir en cas d'échec?
- Quelle durée?

QUELLES BIOTHERAPIES ?

BIOETHERAPIES

- => anticorps monoclonaux à usage thérapeutique
- => **bDMARDs** : biologic disease-modifying (anti-rheumatic) drugs
 - *par opposition aux csDMARDs (conventional synthetic)*



BIOETHERAPIES DANS LES UCNI

- 2 classes thérapeutiques prédominantes
 - Anti-TNF
 - **Adalimumab** (HUMIRA® et biosimilaires)
 - **Infliximab** (REMICADE® et biosimilaires)
 - Anti-IL6
 - **Tocilizumab** (ROACTEMRA®)

ANTI-TNF

- **Adalimumab (HUMIRA® et biosimilaires) : AMM**
 - voie SC
 - 80mg S0, 40mg S1 puis 40mg toutes les 2 semaines
 - posologie modulable (dose, délai) en fonction de la réponse

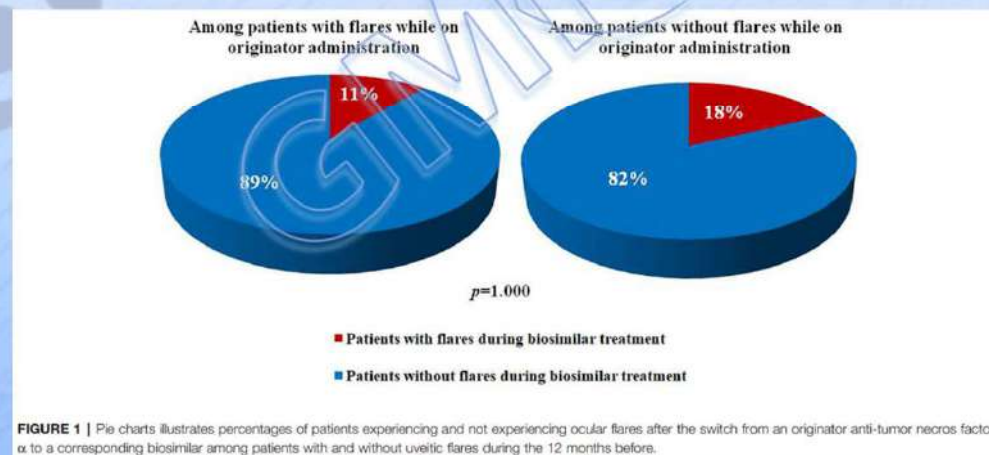
- **Infliximab (REMICADE® et biosimilaires) : hors AMM**
 - voie IV
 - 5mg/kg S0, S2, S6 puis tous les 2 mois
 - posologie modulable (dose, délai) en fonction de la réponse/dosages
 - voie SC récente

ANTI-TNF

- Niveau de preuve
 - Essais randomisés en double aveugle (adalimumab – VISUAL I, II, III)
 - Etudes prospectives et rétrospectives
- Supériorité par rapport aux csDMARDS
- Bon profil de tolérance
- Effet d'épargne cortisonnée

ANTI-TNF ET BIOSIMILAIRES

- Maintien de l'activité avec les biosimilaires
- 37 patients, 62 yeux
- pas de différence significative de rechutes sur la période 12 mois avant/après switch



Fabiani *et al.* The Role of Biosimilars in Uveitis: Long-Term Real-World Outcomes of the Switch From Original to Biosimilar TNF- α Inhibitors [Front Pharmacol.](#) 2019; 10: 1468.

ANTI-IL6

- **Tocilizumab (ROACTEMRA®):** hors AMM
 - voie IV : 8mg/kg/mois
 - voie SC: 162mg/sem ou/15j
- **Sarilumab (KEVZARA) :** hors AMM
 - Voie SC : 200mg/15j
- niveau de preuve :
 - Essai randomisé en ouvert (STOP-uveitis : tocilizumab)
 - Essai randomisé en double aveugle (SATURN : sarilumab)
 - Etude prospective (APTITUDE)
 - Etudes rétrospectives

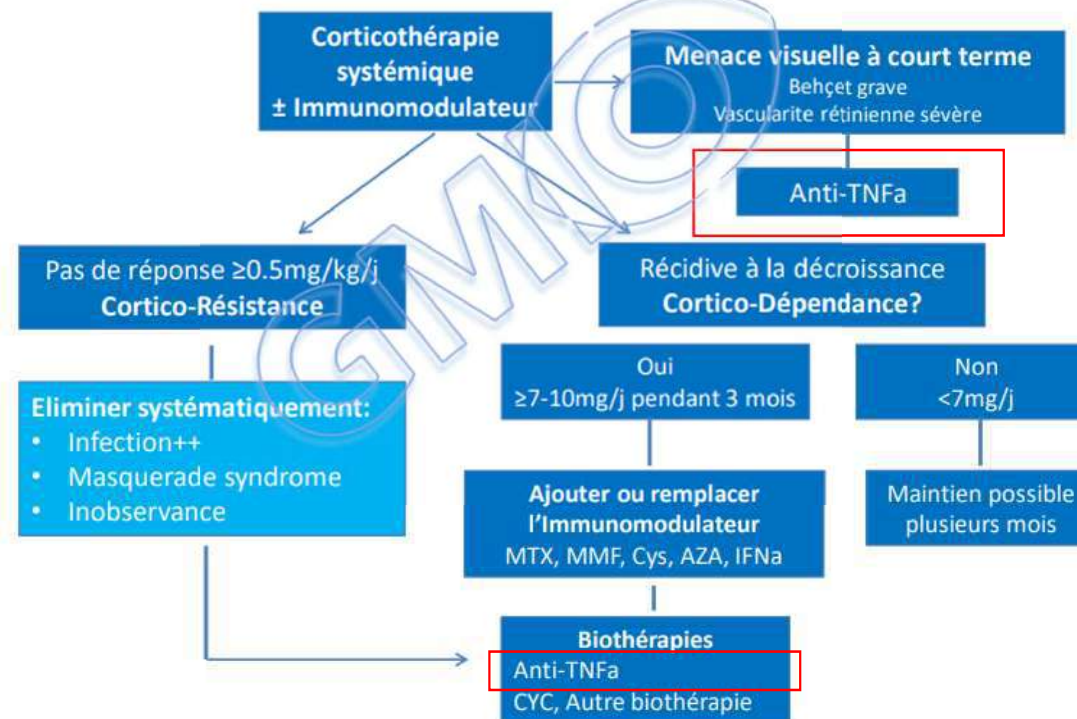
ANTI-TNF vs ANTI-IL6

- Pas encore de données prospectives comparant les anti-TNF et les anti-IL6 dans les UCNI
- **Essai RUBI (NCT02929251 ; D. Saadoun)**
 - Randomisé, ouvert, multicentrique
 - UCNI avec échec d'un csDMARD
 - Adalimumab SC vs Tocilizumab SC
- **Données rétrospectives**
 - Possible supériorité des anti-IL6 pour la prise en charge des OMC inflammatoires
 - Leclercq M, et al. [Anti-Tumor Necrosis Factor \$\alpha\$ versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network..](#) Ophthalmology. 2022 (5):520-529.

QUELLES INDICATIONS DANS
LES UCNI?

PNDS « UCNI » 2020

Figure 2 : Algorithme de traitement systémique de l'uvéïte sévère intermédiaire, postérieure ou panuvéïte non-infectieuse de l'adulte



RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Table 2

Summary of the various recommendations of international experts systemic therapy and anti-TNF- α use in non-infectious uveitis [2,21,37,48,51].

Uveitis Localization	Diseases	Recommendations
Anterior	JIA	- Chronic anterior uveitis requiring > 1-2 drops/eye for ≥ 3 months: Methotrexate - Severe active chronic anterior uveitis or sight-threatening complications: Adalimumab [51].
Anterior	SA	- Axial SA and recurrent uveitis (>3 flares/year): Adalimumab - Severe active chronic anterior uveitis or sight-threatening complications: Adalimumab [48].
NINAU	Behçet	- Always add immunosuppressive drugs (such Azathioprine) or Interferon-alpha or infliximab to glucocorticoids - Sight-threatening uveitis: high-dose of glucocorticoids and anti-TNF- α agents. Interferon-alpha is an alternative [37].
NINAU	All	- Adalimumab for active uveitis despite corticosteroids, cortico-dependent uveitis or intolerance to corticosteroids [2,21]. - Adalimumab or infliximab for sight-threatening uveitis [2].

[Open in a separate window](#)

NINAU: non-infectious non-anterior uveitis; JIA: juvenile idiopathic arthritis; SA: spondylo-arthritis.

QUELLE CONDUITE A TENIR
EN CAS D'ECHEC
D'UN ANTI-TNF?

EN CAS D'ECHEC D'UN ANTI-TNF

- Véracité du diagnostic ?
- Observance du traitement ?
 - Intérêt de la voie IV
- Posologie sub-optimale?
 - Intérêt des dosages (infliximab, adalimumab)
- Immunisation anti-anticorps?
 - Intérêt de la recherche d'auto-anticorps anti-infliximab/adalimumab

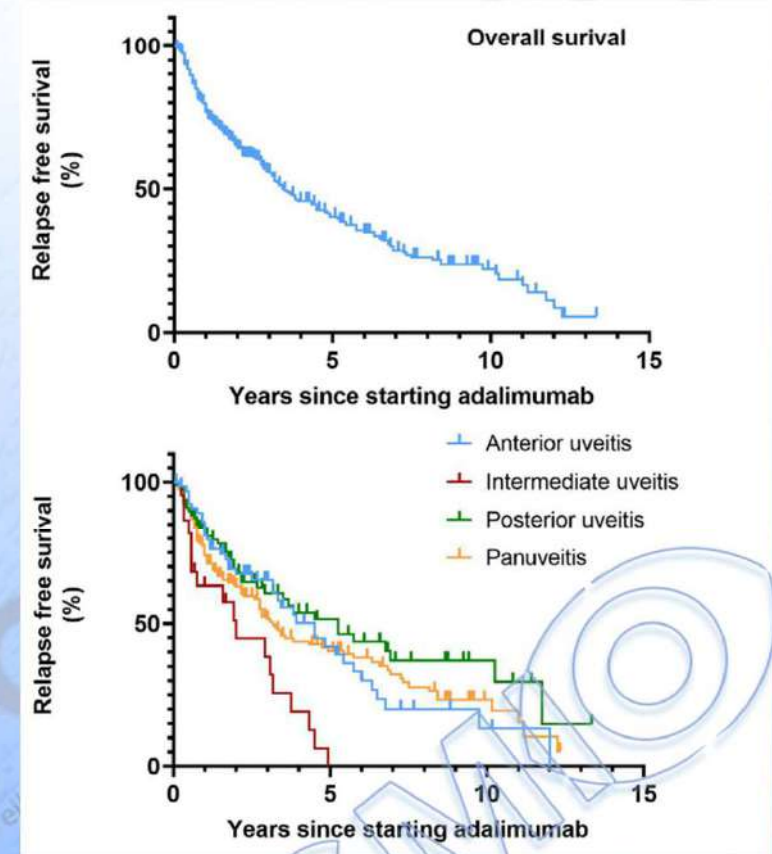
EN CAS D'ECHEC D'UN ANTI-TNF

- plusieurs options
 - adaptation des doses/fréquences
 - *obtention du contrôle pour 56 à 80% selon les études*
 - switch d'anti-TNF
 - *obtention du contrôle pour environ 70% selon les études*
 - switch de classe (vers anti-IL6)
 - *obtention du contrôle pour environ 60-70%*
 - rajout d'un csDMARD

QUELLE DUREE DE
TRAITEMENT?

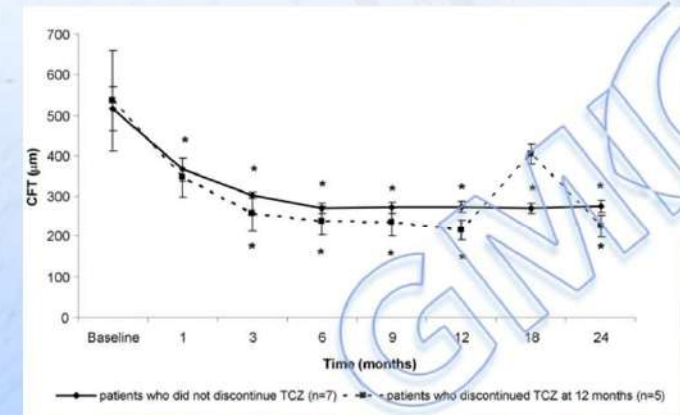
EFFICACITE A LONG TERME

- Anti-TNF
 - étude retrospective monocentrique
 - 341 patients ; sous adalimumab
 - suivi median de 5 ans
 - durée médiane de 3,4 ans avant rechute **SOUS TRAITEMENT**
 - 57 patients avec remission et arrêt de l'adalimumab après une durée médiane de 3,2 ans
 - Efficacité à la reprise du traitement chez 74%



EFFICACITE A LONG TERME

- Anti-IL6
 - Étude retrospective
 - TCZ mensuel; 5 arrêts à M12
 - rechute dans 100% des cas à 1 à 3 mois après l'arrêt des perfusions de tocilizumab
 - récupération de la réponse lors de la réintroduction du traitement



Mesquida et al. Twenty-four month follow-up of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular oedema. Retina 2017

QUELLE DUREE?

- Selon le PNDS
 - Maladie de Behçet : au moins 2 ans de rémission avant d'envisager une diminution des traitements
 - Autres UCNI : au moins 2 ans de rémission avant d'envisager l'arrêt

36 : Dans le cadre d'une maladie de Behçet, chez un patient sous traitement conventionnel, anti-TNF ou autres biothérapies, une diminution du traitement de fond ne doit être envisagée qu'après au moins 2 ans de rémission ophtalmologique et avis d'expert. Dans les autres UCNI, le traitement sera le plus souvent maintenu pendant au moins 2 ans avec une surveillance ophtalmologique rapprochée.

37 : Dans les autres uvéites chroniques non-infectieuses (hors maladie de Behçet), la durée étant mal définie, une discussion de diminution ou d'arrêt du traitement n'est envisageable qu'à partir des données ophtalmologiques avec discussion collégiale. Dans tous les cas, une surveillance ophtalmologique au long cours est utile au décours, en raison de possibles évolutions torpides ou de rechutes.

QUESTIONS EN SUSPENS

- Diminution/arrêt du traitement
 - Espacement des cures? Diminution des doses?
 - Arrêt initial du csDMARDS ou du bDMARDS?
- Conduite à tenir en cas de rechute après arrêt
 - Reprise de la biothérapie précédente? => oui si précédemment efficace
 - Allongement de la durée de traitement?
 - Rajout d'un csDMARDS?