



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

## Traitement de l'inflammation intraoculaire : uvéïte intermédiaire, postérieure ou panuvéïte • partie II



### Xipere<sup>MD</sup>

Une autre approche pour introduire un stéroïde dans l'œil consiste à l'injecter dans l'espace suprachoroïdien. Les chirurgiens notent que cette méthode présente certains avantages potentiels par rapport aux autres options<sup>39</sup>.



Figure A: Le maintien constant, une pression ferme sur l'injecteur est la clé d'utilisation du microinjecteur Xipere.

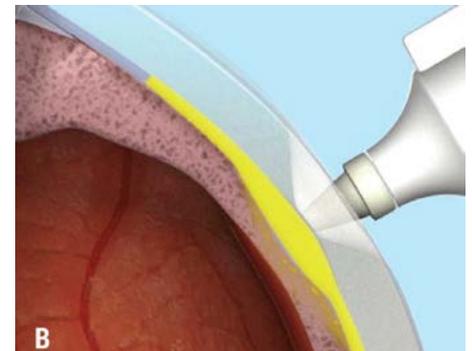


Figure B: Il faut tenir l'aiguille du microinjecteur perpendiculaire à la sclère à 4-5 mm du limbe. Images de Clearside Biomedical.

«Les données scientifiques de base suggèrent que les stéroïdes se concentrent dans l'espace suprachoroïdien, la rétine adjacente et la choroïde, et qu'il ne pénètre que très peu dans la chambre antérieure ou l'angle», explique Christopher R. Henry, MD, chirurgien vitréorétinien et spécialiste de l'uvéïte, qui exerce au Retina Consultants of Texas.

«C'est un avantage théorique par rapport aux stéroïdes intravitréens ou périoculaires, car nous pourrions obtenir une réponse thérapeutique robuste avec un risque moindre de cataracte et de glaucome. Les données des essais cliniques sont très prometteuses, en termes d'amélioration de la vision, de réduction de l'œdème maculaire et de limitation des effets secondaires oculaires».

Ainsi l'administration des médicaments dans l'espace suprachoroïdien représente une solution de rechange avantageuse aux traitements des affections du segment postérieur de l'œil, permettant une meilleure biodisponibilité du médicament à des doses plus faibles et avec moins d'effets secondaires.

L'injection suprachoroïdienne de la triamcinolone constitue une solution de rechange aux injections intra-vitréennes, permettant une nouvelle approche thérapeutique de la choroïdite multifocale mais aussi des uvéites postérieures d'origine inflammatoire avec des effets secondaires moindres.

Les options non chirurgicales de stéroïdes à longue durée d'action disposent chacune d'un injecteur spécialisé pour garantir une administration sûre du médicament. Xipere<sup>MD</sup><sup>40</sup> utilise le micro-injecteur SCS (Clearside Biomedical) qui est fourni avec une aiguille de 900 µm et de 1100 µm de longueur (A).

Le Xipere<sup>MD</sup> suprachoroïdal (suspension injectable d'acétone de triamcinolone, Bausch + Lomb) a obtenu l'approbation de la FDA en octobre 2021 pour le traitement de l'œdème maculaire associé à l'uvéite. L'autorisation a été accordée à la suite des résultats de l'étude PEACHTREE, qui a porté sur 160 patients. Les patients ont été recrutés s'ils présentaient une uvéite non infectieuse, aucune autre maladie oculaire et une épaisseur du sous-champ central supérieure à 300 µm. Les deux groupes, médicament et simulacre, ont été traités au jour 0 et à la semaine 12. Les résultats ont montré que le bras suprachoroïdien avait gagné 15 lettres ou plus par rapport à la ligne de base dans 46,9% des yeux, contre 15,6% dans le groupe simulacre à la semaine 24 (P < 0,001). L'épaisseur du sous-champ central a été réduite de 153 µm dans le groupe suprachoroïdal, contre 18 µm dans le groupe contrôle (P < 0,001). Une élévation de la PIO a été observée dans seulement 11,5% des yeux après deux injections suprachoroïdales<sup>41</sup>.

Le programme clinique de Xipere<sup>MD</sup> comprenait l'essai pivot de phase 3 (PEACHTREE), une étude d'extension de phase 3, multicentrique et non interventionnelle (MAGNOLIA), et un essai de sécurité ouvert (AZALEA).

L'approbation de Xipere<sup>MD</sup> par la FDA s'est appuyée sur les résultats de PEACHTREE, un essai clinique de phase 3 randomisé, multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo, mené auprès de 160 patients présentant un œdème maculaire associé à une uvéite. Xipere<sup>MD</sup> est le premier et le seul traitement de l'œdème maculaire uvéitique à démontrer une efficacité clinique avec un critère d'évaluation primaire BCVA (meilleure acuité visuelle corrigée).

Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients chez qui la BCVA s'était améliorée d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale après 24 semaines de suivi. Dans l'essai, une proportion statistiquement significative de patients traités par Xipere<sup>MD</sup> (47%) a atteint une amélioration d'au moins 15 lettres de la BCVA par rapport aux patients du groupe témoin (16%, p < 0,01) à la semaine 24<sup>42</sup>.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés par plus ou moins 10% des patients et à un taux supérieur au contrôle comprenaient une pression intraoculaire élevée et une douleur oculaire<sup>43</sup>.

## ADALIMUMAB

Humira<sup>®</sup> est utilisé pour traiter les uvéites non infectieuses intermédiaires (partie médiane de l'œil), postérieures (arrière de l'œil) et les panuvéites (toutes les parties de l'œil) chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

Lorsqu'il y a une uvéite non infectieuse, l'organisme produit une quantité excessive d'une protéine appelée facteur de nécrose tumorale alpha ou TNF-alpha. Le TNF-alpha et d'autres protéines contribuent à l'inflammation observée dans l'uvéite non infectieuse.

**Humira<sup>®</sup> agit en ciblant et en bloquant le TNF-alpha, une source d'inflammation qui contribue à l'uvéite non infectieuse.**

Humira<sup>®</sup> (adalimumab, AbbVie) est le premier traitement biologique approuvé par la FDA pour l'uvéite non infectieuse affectant le segment postérieur. La plupart des autres immunosuppresseurs systémiques utilisés pour traiter l'uvéite ne sont pas autorisés, notamment le méthotrexate, le mycophénolate, l'azathioprine et la cyclosporine. Bien que ces médicaments soient utilisés depuis de nombreuses années, ils ne sont pas approuvés par la FDA pour cette indication et ne bénéficient pas du soutien d'essais contrôlés randomisés<sup>44</sup>.

### **Efficacité et innocuité de l'adalimumab dans le traitement de l'uvéite non infectieuse: méta-analyse et étude méthodique**

#### **Objectif:**

Résumer les données actualisées sur l'efficacité et la sécurité de l'adalimumab (ADA) dans le traitement des patients atteints d'uvéite non infectieuse<sup>45</sup>.

#### **Patients et méthodes:**

Une recherche systématique entre janvier 2000 et septembre 2017 a été menée dans les bibliothèques PubMed, Embase et Cochrane. Nous avons étudié le contrôle de l'inflammation, l'amélioration de l'acuité visuelle (AV), l'effet d'épargne des corticostéroïdes et les effets indésirables (EI) ou les effets indésirables graves.

## Résultats:

Trois essais cliniques randomisés (ECR) et 20 essais non randomisés ont été inclus et analysés. Les proportions regroupées de contrôle de l'inflammation étaient de 74% (IC 95% 64%-82%) et 79% (IC 95% 69%-87%) dans les groupes de durée de suivi  $\leq 6$ - et  $\geq 12$  mois. Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes ( $\chi^2 = 0,920$ ,  $p = 0,337$ ). L'analyse des sous-groupes classés selon le degré de naïveté au traitement par les anti-TNF $\alpha$  a montré que le contrôle de l'inflammation atteignait un maximum de 87% (IC 95% 80%-92%) lorsque les sujets étaient « presque naïfs » aux anti-TNF $\alpha$  avant le traitement ADA. L'AV a été améliorée de trois lignes ou plus dans 41,3% (52/126) des yeux, et était égale ou meilleure que la ligne de base dans 88,8% (142/160) des yeux. Une économie de corticostéroïdes a été observée chez 82,0% (91/111) des patients; parmi eux, 48,8% (40/82) ont cessé complètement l'utilisation de corticostéroïdes. Des effets indésirables mineurs liés au médicament ont été signalés. Les effets thérapeutiques de l'ADA étaient généralement cohérents dans les trois ECR, et l'ADA a réduit le risque d'échec thérapeutique de 43% à 75%.

## Conclusion:

L'étude actuelle a fourni des preuves que l'ADA pourrait être un choix prometteur dans la réduction de l'activité inflammatoire, l'amélioration de l'AV et l'économie de corticostéroïdes avec des effets indésirables mineurs lorsqu'il est appliqué au traitement de l'uvéïte non infectieuse.



## Adalimumab pour le traitement de l'uvéïte

L'adalimumab, un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), est le seul agent systémique non corticostéroïde qui a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement de l'uvéïte non infectieuse<sup>46</sup>.

Domaines couverts: L'objectif de cette revue est de résumer les recherches qui ont démontré l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'inflammation intraoculaire et ont contribué à établir son profil d'effets secondaires, ce qui a finalement conduit à son approbation par la FDA.

Commentaire d'expert: l'adalimumab est un agent de deuxième intention utile dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse. Bien qu'il ne soit approuvé aux États-Unis que pour le traitement de l'uvéïte intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez l'adulte, je le trouve efficace dans le traitement hors AMM de l'uvéïte et de la sclérite pédiatriques également.

## Adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte menaçant la vue: expérience clinique réelle

### Objectifs:

Les produits biologiques s'imposent rapidement comme un complément efficace au traitement de l'uvéïte systémique pour préserver la vision. L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique est d'examiner les résultats d'un grand groupe de patients traités par adalimumab<sup>47,48</sup>.

### Méthodes:

Une étude rétrospective des dossiers de patients atteints d'uvéïte active réfractaire non infectieuse et traités par adalimumab a été menée. Les principaux critères d'évaluation étaient la capacité de réduire la dose de prednisolone, la capacité de contrôler l'uvéïte, l'acuité visuelle finale et le délai avant l'échec du traitement.

### Résultats:

Quarante-six patients atteints d'uvéïte et traités par adalimumab ont été inclus dans l'étude. Le phénotype anatomique d'uvéïte le plus fréquent était la panuvéïte ( $n = 17$ , 37,0%). Le diagnostic le plus fréquent était l'uvéïte idiopathique ( $n = 19$ , 41,3%). Lors de leur dernier examen (moyenne: 4,46 ans; médiane 4,40 ans), 35 (76,1%) patients ont pu arrêter les corticostéroïdes, 11 (23,9%) patients ont pu réduire leur dose à  $< 7,5$  mg/jour et seulement 1 (2,2%) patient a eu besoin de 10 mg de prednisone. L'acuité visuelle moyenne au dernier suivi de l'œil le plus mauvais était le logarithme de l'angle minimum de résolution (logMAR) 0,42 (SD 0,72), tandis que l'acuité visuelle moyenne de l'œil le meilleur était le logMAR 0,19 (SD 0,34). Sur les 89 yeux, 21 (23,6%) yeux se sont détériorés de  $\geq 2$  lignes tandis que la vision est restée inchangée dans les 63 (70,8%) yeux restants. Le délai de récurrence était de 1 sur 12,47 personnes-années pour l'adalimumab, avec un taux de rechute de 17,4% (8 patients). Il n'y a eu aucun événement indésirable grave.

### Conclusions:

Cette étude souligne l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte non infectieuse menaçant la vision, préservant la vision et permettant de réduire la dose de corticostéroïdes.

## Sécurité et efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints d'uvéïte non infectieuse dans une étude ouverte en cours: VISUAL III

### Objectif:

Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints de panuvéïte intermédiaire, postérieure ou non infectieuse<sup>49</sup>.

### Conception:

Extension de l'essai clinique de phase 3, ouvert et multicentrique (VISUAL III).

### Participants:

Adultes répondant aux critères d'échec du traitement (TF) ou ayant terminé VISUAL I ou II (phase 3, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo) sans TF.

### Méthodes:

Les patients ont reçu 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines. Les données de suivi intermédiaire ont été décrites à partir des semaines 0 à 78 de l'étude VISUAL III.

### Principaux critères d'évaluation:

Quiescence de la maladie, quiescence sans stéroïdes, lésions vasculaires chorioretiniennes-rétiniennes inflammatoires actives, grade des cellules de la chambre antérieure, grade du voile vitréen, meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) et dose de corticostéroïdes. Les données binaires ont été rapportées en utilisant l'imputation des non-répondants (NRI), les données continues en utilisant la dernière observation reportée et l'analyse observée, et la dose de corticostéroïdes en utilisant l'analyse des cas observés. Les événements indésirables (EI) ont été rapportés à partir de la première dose d'adalimumab dans VISUAL III jusqu'au seuil intermédiaire.

### Résultats:

Sur les 424 patients inscrits, 371 ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. À l'entrée dans l'étude, 242 des 371 patients (65%) avaient une uvéite active; 60% (145/242, NRI) ont atteint la quiescence à la semaine 78, et 66% (95/143, comme observé) eux n'avaient plus besoin de corticostéroïdes. À l'entrée dans l'étude, 129 des 371 (35%) patients présentaient une uvéite inactive; 74% (96/129, NRI) ont atteint la quiescence à la semaine 78, et 93% (89/96, comme observé) d'entre eux étaient exempts de corticostéroïdes. Les lésions inflammatoires, le grade de la chambre antérieure et le grade du voile vitreux ont montré une amélioration initiale suivie d'un déclin chez les patients atteints d'uvéite active et sont restés stables chez les patients atteints d'uvéite inactive. La BCVA s'est améliorée chez les patients atteints d'uvéite active de la semaine 0 à la semaine 78 (0,27 à 0,14 logMAR; yeux gauche et droit; comme observé) et est restée stable chez les patients atteints d'uvéite inactive. La dose moyenne de corticostéroïdes a diminué de 13,6 mg/jour (semaine 0) à 2,6 mg/jour (semaine 78) chez les patients atteints d'uvéite active et est restée stable chez ceux atteints d'uvéite inactive (1,5-1,2 mg/jour). Les EI (424 événements/100 patients-années) et les EI graves (16,5 événements/100 patients-années) étaient comparables à ceux des essais VISUAL précédents.

### Conclusions:

Les patients atteints d'uvéite active au début de l'étude et traités par l'adalimumab étaient susceptibles d'atteindre la quiescence, d'améliorer leur acuité visuelle et de réduire leur utilisation quotidienne de corticostéroïdes systémiques liés à l'uvéite. La plupart des patients présentant une uvéite inactive au début de l'étude ont maintenu leur quiescence sans augmentation de la dose de corticostéroïdes systémiques. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

## ILUVIEN®

ILUVIEN® est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil<sup>50</sup>.

ILUVIEN® est un implant intravitréen stérile non bioérodable contenant 0,19 mg (190 mcg) d'acétonide de fluocinolone dans un système de libération prolongée du médicament pendant 36 mois. ILUVIEN® est conçu pour libérer l'acétonide de fluocinolone à un taux initial de 0,25 µg/jour. ILUVIEN® est préchargé dans un applicateur à usage unique pour faciliter l'injection de l'implant directement dans le vitré. La substance médicamenteuse est un corticostéroïde synthétique, l'acétonide de fluocinolone<sup>51</sup>.

Chaque ILUVIEN® consiste en un implant brun clair de 3,5 mm x 0,37 mm contenant 0,19 mg de l'ingrédient actif, l'acétonide de fluocinolone, et les ingrédients inactifs suivants: tube de polyimide, alcool polyvinylique, adhésif de silicone et eau pour injection.



### Études de phase III de l'uvéite:

Dans les études sur l'uvéite, des patients traités par implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone ont subi une chirurgie de la cataracte. Les patients phaqes doivent être surveillés étroitement afin de détecter des signes de cataracte après le traitement.

**De plus, certains patients ont développé une pression intraoculaire élevée qui a nécessité un traitement par des médicaments diminuant la PIO.**

Dans les études, des patients traités par l'acétonide de fluocinolone ont développé une hypotonie quelques jours après le traitement, le plus souvent au jour 1, mais réversible dans la plupart des cas une semaine après l'apparition. Une surveillance des patients présentant une augmentation ou une diminution de la PIO immédiatement ou dans les deux à huit jours suivant les injections est recommandée.

Dans le cadre du traitement de patients atteints d'uvéite, il est très important d'exclure la possibilité de causes infectieuses de l'uvéite avant de commencer le traitement par ILUVIEN®.

Il existe un risque de migration de l'implant dans la chambre antérieure, en particulier chez les patients n'ayant pas de capsule postérieure du cristallin ou présentant une anomalie ou une rupture de la capsule postérieure après une chirurgie intraoculaire. En l'absence de traitement, la migration de l'implant peut entraîner un œdème de la cornée et, dans les cas sévères, elle pourrait provoquer une lésion cornéenne nécessitant une greffe de cornée. Chez les patients se plaignant de troubles visuels, un examen doit être réalisé pour permettre un diagnostic et une prise en charge précoces de la migration de l'implant.

### **Prévention des rechutes dans les uvéites non infectieuses touchant le segment postérieur de l'œil: évaluation de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone de 0,2 µg/jour (ILUVIEN®)**

#### **Contexte:**

L'article actuel est une brève revue d'un symposium parrainé par Alimera Sciences qui s'est tenu lors du 15<sup>e</sup> congrès international de la société d'inflammation oculaire à Taiwan le 14 novembre 2019, intitulé Prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse affectant le segment postérieur de l'œil: évaluation de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone 0,2 µg/jour.

L'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone a été approuvé en Europe pour la prévention des rechutes dans les uvéites non infectieuses récurrentes affectant le segment postérieur de l'œil et offre une option de traitement épargnant le traitement systémique en fournissant une faible dose quotidienne de corticostéroïde dans le vitré pendant 3 ans maximum. Au cours du symposium, les présentateurs ont fait état des résultats cliniques obtenus chez des patients atteints d'uvéite non infectieuse affectant le segment postérieur de l'œil, afin d'étayer l'efficacité et la sécurité de l'implant pendant une période allant jusqu'à trois ans, à la fois dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et de pratiques réelles.

#### **Conclusions:**

Les données ont montré que sur une période de 36 mois, le traitement par l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone était associé à un nombre significativement inférieur d'épisodes de récurrence uvéitique, à un délai significativement plus long avant la récurrence uvéitique, à une plus grande amélioration de l'acuité visuelle, à un besoin moindre de traitement d'appoint et à un profil de sécurité acceptable<sup>52</sup>.

### **Implant intravitréen de 0,19 mg d'acétonide de fluocinolone dans l'uvéite non infectieuse**

L'efficacité de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (FAC) de 0,19 mg (ILUVIEN®) dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique (OMU) non infectieux a été évaluée sur vingt-six patients (34 yeux) présentant un OMU non infectieux entre 2013 et 2020, lors d'un suivi moyen de  $18 \pm 19,3$  (moyenne  $\pm$  ET) mois. L'œdème maculaire a été résolu dans 24 (70,6%) cas. Cinq de ces yeux ont connu une rechute après  $23,2 \pm 14$  mois. Trois réinjections de FAC ont été effectuées et un assèchement de la macula a été observé<sup>53</sup>.

Après l'implantation de FAC, 24 yeux (70,6%) étaient complètement secs; l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) a diminué dans 6 yeux (17,6%), mais du liquide intrarétinien résiduel était encore évident. L'acuité visuelle (AV) s'est améliorée (de +1 à +5 lignes) dans 20 yeux (58,5%) et est restée stable dans 9 yeux (26,5%). Trente yeux (88,2%) étaient pseudophakes au départ et quatre étaient phakes. Trois de ces yeux avaient une cataracte avant le traitement et l'autre a développé une cataracte 2,5 ans après l'administration de l'implant FAC. On a constaté une augmentation globale de la pression intraoculaire (PIO;  $+4,4 \pm 3,7$  mmHg) et des gouttes ophtalmiques ont été nécessaires dans trois yeux. L'implant FAC a entraîné des améliorations à long terme de l'ECR moyenne et de l'AV, et le profil d'effets secondaires était gérable dans un contexte clinique chez des patients souffrant de MUE non infectieuse.



### **Implant intravitréen injectable de 0,19 mg d'acétonide de fluocinolone pour le traitement de l'œdème maculaire uvéitique non infectieux**

#### **Contexte:**

Une étude clinique observationnelle rétrospective pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implant intravitréen injectable d'acétonide de fluocinolone de 0,19 mg (ILUVIEN®) dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique non infectieux.

#### **Résultats:**

Les données sont présentées pour huit patients (11 yeux) présentant un œdème maculaire uvéitique non infectieux qui ont été traités avec un implant d'acétonide de fluocinolone de 0,19 mg. Neuf des 11 yeux étaient pseudophakes avant l'implantation de l'implant d'acétonide de fluocinolone, et les deux yeux phakes ont dû être opérés de la cataracte au cours de la période de suivi (le suivi médian était de 19 mois; intervalle, 8-42 mois). L'efficacité et la sécurité ont été évaluées à partir des changements de l'épaisseur centrale de la rétine (mesurée par tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral), de l'acuité visuelle de loin corrigée, de l'activité uvéitique et de la pression intraoculaire.

Les principaux critères d'évaluation étaient les changements de l'épaisseur de la rétine centrale, l'acuité visuelle à distance corrigée, l'activité uvéitique et la pression intraoculaire. Chez 11/11 yeux, l'épaisseur de la rétine centrale s'est améliorée entre les mois 1 et 3. La diminution maximale moyenne de l'épaisseur de la rétine centrale tout au long de la période de suivi était de  $168 \pm 202 \mu\text{m}$  ( $\pm$  écart-type). Neuf yeux sur 11 ont présenté une amélioration de l'acuité visuelle corrigée à distance (entre +1 et +8 lignes), et 2/11 yeux ont perdu leur acuité visuelle corrigée à distance (-1 et -3 lignes, respectivement). Neuf yeux sur 11 ont présenté une inflammation inactive pendant la période de suivi et 1 œil sur 11 a connu une rechute au mois 42. Quatre yeux sur 11 ont présenté une rechute de l'œdème maculaire entre les mois 3 et 8. L'augmentation moyenne de la pression intraoculaire était de  $2,1 \pm 4,7 \text{ mmHg}$ . Neuf yeux étaient pseudophakes avant l'implantation de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone injectable. Les deux patients phakiques ont développé une cataracte qui a été traitée par une chirurgie de la cataracte au cours de la période de suivi.

### Conclusions:

Dans cette petite série de cas avec un suivi à long terme, le traitement de l'œdème maculaire uvéitique non infectieux avec l'implant injectable d'acétonide de fluocinolone a été associé à une amélioration de l'épaisseur centrale de la rétine et de l'acuité visuelle corrigée de loin et à un profil de sécurité gérable. L'avantage de ce dispositif est la libération à long terme du médicament et le fait qu'il puisse être injecté dans le vitré par une procédure chirurgicale mineure, ce qui contraste avec les autres options de traitement.

### Uvéite non infectieuse affectant le segment postérieur traitée par un implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone: analyse complémentaire à 3 ans

#### Contexte:

La prévention de la récurrence de l'uvéite non infectieuse du segment postérieur (NIU-PS) à l'aide d'un implant d'acétonide de fluocinolone (iFA) de  $0,2 \mu\text{g}/\text{jour}$  a été évaluée sur 3 ans (NCT01694186). Les résultats pour les yeux traités par iAF et les autres yeux atteints de NIU-PS ont été comparés, afin d'évaluer l'iAF par rapport aux stratégies de traitement conventionnelles.

#### Méthodes:

Les sujets admissibles avaient un historique de NIU-PS récurrent depuis plus d'un an et soit  $\geq 2$  récurrences distinctes nécessitant un traitement, soit une corticothérapie (systémique ou oculaire) dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude. Une maladie bilatérale était présente et analysée chez 59/87 participants traités par iFA. Les taux de récurrence, les changements de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), la chirurgie de la cataracte, les événements de la pression intraoculaire (PIO) et l'utilisation de médicaments d'appoint ont été comparés entre les yeux traités par iAF et les autres yeux<sup>55</sup>.

### Résultats:

Sur 36 mois, les yeux traités par iAF étaient plus nombreux que les autres à ne pas avoir de récurrence (28,8% contre 5,1%,  $P = 0,001$ ; moyenne de 1,9 contre 4,7 récurrences, respectivement,  $P < 0,0001$ ). Les yeux traités par iAF ont gagné +9,6 lettres de BCVA, contre une perte de -4,4 dans les autres yeux ( $P < 0,0001$ ). Des médicaments systémiques ont été administrés à 42,4% des sujets. Les injections d'appoint intra/périoculaires étaient plus faibles dans les yeux traités par iAF que dans les autres yeux (20,3% contre 66,1%,  $P < 0,0001$ ); l'utilisation de corticostéroïdes topiques était également plus faible dans les yeux traités par iAF que dans les autres yeux (27,1% contre 52,5%,  $P = 0,0041$ ). Les événements liés à la PIO sont survenus à des taux similaires dans les yeux traités par iAF et dans les autres yeux, à l'exception de la chirurgie pour abaisser la PIO (5,1% contre 15,3%, respectivement;  $P = 0,1251$ ). Une chirurgie de la cataracte est survenue dans 72,0% des yeux traités par iAF et dans 37,0% des autres yeux.

### Conclusions:

Chez les sujets atteints de NIU-PS bilatérale, la corticothérapie continue à faible dose avec  $0,2 \mu\text{g}/\text{jour}$  de iAF a réduit les récurrences et les besoins en médicaments d'appoint, et a amélioré la vision sur 36 mois, offrant une meilleure protection contre l'inflammation oculaire qu'une approche réactive utilisant les soins standard.

### Effet d'une plaquette d'acétonide de fluocinolone sur les taux de récurrence des panuvéites intermédiaires, postérieures ou non infectieuses: résultats sur trois ans

#### Objectif:

Examiner l'efficacité et la sécurité à 36 mois d'un insert d'acétonide de fluocinolone (FAi) de  $0,2 \mu\text{g}/\text{jour}$  pour traiter l'uvéite non infectieuse du segment postérieur (NIU-PS)<sup>56</sup>.

#### Conception:

Étude de phase 3, prospective, à double insu et multicentrique (clinicaltrials.gov, NCT01694186).

#### Participants:

Adultes ( $\geq 18$  ans) avec un diagnostic de NIU-PS dans  $\geq 1$  œil depuis  $\geq 1$  an et  $\geq 2$  récurrences d'uvéite nécessitant un corticostéroïde systémique, un traitement immunosuppresseur ou des corticostéroïdes intraoculaires.

#### Méthodes:

Les participants ont été randomisés 2:1 pour le traitement iAF ou faux traitement (injection plus soins standard).

#### Principaux critères d'évaluation:

Le résultat principal était la différence entre la proportion de patients traités par iAF et de patients traités par faux traitements qui ont eu une récurrence d'uvéite. Les résultats secondaires comprenaient le temps jusqu'à la première récurrence, le nombre de récurrences, le changement de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) par rapport à la ligne de base, la résolution de l'œdème maculaire et le nombre de traitements adjuvants.

## Résultats :

Cent vingt-neuf participants (n = 87 traités par iAF; n = 42 traités par faux traitement) ont été recrutés. Sur 36 mois de traitement, les récurrences cumulées d'uvéïte ont été significativement réduites avec l'iAF par rapport au faux traitement (65,5% contre 97,6%, respectivement; P < 0,001); le délai avant la première récurrence était proportionnellement plus long (médiane de 657,0 et 70,5 jours, respectivement; P < 0,001). Le nombre de récurrences par œil était significativement plus faible dans le groupe traité par iAF que dans le groupe traité par faux traitement (moyenne de 1,7 contre 5,3, respectivement, P < 0,001). À 36 mois, davantage d'yeux traités par iAF présentaient une augmentation  $\geq 15$  lettres de la BCVA par rapport à la ligne de base et moins d'yeux traités par iAF présentaient un œdème maculaire déterminé par l'investigateur au mois 36 par rapport aux yeux traités par faux traitement (33,3% contre 14,7% et 13,0% contre 27,3% pour la BCVA et l'œdème maculaire, respectivement).

Moins de participants traités par iAF que de participants traités par faux traitement ont eu besoin de traitements d'appoint (57,5% contre 97,6%, respectivement). La pression intraoculaire (PIO) était similaire dans les deux groupes de l'étude au mois 36 (moyenne  $\pm$  écart-type 14,5  $\pm$  5,1 et 14,8  $\pm$  5,3, respectivement), et environ deux fois moins d'yeux dans le groupe traité par iAF que dans le groupe traité par faux traitement ont subi une chirurgie pour réduire la PIO (5,7% contre 11,9%). La chirurgie de la cataracte a été nécessaire plus fréquemment au cours de 36 mois dans le groupe traité par iAF que dans le groupe traité par faux traitement (73,8% contre 23,8% des yeux, respectivement).

## Conclusions :

Les yeux traités par insert d'acétonide de fluocinolone présentaient des taux de récurrence d'uvéïte significativement réduits pendant toute la durée de l'étude, des durées sans récurrence significativement augmentées, moins d'épisodes de récurrence parmi ceux qui en avaient, moins de traitement d'appoint et un profil d'effets secondaires acceptable par rapport aux yeux traités par faux traitement.

## Lignes directrices sur l'uvéïte : traitement immunomodulateur

Depuis la dernière publication des lignes directrices pour le traitement systémique de l'uvéïte non infectieuse (UNI) en 2000, le traitement par agents biologiques et d'autres agents immunomodulateurs systémiques non corticostéroïdes s'est généralisé<sup>57</sup>. Aujourd'hui, une initiative de consensus international, fondée sur des données probantes, s'est penchée sur la prise en charge de l'UNI dans cette nouvelle ère du traitement immunomodulateur systémique non corticostéroïde (TISNC).

Une méthodologie rigoureuse. Janet L. Davis, MD, MA, du Bascom Palmer Eye Institute de Miami, a souligné la solide méthodologie qui sous-tend les nouvelles recommandations. Le comité directeur du groupe a déterminé des questions cliniques, réalisé une revue systématique et fait circuler les lignes directrices proposées parmi 130 experts internationaux de l'uvéïte. Les membres du groupe se sont réunis fin 2016 pour affiner les lignes directrices selon une technique Delphi modifiée et attribuer des niveaux de preuve à Oxford.

Domaines d'intérêt clinique. Les lignes directrices finales du comité portent sur le moment optimal pour l'escalade du traitement, la transition entre les agents, y compris les produits biologiques, ainsi que la collaboration entre les équipes multidisciplinaires et la surveillance de la sécurité.

Lignes directrices clés. La D<sup>re</sup> Davis a encouragé les ophtalmologistes qui prennent en charge des patients atteints d'uvéïte à lire les lignes directrices consensuelles, et elle a souligné les recommandations suivantes :

- Le NCSIT pour l'UIN peut être introduit pour contrôler une inflammation persistante ou sévère ou pour prévenir les complications structurelles oculaires qui posent un risque pour la fonction visuelle.
- La collecte de données historiques, de données de laboratoire et de données radiologiques pertinentes sur le plan clinique doit avoir lieu avant l'introduction du NCSIT. Ces données permettent de documenter les fonctions organiques de base et de rechercher des maladies infectieuses actives ou latentes.
- Bien qu'il y ait une hétérogénéité considérable dans les critères utilisés pour évaluer l'activité de la maladie, numération cellulaire, poussée, trouble, détérioration (ou absence de réponse) de la fonction visuelle et lésions de la rétine, de la choroïde ou du nerf optique, ils peuvent être déterminants dans la décision de modifier le traitement.
- Avant de modifier un traitement en raison de son inefficacité, il faut tenir compte des facteurs suivants : non-adhésion au traitement, infections et syndromes de masquage.
- Si le NCSIT n'est pas suffisamment efficace, on peut envisager d'augmenter la dose jusqu'à la dose maximale tolérée avant d'introduire un autre médicament, y compris un agent biologique. Le choix du traitement doit être individualisé en fonction de multiples facteurs, dont les antécédents du patient, la cause sous-jacente de l'uvéïte et toute maladie systémique.
- Le retrait du NCSIT doit être individualisé en fonction de la tolérance du traitement actuel, de la durée du contrôle de la maladie et de la cause spécifique de l'uvéïte.
- Les médicaments NCSIT efficaces pour l'UIN comprennent le mycophénolate mofétil (recommandation de grade C), le tacrolimus (grade B), la cyclosporine (grade B), l'azathioprine (grade B) et le méthotrexate (grade B).
- L'utilisation d'agents biologiques pour le traitement de l'UIN est soutenue pour l'adalimumab (recommandation de grade A), l'infliximab (grade B/C) et l'interféron alpha-2a (grade B).
- La communication entre les spécialités médicales, en particulier entre les ophtalmologistes et les rhumatologues, favorise une thérapie optimale avec une prescription et un suivi sûrs des NCSIT.

## Exemples d'indications pour l'instauration d'un traitement systémique

### Oculaire et anatomique

- Apparition et évolution telles que définies par les critères du groupe de travail SUN: maladie aiguë menaçant la vue; inflammation chronique persistante;
- Décollement de rétine exsudatif;
- Atteinte postérieure et maculaire;
- Maladie binoculaire menaçant la vue.

### Thérapeutique

- Échec régional: réponse inadéquate aux injections périoculaires de stéroïdes; réponse inadéquate aux corticostéroïdes topiques dans l'uvéite associée à l'AJI.
- Échec systémique: uvéite active lors de la prise de doses de 30 mg ou 0,5 mg/kg de prednisone par jour ou plus; rechute de l'uvéite après réduction de la dose de corticostéroïdes oraux à moins de 7-10 mg/jour de prednisone; intolérance aux stéroïdes; nécessité d'un effet d'épargne des stéroïdes.

### Gravité

- Chez l'adulte: AV inférieure à 20/100; augmentation du trouble vitreux  $\geq$  grade 2; rechute de l'œdème maculaire cystoïde; maladie ayant un impact sur la qualité de vie.
- Dans l'AJI, la sévérité inclut les facteurs de pronostic de la perte visuelle, tels que: AV de présentation plus faible; uvéite postérieure; complications uvéitiques du glaucome; cataracte avancée; œdème maculaire; synéchies; kératopathie en bande sévère; hypotonie oculaire; rubéose iridienne.

AJI = arthrite idiopathique juvénile;  
SUN = Standardization of Uveitis;  
AV = acuité visuelle.

Lorsque la réponse est inadéquate:

Chez tout patient qui ne bénéficie pas de manière adéquate du NCSIT, les étapes suivantes sont recommandées:

- Envisager un diagnostic différentiel;
- Envisager un changement de traitement;
- Augmentation de la dose du traitement actuel;
- Transition vers un autre agent systémique non corticostéroïde;
- Thérapies locales ou régionales;
- Thérapie non médicale (vitrectomie, cryothérapie, etc.);
- Thérapie biologique.

Les thérapies doivent être individualisées en fonction des antécédents, de la cause de l'uvéite et des préférences du patient.

**Note:** Actuellement, il existe peu de preuves pour soutenir l'ajout d'un agent; les implications en termes de sécurité et de coût doivent être prises en compte.

NCSIT = traitement immunomodulateur systémique non corticostéroïde.



## Lignes directrices concernant la thérapie immunomodulatoire non corticostéroïdes pour les uvéites non infectieuses: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative

### Sujet:

Une initiative consensuelle internationale dirigée par des experts visant à élaborer des recommandations systématiques fondées sur des données probantes pour le traitement de l'uvéite non infectieuse à l'ère des produits biologiques<sup>59</sup>.

### Pertinence clinique:

La disponibilité d'agents biologiques pour le traitement des maladies oculaires humaines a modifié les modèles de pratique pour le traitement de l'uvéite non infectieuse. Les lignes directrices actuelles sont insuffisantes pour assurer une utilisation optimale des agents immunomodulateurs systémiques non corticostéroïdes.

### Méthodes:

Un comité directeur international d'experts comprenant 9 spécialistes de l'uvéite (dont des ophtalmologistes et des rhumatologues) a déterminé des questions cliniques et, avec 6 chercheurs bibliographiques formés à l'uvéite, a mené une revue systématique de la littérature selon le protocole Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (études en langue anglaise de janvier 1996 à juin 2016; Medline [OVID], la bibliothèque centrale Cochrane, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, BIOSIS et Web of Science). Les publications comprenaient des essais contrôlés randomisés, des études prospectives et rétrospectives avec un suivi suffisant, des séries de cas avec 15 cas ou plus, des articles évalués par des pairs et des résumés de conférences clés triés à la main. Les déclarations proposées ont été distribuées à 130 experts internationaux de l'uvéite pour examen. Au total, 44 membres du groupe représentatifs au niveau mondial se sont réunis fin 2016 pour affiner ces lignes directrices à l'aide d'une technique Delphi modifiée et ont attribué des niveaux de preuve à Oxford.

## Résultats:

Au total, 10 questions ont été traitées, ce qui a donné lieu à 21 recommandations fondées sur des données probantes portant sur les sujets suivants: quand commencer un traitement immunomodulateur non corticostéroïde, y compris les agents biologiques et non biologiques; les données à recueillir avant le traitement; quand modifier ou interrompre le traitement; comment choisir les agents en fonction de leur profil d'efficacité et d'innocuité; et les données probantes sur des affections uvéitiques spécifiques. La prise de décision partagée, la communication entre les prestataires et la surveillance de la sécurité ont également été abordées dans le cadre des recommandations. Les considérations pharmacoéconomiques n'ont pas été abordées.

## Conclusions:

Des lignes directrices consensuelles ont été élaborées sur la base de la littérature publiée, de l'opinion d'experts et de l'expérience pratique afin de combler l'écart entre les besoins cliniques et les preuves médicales pour soutenir le traitement des patients atteints d'uvéïte non infectieuse avec des agents immunomodulateurs non corticostéroïdes. 

•••••

## RÉFÉRENCES

39. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/treating-uveitis-2021-the-state-of-the-art>
40. <https://retinatoday.com/articles/2022-jan-feb/steroid-therapy-for-the-long-haul>
41. <https://retinatoday.com/articles/2022-jan-feb/steroid-therapy-for-the-long-haul>
42. <https://www.prnewswire.com/news-releases/bausch-lomb-and-clearside-biomedical-announce-fda-approval-of-XipereMD-triamcinolone-acetonide-injectable-suspension-for-suprachoroidal-use-for-the-treatment-of-macular-edema-associated-with-uveitis-301407260.html>
43. Yeh, S., Khurana, R. N., Shah, M., Henry, C. R., Wang, R. C., Kissner, J. M., Ciulla, T. A., & Noronha, G. (2020). Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis. *Ophthalmology*, 127(7), 948-955. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.006>
44. Knickelbein JE, Kim M, Argon E, Nussenblatt RB, Sen NH. Comparative efficacy of steroid-sparing therapies for non-infectious uveitis. *Expert Rev Ophthalmol*. 2017;12(4):313-319.
45. Ming S, Xie K, He H, Li Y, Lei B. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jul 4;12:2005-2016. doi: 10.2147/DDDT.S160431. PMID: 30013320; PMCID: PMC6037408.
46. LaMattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):181-188. doi: 10.1080/1744666X.2017.1288097. PMID: 28140700.
47. <https://bmjophth.bmj.com/content/6/1/e000819>
48. Tang Lee Say TL, Yang V, Fingret JM, Zagora S, Symes R, Younan C, Cornish EE, Verma N, Sammel A, Wakefield D, Speden D, McCluskey PJ. Adalimumab in patients with vision-threatening uveitis: real-world clinical experience. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Sep 27;6(1):e000819. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000819. PMID: 34632076; PMCID: PMC8477319.
49. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, Kaburaki T, Kramer M, Lim LL, Muccioli C, Nguyen QD, Van Calster J, Cimino L, Kron M, Song AP, Liu J, Pathai S, Camez A, Schlaen A, van Velthoven MEJ, Vitale AT, Zierhut M, Tari S, Dick AD. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018 Jul;125(7):1075-1087. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.039. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429764.
50. <https://www.vidal.fr/medicaments/ILUVIEN@-190-g-implant-i-vitr-avec-applicateur-121195.html>
51. <https://www.rxlist.com/ILUVIEN@-drug.htm>
52. Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G, Khoramnia R, Pavesio C. Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye - evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020 Nov 30;10(1):32. doi: 10.1186/s12348-020-00225-z. PMID: 33251553; PMCID: PMC7701203.
53. Hikal M, Celik N, Auffarth GU, Kessler LJ, Mayer CS, Khoramnia R. Intravitreal 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Implant in Non-Infectious Uveitis. *J Clin Med*. 2021 Sep 1;10(17):3966. doi: 10.3390/jcm10173966. PMID: 34501414; PMCID: PMC8432003.
54. Weber LF, Marx S, Auffarth GU, Scheuerle AF, Tandogan T, Mayer C, Khoramnia R. Injectable 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019 Jan 29;9(1):3. doi: 10.1186/s12348-019-0168-9. PMID: 30694420; PMCID: PMC6370892.
55. Pavesio C, Heinz C. Non-infectious uveitis affecting the posterior segment treated with fluocinolone acetonide intravitreal implant: 3-year fellow eye analysis. *Eye (Lond)*. 2021 Jun 11. doi: 10.1038/s41433-021-01608-9. Epub ahead of print. PMID: 34117380.
56. Jaffe GJ, Pavesio CE; Study Investigators. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Three-Year Results. *Ophthalmology*. 2020 Oct;127(10):1395-1404. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.001. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32624244.
57. <https://www.aao.org/eyenet/article/uveitis-guidelines-immunomodulatory-therapy>
58. Adapted from Dick AD et al. *Ophthalmology*. Published online Jan. 6, 2018.
59. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézin AP, Chee SP, Davis JL, Ramanan AV, Sonoda KH, Carreño E, Nascimento H, Salah S, Salek S, Siak J, Steeples L; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29310963.