Efficacité des anti-TNF alpha dans le traitement des uvéites non infectieuses: étude rétrospective sur 21 patients

Audrey-Élodie Mercier

▶ **To cite this version:**

Audrey-Élodie Mercier. Efficacité des anti-TNF alpha dans le traitement des uvéites non infectieuses: étude rétrospective sur 21 patients. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01253135

HAL Id: dumas-01253135

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01253135

Submitted on 8 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX 2 – VICTOR SEGALEN

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 Thèse n° 3185

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Ophtalmologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2015

Par **Audrey-Elodie Mercier**

Née le 29/05/1986 à Pessac

Efficacité des anti-TNF alpha dans le traitement des uvéites non infectieuses : étude rétrospective sur 21 patients

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier

Membres du jury

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik	Président
Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer	Juge
Monsieur le Professeur Patrick Mercié	Juge
Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro	Juge
Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier	Juge

Rapporteur

Monsieur le Docteur Pierre Duffau

A notre Maître et Président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik,

Vous me faites un grand honneur de présider cette thèse. C'est un privilège d'apprendre la pathologie rétinienne à vos côtés et de profiter de votre remarquable expérience chirurgicale que vous partagez avec patience, sérénité et bonne humeur. Merci pour la confiance que vous m'accordez, pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre directeur de thèse et membre du jury,

Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier,

Vous me faites l'honneur de diriger et de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet, qui correspondait parfaitement à mes attentes après mon passage en médecine interne. J'ai beaucoup appris à vos côtés, dans le domaine des uvéites bien entendu, mais aussi dans celui de la neuro-ophtalmologie. Votre sens clinique et votre rigueur sont un modèle pour moi. Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur, vos conseils et votre disponibilité.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma sincère admiration.

`

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer,

Vous me faites un grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et votre grande implication dans notre formation.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Patrick Mercié,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Merci pour la confiance que vous m'avez portée lors de ces six mois en médecine interne, pour le partage de vos connaissances et pour votre disponibilité.

Veuillez croire en ma sincère reconnaissance et en mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro,

Tu me fais un grand honneur en acceptant de juger ce travail, dans lequel ton aide a été précieuse.

Ton savoir, ta rigueur, ta disponibilité et ta gentillesse sont un modèle pour moi. Le partage de tes connaissances en médecine interne et ton implication dans le domaine de l'ophtalmologie sont à l'origine de ce sujet de thèse, témoin de ma reconnaissance pour ces six mois passés ensemble où j'ai beaucoup appris.

Sois assuré de mon plus grand respect.

A notre rapporteur,

Monsieur le Docteur Pierre Duffau,

Je suis honorée que tu aies accepté de relire et juger mon travail. Merci pour le partage de ton immense savoir, ta gentillesse et ta disponibilité.

Sois assuré de toute ma gratitude et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Wilfrid Williamson,

Mon plaisir de travailler avec vous pendant un an a été immense. C'est grâce à vous que j'ai découvert le domaine de la rétine médicale et chirurgicale. Merci pour le partage de vos connaissances et de votre grande expérience chirurgicale. J'espère pouvoir bientôt retrouver votre service. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Yacine Aïlem,

Tes grandes connaissances et ta rigueur sont un modèle pour moi. Merci de m'avoir accompagnée avec patience lors de mes premiers semestres en ophtalmologie. Sois assuré de toute ma gratitude et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Sophie San,

Merci pour le partage de ton savoir, ta gentillesse, ta disponibilité et ta patience. Je te dois beaucoup, merci de m'avoir si bien accompagnée lors de mes premiers pas en ophtalmologie.

A Madame le Docteur Jacmine Pechmeja,

Merci pour le partage de tes connaissances en ophtalmo-pédiatrie où j'ai énormément appris, toujours dans la bonne humeur (et avec Milka !). La force du stylo « princesses » est avec moi.

A Monsieur le Docteur Clément Paya,

Merci pour le partage de ton savoir, pour ton implication permanente et ta gentillesse. Merci d'avoir su trouver les mots justes et des paroles réconfortantes quand j'en avais besoin.

Aux ophtalmologistes qui ont participé à ma formation, avec qui j'ai eu plaisir et honneur à travailler : Monsieur le Professeur David Touboul, Monsieur le Docteur Cédric Schweitzer, Monsieur le Docteur David Smadja, Monsieur le Docteur Eric Longueville, Madame le Docteur Clémence Andrèbe, Madame le Docteur France Combillet, Madame le Docteur Joy Tellouck, Madame le Docteur Laury Tellouck.

A Monsieur le Professeur Hugues Loiseau, Monsieur le Professeur Emmanuel Cuny, Monsieur le Docteur Guillaume Penchet et Monsieur le Docteur Pascal Monteil : merci pour ce premier stage d'internat inoubliable, votre accueil, le partage de vos connaissances chirurgicales et votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Vincent Casoli : par votre savoir, votre bienveillance, et la confiance que vous m'avez témoignée, vous avez éclairé mon semestre en chirurgie plastique.

A Monsieur le Docteur Romain Weigert, Monsieur le Docteur Ciprian Isacu et Monsieur le Docteur Jean-Claude Castède : merci pour ce semestre où vous m'avez beaucoup appris et fait confiance, avec gentillesse et bonne humeur.

A toute l'équipe d'orthoptie du CHU de Bordeaux : Arnaud, Cassandre, Julien, Corinne, Laurence, Valérie, Susan ainsi qu'aux élèves orthoptistes qui m'ont aidée tout au long de ma formation. Avec une mention spéciale pour ma « Bribri ».

Aux secrétaires (ma petite Cathy, Mumu et Isa, Valérie) et archivistes du CHU de Bordeaux : merci pour votre aide et votre professionnalisme.

Aux cadres de santé (Mme Maury, Mme Haïdar, Mme Tubiana-Dussin), à toutes les équipes infirmières (JB, Sylvie, Stéphanie, Céline, Cathy G et L, Christine, Annick, Anne-Marie, Elisabeth, Astrid, Anthony, Mélanie, Karine, Sylvie, Françoise, Nath, Xav, Mathilde, Sylvie, Tania, Marie-Pierre, Nicole, Nico) et aide-soignantes de mon cursus au CHU de Bordeaux: merci pour votre disponibilité, votre bonne humeur et votre professionnalisme.

A toute l'équipe du Dr Williamson: vous avez été comme une grande famille pour moi et je vous en suis reconnaissante.

A mon Papa, merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmises, ta rigueur, ton savoir, mais aussi ta bonne humeur et ta joie de vivre. Tu es parti trop tôt, tu me manques énormément, mais ton amour reste gravé en moi, et je continue d'avancer pour que tu puisses être fier.

A ma Maman, merci pour ton amour sans limite et pour ton soutien inconditionnel. Ta force et ton courage sont un exemple pour moi. Tu es la plus merveilleuse des mamans.

A ma grand-mère: merci d'avoir toujours été présente malgré la distance, merci pour l'amour que tu me donnes.

A mes tantes et oncles : Josée, Wolf, Denise, Thierry, Jean-Pierre, Christophe, Jean-Louis, Elia, Claudine, Jean-Luc, Anne-Marie, Clément. Vous m'avez toujours soutenue, aussi bien dans les bons que dans les mauvais moments. Vous êtes une famille formidable.

A mes cousines et cousins : Mark, Sabrina, David, Anne-Laure, Guillaume avec une mention spéciale pour Marika qui a été souvent d'une aide précieuse et m'a sauvée à bien des moments !

A mes amies de (presque) toujours : Marion (ma binôme, 24 ans d'amitié, c'est sacré et ça représente beaucoup pour moi), Vanessa (nos nombreux points communs nous ont rapprochées, toujours là en cas de coup de mou) et Claire (souriante et toujours présente). On dit qu'une amitié qui dure plus de sept ans est éternelle, nous pouvons donc être tranquilles. Merci pour votre soutien sans faille durant toutes ces années. Vous avez toujours été là quand j'en avais besoin. Notre quatuor a encore de beaux moments à vivre !

A mes amies de fac : Célia M (nous serons plus fortes que les kilomètres qui nous séparent, merci pour toutes nos soirées, toutes nos confidences), Célia T (ma belle brune, drôle, au bel accent qui chante), Cécile (toujours là pour les autres et à l'écoute), Anne (ma blonde au grand coeur), Julie (nous nous retrouverons bientôt en terre paloise), Amélie (ma choukette, dont la force et le courage sont un exemple), Claire (à quand la prochaine virée moto ?). Je ne compte plus tous les moments d'anthologie que nous avons passés ensemble (dont certains resteront secrets j'espère !), avec au programme des rires, des soirées arrosées, des mariages, des naissances… Vous êtes ma force, mes pilules de bonheur, vous êtes des amies exceptionnelles, j'ai de la chance de vous avoir.

A Stephen (toujours là pour moi) et David : nos années lycée sont loin, mais notre amitié n'a jamais cessé. Vous êtes formidables, ne changez rien.

A Sébastien : nous avons partagé une grande partie de ces années médecine, ta présence et ton soutien ont été d'une extrême importance. J'espère que l'avenir t'apportera le meilleur car tu le mérites.

A Marie : notre amitié était une évidence. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Floriane, ma bombe d'énergie et de bonne humeur. Loin des yeux, mais pas loin du cœur.

A Grégoire, mon globe trotter : merci pour tous les moments passés ensemble où le rire et la bonne humeur sont toujours à l'honneur.

A Amandine, Guillaume, Mei, Clément, Lucas, Emilie, Alexandre, Enora, Marc : merci pour toutes ces soirées inoubliables passées ensemble, en espérant que malgré la distance il puisse y en avoir plein d'autres.

A mes co-internes d'ophtalmologie d'exception qui ont égayé mes stages, mais qui sont aussi devenus de véritables amis: Vico (nos 6 mois ensemble à Pau resteront inoubliables, tu es toujours là quand j'en ai besoin), Hélène (ma jumelle d'ophtalmologie, ton amitié compte beaucoup), Quentin (tes blagues sur ma taille me manqueraient presque), Marco (et ton grand coeur), Antoine B (j'ai hâte de te retrouver à Pau), Yona (ton sourire, ta bonne humeur vont me manquer, mais je viendrai te rendre visite dans cette si charmante ville), Marion (en espérant que tu trouves ton bonheur près des montagnes).

Sans oublier tous mes autres co-internes avec qui j'ai plaisir de travailler au quotidien: Valentine C, Valentine S, Thomas, Thibaut, Solène, Pierre, Cyril, Camille C, Caroline D et Caroline M, Antoine R. Et Camille S ma nouvelle chef de clinique au top.

A Anaïs : nos 6 mois ensemble avec Andréééé et les dissections au laboratoire d'anatomie resteront un grand moment… tonight, we are young !

A mes co-internes de médecine interne, avec qui j'ai passé un semestre exceptionnel: Bribri, Biquet, Delas, Patate, Chang, Grayon et Tafrouk. J'espère que notre amitié sera longue et durera. Sans oublier le meilleur de tous les chefs de clinique, Charlie Martinez.

A tous mes co-internes de Pau, qui ont égayé mon quotidien, avec des folles soirées inoubliables : Lulu, Wendoche, Julien, Pascaline, Héloïse, Yann, Kristin, Juan-Pablo, Paygambouche, Benjamin, Guillaume, Charlie, Lucie, Thomas T, Jérémie, Julie, Fred, Thomas W, Alexandra.

A Anne et Agnès, mes deux infirmières de choc. J'ai hâte de vous retrouver.

A Méli : malgré toutes les épreuves, notre amitié a tenu le choc, et je suis fière de tout ce que tu as accompli.

A Camille : je n'aurais pas imaginé tisser des liens d'amitié aussi forts en étudiant la thérapie cellulaire ! Tu es une amie exceptionnelle.

A mes copines de danse : Clémence, Angélique, Marine et Nelly. Tutus et pointes ont laissé place à une belle amitié.

A Amandine, Flavie, Marion, Elisa, Thomas, Mumu, Alex, Juju, Flo, Albane, Louis, Vincent, Solène, Olivier et Solène: merci de m'avoir aussi bien intégrée à votre groupe, vous êtes des personnes formidables et je peux maintenant dire de vrais amis.

A Paul, Joëlle et Jean-Marie : merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement.

A François (car comme on dit, le meilleur pour la fin) : merci pour ta présence, ton soutien, tes attentions. Tu as su me redonner le sourire quand j'en avais le plus besoin. Avec toi, les choses sont simples et naturelles. J'espère que nous écrirons encore de longues et belles pages ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS……..14

LISTE DES TABLEAUX……...15

LISTE DES FIGURES……...16

INTRODUCTION…….. 17

1 Notions fondamentales sur les uvéites 17
1.1 Définition 17
1.2 Classification anatomique des uvéites 17
1.3 Signes cliniques des uvéites 19
1.4 Etiologies des uvéites non infectieuses 21
1.5 Epidémiologie des uvéites non infectieuses 21

2 Immunologie 22
2.1 Bases d'immunologie générale 22
2.1.1 Immunité innée 22
2.1.2 Immunité adaptative 23
2.2 Immunologie oculaire 25
2.2.1 Séquestration des antigènes rétiniens 25
2.2.2 Immunosuppression locale 26
2.2.3 Immunosuppression systémique 26
2.3 L'uvéite auto-immune expérimentale (UAE) 27
2.4 Rôle du TNFα dans les uvéites 28

3 Les anti-TNFα 30
3.1 Les différents anti-TNFα 30
3.2 Mécanisme d'action 30
3.3 Dosage, demi-vie et mode d'administration 32
3.4 Indications reconnues dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) 33
3.5 Principaux effets secondaires des anti-TNFα 34
3.5.1 Infections 34
3.5.2 Réactions au site de l'injection 35
3.5.3 Manifestations d'hypersensibilité 35
3.5.4 Anticorps anti-nucléaires et lupus induit 36
3.5.5 Atteintes neurologiques démyélinisantes 36
3.5.6 Néoplasies et lymphomes 36
3.5.7 Manifestations paradoxales (exacerbation de la maladie sous-jacente) et uvéites survenant ou s'aggravant sous anti-TNFα 36
3.5.8 Insuffisance cardiaque 37
3.5.9 Anomalies biologiques 37

4 Place des anti-TNFα dans le panel thérapeutique des uvéites non infectieuses 38

PATIENTS ET METHODES……40

1 Objectifs de l'étude 40
1.1 Objectif principal 40
1.2 Objectifs secondaires 42

2 Schéma de l'étude 42

3 Echantillon étudié 42
3.1 Critères d'inclusion 42
3.2 Critères d'exclusion 42

4 Prise en charge standard des patients avant introduction du traitement par anti-TNFα 43

5 Recueil des données 43
5.1 Données générales 44
5.2 Données ophtalmologiques 44
5.3 Données thérapeutiques 45

6 Schéma d'administration du traitement par anti-TNFα 45
6.1 Infliximab (Remicade®) 45
6.2 Adalimumab (Humira®) 46
6.3 Analyse des données 46

RESULTATS……..47

1 Préambule à la lecture des résultats 47

2 Description de l'échantillon 48
2.1 Patients inclus 48
2.2 Données démographiques 48
2.3 Données diagnostiques 49
2.4 Données thérapeutiques 50

3 Contrôle de l'inflammation oculaire 52
3.1 Résultats au bout de 3 mois de traitement par anti-TNFα 52
3.1.1 Echantillon complet 52
3.1.2 En sous-groupes 53
3.2 Résultats après 6 mois de traitement par anti-TNFα 55
3.2.1 Echantillon complet 55
3.2.2 En sous-groupes 55
3.3 Résultats après 12 mois de traitement par anti-TNFα 56
3.3.1 Echantillon complet 56
3.3.2 En sous-groupes 57
3.4 Résultats au-delà de 12 mois de traitement par anti-TNFα 57
3.4.1 Echantillon complet 57
3.4.2 En sous-groupes 58

3 Etude de l'évolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα 61
3.5 Echantillon complet 61
3.6 Sous-groupes 63
3.6.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé 63
3.6.2 En fonction de l'étiologie 64

4 Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de loin 65

4.1 Echantillon global 65
4.2 Sous-groupes 67
4.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé 67
4.2.2 En fonction de l'étiologie 68

5 Evolution des autres thérapeutiques 69
5.1 Evolution de la corticothérapie systémique 69
5.2 Evolution des autres traitements immunosuppresseurs 70
5.3 Evolution de la corticothérapie locale 70

6 Effets secondaires du traitement par anti-TNFα 71

7 Coût du traitement 72

DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES……..... 73

1 Contrôle de l'inflammation oculaire sous anti-TNFα 73
1.1 Contrôle de l'inflammation oculaire sous Infliximab 73
1.2 Contrôle de l'inflammation oculaire sous Adalimumab 74
1.3 Contrôle de l'inflammation oculaire en fonction de l'étiologie 75
1.3.1 Maladie de Behçet 75
1.3.2 Maladie de Birdshot 76
1.3.3 Sarcoïdose 77
1.3.4 Uvéites idiopathiques et autres 77

2 Evolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα 79

3 Evolution de l'acuité visuelle de loin sous anti-TNFα 80

4 Délai d'efficacité des anti-TNFα 81

5 Switch entre anti-TNFα 82

6 Anti-TNFα et sevrage de la corticothérapie systémique et par voie locale 83

7 Anti-TNFα et sevrage des autres traitements immunosuppresseurs 84

8 Effets secondaires des anti-TNFα 85

9 Combien de temps maintenir le traitement par anti-TNFα ? 87

10 Coût du traitement 87

11 Place des autres biothérapies dans le traitement des uvéites non infectieuses 88

12 Limites de l'étude 89

13 Perspectives 90

CONCLUSION……..93

BIBLIOGRAPHIE……..94

SERMENT D'HIPPOCRATE……..98

ANNEXES……..99

ARTICLE ET RESUME EN ANGLAIS……102

ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BCR	B cell receptor
CA	Chambre antérieure
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
EMM	Epaisseur maculaire moyenne (des 1 mm centraux)
IL	Interleukine
IFN	Interféron
IRBP	Interphotoreceptor retinol-binding protein
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVT	Injection intra-vitréenne
Fc	Fragment cristallisable
LogMAR	Logarithme en base 10 de l'angle de résolution minimum
MAVAC	Meilleure acuité visuelle corrigée
MTX	Méthotrexate
NK	Natural Killer
NO	Monoxyde d'azote
RDV	Rendez-vous
RNFL	Retinal nerve fiber layer
TCR	T cell receptor
TGF	Transforming growth factor
TLR	Toll-like receptor
TNFα	Tumor necrosis factor alpha
UAA	Uvéite antérieure aigue
UAE	Uvéite auto-immune expérimentale
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites……..18
Tableau 2 : Signes cliniques des uvéites……..19
Tableau 3 : Etiologies des uvéites non infectieuses…….....21
Tableau 4 : Dosage et mode d'administration des différents anti-TNFα……32
Tableau 5 : Indications reconnues des anti-TNFα dans l'AMM…….....33
Tableau 6 : Tableau récapitulant les étiologies et les présentations anatomiques des uvéites.49
Tableau 7 : Tableau récapitulant l'anti-TNFα utilisé et les thérapeutiques orales et locales avant introduction des anti-TNFα……50
Tableau 8 : Evolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα…….61
Tableau 9 : Evolution de l'œdème maculaire en fonction de l'anti-TNFα utilisé……63
Tableau 10 : Evolution de l'œdème maculaire en fonction de l'étiologie de l'uvéite……..64
Tableau 11 : Evolution de l'acuité visuelle sous anti-TNFα……65
Tableau 12 : Evolution de l'acuité visuelle en fonction de l'anti-TNFα utilisé……...67
Tableau 13 : Evolution de l'acuité visuelle en fonction de l'étiologie de l'uvéite……...68
Tableau 14 : Evolution de la corticothérapie systémique…….69
Tableau 15 : Evolution de la corticothérapie locale…….70
Tableau 16 : Coût des différents traitements utilisés pour contrôler l'inflammation oculaire.72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification anatomique des uvéites……..17
Figure 2 : Précipités rétro-descemétiques visibles à la lampe à fente 19
Figure 3 : Œdème maculaire cystoïde volumineux visible en Optical Coherence Tomography - OCT – Patient n°9 20
Figure 4 : Vascularites – Patient n°10 20
Figure 5 : Place du TNFα dans les uvéites 29
Figure 6 : Structure moléculaire des différents anti-TNFα 31
Figure 7 : Place des anti-TNFα dans le panel thérapeutique des uvéites non infectieuses 38
Figure 8 : « Macular cube » sur OCT Cirrus – Patient n°8 41
Figure 9 : Analyse de l'épaisseur moyenne RNFL – Patient n°9 41
Figure 10 : Œil droit du patient n°11 un mois avant traitement par anti-TNFα 54
Figure 11 : Œil droit du patient n°11 trois mois après traitement par anti-TNFα 54
Figure 12 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée 59
Figure 13 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'anti-TNFα utilisé 60
Figure 14 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'étiologie de l'uvéite 60
Figure 15 : Patient n°8 avant traitement par anti-TNFα et après 3 mois d'anti-TNFα 61
Figure 16 : Patient n°2 avant traitement par anti-TNFα et après 3 mois d'anti-TNFα 62
Figure 17 : Pourcentage d'amélioration de l'acuité visuelle sous anti-TNFα 66

Partie 1 : INTRODUCTION

1 Notions fondamentales sur les uvéites

1.1 Définition

L'uvée est la partie intermédiaire, pigmentaire et vasculaire de l'œil, comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde.

L'uvéite est une inflammation du tractus uvéal. L'inflammation de la rétine et de la papille sont habituellement inclues dans les uvéites.

1.2 Classification anatomique des uvéites

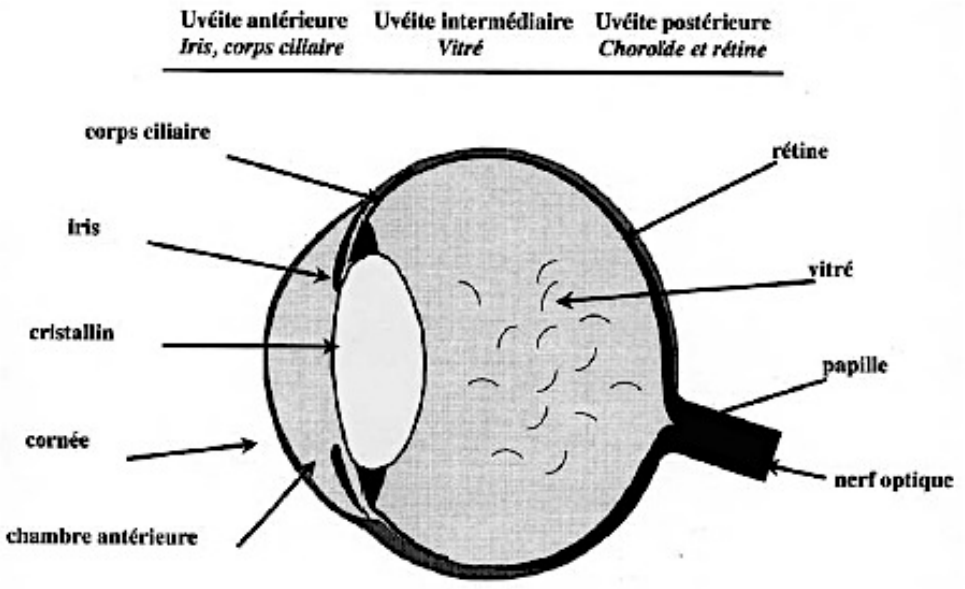


Figure 1 : Classification anatomique des uvéites

La classification anatomique des uvéites est basée sur la localisation initiale de l'inflammation intra-oculaire, sans tenir compte du siège des complications(1) (Table 1).

Type	**Site initial de l'inflammation**	**Inclus**
Antérieur	Chambre antérieure (CA)	Iritis Iridocyclite Cyclite antérieure
Intermédiaire	Vitré	Pars Planite Hyalite Cyclite postérieure
Postérieure	Rétine ou choroïde	Choroïdite focale, multifocale, diffuse Choriorétinite Rétinochoroïdite Rétinite Neurorétinite

Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites

1.3 Signes cliniques des uvéites

Paupières et peau	**Pression intra-oculaire**
Vitiligo, nodules	Hypotonie, glaucome secondaire
Conjonctive	**Vitré**
Hyperhémie périlimbique ou diffuse, nodules	Cellules inflammatoires
Endothélium cornéen	**Pars plana**
Précipités rétro-cornéens, fibrine	Banquise
Chambre antérieure/postérieure	**Rétine**
Cellules en CA, Flare (Tyndall protéique en CA), cellules du vitré, Tyndall du vitré	Cellules inflammatoires, vascularites, œdème maculaire, membrane épi-rétinienne
Iris	**Choroïde**
Nodules, synéchies postérieures, atrophie, hétérochromie	Infiltrats inflammatoires, atrophie, néovascularisation
Angle irido-cornéen	**Nerf optique**
Synéchies antérieures, nodules, vascularisation	Œdème (non spécifique), néovascularisation

Tableau 2: Signes cliniques des uvéites

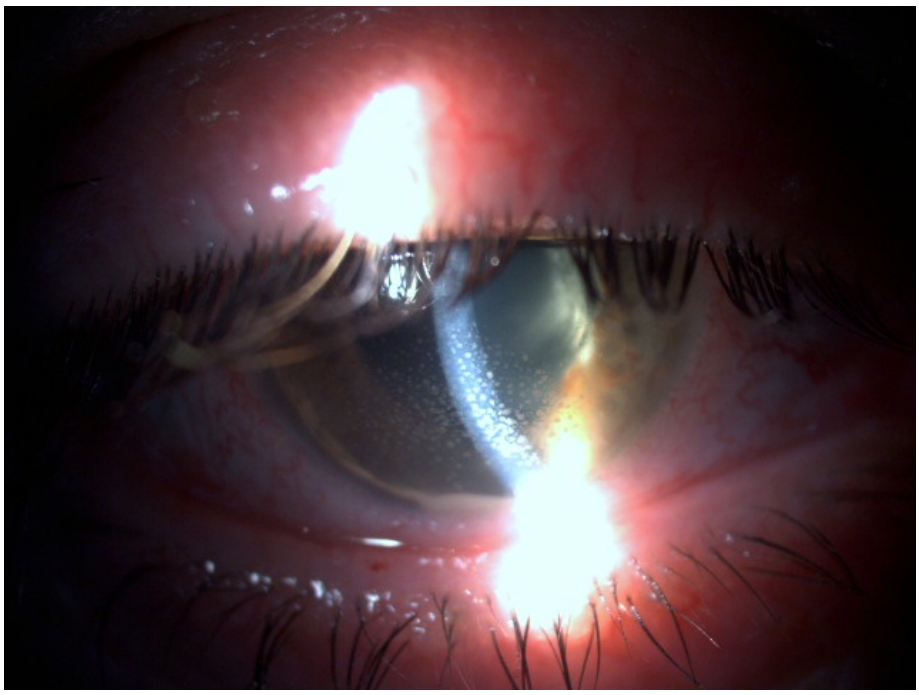


Figure 2 : Précipités rétro-descemétiques visibles à la lampe à fente

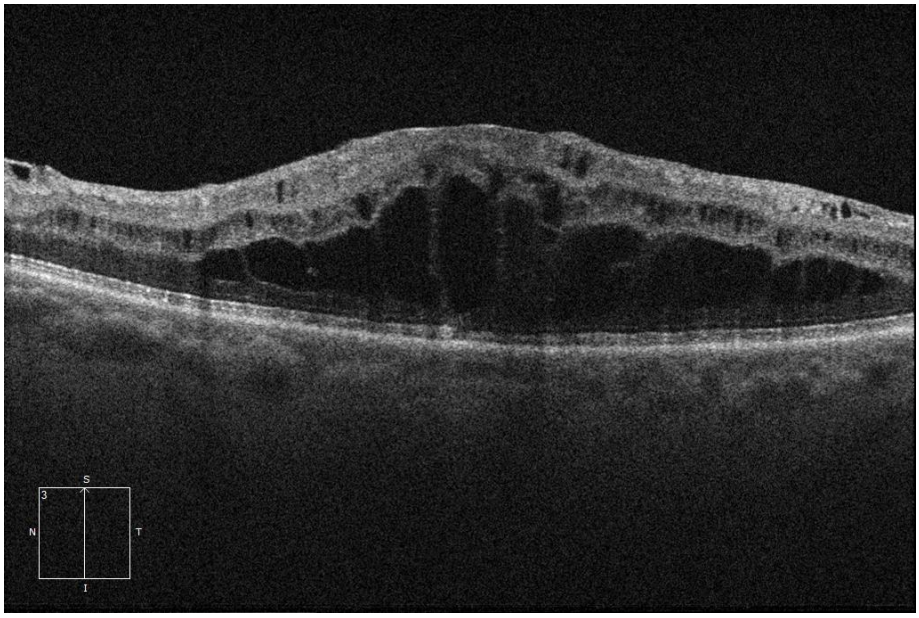


Figure 3 : Œdème maculaire cystoïde volumineux visible en Optical Coherence Tomography - OCT (Cirrus Zeiss Meditec, Dublin, CA) – Patient n°9

L'œdème maculaire est un épaississement de la rétine maculaire. Dans les uvéites, l'œdème maculaire est principalement expliqué par une rupture de la barrière hémato-rétinienne, entraînée par la sécrétion intraoculaire importante de médiateurs inflammatoires(2).

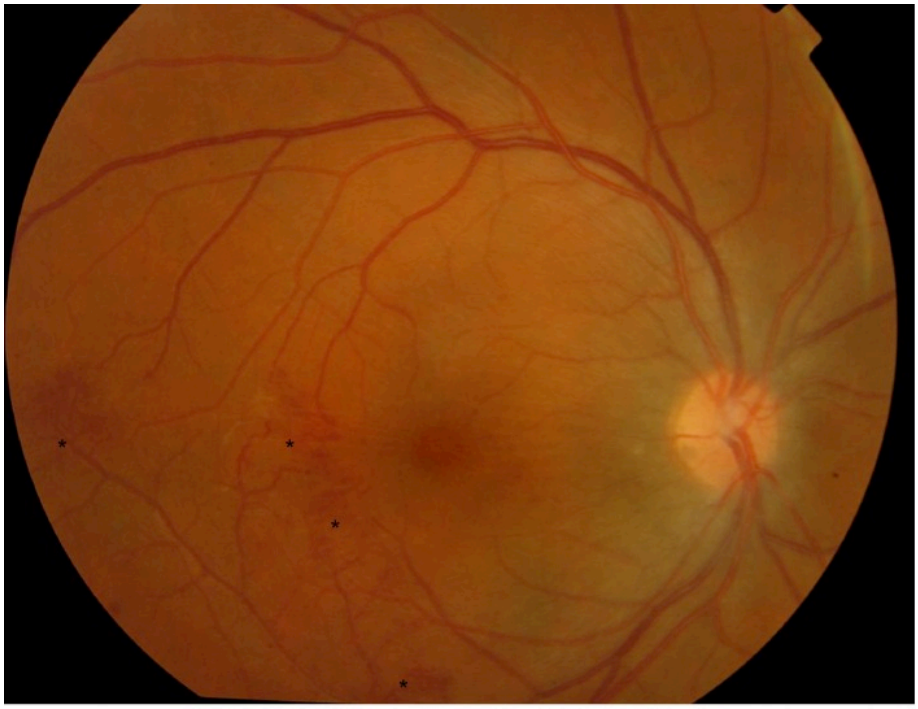


Figure 4 : Vascularites (*) – Patient n°10 (rétinophotographie Topcon TRCNW6S, Tokyo, Japon)

1.4 Etiologies des uvéites non infectieuses

Dysimmunité systémique
Sarcoïdose
Behçet
Sclérose en plaques
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)
Collagénoses : lupus, sclérodermie
Angéites nécrosantes : Wegener, périartérite noueuse
Artérites systémiques : Takayashu, syndrome de Susac
Dysimmunité oculaire
Birdshot
Tumeurs
Lymphome intra-oculaire, primitif oculocérébral non hodgkinien, métastases, syndrome paranéoplasique
Idiopathiques

Tableau 3 : Etiologies des uvéites non infectieuses

1.5 Epidémiologie des uvéites non infectieuses

Les uvéites non infectieuses sont à l'origine de 10 à 15% des causes de cécité totale dans les pays développés, et la cinquième cause de cécité chez les patients d'âge moyen(3). Elles peuvent survenir à tout âge, avec un pic de fréquence entre 20 et 50 ans.

Dans les pays occidentaux, l'incidence des uvéites serait de 17 à 52 cas/100 000 habitants/an et la prévalence de 38 à 200 cas/100 000 habitants(4).

2 Immunologie

2.1 Bases d'immunologie générale

La défense de l'organisme est assurée par deux mécanismes : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée correspond à des réactions immunitaires qui fonctionnent sans contact préalable et spécifique avec un antigène (Ag) ; c'est la première ligne de défense de l'organisme. L'immunité adaptative est la seconde ligne de défense et fait intervenir la coopération entre les lymphocytes B et T.

En ce qui concerne l'œil, le système immunitaire fonctionne différemment au niveau de la surface oculaire et en intra-oculaire. Au niveau de la surface oculaire, l'immunité innée joue un rôle primordial, alors qu'au niveau du compartiment intra-oculaire c'est l'immunité adaptative qui est essentielle.

2.1.1 Immunité innée

L'immunité innée constitue le premier rempart contre les infections, et est composée de barrières physiques, chimiques et enzymatiques. Si une de ces barrières est franchie, des mécanismes cellulaires interviennent et aboutissent à une réaction inflammatoire.

Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules recrutées après détection d'un pathogène, puis viennent les monocytes qui se différencient en macrophages dans les tissus. Les macrophages possèdent de nombreux récepteurs à leur surface (Toll-Like Receptor TLR, récepteurs Scavenger, récepteurs au complément, récepteurs aux fragments Fc des immunoglobulines), leur permettant de reconnaître les pathogènes, d'assurer leur phagocytose, de fixer les cytokines, de présenter les antigènes aux lymphocytes T spécifiques et d'interagir avec d'autres cellules immunitaires.
Les cellules dendritiques, essentielles, sont de 2 types. D'une part, les cellules dendritiques de type plasmacytoïde ($CD11c^{-}$ $CD123^{high}$) sécrètent de l'interféron alpha (IFNα) en réponse à une infection virale ou dans un contexte d'auto-immunité. D'autre part, les cellules dendritiques de type myéloïde ($CD11c^{+}$ $CD123^{low}$) sont des cellules présentatrices d'antigènes dites professionnelles car elles sont les seules à pouvoir activer les lymphocytes T

naïfs après interaction avec leurs molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).
Les cellules Natural Killer (NK), capables de lyse cellulaire, participent aussi à la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'induction de l'immunité adaptative(5).

Les cellules de l'immunité innée ont donc pour rôles :

- de détruire les pathogènes étrangers par des réactions impliquant des dérivés oxygénés et des enzymes de phagocytose
- d'initier la réponse immunitaire adaptative par la présentation des antigènes aux lymphocytes T spécifiques
- de sécréter des cytokines pro-inflammatoires ou des protéases afin d'attirer d'autres cellules, amorçant la réaction inflammatoire.

La réaction inflammatoire s'accompagne généralement d'une modification de la perméabilité vasculaire pouvant aboutir à un œdème. Différentes voies sont aussi activées en aval :

- les médiateurs lipidiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, leucotriènes…
- la sécrétion de cytokines
- le système du complément (dont le C5a, puissant inducteur de l'inflammation)
- le système kinine-bradykinine
- le système de coagulation.

2.1.2 Immunité adaptative

Il existe 2 types d'immunité adaptative (annexe 1) : l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire. La réponse immunitaire est composée de différentes phases :

- phase de reconnaissance de l'antigène (avec un rôle clé des cellules dendritiques myéloïdes qui vont capturer l'antigène et interagir avec les lymphocytes T)
- activation des lymphocytes
- phase effectrice avec expansion clonale des lymphocytes spécifiques de l'antigène
- mise en place d'une mémoire immunitaire envers l'antigène responsable.

Les 2 cellules clés de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B (immunité humorale) et les lymphocytes T (immunité à médiation cellulaire) :

- la maturation des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse. Ils portent à leur surface un récepteur (B Cell Receptor, BCR) qui correspond à un anticorps membranaire. Ces anticorps membranaires ont tous la même spécificité antigénique au sein d'un même lymphocyte B
- la maturation des lymphocytes T a quant à elle lieu dans le thymus. Ils expriment à leur surface des récepteurs (T Cell Receptor, TCR), associés à d'autres molécules de surface comme CD4 et CD8. Les lymphocytes T ne peuvent reconnaître un antigène que si ce dernier est présenté sous forme de peptide par les molécules du CMH.

Les molécules du CMH participent à la présentation antigénique. Il en existe deux grands types :

- le CMH de classe I, exprimé par la quasi totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées
- le CMH de classe II, exprimé uniquement par les cellules spécialisées dans la présentation antigénique (dont les macrophages et les cellules dendritiques myéloïdes).

Il existe trois sous-populations de lymphocytes T : les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes T cytotoxiques, et les lymphocytes T régulateurs :

- lorsqu'un lymphocyte T auxiliaire CD4+ reconnaît un antigène associé à une molécule du CMH-II, il prolifère et se différencie en cellule effectrice capable d'aider à l'activité d'autres cellules telles que les lymphocytes B, les lymphocytes T cytotoxiques, les macrophages… Il peut aussi se différencier en cellule mémoire.
  Il existe différents sous-types de lymphocytes T auxiliaires :
  - les cellules Th1 produisent l'interféron gamma (IFNγ), l'IL-2, l'IL-6, l'IL-12 et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα)
  - les cellules Th2 produisent l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10
  - les cellules Th17, de découverte plus récente, produisent l'IL-17, l'IL-6, l'IL-21, l'IL-22 et le TNFα.

- lorsqu'un lymphocyte T cytotoxique CD8+ reconnaît un antigène associé à une molécule du CMH-1, il prolifère et se différencie en cellule effectrice ou en cellule mémoire. Il a pour fonction de surveiller les cellules de l'organisme et d'éliminer celles qui présentent des antigènes étrangers associés aux molécules du CMH-1 (cellules infectées par des virus, cellules tumorales, cellules provenant d'une greffe d'un tissu étranger)
- les lymphocytes T régulateurs sont, quant à eux, une sous-population de lymphocytes T CD4+ ayant la propriété d'inhiber la prolifération de cellules T effectrices telles que les cellules Th1 et Th2. Ils participent à la tolérance immunitaire(5).

Concernant les lymphocytes B, le premier contact avec un antigène naïf via leur récepteur membranaire (BCR) au niveau des ganglions lymphatiques entraîne une division rapide de la cellule, se différenciant en cellules effectrices (plasmocytes) ou en cellules B mémoires.

2.2 Immunologie oculaire

L'œil est un site immunologiquement privilégié(4)(5). Le privilège immunitaire fait référence à un site anatomique chez un hôte immunocompétent au sein duquel la réponse immunitaire est particulière ; il permet de limiter les réponses immunes qui aboutissent à l'inflammation. En comparaison avec des sites conventionnels, le privilège immunitaire permet par exemple le maintien d'une greffe de tissu étranger sans signe de rejet. L'œil fait partie des organes immunologiquement privilégiés, tout comme le cerveau, les gonades et l'utérus.

Le privilège immunitaire oculaire est ainsi un phénomène complexe lié à plusieurs éléments.

2.2.1 Séquestration des antigènes rétiniens

La séquestration des antigènes rétiniens est un phénomène passif assuré par l'existence d'une barrière hémato-oculaire, constituée par l'épithélium pigmentaire de la rétine et les cellules endothéliales vasculaires rétiniennes. Cette barrière limite l'entrée et la sortie de grosses molécules telles que les protéines. De plus, le drainage des fluides intra-oculaires s'effectue vers le sang via le trabéculum ; il n'existe pas de drainage lymphatique des structures internes de l'œil.

2.2.2 Immunosuppression locale

Les lymphocytes, les cellules NK, les macrophages et les polynucléaires qui infiltrent l'œil pénètrent dans un milieu intra-oculaire qui empêche leur activation et leur fonction :

- la présence de cellules présentatrices d'antigènes promotrices de tolérance au niveau de l'iris, de la choroïde, du corps ciliaire et de la cornée ainsi que l'expression limitée des molécules du CMH I et II sur les cellules présentatrices d'antigènes oculaires diminuent les possibilités de générer une réponse immunitaire
- des mécanismes d'inhibition par contact direct existent entre les lymphocytes infiltrant l'œil et les cellules résidentes des tissus oculaires (cellules gliales de Müller rétiniennes, cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, cellules de l'iris et du corps ciliaire, cellules de l'endothélium cornéen)
- des molécules immunosuppressives sont produites localement par les fluides oculaires, telles que le cortisol, les facteurs solubles tels que le Transforming Growth Factor bêta (TGFβ) et l'alpha-Mélanocyte-Stimulating-Hormone, et les molécules membranaires tels que Fas Ligand.

2.2.3 Immunosuppression systémique

La présentation des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes dans la chambre antérieure de l'œil induit une déviation immune systémique, appelée Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID). Les cellules présentatrices d'antigènes au niveau de l'humeur aqueuse migrent jusqu'à la rate, où elles induisent la différenciation des lymphocytes T régulateurs, qui suppriment l'inflammation induite par les lymphocytes Th1 et Th2.

Il existe un phénomène similaire au niveau du segment postérieur (Vitreous Cavity-Associated Immune Deviation ou VCAID). Les macrophages rétiniens chargés d'antigènes migrent depuis le vitré vers la rate et induisent une tolérance systémique.

2.3 L'uvéite auto-immune expérimentale (UAE)

Afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des uvéites d'origine non infectieuse et dans le but de tester de nouveaux traitements, des modèles d'uvéites expérimentales ont été créés, dont le principal est l'uvéite auto-immune expérimentale induite par antigènes rétiniens (sur des rats ou des souris).

L'UAE est un modèle animal d'uvéite postérieure : il s'agit d'une maladie auto-immune dirigée contre une ou des protéines des photorécepteurs, médiée par les lymphocytes Th1 et Th17 et modulée négativement par les lymphocytes T régulateurs(6). Les protéines rétiniennes purifiées utilisées sont le plus souvent l'antigène S rétinien et l'Interphotoreceptor Retinol-Binding Protein (IRBP), qui sont des constituants majeurs des photorécepteurs. D'autres molécules comme la recoverine, la phosducine et la rhodopsine peuvent être utilisées.
Après immunisation par administration de l'antigène S ou d'IRBP, une inflammation oculaire et une réponse immune spécifique sont stimulées, et surviennent 12 à 16 jours après l'immunisation(7).

L'UAE est un modèle de maladie auto-immune spécifique d'organe médiée par les lymphocytes T CD4+ spécifiques de différents auto-antigènes rétiniens. Les lymphocytes T activés en périphérie réagissent avec l'auto-antigène présent dans l'œil et prolifèrent *in situ*. Les cytokines sécrétées par les lymphocytes T attirent les macrophages dans les sites oculaires. De plus, la circulation des lymphocytes T activés induit des changements sur les veinules rétiniennes, permettant une rupture transitoire de la barrière hémato-rétinienne. Parallèlement, en intra-oculaire, les macrophages et les cellules gliales de Müller sont activés et produisent aussi des cytokines (dont le TNFα), des chimiokines inflammatoires et des molécules neurotoxiques (principalement le monoxyde d'azote, NO). Les chimiokines inflammatoires jouent un rôle clé dans l'attraction des autres cellules inflammatoires et participent également à la rupture de la barrière hémato-rétinienne(4).

En périphérie, les cellules dendritiques et les cellules T activées vont produire l'IL-12, qui oriente les lymphocytes T effecteurs CD4+ vers un profil Th1. L'IL-23 (nouveau membre de la famille de l'IL-12) est lui responsable de la génération de cellules effectrices Th17,

uvéitogènes, pendant la période précoce de la maladie. Les deux voies effectrices de l'UAE sont donc IL-12/Th1 et IL-23/Th17(4).

Aussi bien dans l'uvéite de l'homme que dans l'UAE du rat ou de la souris, les macrophages intraoculaires et les lymphocytes T uvéitogènes (tous les deux sécréteurs de TNFα) sont les principales cellules responsables de la perte des photorécepteurs et des destructions des tissus.

2.4 Rôle du TNFα dans les uvéites

Le TNFα est une cytokine qui a été découverte en 1975(8). C'est un acteur essentiel de la cascade des cytokines pro-inflammatoires. Il est produit principalement par les lymphocytes T auxiliaires, les monocytes et les macrophages activés, mais aussi par les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales. Le TNFα joue un rôle fondamental dans la défense anti-infectieuse.

Le TNFα stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation, l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et induit la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires et de NO par les macrophages(4).

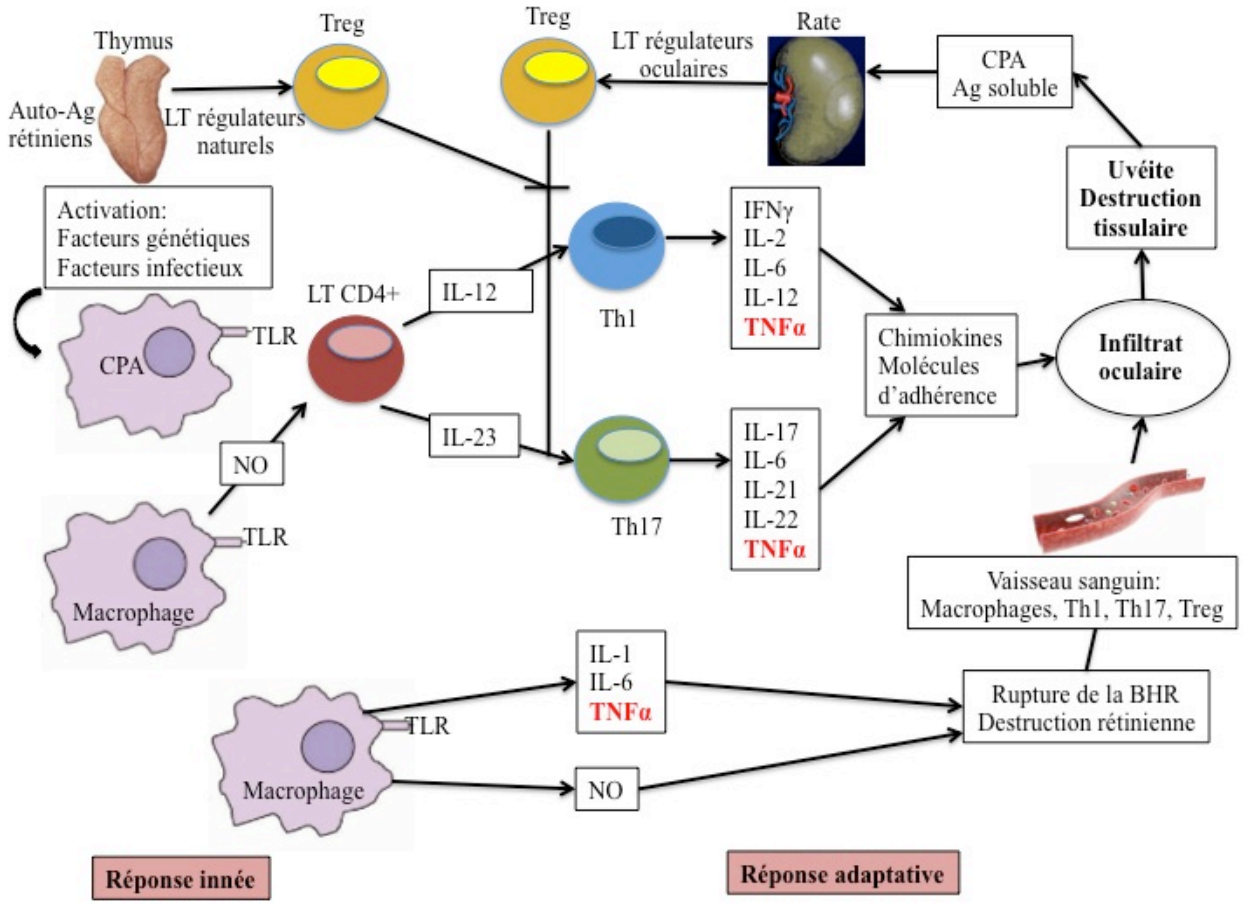
Le TNFα est d'abord produit comme une molécule de surface membranaire de 26 kDa (TNFα membranaire), puis peut devenir soluble (17 kDa) après clivage protéolytique au niveau membranaire (TNFα soluble). Le TNFα exerce ses effets après liaison à 2 récepteurs différents : le TNFR1 (exprimé par toutes les cellules nucléées) et le TNFR2 (présent sur les lymphocytes, les cellules endothéliales). Le TNFα soluble se lie surtout au TNFR1, alors que le TNFα membranaire se lie préférentiellement au TNFR2. Le TNFR1 contient un domaine de mort cellulaire ; son activation entraîne donc l'apoptose. Les TNFR 1 et 2 sont exprimés dans l'œil par les cellules épithéliales pigmentaires de l'iris, des corps ciliaires et de la rétine.

Les taux de TNFα dans l'humeur aqueuse sont élevés dans les modèles animaux d'uvéite (tels que l'UAE)(9), et l'injection intra-oculaire de TNFα chez les souris induit une rupture de la barrière hémato-rétinienne(10). Des taux élevés de TNFα et de récepteurs au TNFα ont également été observés chez des patients présentant une uvéite(11). Il a aussi été démontré

que la neutralisation du TNFα dans les UAE diminuait l'activation macrophagique et la production de NO, et permettait ainsi de réduire les lésions rétiniennes(12). L'UAE a donc été essentielle pour comprendre le rôle du TNFα dans l'inflammation oculaire(13).

De plus, des études cliniques ont montré que le TNFα régulait le taux de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans l'œil et contribuait à son augmentation : le TNFα est donc associé à l'apparition d'œdème maculaire et de néovascularisation choroïdienne(14).

Le TNFα joue un rôle dans tous les types d'uvéites : dans les uvéites granulomateuses faisant intervenir les macrophages (sarcoïdose, VKH, uvéites infectieuses comme la tuberculose ou la syphilis) de même que dans les uvéites faisant intervenir les polynucléaires neutrophiles et basophiles (HLA-B27+, maladie de Behçet…).



CPA : Cellule présentatrice d'antigène ; LT : Lymphocyte T ; Treg : Lymphocyte T régulateur

Figure 5 : Place du TNFα dans les uvéites (d'après C. Terrada, cours d'immunologie oculaire, Diplôme Universitaire Imagerie et Pathologies rétiniennes, Paris Lariboisière).

3 Les anti-TNFα

3.1 Les différents anti-TNFα

Il existe à ce jour cinq anti-TNFα disponibles :

- l'Infliximab (Remicade®)
- l'Adalimumab (Humira®)
- l'Etanercept (Enbrel®)
- le Certolizumab pegol (Cimzia®)
- le Golimumab (Simponi®)

Les deux premiers sont actuellement ceux utilisés pour le traitement des uvéites non infectieuses. Les deux derniers sont de découverte plus récente, mais on recense néanmoins quelques études rétrospectives sur l'efficacité du Golimumab dans le traitement des uvéites(15)(16)(17)(18), de même que pour le Certolizumab pegol(19).
L'utilisation de l'Etanercept dans le traitement des uvéites non infectieuses n'est en revanche pas conseillée : en effet, le traitement peut lui-même conduire au développement d'uvéites(20). De plus, une infériorité du traitement en comparaison avec l'Infliximab et l'Adalimumab a clairement été démontrée dans le traitement de l'inflammation oculaire (21).

3.2 Mécanisme d'action

L'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris de type immunoglobuline G1 dirigé contre le TNFα lui-même. Il forme des complexes stables à forte affinité avec le TNFα membranaire et soluble, empêchant ainsi la liaison à ses récepteurs.

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé dirigé contre le TNFα lui-même en se liant spécifiquement à lui. Il module également les réponses biologiques induites ou régulées par le TNFα, comprenant les variations des taux de molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes.

L'Etanercept est une molécule hybride, composée du récepteur TNFR2 couplé au fragment cristallisable (Fc) d'une immunoglobuline G1 humaine. Le TNFR2 va piéger le TNFα circulant et l'empêcher d'atteindre ses récepteurs membranaires.

Le Golimumab est un anticorps monoclonal totalement humain de type immunoglobuline G1 κ dirigé contre le TNFα lui-même. Il forme des complexes stables à forte affinité avec le TNFα membranaire et soluble, empêchant ainsi la liaison à ses récepteurs.

Le Certolizumab pégol est un fragment Fab' d'anticorps humanisé (dérivé de la souris) et ne contient pas la région du fragment Fc normalement présente dans un anticorps complet. *In vitro*, il ne fixe donc pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. Il n'induit *in vitro* ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes périphériques, ni dégranulation des neutrophiles.

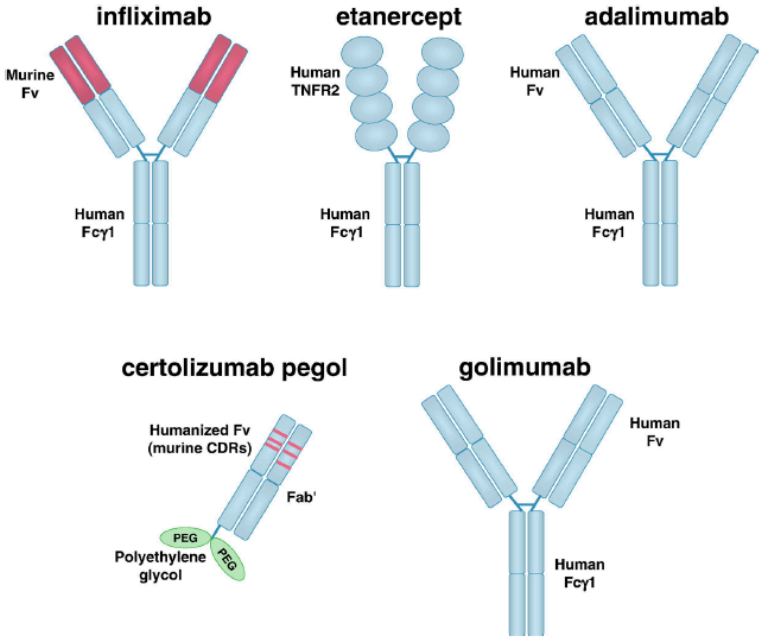


Figure 6: Structure moléculaire des différents anti-TNFα

3.3 Dosage, demi-vie et mode d'administration

	Infliximab	**Adalimumab**	**Etanercept**	**Golimumab**	**Certolizumab**
Dosage	5 mg/kg	40 mg	25 ou 50 mg	100 mg	200 mg
Demi-vie	8 à 10 jours	14 jours	4 jours	12 à 15 jours	14 jours
Voie d'administration	Intra-veineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Protocole d'administration	S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines	Tous les 15 jours	25 mg en 2 injections par semaine ou 50 mg en 1 injection par semaine	Tous les mois	400 mg à S0, S2, S4 puis 200 mg tous les 15 jours

S : semaine

Tableau 4: Dosage et mode d'administration des différents anti-TNFα

Il existe quelques études ayant testé l'efficacité de l'Infliximab et l'Adalimumab par voie intra-vitréenne dans les uvéites non infectieuses, avec des résultats prometteurs que nous verrons par la suite.

3.4 Indications reconnues dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Certolizumab
-Maladie de Crohn -Rectocolite hémorragique -Polyarthrite rhumatoïde -Spondylarthrite ankylosante -Psoriasis -Rhumatisme psoriasique	-Maladie de Crohn -Rectocolite hémorragique -Polyarthrite rhumatoïde -Spondylarthrite ankylosante -Psoriasis -Rhumatisme psoriasique -Arthrite juvénile idiopathique	-Polyarthrite rhumatoïde -Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire -Spondylarthrite ankylosante -Rhumatisme psoriasique	-Polyarthrite rhumatoïde en combinaison avec le Methotrexate -Rhumatisme psoriasique -Spondylarthrite ankylosante -Rectocolite hémorragique	-Maladie de Crohn -Polyarthrite rhumatoïde -Rhumatisme psoriasique -Spondylarthrite ankylosante

Tableau 5: Indications reconnues des anti-TNFα dans l'AMM

Les anti-TNFα n'ont donc pas l'AMM pour le traitement des uvéites non infectieuses.

Selon la Haute Autorité de Santé, l'Infliximab et l'Adalimumab peuvent cependant être prescrits pour « une situation temporairement acceptable » devant « une uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ».

3.5 Principaux effets secondaires des anti-TNFα

3.5.1 Infections

Les principales contre-indications des anti-TNFα sont d'ordre infectieux, puisque le TNFα joue un rôle primordial dans la défense anti-infectieuse. Les infections évolutives, les infections sévères et/ou récidivantes sont donc les contre-indications les plus importantes des anti-TNFα.

3.5.1.1 Tuberculose

Le risque de développer ou de réactiver une tuberculose est spécifique des anti-TNFα. En effet, c'est avec l'utilisation à large échelle de ces molécules dans les rhumatismes inflammatoires que de nombreux cas de réactivation de tuberculose latente ont été observés. Ainsi, les recommandations (Afssaps 2002) spécifient que le bilan pré-thérapeutique doit comporter une radiographie pulmonaire ainsi qu'une intradermoréaction à 5 UI (Unité Internationale) de tuberculine ou un test in vitro Quantiféron gold® ou T-Spot-TB®.
Devant une tuberculose latente et avant d'instaurer un traitement par anti-TNFα, il est nécessaire de mettre en route une chimioprophylaxie antituberculeuse (Rifampicine et Isoniazide pendant trois mois, Isoniazide seul pendant neuf mois, ou Rifampicine et Pyrazinamide pendant deux mois).

3.5.1.2 Autres infections bactériennes

Une méta-analyse a montré une fréquence accrue d'infections graves chez les patients traités par anti-TNFα, avec un risque relatif d'au moins 2 par rapport aux groupes contrôles(22). Il convient d'être vigilant vis-à-vis de certaines infections comme par exemple la listériose, l'histoplasmose…

3.5.1.3 Infections virales chroniques

Une réactivation virale B est possible, mais elle entraîne rarement une aggravation de la pathologie hépatique sous-jacente(23). Chez les porteurs du virus de l'hépatite B, une discussion préalable avec l'hépatologue avant d'instaurer un traitement par anti-TNFα est indispensable. Un suivi régulier du bilan hépatique chez les patients infectés chroniques tout au long du traitement est nécessaire. Chez les patients qui développent une réactivation du virus de l'hépatite B, l'anti-TNFα doit être immédiatement arrêté.

Concernant l'hépatite C, il ne semble pas y avoir de risque de réactivation de l'infection chez les sujets infectés chroniques, ni de perturbation du bilan hépatique sous anti-TNFα(23).

Pour le VIH, peu de données sont disponibles(24), mais si l'infection est contrôlée, un traitement par anti-TNFα peut être initié.

3.5.2 Réactions au site de l'injection

Les réactions cutanées au site d'injection sont habituellement bénignes et se voient avec les anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée. Elles surviennent surtout au cours du premier mois de traitement. La majorité de ces réactions ne nécessite aucun traitement.

3.5.3 Manifestations d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité ne se voient quasi exclusivement qu'avec l'Infliximab, administré par voie intraveineuse :

- hypersensibilité immédiate (pendant la perfusion ou dans les deux heures qui suivent). Elle touche environ 20% des patients et se manifeste par des céphalées, hyperthermie, frissons, nausées, manifestations urticariennes, douleurs thoraciques. De véritables réactions anaphylactiques sévères peuvent survenir (moins de 1% des cas).
- hypersensibilité retardée (2% des patients). Elle survient entre 3 et 12 jours après la perfusion et se manifeste par des myalgies et/ou des arthralgies, accompagnées de fièvre, rash, œdème de la face ou des mains, urticaire, céphalées.

3.5.4 Anticorps anti-nucléaires et lupus induit

L'induction d'anticorps anti-nucléaires a été rapportée avec tous les anti-TNFα, mais les cas de lupus induit manifestes cliniquement sont exceptionnels(25).

3.5.5 Atteintes neurologiques démyélinisantes

Les anti-TNFα ont été associés à de rares cas de névrites optiques, de convulsions et d'apparition *de novo* ou de nouvelles poussées d'atteintes démyélinisantes centrales(26). En cas d'apparition de symptômes évocateurs de maladie démyélinisante, il est recommandé d'arrêter le traitement par anti-TNFα. De plus, les anti-TNFα sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel ou familial de pathologie démyélinisante.

3.5.6 Néoplasies et lymphomes

Le TNFα est impliqué dans la défense anti-tumorale :

- concernant les tumeurs solides (notamment le mélanome(27)), il semble que le risque ne soit que peu ou pas augmenté sous anti-TNFα
- en revanche, le risque de lymphome semble plus élevé chez les patients traités par anti-TNFα(28).

Chez les patients ayant un antécédent néoplasique de moins de cinq ans, il convient de ne pas instaurer un traitement par anti-TNFα.

3.5.7 Manifestations paradoxales (exacerbation de la maladie sous-jacente) et uvéites survenant ou s'aggravant sous anti-TNFα

Des manifestations comportant des aggravations de psoriasis, un déclenchement de vascularites cutanées, l'apparition de nodules rhumatoïdes ou de granulomatoses systémiques ont été rapportées chez des patients traités par anti-TNFα, de même que des uvéites déclenchées ou aggravées de manière paradoxale, principalement sous Etanercept(20)(29).

De ce fait, pour le traitement des uvéites non infectieuses, l'Infliximab et l'Adalimumab sont préférables. Si une uvéite apparaît ou s'aggrave sous ces deux traitements, et si ces derniers semblent en être responsables, il convient d'effectuer un changement de classe thérapeutique (Tocilizumab, Rituximab…).

3.5.8 Insuffisance cardiaque

Les résultats d'un essai thérapeutique randomisé contrôlé évaluant l'Infliximab contre placebo dans l'insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (grade III ou IV de la classification de la New York Heart Association NYHA) ont révélé une augmentation significative de la mortalité dans le groupe traité par anti-TNFα. Néanmoins, l'Infliximab était administré à fortes doses (10 mg/kg)(30).

Les anti-TNFα sont donc contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance cardiaque grade III ou IV mais il convient d'être prudent chez tous les insuffisants cardiaques.

3.5.9 Anomalies biologiques

Une augmentation des enzymes transaminases (ALAT surtout) est possible, habituellement transitoire et résolutive même en poursuivant le traitement.

4 Place des anti-TNFα dans le panel thérapeutique des uvéites non infectieuses

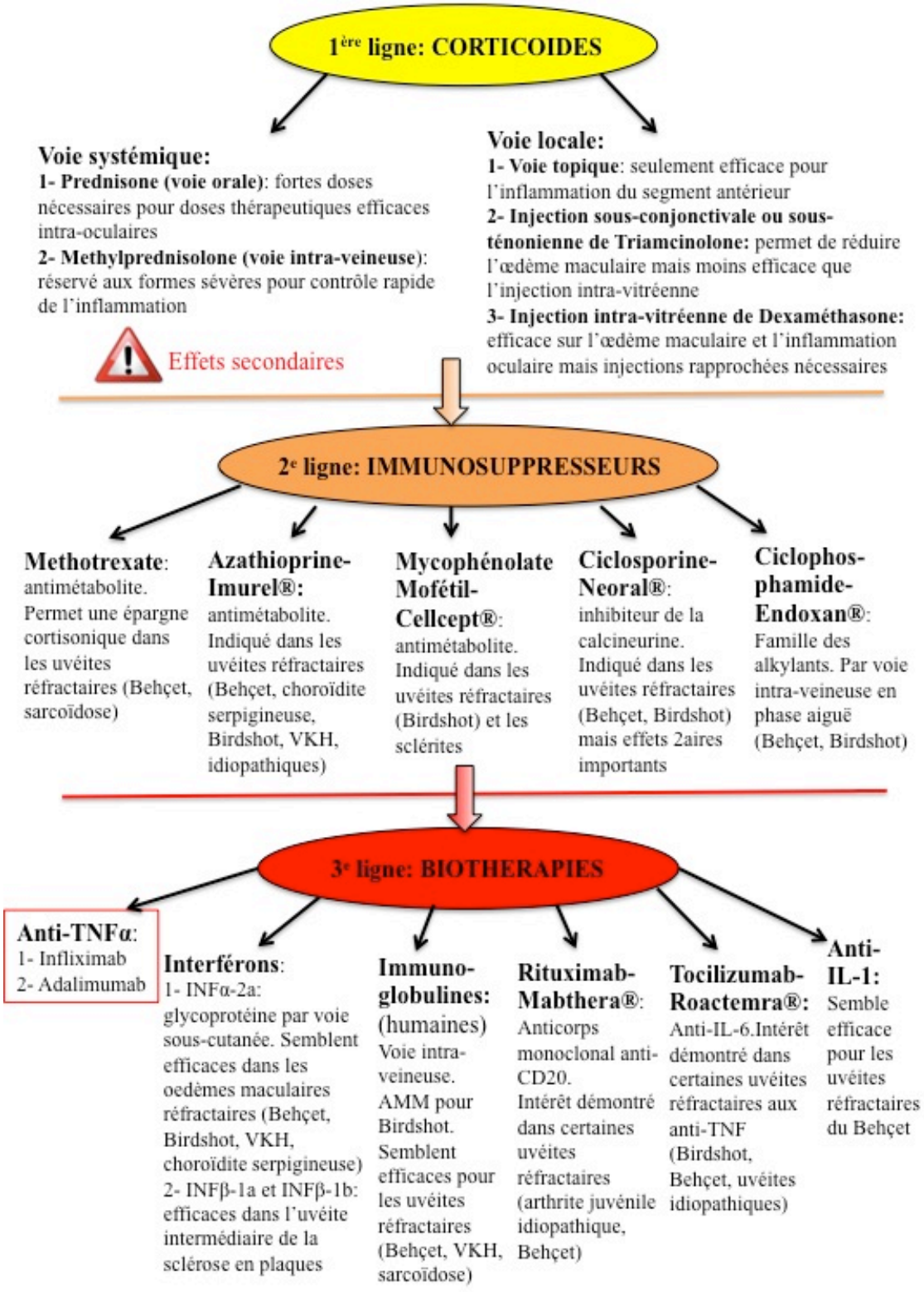


Figure 7 : Place des anti-TNFα dans le panel thérapeutique des uvéites non infectieuses

Les corticoïdes représentent le traitement de première ligne des uvéites non infectieuses depuis leur introduction dans les années 1950. Cependant, les corticoïdes seuls ne sont parfois pas suffisants. Certaines maladies, comme la maladie de Behçet, deviennent souvent cortico-résistantes. De plus, le traitement par corticoïdes à long terme possède de nombreux effets secondaires (avec, entre autres, prise de poids et obésité facio-tronculaire, diabète cortico-induit, ostéoporose, hypercholestérolémie...).

Ainsi, en cas de cortico-dépendance, de cortico-résistance ou d'échec des traitements locaux, le traitement de deuxième ligne est représenté par les immunosuppresseurs. Ils peuvent aussi être utilisés d'emblée en cas de formes graves d'uvéites non infectieuses ou si la pathologie sous-jacente le nécessite.

Enfin, depuis les années 2000, les biothérapies se sont développées et constituent le traitement de deuxième ou troisième ligne des uvéites non infectieuses. Les essais contrôlés concernant les biothérapies sont rares, mais d'après les dernières recommandations d'experts de 2014 de Levy-Clarke et al.(31) :

- l'Infliximab et l'Adalimumab peuvent être utilisés en première intention (donc en deuxième ligne) pour le traitement des manifestations oculaires de la maladie de Behçet
- l'Infliximab et l'Adalimumab peuvent être utilisés en deuxième intention (donc en troisième ligne) pour le traitement des inflammations oculaires sévères (uvéites sévères des spondylarthropathies séronégatives, choriorétinopathie de Birdshot, sarcoïdose, panuvéites), après échec des traitements par antimétabolites ou par inhibiteurs de la calcineurine.

Partie 2 : PATIENTS ET METHODES

1 Objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du traitement par anti-TNFα chez des patients présentant une uvéite d'origine non infectieuse.

Le critère d'évaluation principal était le contrôle de l'inflammation oculaire, défini par :

- une absence de Tyndall protéique et cellulaire en chambre antérieure, évaluée à la lampe à fente
- une absence de Tyndall vitréen, évaluée au fond d'œil par biomicroscopie (lampe à fente)
- une réduction de l'œdème maculaire, en tenant compte de l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux (EMM), mesurée à l'aide de la tomographie par cohérence optique (OCT Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), et calculée automatiquement par la machine à partir du « macular cube » (figure 8)
- une absence de vascularite, évaluée au fond d'œil par biomicroscopie et contrôlée (non systématiquement) par angiographie à la fluorescéine (Spectralis Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany)
- une absence d'œdème papillaire au fond d'œil, contrôlée à l'aide de l'OCT en analysant l'épaisseur moyennes des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires (Retinal nerve fiber layer, RNFL) (figure 9).

L'intérêt de prendre un critère de jugement composite était de pouvoir apprécier l'absence d'inflammation oculaire pour tous les types et toutes les formes d'uvéites non infectieuses, en se basant sur des critères standardisés(1).
L'évaluation du critère de jugement principal s'est faite par patient et non par œil.

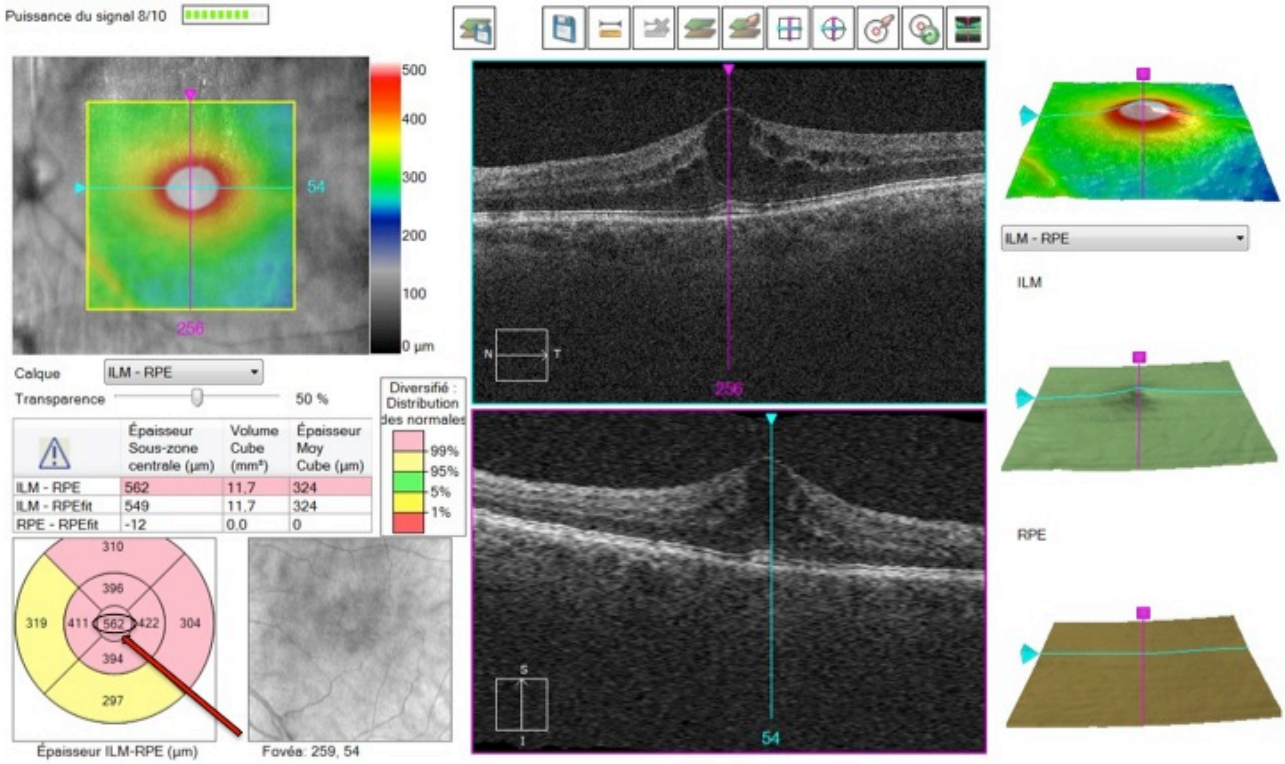


Figure 8 : « Macular cube » sur OCT Cirrus (Zeiss Meditec, Dublin, CA) avec flèche rouge pointant la valeur de l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux – Patient n°8

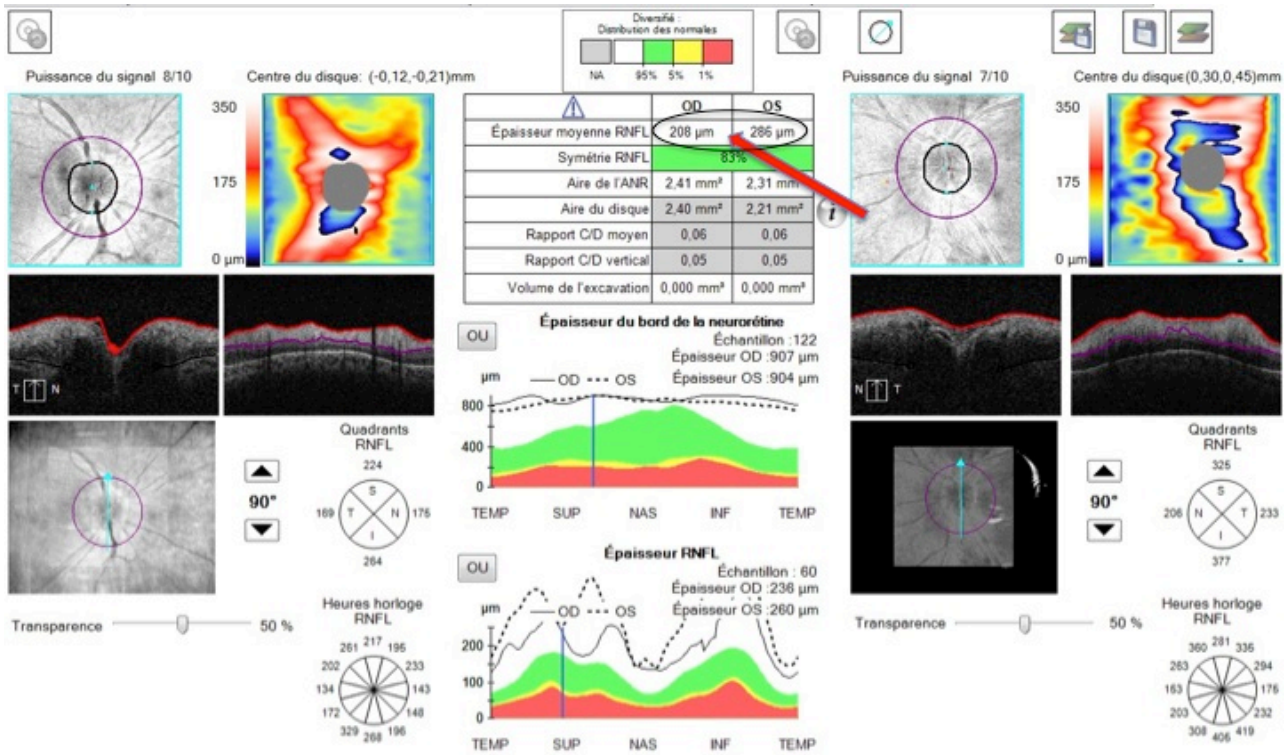


Figure 9 : Analyse de l'épaisseur moyenne RNFL (flèche rouge) sur OCT Cirrus (Zeiss Meditec, Dublin, CA) – Patient n°9. Ici, l'épaisseur moyenne RNFL est augmentée aux deux yeux, confirmant la présence d'un œdème papillaire bilatéral.

1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires permettant également de juger de l'efficacité des anti-TNFα étaient :

- l'étude précise de l'évolution de l'EMM pour les patients qui présentaient un œdème maculaire. L'œdème maculaire a été défini par une EMM ≥ 300µm (32).
- l'évaluation de l'amélioration de l'acuité visuelle de loin
- l'étude de l'évolution des thérapeutiques systémiques et locales.

Les effets indésirables ainsi que le coût du traitement par anti-TNFα ont été également étudiés.

2 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique (Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux), réalisée sur une période s'étendant du 01/01/2010 au 01/10/2015.

3 Echantillon étudié

3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients majeurs présentant une uvéite d'origine non infectieuse (quelle que soit sa présentation anatomique ou son étiologie) traitée par anti-TNFα.
Les patients devaient être suivis conjointement par le service d'ophtalmologie du Professeur Korobelnik et par le service de médecine interne du Professeur Mercié.

3.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients pour lesquels le traitement par anti-TNFα n'était pas introduit pour une inflammation oculaire non contrôlée mais pour une maladie systémique active, et les patients pour lesquels le suivi n'était pas totalement réalisé par les deux équipes citées.

4 Prise en charge standard des patients avant introduction du traitement par anti-TNFα

Le traitement par anti-TNFα était le plus souvent un traitement de troisième ligne, et était introduit lorsque le contrôle de l'inflammation oculaire n'était toujours pas obtenu.

Un bilan pré-thérapeutique était systématiquement réalisé, comportant(33) :

- un recueil des antécédents du patient (notamment avec recherche d'antécédents de cancer solide, hémopathie, lymphome, tuberculose, sclérose en plaques, neuropathie démyélinisante, infections sévères, affection pré-néoplasique, affection auto-immune systémique, pneumopathie, insuffisance cardiaque)
- un examen physique complet
- un bilan biologique avec hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, dosage des transaminases, sérologies des hépatites B, C et VIH (après accord du patient), anticorps anti-nucléaires (et si positifs anticorps anti-ADN natif), test in vitro Quantiféron gold® ou T-Spot-TB®
- une radiographie du thorax
- un contrôle et mise à jour des vaccinations, avec une vaccination systématique contre le pneumocoque si cette dernière n'avait pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

5 Recueil des données

Pour chaque patient, les données suivantes ont été relevées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux (Annexe 2).

Après étude des dossiers et en fonction des données de la littérature, nous avons déterminé 3 périodes pour lesquelles l'évaluation du critère de jugement principal était possible pour tous les patients (absence de données manquantes) :

- 3 mois ou M3
- 6 mois ou M6
- 12 mois ou M12.

5.1 Données générales

Pour chaque patient, les données générales suivantes étaient recueillies :

- les données démographiques : âge, sexe
- l'étiologie présumée ou prouvée de l'uvéite (ou uvéite non étiquetée), les antécédents généraux et ophtalmologiques
- l'anti-TNFα utilisé, la date précise d'introduction, la durée des intercures
- l'âge moyen à la première injection
- la durée de suivi.

5.2 Données ophtalmologiques

Pour chaque patient et chaque œil étaient relevés :

- la présentation anatomique de l'uvéite (antérieure, intermédiaire, postérieure ou pan-uvéite)
- l'EMM des 1 mm centraux avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12, mesurée à l'aide de l'OCT (figure 8)
- l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (RNFL) avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12, mesurée à l'aide de l'OCT (figure 9)
- la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVAC) de loin recueillie en utilisant l'échelle de Snellen et en LogMAR (Annexe 3) avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12
- la présence ou non d'une récidive de l'inflammation oculaire au cours du traitement par anti-TNFα, la date de la récidive, la forme de la récidive et le traitement de la récidive.

5.3 Données thérapeutiques

Pour chaque patient étaient recueillis :

- les traitements systémiques avant introduction du traitement par anti-TNFα (corticothérapie systémique, thérapeutiques immunosuppressives d'épargne cortisonique)
- les traitements par corticoïdes locaux avant introduction du traitement par anti-TNFα (stéroïdes topiques, corticoïdes par voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intra-vitréenne)
- les traitements systémiques sous anti-TNFα (corticothérapie systémique, autres thérapeutiques immunosuppressives)
- les traitements par corticoïdes locaux sous anti-TNFα (stéroïdes topiques, corticoïdes par voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intra-vitréenne)
- les effets secondaires et la tolérance du traitement.

6 Schéma d'administration du traitement par anti-TNFα

6.1 Infliximab (Remicade®)

Le protocole d'administration de l'Infliximab était le suivant :

- 1ère cure à la dose de 5 mg/kg par voie intra-veineuse, administrée en deux heures (semaine 0)
- 2ème cure à la même dose 15 jours après la 1ère cure (semaine 2)
- 3ème cure à la même dose 45 jours après la 1ère cure (semaine 6)
- Puis une cure toutes les 6 semaines, toujours à la dose de 5 mg/kg.

Les cures pouvaient être progressivement espacées si l'inflammation oculaire était contrôlée.

Chaque cure était réalisée en hôpital de jour. Une perfusion de Polaramine® (anti-histaminique anti-allergique) afin de prévenir toute réaction anaphylactique était systématiquement associée. De plus, un bilan biologique comprenant un hémogramme, un bilan hépatique avec transaminases et un dosage de la protéine C réactive (CRP) était systématiquement réalisé avant chaque cure. Si une anomalie était décelée, la perfusion pouvait être reportée.

6.2 Adalimumab (Humira®)

Le protocole d'administration était le suivant :

- 1 cure tous les 15 jours à la dose de 40 mg par voie sous-cutanée, à l'aide d'une seringue ou d'un stylo pré-remplis.

Une éducation thérapeutique était réalisée pour que les patients puissent s'auto-injecter le médicament à domicile. Un bilan biologique comprenant un hémogramme, un bilan hépatique avec transaminases et un dosage de la protéine C réactive (CRP) était réalisé environ tous les 3 mois.

6.3 Analyse des données

L'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel EXCEL.
Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences.
Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyennes, écart-types et extrêmes (minimum – maximum).
Afin de rendre plus aisée la lecture des résultats, une représentation en tableaux et une représentation graphique à l'aide d'histogrammes ont été réalisées.

Partie 3 : RESULTATS

1 Préambule à la lecture des résultats

Les dates retenues pour l'analyse des résultats sont :

- 3 mois après introduction de l'anti-TNFα (M3)
- 6 mois après introduction de l'anti-TNFα (M6)
- 12 mois après introduction de l'anti-TNFα (M12).

L'étude étant rétrospective, certaines données sont manquantes pour ces dates retenues, mais ne concernent pas l'évaluation du critère de jugement principal.

De plus, le traitement par anti-TNFα a du être arrêté au cours de ces 12 mois d'analyse pour certains patients, suite à des effets secondaires importants ou à une inefficacité.

Ainsi :

- l'analyse initiale portera sur 21 patients
- l'analyse à M3 portera sur 21 patients
- l'analyse à M6 portera sur 19 patients
- l'analyse à M12 portera sur 18 patients.

Ceci s'appliquera à l'analyse de tous les résultats.

Pour un aperçu sur les effets des anti-TNFα à plus long terme, nous avons réalisé une analyse au-delà de 12 mois (M>12) concernant uniquement le critère de jugement principal, qui portera sur 15 patients.

2 Description de l'échantillon

2.1 Patients inclus

Après recherche de tous les dossiers des patients suivis pour une uvéite d'origine non infectieuse et traités par anti-TNFα, 33 patients ont été sélectionnés.

Parmi ces 33 patients, 12 ont été exclus :

- 2 patients car le traitement par anti-TNFα n'avait pas été introduit pour une inflammation oculaire non contrôlée mais pour une activité de la maladie systémique
- 10 patients car le suivi n'était pas totalement réalisé dans les services du Pr Korobelnik et du Pr Mercié (avec des données de ce fait non disponibles ou non comparables).

Au total, l'étude a donc porté sur 21 patients (33 yeux).

La durée moyenne de suivi était de 31,7 mois +/- 13,10 mois (13 à 67 mois).

2.2 Données démographiques

L'échantillon comportait 10 hommes (47,6% des patients) et 11 femmes (52,4% des patients).

L'âge moyen à la première injection d'anti-TNFα était de 51,4 ans +/- 15,5 ans (22-81 ans).

2.3 Données diagnostiques

N°	Etiologie	Classification anatomique	Uni/bilatéral
6	Behçet	Panuvéite	Unilatéral
7	Behçet	Panuvéite	Bilatéral
10	Behçet	Panuvéite	Bilatéral
11	Behçet	Panuvéite	Unilatéral
14	Behçet	Uvéite intermédiaire	Unilatéral
18	Behçet	UAA	Unilatéral
20	Behçet	Uvéite postérieure	Unilatéral
1	Birdshot	Uvéite postérieure	Unilatéral
12	Birdshot	Uvéite postérieure	Bilatéral
13	Birdshot	Uvéite postérieure	Bilatéral
4	Sarcoïdose	Neurosarcoïdose	Bilatéral
8	Sarcoïdose	Panuvéite	Bilatéral
2	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
3	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
5	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
9	Idiopathique	Uvéite postérieure	Bilatéral
15	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
16	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
19	Idiopathique	Uvéite postérieure	Unilatéral
21	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
17	Ophtalmie sympathique	Panuvéite	Unilatéral

UAA : Uvéite antérieure aiguë

Tableau 6 : Tableau récapitulant les étiologies et les présentations anatomiques des uvéites

A partir de ces données, différents sous-groupes ont été créés en fonction de l'étiologie:

- les uvéites dans le cadre d'une maladie de Behçet (N=7, soit 33,3% des patients)
- les uvéites dans le cadre d'une maladie de Birdshot (N=3, soit 14,3% des patients)
- les uvéites sarcoïdosiques (N=2, soit 9,5% des patients)
- les uvéites idiopathiques et autres (N=9, soit 42,9% des patients).

2.4 Données thérapeutiques

La répartition des patients en fonction de l'anti-TNFα utilisé en première intention était la suivante :

- 13 patients (soit 61,9% de l'échantillon) étaient traités par Infliximab
- 8 patients (soit 38,1% de l'échantillon) par Adalimumab.

20 patients (soit 95,2% de l'échantillon) avaient déjà été traités par un ou plusieurs traitements oraux, insuffisants pour contrôler l'inflammation oculaire, avant l'introduction d'un anti-TNFα. Parmi ces patients, 18 (90,0% de l'échantillon) étaient sous corticothérapie (Prednisone). En plus du traitement par voie générale, 17 patients (80,9% de l'échantillon) avaient aussi besoin d'un traitement local oculaire.

N°	Anti-TNFα utilisé	Anciens traitements oraux avant introduction anti-TNF	Traitements locaux avant introduction anti-TNF
6	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP, 6 ST TRIAM
7	Adalimumab*	Prednisone, Imurel	STER TOP
10	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP
11	Infliximab*	Prednisone	-
14	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP
18	Adalimumab*	AINS, MTX	STER TOP
20	Infliximab	Prednisone	1 ST TRIAM
1	Infliximab	Neoral, Prednisone, Cellcept	2 ST TRIAM, 2 IVT DEXA
12	Infliximab	Prednisone, Cellcept	2 ST TRIAM**
13	Infliximab	Prednisone, Cellcept	-
4	Infliximab	Prednisone	-
8	Infliximab	Prednisone, MTX, Imurel	1 ST TRIAM**
2	Adalimumab	Prednisone, MTX	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT TRIAM
3	Adalimumab	Prednisone, Imurel, Cellcept, Ig	2 SC BETA, 2 ST TRIAM
5	Adalimumab	MTX	STER TOP
9	Adalimumab	Prednisone, Imurel, MTX	3 IVT DEXA
15	Infliximab	Prednisone, Imurel	-
16	Infliximab	Prednisone, MTX	STER TOP, 2 ST TRIAM
19	Adalimumab	Prednisone, MTX	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT DEXA
21	Adalimumab	Néant	3 ST TRIAM, 4 IVT DEXA
17	Infliximab	Prednisone	STER TOP

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; MTX : Méthotrexate ; Ig : Immunoglobulines ; ST : injection sous-ténonienne ; IVT : injection intra-vitréenne ; SC : injection sous-conjonctivale ; STER TOP : stéroïdes topiques ; TRIAM : Triamcinolone (Kenacort®) ; DEXA : Dexaméthasone (Ozurdex®) ; BETA : Bétaméthasone (Célestène®)

* Switch

** Hypertonie intra-oculaire

Tableau 7 : Tableau récapitulant l'anti-TNFα utilisé et les thérapeutiques orales et locales avant introduction des anti-TNFα

3 patients ont bénéficié d'un switch d'anti-TNFα:

- pour le patient n°7, l'Adalimumab a été remplacé par l'Infliximab au bout de 9 mois de traitement à cause d'une inflammation oculaire non contrôlée
- pour le patient n°11, l'Infliximab a été remplacé par l'Adalimumab au bout de 12 mois de traitement pour des raisons pratiques (afin d'éviter des hospitalisations répétitives chez un patient actif), avec une inflammation oculaire contrôlée
- pour le patient n°18, l'Adalimumab a été remplacé par l'Infliximab au bout de 13 mois de traitement à cause d'une maladie systémique non contrôlée.

Pour les patients n°8 et 12, le traitement local a entraîné une hypertonie intra-oculaire cortico-induite.

3 Contrôle de l'inflammation oculaire

3.1 Résultats au bout de 3 mois de traitement par anti-TNFα

3.1.1 Echantillon complet

À M3, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 17 patients sur 21, soit 80,9% de l'échantillon.

Il est important de noter que :

- le patient n°2 a présenté une récidive inflammatoire (œdème maculaire unilatéral) après un mois de traitement par Adalimumab, ayant justifié la réalisation d'une IVT de Dexaméthasone (Ozurdex®)
- le patient n°3 a présenté une récidive inflammatoire unilatérale (uvéite antérieure aiguë) après un mois de traitement par Adalimumab, traitée par une injection sous-conjonctivale de Béthamétasone et stéroïdes topiques
- les 2 patients non répondeurs (n°9 et n°21) présentaient un œdème maculaire persistant au bout de 3 mois de traitement par Adalimumab
- le traitement par anti-TNFα (Adalimumab) a du être stoppé et contre-indiqué pour le patient n°5 au cours du 3ème mois pour effet secondaire sévère (que nous reverrons par la suite). Il est intéressant de préciser qu'il a alors présenté une récidive unilatérale sous forme d'uvéite antérieure aiguë, hyalite et vascularite trois semaines après l'arrêt du traitement.

3.1.2 En sous-groupes

3.1.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

À M3:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients sous Infliximab (soit 13 patients sur 13)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 50,0% des patients sous Adalimumab (soit 4 patients sur 8).

Il est intéressant de constater que les 2 patients non répondeurs ou ayant présenté une récidive inflammatoire dans les 3 premiers mois sous traitement étaient tous traités par Adalimumab.

3.1.2.2 En fonction de l'étiologie

À M3 :

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (soit 7 patients sur 7)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (soit 3 patients sur 3)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (soit 2 patients sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 55,5% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (soit 5 patients sur 9).

Il est là aussi intéressant de constater que les 4 patients non répondeurs ou ayant présenté une récidive inflammatoire dans les 3 premiers mois sous traitement avaient tous une uvéite d'origine idiopathique.

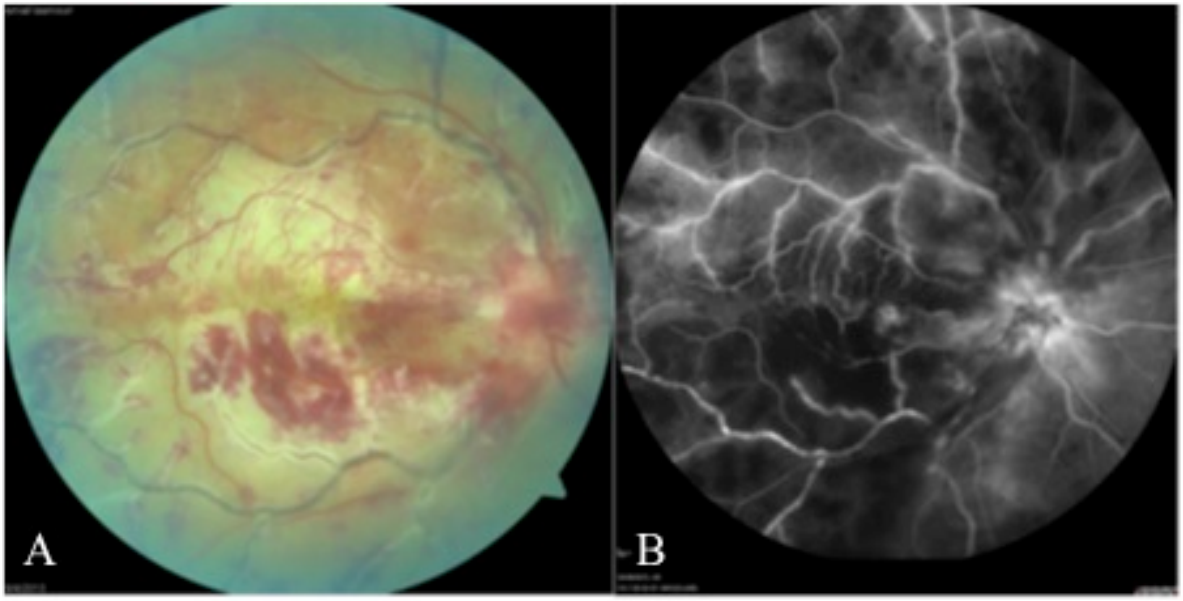


Figure 10 : Œil droit du patient n°11 un mois avant traitement par anti-TNFα (image A), avec vascularites et engainements vasculaires, hémorragies, et œdème papillaire. L'angiographie à la fluorescéine (image B) retrouve une diffusion au niveau des vaisseaux (artères et veines) et du nerf optique, confirmant la présence de vascularites et d'un œdème papillaire, avec un effet masque des hémorragies. Image A : rétinophotographie Visucam 200, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA ; Image B : angiographie Spectralis Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany

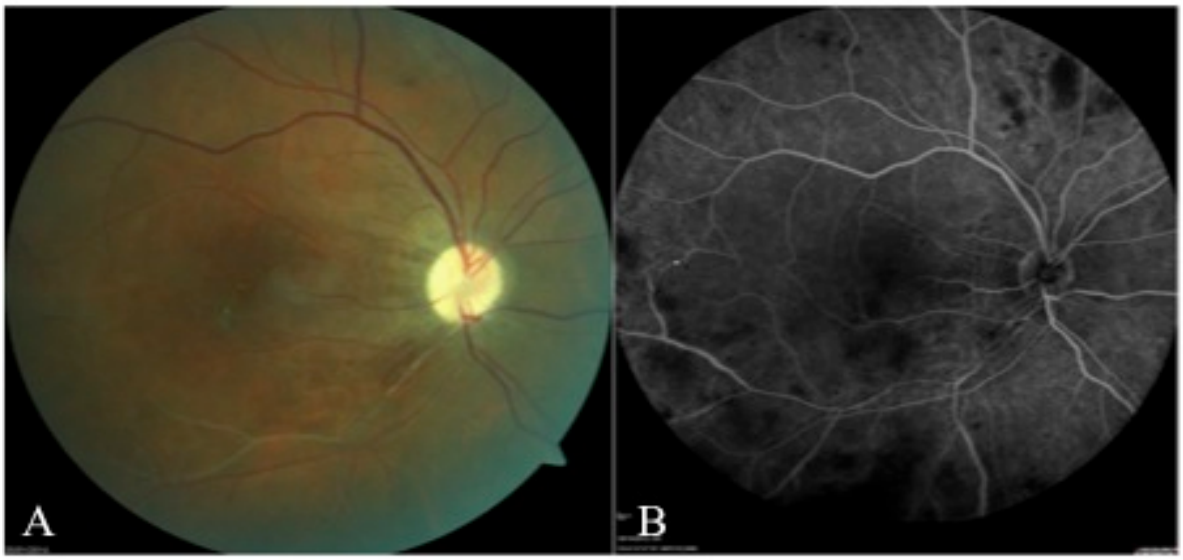


Figure 11 : Œil droit du patient n°11 trois mois après traitement par anti-TNFα, avec régression des vascularites, des hémorragies et de l'œdème papillaire. Une atrophie optique et des vaisseaux déshabités au niveau de l'arcade temporale inférieure apparaissent comme séquelles (image A). En angiographie à la fluorescéine (image B), il n'y a plus aucune diffusion au niveau des vaisseaux, de même qu'au niveau du nerf optique Image A : rétinophotographie Visucam 200, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA ; Image B : angiographie Spectralis Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany

3.2 Résultats après 6 mois de traitement par anti-TNFα

3.2.1 Echantillon complet

L'analyse à M6 porte sur 19 patients :

- Le patient n°5 n'est donc plus sous anti-TNFα suite à des effets secondaires graves
- Le patient n°12 a également présenté des effets secondaires au traitement au début du 4e mois. Le traitement par anti-TNFα a du être arrêté.

À M6, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 18 patients sur 19, soit 94,7% de l'échantillon :

- le patient n°9 présentait toujours un œdème maculaire bilatéral, malgré des injections intra-vitréennes de Désaméthasone (Ozurdex®) en parallèle. Un changement de traitement a été réalisé, avec introduction de Tocilizumab (Roactemra®) au 7e mois. A noter que l'inflammation oculaire de ce patient n'était toujours pas contrôlée sous ce nouveau traitement.

3.2.2 En sous-groupes

3.2.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

À M6:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients sous Infliximab (soit 12 patients sur 12)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 85,7% des patients sous Adalimumab (soit 6 patients sur 7).

3.2.2.2 En fonction de l'étiologie

À M6:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (soit 7 patients sur 7)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (soit 2 patients sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (soit 2 patients sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 87,5% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (soit 7 patients sur 8).

3.3 Résultats après 12 mois de traitement par anti-TNFα

3.3.1 Echantillon complet

Le patient n°9 n'étant plus sous anti-TNFα, notre échantillon comporte désormais 18 patients.

À M12, l'inflammation oculaire était toujours contrôlée pour 15 patients sur 18, soit 83,3% de l'échantillon :

- le patient n°3 a présenté une récidive bilatérale sous forme de panuvéite bilatérale avec uvéite antérieure aiguë, hyalite, et récidive de l'œdème maculaire, traitée par injections sous-conjonctivales de Béthamétasone et stéroïdes topiques
- le patient n°7 a présenté une récidive unilatérale sous forme d'uvéite antérieure aiguë au bout de 9 mois de traitement, traitée par injection sous-conjonctivale de Béthamétasone et stéroïdes topiques, ayant justifié un switch d'anti-TNFα (Adalimumab à Infliximab)
- le patient n°8 a présenté une récidive unilatérale sous forme d'œdème maculaire à 9 mois de traitement par Infliximab. Ce patient ayant développé un glaucome cortico-induit, aucun traitement local n'a été réalisé.

3.3.2 En sous-groupes

3.3.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

À M12:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 91,6% des patients sous Infliximab (soit 11 patients sur 12)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 66,7% des patients sous Adalimumab (soit 4 patients sur 6).

3.3.2.2 En fonction de l'étiologie

À M12:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 85,7% des patients atteints d'une maladie de Behçet (soit 6 patients sur 7)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (soit 2 patients sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 50,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (soit 1 patient sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 85,7% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (soit 6 patients sur 7).

3.4 Résultats au-delà de 12 mois de traitement par anti-TNFα

3.4.1 Echantillon complet

L'analyse à M>12 porte sur 15 patients :

- Pour le patient n°10, le traitement par anti-TNFα a été arrêté après 40 mois de traitement devant une quiescence de la maladie générale et de l'atteinte ophtalmologique. Il a été repris 13 mois plus tard devant une récidive inflammatoire oculaire et systémique

- Le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour le patient n°18 suite à des effets secondaires de type infectieux au bout de 14 mois de traitement
- Le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour le patient n°20 au bout de 27 mois devant un tableau quiescent depuis plus d'un an, sans récidive.

À M>12, l'inflammation oculaire était toujours contrôlée pour 13 patients sur 15, soit 86,7% de l'échantillon :

- le patient n°7 a présenté de nouveau une récidive unilatérale sous forme d'uvéite antérieure aigüe 4 mois et 7 mois après le switch par Infliximab. Les anti-TNFα ont donc été arrêtés et un traitement par Tocilizumab a été débuté
- le patient n°8 a encore présenté une récidive unilatérale sous forme d'œdème maculaire à 16 mois de traitement par Infliximab. Devant une acuité visuelle inchangée que l'œdème soit présent ou non, le traitement a été arrêté au bout de 18 mois. Il est cependant intéressant de noter que le patient a présenté une uvéite antérieure aiguë hypertensive bilatérale 2 mois après arrêt du traitement, gérée par traitement local.

La durée de suivi moyenne de ces 15 patients était alors de 30,3 mois +/- 13,1 mois (13 mois à 67 mois).

3.4.2 En sous-groupes

3.4.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

À M>12:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 90,0% des patients sous Infliximab (soit 9 patients sur 10)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 80,0% des patients sous Adalimumab (soit 4 patients sur 5).

3.4.2.2 En fonction de l'étiologie

À M>12:

- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 75,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (soit 3 patients sur 4)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (soit 2 patients sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 50,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (soit 1 patient sur 2)
- l'inflammation oculaire était contrôlée pour 100,0% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (soit 7 patients sur 7).

Voici des histogrammes récapitulatifs représentant l'efficacité des anti-TNFα sur le contrôle de l'inflammation oculaire.

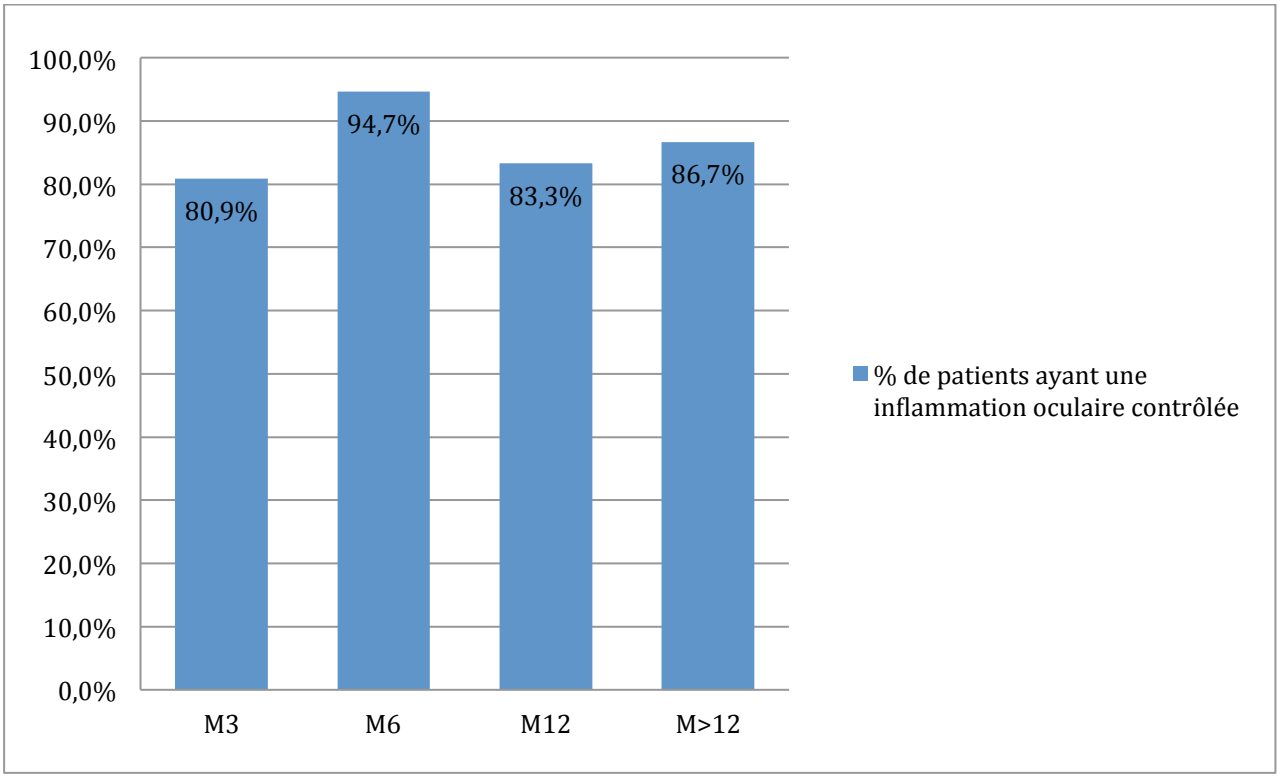


Figure 12 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée

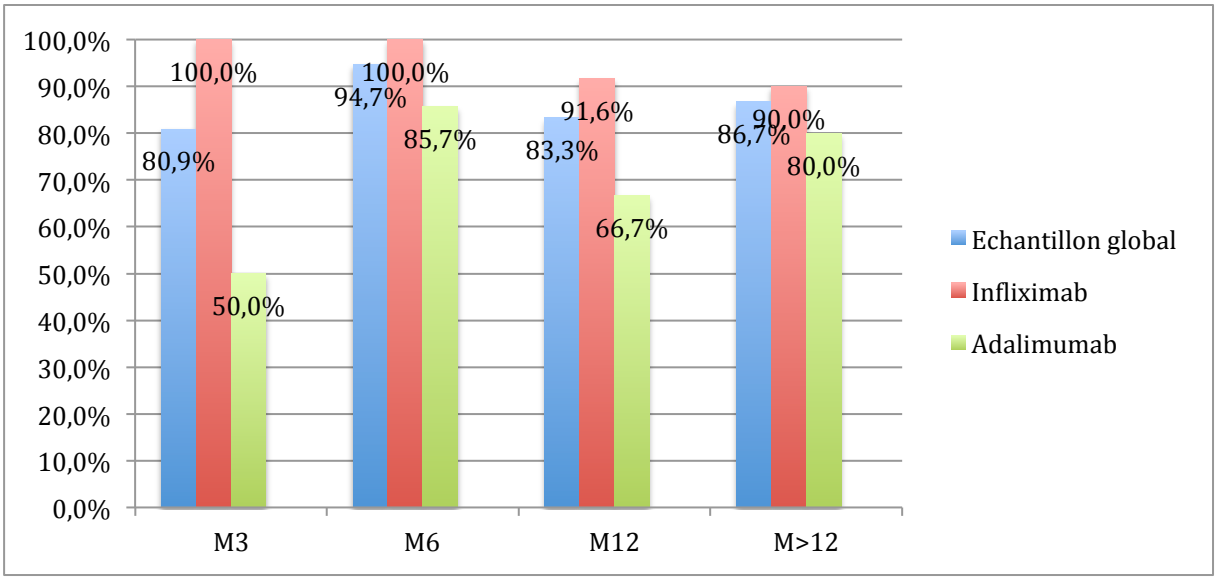


Figure 13 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'anti-TNFα utilisé

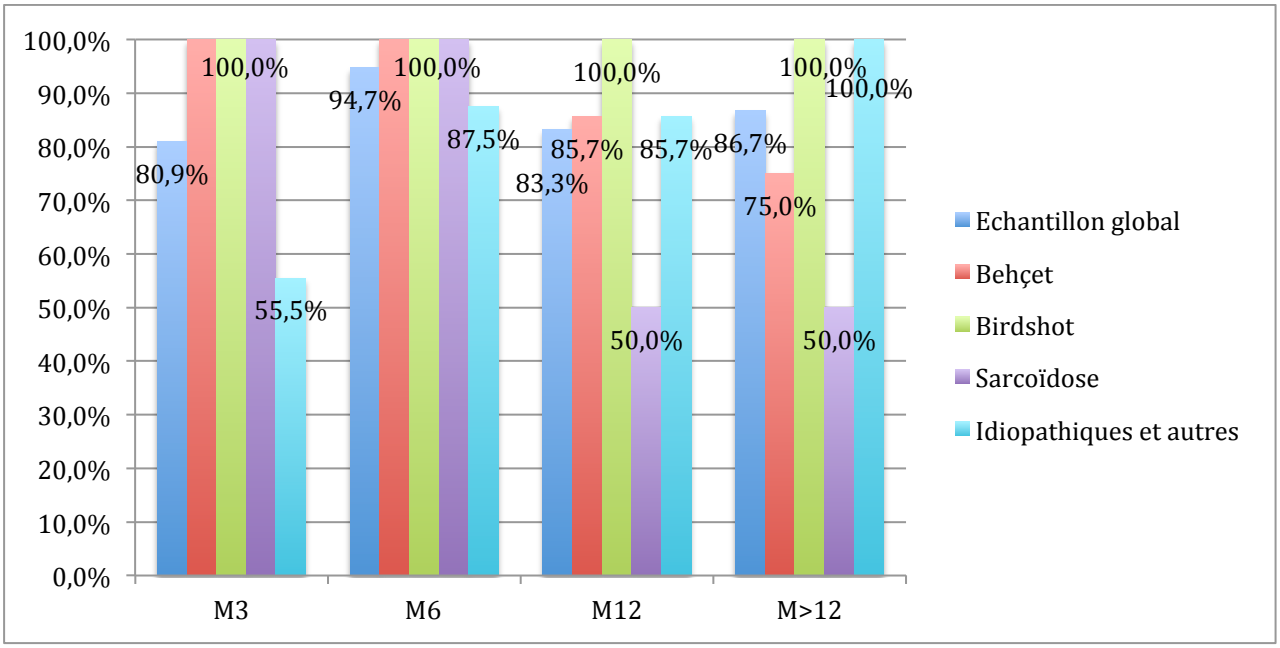


Figure 14 : Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'étiologie de l'uvéite

3 Etude de l'évolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα

3.5 Echantillon complet

Pour cette analyse, nous avons sélectionné les yeux des patients qui présentaient un œdème maculaire (EMM ≥ 300 µm) avant introduction d'un traitement par anti-TNFα. Cela correspond à 20 yeux au total (de 13 patients).

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Nombre d'yeux étudiés	20	20	17	15
Moyenne des EMM à chaque RDV	452,0	334,6	337,1	307,5
+/- écart-type (µm)	132,4	66,0	82,6	51,9
Min-Max	246-948	243-526	243-573	203-452
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	26,0%	25,4%	32,0%

Tableau 8 : Evolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα

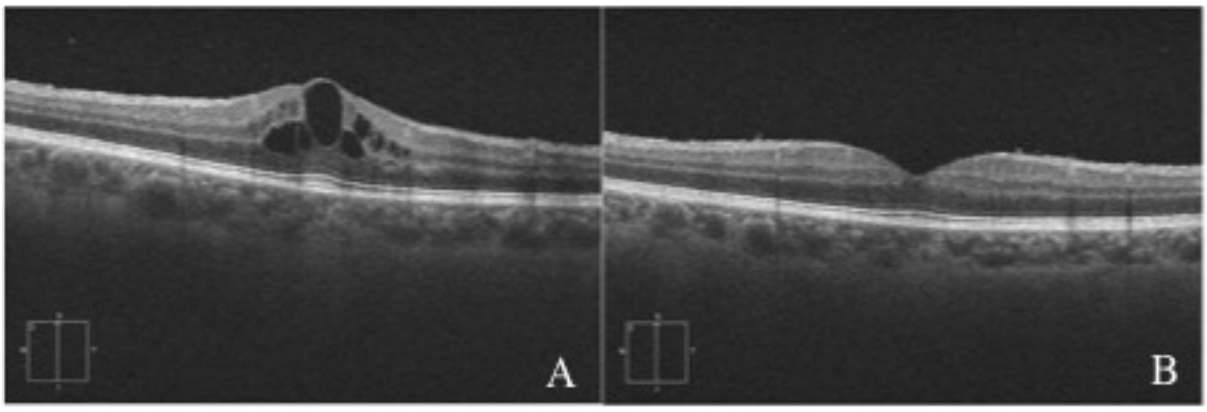


Figure 15 : Patient n°8 avant traitement par anti-TNFα (image A) avec œdème maculaire cystoïde volumineux en OCT (Cirrus Zeiss Meditec, Dublin, CA). Après 3 mois d'anti-TNFα (image B), on observe une régression totale de l'œdème maculaire

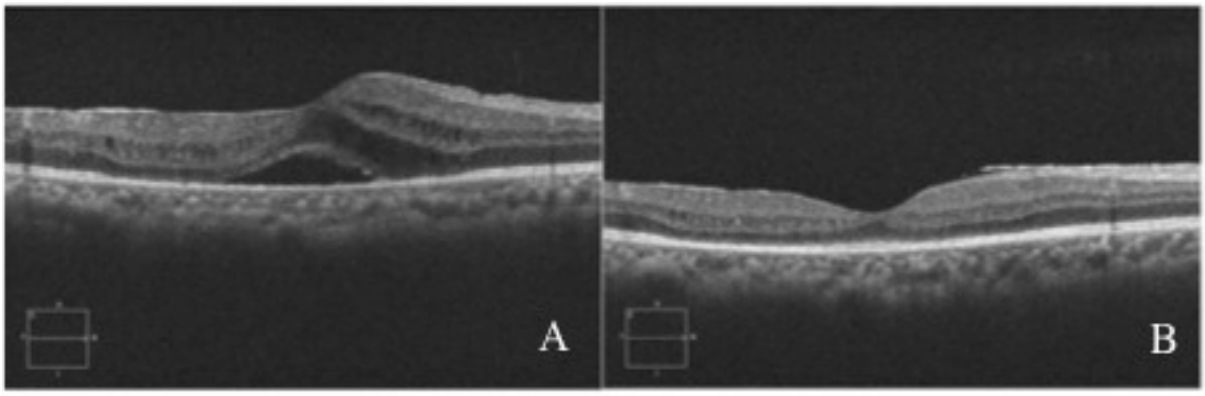


Figure 16 : Patient n°2 avant traitement par anti-TNFα (image A) avec un décollement séreux rétinien et des logettes d'œdème maculaire en OCT (Cirrus Zeiss Meditec, Dublin, CA). Après 3 mois d'anti-TNFα (image B), on observe une quasi normalisation du profil maculaire, avec encore quelques micro-logettes d'œdème.

L'EMM a progressivement diminué sous anti-TNFα, avec une EMM à 452 µm avant traitement, passant à 334,6 µm à M3, à 337,1 µm à M6 et jusqu'à 307,5 µm à M12, soit une diminution de 32,0% par rapport à l'EMM avant traitement par anti-TNFα.

3.6 Sous-groupes

3.6.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Infliximab				
Nombre d'yeux étudiés	10	10	8	8
Moyenne des EMM à chaque RDV	477,6	296,8	329,6	297,6
+/- écart-type (µm)	162,9	42,7	76,9	43,4
Min-Max	310-948	243-404	260-518	203-402
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	37,9%	31,0%	37,7%
Adalimumab				
Nombre d'yeux étudiés	10	10	9	7
Moyenne des EMM à chaque RDV	426,4	372,5	343,7	318,9
+/- écart-type (µm)	101,9	75,0	86,6	61,5
Min-Max	246-668	274-526	243-573	240-452
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	12,6%	19,4%	25,2%

Tableau 9 : Evolution de l'œdème maculaire en fonction de l'anti-TNFα utilisé

À M3, sous Infliximab, l'EMM avait diminué de 37,9%, alors qu'elle n'avait diminué que de 12,6% sous Adalimumab. Cette différence d'efficacité sur l'EMM semblait se maintenir à M6 et à M12, avec 37,7% de diminution de l'EMM pour l'Infliximab versus 25,2% de diminution de l'EMM pour l'Adalimumab à M12.

3.6.2 En fonction de l'étiologie

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Behçet				
Nombre d'yeux étudiés	2	2	2	2
Moyenne des EMM à chaque RDV	361,5	274,0	273,5	289,0
+/- écart-type (µm)	34,5	27,0	12,5	15,0
Min-Max	327-396	247-301	261-286	274-304
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	24,2%	24,3%	20,1%
Birdshot				
Nombre d'yeux étudiés	3	3	1	1
Moyenne des EMM à chaque RDV	325,7	272,3	286,0	203,0
+/- écart-type (µm)	10,4	19,5	-	-
Min-Max	310-337	243-291	-	-
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	16,4%	12,2%	37,7%
Sarcoïdose				
Nombre d'yeux étudiés	2	2	2	2
Moyenne des EMM à chaque RDV	428,0	274,5	272,5	291,0
+/- écart-type (µm)	77,0	12,5	12,5	14,0
Min-Max	351-505	262-287	260-285	277-305
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	35,9%	36,3%	32,0%
Idiopathiques et autres				
Nombre d'yeux étudiés	13	13	12	10
Moyenne des EMM à chaque RDV	498,8	367,6	362,8	323,0
+/- écart-type (µm)	151,7	71,1	95,6	62,4
Min-Max	246-948	251-526	243-573	240-452
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	26,3%	27,3%	35,2%

Tableau 10 : Evolution de l'œdème maculaire en fonction de l'étiologie de l'uvéite

Les effectifs étaient faibles, mais il existait une diminution de l'EMM conséquente sous anti-TNFα quelle que soit l'étiologie de l'uvéite.

4 Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de loin

4.1 Echantillon global

Nous avons étudié, pour l'échantillon complet ainsi qu'en sous-groupes, l'évolution de la MAVAC moyenne en logMAR (ainsi que son écart-type, minimum et maximum) avant introduction des anti-TNFα, puis à M3, M6 et M12. Les yeux étudiés sont ceux présentant initialement une atteinte inflammatoire.

Nous avons également étudié le nombre de patients ayant un gain de l'acuité visuelle supérieur ou égal à 2 lignes sur l'échelle de Snellen, nous permettant de mieux nous affranchir de certains facteurs confondants (tels que la présence d'une membrane épi-maculaire, cataracte, capsulose, hémorragie intra-vitréenne ou toute autre atteinte intercurrente pouvant atteindre la vision).
Les patients qui présentaient déjà une acuité visuelle maximale avant le traitement par anti-TNFα et stable lors du suivi n'ont pas été comptabilisés dans l'analyse des patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes par rapport à l'acuité visuelle avant anti-TNFα.

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Nombre d'yeux étudiés	33	33	29	27
MAVAC moyenne (logMAR)	0,51	0,33	0,28	0,24
+/- écart-type	0,38	0,32	0,26	0,28
Min-Max	0-2	0-2	0-2	0-2
% d'amélioration de la MAVAC	_	35,3%	45,1%	52,9%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	48,1%	56,0%	78,3%

Tableau 11 : Evolution de l'acuité visuelle sous anti-TNFα

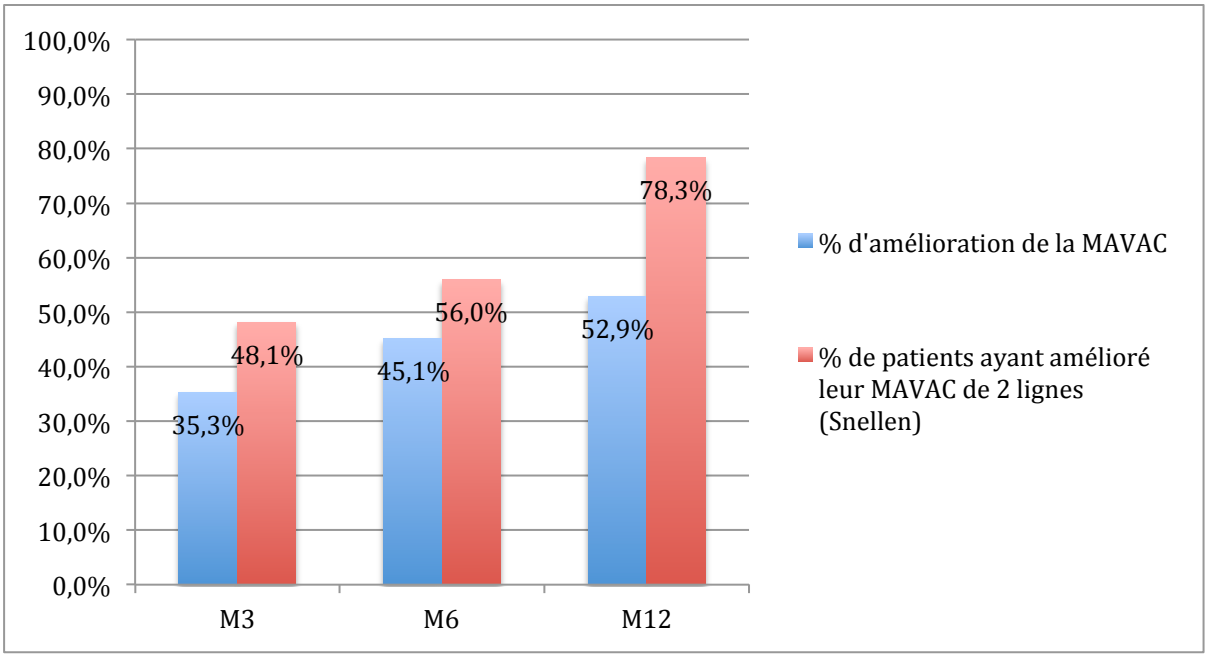


Figure 17 : Pourcentage d'amélioration de l'acuité visuelle sous anti-TNFα

L'acuité visuelle a progressivement augmenté sous anti-TNFα. À M3, nous avons noté une amélioration de la MAVAC de 35,3% ; 48,1% des patients avaient amélioré leur MAVAC de 2 lignes. À M12, la MAVAC s'était améliorée de 52,9% par rapport à la MAVAC avant traitement par anti-TNFα, et 78,3% des patients (soit les trois quarts de l'échantillon) avaient amélioré leur MAVAC de 2 lignes.

Soulignons qu'avant traitement par anti-TNFα, 72,7% (N=24/33) des yeux étudiés avaient une MAVAC ≤ 20/50 (échelle de Snellen). Après un an de traitement, seulement 29,6% (N=8/27) des yeux étudiés avaient encore une MAVAC ≤ 20/50.

4.2 Sous-groupes

4.2.1 En fonction de l'anti-TNFα utilisé

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Infliximab				
Nombre d'yeux étudiés	19	19	17	17
MAVAC moyenne (logMAR)	0,65	0,43	0,36	0,34
+/- écart-type	0,50	0,38	0,29	0,39
Min-Max	0-2	0-2	0-0,7	0-2
% d'amélioration de la MAVAC	_	33,9 %	44,6%	47,7%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	47,1 %	53,3 %	73,3%
Adalimumab				
Nombre d'yeux étudiés	14	14	12	10
MAVAC moyenne (logMAR)	0,31	0,19	0,17	0,09
+/- écart-type (μm)	0,22	0,21	0,18	0,09
Min-Max	0-0,7	0-0,7	0-0,7	0-0,3
% d'amélioration de la MAVAC	_	38,7 %	45,2%	70,9%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	50,0%	60,0%	87,5%

Tableau 12 : Evolution de l'acuité visuelle en fonction de l'anti-TNFα utilisé

Quel que soit l'anti-TNFα utilisé, le profil d'amélioration de l'acuité visuelle semblait similaire, avec une augmentation progressive de la MAVAC. À M12, 73,3% de patients avaient amélioré leur MAVAC de 2 lignes sous Infliximab et 87,5% sous Adalimumab.

4.2.2 En fonction de l'étiologie

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Behçet				
Nombre d'yeux étudiés	9	9	9	9
MAVAC moyenne (logMAR)	0,73	0,22	0,18	0,13
+/- écart-type	0,56	0,25	0,20	0,13
Min-Max	0-2	0-0,7	0-0,4	0-0,4
% d'amélioration de la MAVAC	_	69,9%	75,3%	82,2%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	75,0%	75,0%	100,0%
Birdshot				
Nombre d'yeux étudiés	5	5	3	3
MAVAC moyenne (logMAR)	0,28	0,18	0,10	0,10
+/- écart-type (μm)	0,22	0,10	0,07	0,07
Min-Max	0-0,7	0-0,4	0-0,2	0-0,2
% d'amélioration de la MAVAC	_	35,7%	64,3%	64,3%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	25,0%	0,0%	0,0%
Sarcoïdose				
Nombre d'yeux étudiés	3	3	3	3
MAVAC moyenne (logMAR)	1,07	1,33	0,47	1,33
+/- écart-type (μm)	0,62	0,89	0,31	0,89
Min-Max	0,2-2	0-2	0-0,7	0-2
% d'amélioration de la MAVAC	_	-24,3%	56,1%	-24,3%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	33,3%	100,0%	33,3%
Idiopathiques et autres				
Nombre d'yeux étudiés	16	14	14	8
MAVAC moyenne (logMAR)	0,34	0,25	0,34	0,10
+/- écart-type (μm)	0,22	0,20	0,30	0,10
Min-Max	0-0,7	0-0,7	0-0,7	0-0,3
% d'amélioration de la MAVAC	_	26,5%	0%	70,6%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	41,7%	41,7%	90,0%

Tableau 13 : Evolution de l'acuité visuelle en fonction de l'étiologie de l'uvéite

C'est dans le groupe de la maladie de Behçet que l'amélioration de la MAVAC et le pourcentage de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes étaient les plus importants.

5 Evolution des autres thérapeutiques

5.1 Evolution de la corticothérapie systémique

N°	Anti-TNFα utilisé	Prednisone pré-anti-TNFα (en mg/jour)	Prednisone sous traitement par anti-TNFα, à M12 (en mg/jour)
6	Infliximab	10	2,5
7	Adalimumab	20	5
10	Infliximab	25	5
11	Infliximab	60	Arrêt
14	Infliximab	10	Arrêt
18	Adalimumab	-	-
20	Infliximab	20	Arrêt
1	Infliximab	5	Arrêt
12	Infliximab	-	-
13	Infliximab	15	5
4	Infliximab	40	5
8	Infliximab	15	5
2	Adalimumab	5	5
3	Adalimumab	-	-
5	Adalimumab	-	-
9	Adalimumab	10	10
15	Infliximab	15	5
16	Infliximab	10	5
19	Adalimumab	15	Arrêt
21	Adalimumab	-	-
17	Infliximab	40	Arrêt

Tableau 14 : Evolution de la corticothérapie systémique

Pour la quasi totalité des patients (14 sur 16 soit 87,5% des patients), la corticothérapie a pu être diminuée ou totalement arrêtée sous traitement par anti-TNFα, alors que les problèmes principaux pour la plupart de ces patients étaient une rechute à chaque essai de décroissance, une cortico-dépendance ou une cortico-résistance. Pour 6 patients sur 16 (soit 37,5% des patients), la corticothérapie a été totalement sevrée. 2 patients ont gardé des doses identiques faibles, et la corticothérapie n'a été augmentée pour aucun patient.

D'une dose moyenne quotidienne de 19,7 mg de Prednisone avant traitement, nous sommes passés à une dose moyenne quotidienne de 5,2 mg de Prednisone à M12.

5.2 Evolution des autres traitements immunosuppresseurs

Seulement 2 patients sur 21 (soit 9,5% de l'échantillon) avaient un autre traitement en association avec les anti-TNFα (Methotrexate) à M12. Les anti-TNFα ont donc permis un sevrage des autres traitements immunosuppresseurs, tout en continuant à contrôler l'inflammation oculaire mais aussi la maladie systémique. Ces 2 patients présentaient une uvéite d'origine idiopathique.

5.3 Evolution de la corticothérapie locale

N°		Traitements locaux avant introduction anti-TNF	Traitements locaux sous anti-TNF
6	Infliximab	STER TOP, 6 ST TRIAM	-
7	Adalimumab	STER TOP	SC BETA, STER TOP
10	Infliximab	STER TOP	-
11	Infliximab	-	-
14	Infliximab	STER TOP	-
18	Adalimumab	STER TOP	-
20	Infliximab	1 ST TRIAM	-
1	Infliximab	2 ST TRIAM, 2 IVT DEXA	-
12	Infliximab	2 ST TRIAM**	-
13	Infliximab	-	-
4	Infliximab	-	-
8	Infliximab	1 ST TRIAM**	-
2	Adalimumab	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT TRIAM	1 IVT DEXA
3	Adalimumab	2 SC BETA, 2 ST TRIAM	2 SC BETA, STER TOP
5	Adalimumab	STER TOP	-
9	Adalimumab	3 IVT DEXA	2 IVT DEXA
15	Infliximab	-	-
16	Infliximab	STER TOP, 2 ST TRIAM	-
19	Adalimumab	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT DEXA	-
21	Adalimumab	3 ST TRIAM, 4 IVT DEXA	-
17	Infliximab	STER TOP	-

ST : injection sous-ténonienne ; IVT : injection intra-vitréenne ; SC : injection sous-conjonctivale ; STER TOP : stéroïdes topiques ; TRIAM : Triamcinolone (Kenacort®) ; DEXA : Dexaméthasone (Ozurdex®) ; BETA : Bétaméthasone (Célestène®)

Tableau 15 : Evolution de la corticothérapie locale

13 patients sur 17 (soit 76,5% des patients) ont bénéficié d'un sevrage total des corticoïdes locaux sous anti-TNFα. Parmi les 4 patients nécessitant encore un traitement, 2 patients en avaient besoin pour traiter un oedème maculaire persistant.

6 Effets secondaires du traitement par anti-TNFα

2 patients sur 21 (soit 9,5% de l'échantillon) ont présenté des effets secondaires graves ayant conduit à l'arrêt du traitement:

- le patient n°5 a présenté une sclérose en plaques atypique attribuée à l'Adalimumab au bout de 3 mois de traitement
- le patient n°18 a présenté des épisodes infectieux sévères sous Infliximab: fasciite nécrosante du bras droit à Streptocoque lors de la deuxième cure, dermo-hypodermite du bras et de l'avant-bras gauche à *Mycobacterium marinum* au bout de 5 mois de traitement. L'Infliximab avait été transitoirement stoppé lors de la première infection.

4 patients sur 21 (soit 19,0% de l'échantillon) ont présenté des effets secondaires moins sévères :

- le patient n°12 a présenté une cytolyse hépatique au bout de 4 mois de traitement, non spontanément résolutive, suite à laquelle le traitement par Infliximab a été stoppé
- les patients n°8, 10 et 14 (tous les trois sous Infliximab) ont présenté une pseudo-folliculite du dos, qui n'a pas empêché la poursuite du traitement

Au total, 6 patients ont donc présenté des effets secondaires notables (soit 28,6% de l'échantillon total), dont 5 sous Infliximab. Cela a conduit à l'arrêt et à la contre-indication des anti-TNFα pour 3 patients (soit 14,3% de l'échantillon).

A noter qu'un patient s'est plaint de quelques douleurs au niveau des points d'injection pour l'Adalimumab. Par ailleurs, une patiente a été traitée par anti-TNFα durant sa grossesse devant une atteinte oculaire inflammatoire trop importante, sans aucun événement indésirable durant la gestation ou pour le nouveau-né.

7 Coût du traitement

Les coûts ont été calculés pour un patient d'environ 70 kg.

Nous avons comparé les deux anti-TNFα les plus fréquemment utilisés avec les autres traitements immunosuppresseurs les plus courants.

Infliximab 5 mg/kg	**Adalimumab 40 mg**	**Azathioprine 50 mg (2 comprimés/j)**	**MTX injectable 15 mg**	**Mycophenolate Mofetil 500 mg (4 comprimés/j)**
1780€/6 semaines + hôpital de jour = 48€/jour	943€/15 jours = 63€/jour	0,60€/jour	21€/semaine= 3€/jour	4,72€/jour

€ : euros

Tableau 16 : Coût des différents traitements utilisés pour contrôler l'inflammation oculaire

L'Infliximab est 16 fois plus cher que le Methotrexate, 10 fois plus cher que le Mycophenolate Mofetil et 75 fois plus cher que l'Azathioprine.

Partie 4 : DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES

1 Contrôle de l'inflammation oculaire sous anti-TNFα

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα a permis un contrôle très efficace et soutenu de l'inflammation oculaire, avec 80,9% de patients répondeurs à M3, augmentant jusqu'à 94,7% à M6, puis paraissant se stabiliser à M12 et à M>12 avec respectivement 83,3% et 86,7% de patients répondeurs. Ces taux sont très satisfaisants, car rappelons-le, tous les patients de cette étude avaient auparavant une inflammation oculaire non contrôlée malgré l'essai de différentes thérapeutiques. Une étude rétrospective de 43 patients de schéma similaire au nôtre retrouvait une efficacité moindre, avec environ 80% de patients répondeurs à M6(34).

Pour pouvoir comparer nos résultats au reste de la littérature où l'efficacité de l'Infliximab et l'Adalimumab a été étudiée de façon individuelle, nous avons analysé les résultats en fonction de l'anti-TNFα utilisé.

1.1 Contrôle de l'inflammation oculaire sous Infliximab

Sous Infliximab, 100% des patients avaient une inflammation oculaire contrôlée à M3, qui s'est maintenue à M6, puis a légèrement diminué à M12 et M>12 (avec respectivement 91,6% et 90% de patients répondeurs). Ces résultats sont assez spectaculaires, et bien que notre échantillon semble petit, les 13 patients sous Infliximab placent notre étude dans la moyenne des cohortes traitant ce sujet.

En 2005, Suhler et al. dans une étude prospective sur 23 patients retrouvent une efficacité clinique de l'Infliximab moins importante que la nôtre à 10 semaines avec 78% de patients répondeurs, et quasiment similaire à 50 semaines avec 100% de patients répondeurs(35). Le critère de jugement principal était cependant différent, et les patients étaient considérés comme répondeurs s'ils présentaient au moins un des critères suivants: amélioration de l'acuité visuelle, contrôle de l'inflammation oculaire, sevrage des autres thérapeutiques, diminution de l'épaisseur maculaire moyenne centrale. Si l'on ne prend en compte que le

contrôle de l'inflammation oculaire, cela ne représente que 50% de patients répondeurs à 10 semaines. Une étude rétrospective plus récente (2015) sur 7 yeux présentant des origines diverses d'inflammation oculaire a également montré un taux de réussite de 100% à M3(36), mais avec un échantillon bien plus faible que le nôtre.

A M>12, le taux de patients répondeurs dans notre étude est encore très élevé, avec 90% des patients répondeurs à 30,3 mois (soit environ 2,5 ans): Lopez-Gonzalez et al. dans une étude prospective de 7 ans sur 11 patients ont montré un contrôle de l'inflammation oculaire chez tous les patients(37), mais la taille de leur échantillon était également plus faible. En 2014, Kruh et al., dans une étude rétrospective de 88 patients, retrouvent un contrôle de l'inflammation oculaire pour 81,8% des patients après une durée de suivi moyenne de 28,75 mois(38), ce qui se rapproche de notre résultat malgré notre plus faible effectif.

1.2 Contrôle de l'inflammation oculaire sous Adalimumab

Sous Adalimumab, notre étude a retrouvé un faible taux de patients répondeurs à M3 (50%), mais une amélioration a été constatée par la suite, avec un contrôle de l'inflammation oculaire pour 87,5% des patients à M6, 66,7% à M12 et 80% à M>12. Ce faible taux de patients répondeurs à M3 s'explique en partie par la petite taille de notre échantillon (8 patients) et par la présence d'une récidive inflammatoire à 1 mois de traitement par Adalimumab pour 2 patients. Se pose alors la question du délai attendu d'efficacité des anti-TNFα, que nous reverrons par la suite.

En comparaison avec la littérature, les études ayant traité de l'Adalimumab pour le traitement des uvéites non infectieuses sont des cohortes bien plus importantes que la nôtre. Néanmoins, une étude prospective multicentrique de 131 patients publiée par Diaz-Llopis en 2012 montrait une diminution significative de l'inflammation oculaire à 6 mois(39). Une autre étude rétrospective multicentrique de 60 patients publiée en 2013 par Dobner et al. a retrouvé un contrôle de l'inflammation oculaire pour 81,7% des patients sur toute la durée de suivi (durée moyenne de 87,9 semaines)(40), ce qui correspond à notre résultat M>12, où notre durée de suivi était plus longue (30,3 mois soit environ 121 semaines). Enfin, une autre étude prospective multicentrique de 31 patients publiée en 2013 par Suhler and al. retrouvait 68% de patients répondeurs à 10 semaines de traitement par Adalimumab, ce qui est assez faible en

comparaison avec l'Infliximab, et qui se rapproche du résultat que nous avons retrouvé (50% de patients répondeurs à M3). En revanche, 39% des patients seulement étaient encore répondeurs à 50 semaines(41), ce qui est nettement plus faible que le résultat retrouvé dans notre étude (66,7% de patients répondeurs à M12). Les auteurs attribuent ce résultat au fait que tous les patients inclus avaient une uvéite réfractaire, c'est-à-dire une uvéite persistante malgré un traitement antérieur par deux immunosuppresseurs.

L'Adalimumab semble, aussi bien dans notre étude que dans la littérature, moins efficace pour le traitement des uvéites non infectieuses que l'Infliximab. Mais de plus larges études prospectives comparant directement l'efficacité de l'Infliximab et l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses seraient nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions.

1.3 Contrôle de l'inflammation oculaire en fonction de l'étiologie

1.3.1 Maladie de Behçet

Dans notre étude, 100% des patients atteints d'une maladie de Behçet avaient une inflammation oculaire contrôlée sous anti-TNFα à M3 et M6, avec une efficacité semblant diminuer un peu mais se maintenant à M12 (85,7% de patients répondeurs) et à M>12 (75% de patients répondeurs).

Les études ayant traité de l'efficacité des anti-TNFα dans la maladie de Behçet, aussi bien dans le contrôle de l'atteinte systémique que l'atteinte oculaire, sont très nombreuses. Nous pouvons citer une méta-analyse de 2011 ayant étudié l'efficacité des anti-TNFα sur 369 patients atteints de maladie de Behçet, retrouvant une amélioration clinique pour 90% des patients présentant une atteinte cutanéo-muqueuse, 89% des patients présentant une atteinte oculaire, 100% des patients présentant une atteinte gastro-intestinale et 91% des patients présentant une atteinte du système nerveux central(42).

Concernant l'atteinte purement oculaire, Niccoli et al. publient en 2007 une étude sur 12 patients concernant l'efficacité de l'Infliximab dans le traitement des uvéites postérieures réfractaires de la maladie de Behçet(43): à M12, 75% des patients avaient une inflammation

oculaire contrôlée, résultat moins bon que celui retrouvé dans notre étude (mais notre échantillon était plus petit, comprenant 7 patients atteints de maladie de Behçet, dont 6 traités par Infliximab à M12). A 24 mois, 78% des patients étaient toujours répondeurs, résultat quasiment identique à notre étude à M>12 avec 6 mois de suivi moyen supplémentaires (30,3 mois). L'efficacité de l'Infliximab dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet semble se maintenir après plusieurs années, comme l'ont démontré Cantini et al. en 2012 dans une étude sur 36 patients suivis pendant 6 ans, où 69% des patients présentaient encore une inflammation oculaire totalement contrôlée, et 22% des patients une inflammation oculaire partiellement contrôlée(44). L'Adalimumab a également sa place : une étude menée par Perra et al. en 2014 a montré que tous les patients présentant une atteinte oculaire de la maladie de Behçet avaient répondu favorablement à l'Adalimumab avec une inflammation contrôlée lors du suivi(45).

Les dernières recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clarke et al.) placent ainsi l'Infliximab et l'Adalimumab en deuxième ligne après les corticoïdes pour le traitement des manifestations oculaires de la maladie de Behçet, et privilégient l'Infliximab à l'Adalimumab en première intention(31).

1.3.2 Maladie de Birdshot

Dans notre étude, 100% des patients atteints d'une maladie de Birdshot avaient une inflammation oculaire contrôlée sous anti-TNFα à M3, M6, M12 et M>12, ce qui est un excellent résultat bien que l'effectif soit très petit (3 patients).

Les études évaluant l'efficacité du traitement par anti-TNFα dans la maladie de Birdshot sont peu nombreuses. La plus importante est une étude rétrospective de 22 patients atteints d'une maladie de Birdshot, traités par Infliximab : 81,8% des patients avaient une inflammation oculaire contrôlée à M6 et 88,9% à M12(46).

Grâce à ces résultats prometteurs, les dernières recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clarke et al.) valident l'utilisation des anti-TNFα pour la maladie de Birdshot en troisième ligne, dans le cas où un sevrage en corticoïdes est nécessaire et où la réponse aux traitements immunosuppresseurs n'a pas été suffisante(31).

1.3.3 Sarcoïdose

Dans notre étude, 100% des patients atteints de sarcoïdose avaient une inflammation oculaire contrôlée à M3 et M6, puis 50% à M12 et M>12. Ce résultat est difficilement interprétable dans la mesure où il ne concerne que 2 patients, dont 1 ayant présenté deux récidives inflammatoires (œdème maculaire) sous anti-TNFα à 9 mois et 16 mois de traitement.

De nombreux « *case report* » ont montré l'efficacité des anti-TNFα dans le traitement des uvéites réfractaires associées à la sarcoïdose. Ainsi, les recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clarke et al.) placent l'Infliximab et l'Adalimumab en troisième ligne de traitement pour le traitement des uvéites associées à la sarcoïdose, réfractaires aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs(31).

Une seule étude plus importante comprenant 17 patients est parue très récemment, confortant l'efficacité des anti-TNFα dans le traitement des uvéites associées à la sarcoïdose: à M12, le nombre de cellules en chambre antérieure avait diminué de manière statistiquement significative de même que dans le vitré, l'épaisseur maculaire centrale avait aussi diminué de manière statistiquement significative, et l'acuité visuelle s'était améliorée de manière statistiquement significative(47).

1.3.4 Uvéites idiopathiques et autres

Dans ce groupe, nous avions 8 patients atteints d'uvéites non étiquetées dites idiopathiques, et 1 patient atteint d'ophtalmie sympathique. À M3, seulement 55,5% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres avaient une inflammation oculaire contrôlée sous anti-TNFα. Puis le contrôle de l'inflammation oculaire s'est nettement amélioré, avec 87,5% de patients répondeurs à M6, et 85,7% de patients répondeurs à M12 et 100% de patients répondeurs à M>12. Le contrôle de l'inflammation oculaire semble donc moins rapide pour les uvéites idiopathiques et autres par rapport aux autres étiologies dans notre étude. Ce résultat est conforté par l'étude de Lindstedt et al. de 2005, dans laquelle 6 patients avaient une maladie de Behçet et 5 patients une uvéite idiopathique(48) : tous les patients avaient une inflammation oculaire contrôlée au terme du suivi, mais les patients atteints d'une maladie de

Behçet répondaient plus rapidement (entre 7 jours et 3 semaines) que les patients atteints d'une uvéite idiopathique (entre 6 jours et 2 mois).

Dans notre étude, le pourcentage de patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres avec une inflammation oculaire contrôlée est excellent à M>12. L'efficacité des anti-TNFα dans le traitement des uvéites idiopathiques semble donc prolongée, comme l'ont montré Cantini et al. dans une étude portant sur 14 patients suivis pendant 6 ans : 64% des patients avaient une inflammation oculaire totalement contrôlée et 21% avaient une inflammation oculaire partiellement contrôlée(44).

A ce jour, aucune étude n'a étudié spécifiquement l'efficacité des anti-TNFα dans les uvéites idiopathiques.

Au même titre que pour la maladie de Birdshot, les dernières recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clarke et al.) valident l'utilisation des anti-TNFα pour les uvéites idiopathiques en troisième ligne, dans le cas où un sevrage en corticoïdes est nécessaire et où la réponse aux traitements immunosuppresseurs n'a pas été suffisante(31).

2 Evolution de l'œdème maculaire sous anti-TNFα

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα semble efficace sur l'œdème maculaire, avec une EMM moyenne de 452,0 µm avant diminuant à 334,6 µm à M3 (soit 26% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα). Cette efficacité se maintient à M6, avec un pourcentage de diminution de l'EMM maximal à M12 (32% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα). Cela semble logique lorsque l'on sait que le TNFα participe à la régulation du taux de VEGF dans l'œil, contribue à son augmentation et est donc associé à l'apparition d'œdème maculaire et de néovascularisation choroïdienne(14).

En 2004, Markomichelakis et al. ont étudié spécifiquement l'efficacité de l'Infliximab sur l'œdème maculaire chronique associé aux uvéites. Les résultats semblent meilleurs que dans notre étude mais avec un effectif moindre (14 yeux), avec une EMM moyenne de 428 µm avant traitement passant à 219 µm à 2 mois, et une efficacité se maintenant à M6(49). Une étude sur 15 yeux de Schaap-Fogler et al. en 2014 a également retrouvé une bonne efficacité de l'Infliximab et de l'Adalimumab sur l'œdème maculaire réfractaire associé aux uvéites non infectieuses, avec une EMM avant traitement de 515 µm diminuant à 267 µm à M3. L'effet se maintenait également à M6 (262 µm) et M12 (304 µm)(50).

Dans notre étude, l'Infliximab semble plus efficace sur l'œdème maculaire que l'Adalimumab à M3, M6 et M12, et plus rapidement (37,9% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα pour l'Infliximab versus 12,6% pour l'Adalimumab à M3). Mais ceci n'est qu'une tendance et ne peut pas conduire à une quelconque conclusion étant donné les effectifs de notre étude. En revanche, quelle que soit l'étiologie de l'uvéite non infectieuse, les pourcentages de diminution de l'EMM sont satisfaisants, assez comparables, avec une efficacité stable dans le temps.

Il est très important de souligner que la diminution de l'EMM est pour la grande majorité des patients exclusivement due aux anti-TNFα. En effet, parmi les 11 patients qui avaient auparavant besoin d'injections sous-conjonctivales, sous-ténoniennes ou intra-vitréennes de corticoïdes pour agir sur l'œdème maculaire, seuls 2 patients ont eu besoin de ces injections sous anti-TNFα (dont le patient n°9 qui a été exclu au cours de l'étude car non répondeur).

3 Evolution de l'acuité visuelle de loin sous anti-TNFα

Dans notre étude, la MAVAC moyenne de loin en logMAR était de 0,51 avant traitement, de 0,33 à M3, 0,28 à M6 et 0,24 à M12. Le pourcentage d'amélioration de la MAVAC de loin était ainsi de 35,3% à M3, augmentant à 45,1% à M6 et 52,9% à M12. Par ailleurs, 48,1% des patients avaient amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen) à M3, 56% à M6 et 78,3% à M12. Dans notre étude, l'efficacité des anti-TNFα sur l'acuité visuelle est croissante, avec des résultats maximaux à M12, où trois quarts des patients de l'échantillon améliorent leur MAVAC de 2 lignes. Ces résultats sont très satisfaisants et très importants car l'acuité visuelle est le critère primordial d'efficacité des anti-TNFα pour les patients. L'amélioration de leur acuité visuelle participe à l'amélioration de leur qualité de vie.

Ces résultats semblent similaires à ceux retrouvés dans la littérature. Citons Schaap-Fogler et al. qui ont étudié l'évolution de l'acuité visuelle de 15 yeux sous anti-TNFα (Infliximab et Adalimumab) : avant traitement, la MAVAC en logMAR était de 0,6, passant à 0,27 à M3, à 0,20 à M6 et à 0,30 à M12. Il y avait donc une tendance à une légère diminution de la MAVAC après M6, ce qui n'est pas le cas dans notre étude où la MAVAC continue à s'améliorer à M12.

Dans l'étude de Sobrin et al., le traitement par anti-TNFα (Infliximab) permettait également d'améliorer la MAVAC, avec 60,5% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen) à M12(51).

4 Délai d'efficacité des anti-TNFα

Dans notre étude, nous n'avons malheureusement pas pu étudier le délai d'efficacité précis des anti-TNFα, la plupart des patients n'ayant pas eu d'évaluation objective ophtalmologique dans les premières semaines ayant suivi l'introduction du traitement. Le plus faible taux de patients répondeurs aux anti-TNFα a été constaté à M3 (80,9%), en comptabilisant 2 patients ayant présenté une atteinte inflammatoire après 1 mois de traitement par anti-TNFα, que nous avons préféré considérer comme une récidive afin de ne pas surestimer nos résultats.

En effet, les auteurs ayant étudié le délai d'efficacité des anti-TNFα ont retrouvé des résultats différents en fonction de l'étiologie de l'uvéite non infectieuse mais aussi de l'anti-TNFα utilisé :

- pour le délai d'efficacité de l'Infliximab dans la maladie de Behçet, les études retrouvent un délai d'efficacité très rapide, allant de 48h à 3 semaines(42)(52)
- le délai d'efficacité de l'Infliximab pour les autres étiologies d'uvéites non infectieuses semble un peu plus long, allant de 6 jours à 2 mois dans l'étude de Lindstedt et al. portant sur 7 patients(52)
- nous n'avons pas retrouvé d'étude ayant analysé précisément le délai d'efficacité de l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses, mais notre étude et la littérature ont tendance à montrer un délai d'efficacité un peu plus long que pour l'Infliximab.

5 Switch entre anti-TNFα

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un switch d'anti-TNFα, dont un seulement à cause d'une absence de contrôle de l'inflammation oculaire (uvéite antérieure aiguë récidivante) avec récidive à M9, ayant justifié un switch de l'Adalimumab pour l'Infliximab. Malheureusement, le switch n'a pas permis d'être efficace, avec de nouveau une récidive de l'uvéite antérieure aiguë 4 mois et 7 mois après introduction de l'Infliximab. Ce résultat ne peut pas aboutir à la conclusion que les switches entre anti-TNFα sont inefficaces, car il ne concerne qu'un patient.

Plusieurs études suggèrent que l'échec d'un traitement par Infliximab n'est pas associé à la résistance à l'Adalimumab, et inversement. Ce phénomène s'explique en grande partie par le développement d'anticorps anti-anticorps monoclonal. Même si les données sont peu nombreuses en ophtalmologie, le switch des anti-TNFα est communément utilisé en rhumatologie et en gastro-entérologie. En 2012, Gonzalez-Suarez et al. ont rapporté un cas d'uvéite idiopathique réfractaire au traitement par Infliximab, ayant bénéficié d'un switch par Adalimumab, qui a permis un contrôle de l'inflammation oculaire au bout de 2 mois(53). Dhingra et al. ont rapporté le cas de sept patients (trois adultes avec une sarcoïdose, une spondylarthrite ankylosante et une uvéite idiopathique, et quatre enfants avec une arthrite juvénile idiopathique) qui ont répondu favorablement au switch d'anti-TNFα, dont trois patients à deux switches successifs(54).

6 Anti-TNFα et sevrage de la corticothérapie systémique et par voie locale

Outre le contrôle de l'inflammation oculaire, un autre besoin essentiel est le sevrage en corticoïdes par voie systémique, car même si un contrôle de l'atteinte inflammatoire oculaire est possible à 7,5 mg/jour de Prednisone, les effets secondaires à long terme existent.
Dans notre étude, une épargne cortisonique sous traitement par anti-TNFα a été obtenue pour 87,5% des patients (14 patients sur 16, en sachant que les 2 patients restants ont gardé des doses identiques de corticoïdes à faible dose avant et sous traitement par anti-TNFα). 37,5% ont été totalement sevrés en corticoïdes.

L'autre besoin également primordial est le sevrage en corticoïdes par voie locale : en effet, ces derniers peuvent induire des hypertonies oculaires mais aussi des cataractes cortico-induites chez des patients d'âge moyen. 76,5% des patients de notre étude (13 patients sur 17) n'ont plus eu recours à aucune corticothérapie locale (corticoïdes topiques, par voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intra-vitréenne) sous anti-TNFα, ce qui est un très bon résultat.

Dans une étude de 2012, Martel et al. ont décrit le succès de l'épargne cortisonique dans le contrôle des uvéites chroniques traitées par anti-TNFα(34). L'épargne cortisonique était considérée comme une dose orale de Prednisone inférieure à 10 mg/jour, une instillation de collyres de corticoïdes inférieure à 4 fois/jour, et une absence de corticoïdes par voie intra-veineuse et de corticoïdes par voie périoculaire ou intra-vitréenne dans les 3 mois. Une épargne cortisonique était possible pour 33% et 37,5% des patients respectivement sous Infliximab et Adalimumab à M3, pour 60,7% et 62,5% des patients à M6 et pour 60,9% et 57,1% des patients à M12. Nous pouvons difficilement comparer ce résultat à celui de notre étude car l'épargne cortisonique a été évaluée différemment, mais cela confirme que l'Infliximab et l'Adalimumab permettent un sevrage en corticoïdes satisfaisant.

Dans leur étude prospective de 131 patients, Diaz-Llopis et al. ont démontré que la dose quotidienne de corticostéroïdes par voie orale diminuait de manière statistiquement significative, de 0,74 mg/kg/jour avant traitement par Adalimumab à 0,20mg/kg/jour sous Adalimumab(39). Dans l'étude de Calvo-Rio et al., la dose moyenne quotidienne de

Prednisone est passée de 37,5mg avant traitement par anti-TNFα à 6,2 mg sous traitement à M12(55). Notre étude a retrouvé des résultats assez similaires à ces deux études, avec une dose quotidienne moyenne de 19,7 mg de Prednisone avant anti-TNFα, diminuant à 5,2 mg sous traitement par anti-TNFα. Diaz-Llopis et al. ont également montré que les corticoïdes par voie topique avaient pu être arrêtés chez tous les patients. Dans notre étude, seuls 2 patients avaient encore besoin de stéroïdes topiques pour bien contrôler l'inflammation oculaire sous anti-TNFα.

7 Anti-TNFα et sevrage des autres traitements immunosuppresseurs

Dans notre étude, seulement 2 patients sur 21 (soit 9,5% de l'échantillon) avaient un autre traitement en association avec les anti-TNFα (Methotrexate). Les anti-TNFα permettent donc une réduction significative voire un sevrage des autres traitements immunosuppresseurs.

Néanmoins, certaines études sur la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn(56)(57) ont montré qu'il serait intéressant de conserver un traitement immunosuppresseur en plus du traitement par anti-TNFα pour deux raisons :

- d'une part, pour l'effet synergique potentiel anti-inflammatoire des deux traitements
- d'autre part, pour prévenir la formation d'anticorps anti-anticorps monoclonal pouvant diminuer l'efficacité des anti-TNFα.

Malheureusement, aucune étude prospective randomisée n'a à ce jour comparé les deux options thérapeutiques (anti-TNFα seul ou anti-TNFα associé à un immmunosuppresseur) dans le traitement des uvéites non infectieuses.

Ainsi, il est légitime, en l'absence de données probantes de la littérature, de ne pas conserver systématiquement un immunosuppresseur sous anti-TNFα, surtout s'ils permettent à eux seuls un contrôle inflammatoire oculaire et systémique. Cela est plus confortable pour le patient, et moins coûteux.

8 Effets secondaires des anti-TNFα

Dans notre étude, 6 patients sur 21 ont présenté des effets secondaires notables (soit 28,6% de l'échantillon), dont 5 sous Infliximab. Ces taux sont acceptables mais tout de même non négligeables. Le traitement n'a cependant été arrêté que pour 3 patients, soit 14,3% de l'échantillon. L'Infliximab semble entraîner plus d'effets secondaires que l'Adalimumab dans notre étude, mais ce n'est qu'une tendance du fait de notre effectif modeste.

Le taux de complications de notre étude est proche de celui retrouvé par Kruh et al.(38) dans leur étude rétrospective de 88 patients sous Infliximab: le traitement avait dû être arrêté pour 17 patients (19,3% des patients). Les raisons de cet arrêt étaient un rash cutané, une cytolyse hépatique, une hypersensibilité immédiate, une infection chronique, une fatigue, des nausées, des myalgies, et un lupus induit. Suhler et al. avaient également retrouvé un taux d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement proche du notre, de 19,4% (6 patients sur 31)(35)(58).

Kruh et al.(38) ont également étudié le délai moyen de survenue d'effets secondaires qui conduisaient à l'arrêt du traitement, égal à 39,2 semaines (2-113 semaines). Ce délai semble plus long que dans notre étude, où les effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement survenaient aux alentours du 4^{e} mois. Il semble ainsi nécessaire d'être particulièrement vigilant à l'apparition d'effets secondaires sérieux la première année de traitement par anti-TNFα.

L'Adalimumab n'a pas entraîné d'effets secondaires sévères ayant nécessité l'arrêt du traitement dans notre étude. La littérature appuie ce constat, avec peu de patients présentant des effets secondaires graves(39)(41)(59).

Un de nos patients a présenté une sclérose en plaque atypique, attribuée aux anti-TNFα (Infliximab), qui sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel ou familial de pathologie démyélinisante (ce qui n'était pas le cas de notre patient). Chen et Gordon(60) préconisent de réaliser une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale aux personnes présentant initialement une inflammation oculaire sous forme de pars planite, 15% des patients avec pars planite pouvant développer une sclérose en plaques. Nous n'aurions pas pu anticiper cet effet

secondaire grave chez notre patient par réalisation d'une IRM cérébrale, puisqu'il ne présentait initialement pas cette forme d'inflammation oculaire.

Les anti-TNFα sont donc généralement bien tolérés, avec peu d'effets secondaires sévères, dont le principal est le risque infectieux, que nous essayons de limiter au maximum par l'éducation des patients, informés et sensibilisés à consulter au moindre signe d'alerte (fièvre notamment), par une vaccination anti-pneumococcique chez tous les patients, et par un contrôle de la protéine C réactive avant chaque cure d'Infliximab et de façon régulière sous Adalimumab. L'autre effet secondaire redouté est le risque néoplasique. Néanmoins, Kempen et al. ont étudié le risque néoplasique à long terme des patients traités par anti-TNFα pour une inflammation oculaire, et ont conclu que les anti-TNFα pouvaient favoriser un développement plus rapide de cancers pré-existants, mais n'augmentaient probablement pas le risque de néoplasie(61).

9 Combien de temps maintenir le traitement par anti-TNFα ?

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour 2 patients, suite à une quiescence de la maladie aussi bien sur le plan oculaire que sur le plan systémique. Pour 1 patient, le tableau est toujours quiescent, après 40 mois de traitement par anti-TNFα et 13 mois d'arrêt de traitement ; pour l'autre, le traitement par anti-TNFα, qui avait été conduit pendant 27 mois, a été repris 13 mois après l'arrêt devant une récidive inflammatoire oculaire et systémique.

Etant donné le risque d'effets secondaires et le coût du traitement, il est conseillé d'envisager un sevrage des anti-TNFα pour des patients totalement contrôlés sur le plan oculaire et systémique après 2 ans d'arrêt total de la corticothérapie, en essayant d'abord d'espacer les cures d'anti-TNFα durant au moins 4 mois avant l'arrêt(62). Le relais par un autre traitement immunosuppresseur à l'arrêt est discuté.

Les études après arrêt des anti-TNFα étant rares, il est difficile de quantifier le risque de récidive des uvéites.

10 Coût du traitement

Les anti-TNFα ont un prix plus élevé que les traitements immunosuppresseurs : ils sont, rappelons-le, 16 fois plus cher que le Methotrexate, 10 fois plus cher que le Mycophénolate Mofetil, et 75 fois plus cher que l'Azathioprine. Mais ce prix semble justifié lorsque l'on voit que l'efficacité attendue est présente pour une grande majorité des patients.

De plus, avec l'arrivée des biosimilaires (CT-P13 avec Remsima® et Inflectra®, biosimilaires de l'Infliximab)(63), le coût des anti-TNFα va nettement diminuer.

11 Place des autres biothérapies dans le traitement des uvéites non infectieuses

Dans notre étude, deux patients ont bénéficié d'une autre biothérapie (Tocilizumab) suite à l'absence de contrôle de l'inflammation oculaire sous anti-TNFα (absence totale de contrôle de l'inflammation oculaire après 7 mois de traitement pour le premier patient avec persistance d'un œdème maculaire, et présence de trois récidives de l'inflammation oculaire sous forme d'uvéite antérieure aiguë après 16 mois de traitement pour le deuxième patient, malgré un switch entre anti-TNFα au 9^{e} mois). Le traitement par Tocilizumab n'a pas permis de contrôler l'inflammation oculaire pour le premier patient, atteint d'uvéite idiopathique. Pour le deuxième patient atteint de maladie de Behçet, il a présenté de nouveau une récidive de l'inflammation oculaire sous forme d'uvéite antérieure aiguë après 3 mois de traitement.

Les anti-TNFα restent pour l'instant la biothérapie à utiliser en première intention dans le traitement des uvéites non infectieuses. Mais d'autres biothérapies semblent avoir leur place lorsque l'inflammation oculaire n'est toujours pas contrôlée. Dans la littérature, nous retrouvons des études de faible effectif mais prometteuses, même si pour nos 2 patients le changement de biothérapie ne fut pas un succès.

Concernant le Tocilizumab, Calvo-Rio et al., dans une étude prospective sur 5 yeux de 3 patients réalisée en 2014, ont retrouvé une efficacité du traitement pour tous les patients, avec une inflammation oculaire totalement inactive pour 3 yeux au bout de 7 mois de traitement(64). Tous ces patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par anti-TNFα, non efficace. Ils ont également réalisé une revue de la littérature des patients traités par Tocilizumab pour une uvéite non infectieuse réfractaire aux anti-TNFα : 11 patients sur 12 répondaient favorablement à cette nouvelle biothérapie.

Citons également Simonini et al, ayant réalisé une revue de la littérature sur l'efficacité des autres biothérapies après échec des anti-TNFα dans le traitement des uvéites non infectieuses (65) : ont été retenus 3 articles sur le Rituximab, 3 articles sur l'Abatacept, 3 articles sur le Tocilizumab, 1 article sur l'Alemtuzumab et 1 article sur l'Anakinra. Au total, 8 enfants sur 12 et 18 adultes sur 27 ont répondu favorablement à cette nouvelle biothérapie.

12 Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est le faible effectif étudié, ne permettant pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. L'interprétation des résultats en sous-groupes est de ce fait aussi difficile.

L'autre limite est le caractère rétrospectif de l'étude, exposant à des biais d'informations. Certaines données sont manquantes (n'affectant cependant pas l'évaluation du critère de jugement principal). Ainsi, le délai d'efficacité des anti-TNFα n'a, par exemple, pas pu être précisément étudié. Nous avons dû interpréter les résultats avec prudence, de manière strictement descriptive, sans analyse statistique plus poussée.

L'évaluation du critère de jugement principal composite n'a pas pu se faire de manière complètement objective, en étant systématiquement appuyée par des examens complémentaires, mais elle était toujours faite par le même observateur. Le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas permis de confirmer pour tous les patients l'absence de Tyndall en chambre antérieure par mesure précise grâce à la Tyndallométrie automatisée (au laser *Flare meter)*, ou l'absence de vascularite par réalisation d'une angiographie à la fluorescéine.

Les effets secondaires et la tolérance du traitement ont également probablement été sous-estimés, car seuls les effets secondaires les plus sévères étaient notés dans les dossiers. Les effets secondaires minimes tels que la fatigue n'étaient par exemple pas relevés.

13 Perspectives

Des perspectives intéressantes concernant les anti-TNFα dans le traitement des uvéites non infectieuses apparaissent, comme le monitorage de la concentration sérique des anti-TNFα et le dosage des anticorps anti-anticorps monoclonal. Dans une étude portant sur 20 patients atteints de maladie de Behçet avec uvéite, Sugita et al. ont montré que la concentration sérique d'Infliximab était significativement corrélée à l'efficacité sur le contrôle de l'inflammation oculaire(66) : les patients qui ne présentaient plus d'inflammation oculaire avaient une concentration sérique moyenne d'Infliximab de 7,3 µg/ml, alors que ceux qui présentaient des récidives avaient une concentration de 3,4 µg/ml. Le monitorage de la concentration sérique des anti-TNFα pourrait ainsi être réalisé chez les patients présentant une réponse clinique retardée ou moins bonne que celle attendue. Cependant, des études sont encore nécessaires afin de déterminer la concentration sérique jugée efficace de l'Infliximab et de l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses.
Par ailleurs, pour les patients non contrôlés sous anti-TNFα, le dosage des anticorps anti-anticorps monoclonal serait intéressant, puisque la présence de ces anticorps signalerait une efficacité moindre du traitement, avec des concentrations sériques d'anti-TNFα réduites et une réponse plus courte au traitement.

L'utilisation d'anti-TNFα par voie intra-vitréenne dans le traitement des uvéites non infectieuses s'avère également très prometteuse. Elle permettrait un contrôle de l'inflammation oculaire tout en minimisant le risque d'effets secondaires généraux, et en étant probablement moins coûteuse :

- pour l'Infliximab, Farvardin et al.(67) ont montré qu'une injection intra-vitréenne d'Infliximab à la dose de 1,5 mg/0,15 ml sur 10 yeux présentant une uvéite non infectieuse chronique entraînait une amélioration de l'acuité visuelle significative 1 mois après l'injection, maintenue jusqu'à 6 mois, sans toxicité oculaire retrouvée. Markimochelakis et al.(68) ont quant à eux démontré qu'une injection intra-vitréenne unique d'Infliximab à la dose de 1,0 mg/0,05 mL sur 15 patients atteints de maladie de Behçet permettait un contrôle de l'inflammation oculaire avec une diminution significative du Tyndall de chambre antérieure et vitréen, des vascularites et de l'épaisseur maculaire centrale. L'efficacité n'a été étudiée que sur un mois.

- pour l'Adalimumab, dans l'étude d'Hamam et al., 7 yeux sur 12 présentant une uvéite non infectieuse et ayant reçu le protocole d'injections intra-vitréennes (J0, J15, puis toutes les 4 semaines jusqu'à 26 semaines) ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 2 lignes, et 9 yeux sur 12 une absence totale de Tyndall vitréen à 26 semaines(69).

L'arrivée d'un autre anti-TNFα pourrait aussi être intéressante pour le traitement des uvéites non infectieuses, le Golimumab. Seulement quelques séries rétrospectives ont étudié son efficacité sur les patients résistants à l'Infliximab et à l'Adalimumab, avec des résultats encourageants(15)(16)(18). Miserocchi et al. ont par exemple montré dans une étude rétrospective de 17 patients présentant des uvéites non infectieuses (arthrite juvénile idiopathique et spondylarthrite associée au HLA-B27) résistantes aux autres anti-TNFα une efficacité du Golimumab à la dose de 50 mg par mois par voie sous-cutanée pour 14 patients. Après une durée moyenne de suivi de 21,9 mois, 12 patients étaient encore répondeurs.

Enfin, ce travail souligne l'importance d'une collaboration étroite entre ophtalmologiste et interniste dans la prise en charge des uvéites. L'examen ophtalmologique guide la stratégie thérapeutique. Par conséquent, l'interniste doit disposer lors de chaque consultation des résultats de la dernière évaluation ophtalmologique pour adapter au mieux le traitement. En pratique, cette collaboration étroite est souvent difficile. Dans notre étude, les services d'ophtalmologie et de médecine interne sont géographiquement éloignés, ce qui constitue déjà un obstacle. La communication entre ophtalmologiste et interniste se fait donc par courriers interposés, avec des inconvénients certains comprenant notamment des délais de réception parfois longs et des informations manquantes. Une des solutions qui nous semble être la meilleure pour optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'uvéite serait l'organisation d'un staff commun régulier. L'intervention de l'interniste pourrait être ainsi plus précoce, dès le début de la prise en charge ophtalmologique, afin de porter le diagnostic de la maladie systémique sous-jacente le plus rapidement possible, celle-ci pouvant mettre en jeu le pronostic visuel à court terme ou se compliquer d'une atteinte viscérale grave. D'autre part, la prise en charge thérapeutique serait optimisée, en anticipant dès le début de la prise en charge l'indication éventuelle à un traitement systémique. L'idée d'un staff commun permettrait l'initiation d'un traitement systémique (corticothérapie, immunosuppresseur ou biothérapie) après discussion collégiale « en direct », en tenant compte de la sévérité de l'atteinte oculaire, des atteintes extra-oculaires, du terrain et des

antécédents du patient. Enfin, ce staff permettrait d'être plus réactif en cas d'inefficacité du traitement systémique sur l'atteinte oculaire, en augmentant plus rapidement les posologies des différents traitements ou en changeant de classe thérapeutique.

CONCLUSION

L'usage hors AMM des anti-TNFα pour le traitement des uvéites non infectieuses a considérablement augmenté durant ces dix dernières années, au vu de leur remarquable efficacité retrouvée dans la littérature. Les effets secondaires, bien que peu fréquents, peuvent cependant être sévères. La prescription des anti-TNFα reste donc réservée aux praticiens ayant des connaissances aguerries de ce traitement.

Notre travail est la plus importante étude française ayant analysé l'efficacité des anti-TNFα dans le traitement des uvéites non infectieuses, quelles que soient leurs causes, lorsqu'elles étaient réfractaires à d'autres thérapeutiques. Nos résultats sont très proches de ceux retrouvés dans les plus larges cohortes prospectives étrangères, validant l'efficacité des anti-TNFα sur le contrôle de l'inflammation oculaire même à long terme, et permettant de nous conforter dans la poursuite de cette stratégie thérapeutique.

Dans l'avenir, il serait intéressant de pouvoir comparer directement sur une large cohorte prospective multicentrique l'efficacité de l'Infliximab à celle de l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses afin de mettre en évidence ou non la supériorité d'un des deux traitements. Il serait également intéressant d'étudier spécifiquement l'efficacité des anti-TNFα sur une large cohorte d'uvéites idiopathiques, pour lesquelles aucune donnée dans la littérature n'est disponible. Mais il sera difficile de mener ces études prospectives à fort effectif, les uvéites restant, rappelons-le, une maladie relativement rare.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509–16.
2. De Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. Dev Ophthalmol. 2010;47:136–47.
3. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1–13.
4. Brézin A. Uvéites. Elsevier. Paris; 2010.
5. Bodaghi B, Le Hoang P. Uvéite. Elsevier. Paris; 2009.
6. Terrada C, Fisson S, De Kozak Y, Kaddouri M, Lehoang P, Klatzmann D, et al. Regulatory T cells control uveoretinitis induced by pathogenic Th1 cells reacting to a specific retinal neoantigen. J Immunol. 2006 Jun 15;176(12):7171–9.
7. De Kozak Y, Sakai J, Thillaye B, Faure JP. S antigen-induced experimental autoimmune uveo-retinitis in rats. Curr Eye Res. 1981;1(6):327–37.
8. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 1975 Sep;72(9):3666–70.
9. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Oct;35(11):3884–9.
10. Derevjanik NL, Vinores SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Jul;43(7):2462–7.
11. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. Ophthalmic Res. 2001 Oct;33(5):251–5.
12. Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Jul;44(7):3034–41.
13. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). Prog Retin Eye Res. 2004 Nov;23(6):617–37.
14. Hangai M, He S, Hoffmann S, Lim JI, Ryan SJ, Hinton DR. Sequential induction of angiogenic growth factors by TNF-alpha in choroidal endothelial cells. J Neuroimmunol. 2006 Feb;171(1-2):45–56.
15. Cordero-Coma M, Calvo-Río V, Adán A, Blanco R, Álvarez-Castro C, Mesquida M, et al. Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. Mediators Inflamm. 2014;2014:717598.
16. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo A-M. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2012 Dec;2(4):231–3.
17. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2014 Apr;22(2):90–5.
18. Faez S, Lobo A-M, Sobrin L, Papaliodis GN. Treatment of seronegative spondyloarthropathy-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. Clin Experiment Ophthalmol. 2014 Jun;42(4):392–5.

19. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF-α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Aug 24;1–6.
20. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. Arthritis Rheum. 2001 Jun;45(3):252–7.
21. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Ophthalmology. 2006 Dec;113(12):2317–23.
22. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006 May 17;295(19):2275–85.
23. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45(10):1294–7.
24. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousière M, Villoutreix C, Lacombe K, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. Joint Bone Spine. 2007 Mar;74(2):197–200.
25. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. Int J Dermatol. 2011 May;50(5):619–25.
26. Mercieca C, Vella N, Borg AA. Demyelination during anti-TNFα therapy for ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol. 2012 Apr;22(2):303–7.
27. Chabbert C, Adamski H, Guillet G, Sassolas B, Misery L, Perrinaud A, et al. Cutaneous melanoma in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors: a retrospective series of 15 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Nov;28(11):1540–4.
28. Berghen N, Teuwen L-A, Westhovens R, Verschueren P. Malignancies and anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a single-center observational cohort study. Clin Rheumatol. 2015 Jul 30;
29. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? Br J Ophthalmol. 2003 Jul;87(7):925.
30. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003 Jul 1;107(25):3133–40.
31. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. Ophthalmology. 2014 Mar;121(3):785–796.e3.
32. Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman J-P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. Retina (Philadelphia, Pa). 2011 Oct;31(9):1944–50.
33. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Recommendations for using TNFα antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. Joint Bone Spine. 2013 Dec;80(6):574–81.
34. Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR. Infliximab and adalimumab for uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2012 Feb;20(1):18–26.
35. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. A

prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):903–12.
36. Kam KW, Tam LS, Tam MKP, Young AL. Infliximab in the treatment of refractory ocular inflammatory diseases. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2015 Feb;4(1):19–24.
37. Lopez-Gonzalez R, Loza E, Jover JA, Benitez Del Castillo JM, Mendez R, Hernandez-Garcia C, et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab: a 7-year follow-up study. Scand J Rheumatol. 2009 Feb;38(1):58–62.
38. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):358–64.
39. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1575–81.
40. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. Br J Ophthalmol. 2013 Feb;97(2):134–8.
41. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, Giles T, Lauer AK, Kurz PA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. Br J Ophthalmol. 2013 Apr;97(4):481–6.
42. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. Semin Arthritis Rheum. 2011 Aug;41(1):61–70.
43. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassarà E, Salvarani C, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1161–4.
44. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Cassarà E, Susini M, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behçet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients. Biologics. 2012;6:5–12.
45. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Ríos-Fernández R, Adán A, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1825–31.
46. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):588–92.
47. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF-α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. Semin Arthritis Rheum. 2015 May 21;
48. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW a. M, Van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol. 2005 May;89(5):533–6.
49. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. American Journal of Ophthalmology. 2004 Oct 1;138(4):648–50.
50. Schaap-Fogler M, Amer R, Friling R, Priel E, Kramer M. Anti-TNF-α agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Apr;252(4):633–40.
51. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster C. INfliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. Arch Ophthalmol. 2007 Jul 1;125(7):895–900.
52. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW a. M, Van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol. 2005 May;89(5):533–6.
53. González-Suárez S, Garcia-Fernandez E, Martinez-Rodriguez R, De la Cruz-Kuhnel

R, Ordás-Calvo C. Resolution of refractory uveitis, switching anti-TNF treatment. Reumatol Clin. 2012 Dec;8(6):379–80.
54. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. Eye (Lond). 2009 Sep;23(9):1868–70.
55. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Anti-TNF-α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2223–31.
56. Durez P, Malghem J, Toukap AN, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: A randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthritis & Rheumatism. 2007 Dec 1;56(12):3919–27.
57. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
58. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. Arch Ophthalmol. 2009 Jun;127(6):819–22.
59. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. Br J Ophthalmol. 2013 Feb 1;97(2):134–8.
60. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Curr Opin Ophthalmol. 2005 Oct;16(5):315–20.
61. Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Long-term Risk of Malignancy Among Patients Treated With Immunosuppressive Agents for Ocular Inflammation: A Critical Assessment of the Evidence. American Journal of Ophthalmology. 2008 Dec 1;146(6):802–812.e1.
62. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-Tumor Necrosis Factor-α Therapy in Uveitis. Surv Ophthalmol. 2015 Jul 8;
63. McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. BioDrugs. 2014 Jun;28(3):313–21.
64. Calvo-Río V, De la Hera D, Beltrán-Catalán E, Blanco R, Hernandez M, Martínez-Costa L, et al. Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. Clin Exp Rheumatol. 2014 Aug;32(4 Suppl 84):S54–57.
65. Simonini G, Cimaz R, Jones GT, Macfarlane GJ. Non-anti-TNF biologic modifier drugs in non-infectious refractory chronic uveitis: The current evidence from a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2015 May 21;
66. Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. Br J Ophthalmol. 2011 Apr;95(4):549–52.
67. Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. J Ocul Pharmacol Ther. 2012 Dec;28(6):628–31.
68. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behçet disease: a pilot study in 15 patients. Am J Ophthalmol. 2012 Sep;154(3):534–541.e1.
69. Hamam RN, Barikian AW, Antonios RS, Abdulaal MR, Alameddine RM, El Mollayess G, et al. Intravitreal Adalimumab in Active Noninfectious Uveitis: A Pilot Study. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Aug 24;1–8.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

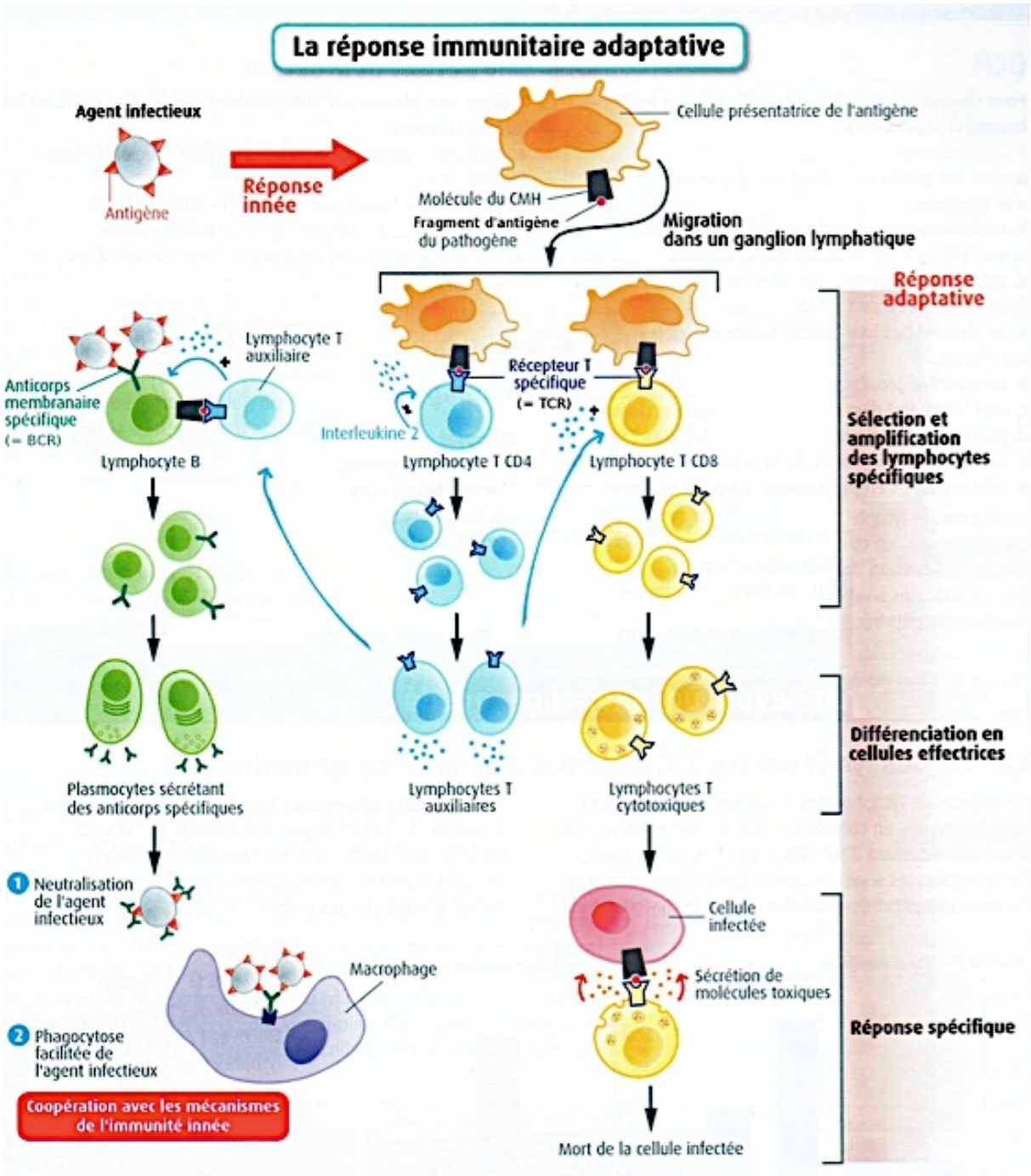
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ANNEXES

Annexe 1 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire adaptative



Manuel de Sciences et Vie de la Terre, Terminale S, Belin, 2012

Annexe 2 : Recueil de données

Données générales	Données ophtalmologiques	Données thérapeutiques
Date de naissance, sexe	Présentation anatomique de l'uvéite	Traitements systémiques antérieurs
Etiologie présumée ou prouvée de l'uvéite, ou uvéite non étiquetée	EMM des 1 mm centraux avant anti-TNFα et à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'introduction.	Traitements locaux antérieurs
Antécédents généraux et ophtalmologiques	RNFL avant anti-TNFα et à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'introduction.	Traitements systémiques sous anti-TNFα
Anti-TNFα utilisé	MAVAC de loin (échelle de Snellen et logmar) avant anti-TNFα et à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'introduction.	Traitements locaux sous anti-TNFα
Durée des intercures	Présence ou non d'une récidive de l'inflammation oculaire sous anti-TNFα, date de la récidive, forme de la récidive, traitement de la récidive.	Effets secondaires/tolérance
Age moyen à la 1ère injection		
Date d'introduction des anti-TNFα		
Durée de suivi		

Annexe 3 : Conversion MAVAC de loin échelle de Snellen/logMAR

Angle visuel en minimum d'arc (angle de résolution minimum = Min Ang Reso = MAR)	LogMAR	Snellen (20 feet ≈ 6 mètres)
100	2.0	20/2000
80	1.92	20/1600
63	1.8	20/1250
50	1.7	20/1000
40	1.6	20/800
32	1.52	20/630
25	1.4	20/500
20	1.3	20/400
16	1.22	20/320
12.5	1.1	20/250
10	1.0	20/200
8	0.92	20/160
6.3	0.8	20/125
5	0.7	20/100
4	0.6	20/80
3.2	0.5	20/63
2.5	0.4	20/50
2	0.3	20/40
1.6	0.22	20/32
1.25	0.1	20/25
1	0.0	20/20
0.80	-0.1	20/16
0.63	-0.2	20/12.5
0.50	-0.3	20/10
0.40	-0.4	20/8.0

ARTICLE ET RESUME EN ANGLAIS

L'article est en cours de traduction, puis sera soumis au Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.

Titre : Efficacité des anti-TNF alpha dans le traitement des uvéites non infectieuses : étude rétrospective sur 21 patients.

AUTEURS :

1) MERCIER Audrey-Elodie, MD[1]
2) RIBEIRO Emmanuel, MD[2]
3) KOROBELNIK Jean-François, MD[1]
4) DELYFER Marie-Noëlle, MD, PhD[1]
5) ROUGIER Marie-Bénédicte, MD, PhD[1]

[1] CHU de Bordeaux, Service d'ophtalmologie

[2] CHU de Bordeaux, Service de médecine interne

Efficacy of anti-TNF alpha therapy for the treatment of non-infectious uveitis: a retrospective study of 21 patients.

Anti-TNF alpha therapy is not approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of non-infectious uveitis, although its use in this indication has been increasing in recent years.

Objective: To assess the efficacy of anti-TNF alpha therapy in patients with non-infectious uveitis.

Patients and methods: From January 1st, 2010 to October 1st, 2015, all patients with non-infectious uveitis treated with anti-TNF alpha agents and followed in the departments of ophthalmology and internal medicine of the University Hospital of Bordeaux (France) were included in this single-center observational retrospective study. The primary endpoint was the control of ocular inflammation defined by an absence of anterior chamber and vitreous cells, a reduction of macular edema and an absence of vasculitis or papilledema. The secondary endpoints included the acurate study of macular thickness, evaluation of visual acuity improvement, changes in other treatments (corticosteroids and immunosuppressive therapy) and adverse effects.

Results : 21 patients were included, 10 men and 11 women. There were 7 patients with Behcet's disease, 3 patients with Birdshot's disease, 2 patients with sarcoidosis, and 9 patients with idiopathic uveitis. Ocular inflammation with anti-TNF alpha therapy was controlled at 3 months (M3) for 80.9 % of patients, at 6 months (M6) for 94.7 % of patients, at 12 months (M12) for 83.3% of patients and more than 12 months (mean follow-up period of 30.3 months) for 86.7 % of patients. Macular edema improved from 452 µm at baseline to 334.6 µm at M3, 337.1 µm at M6 and 307.5 µm at M12. Visual acuity also improved, with a visual acuity of 0.51 (LogMAR) before treatment, 0.33 at M3, 0.28 at M6 and 0.24 at M12. Oral corticosteroids were reduced or discontinued for 87.5 % of patients, with a mean dose of Prednisone decreasing from 19.7 mg before treatment to 5.2 mg at M12. 76.5 % of patients no longer required local corticosteroids. Only 9.5% of patients still remained on a combined immunosuppressive therapy (Methotrexate) at M12. 28.6% of patients experienced side effects, including 9.5% of patients with serious side effects.

Conclusion : Our study confirm the efficacy of anti-TNF alpha therapy for the control of short-term and long-term ocular inflammation, with high rates of complete clinical remission and good tolerability to treatment for most patients.

INTRODUCTION

Les uvéites non infectieuses sont à l'origine de 10 à 15% des causes de cécité totale dans les pays développés, et la cinquième cause de cécité chez les patients d'âge moyen, avec un pic de fréquence entre 20 et 50 ans(1). La complexité de leur physiopathologie entraîne des difficultés de prise en charge thérapeutique.

Afin de contrôler l'inflammation oculaire, des traitements au long cours sont souvent nécessaires, représentés en première ligne par les corticoïdes qui possèdent de nombreux effets secondaires, aussi bien par voie locale que systémique, et en deuxième ligne par les traitements immunosuppresseurs tels que le Methotrexate, l'Azathioprine, le Mycophénolate Mofétil(2)… Le développement des biothérapies, notamment de l'anti-Tumor Necrosis Factor Alpha (anti-TNFα), a ouvert de nouvelles options thérapeutiques, notamment quand les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont mal tolérés ou ne permettent pas de contrôler l'inflammation oculaire.

Le TNFα, cytokine pro-inflammatoire découverte en 1975(3), joue un rôle primordial dans les uvéites. Il est produit principalement par les lymphocytes T auxiliaires CD4+, par les macrophages, par les polynucléaires neutrophiles et par les cellules endothéliales. Il stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation (dont les macrophages), l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et induit la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (telles que les interleukines 1 et 6) et de monoxyde d'azote par les macrophages. Dans les modèles animaux d'uvéite tels que l'uvéite auto-immune expérimentale (UAE), des taux élevés de TNFα ont été retrouvés(4), de même que chez des patients présentant une uvéite(5). De plus, il a été démontré que la neutralisation du TNFα dans les UAE diminuait l'activation macrophagique et donc la production de monoxyde d'azote, permettant de réduire les lésions rétiniennes(6).

Les indications reconnues des anti-TNFα dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne concernent actuellement que certaines maladies inflammatoires telles que la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante… Les anti-TNFα n'ont donc, pour l'instant, pas l'AMM pour le traitement des uvéites non infectieuses. Murphy et al. ont été les premiers à étudier l'efficacité des anti-TNFα dans le traitement des uvéites en 2004(7), et depuis, leur utilisation est en constante augmentation.

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité des anti-TNFα (Infliximab et Adalimumab) chez des patients présentant une uvéite d'origine non infectieuse, le devenir des traitements associés, ainsi que les effets indésirables et la tolérance du traitement.

PATIENTS ET METHODES

Population étudiée

Du 1er janvier 2010 au 1er octobre 2015 ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans présentant une uvéite d'origine non infectieuse (quelle que soit sa présentation anatomique ou son étiologie), traitée par anti-TNFα, et suivis conjointement par les services d'ophtalmologie et de médecine interne du CHU de Bordeaux. Tous les patients avaient une inflammation oculaire active au moment de leur première injection d'anti-TNFα.
Ont été exclus les patients pour lesquels le traitement par anti-TNFα n'était pas introduit pour une inflammation oculaire non contrôlée mais pour une maladie systémique active et les patients pour lesquels le suivi n'était pas totalement assuré par les deux équipes citées.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le contrôle de l'inflammation oculaire, défini par une absence de Tyndall protéique et cellulaire en chambre antérieure, une absence de Tyndall vitréen, une réduction de l'œdème maculaire, une absence de vascularite et une absence d'œdème papillaire. S'il existait un doute sur une atteinte vasculaire, une angiographie à la fluorescéine était réalisée, afin de confirmer la présence ou non de vascularite.

Les critères de jugement secondaires étaient l'étude précise de l'évolution de l'œdème maculaire en analysant l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux (EMM), mesurée à l'aide de l'*Optical Coherence Tomography* OCT (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), l'évaluation de l'amélioration de l'acuité visuelle de loin et l'étude de l'évolution des thérapeutiques systémiques et locales, notamment le sevrage en corticoïdes.

Recueil de données

Trois périodes d'évaluation ont été définies : 3 mois (M3), 6 mois (M6) et 12 mois (M12) après introduction des anti-TNFα. Pour un aperçu sur les effets des anti-TNFα à plus long terme, une analyse au-delà de 12 mois (M>12) concernant uniquement le critère de jugement principal a été réalisée.

Pour chaque patient, les données générales suivantes étaient recueillies : données démographiques (âge, sexe), étiologie présumée ou prouvée de l'uvéite (ou uvéite non étiquetée), antécédents généraux et ophtalmologiques, anti-TNFα utilisé (Infliximab ou Adalimumab), date précise d'introduction, durée des intercures, âge moyen à la première injection et durée de suivi.

Au niveau ophtalmologique, pour chaque patient et chaque œil étaient relevés : la présentation anatomique de l'uvéite (selon la *Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group*(8)), l'EMM des 1 mm centraux (mesurée à l'aide de l'OCT) avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12, l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (mesurée à l'aide de l'OCT) avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12, la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVAC) de loin recueillie en utilisant l'échelle de Snellen et en LogMAR avant traitement par anti-TNFα, à M3, M6 et M12, la présence ou non d'une récidive de l'inflammation oculaire au cours du traitement par anti-TNFα, la date de la récidive, la forme de la récidive et le traitement de la récidive.

Au niveau thérapeutique, étaient recueillis : les traitements systémiques (corticothérapie et immunosuppresseurs) avant et pendant le traitement par anti-TNFα, les traitements par corticoïdes locaux (stéroïdes topiques, corticoïdes par voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intra-vitréenne) avant et pendant le traitement par anti-TNFα, les effets secondaires et la tolérance du traitement.

Protocole d'administration des anti-TNFα

Un bilan pré-thérapeutique était systématiquement réalisé, comportant un examen physique complet, un bilan biologique (hémogramme, électrophorèse des protéines sériques, dosage

des transaminases, sérologies hépatiques, anticorps anti-nucléaires, test in vitro Quantiféron gold® ou T-Spot-TB®), une radiographie thoracique et un contrôle des vaccinations avec mise à jour.

Le protocole d'administration de l'Infliximab consistait en une dose de 5 mg/kg par voie intra-veineuse à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 6 semaines. Les cures pouvaient être progressivement espacées si l'inflammation oculaire était contrôlée.
Le protocole d'administration de l'Adalimumab était une injection sous-cutanée tous les 15 jours à la dose de 40 mg.

Avant chaque administration d'Infliximab et tous les 3 mois pour l'Adalimumab était réalisé un bilan biologique de contrôle, avec notamment surveillance de l'hémogramme, de la protéine C réactive (CRP) afin d'éliminer tout processus infectieux en cours, et des transaminases afin de vérifier l'absence de toxicité hépatique.

Analyses statistiques

L'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel EXCEL. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyennes, écart-types et extrêmes (minimum – maximum).
Afin de rendre plus aisée la lecture des résultats, une représentation en tableaux et une représentation graphique à l'aide d'histogrammes ont été réalisées.

RESULTATS

33 patients ont été initialement sélectionnés. Parmi eux, 12 patients ont été exclus : 2 patients car le traitement par anti-TNFα n'avait pas été introduit pour une inflammation oculaire non contrôlée mais pour une activité de la maladie systémique et 10 patients car une partie du suivi avait été réalisée ailleurs. Au total, l'étude a donc porté sur 21 patients (33 yeux). La durée moyenne de suivi était de 31,7 mois +/- 13,10 mois (13 à 67 mois). L'échantillon comportait 10 hommes (47,6% des patients) et 11 femmes (52,4% des patients). L'âge moyen à la première injection d'anti-TNFα était de 51,4 ans +/- 15,5 ans (22-81 ans). Au cours des 12 mois d'analyse, le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour certains patients suite notamment à des effets secondaires. 21 patients ont donc été étudiés à M3, 19 à M6 (arrêt du

traitement pour deux patients suite à des effets secondaires sévères), 18 à M12 (changement de traitement pour un patient) et 15 à M>12 (arrêt du traitement suite à une quiescence de la maladie pour deux patients et pour des effets secondaires pour un patient).

Différents sous-groupes ont été créés en fonction de l'étiologie (tableau 1): les uvéites dans le cadre d'une maladie de Behçet (N=7 soit 33,3% des patients), celles dans le cadre d'une maladie de Birdshot (N=3 soit 14,3% des patients), les uvéites sarcoïdosiques (N=2 soit 9,5% des patients) et les uvéites idiopathiques et autres (N=9 soit 42,9% des patients).

N°	Etiologie	Classification anatomique	Uni/bilatéral
6	Behçet	Panuvéite	Unilatéral
7	Behçet	Panuvéite	Bilatéral
10	Behçet	Panuvéite	Bilatéral
11	Behçet	Panuvéite	Unilatéral
14	Behçet	Uvéite intermédiaire	Unilatéral
18	Behçet	UAA	Unilatéral
20	Behçet	Uvéite postérieure	Unilatéral
1	Birdshot	Uvéite postérieure	Unilatéral
12	Birdshot	Uvéite postérieure	Bilatéral
13	Birdshot	Uvéite postérieure	Bilatéral
4	Sarcoïdose	Neurosarcoïdose	Bilatéral
8	Sarcoïdose	Panuvéite	Bilatéral
2	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
3	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
5	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
9	Idiopathique	Uvéite postérieure	Bilatéral
15	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
16	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
19	Idiopathique	Uvéite postérieure	Unilatéral
21	Idiopathique	Panuvéite	Bilatéral
17	Ophtalmie sympathique	Panuvéite	Unilatéral

UAA : Uvéite antérieure aiguë

Tableau 17: Tableau récapitulant les étiologies et les présentations anatomiques des uvéites

Initialement, 61,9% des patients étaient traités par Infliximab (N=13), et 38,1% des patients par Adalimumab (N=8). 95,2% des patients (N=20) avaient déjà été traités par un ou plusieurs traitements oraux, insuffisants pour contrôler l'inflammation oculaire, avant l'introduction d'un anti-TNFα. Parmi ces patients, 90% (N=18) étaient sous corticothérapie (Prednisone). En plus du traitement par voie générale, 80,9% des patients (N=17) avaient aussi besoin d'un traitement local oculaire (tableau 2)

N°	Anti-TNFα utilisé	Anciens traitements oraux avant introduction anti-TNF	Traitements locaux avant introduction anti-TNF
6	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP, 6 ST TRIAM
7	Adalimumab*	Prednisone, Imurel	STER TOP
10	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP
11	Infliximab*	Prednisone	-
14	Infliximab	Prednisone, Imurel	STER TOP
18	Adalimumab*	AINS, MTX	STER TOP
20	Infliximab	Prednisone	1 ST TRIAM
1	Infliximab	Neoral, Prednisone, Cellcept	2 ST TRIAM, 2 IVT DEXA
12	Infliximab	Prednisone, Cellcept	2 ST TRIAM**
13	Infliximab	Prednisone, Cellcept	-
4	Infliximab	Prednisone	-
8	Infliximab	Prednisone, MTX, Imurel	1 ST TRIAM**
2	Adalimumab	Prednisone, MTX	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT TRIAM
3	Adalimumab	Prednisone, Imurel, Cellcept, Ig	2 SC BETA, 2 ST TRIAM
5	Adalimumab	MTX	STER TOP
9	Adalimumab	Prednisone, Imurel, MTX	3 IVT DEXA
15	Infliximab	Prednisone, Imurel	-
16	Infliximab	Prednisone, MTX	STER TOP, 2 ST TRIAM
19	Adalimumab	Prednisone, MTX	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT DEXA
21	Adalimumab	Néant	3 ST TRIAM, 4 IVT DEXA
17	Infliximab	Prednisone	STER TOP

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; MTX : Méthotrexate ; Ig : Immunoglobulines ; ST : injection sous-ténonienne ; IVT : injection intra-vitréenne ; SC : injection sous-conjonctivale ; STER TOP : stéroïdes topiques ; TRIAM : Triamcinolone (Kenacort®) ; DEXA : Dexaméthasone (Ozurdex®) ; BETA : Bétaméthasone (Célestène®)

* Switch

** Hypertonie intra-oculaire

Tableau 18: Tableau récapitulant l'anti-TNFα utilisé et les thérapeutiques orales et locales avant introduction des anti-TNFα

Trois patients ont bénéficié d'un switch d'anti-TNFα : un switch Adalimumab pour Infliximab au bout de 9 mois de traitement à cause d'une inflammation oculaire non contrôlée ; un autre switch Adalimumab pour Infliximab au bout de 13 mois à cause d'une maladie systémique non contrôlée ; et un switch Infliximab pour Adalimumab au bout de 12 mois de traitement pour des raisons pratiques (afin d'éviter des hospitalisations répétitives chez un patient actif), avec une inflammation oculaire contrôlée.

Contrôle de l'inflammation oculaire

A M3, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 80,9% des patients (N=17) (figures 1 et 2) répartis ainsi : 100% des patients sous Infliximab (N=13) et 50% des patients sous

Adalimumab (N=4). Les patients non répondeurs ou ayant présenté une récidive inflammatoire dans les 3 premiers mois étaient donc tous traités par Adalimumab. En tenant compte de l'étiologie, étaient contrôlés 100,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (N=7), 100% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (N=3), 100% des patients atteints d'une sarcoïdose (N=2), et 55,5% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (N=5) (figures 3, 4 et 5). Les patients non répondeurs ou ayant présenté une récidive inflammatoire dans les 3 premiers mois avaient donc tous une uvéite d'origine idiopathique.

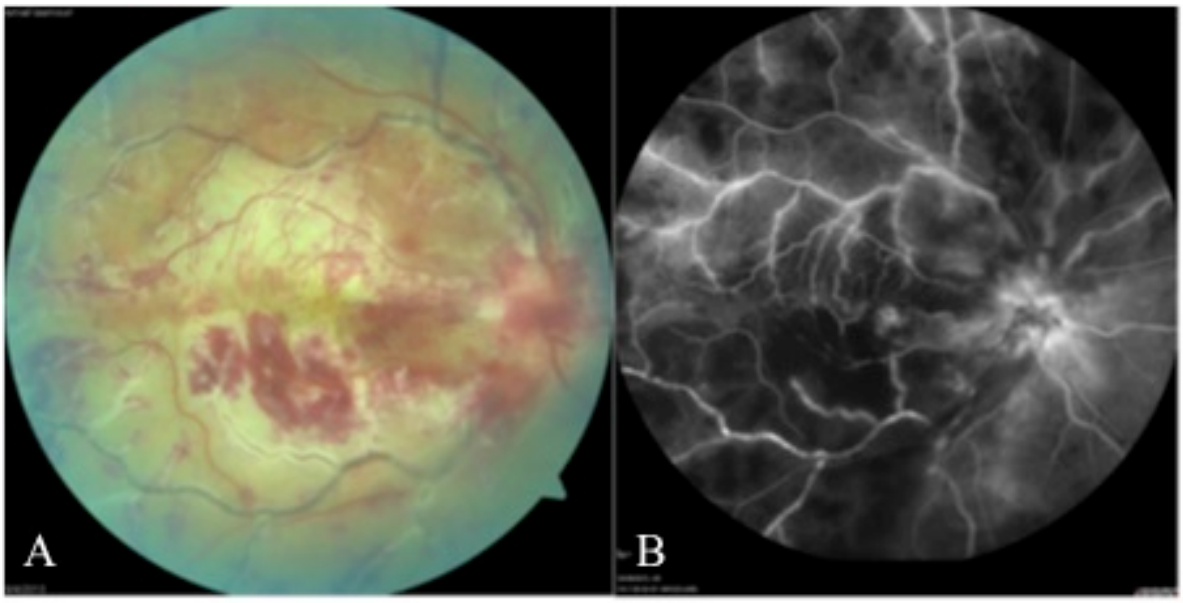


Figure 18: Œil droit du patient n°11 un mois avant traitement par anti-TNFα (image A), avec vascularites et engainements vasculaires, hémorragies, et œdème papillaire. L'angiographie à la fluorescéine (image B) retrouve une diffusion au niveau des vaisseaux (artères et veines) et du nerf optique, confirmant la présence de vascularites et d'un œdème papillaire, avec un effet masque des hémorragies. Image A : rétinophotographie Visucam 200, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA ; Image B : angiographie Spectralis Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany

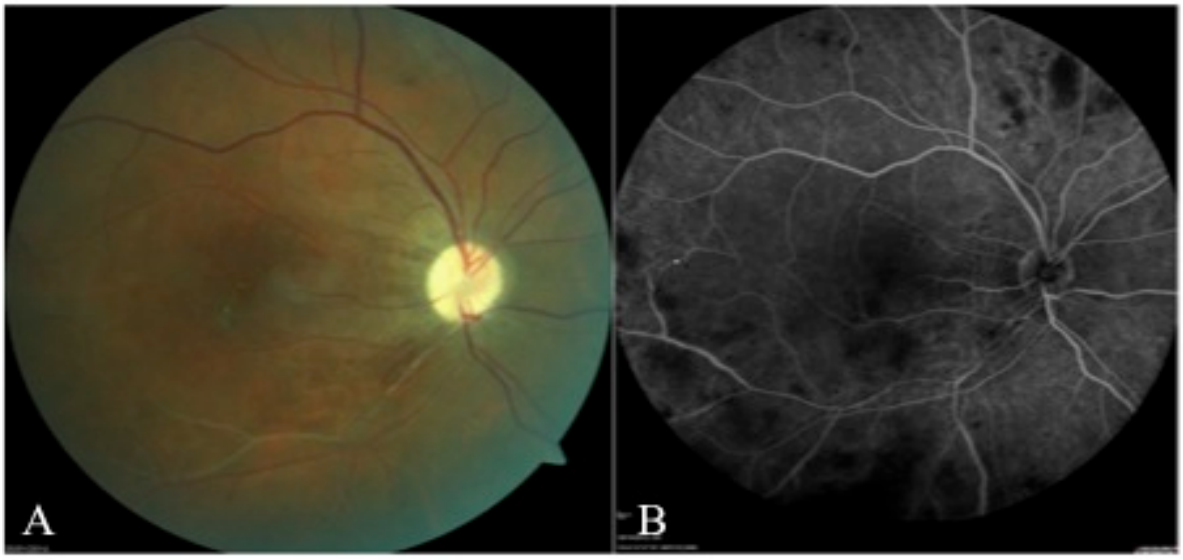


Figure 19: Œil droit du patient n°11 trois mois après traitement par anti-TNFα, avec régression des vascularites, des hémorragies et de l'œdème papillaire. Une atrophie optique et des vaisseaux déshabités au niveau de l'arcade temporale inférieure apparaissent comme séquelles (image A). En angiographie à la fluorescéine (image B), il n'y a plus aucune diffusion au niveau des vaisseaux, de même qu'au niveau du nerf optique Image A : rétinophotographie Visucam 200, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA ; Image B : angiographie Spectralis Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany

A M6, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 94,7% des patients (N=18). 100,0% des patients sous Infliximab (N=12) et 85,7% des patients sous Adalimumab (N=6) étaient contrôlés. En prenant en compte l'étiologie, étaient contrôlés 100,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (N=7), 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (N=2), 100,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (N=2) et 87,5% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (N=7) (figures 3, 4 et 5).

A M12, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 83,3% des patients (N=15). 91,6% des patients sous Infliximab (N=11) et 66,7% des patients sous Adalimumab (N=4) étaient contrôlés. En tenant compte de l'étiologie, étaient contrôlés 85,7% des patients atteints d'une maladie de Behçet (N=6), 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (N=2), 50,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (N=1) et 85,7% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (N=6) (figures 3, 4 et 5).

A M>12, l'inflammation oculaire était contrôlée pour 86,7% des patients (N=13). 90,0% des patients sous Infliximab (N=9) et 80,0% des patients sous Adalimumab (N=4) étaient contrôlés. En prenant en compte l'étiologie, étaient contrôlés 75,0% des patients atteints d'une maladie de Behçet (N=3), 100,0% des patients atteints d'une maladie de Birdshot (N=2), 50,0% des patients atteints d'une sarcoïdose (N=1) et 100,0% des patients atteints d'uvéites idiopathiques et autres (N=7) (figures 3, 4 et 5).

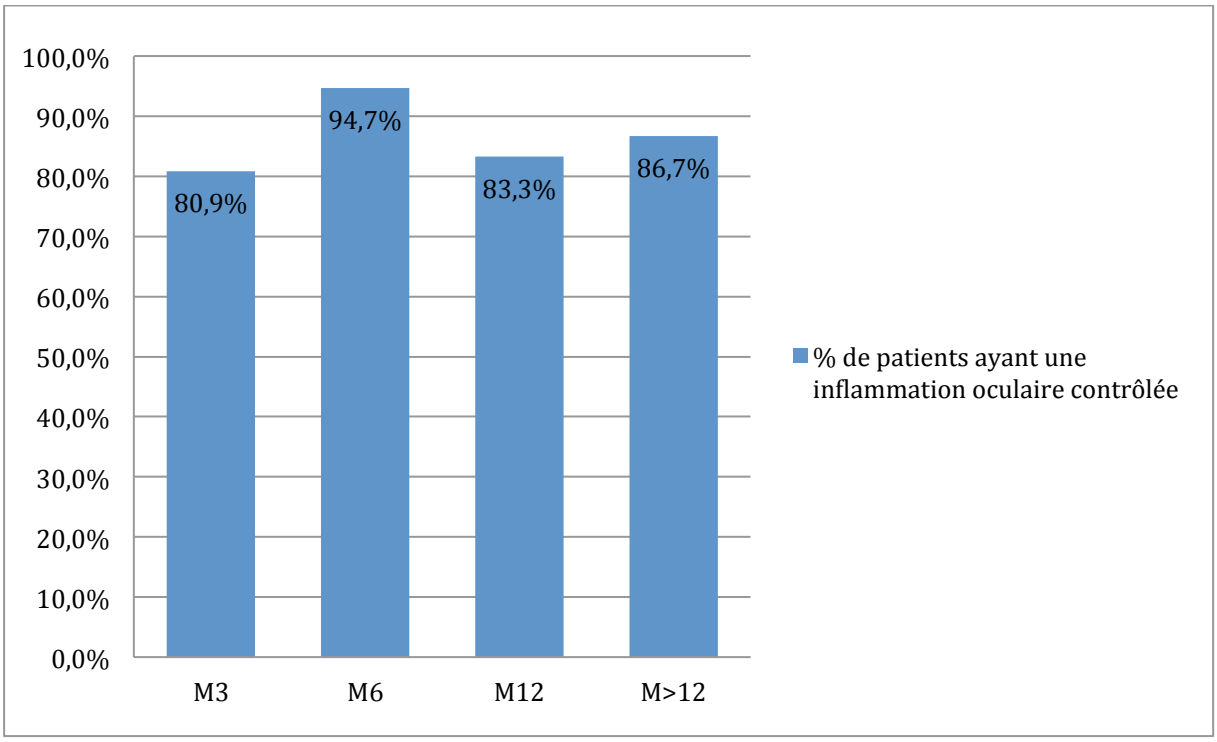


Figure 20: Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée

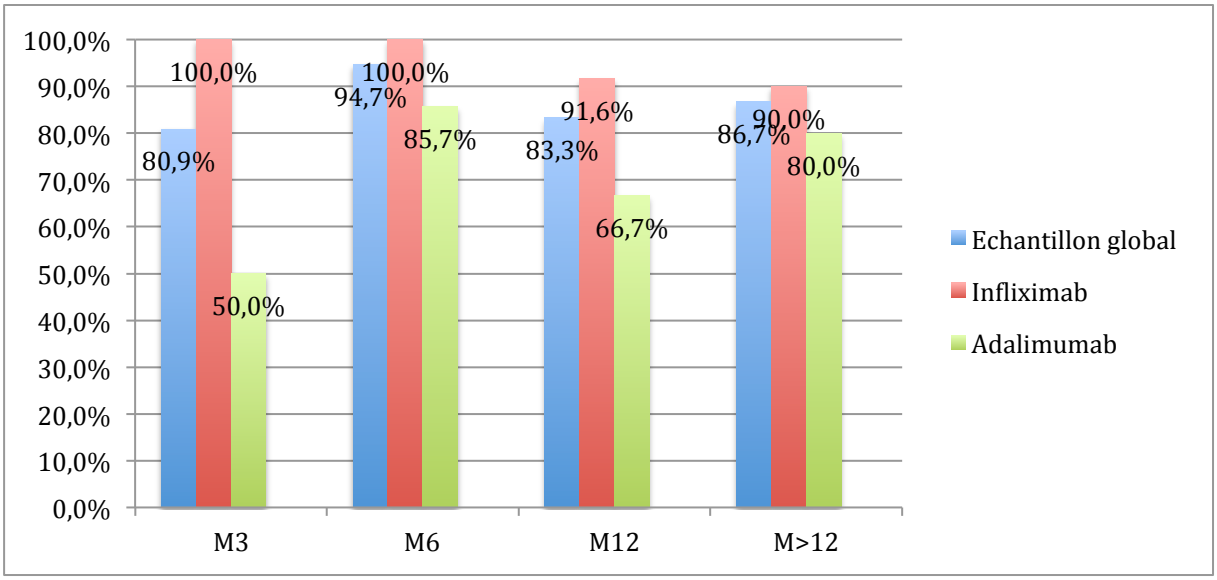


Figure 21: Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'anti-TNFα utilisé

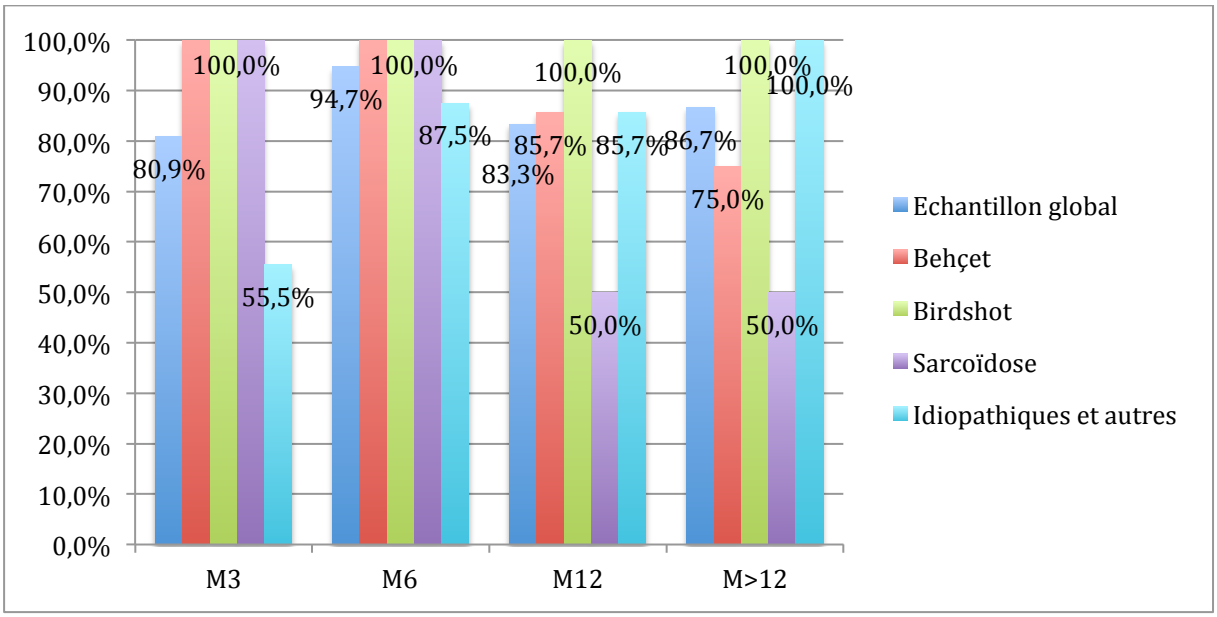


Figure 22: Pourcentage des patients présentant une inflammation oculaire contrôlée en fonction de l'étiologie de l'uvéite

Evolution de l'œdème maculaire et de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVAC) de loin

L'EMM a progressivement diminué sous anti-TNFα, avec une EMM à 452 µm avant traitement, passant à 334,6 µm à M3, à 337,1 µm à M6 et jusqu'à 307,5 µm à M12, soit une diminution de 32,0% par rapport à l'EMM avant traitement par anti-TNFα (tableau 3, figure 6).

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Nombre d'yeux étudiés	20	20	17	15
Moyenne des EMM à chaque RDV	452,0	334,6	337,1	307,5
+/- écart-type (μm)	132,4	66,0	82,6	51,9
Min-Max	246-948	243-526	243-573	203-452
% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα	_	26,0%	25,4%	32,0%

Tableau 19: Evolution de l'oedème maculaire sous anti-TNFα

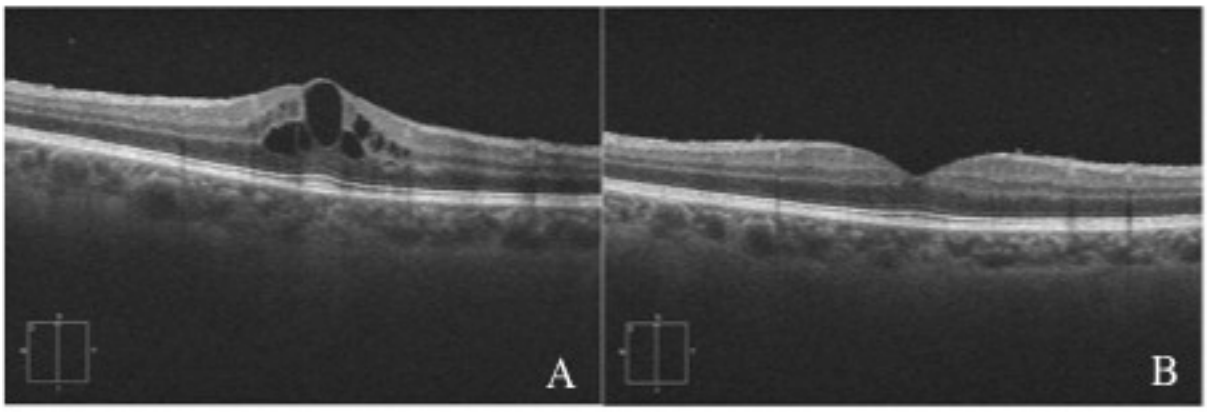


Figure 23: Patient n°8 avant traitement par anti-TNF (image A) avec oedème maculaire cystoïde volumineux en OCT (Cirrus Zeiss Meditec, Dublin, CA). Après 3 mois d'anti-TNFα (image B), on observe une régression totale de l'oedème maculaire.

L'acuité visuelle a quant à elle progressivement augmenté sous anti-TNFα, avec une acuité visuelle moyenne de loin de 0,51 (en LogMAR) avant traitement, passant à 0,33 à M3, 0,28 à M6 et 0,24 à M12. À M3, on a noté une amélioration de la MAVAC de 35,3% ; 48,1% des patients ont amélioré leur MAVAC de 2 lignes. À M12, la MAVAC s'est améliorée de 52,9% par rapport à la MAVAC avant traitement par anti-TNFα, et 78,3% des patients (soient les trois quarts de l'échantillon) ont amélioré leur MAVAC de 2 lignes (tableau 4, figure 7). Avant traitement par anti-TNFα, 72,7% (N=24/33) des yeux étudiés avaient une MAVAC ≤ 20/50. Après un an de traitement, seulement 29,6% (N=8/27) des yeux étudiés avaient encore une MAVAC ≤ 20/50.

	Pré-anti-TNFα	M3	M6	M12
Nombre d'yeux étudiés	33	33	29	27
MAVAC moyenne (logMAR)	0,51	0,33	0,28	0,24
+/- écart-type	0,38	0,32	0,26	0,28
Min-Max	0-2	0-2	0-2	0-2
% d'amélioration de la MAVAC	_	35,3%	45,1%	52,9%
% de patients ayant amélioré leur MAVAC de 2 lignes (Snellen)	_	48,1%	56,0%	78,3%

Tableau 20: Evolution de l'acuité visuelle sous anti-TNFα

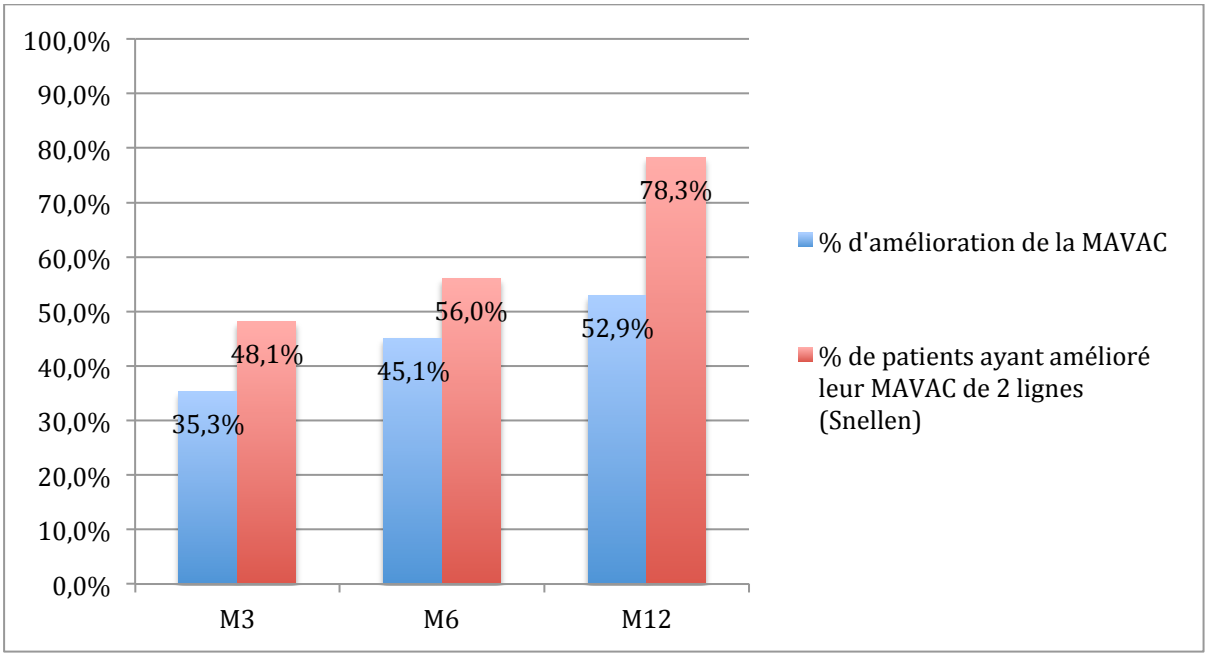


Figure 24: Pourcentage d'amélioration de l'acuité visuelle sous anti-TNFα

Evolution des thérapeutiques systémiques et locales

Pour la quasi totalité des patients (87,5% des patients, soit 14 patient sur 16), la corticothérapie systémique a pu être diminuée ou totalement arrêtée sous traitement par anti-TNFα, alors que les problèmes principaux pour la plupart de ces patients étaient une rechute à chaque essai de décroissance, une cortico-dépendance ou une cortico-résistance. Pour 37,5% des patients (6 patients sur 16), la corticothérapie a été totalement sevrée. 2 patients ont gardé des doses identiques faibles, et la corticothérapie n'a été augmentée pour aucun patient (tableau 5).

D'une dose moyenne quotidienne de 19,7 mg de Prednisone avant traitement, nous sommes passés à une dose moyenne quotidienne de 5,2 mg de Prednisone à M12.

N°	Anti-TNFα utilisé	Prednisone pré-anti-TNFα (en mg/jour)	Prednisone sous traitement par anti-TNFα, à M12 (en mg/jour)
6	Infliximab	10	2,5
7	Adalimumab	20	5
10	Infliximab	25	5
11	Infliximab	60	Arrêt
14	Infliximab	10	Arrêt
18	Adalimumab	-	-
20	Infliximab	20	Arrêt
1	Infliximab	5	Arrêt
12	Infliximab	-	-
13	Infliximab	15	5
4	Infliximab	40	5
8	Infliximab	15	5
2	Adalimumab	5	5
3	Adalimumab	-	-
5	Adalimumab	-	-
9	Adalimumab	10	10
15	Infliximab	15	5
16	Infliximab	10	5
19	Adalimumab	15	Arrêt
21	Adalimumab	-	-
17	Infliximab	40	Arrêt

Tableau 21: Evolution de la corticothérapie systémique

Par ailleurs, concernant les autres traitements immunosuppresseurs, seulement 9,5% des patients (N=2) avaient du Methotrexate en association avec les anti-TNFα à M12. Le traitement par anti-TNFα a donc permis un sevrage des autres traitements immunosuppresseurs, tout en continuant à contrôler l'inflammation oculaire mais aussi la maladie systémique.

Enfin, 76,5% des patients (13 patients sur 17) ont pu bénéficier d'un sevrage total des corticoïdes locaux sous anti-TNFα. Parmi les 4 patients nécessitant encore un traitement, 2 patients en avaient besoin pour traiter un oedème maculaire persistant (tableau 6).

N°		Traitements locaux avant introduction anti-TNF	Traitements locaux sous anti-TNF
6	Infliximab	STER TOP, 6 ST TRIAM	-
7	Adalimumab	STER TOP	SC BETA, STER TOP
10	Infliximab	STER TOP	-
11	Infliximab	-	-
14	Infliximab	STER TOP	-
18	Adalimumab	STER TOP	-
20	Infliximab	1 ST TRIAM	-
1	Infliximab	2 ST TRIAM, 2 IVT DEXA	-
12	Infliximab	2 ST TRIAM**	-
13	Infliximab	-	-
4	Infliximab	-	-
8	Infliximab	1 ST TRIAM**	-
2	Adalimumab	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT TRIAM	1 IVT DEXA
3	Adalimumab	2 SC BETA, 2 ST TRIAM	2 SC BETA, STER TOP
5	Adalimumab	STER TOP	-
9	Adalimumab	3 IVT DEXA	2 IVT DEXA
15	Infliximab	-	-
16	Infliximab	STER TOP, 2 ST TRIAM	-
19	Adalimumab	STER TOP, 1 ST TRIAM, 1 IVT DEXA	-
21	Adalimumab	3 ST TRIAM, 4 IVT DEXA	-
17	Infliximab	STER TOP	-

Tableau 22: Evolution de la corticothérapie locale

Effets secondaires et tolérance du traitement

9,5% des patients (N=2) ont présenté des effets secondaires graves ayant conduit à l'arrêt du traitement: un patient a présenté une sclérose en plaques atypique attribuée à l'Adalimumab au bout de 3 mois de traitement ; l'autre patient a présenté des épisodes infectieux sévères sous Infliximab (fasciite nécrosante du bras droit à Streptocoque lors de la deuxième cure, dermo-hypodermite du bras et de l'avant-bras gauche à *Mycobacterium marinum* au bout de 5 mois de traitement).

19,0% des patients (N=4) ont présenté des effets secondaires moins sévères : un patient a présenté une cytolyse hépatique au bout de 4 mois de traitement, non spontanément résolutive ; les 3 autres (tous sous Infliximab) ont présenté une pseudo-folliculite du dos, qui n'a pas empêché la poursuite du traitement.

Pour les patients n'ayant pas présenté d'effets secondaires notables, la tolérance du traitement était très bonne. Un patient s'est plaint de douleurs au niveau des points d'injection pour

l'Adalimumab. Notons qu'une patiente a été traitée par anti-TNFα durant sa grossesse devant une atteinte oculaire inflammatoire trop importante, sans aucun événement indésirable durant la gestation ou pour le nouveau-né.

DISCUSSION

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα a permis un contrôle très efficace et soutenu de l'inflammation oculaire, avec 80,9% de patients répondeurs à M3, augmentant jusqu'à 94,7% à M6, puis paraissant se stabiliser à M12 et à M>12 avec respectivement 83,3% et 86,7% de patients répondeurs. Ces taux sont d'autant plus satisfaisants que tous les patients de notre étude avaient auparavant une inflammation oculaire non contrôlée malgré l'essai de différentes thérapeutiques. Sous Infliximab, les résultats ont été assez spectaculaires, avec 100% des patients ayant une inflammation oculaire contrôlée à M3 et M6, 91,6% à M12 et 90% à M>12. Dans la littérature, l'efficacité initiale de l'Infliximab semble variable, allant de 55,6% de patients répondeurs à M3 (9) à 100% de patients comme dans notre étude (10). Puis notre étude ainsi que la littérature montrent une très bonne efficacité de l'Infliximab à long terme, à M12 et au-delà(11)(12). En revanche, dans notre travail, l'Adalimumab semble moins efficace que l'Infliximab pour le traitement des uvéites non infectieuses, avec 50% des patients ayant une inflammation oculaire contrôlée à M3, 87,5% à M6, 66,7% à M12 et 80% à M>12. Cette tendance est retrouvée dans l'étude de Martel et al.(13), mais de plus larges études prospectives comparant directement l'efficacité de l'Infliximab et l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses seraient nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions. Les résultats dans notre étude à partir de M6 pour l'Adalimumab sont néanmoins très satisfaisants, appuyés par de larges cohortes telles que celles de Diaz-Llopis et al. en 2012 (14) ou de Dobner et al. en 2013(15).

En analysant le contrôle de l'inflammation oculaire par les anti-TNFα en fonction de l'étiologie de l'uvéite, les meilleurs patients répondeurs dans notre étude sont ceux atteints de maladie de Behçet ou de maladie de Birdshot. Les études ayant traité de l'efficacité des anti-TNFα dans l'atteinte oculaire de la maladie de Behçet (16-25) ont permis aux dernières recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clark et al.(26)) de placer l'Infliximab et l'Adalimumab en 2ème ligne après les corticoïdes pour le traitement des manifestations oculaires de la maladie de Behçet, en privilégiant l'Infliximab à l'Adalimumab en première intention. Pour la maladie de Birdshot, les études évaluant l'efficacité du traitement par anti-TNFα sont peu nombreuses(27)(28). Concernant la sarcoïdose, les résultats sont difficilement

interprétables dans notre étude, dans la mesure où ils ne concernent que 2 patients. De nombreux « case report » ainsi qu'une étude très récente plus importante portant sur 17 patients(29) ont confirmé une efficacité certaine des anti-TNFα dans le traitement des uvéites réfractaires associées à la sarcoïdose. Pour les uvéites idiopathiques, le contrôle de l'inflammation oculaire a semblé moins rapide par rapport aux autres étiologies dans notre étude, avec ensuite de très bons résultats à partir de M6. En 2005, ce même constat a été fait par Lindstedt et al(30). A ce jour, aucune étude n'a étudié spécifiquement l'efficacité des anti-TNFα dans les uvéites idiopathiques. Les dernières recommandations d'experts en 2014 (Levy-Clarke et al.(26)) valident l'utilisation des anti-TNFα pour la maladie de Birdshot, les uvéites sarcoïdosiques et idiopathiques en 3^{e} ligne, en cas d'échec ou de dépendance aux corticoïdes et si la réponse aux traitements immunosuppresseurs n'a pas été suffisante.

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα est efficace sur l'œdème maculaire, avec 26% de diminution de l'EMM par rapport à l'EMM pré-anti-TNFα à M3, augmentant à 32% de diminution à M12. Cela semble logique lorsque l'on sait que le TNFα participe à la régulation du taux de VEGF dans l'œil, contribue à son augmentation et est donc associé à l'apparition d'œdème maculaire et de néovascularisation choroïdienne(31). Cette efficacité des anti-TNFα sur l'œdème maculaire est rapportée dans plusieurs études(32)(33). Il est très important de souligner que la diminution de l'EMM dans notre étude est pour la grande majorité des patients exclusivement due aux anti-TNFα. En effet, parmi les 11 patients qui avaient auparavant besoin d'injections sous-conjonctivales, sous-ténoniennes ou intra-vitréennes de corticoïdes pour agir sur l'œdème maculaire, seuls 2 patients ont eu besoin de ces injections sous anti-TNFα. En parallèle, on note une nette amélioration de la MAVAC de loin (avec un pourcentage d'amélioration de pourcentage de 35,3% à M3, augmentant à 45,1% à M6 et 52,9% à M12), résultat très important car l'acuité visuelle est le critère primordial d'efficacité des anti-TNFα pour les patients. L'amélioration de leur acuité visuelle participe à l'amélioration de leur qualité de vie.

Outre le contrôle de l'inflammation oculaire, un autre besoin essentiel est le sevrage en corticoïdes par voie systémique, car même si un contrôle de l'atteinte inflammatoire oculaire est possible à 7,5 mg/jour de Prednisone, les effets secondaires à long terme existent. Dans notre étude, une épargne cortisonique sous traitement par anti-TNFα a été obtenue pour 87,5% des patients, avec 37,5% de patients totalement sevrés, et une dose moyenne

quotidienne de 19,7 mg de Prednisone avant traitement diminuant à 5,2 mg à M12. L'autre besoin également primordial est le sevrage en corticoïdes par voie locale : en effet, ces derniers peuvent induire des hypertonies oculaires mais aussi des cataractes chez des patients d'âge moyen. 76,5% des patients de notre étude n'ont plus eu recours à aucune corticothérapie locale (corticoïdes topiques, par voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou intra-vitréenne) sous anti-TNFα, ce qui est un très bon résultat. Martel et al. ont aussi décrit en 2012 le succès de l'épargne cortisonique dans le contrôle des uvéites chroniques traitées par anti-TNFα(9).

Nous avons fait le choix de ne pas conserver un traitement immunosuppresseur en association avec les anti-TNFα (seulement 2 patients sur 21 avaient un traitement par Methotrexate). Néanmoins, certaines études sur la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn(34)(35) ont montré qu'il serait intéressant de conserver un traitement immunosuppresseur en plus du traitement par anti-TNFα pour deux raisons : d'une part, pour l'effet synergique potentiel anti-inflammatoire des deux traitements, et d'autre part pour prévenir la formation d'anticorps anti-anticorps monoclonal pouvant diminuer l'efficacité des anti-TNFα. Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a à ce jour comparé les deux options thérapeutiques (anti-TNFα seul ou anti-TNFα associé à un immmunosuppresseur) dans le traitement des uvéites non infectieuses. Nous avons donc trouvé légitime, en l'absence de données probantes de la littérature, de ne pas conserver systématiquement un immunosuppresseur sous anti-TNFα, surtout s'ils permettent à eux seuls un contrôle inflammatoire oculaire et systémique. Cela est plus confortable pour le patient, et moins coûteux.

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un switch d'anti-TNFα, dont un seulement à cause d'une absence de contrôle de l'inflammation oculaire (switch Adalimumab pour l'Infliximab). Malheureusement, le switch n'a pas permis d'être efficace. Plusieurs études suggèrent que l'échec d'un traitement par Infliximab n'est pas associé à la résistance à l'Adalimumab, et inversement. Ce phénomène s'explique en grande partie par le développement d'anticorps anti-anticorps monoclonal. Même si les données sont peu nombreuses en ophtalmologie, le switch des anti-TNFα est communément utilisé en rhumatologie et en gastro-entérologie. Dhingra et al. ont rapporté le cas de sept patients atteints d'uvéites non infectieuses qui ont répondu favorablement au switch d'anti-TNFα, dont trois patients à deux switches successifs(36).

Les anti-TNFα peuvent potentiellement entraîner des effets secondaires sévères : infections bactériennes et virales(37)(38), réactions anaphylactiques sévères, atteintes neurologiques démyélinisantes(39), développement de tumeurs notamment de lymphomes(40)… Dans notre étude, 9,5% des patients (N=2) ont présenté ce type d'effets secondaires sévères ayant nécessité l'arrêt du traitement. Au total, le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour 14,3% des patients (N=3), ce qui est un taux satisfaisant en comparaison à d'autres études (19,3% d'arrêt dans l'étude de Kruh et al.(11), 19,4% d'arrêt pour Suhler et al.(41)(42)). Un de nos patients a présenté une sclérose en plaques atypique, attribuée aux anti-TNFα (Infliximab), qui sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel ou familial de pathologie démyélinisante (ce qui n'était pas le cas de notre patient). Chen et Gordon(43) préconisent de réaliser une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale aux personnes présentant initialement une inflammation oculaire sous forme de pars planite, 15% des patients avec pars planite pouvant développer une sclérose en plaques. Nous n'aurions pas pu anticiper cet effet secondaire grave chez notre patient par réalisation d'une IRM cérébrale, puisqu'il ne présentait initialement pas cette forme d'inflammation oculaire.

Dans notre étude, le traitement par anti-TNFα a été arrêté pour 2 patients, suite à une quiescence de la maladie aussi bien sur le plan oculaire que sur le plan systémique. Pour 1 patient, le tableau est toujours quiescent, après 40 mois de traitement par anti-TNFα et 13 mois d'arrêt de traitement ; pour l'autre, le traitement par anti-TNFα, qui avait été conduit pendant 27 mois, a été repris 13 mois après l'arrêt devant une récidive inflammatoire oculaire et systémique. Etant donné le risque d'effets secondaires et le coût du traitement, il est conseillé d'envisager un sevrage des anti-TNFα pour des patients totalement contrôlés sur le plan oculaire et systémique après 2 ans d'arrêt total de la corticothérapie, en essayant d'abord d'espacer les cures d'anti-TNFα durant au moins 4 mois avant l'arrêt(44). Le relais par un autre traitement immunosuppresseur à l'arrêt est discuté. Les études après arrêt des anti-TNFα étant rares, il est difficile de quantifier le risque de récidive des uvéites.

Les principales limites de notre étude sont le faible effectif étudié (ne permettant pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs) et son caractère rétrospectif, exposant notamment à des biais d'informations. Certaines données étaient manquantes, et le délai d'efficacité des anti-TNFα n'a, par exemple, pas pu être précisément étudié. Les effets secondaires et la

tolérance du traitement ont également probablement été sous-estimés, car seuls les effets secondaires les plus sévères étaient notés dans les dossiers. Les effets secondaires minimes tels que la fatigue n'étaient par exemple pas relevés.

CONCLUSION

Notre travail a montré l'efficacité des anti-TNFα sur le contrôle de l'inflammation oculaire, quelle que soit la cause d'uvéite, en particulier lorsqu'elle est réfractaire aux autres thérapeutiques que sont les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Cette efficacité s'est maintenue à long terme. Dans l'avenir, il serait intéressant de pouvoir comparer directement sur une large cohorte prospective l'efficacité de l'Infliximab à celle de l'Adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses afin de mettre en évidence ou non la supériorité d'un des deux traitements. Il serait également intéressant d'étudier spécifiquement l'efficacité des anti-TNFα sur une large cohorte d'uvéites idiopathiques, pour lesquelles aucune donnée dans la littérature n'est actuellement disponible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1–13.
2. Jabs DA, Rosenbaum JT. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2001 May;131(5):679.
3. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 1975 Sep;72(9):3666–70.
4. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, Kijima M, Ishioka M, Tanaka S, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Oct;35(11):3884–9.
5. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. Ophthalmic Res. 2001 Oct;33(5):251–5.
6. Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Jul;44(7):3034–41.
7. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. Ophthalmology. 2004 Feb;111(2):352–6.
8. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509–16.
9. Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR. Infliximab and adalimumab for uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2012 Feb;20(1):18–26.
10. Kam KW, Tam LS, Tam MKP, Young AL. Infliximab in the treatment of refractory ocular inflammatory diseases. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2015 Feb;4(1):19–24.
11. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. Ophthalmology. 2014 Jan;121(1):358–64.
12. Lopez-Gonzalez R, Loza E, Jover JA, Benitez Del Castillo JM, Mendez R, Hernandez-Garcia C, et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab: a 7-year follow-up study. Scand J Rheumatol. 2009 Feb;38(1):58–62.
13. Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR. Infliximab and adalimumab for uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2012 Feb;20(1):18–26.
14. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, Cordero-Coma M, Ortega G, Ortego N, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1575–81.
15. Dobner BC, Max R, Becker MD, Heinz C, Veltrup I, Heiligenhaus A, et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. Br J Ophthalmol. 2013 Feb;97(2):134–8.
16. Morris DS, Gavin MP, Sturrock RD. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) on sight-threatening uveitis in a patient with Behçet's disease. Adv Exp Med Biol. 2003;528:557–9.
17. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2478–84.

18. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo D, Cassarà E, Salvarani C, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1161–4.
19. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Cassarà E, Susini M, et al. Efficacy of infliximab in refractory Behçet's disease-associated and idiopathic posterior segment uveitis: a prospective, follow-up study of 50 patients. Biologics. 2012;6:5–12.
20. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Ríos-Fernández R, Adán A, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1825–31.
21. Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, Mesquida M, Adán A, et al. Anti-TNF-α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2223–31.
22. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1877–84.
23. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M, Ocular Behçet's Disease Research Group Of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. Arch Ophthalmol. 2012 May;130(5):592–8.
24. Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, Latanza L. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. Clin Exp Rheumatol. 2014 Aug;32(4 Suppl 84):S58–62.
25. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations. Rheumatology. 2007 May 1;46(5):736–41.
26. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. Ophthalmology. 2014 Mar;121(3):785–796.e3.
27. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. Ophthalmology. 2013 Mar;120(3):588–92.
28. Menezo V, Taylor SR. Birdshot uveitis: current and emerging treatment options. Clin Ophthalmol. 2014;8:73–81.
29. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF-α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. Semin Arthritis Rheum. 2015 May 21;
30. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW a. M, Van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol. 2005 May;89(5):533–6.
31. Hangai M, He S, Hoffmann S, Lim JI, Ryan SJ, Hinton DR. Sequential induction of angiogenic growth factors by TNF-alpha in choroidal endothelial cells. J Neuroimmunol. 2006 Feb;171(1-2):45–56.
32. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, Papaefthimiou S, Theodossiadis GP, Sfikakis PP. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. American Journal of Ophthalmology. 2004 Oct 1;138(4):648–50.
33. Schaap-Fogler M, Amer R, Friling R, Priel E, Kramer M. Anti-TNF-α agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Apr;252(4):633–40.
34. Durez P, Malghem J, Toukap AN, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: A randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthritis &

Rheumatism. 2007 Dec 1;56(12):3919–27.
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine. 2010 Apr 15;362(15):1383–95.
36. Dhingra N, Morgan J, Dick AD. Switching biologic agents for uveitis. Eye (Lond). 2009 Sep;23(9):1868–70.
37. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006 May 17;295(19):2275–85.
38. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45(10):1294–7.
39. Mercieca C, Vella N, Borg AA. Demyelination during anti-TNFα therapy for ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol. 2012 Apr;22(2):303–7.
40. Berghen N, Teuwen L-A, Westhovens R, Verschueren P. Malignancies and anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a single-center observational cohort study. Clin Rheumatol. 2015 Jul 30;
41. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol. 2005 Jul;123(7):903–12.
42. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS, Kurz DE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. Arch Ophthalmol. 2009 Jun;127(6):819–22.
43. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Curr Opin Ophthalmol. 2005 Oct;16(5):315–20.
44. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-Tumor Necrosis Factor-α Therapy in Uveitis. Surv Ophthalmol. 2015 Jul 8;