

THÉRAPEUTIQUES DU FUTUR DANS LE TRAITEMENT DES UVÉITES

DESCHÊNES J.¹

RÉSUMÉ

Le progrès des connaissances en immunologie et les progrès de la pharmacologie ont élargi le champ d'efficacité de la thérapeutique contre les maladies auto-immunes. Les principaux effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes se traduisent par une atténuation des réactions d'hypersensibilité, une séquestration des lymphocytes intravasculaires et une inhibition de la production de cytokines et d'écicosanoïdes.

Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un autre groupe de médicaments bien connus et particulièrement utiles dans le traitement des uvéites chroniques. Plusieurs nouveaux inhibiteurs des Cox-2 sont en ce moment sous essais cliniques et certains sont disponibles commercialement. Ils ont une caractéristique en commun, celle d'être exempts de la plupart des effets indésirables produits par les AINS à action non sélective, notamment des effets gastro-intestinaux et d'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

Les agents cyclophosphamide, leuqueran, imuran, méthotrexate et cyclosporine ont été largement utilisés dans le traitement des uvéites graves. Par son efficacité démontrée dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, son innocuité et son aptitude à inverser les effets secondaires, le méthotrexate est le médicament immunosuppresseur de première ligne dans le traitement des uvéites résistantes aux corticostéroïdes.

Bien que les médicaments décrits précédemment exercent une activité immunosuppressive efficace, ils demeurent associés à des complications systémiques comme des infections opportunistes et une toxicité rénale ou hépatique, du fait que leur action est non sélective. Diverses approches thérapeuti-

ques sont proposées à titre de solutions de traitements de l'uvéite en réponse à divers problèmes cliniques. Une rétro-régulation de la multiplication et de l'activité des cytokines Th1 freinera ce mécanisme vers un type moins vigoureux de réponse immune.

ABSTRACT

The increased knowledge in immunology and the progresses of pharmacology have improved our treatment of autoimmune diseases. The main anti-inflammatory effects of corticosteroids are an attenuation of the hypersensitivity reactions, a sequestration of intravascular lymphocytes and an inhibition of the production of cytokines and eicosanoids.

The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) form another group of medications particularly useful for the treatment of chronic uveitis. Several Cox-2 inhibitory medications are at the moment under clinical investigation and some are commercially available. One of their characteristics is to present less of the most undesirable side effects seen with conventional NSAID's like irritation of the gastro-intestinal tractus and platelets aggregation inhibition.

Agents like cyclophosphamide, leuqueran, imuran, methotrexate and cyclosporin have been used extensively for the treatment of severe uveitis. Because of its efficacy and safety, methotrexate is the best immunosuppressive agent to be tried for the treatment of chronic uveitis.

However, immunosuppressive treatments and corticosteroids have many side effects and are not very selective. To improve our therapeutic arsenal, other treatments are being investigated for the treatment of severe uveitis. Manipulations of cytokines expression by Th1 lymphocytes will be one of them.

MOTS CLÉS

Uvéites, traitements, maladies autoimmunitaires

KEY WORDS

Uveitis, treatment, autoimmune diseases

.....

¹ Service d'Ophtalmologie, Université McGill, Montréal, Canada

received: 19.10.99

accepted: 25.03.00

INTRODUCTION

Le progrès des connaissances en immunologie et les progrès de la pharmacologie ont élargi le champ d'efficacité de la thérapeutique contre les maladies auto-immunes.

Le traitement de l'uvéïte a bénéficié de deux grandes découvertes dans le domaine de l'immunologie oculaire. D'abord, la caractérisation du profil des cytokines et de l'interleukine lors d'épisodes inflammatoires oculaires; ensuite, la mise au point d'un modèle animal de l'uvéïte induite par un antigène spécifique, permettant ainsi de tester de nouveaux médicaments.

Les progrès de la pharmacologie, grâce à l'avènement d'un concept de sélectivité d'action accrue sur le système immunitaire et la mise au point de nouvelles préparations pour le traitement systémique et local, ont ouvert la voie vers de nouveaux traitements.

Dans cet article, je passerai en revue les médicaments couramment utilisés dans le traitement de l'uvéïte, les nouveaux agents immunosuppresseurs et immuno-modulateurs sous essai clinique ainsi que les nouvelles formes de traitement de l'uvéïte par " câblage » génique.

THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE

Malgré leurs effets secondaires bien connus, les corticostéroïdes demeurent les agents principalement utilisés dans le traitement d'épisodes aigus de l'uvéïte et sont malheureusement quelquefois nécessaires comme adjuvant dans le traitement d'entretien d'une uvéïte chronique.

Les principaux effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes se traduisent par une atténuation des réactions d'hypersensibilité, une séquestration des lymphocytes intravasculaires et une inhibition de la production de cytokines et d'éicosanoïdes. On attribue leur mécanisme d'action à une stabilisation de la barrière hémato-oculaire et à une inhibition de la migration cellulaire lors d'une inflammation aiguë de l'œil (5). L'administration de corticostéroïdes

topiques est indiquée dans le traitement de l'uvéïte antérieure. La fréquence d'administration dépend de la sévérité de l'uvéïte. Une réaction sévère de la chambre antérieure avec présence de fibrine peut rendre nécessaire une dose de charge d'une goutte d'acétate de prednisolone à 1% ou de dexaméthasone à 0.1% administrée chaque minute pendant les cinq premières minutes de chaque heure (6,8). À l'inverse, les inflammations beaucoup moins graves peuvent être traitées à l'aide de fluorométholone. Le bétaméthasone n'a pas produit de réponse favorable chez un groupe de patients sous observation, y compris chez ceux qui souffraient d'une forme peu grave d'uvéïte. La présence d'un œdème maculaire cystoïde, une complication par suite des uvéïtes de type intermédiaire ou antérieure, peut être traitée par 40 mg d'acétonide de triamcinolone par injections dans l'espace sous-ténonien. Il faut écarter tout épisode de tension intra-oculaire élevée induite par les corticostéroïdes avant d'opter pour cette forme de traitement. En présence d'une inflammation qui menace la vision bilatérale, un traitement par la prednisone par voie orale (1 à 2 mg/kg/jour) peut être instauré.

L'ajout d'un aminobiphosphonate, tel l'alendronate (inhibiteur de l'activité des ostéoclastes et promoteur de l'activité des ostéoblastes) doit être considéré lorsqu'il s'agit de réduire une ostéoporose induite par les corticostéroïdes, si ces derniers font partie d'un régime thérapeutique lors d'une inflammation chronique. Dans les cas de résistance à la prednisone orale ou d'intolérance à un autre agent immunosuppresseur, un traitement intraveineux par méthylprednisolone (1 à 2 gr/jour pendant 2 ou 3 jours) peut se révéler une approche thérapeutique valable dans la maîtrise d'une inflammation menaçant la vision.

Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un autre groupe de médicaments bien connus et particulièrement utiles dans le traitement des uvéïtes chroniques. Leur principale caractéristique est de réduire la fréquence des complications, notamment l'œdème maculaire cystoïde, par une induction de la stabilisation de la barrière hémato-oculaire (3,4). Les AINS exercent une activité inhibitrice de la cyclo-oxygénase freinant ainsi la multiplication

de prostaglandines, puissants médiateurs de l'inflammation.

Il existe deux types d'enzymes de la cyclo-oxygénase, la Cox-1 et la Cox-2. La première est un enzyme constitutif qui produit une sécrétion constante de prostaglandines dotées de diverses fonctions physiologiques. Le second est un enzyme inductible régulé à la hausse par l'activité de diverses cytokines. Les métabolites de la Cox-2 induisent la vasodilatation, la chimiotaxie et un effondrement chronique de la barrière hémato-oculaire (1).

Un régime thérapeutique à l'aide d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ciblant la Cox-1 et la Cox-2 peut être utile pour stabiliser l'uvéite chronique non granulomateuse. Cependant, les inhibiteurs sélectifs de l'enzyme Cox-2 étant mieux tolérés, des doses plus fortes peuvent être administrées. Plusieurs nouveaux inhibiteurs des Cox-2 sont en ce moment sous essais cliniques et certains sont disponibles commercialement. Ils ont une caractéristique en commun, celle d'être exempts de la plupart des effets indésirables produits par les AINS à action non sélective, notamment des effets gastro-intestinaux et d'inhibition de l'agrégation des plaquettes. Parmi eux, le celecoxib, commercialisé sous le nom de Celebrex (2), s'est révélé prometteur d'efficacité dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

Les agents immunosuppresseurs sont indiqués dans le traitement de formes graves d'uvéites qui menacent la vision, qui résistent aux corticostéroïdes et chez les patients qui ont besoin de corticostéroïdes systémiques à long terme.

Les agents cyclophosphamide, leuqueran, imuran, méthotrexate et cyclosporine ont été largement utilisés dans le traitement des uvéites graves. Par son efficacité démontrée dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde (14), son innocuité et son aptitude à inverser les effets secondaires, le méthotrexate est le médicament immunosuppresseur de première ligne dans le traitement des uvéites résistantes aux corticostéroïdes.

Le méthotrexate agit en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) et en freinant la

production de tétrahydrofolate, un métabolite nécessaire à la production de nucléotides. Par conséquent, le méthotrexate entrave la synthèse de l'ADN et de l'ARN; il en résulte une inhibition non sélective de la prolifération des cellules T et B. Une dose initiale de 7,5 mg par semaine, avec ajout d'acide folique, un milligramme de trois à cinq jours par semaine, est une approche recommandée afin de prévenir des effets secondaires. L'acide folique ne doit pas être pris avant les 24 heures suivant l'absorption de méthotrexate. Une exploration fonctionnelle hépatique et une formule sanguine complète doivent être réalisées tous les quinze jours pendant les deux premiers mois du traitement par méthotrexate et, par la suite, de façon régulière tous les deux à quatre mois.

Le micophénolate mophétyl (MMP) est un nouvel agent immunosuppresseur qui a démontré des bienfaits chez les greffés du rein (12). L'inhibition sélective et non compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase par le MMP produit une inhibition *de novo* des nucléotides dérivés de la guanine. Ces mécanismes agissent sur les réponses immunes à médiation cellulaire et humorale et haussent la régulation des molécules d'adhérence lors d'un épisode inflammatoire. Le MMP peut être associé à la cyclosporine ou à des corticostéroïdes (13). La dose recommandée se situe à 1 gr/jour, et son administration commande des contrôles réguliers de la numération globulaire afin de prévenir une neutropénie grave.

TRAITEMENTS FUTURS

Bien que les médicaments décrits précédemment exercent une activité immunosuppressive efficace, ils demeurent associés à des complications systémiques comme des infections opportunistes et une toxicité rénale ou hépatique, du fait que leur action est non sélective. Diverses approches thérapeutiques sont proposées à titre de solutions de traitements de l'uvéite en réponse à divers problèmes cliniques. L'une de ces approches est le traitement local. L'efficacité du ganciclovir en intravitréen avec dispositif de libération à doses continues, dans la maîtrise de la rétinite à cytomégalovirus chez le patient atteint du SIDA, a stimulé la mise au point de dispositifs similaires pour

d'autres médicaments. Les préparations intravitréennes de cyclosporine et de léflunomide ont révélé une action suppressive efficace de l'inflammation oculaire dans les modèles animaux.

Une autre approche vise une régulation plus spécifique de la réponse immune avec l'emploi **d'agents immunomodulateurs**. Il s'agit d'une voie relativement nouvelle dans la thérapeutique des maladies auto-immunes. Cette option thérapeutique a pour cible principale une réduction sélective de la différenciation et de la prolifération des cellules CD4 qui produisent les cytokines de type Th1. Comme il a été démontré, l'hypersensibilité retardée joue un rôle clef dans la pathogenèse de la plupart des uvéites. Une rétro-régulation de la multiplication et de l'activité des cytokines Th1 freinera ce mécanisme vers un type moins vigoureux de réponse immune.

Peu d'agents immunomodulateurs sont couramment utilisés dans le traitement de l'uvéite, mais nombre d'agents de cette classe ont fait l'objet d'essais cliniques dont les résultats cliniques sont sur le point de paraître.

L'interféron gamma (IFN γ) est un facteur chimiotactique des CD4 ayant un profil de cytokines Th1, qui augmentent les réactions d'hypersensibilité retardée. L'activation de l'interféron gamma peut être rétro-régulée par un traitement IFN-alpha-2, un mécanisme qui semble efficace dans le traitement des formes graves de vasculite, un exemple étant la maladie de Behçet. L'administration d'injections intramusculaires de trois millions de IU trois fois par semaine paraît requis pour le IFN-alpha-2 et les symptômes pseudo-grippaux qu'il induit semblent constituer ses principaux inconvénients.

La léflunomide est un nouvel agent qui inhibe la prolifération des cellules T et B et qui entrave le cycle des molécules d'adhérence. L'on attribue son activité à son métabolite principal, A77 1726, un malononitriloamide. L'inhibition *de novo* de la biosynthèse de la pyrimidine, des cytokines et des récepteurs de croissance dotés d'une activité de tyrosine kinase sont des hypothèses de fond quant aux effets du A77 1726 sur la prolifération des cellules T et B. Dans un essai clinique de phase II, la

léflunomide a révélé une tolérabilité et une efficacité élevée chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde de stade avancé (10). Un essai de phase III en cours de réalisation permettra de déterminer la dose optimale dans le traitement de cette maladie.

L'agent étanercept, une forme soluble recombinante de facteurs de nécrose tumorale, a révélé des effets modérateurs de l'activité de l'arthrite rhumatoïde chez des patients qui recevaient déjà un traitement par méthotrexate. Ce médicament devrait être administré par voie sous-cutanée à la dose de 25 mg à raison de 2 fois par semaine à titre d'adjuvant au méthotrexate. Le profil d'innocuité et de tolérance de ce médicament fait de cette association une forme de traitement prometteur (9,15). La prolifération des cellules T auxiliaires peut être freinée de façon sélective par une activité au niveau des récepteurs de l'interleukine-2. Les anticorps qui ont pour cible la chaîne alpha (CD 25) préviennent l'internalisation et la transduction du signal aux lymphocytes T CD4.

L'agent daclizumab, une forme humanisée d'anticorps monoclonaux anti-CD 25, a démontré une aptitude à réduire le rejet aigu de greffe allogénique rénale lorsqu'il est associé à la cyclosporine ou à des corticostéroïdes, sans accroître les risques de toxicité d'un régime immunosuppresseur (11).

La thérapie somatique génique semble une approche thérapeutique valable. L'emploi de vecteurs viraux ou autres, pour le transport de gènes spécifiques visant à combler des déficiences géniques dans les tissus oculaires est bien une réalité. Il reste néanmoins quelques problèmes à résoudre, notamment celui de parvenir à une division cellulaire propice à des insertions géniques par le biais de rétrovirus utilisés comme vecteurs dans les cellules hôtes et de diminuer la réponse immune contre des adénovirus modifiés. Au moyen d'une thérapie génique, des gènes spécifiques seraient transférés pour qu'ils transmettent leur expression génétique dans un milieu déterminé. Par cette approche, les cytokines immunosuppressives et les facteurs régénératoires peuvent être reproduits par des vecteurs injectés dans les cellu-

les de l'épithélium pigmentaire (RPE) et dans d'autres tissus oculaires (7).

L'expression de facteurs qui régulent la transcription, une fois codés par vecteurs, pourrait même mettre en fonction ou hors fonction certains gènes spécifiques capables d'édifier ou de rétro-réguler des molécules déterminées (16).

Les diverses approches de traitement des uvéites présentées dans ce papier reposent toutes sur une modification du type de réactions d'hypersensibilité en cause dans les inflammations oculaires. L'objectif vise un réarrangement génique de l'expression des cytokines Th1 en un type Th2, ce qui pourrait se réaliser non pas par une seule forme de thérapie, mais bien par une combinaison de plusieurs thérapies, par immunosuppression, immunomodulation et (ou) par la thérapie génique appliquée au traitement des inflammations oculaires.

RÉFÉRENCES

- (1) DE WITT DL. – Cox-2 selective inhibitors: The new super aspirins. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 625-631.
- (2) GIERSE JK., KABOLT CM., WALKER MC., SEIBERT K., JAKSON PC. – Kinetic basis for selective inhibition of cyclooxygenases *Biochem J* 1999; 339: 607-614.
- (3) KRAFF MC., SANDERS DR., JAMPOL LM., PEYMAN GA., LIEBERMAN HL. – Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982; 89:885-890.
- (4) JAMPOL LM., SANDERS DR., KRAFF MC. – Prophylaxis and therapy of aphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984; 28(Suppl):535-539.
- (5) LRIBOWITZ HM., KUPFERMAN A. – Anti-inflammatory medications. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20:117-134.
- (6) LIGHTMAN S. Use of steroids and immunosuppressive drugs in the management of posterior uveitis. *Eye* 1991; 5:294-298.
- (7) NUSSENBLATT R., CSAKY K. – Perspectives on gene therapy in the treatment of ocular inflammation. *Eye* 1997; 11:217-221.
- (8) NUSSENBLATT RB., PALESTINE AG. – Uveitis. *Fundamentals and clinical practice*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1989:104-144.
- (9) O'DELL JR. – Anticytokine therapy: A new era in the treatment of reumathoid arthritis? *N.Engl J. Med* 1999; 340: 310-312.
- (10) TEDESCO Silva H. Jr., MORRIS RE. – Leflunomide and malononitriloamides. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 1997, 6: 51-64.
- (11) THE DACLIZUMAB DOUBLE THERAPY STUDY GROUP. Reduction of acute renal allograft rejection by Daclizumab Transplantation 1999; 67:110-115.
- (12) THE TRICONTINENTAL MYCOPHENOLATE MOFETIL RENAL TRANSPLANTATION STUDY GROUP. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection cadaveric renal transplantation 1996;61:1029-1037.
- (13) VANRENTERGHEM YF. – Impact of new immunosuppressive agents on late graft outcome. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S81-3.
- (14) VERHOEVEN AC., BOERS M., TUGWELL P. – Combination therapy in reumathoid arthritis: updated sytematic review. *B. J. Rheum* 1998;37:612-619.
- (15) WEINBLATT M. et al. – A trial of Etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc Fusion protein, in patients with reumathoid arthritis receiving methotrexate. *N.Engl J. Med* 1999; 340:253-259.
- (16) WRIGHT F.A. – Gene therapy for the eye. *Br.J. Ophthalmol* 1997;81:620-623.

.....

Tirés à part:
Jean Deschênes, MD, FRCSC
Professeur titulaire,
directeur du programme de résidence
Service d'Ophtalmologie, Université McGill
Centre Hospitalier de l'Université McGill
687 Avenue des Pins Ouest, suite E4.60
Montréal, Canada
H3A 1A1