



**HAL**  
open science

# Usage des immunosuppresseurs et biothérapies parmi 200 patients atteints d'uvéïte, suivis au Centre hospitalier d'Amiens

Marine Grenot

► **To cite this version:**

Marine Grenot. Usage des immunosuppresseurs et biothérapies parmi 200 patients atteints d'uvéïte, suivis au Centre hospitalier d'Amiens. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01949796

**HAL Id: dumas-01949796**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01949796>**

Submitted on 10 Dec 2018

**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.

UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE  
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
en Ophtalmologie**

ANNÉE 2017

THÈSE n° 2017 - 157

**USAGE DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET  
BIOTHÉRAPIES PARMIS 200 PATIENTS ATTEINTS  
D'UVÉITE  
Suivis au Centre Hospitalier d'Amiens**

Présentée et soutenue publiquement le 4 Décembre 2017

par Melle Marine GRENOT

**Président du jury :** Madame le Professeur Solange MILAZZO

**Juges :** Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE  
Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE  
Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Amar SMAIL



À mon Maître et Président du Jury,

**Madame le Professeur Solange MILAZZO**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Ophtalmologie)  
Pôle des 5 sens

Je vous remercie de me faire le grand honneur de présider cette thèse. C'est un privilège d'apprendre à vos côtés. Merci pour la confiance que vous m'accordez.

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



Aux membres du Jury,

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle

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

Merci pour votre bienveillance lors des six mois passés au sein de votre service, pour le partage de vos connaissances et pour votre disponibilité.

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



Aux membres du Jury,

**Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Rhumatologie)  
Chef du service de Rhumatologie  
Pôle "Autonomie"

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Puisse ce travail être le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.





Aux membres du Jury,

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.



À mon Directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Amar SMAIL**

Praticien Hospitalier  
(Médecin Interne et Maladies Systémiques)

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre expertise et votre soutien tout au long de cette expérience.



## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	17
I L'UVÉITE.....	21
1) DÉFINITION.....	21
2) ÉPIDEMIOLOGIE .....	23
3) SIGNES CLINIQUES .....	24
4) NOMENCLATURE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	27
5) CLASSIFICATION TEMPORELLE .....	28
6) ÉTIOLOGIES ET ASSOCIATIONS CLINIQUES .....	29
7) EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES .....	31
II IMMUNOLOGIE OCULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE .....	32
1) LES BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES .....	32
2) LE SANCTUAIRE : PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE DE L'ŒIL .....	32
3) LA VOIE DE L'INFLAMMATION .....	33
4) LES CYTOKINES.....	34
III PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE .....	36
1) HISTORIQUE.....	36
2) TRAITEMENT ACTUEL .....	37

3) LES IMMUNOSUPPRESSEURS ET IMMUNOMODULATEURS.....	39
Les antimétabolites.....	40
Les agents alkylants.....	41
Les inhibiteurs des cellules T .....	41
Les inhibiteurs des microtubules .....	42
Les anticorps monoclonaux.....	43
Les interférons .....	45
Les protéines de fusion.....	45
Les immunoglobulines par voie intraveineuse .....	46
Les associations thérapeutiques.....	46
MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	47
RÉSULTATS .....	53
1) Sexe.....	55
2) Age.....	55
3) Classification.....	57
4) Antécédents.....	58
5) Explorations diagnostiques .....	58
6) Étiologies .....	59

7) Usage des immunosuppresseurs .....	61
8) Comparaison des 2 groupes .....	67
DISCUSSION .....	71
1) Épidémiologie.....	73
2) Traitements .....	76
3) Limites .....	78
CONCLUSION .....	79
BIBLIOGRAPHIE .....	82
ANNEXES .....	87
Annexe 1 : tableau des différents immunosuppresseurs : famille, DCI, nom commercial et mode d'action.....	89
Annexe 2 : tableau récapitulatif des différents immunomodulateurs : famille, DCI, nom commercial et mode d'action.....	90
Annexe 3 : proposition de fiche de suivi, inspirée de la fiche UVB du Club Médecine Interne et Œil (SNFMI).....	91





## **INTRODUCTION**



L'uvéite est une pathologie inflammatoire des tissus intraoculaires uvéaux. Elle regroupe de nombreuses entités étiologiques et peut s'intégrer dans le spectre d'une pathologie systémique. Elle peut affecter des patients de tout âge et a un retentissement fonctionnel parfois important.

Le diagnostic étiologique fait appel à une démarche codifiée. Certains cas nécessitent un avis spécialisé en médecine interne ou rhumatologie, parfois en pédiatrie. L'évolution et le pronostic sont conditionnés par la pathologie sous-jacente, par la survenue de récurrences inflammatoires et de complications.

La plupart des cas sont curables à l'aide d'un traitement anti-inflammatoire local de type corticothérapie topique. Cependant il est parfois nécessaire, quand le pronostic visuel voire vital est engagé, de recourir à des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs. Le pronostic a été transformé par l'usage de ces traitements dans la maladie de Behçet, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, l'arthrite juvénile idiopathique et les uvéites HLA-B27+. Cependant il reste à déterminer si leur efficacité est aussi remarquable dans les uvéites chroniques ou récidivantes, antérieures et intermédiaires.

Notre étude a pour but d'étudier les caractéristiques démographiques et cliniques des patients nécessitant le recours à une immunosuppression ou une immunomodulation systémique, en comparaison aux patients traités par corticothérapie dans le cadre de cette pathologie. La première partie de ce travail rappelle tout d'abord l'état actuel des connaissances sur l'uvéite, sa physiopathogénie, l'épidémiologie, les critères diagnostiques, les caractéristiques cliniques, l'apport des examens complémentaires et les différentes options thérapeutiques. La deuxième partie de ce travail expose les méthodes utilisées ainsi que les résultats de notre étude.



# I L'UVÉITE

## 1) DÉFINITION

L'uvéite est une **affection inflammatoire intraoculaire** dont le siège est le tissu uvéal ; couche intermédiaire de l'œil composée de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde (*figure 1*). Chacune de ces structures uvéales a une structure et une fonction propre. L'iris régule l'intensité lumineuse qui atteint la rétine en modifiant le diamètre pupillaire. Le corps ciliaire est le siège de la production de l'humeur aqueuse par sa couche non pigmentée ; le muscle ciliaire est responsable de l'accommodation et de l'expansion des canaux trabéculaires permettant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse. La choroïde est composée de plusieurs couches vasculaires qui assurent l'apport en oxygène et en nutriments aux structures avasculaires externes de la rétine et à l'épithélium pigmentaire.

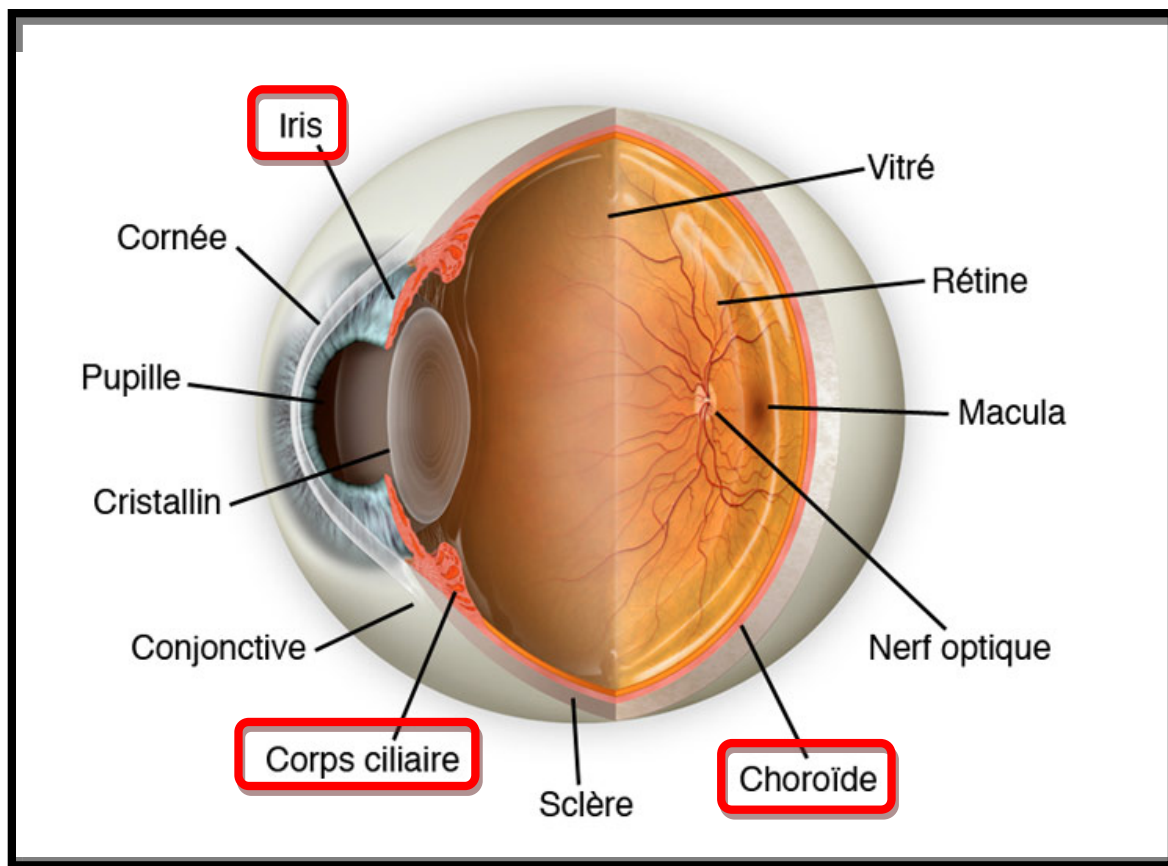


Figure 1 : les différentes structures uvéales – schéma adapté à partir d'une illustration du site [www.institutdeloeil.com](http://www.institutdeloeil.com)

L'uvéite, ou inflammation de l'uvée, regroupe des **formes cliniques très hétérogènes** ainsi que des **étiologies diverses**. La réponse inflammatoire est normale et protectrice, elle fait partie des mécanismes de défense et de cicatrisation physiologiques. En revanche, face à une inflammation chronique ou incontrôlée, les tissus intraoculaires peuvent être lésés par une réaction excessive impliquant les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes. L'inflammation de l'uvée peut également s'accompagner d'une inflammation des tissus adjacents (tels que le vitré, la rétine ou le nerf optique) ; ils seront ainsi le siège des complications de l'uvéite. C'est ainsi que l'uvéite est une pathologie qui met en jeu le **pronostic visuel**. [1]

Les premières descriptions de l'uvéite remontent à l'Antiquité avec la référence à la maladie de Behçet par Hippocrate : *“une grave ophtalmie menant à la cécité”*. L'uvée est à cette époque mal connue et apparentée à la structure d'un grain de raisin, ou *“uva”* en latin. En 1834, Sichel publie une description clinique et soupçonne des associations entre l'uvéite et les pathologies articulaires. Il associe certaines caractéristiques cliniques à des causes spécifiques telles que la tuberculose, la syphilis, la goutte... et décrit également l'usage de la belladone en gouttes afin d'obtenir une dilatation pupillaire temporaire. [2]

Sa physiopathologie complexe n'est pas totalement élucidée. Elle peut être liée à un **agent infectieux** et nécessite dans ce cas un traitement spécifique anti-infectieux ; mais c'est souvent un **processus auto-immun** qui est en jeu, parfois associé à un haplotype HLA identifié. Ces pathologies sont donc traitées médicalement par anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Il existe également des uvéites appartenant au *“masquerade syndrome”*, d'étiologie **néoplasique ou paranéoplasique**.

La plupart des cas sont étiquetés **idiopathiques** [3], mais la démarche diagnostique doit être précise car une pathologie systémique peut y être associée. La localisation de l'inflammation et l'évolution dans le temps jouent un grand rôle dans la démarche diagnostique.

## 2) ÉPIDEMIOLOGIE

L'uvéite est une pathologie du sujet jeune, touchant principalement des patients de 20 à 50 ans, bien qu'elle puisse survenir à tout âge.[4] Le tableau peut être unilatéral ou bilatéral.[5] La prévalence a été estimée à 38 cas pour 100 000 habitants en France dans les années 1980. L'incidence annuelle varie de 14 à 52,4 / 100 000 habitants selon les régions, avec une prévalence mondiale de 0,73%.[4,6–8] L'incidence de l'uvéite a triplé pendant les 40 dernières années.[6] Elle touche des patients en période d'activité professionnelle, ce qui entraîne un impact socioéconomique important.

Les uvéites de l'enfant de moins de 16 ans ne représentent que 5 à 10% des cas, elles sont donc relativement rares.[9]

Il existe des associations entre certains allèles HLA et la survenue d'uvéites. L'allèle B27 est ainsi retrouvé chez la moitié des patients atteints d'uvéite antérieure aiguë. La chorioretinopathie de type birdshot est le meilleur exemple d'association uvéite-allèle HLA-A29 avec un risque relatif multiplié par 50 chez les porteurs. La maladie de Behçet est statistiquement associée à l'allèle HLA-B5 ; l'allèle HLA-DR4 est associé à la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et l'allèle HLA-DR15 est associé à l'uvéite de la sclérose en plaques.

L'incidence des uvéites, toutes formes confondues, ne présente pas de prédominance selon le sexe. Il existe néanmoins des différences pour certaines entités particulières; l'uvéite antérieure aiguë est ainsi plus fréquente chez les hommes jeunes porteurs du HLA-B27 avec une proportion de 3:1; le sexe féminin est en revanche davantage exposé aux uvéites antérieures chroniques de type polyarthrite juvénile idiopathique avec une proportion de 5:1.[4]

Un nombre significatif de patients développe une forme chronique avec présence de séquelles tissulaires aboutissant à une perte visuelle, bien que la majorité des cas récupèrent intégralement. Les causes principales de baisse d'acuité visuelle liées à l'uvéite sont l'œdème maculaire cystoïde, la cataracte et le glaucome.[10] Près de 35% des patients atteints d'uvéite souffrent d'une baisse de vision significative, 5 à 20% des cas de cécité légale dans les pays développés sont liés à l'uvéite.[11] Les autres complications sont la kératopathie en bandelette et l'occlusion vasculaire rétinienne.

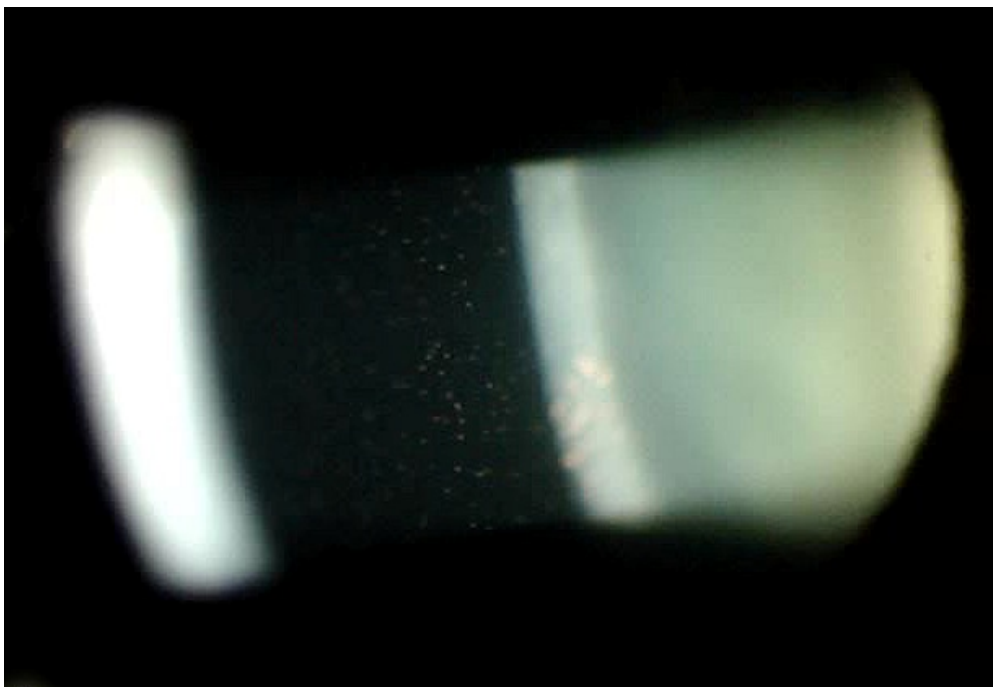


L'uvéite antérieure aiguë est le sous-type le plus fréquent dans la plupart des populations et notamment dans les pays occidentaux où elle représente plus de la moitié des cas diagnostiqués ; elle est associée au meilleur pronostic fonctionnel.[12]

Dans l'uvéite non infectieuse, l'objectif du traitement est de contrôler la réponse inflammatoire. La corticothérapie topique est la première ligne de traitement. Quand il existe une menace visuelle, le recours à des agents immunosuppresseurs peut être nécessaire.

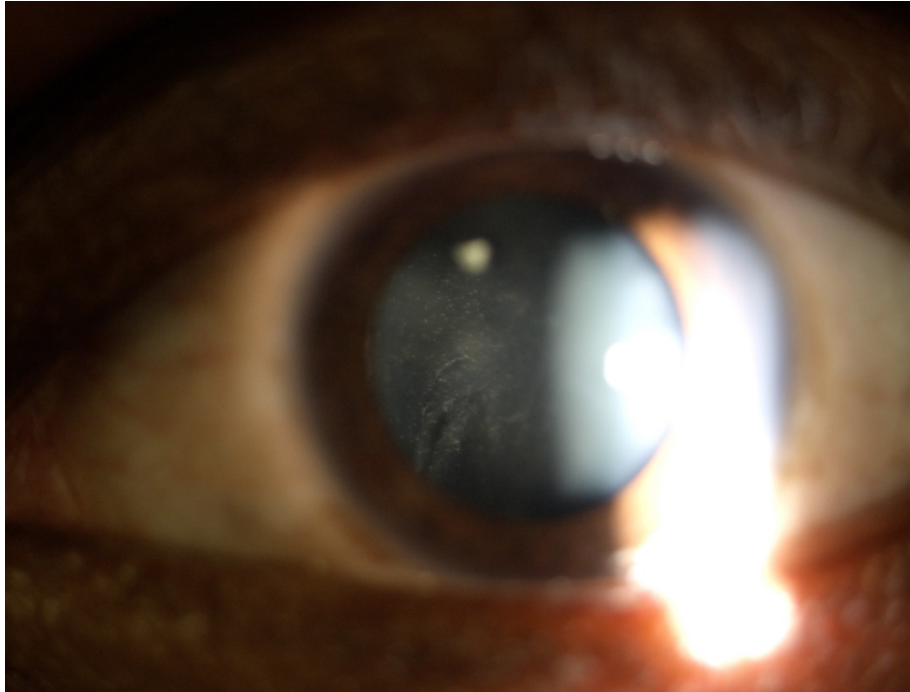
### 3) SIGNES CLINIQUES

L'accumulation de protéines et de cellules dans l'humeur aqueuse est classiquement examinée à l'aide du biomicroscope qui ne permet qu'une évaluation semi-quantitative de l'inflammation : c'est l'**effet Tyndall** (*figure 2*). Depuis quelques années la mesure de l'inflammation intraoculaire, peut se faire de façon objective et quantitative par le photomètre automatisé du Tyndall qui mesure la quantité de photons renvoyés par les protéines de l'humeur aqueuse provenant d'un rayon laser.



*Figure 2 : effet Tyndall dans le cadre d'une uvéite antérieure photographié au biomicroscope en grossissement x16 – photographie du service du Pr Milazzo, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

Cette hypercellularité peut également s'observer dans le vitré (*figure 3*).



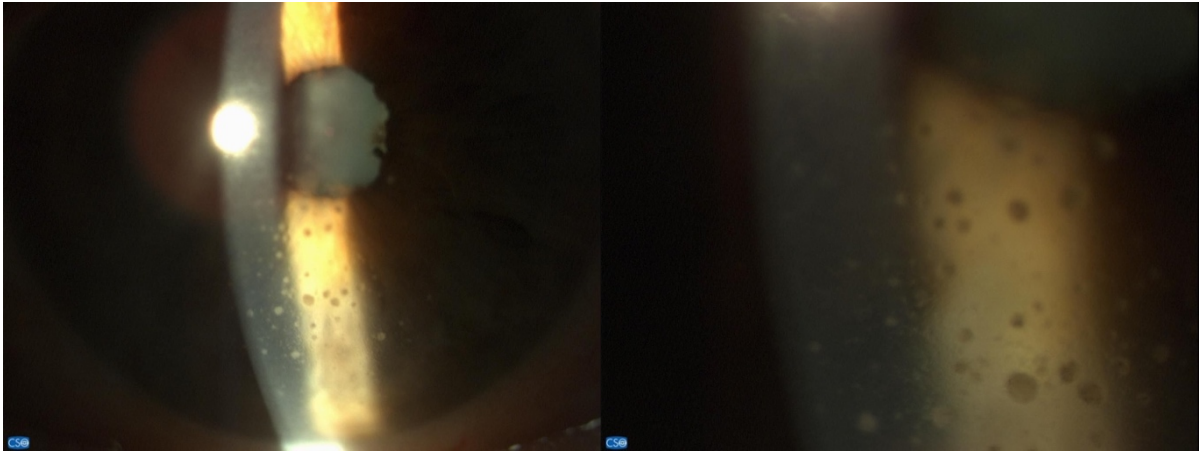
*Figure 3 : hyalite et Tyndall vitréen dans le cadre d'une uvéite intermédiaire photographiée au biomicroscope en grossissement x6 – photographie du service du Pr Milazzo, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

L'**uvéite non granulomateuse** se caractérise par des précipités inflammatoires sur l'endothélium cornéen. Ces précipités proviennent des cellules inflammatoires présentes dans l'humeur aqueuse qui sédimentent par gravitation sur la paroi interne de l'oeil. Lorsque le nombre de cellules est très élevé, elles sédimentent et forment un niveau appelé **hypopion**. La deuxième caractéristique d'une uvéite non granulomateuse est la formation de **fibrine** (dans les cas très inflammatoires) à partir de la grande quantité de protéines présentes dans l'humeur aqueuse, qui sont également à l'origine des **synéchies** entre le bord pupillaire et la surface antérieure du cristallin (*figure 4*). L'uvéite liée à la présence de l'antigène HLA-B27 se présente classiquement sous cette forme.

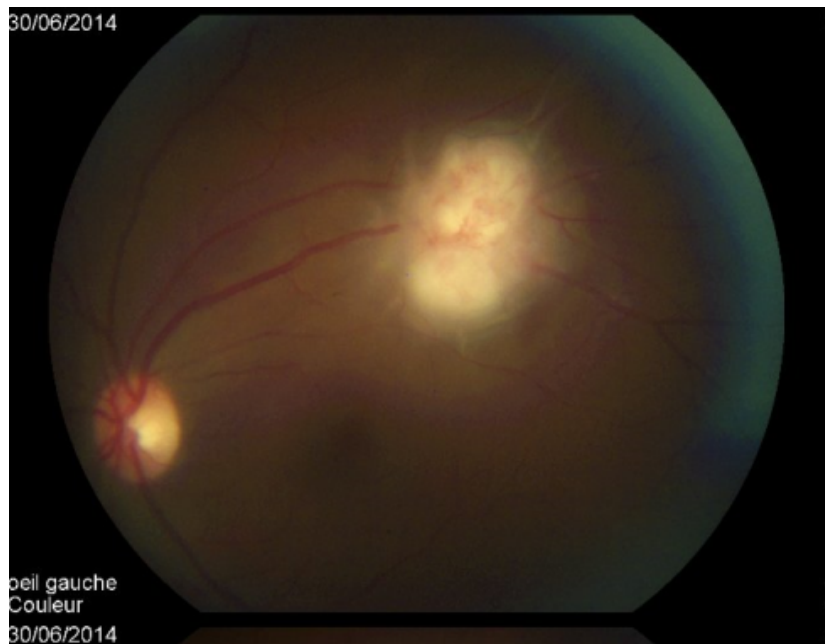


*Figure 4 : synéchies iridocristalliniennes multiples dans le cadre d'une uvéite antérieure photographiées au biomicroscope en grossissement x16 – photographie du service du Pr Milazzo, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

L'**uvéite granulomateuse** se caractérise par des précipités de cellules inflammatoires de grande taille (agglomérats) sur l'endothélium cornéen, dits « en graisse de mouton » (*figure 5*), des **nodules** inflammatoires sur le bord de la pupille (nodules de Koeppe) ou dans le stroma de l'iris (nodules de Busacca) avec souvent un épaissement ou une atrophie de l'iris. On peut également observer ces granulomes dans le segment postérieur (*figure 6*). Les deux affections fréquentes à présentation granulomateuse sont la sarcoïdose et l'herpès intraoculaires.



*Figure 5 : précipités rétrocornéens granulomateux photographiés au biomicroscope en grossissement x10 et x40 – photographies du service du Pr Milazzo, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*



*Figure 6 : granulome choroïdien dans le cadre d'une uvéite postérieure photographié au rétinographe– photographie du service du Pr Milazzo, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

#### **4) NOMENCLATURE ANATOMOPATHOLOGIQUE**

L'International Uveitis Study Group a proposé un système de classification pour le diagnostic des uvéites basé sur la localisation anatomique de l'inflammation, l'évolution, la

chronicité, le caractère uni- ou bilatéral, les caractéristiques granulomateuses ou non, et les pathologies systémiques associées.[13,14]

**L'uvéite antérieure** englobe l'iritis et l'iridocyclite. L'iritis se caractérise par une réaction inflammatoire du tissu irien avec irritation de la chambre antérieure ; une iridocyclite est une réaction supplémentaire du corps ciliaire et du vitré antérieur.

Dans l'**uvéite intermédiaire**, c'est l'infiltration du corps vitré qui est au premier plan, sans atteinte de la choroïde. Des lésions et des infiltrats vasculaires peuvent également être présents, de même qu'un décollement de rétine exsudatif. Une participation antérieure sous forme d'une irritation légère à modérée de la chambre antérieure est fréquente.

Dans la pars planite, l'exsudat inflammatoire est situé dans la région de la pars plana et il peut survenir aussi bien dans le cadre d'une iridocyclite que d'une uvéite intermédiaire.

Le terme **d'uvéite postérieure** englobe la choroïdite, la chorioretinite et la rétinohoroïdite. La choroïdite est une inflammation de la choroïde. La rétine est souvent touchée secondairement, si bien que le tableau est en général celui d'une chorioretinite. Une réaction inflammatoire du vitré est habituellement également présente. Dans la rétinohoroïdite, le trouble inflammatoire primaire touche d'abord la rétine, et la choroïde n'est atteinte que secondairement. La rétinite est une inflammation primaire de la rétine, se propageant en général dans la chambre antérieure et le vitré.

On entend par **panuvéite** une inflammation sévère des segments antérieur, intermédiaire et postérieur, sans que la réaction inflammatoire ne prédomine dans l'une de ces régions. L'endophtalmie désigne une inflammation de tous les tissus oculaires à l'exception de la paroi du globe. Elle est habituellement causée par une infection bactérienne ou mycosique aiguë de l'intérieur de l'œil. La panophtalmite décrit une inflammation touchant par définition la totalité du globe oculaire avec participation de l'orbite.

## 5) CLASSIFICATION TEMPORELLE

Une uvéite est dite **aiguë** lorsque les signes inflammatoires durent moins de trois mois ; et **chronique** lorsque l'inflammation persiste au-delà de trois mois. Les inflammations chroniques peuvent cependant se compliquer de poussées aiguës. Une uvéite **récidivante** se définit par deux ou plusieurs épisodes inflammatoires séparés par un intervalle libre, sans signe d'activité inflammatoire.[15]

## 6) ÉTIOLOGIES ET ASSOCIATIONS CLINIQUES

Les uvéites relèvent d'étiologies très diverses ; elles peuvent être **exogènes** (traumatique, post-opératoire, infectieuse), **endogènes** (associées à une pathologie systémique), ou **idiopathiques**. De nombreux germes sont associés aux syndromes uvéitiques (virus, parasites, bactéries et champignons) ; mais aussi de multiples pathologies telles que la sarcoïdose, les spondyloarthrites, la maladie de Behçet, les MICI (maladies intestinales chroniques inflammatoires), et l'arthrite juvénile idiopathique. L'approche étiologique doit tenir compte des caractéristiques sémiologiques de l'uvéite, ainsi que des manifestations extra ophtalmologiques associées qui sont d'une importance capitale pour l'orientation étiologique. Cette dernière nécessite dans la majorité des cas une collaboration étroite entre l'ophtalmologiste et le médecin interniste.[16,17]

### Uvéite antérieure

En dehors des formes **idiopathiques**, les uvéites antérieures aiguës associées au HLA-B27 sont la cause la plus courante dans les pays occidentaux. La présence de l'antigène HLA-B27 constitue un facteur de risque génétique d'uvéite antérieure aiguë. Environ 55% des patients caucasiens atteints d'une uvéite antérieure sont **HLA-B27** positifs contre 8–10% dans la population globale, ceci pouvant s'inscrire dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Reiter, des MICI, des sacro-iléites ou du psoriasis.[18]

On observe également des inflammations touchant principalement le segment antérieur dans la **cyclite hétérochromique de Fuchs**, qui se caractérise par une irritation chronique relativement discrète de la chambre antérieure sans synéchie, la formation d'une cataracte et une participation du vitré. Les autres étiologies comprennent les **infections herpétiques**, souvent accompagnées d'une kératite, et la **sarcoïdose**. La sarcoïdose peut cependant aussi être à l'origine d'une uvéite intermédiaire ou postérieure.

### Uvéite intermédiaire

L'uvéite intermédiaire est la forme d'uvéite la plus rare.[4] La plupart d'entre elles sont **idiopathiques**. Les étiologies et associations typiques sont la **sarcoïdose** et la **sclérose en plaques** (SEP). Elle peut également être infectieuse : virus HTLV-1, Lyme, tuberculose, rickettsiose.

Ces uvéites restent longtemps actives, et sont difficiles à traiter. Ce phénomène est dû à une altération anatomique définitive des barrières hémato-oculaires.[19]

### Uvéite postérieure

L'uvéite postérieure est la deuxième forme par sa fréquence dans la majorité des pays et représente environ 15–30% des cas.[4] Elle est souvent d'origine infectieuse. La **rétinohoréïdite toxoplasmique** est de loin l'étiologie la plus souvent retrouvée. Ensuite, on retrouve des étiologies ophtalmologiques telles que le **birdshot** ou le **MEWDS** (multiple evanescent white dot syndrome). Il faudra savoir évoquer la **syphilis**, la **tuberculose** ou encore la rétinopathie associée au **cytomégaloïvirus** qui est l'une des infections rétiniennes à germes opportunistes les plus fréquentes chez les patients immunodéprimés.[20] Une bonne partie des uvéites postérieures reste cependant **idiopathique**.

### Panuvéite

Les particularités régionales jouent un rôle essentiel dans cette forme. Le **syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada** (VKH) touche souvent des personnes de couleur. Il est rare dans l'ethnie caucasienne, mais s'observe en revanche dans une proportion significative des panuvéites en Argentine, au Japon, en Corée et en Inde.[4] La **maladie de Behçet** touche préférentiellement les populations méditerranéennes, asiatiques et eurasiennes situées le long de la route de la soie.[21] Comparativement aux pays occidentaux, la panuvéite est plus fréquente en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie, où elle représente la seconde forme d'uvéite par sa fréquence. L'**onchocercose**, ou cécité du fleuve, constitue une étiologie fréquente dans les régions endémiques d'Afrique équatoriale et certaines régions circonscrites d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.

## 7) EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES

Un bilan étiologique peut être proposé devant un premier épisode d'uvéite, il repose sur les explorations suivantes :

- radiographie du thorax, à la recherche de signes de sarcoïdose ou de lésions post-spécifiques
- numération formule sanguine
- enzyme de conversion de l'angiotensine
- HLA-B27, surtout en cas d'atteinte fibrineuse
- sérologies : syphilis, borréliose
- chez les enfants : anticorps antinucléaires, HLA-B27

Cependant, dans les uvéites antérieures simples, rarement récidivantes, et en l'absence de signe associé suggérant une maladie systémique, on peut éventuellement renoncer à ce bilan.

En cas de récurrences fréquentes, d'évolution grave, d'atteinte bilatérale d'emblée, il sera utile d'y associer une formule avec différenciation leucocytaire, VS et CRP

Devant une uvéite intermédiaire, il est intéressant de compléter le bilan par un Quantiféron, ainsi qu'une IRM cérébrale en cas de suspicion de SEP.

L'uvéite postérieure devra faire pratiquer une sérologie Toxocara, et les HLA B51 et A29 en cas de forme clinique évocatrice. Les sérologies CMV, HSV, VZV, Toxoplasma, Bartonella associées à des PCR sur ponction de chambre antérieure ou de vitré peuvent se justifier devant une évolution atypique. Enfin, on peut rechercher les anticorps anti-phospholipides.

Un tableau clinique de sclérite appellera à compléter le bilan par un dosage des anticorps antinucléaires, les ANCA et le facteur rhumatoïde. Éventuellement, une analyse immunohistochimique sur du matériel de biopsie peut être réalisé afin d'exclure une vascularite.



## II IMMUNOLOGIE OCULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE

### 1) LES BARRIÈRES HÉMATO-OCULAIRES

Les compartiments intraoculaires sont, tout comme le système nerveux central, hermétiquement isolés par rapport au système circulatoire et lymphatique par la barrière hémato-oculaire, créant l'**homéostasie** nécessaire à une fonction visuelle optimale.

Cette barrière est constituée par des jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium pigmentaire et du corps ciliaire, ainsi que par la présence de jonctions endothéliales étanches au niveau des vaisseaux rétiniens et iriens.[22]

En cas d'uvéïte, cette barrière est rompue, permettant l'intrusion, à partir de la circulation, de protéines et de cellules inflammatoires qui sont à l'origine des symptômes et des signes cliniques.[20]

### 2) LE SANCTUAIRE : PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE DE L'ŒIL

Il s'agit d'une propriété qu'ont l'œil et le cerveau qui permet à la fois de ne pas réagir à un antigène étranger selon une réponse immunitaire conventionnelle, et de séquestrer leurs auto-antigènes, nombreux au sein de l'œil notamment au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien. Ceci confère à l'œil un niveau de protection élevé face aux dommages immunologiques.

Cette tolérance immunologique est en fait un processus complexe, actif et fragile. Il repose sur la présence des barrières hémato-oculaires qui limitent les entrées et sorties des grosses molécules protéiques, sur l'absence de drainage lymphatique, sur la présence de facteurs immunosuppresseurs solubles dans l'humeur aqueuse et de ligands immunomodulateurs à la surface des cellules oculaires.[2] Ce processus repose également sur l'apoptose des lymphocytes T permettant une homéostasie locale. Les tissus oculaires contiennent de nombreuses cibles auto-antigéniques, principalement au niveau de la rétine, et ceux-ci sont maintenus hors d'atteinte du système immunitaire. Ce sanctuaire immunologique procure une homéostasie locale mais peut également compromettre la santé de l'organe, par

exemple dans le cas d'une croissance tumorale (lymphome intraoculaire primitif) ou d'une réplication virale incontrôlée.

Ces mécanismes font de l'œil une localisation de choix pour les manifestations auto-immunes dès lors que la barrière hémato-oculaire est rompue.

En effet, lors d'un processus inflammatoire, l'ensemble de ces mécanismes d'immunosuppression sont perdus.[22] Une réponse cellulaire T-CD4+ (Th1 et Th17) est ainsi mise en jeu, avec sa cascade pro-inflammatoire.

### 3) LA VOIE DE L'INFLAMMATION

Sur le plan immunohistologique, toutes les uvéites sont caractérisées par l'infiltration de lymphocytes T CD4+. Un antigène est présenté par des cellules dites présentatrices d'antigènes à des LT naïfs au niveau de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; ceux-ci s'activent, prolifèrent et se différencient majoritairement en **LT CD4+ auxiliaires de type 1** (Th1). Les LT Th1 produisent de grandes quantités d'**IL-2** et d'**interféron- $\gamma$**  (IFN- $\gamma$ ) en réponse à une stimulation par l'IL-12 produite par les cellules dendritiques (*figure 7*).[23]

Récemment, on a mis en évidence le rôle d'autres cytokines telles que l'IL17, l'IL23, l'IL9 et l'IL21.[24] Il a également été démontré une augmentation du taux de TNF $\alpha$  dans le vitré chez les patients atteints d'uvéite.[25,26] Toutes ces cytokines deviennent ainsi des cibles thérapeutiques potentielles.

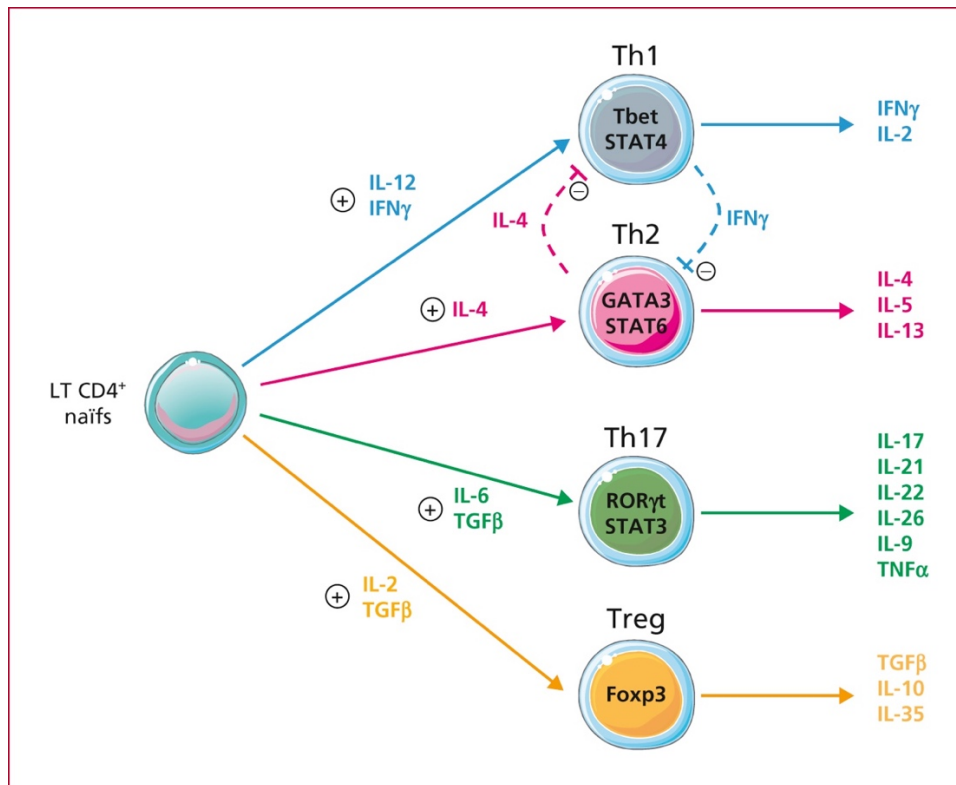


Figure 7 : Capacité de différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T auxiliaires (« helper ») de type Th1, Th2, Th17 et en lymphocytes T régulateurs et profils respectifs de sécrétion de cytokines – d’après Boschetti, G. et al. Réponses immunitaires au cours des MICI

#### 4) LES CYTOKINES

Les cytokines sont des facteurs peptidiques solubles, médiateurs de la communication intercellulaire. Ce sont de puissants agents pharmacologiques impliqués à la fois dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Elles modulent les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires et jouent un rôle essentiel au cours du développement de la réponse immune en contrôlant l’activation, la prolifération, la différenciation et l’apoptose des lymphocytes, et les modifications de la perméabilité vasculaire (figure 8).[27]

Une même cytokine peut être produite par différents types cellulaires et une cellule donnée peut produire des cytokines distinctes. En outre, une même cytokine peut exercer des activités

biologiques variées sur des types cellulaires différents (phénomène de pléiotropie) et une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de cytokines distinctes (phénomène de redondance).

L'expression et la régulation de récepteurs à la surface des cellules cibles sont indispensables à l'action des cytokines. Celles-ci peuvent agir de façon autocrine, paracrine ou endocrine.

Les **cytokines**, leurs **inhibiteurs** et leurs **récepteurs** font désormais partie de notre arsenal thérapeutique, regroupées sous le terme de biothérapie.[2]

Famille	Cytokine	Produite par	Activité
Interférons	INF $\gamma$	Lc T et NK	Active les macrophages Augmente l'expression du CMH Commutation des Ig Suppression des cellules Th2
	INF $\alpha$ et $\beta$	Leucocytes	Antiviral Augmente l'expression du CMH type 1
TNF	TNF $\alpha$	Macrophages, Lc T et NK	Inflammation locale Activation endothéliale
	TNF $\beta$	Cellules T et B	Destruction tissulaire Activation Th17 Activation endothéliale
	CD40L	Cellules T, mastocytes	Activation des cellules B Commutation de classe
	FasL	Cellules T	Apoptose
Hématopoïétines	IL-1	Macrophages	Fièvre Activation des macrophages Induction des cytokines
	IL-2	Cellules T	Prolifération et différenciation des LcT Activation des LcT cytotoxiques
	IL-4	Cellules T, mastocytes	Activation des LcB Suppression des cellules Th1 Induction de différenciation des LcTCD4
	IL-6	Macrophages, LcT	Production des protéines inflammatoires Fièvre Croissance et différenciation des LcT Stimulation de croissance des plasmocytes
	IL-10	Cellules T régulatrices	Immunorégulation Inhibition de synthèse des cytokines Suppression des LcT autoréactifs
	IL-12	CPA, macrophages	Induction de différenciation des LcTCD4 Activation des cellules NK
	IL-17	LcT CD4+	Recrutement des granulocytes Amplification de la réaction inflammatoire Destruction tissulaire
	IL-21	Lc Th folliculaires	Activation des cellules B
	IL-23	Monocytes, macrophages	Induction de différenciation des LcTCD4
		TGF $\beta$	Cellules T régulatrices

Figure 8 : actions des différentes cytokines – tableau issu du rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2010 – A. Brezin

### III PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique face à une uvéite doit prendre en compte plusieurs facteurs. En premier lieu, l'étiologie déterminera si un traitement spécifique est possible. Puis on prendra en compte la localisation anatomique selon la classification SUN[13], le caractère uni ou bilatéral et enfin la présence d'une atteinte systémique. Ceci guidera la voie d'administration qui pourra être topique, locale ou encore générale. Et enfin, la sévérité de l'atteinte pourra justifier d'une thérapie de sauvetage ou d'une association thérapeutique. Il faudra également considérer les complications potentielles, qu'elles soient liées à la maladie elle-même ou bien iatrogènes.[28]

#### 1) HISTORIQUE

L'évolution des thérapeutiques a connu un développement majeur depuis 50 ans (*figure 9*).

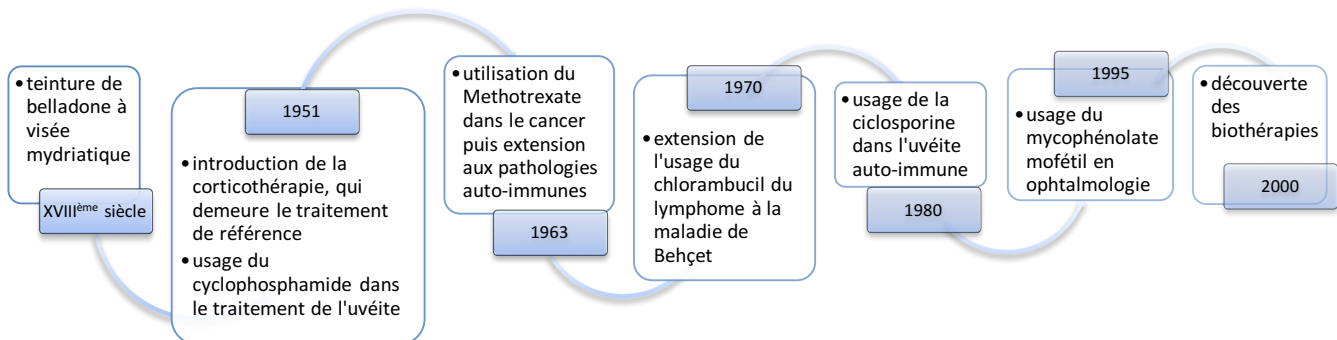


Figure 9 : évolution des thérapies de l'inflammation oculaire

## 2) TRAITEMENT ACTUEL

La corticothérapie, sous ses différentes formes, est le traitement le plus utilisé. Il s'agit du traitement de première intention de l'uvéite non infectieuse.

**Les glucocorticoïdes** exercent une action immunosuppressive et anti-inflammatoire, par l'inhibition de l'expression des gènes de l'interleukine 2 et des autres médiateurs de l'inflammation.[28,29]

Ses différentes voies d'administration sont :

- Topique : on utilise un corticoïde puissant, la dexaméthasone, selon un rythme d'administration proportionnel à la sévérité de l'inflammation du segment antérieur, suivi par une décroissance progressive. Elle nécessite une surveillance locale de la pression intraoculaire et de l'efficacité. C'est la voie privilégiée dans l'atteinte du segment antérieur : **uvéite antérieure** ou épisclérite ; mais elle peut également être bénéfique sur la hyalite ou l'œdème maculaire chez le patient pseudophraxie, aphaxie, ou vitrectomisé.[30]
- Locale :
  - péri-oculaire : les voies sous-conjonctivale, sous-ténonienne, et péribulbaire transseptale de dexaméthasone sont utiles à la phase initiale du traitement en cas d'**atteinte antérieure sévère** avec baisse de l'acuité visuelle importante. On peut également utiliser les injections sous-conjonctivales de triamcinolone en cas d'uvéite intermédiaire unilatérale non infectieuse diminuant l'acuité visuelle ou dans l'œdème maculaire dans le cadre d'une uvéite postérieure ou d'une panuvéite. Cette voie a l'intérêt d'apporter une forte concentration de corticostéroïde à la fois au segment antérieur et postérieur sans effet secondaire systémique. En revanche il existe un risque d'**hypertonie intraoculaire**. La voie péri-oculaire est contre-indiquée dans l'uvéite infectieuse ; et doit être évitée en cas de sclérite nécrosante ou de patient aux antécédents d'hypertonie oculaire sous corticoïdes.
  - intra-oculaire : l'implant intra-vitréen biodégradable à libération prolongée de dexaméthasone 700µg (Ozurdex®, laboratoire Allergan) a obtenu l'AMM dans les **uvéites intermédiaires et postérieures** non infectieuses,

grâce à l'étude HURON qui a mis en évidence une réduction significative de l'inflammation vitréenne et une amélioration de l'acuité visuelle maintenue pendant 3 à 6 mois. Les injections successives augmentent le risque de cataracte et de glaucome.

- Générale : elle est nécessaire en cas de **résistance aux traitements topiques** dans les uvéites antérieures et intermédiaires. Cette voie convient davantage au traitement des **uvéites bilatérales**. Elle est également indiquée dans les uvéites postérieures ou dans les **panuvéites**. On utilise habituellement la prednisone, en raison de sa meilleure biodisponibilité, à une posologie de 1mg/kg/jour initialement.[31][31] Chez les insuffisants hépatiques, on peut avoir recours à la prednisolone, la forme active de la prednisone. La posologie est ensuite diminuée par paliers très progressifs de 5 à 10 mg par semaine afin de déterminer un éventuel seuil de corticorésistance et d'éviter un effet de rebond inflammatoire. En cas de chirurgie oculaire, la posologie doit être majorée pour réduire le risque d'œdème maculaire post-opératoire. Dans les cas les plus sévères, on peut avoir recours à la voie systémique intraveineuse sous forme de bolus (1 gramme par jour sur une heure pendant 3 jours avec relais par voie orale) ou intramusculaire. Des mesures de supplémentation vitaminocalcique et des **règles hygiéno-diététiques** spécifiques y sont systématiquement associées, ceci d'autant plus que la durée du traitement est prolongée, ou l'âge du patient élevé.

C'est sous ces différentes formes que les corticoïdes ont un usage ophtalmologique depuis plus de 60 ans, mais leurs **effets indésirables dose-dépendants** nécessitent l'utilisation de thérapies plus spécifiques sur les voies de l'inflammation[32]. Les effets indésirables sur le plan oculaire sont plutôt rencontrés en cas d'administration topique ou locale et sont l'hypertonie oculaire et l'accélération du processus entraînant une cataracte. Sur le plan général, on les retrouve principalement par usage de la voie systémique, ils concernent l'hypertension artérielle, le diabète, le syndrome de Cushing, l'ostéoporose et les troubles du sommeil, de l'appétit et de l'humeur.[28]

Il est recommandé l'adjonction d'un traitement d'**épargne cortisonique** en cas **d'échec du contrôle de l'inflammation par corticothérapie orale à une posologie  $\leq 10\text{mg/jour}$  dans un délai de 3 mois**. [31,33]

### 3) LES IMMUNOSUPPESSEURS ET IMMUNOMODULATEURS

Le recours aux immunosuppresseurs peut être justifié en première ligne de traitement par la sévérité de la pathologie sous-jacente ; ou en tant qu'agent adjuvant en vue d'une épargne cortisonique. Il n'existe pas de consensus formel sur l'utilisation des molécules. Le choix est orienté par les caractéristiques cliniques des patients.

Leur efficacité peut nécessiter plusieurs semaines de traitement, ils doivent donc être introduits sous couverture corticoïde.

Ils sont pour la plupart contre-indiqués au cours de la grossesse, en dehors l'azathioprine. La prednisone reste le traitement le plus sûr et le mieux toléré dans ce cas de figure.[31,34]

Leur utilisation dans le cadre de l'**uvéite chronique ou récidivante**, sous surveillance rigoureuse, est à la fois efficace et sans élévation du taux de mortalité ou de néoplasie (à l'exception des anti-TNF $\alpha$ ).[16]

Les indications formelles sont :[30]

- la maladie de Behçet avec atteinte rétinienne
- l'ophtalmie sympathique
- le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- les vascularites à ANCA : maladie de Wegener, périartérite noueuse, polyangéite microscopique
- la sclérite nécrosante ou la kératite ulcéreuse périphérique liées à la polyarthrite rhumatoïde / la polychondrite atrophique / l'ulcère de Mooren bilatéral
- la pemphigoïde oculaire cicatricielle

Ils peuvent être proposés également dans la rétinobulboïdopathie de birdshot, la choroïdite serpiginieuse, l'uvéite sarcoïdienne, l'iridocyclite chronique réfractaire sévère, l'uvéite intermédiaire, la panuvéite, la choroïdite multifocale, la vasculite rétinienne active et l'arthrite juvénile idiopathique.

Leur utilisation **améliore le pronostic visuel à long terme** et réduit les complications oculaires. La réponse au traitement doit être obtenue dans les 3 mois. S'il n'existe pas de réponse clinique, à la posologie maximale tolérable, il faut proposer un switch vers une autre thérapie. Si la réponse clinique est favorable, sans signe inflammatoire en l'absence de corticothérapie, le traitement peut être diminué après 24 mois. En l'absence de récurrence, il pourra être arrêté.



## A/ LES IMMUNOSUPPRESSEURS

### Cf. annexe 1

#### Les antimétabolites

L'**azathioprine** en monothérapie immunosuppressive a montré son efficacité à moyen terme sur l'uvéite notamment intermédiaire, la pemphigoïde oculaire, l'ophtalmie sympathique, la maladie de Behçet, ainsi que sur la sclérite dans le cadre de la polychondrite atrophiante[35,36], aussi bien sur l'activité de la maladie et sur l'épargne cortisonique. La posologie est débutée à 1 mg/kg/jour puis titrée en fonction de la réponse et des effets indésirables, pour atteindre une efficacité entre 4 et 12 semaines.[28] Les effets secondaires, rencontrés chez 1 patient sur 4, sont réversibles à l'arrêt du traitement, et consistent en un inconfort gastro-intestinal et une myélosuppression.[36] Il est nécessaire de surveiller la numération formule sanguine et le bilan hépatique au cours du traitement.

Le **méthotrexate**, largement utilisé dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, a également montré une efficacité sur le contrôle de l'inflammation et sur l'épargne cortisonique, principalement dans le cadre de la sclérite, de la maladie de Behçet, du VKH ou des uvéites idiopathiques.[35,37] Il est administré par voie orale ou intramusculaire, à un rythme hebdomadaire. La posologie moyenne est de 12,3 mg/semaine dans le cadre de l'inflammation oculaire selon l'étude de Samson. L'efficacité thérapeutique optimale est obtenue dans un délai de 3 à 6 semaines après l'initiation. Les effets indésirables touchent le tractus intestinal, on observe également des cytopénies, et des anomalies de la fonction hépatique chez 15% des patients.

Le **mycophénolate mofétil** peut être utilisé dans l'inflammation oculaire, que ce soit pour un meilleur contrôle de la pathologie que pour ses propriétés d'épargne cortisonique dans le VKH ou la maladie de birdshot.[35,38] La dose initiale est de 500mg deux fois par jour, celle-ci est doublée après 2 semaines de traitement si la tolérance est bonne. Les effets secondaires et la surveillance sont identiques au méthotrexate, mais il peut être prescrit chez les patients intolérants à ce dernier.[28]

Le **léflunomide**, bien que peu utilisé en ophtalmologie, a montré sur de petits effectifs une efficacité chez les patients non-répondeurs ou intolérants au méthotrexate.[35]

## Les agents alkylants

Le **cyclophosphamide** est un agent alkylant utilisé comme chimiothérapie pour les cancers depuis 1952 et pour l'uvéite idiopathique sévère grâce à son effet cytotoxique sur les cellules à renouvellement fréquent comme les lymphocytes B et T.

Il peut être utilisé par voie orale (1 à 2 mg/kg/jour) ou par voie intraveineuse (750-1000 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle toutes les 3 à 4 semaines). Il peut être indiqué dans la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse, la polyarthrite rhumatoïde (kératite ulcéreuse périphérique ou sclérite nécrosante)[35], le lupus érythémateux systémique, l'ulcère de Mooren, la maladie de Behçet et le Vogt-Koyanagi-Harada, et ceci avec un taux de rémission important à 2 ans.[39]

Ses effets secondaires entraînent néanmoins un arrêt de la molécule dans 1/3 des cas à 1 an (leucopénie, cystite ou hématurie), on rapporte également des cas de décès sur pneumocystose pulmonaire. Il faut donc limiter son usage uniquement en cas d'atteinte du pronostic fonctionnel.[39] Dans ce cas, il faudra associer systématiquement une prophylaxie anti-pneumocystose et anti-herpétique.

Le **chlorambucil**, qui partage le même mécanisme d'action, a montré une efficacité sur l'intervalle de récurrence dans le cadre de l'uvéite de la maladie de Behçet.[35] Sa posologie initiale est de 0,15mg/kg/jour.

L'utilisation des agents alkylants nécessite une surveillance de la formule sanguine avec un compte leucocytaire cible entre 3000 et 4500 cellules/mm<sup>3</sup>.

## Les inhibiteurs des cellules T

La **ciclosporine**, par son action spécifique sur les lymphocytes T, cible le cœur de la réaction inflammatoire uvéitique.[24] Elle permet l'obtention rapide (7 à 15 jours) d'un meilleur contrôle de l'inflammation et ainsi d'une épargne cortisonique dans les pathologies telles que la sclérite, le birdshot, le VKH, le Behçet, la choroïdite serpiginieuse, la choroïdite multifocale, la panuvéite et l'uvéite intermédiaire. Elle s'utilise par voie orale à une posologie de 2 à 3,5 mg/kg/j. Ses effets secondaires sont la néphrotoxicité, l'hypertension artérielle, la gingivite et l'hirsutisme, nécessitant un arrêt du traitement chez 10% des patients à 1 an. Sa toxicité augmente avec l'âge, on veillera donc à l'éviter après 55 ans.[28,40]

Le **tacrolimus**, bien connu dans l'allogreffe d'organe, a montré un gain d'acuité visuelle dans les uvéites non infectieuses, même quand elles sont résistantes à la ciclosporine,

et ce avec une meilleure tolérance. Ces résultats sont maintenus à long terme. Il s'administre par voie orale à une posologie de 0,03 à 0,08 mg/kg/jour et nécessite une surveillance des concentrations circulantes avec pour cible 8-12 ng/L.[28,35]

Le sirolimus et l'everolimus, des **inhibiteurs de mTOR**, sont actuellement étudiés sous leur forme intra-vitréenne ou sous-conjonctivale, avec des résultats préliminaires encourageants, tant sur l'efficacité que sur la tolérance.[41]

La **dapsone** est un traitement de première ligne dans la pemphigoïde oculaire cicatricielle, en l'absence de déficit en G6PD. Elle est également utilisée dans la sclérite nodulaire de la polychondrite atrophiante. En revanche, elle n'a montré aucune efficacité dans la sclérite nodulaire de la polyarthrite rhumatoïde.[35]

### Les inhibiteurs des microtubules

La **colchicine** est efficace dans l'uvéite antérieure de la maladie de Behçet, en revanche celle-ci est beaucoup plus limitée dans l'uvéite postérieure, ce qui rend son utilisation en association avec la ciclosporine très intéressante. Ses effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux.[35]

## B/ LES BIOTHÉRAPIES

### Cf. annexe 2

Malgré les thérapies immunosuppressives disponibles, encore 10% des uvéites sévères sont à l'origine d'une cécité, et 30% sont corticodépendantes ou réfractaires.[42]

Il était donc important d'enrichir l'arsenal thérapeutique avec les biothérapies.[43,44]  
Les biothérapies sont des immunomodulateurs d'action ciblée, dérivés d'une molécule biologique naturelle, et dirigés contre une cible spécifique de la réaction immunitaire : les cytokines ou leurs récepteurs de surface. Elles sont utilisées dans le cadre de l'inflammation oculaire depuis les années 1990. Les raisons de leur usage est leur efficacité spectaculaire avec des effets secondaires moindre que les immunosuppresseurs traditionnels. En revanche, leur inconvénient est leur coût élevé.

Elles sont utilisées dans les **uvéites réfractaires** ou en cas **d'intolérance au traitement conventionnel**. Elles sont contre-indiquées en cas de tuberculose ou d'infection active, au cours de la grossesse et de l'allaitement et ceci pendant 5 mois après la dernière prise. On veillera également à éliminer un processus néoplasique avant d'initier le traitement.[24]

### Les anticorps monoclonaux

Les **anti-TNF $\alpha$**  sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF $\alpha$ , ce qui entraîne une diminution du taux sérique de TNF $\alpha$  et permet un meilleur contrôle de l'inflammation régionale. Il s'agit de la biothérapie de **première intention** dans l'uvéite sévère de la **maladie de Behçet**, bilatérale avec atteinte du segment postérieur ; ou unilatérale avec baisse d'acuité visuelle  $< 2/10$  ; ou sur une forme réfractaire aux immunosuppresseurs (AZT, IFN $\alpha$ ) et aux corticoïdes avec plus de 2 poussées par an.[33,45] On les utilise également dans la spondylarthrite ankylosante et la maladie de birdshot. Leur efficacité est satisfaisante et rapide dans 90% des cas mais leur action est uniquement suspensive. Ils nécessitent donc un relais vers un autre traitement une fois que l'inflammation oculaire est contrôlée. Les deux schémas thérapeutiques sont :

- infliximab 5mg/kg/semaine par voie IV, à répéter à 2 puis toutes les 4 semaines, administré dans 1L de sérum salé sur 2 heures
- adalimumab 40mg tous les 15 jours à débiter une semaine après une dose de charge de 80mg, par voie sous-cutanée. Cette biothérapie est la seule à avoir obtenu l'**AMM** en France dans le cadre de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, corticorésistante ou corticodépendante.[46,47]

Le golimumab, un anticorps monoclonal humain anti-TNF $\alpha$ , a l'avantage de s'administrer à la posologie de 50mg par mois par voie sous-cutanée. Il semble être efficace dans la maladie de Behçet, les vascularites rétiniennes idiopathiques, et les spondyloarthrites, bien que des études complémentaires soient nécessaires.[28]

L'éta nercept, un récepteur soluble du TNF, est peu utilisé en ophtalmologie, en raison de sa faible pénétration oculaire.[48]

Un collyre anti-TNF $\alpha$  (ESBA 105) est également en cours d'évaluation.

La tolérance générale des anti-TNF $\alpha$  est bonne mais ces thérapies ne sont pas dénuées d'effets indésirables, notamment un risque infectieux accru, en particulier la tuberculose ou d'autres infections opportunistes.[49] Les autres effets indésirables sont l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, et les réactions anaphylactoïdes qui sont gérées par Polaramine et éventuellement Méthylprednisolone. On rapporte également des cas d'exacerbation de SEP ou de neuropathie optique, ce qui doit nous inciter à la réalisation d'une IRM dans le cadre d'une uvéite intermédiaire ou d'une vascularite.

Le bilan pré thérapeutique a pour but d'éliminer une infection active ou une tuberculose latente. On réalisera donc un Quantiféron, une imagerie thoracique, des sérologies VHB VHC et VIH, et la mise à jour des vaccinations.

Les anti-interleukines peuvent également être envisagées après échec des anti-TNF $\alpha$ .

L'anakinra, forme recombinante de l'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 peut éventuellement trouver une indication dans la maladie de Behçet à raison de 100mg/jour par voie sous-cutanée après réalisation d'un bilan pré thérapeutique qui s'attachera à exclure une infection, une néoplasie. Il faut également mettre à jour les vaccinations. Les effets indésirables sont des réactions au site d'injection. Cette molécule est strictement contre-indiquée en association avec l'étanercept, devant le risque d'uvéite iatrogène paradoxale.[35]

Le canakinumab, un autre anticorps anti-IL1 a été étudié uniquement dans 3 cas-reports d'uvéite associée à une pathologie systémique (Behçet, syndrome CINCA et maladie de Blau).[44]

Le gevokizumab, un anticorps recombinant connu sous le nom de XOMA052, est un anti IL1b qui a été étudié à la dose unique d'une injection de 0,3mg/kg dans l'uvéite de la maladie de Behçet résistante à l'azathioprine ou à la ciclosporine.[50,51] Des études à plus large échelle sont en cours, les premiers résultats étant encourageants.

Le tocilizumab est un antagoniste de l'IL6 par inhibition de la liaison de l'IL6, cytokine pro-inflammatoire pléiotrope impliquée dans la réponse immune, avec ses récepteurs membranaires et solubles. Il trouve ses indications dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et dans diverses étiologies d'uvéite, avec une efficacité sur la réduction de l'œdème maculaire uvéitique.[28,50] Sa posologie est de 4 à 8 mg/kg sur un schéma d'administration mensuel.

Le rituximab, un anti-CD20, trouve sa place dans les pathologies inflammatoires oculaires résistantes aux autres traitements (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose de Wegener, syndrome de Gougerot-Sjögren, lymphome oculaire, pemphigoïde cicatricielle, arthrite juvénile idiopathique).[35,50,52] Les effets secondaires peuvent être graves : sepsis sévère, détresse pulmonaire, bronchospasme, syndrome de Steven Johnson et nécrolyse épidermique.

Le daclizumab, anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2, bien que séduisant sur le plan théorique par son action ciblée sur les cellules autoréactives, n'est pas commercialisé actuellement.[35]

L'alemtuzumab est utilisé dans le traitement des leucémie lymphoïdes chroniques à cellules B. Quelques cas de rémission prolongée sur des uvéites ont été publiés.[28]

### Les interférons

Les interférons sont un groupe de cytokines ayant des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices.[35]

L'interféron IFN $\alpha$ 2a a démontré son efficacité dans l'uvéite sévère ou réfractaire de la maladie de Behçet, avec une rémission prolongée au-delà de l'arrêt du traitement[50,53,54]. Il montre également une efficacité sur l'**œdème maculaire cystoïde chronique et résistant**. Il peut également trouver une place dans le traitement des uvéites idiopathiques, des uvéites intermédiaires, de l'ophtalmie sympathique, du VKH, du birdshot et de la choroïdite serpiginieuse. L'interféron IFN $\beta$ 1a est indiqué dans les uvéites corticorésistantes dans le cadre de la sclérose en plaques. Leur usage est limité par les effets secondaires (syndrome pseudo grippal, troubles psychologiques, leucopénie, dysthyroïdie, rétinopathie ischémique, neuropathie périphérique, perturbation du bilan hépatique).[35]

### Les protéines de fusion

L'abatacept, un anti-CTLA4, qui isole les lymphocytes T des autres cellules immunitaires a été peu étudié dans la littérature, mais semble efficace dans les uvéites pédiatriques.[44]

## **Les immunoglobulines par voie intraveineuse**

Leur mécanisme d'action est multifactoriel. Elles sont utilisées dans le traitement de la maladie de birdshot[50], dans la pemphigoïde cicatricielle sévère ou réfractaire[35] et dans les maladies de Behçet et de Vogt-Koyanagi-Harada.

Leur tolérance est bonne mais l'effet est transitoire.

## **Les associations thérapeutiques**

Elles peuvent être utilisées pour optimiser la rémission, en utilisant des mécanismes anti-inflammatoires différents. Le but est d'obtenir une meilleure efficacité et une diminution de posologie, donc des effets indésirables, comparativement à une monothérapie. Les associations recommandées sont :

- Antimétabolite + biothérapie
- Antimétabolite + inhibiteur des calcineurines
- Adjonction des immunoglobulines par voie IV à un autre traitement

Il n'est pas recommandé d'associer deux traitements appartenant à la même classe thérapeutique.[30]

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**





L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le recours aux traitements immunosuppresseurs et biothérapies au sein d'une large cohorte de patients atteints d'inflammation oculaire au sein de la région Picardie, en termes d'indications, d'habitudes de prescription, d'efficacité et de surveillance. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les caractéristiques démographiques et cliniques de cette cohorte, de les comparer entre la population générale de l'étude et le sous-groupe cible traité par immunosuppresseurs/biothérapies, et d'analyser le suivi des patients dans un contexte de vie réelle.

Nous avons donc réalisé une étude monocentrique, observationnelle, et exhaustive incluant l'ensemble des nouveaux cas consécutifs d'uvéite recueillis au CHU d'Amiens sur une durée de 3 ans, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2013 et le 31 Décembre 2015.

Le critère d'inclusion était : tout patient suivi conjointement en Ophtalmologie et en Médecine Interne au Centre Hospitalier d'Amiens dans le cadre d'une pathologie inflammatoire oculaire appartenant au spectre des uvéites ; que ce soit dans le cadre d'un suivi habituel dans le service, d'un avis ponctuel adressé de l'extérieur ou encore d'une consultation spontanée en urgence. Les critères de non-inclusion étaient : le diagnostic d'uvéite infectieuse, les patients relevant d'une prise en charge pédiatrique étant donné que les algorithmes thérapeutiques sont différentes dans cette population.[55]

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet : mesure de l'acuité visuelle, examen du segment antérieur à la lampe à fente, tonométrie, et examen du fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte. Les classifications étaient basées sur les critères du SUN Working Group et de l'International Uveitis Study Group.

Chacun des sujets était reçu en premier lieu en Ophtalmologie (service du Pr Milazzo) puis orienté en Médecine Interne (consultation spécialisée du Dr Smail) afin de bénéficier d'un bilan standardisé, à visée diagnostique, lorsqu'il s'agissait d'une première poussée inflammatoire, ou bien d'un avis thérapeutique, lorsqu'il existait un contrôle insuffisant de la pathologie.

Les inclusions ont été réalisées rétrospectivement à l'aide d'un registre exhaustif des patients adressés en Médecine Interne par le service d'ophtalmologie. Les dossiers ont été suivis de façon longitudinale jusqu'au 30 Juillet 2017.

Les données ont été extraites à partir des dossiers informatisés des consultations ophtalmologiques (logiciel Softalmo™) et de médecine interne (logiciel DxCare™).

Les données relevées concernaient :

- le sexe du patient,
- son âge à la prise en charge,
- son origine ethnique,
- sa profession,
- son lieu de vie,
- le diagnostic sur le plan oculaire,
- les signes extra-oculaires associés,
- le résultat des explorations biologiques et morphologiques,
- le diagnostic étiologique précis, quand il a pu être établi selon les critères diagnostiques internationaux,
- la durée du suivi, le nombre de consultations,
- les traitements effectués ainsi que leur réponse sur l'activité de la maladie.

Les examens paracliniques étaient guidés par le type de l'atteinte ophtalmologique et le contexte clinique. Dans les cas où il n'y avait pas d'élément d'orientation, un bilan a été fait, en privilégiant les examens les plus simples et susceptibles d'être contributifs. Ainsi, les patients ont bénéficié du bilan standardisé suivant :

- Numération formule sanguine
- Ionogramme sanguin
- Créatininémie
- Phosphatases alcalines, ASAT, ALAT et  $\gamma$ GT
- Sérologies : Lyme, HSV, VZV fièvre Q, griffes du chat, toxoplasmose

- Anticorps antinucléaires, ANCA, latex Waaler Rose, enzyme de conversion de l'angiotensine
- HLA B27, Quantiféron
- C3, C4, CH50
- Radiographie pulmonaire de face et de profil

D'autres examens pouvaient être prescrits à la lumière des données des examens précédents et du contexte clinique (recherche de lymphome malin non hodgkinien systématique chez le sujet de plus de 50 ans, PCR Whipple...)

Concernant les différentes étiologies, le diagnostic était retenu pour les maladies de système en se basant sur les critères diagnostiques internationaux. Ainsi, le diagnostic de la maladie de Behçet a été basé sur les critères de l'International Study Group[56], celui des spondyloarthrites sur les critères ASAS[57], et celui de la sarcoïdose sur l'existence d'un diagnostic de présomption et/ou l'examen histologique d'un granulome inflammatoire avec élimination des autres causes d'atteinte granulomateuse.

Le diagnostic d'uvéite idiopathique était retenu en l'absence de signe clinique systémique, avec un bilan réalisé strictement normal.

Les patients ayant un diagnostic d'uvéite infectieuse ont été écartés secondairement de l'analyse.

Parmi l'ensemble des patients, ceux traités par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ont été isolés au sein d'un sous-groupe, afin d'étudier cette population.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel™. Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées par le calcul de l'écart-réduit.



## **RÉSULTATS**



200 patients ont été inclus durant les 3 années de l'étude, entre Janvier 2013 et Décembre 2015.

### 1) Sexe

Notre cohorte comprenait 76 hommes (38%) et 124 femmes (62%) (*tableau 1*). Il existait une prédominance féminine dans notre série, avec un sex-ratio de 1,63.

<b>Sexe</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Féminin</b>	124	62
<b>Masculin</b>	76	38
<b>Total</b>	200	100

*Tableau 1 : distribution des effectifs en fonction du genre au sein de la cohorte*

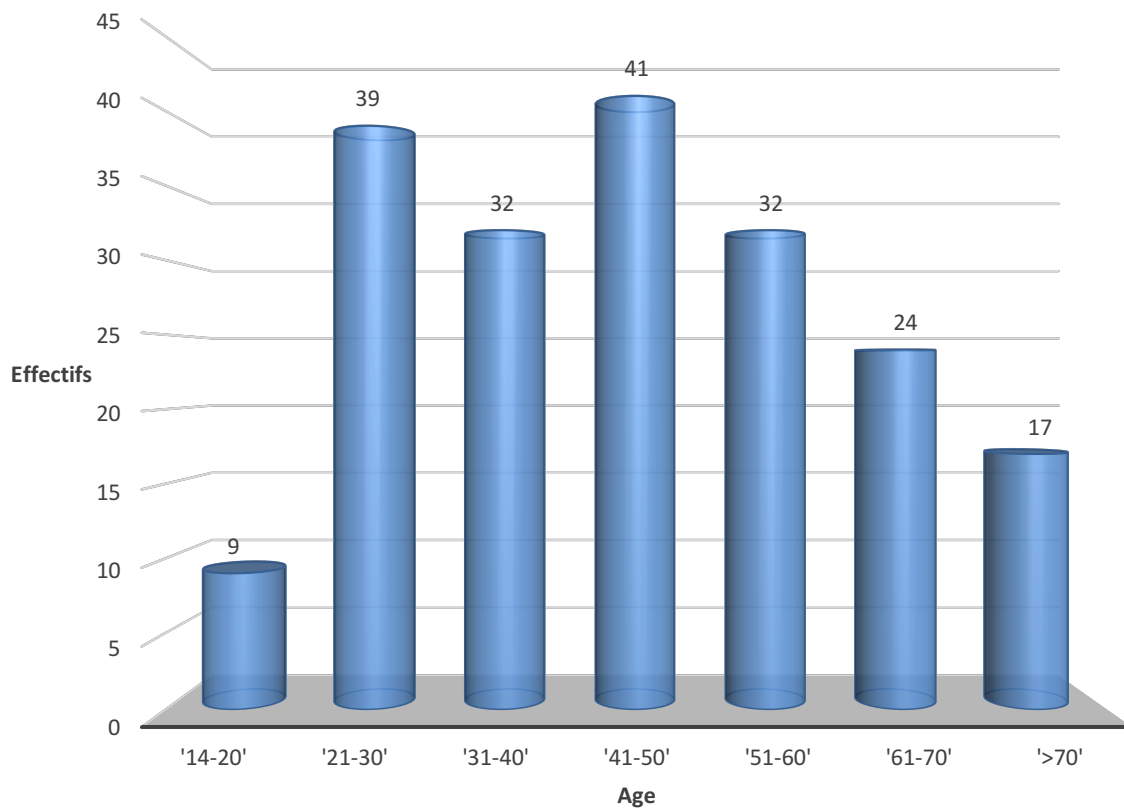
### 2) Age

L'âge moyen de nos patients lors de la prise en charge initiale était de 45,3 ans (DS=16,6) avec des extrêmes allant de 14 à 81 ans.

L'uvéïte était plus fréquente chez les sujets âgés de 41 à 50 ans, qui représentaient 20,5% des cas, suivis par la tranche d'âge de 21 à 30 ans (19,5% des cas).

La répartition des patients en fonction de l'âge est illustrée ci-dessous (*figure 10*).





*Figure 10 : répartition des effectifs de la série en fonction de l'âge*

### 3) Classification

La forme clinique la plus représentée au sein de notre série était l'uvéite antérieure, qui correspondait à 47% des patients (n=88), suivie par la sclérite (21%, n=39), l'uvéite postérieure et la panuvéite, concernant chacune 7% des patients (n=14) (figure 11).

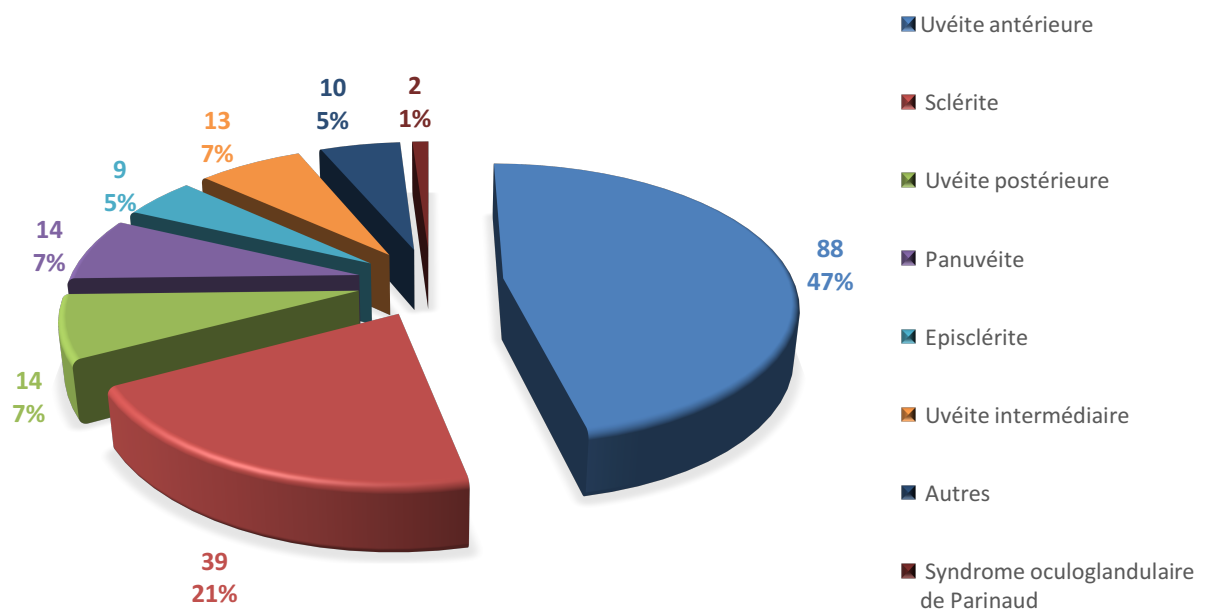


Figure 11 : répartition des effectifs de la série en fonction de la présentation anatomoclinique

Les autres motifs de recours plus rares étaient l'uvéite intermédiaire, le syndrome oculoglandulaire de Parinaud, le décollement séreux rétinien, la dacryoadénite, le syndrome sec, l'occlusion de branche veineuse rétinienne, les nodules cotonneux, l'inflammation post-opératoire, la kératite ulcéreuse, la myosite orbitaire, la névrite optique rétrobulbaire, les néovaisseaux choroïdiens et le décollement de rétine.

Dans les dossiers où l'information était disponible (n=53), le caractère granulomateux de l'uvéite était retrouvé dans 41,6%. Le caractère synéchiant était retrouvé dans 15,7% des cas (17/108 patients). L'hypertonie était répertoriée dans 10,6% des cas (11/104 patients).

#### 4) Antécédents

Les antécédents les plus fréquents dans notre cohorte étaient :

- Antécédent familial au premier degré de pathologie systémique inflammatoire : n=11 (polyarthrite rhumatoïde (3), maladie de Crohn (3), maladie de Behçet, rhumatisme psoriasique, syndrome de Raynaud, syndrome de Gougerot-Sjögren, SAPL)
- Arthrite ou arthralgies : n=8
- Lombalgies ou pygalgies : n=5
- Aptoïse buccale : n=5 dont 1 patient avec aptoïse bipolaire
- Herpès : kératite herpétique n=3, herpès labial n=2
- Pathologie dysthyroïdienne : n= 5
- Psoriasis : n=4
- Obésité : n=3 dont 2 ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique
- Otagies : n=3
- HTA n=3
- Ostéoporose n=3

#### 5) Explorations diagnostiques

Le bilan diagnostique standard :

- Apportait des éléments d'orientation dans 45% des cas (90/200)
- Était strictement normal dans 30% des cas (60/200)
- N'avait pas été réalisé par le patient dans 25% des cas (50/200)

## 6) Étiologies

L'étiologie la plus fréquente dans notre série était l'uvéite idiopathique (n=55 ; 27,5%).

Les étiologies retrouvées étaient :

- L'uvéite liée au HLA B27 n=12 (6%)
- La spondylarthrite ankylosante HLA B27+ n=11 ou séronégative n=1 (6%)
- La maladie de Behçet n=5 (2,5%)
- Sarcoidose n= 5 dont 2 formes oculaires pures (2,5%)
- L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs n=2 (1%)
- La vascularite à ANCA, l'ophtalmie sympathique, le TINU, le MEWDS, le lupus, l'inflammation orbitaire non spécifique, la sclérose en plaque (forme récurrente-rémittente), l'uvéite associée à une hépatite auto-immune et l'uvéite de birdshot, avec respectivement 1 patient pour chaque étiologie (0,5%).
- 9 patients ont eu un diagnostic d'uvéite infectieuse posé a posteriori : 4 uvéites herpétiques, une tuberculose, une leucoencéphalite à VIH, une uvéite à CMV, une uvéite à poxvirus et une uvéite à VZV. Ces patients ont été secondairement exclus de l'analyse.
- 1 patient présentait une suspicion de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada mais le diagnostic d'épithéliopathie rétinienne diffuse a finalement été posé.

Les effectifs pour chaque étiologie sont détaillés en fonction du genre (*tableau 2*) et en fonction de la forme anatomoclinique (*tableau 3*).

	Femmes	Hommes	Sex ratio
Idiopathique n=55	39	16	2,44
Spondyloarthrite n=12	5	7	0,71
Behçet n=5	3	2	1,5
B27 n=12	7	5	1,4
Sarcoïdose n=5	3	2	1,5
Fuchs n=2	2	0	

*Tableau 2 : répartition des effectifs de la série en fonction du genre et de l'étiologie avec calcul du sex ratio*

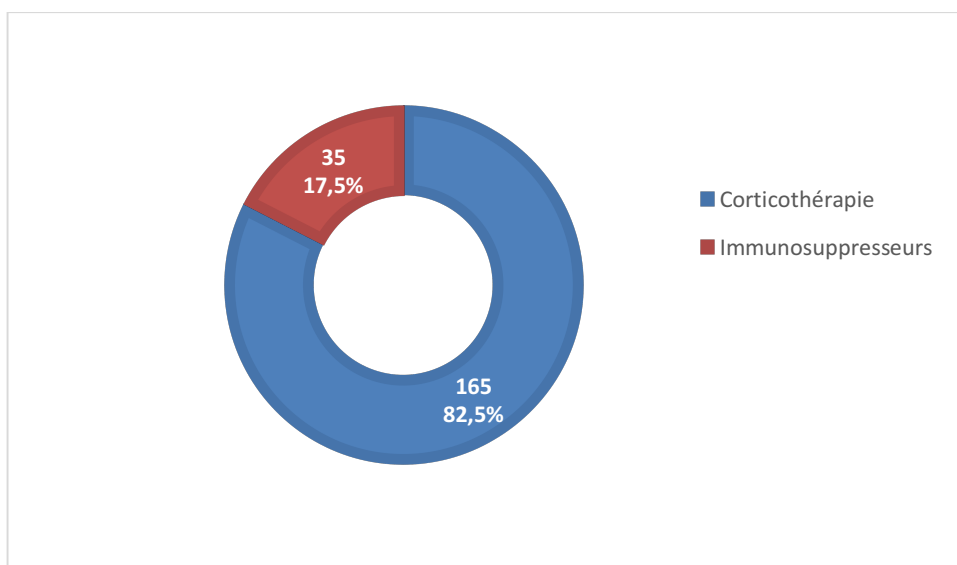
		Uvéite antérieure	Uvéite intermédiaire	Uvéite postérieure	Panuvéite	Sclérite	Épisclérite
Idiopathique	55	24	2	4	4	15	4
B27	12	8				3	1
Spondyloarthrite	12	9	2				1
Sarcoïdose	5	1		2	2		
Behçet	5	1	1	1	2		
Fuchs	2		2				

*Tableau 3 : répartition des effectifs de la série en fonction de la forme anatomoclinique et de l'étiologie*

90 patients n'avaient pas de diagnostic retenu (50 bilans non réalisés ; 40 patients ne rentrant pas strictement dans les critères diagnostiques ou dont le bilan étant encore en cours de réalisation).

## 7) Usage des immunosuppresseurs

Parmi notre cohorte, 35/200 patients ont été traités par immunosuppresseurs, ce qui représente 17,5% (*figure 12*). Parmi ce sous-groupe il y avait 13 hommes (37,1%) pour 22 femmes (62,9%). Il existait donc une prédominance féminine avec un sex ratio de 1,69.



*Figure 12 : Proportion de patients sous immunosuppresseurs parmi l'ensemble des patients inclus*

L'âge moyen de ce sous-groupe était de 45,43 ans (DS=17,09 ans) avec des extrêmes allant de 14 à 81 ans. La répartition en fonction des âges suivait la même distribution que la cohorte dans son ensemble (*figure 13*) : avec une absence de différence statistique pour chaque tranche ( $Z < 1,96$  ;  $p > 0,05$ ).

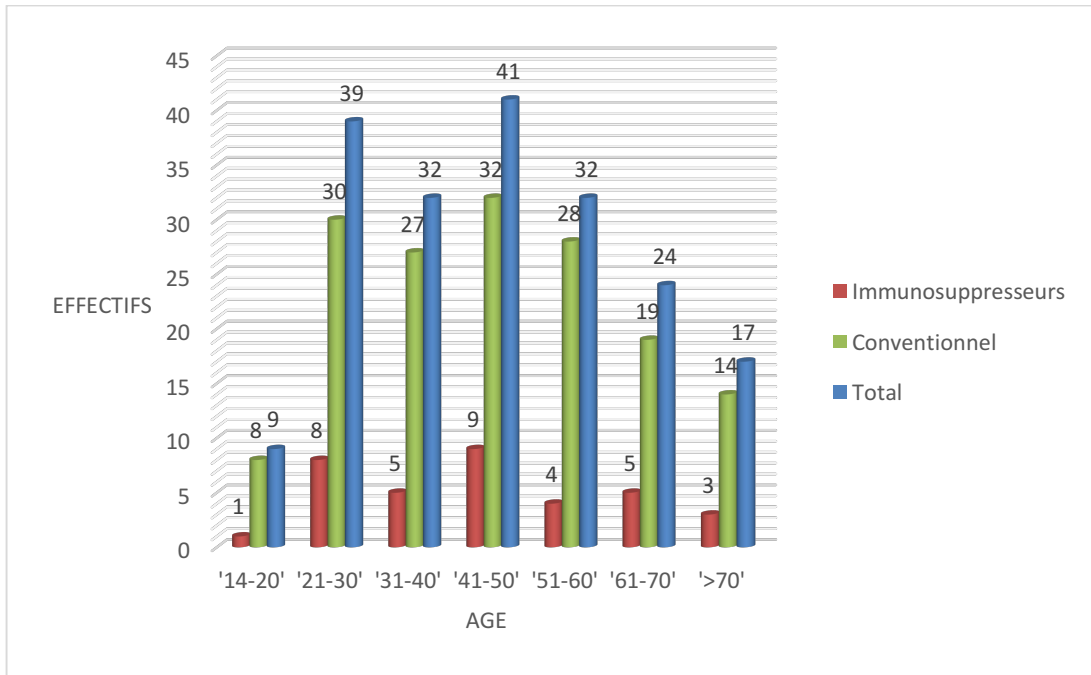


Figure 13 : Distribution comparative des deux groupes en fonction de l'âge

La distribution des uvêtes selon leur forme anatomoclinique retrouvait une prédominance de l'uvête antérieure (figure 14).

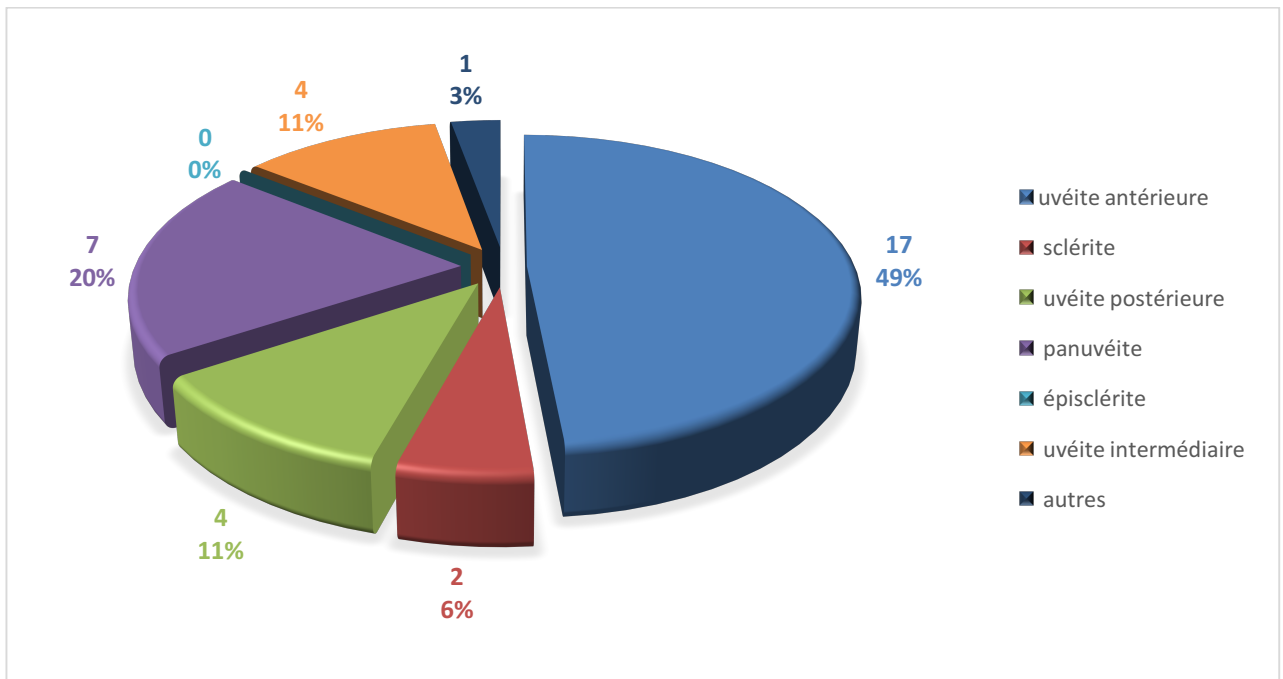


Figure 14 : Distribution des patients selon la forme anatomoclinique dans le groupe traité par immunosuppresseurs/biothérapies

Les antécédents relevés au sein du sous-groupe immunosuppresseurs sont les suivants :

- Antécédent familial au premier degré de pathologie systémique inflammatoire : n=3 (maladie de Crohn, maladie de Behçet, SAPL)
- Arthrite ou arthralgies : n=2
- Lombalgies ou pygalgies : n=2
- Aptoïse buccale : n=5 dont 1 patient avec aptoïse bipolaire
- Herpès : kératite herpétique n=1, herpès labial n=1
- Pathologie dysthyroïdienne : n= 1
- Psoriasis : n=2
- Obésité : n=2 dont 1 a bénéficié d'une chirurgie bariatrique
- Otagies : n=1
- Phlébite : n=1
- Xérostomie : n=1

L'étiologie la plus fréquente dans ce sous-groupe était la spondylarthrite ankylosante (n=7 ; 19,4%) dont une séronégative.

Les autres étiologies retrouvées étaient :

- La maladie de Behçet n=5 (13,9%)
- Sarcoïdose n= 4 (11,1%%)
- L'uvéïte idiopathique n=3 (8,3%)
- L'uvéïte HLA B27+ n=2 (5,6%)
- La vascularite à ANCA, le TINU syndrome, le lupus, l'inflammation orbitaire non spécifique, la maladie de Birdshot.

27,8% des patients (n=10) n'avaient pas de diagnostic posé : 2 n'avaient pas réalisé le bilan, les 8 autres ne permettaient pas encore d'entrer dans les critères diagnostiques des pathologies suspectées.

Parmi ces 35 patients, un total de 59 traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs a été prescrit, ce qui représente une moyenne de 1,69 traitement par patient avec des valeurs allant de 1 à 7 traitements immunosuppresseurs par patient (*figure 15*).



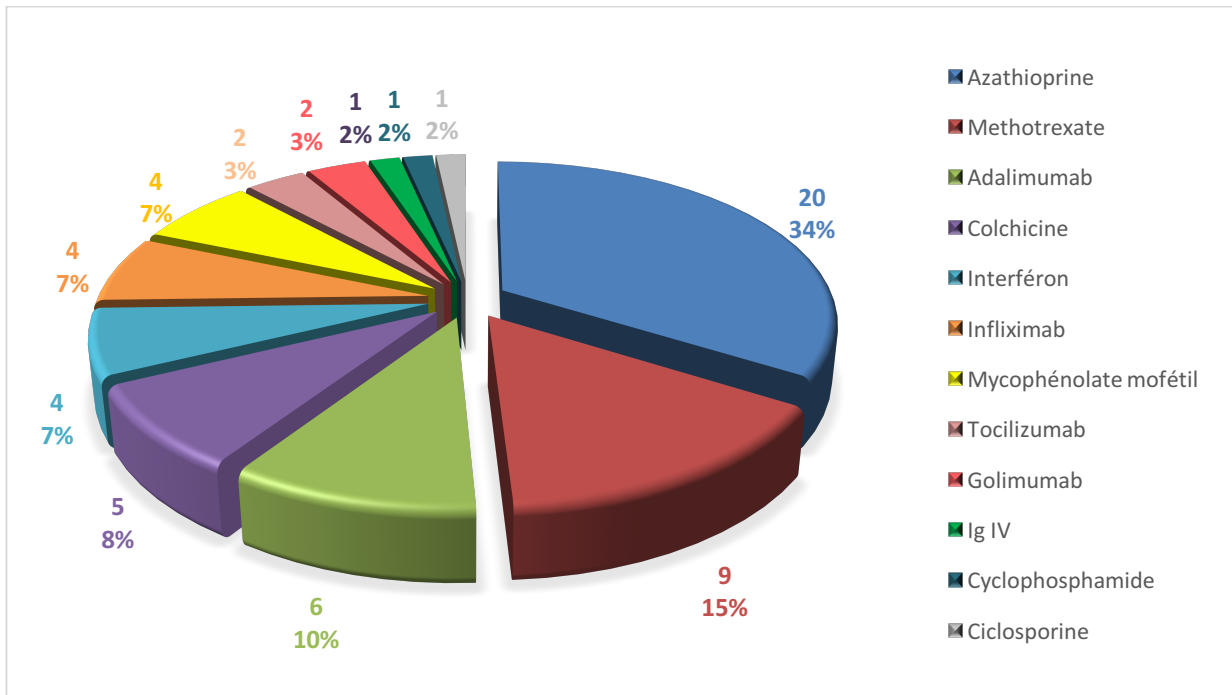


Figure 15 : Distribution des différents traitements immunosuppresseurs et biothérapies prescrits dans le sous-groupe

Ceux-ci pouvaient être prescrits en monothérapie ou en association à une corticothérapie (figure 16).

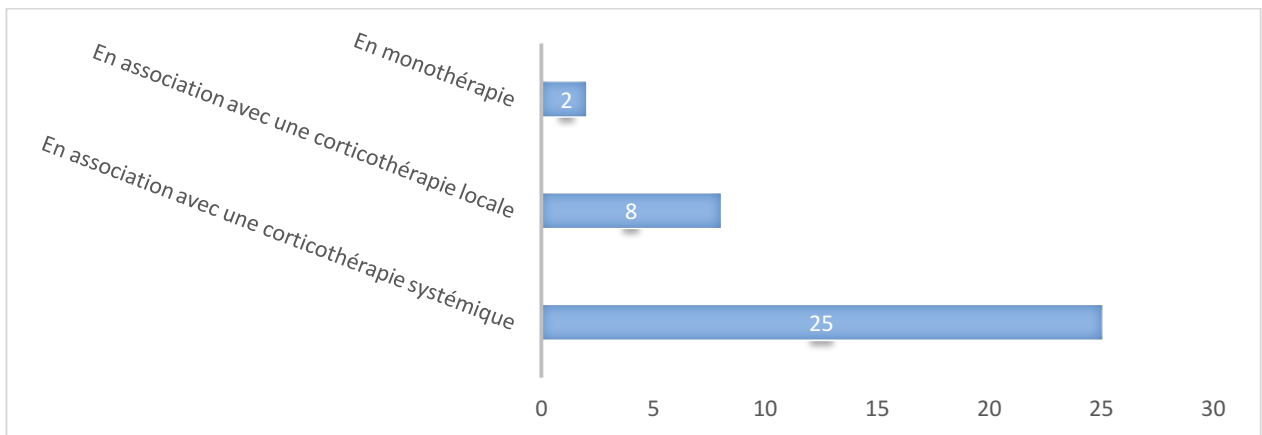
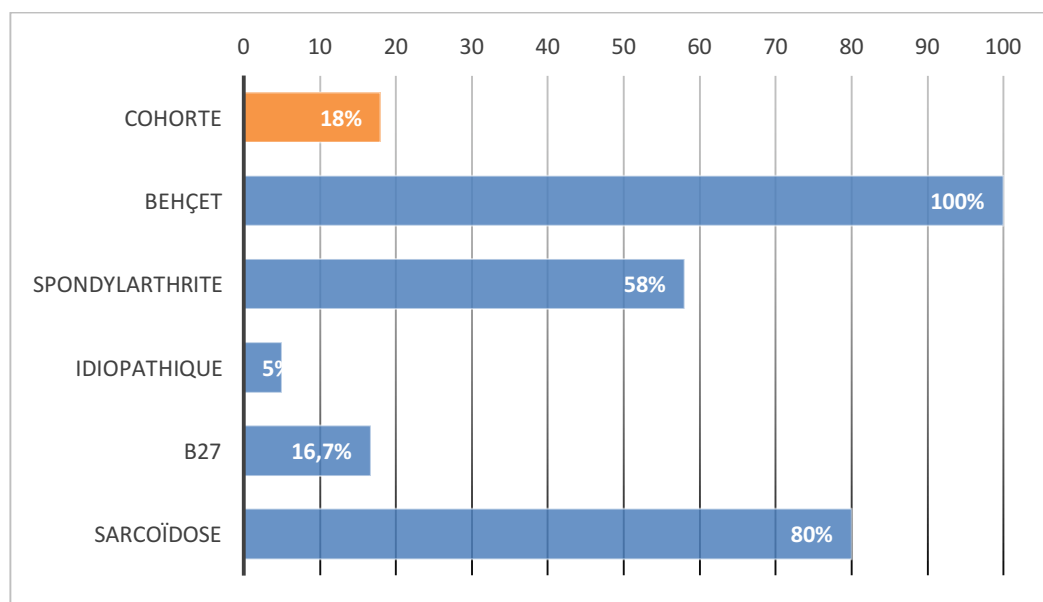


Figure 16 : Distribution des différents traitements immunosuppresseurs et biothérapies selon leur modalité de prescription

Les taux de prescription selon chaque étiologie ont été étudiés : maladie de Behçet 5/5 patients ; spondylarthrite ankylosante 7/12 patients ; uvéite idiopathique 3/55 patients ; uvéite HLA-B27+ 2/12 patients ; sarcoïdose 4/5 patients (*figure 17*). Le risque relatif d'être traité par immunosuppresseurs ou biothérapie pour chaque étiologie a été étudié (*tableau 4*).



*Figure 17 : proportion de patients mis sous immunosuppresseurs en fonction de l'étiologie.*

Spondylarthrite ankylosante	RR=6,6 [IC <sub>95%</sub> = 2,22-19,59]
Sarcoïdose	RR=18,85[IC <sub>95%</sub> = 2,17-163,63]
B27	RR=0,94 [IC <sub>95%</sub> = 0,22-4,12]
Idiopathique	RR=0,27 [IC <sub>95%</sub> = 0,09-0,82]

*Tableau 4 : risque relatif de bénéficier d'un traitement immunosuppresseur en fonction de l'étiologie.*

Parmi les 25 patients du sous-groupe (71,4%) traités par association avec une corticothérapie, les posologies ont été étudiées à l'introduction du traitement et à 6 mois afin de rechercher l'efficacité en termes d'épargne cortisonique (*tableau 5*).

Posologie équivalent CORTANCYL à l'initiation du traitement immunosuppresseur	Posologie équivalent CORTANCYL à 6 mois	Écart-réduit
30,63 mg/jour (DS=16,77)	5,75mg/jour (DS=5,11)	Z=6,89 (p<0,05)

*Tableau 5 : efficacité de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur / biothérapie dans l'épargne cortisonique*

16 effets indésirables ont été recensés parmi les 59 traitements par immunosuppresseurs / biothérapie, ce qui représente 27,12%. Ceux-ci sont détaillés ci-dessous (*tableau 6*). Ceux-ci ont entraîné un arrêt complet de la molécule dans 16 cas, soit 88,9% des effets indésirables.

Parmi les 35 patients, 18 ont eu un succès thérapeutique à la fois sur la tolérance, l'efficacité clinique avec non récurrence des signes inflammatoires et épargne cortisonique, ceci représente 51,43% du sous-groupe.

Molécule	Type d'effet indésirable	Prise en charge
<b>CELLCEPT</b>	Intolérance	Arrêt
<b>CELLCEPT</b>	Mucite	Arrêt
<b>COLCHICINE</b>	Intolérance	Arrêt
<b>COLCHICINE</b>	Douleur abdominale	Arrêt
<b>HUMIRA</b>	Adénocarcinome pancréatique	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Intolérance	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Cytolyse hépatique	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Cytolyse hépatique	Diminution de la posologie
<b>IMUREL</b>	Allergie	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Troubles digestifs	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Hypercalcémie	Arrêt
<b>IMUREL</b>	Troubles digestifs	Arrêt
<b>INTERFERON</b>	Leucopénie	Diminution de la posologie
<b>METHOTREXATE</b>	Cytolyse hépatique	Arrêt
<b>NOVATREX</b>	Nausées	Arrêt
<b>ROFERON</b>	Dépression	Arrêt

*Tableau 6 : liste des effets indésirables recensés dans le sous-groupe*

## 8) Comparaison des 2 groupes

La comparaison entre les groupes selon la classification anatomoclinique a été réalisée par le test de l'écart réduit (*tableau 7*). On retrouvait statistiquement moins de sclérites dans le sous-groupe que dans la cohorte globale ; à l'inverse on retrouvait statistiquement plus de panuvéites, ce qui conférait aux patients présentant à l'inclusion une panuvéite, un facteur de risque d'être traité par immunosuppresseurs / biothérapies de 4,71.

	Sous-groupe	Cohorte	Valeur de Z	Risque relatif
<b>Uvéite antérieure</b>	17	88	0,5	
<b>Sclérite</b>	2	39	1,98 (p<0,05)	Non significatif
<b>Uvéite postérieure</b>	4	14	0,91	
<b>Panuvéite</b>	7	14	2,49 (p<0,05)	RR=4,71 [IC <sub>95%</sub> = 1,77-12,59]
<b>Épisclérite</b>	0	9	1,28	
<b>Uvéite intermédiaire</b>	4	13	1,04	

*Tableau 7 : comparaison des répartitions anatomocliniques en fonction des groupes*

Les groupes n'étaient statistiquement pas différents pour la répartition selon le genre et l'âge. La durée du suivi était en moyenne de 16,4 mois dans la population totale de l'étude, et montait à 35,2 mois dans le sous-groupe sous immunosuppresseurs, il existait donc une différence statistiquement significative entre les groupes ( $Z=4,90 > 1,96$  ;  $p<0,05$ ).

Parmi les 200 patients, 13 présentaient un œdème maculaire cystoïde (6,5%) dont 10 parmi le sous-groupe immunosuppresseurs (27,8%) ( $p<0,05$ ). 4 patients parmi les 200 présentaient une uvéite à hypopion (2%) dont 2 parmi le sous-groupe immunosuppresseurs (5,6%) ( $p>0,05$ ). Le caractère bilatéral de l'atteinte était retrouvé chez 70/190 patients (36,8%), dont 24 parmi le sous-groupe immunosuppresseurs (66,7%) ( $p<0,05$ ) (*tableau 7*).

	<b>Cohorte</b>	<b>Sous-groupe</b>		<b>RR</b>
<b>Proportion de femmes</b>	62%	63,9%	p=0,22	RR=1,04 [IC <sub>95%</sub> = 0,79-1,36]
<b>Age moyen</b>	45,3 (DS=16,6)	44,7 (DS=17,3)	p=0,193	Z=0,19
<b>Nombre total de poussées</b>	1,4 par patient	2,1 par patient	p=0,111	
<b>Suivi moyen</b>	16,4	34,8	p<0,05	Z=5,08
<b>Nombre de poussées ajusté dans le temps</b>	1 par an et par patient	0,72 par an et par patient	p<0,05	Z=6,92
<b>Œdème maculaire</b>	13/200 (6,5%)	10/35 (28,6%)	p<0,05	RR=15,71 [IC <sub>95%</sub> = 4,56-54,17]
<b>Hypopion</b>	4/200 (2%)	2/35 (5,7%)	p>0,05	RR=4,71 [IC <sub>95%</sub> = 0,69-32,34]
<b>Bilatéralité</b>	70/190 (36,8%)	24/35 (68,6%)	p<0,05	RR=2,31 [IC <sub>95%</sub> = 1,66-3,21]

*Tableau 8 : comparaison clinique des deux groupes*

On retrouvait un total de 289 poussées inflammatoires au sein de la cohorte, soit 1,4 poussées par patient équivalant à 1 poussée par patient et par an. Parmi le sous-groupe immunosuppresseurs on retrouvait un total de 69 poussées inflammatoires, soit 1,97 poussées par patient et 0,67 poussée par patient et par an (*figure 18*).

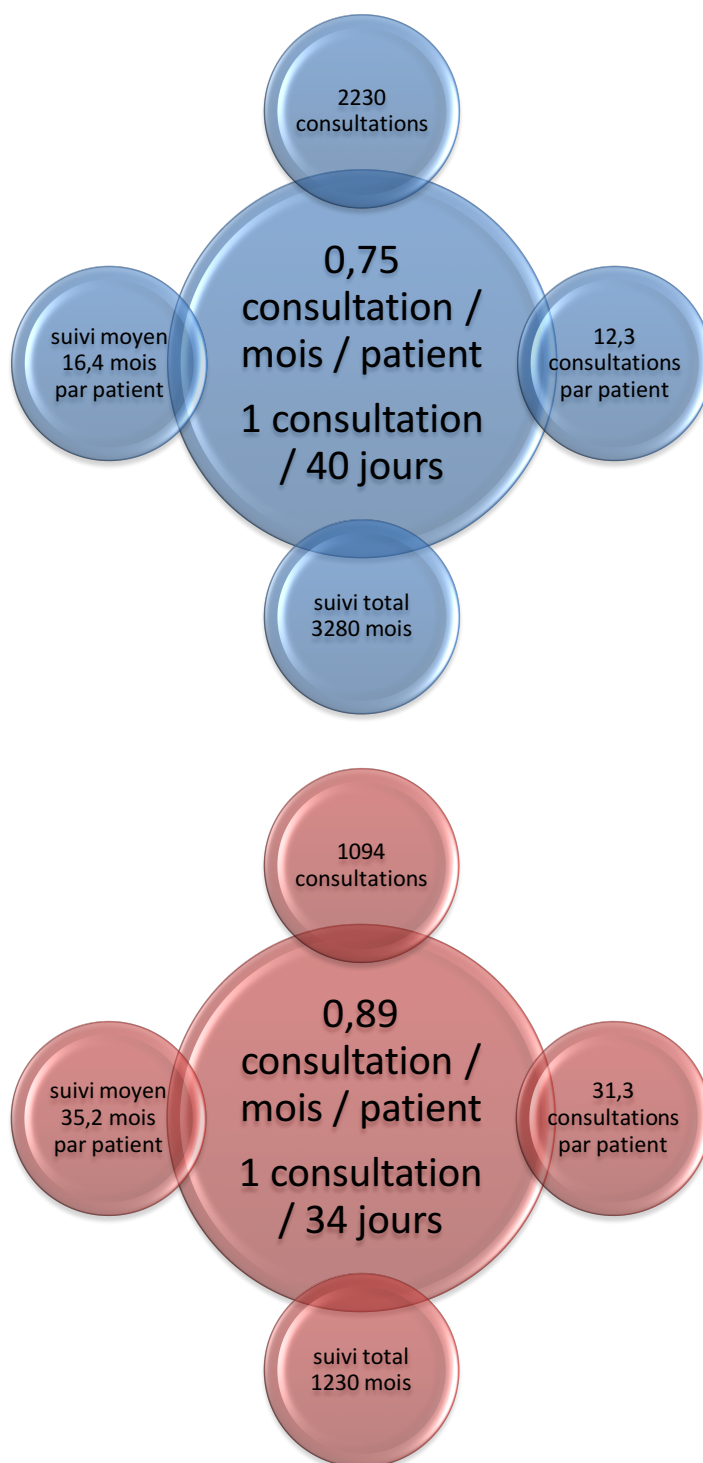


Figure 18 : comparaison du suivi entre la cohorte globale (bleu) et le sous-groupe immunosuppresseurs (rouge)



## **DISCUSSION**





## 1) Épidémiologie

Notre série a recensé 200 nouveaux cas d'uvéïte sur une durée de 3 ans, parmi lesquels on retrouve une forte représentation du nombre de femmes. En effet selon Brezin[2], dans la plupart des grandes séries internationales, on retrouve une homogénéité avec un sex ratio femmes/hommes variant autour de 1 (de 0,83 à 1,43). Dans notre série, seules les uvéïtes liées aux spondyloarthrites avaient une prédominance masculine alors que celle-ci est habituellement retrouvée pour les étiologies telles que la maladie de Behçet, l'hétérochromie de Fuchs, et l'uvéïte HLA-B27. De plus, la chorioretinite de birdshot est habituellement retrouvée plus fréquemment chez la femme, or le seul cas de notre série est un homme.

Notre série retrouvait des patients de tous âges avec une prédominance chez l'adulte jeune. Cette répartition est ainsi comparable à celle de la littérature occidentale qui retrouve un âge moyen de 40 ans selon la récente méta-analyse de Tsirouki.[58]

Les proportions pour chaque étiologie sont comparables aux données des deux plus grandes cohortes occidentales, retrouvant ainsi une majorité d'uvéïtes idiopathiques, puis celles liées aux spondyloarthrites et au HLA-B27.[3,59]

On retrouve dans notre série une proportion d'uvéïtes antérieures proche de 50%, ce chiffre étant en accord avec les grandes cohortes occidentales (la série allemande de Jakob publiée en 2009 sur 1916 patients et la série américaine de Rodriguez publiée en 1996 sur 1237 patients). Cependant, notre série retrouvait des proportions équivalentes d'uvéïtes intermédiaires, postérieures et panuvéïtes (7%). Ces chiffres sont globalement en deçà de ceux retrouvés dans la littérature.[28] Ceci s'explique dans notre cohorte par une surreprésentation du nombre de sclérites comparativement aux autres cohortes, entraînant une modification des proportions. De plus, ces études de grandes ampleurs ne sont pas unanimes, l'étude de Jakob retrouve l'uvéïte intermédiaire représentée à 22,9% alors que l'étude de Rodriguez retrouve l'uvéïte postérieure plus fréquente que l'uvéïte intermédiaire (respectivement 19,4 et 13%). Il faut rappeler que la répartition des types d'uvéïte répond à la distribution géographique et ethnique.[58]

Les sclérites, bien que ne répondant pas à la définition stricte de l'uvéïte, ont été incluses dans cette étude. En effet, elles ne font pas partie des structures uvéales de l'œil mais

sont en étroite relation avec celles-ci. Sur le plan physiopathologique, la sclérite partage le mécanisme de rupture de la barrière hémato-oculaire, pouvant même aboutir à des tableaux de scléro-uvéite. C'est pourquoi nous avons décidé de les inclure dans le spectre des pathologies inflammatoires de l'œil, souvent regroupées sous le terme générique d'uvéite dans la littérature.[2]

Il faut prendre en compte que les données publiées sur l'uvéite émanent le plus souvent de centres spécialisés et ne reflètent pas toujours la réalité en pratique courante, avec probablement une surreprésentation des cas sévères et à l'inverse une sous-représentation des cas dont la prise en charge est plus standardisée.[28] Ce phénomène se retrouve également dans notre cohorte ; bien que l'échantillon soit de taille conséquente, il n'est pas possible d'extrapoler les résultats à l'ensemble de la population régionale. La majorité des uvéites, prises en charge en ambulatoire dans les cabinets libéraux d'ophtalmologie, ne requièrent jamais d'une prise en charge hospitalière.

Dans notre série, les uvéites idiopathiques, HLA-B27 et liées aux spondyloarthrites se manifestaient par une atteinte antérieure de l'œil, et les uvéites sarcoïdiques ou de la maladie de Behçet pouvaient atteindre indifféremment les structures oculaires. Cependant, les deux cas de Fuchs de notre série sont atypiques car ne se manifestent pas par le tableau classique d'iridocyclite.

Parmi les patients du groupe immunosuppresseurs, on ne retrouvait aucun des cas d'épisclérite, confirmant le caractère bénin et rarement systémique de cette affection. En revanche, il y avait significativement plus de panuvéites, confirmant ainsi le caractère de gravité et la fréquente association systémique de ces formes. Le fait de présenter une panuvéite à l'inclusion était un facteur de risque statistique d'être traité par immunosuppresseur. Il est à noter que les 5 cas de Behçet (100%) faisaient tous partie du sous-groupe traité par immunosuppresseurs, ceci étant en accord avec les bonnes pratiques actuelles. Ces mêmes patients présentaient tous une aphotose ; inversement tous les patients de notre série présentant une aphotose ont été diagnostiqués pour la maladie de Behçet et donc inclus en totalité dans le sous-groupe. Il s'agit donc d'un signe clinique extrêmement sensible et spécifique de la maladie (et un critère diagnostique majeur selon l'ISG[56]) mais également un facteur de risque d'être traité par immunosuppresseurs.

Au sein de la cohorte, tous les autres antécédents étaient aspécifiques et ne constituaient pas un facteur de risque. Les diagnostics de sarcoïdose et de spondylarthrite ankylosante constituaient des facteurs de risque d'appartenir au groupe immunosuppresseur, alors que le diagnostic d'uvéite idiopathique constituait un facteur protecteur statistiquement significatif.

Une forme bilatérale de l'uvéite ou la présence d'un œdème maculaire uvéitique représentaient des facteurs de risque statistiquement significatifs d'être traité par immunosuppresseur ou biothérapie.

Les patients du sous-groupe n'étaient statistiquement pas différents de la cohorte globale en termes d'âge, de sexe, du nombre de poussées. En revanche, ils avaient un suivi statistiquement plus long et plus fréquent. Ceci suppose qu'ils présentent des tableaux plus chroniques ou plus résistants au traitement.

Certains diagnostics uvéitiques restent indéterminés, ceci quelle que soit la cohorte étudiée et le lieu de prise en charge. C'est le cas pour un très grand nombre de patients de notre série (45%). Cependant ce taux reste tout à fait comparable à la littérature car on considère que 30 à 60% des patients uvéitiques restent sans diagnostic selon les séries.[58] En effet, plus de la moitié de ces patients n'avaient pas souhaité réaliser un bilan étiologique exhaustif. S'agissant d'une étude épidémiologique et donc observationnelle, elle souligne la difficulté de prise en charge optimale dans la vie réelle avec des patients perdus de vue ou non coopérants. Pour les autres patients n'ayant pas de diagnostic, ils n'entraient pas strictement dans les critères diagnostiques bien que parfois évocateurs. Nous avons choisi de ne pas faire correspondre l'uvéite idiopathique à l'absence d'anomalie sur un premier bilan étiologique car il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Les études épidémiologiques sur l'uvéite sont toutes assujetties à un biais. En effet, il persiste une ambiguïté sur certains tableaux uvéitiques, et ce en dépit de l'introduction de la classification anatomique standardisée de la SUN en 2005.[13,60] Il reste donc difficile de comparer des publications de différentes sources.[28]

## 2) Traitements

La corticothérapie, qu'elle soit topique, intraoculaire ou par voie générale, reste le traitement de référence de la majorité des uvéites. Quand un contrôle de l'inflammation optimal et durable est souhaité, une immunosuppression systémique peut s'avérer nécessaire.[33] A ce jour, parmi les ophtalmologistes, c'est la corticothérapie qui garde la première place dans le traitement de l'uvéite non infectieuse. Il a même été démontré un non-respect des recommandations sur l'épargne cortisonique chez la plupart des praticiens américains.[61]

Dans notre cohorte, la majorité des traitements immunosuppresseurs étaient prescrits en association à une corticothérapie par voie générale. Dans ce cadre, le traitement a un objectif d'épargne cortisonique. On peut noter que dans notre étude, l'épargne cortisonique est atteinte avec des posologies inférieures à 10mg/jour de prednisone avec une diminution de la prednisone statistiquement significative à 6 mois. Les deux traitements prescrits en monothérapie correspondent au golimumab prescrits chez deux patients masculins atteints de spondylarthrite ankylosante de forme axiale. Le traitement a été initié en dehors d'une poussée d'uvéite, il n'y a eu aucune récurrence au cours du traitement et la tolérance et l'efficacité ont été spectaculaires.

Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé établissant la sécurité des biothérapies ; nos pratiques actuelles sont basées sur des études rétrospectives et l'expérience personnelle des équipes. Il n'existe pas d'algorithme établi quant au choix de la biothérapie.[28,33] Seulement 24 études randomisées et contrôlées ont été publiées, notre décision thérapeutique ne peut donc pas s'appuyer sur l'evidence-based médecine.[62] L'entité la plus fréquente est l'uvéite antérieure aiguë, qui ne provoque que rarement de séquelle visuelle et qui répond bien à une corticothérapie topique, peu coûteuse et bien tolérée. C'est ainsi que les études portent plutôt sur les uvéites pouvant représenter une menace visuelle, à savoir l'uvéite intermédiaire ou postérieure. Ceci réduit considérablement la population incluse dans les essais cliniques.

Les thérapies que nous utilisons sont initialement développées pour des pathologies systémiques (transplantation d'organe, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sclérose en plaques) puis documentées dans la littérature par des publications de cas ayant également une atteinte uvéitique. Il en résulte que la plupart de ces thérapies étaient utilisées hors-AMM.[28] A ce

jour, nous disposons d'une AMM pour l'adalimumab, ce qui doit encourager une uniformisation de la prescription de biothérapie dans l'uvéite.[25] Cette molécule a été étudiée dans de larges études internationales, et dans des sous-groupes de patients uvéitiques dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Behçet et de la sarcoïdose, avec des effets très bénéfiques. Les effets indésirables étaient similaires aux autres anti-TNF $\alpha$ . Il a été mis en évidence chez 2,7% des patients des anticorps anti-adalimumab, résultant en un échec du traitement. Certaines études pilotes ont proposé un traitement par adalimumab par voie intra-vitréenne avec des résultats encourageants, en l'absence d'effets secondaires notables. Des études à plus large échelles restent nécessaires pour une analyse approfondie.[25]

Dans notre sous-groupe, le taux moyen était de 1,69 traitement immunosuppresseur par patient. Ce chiffre souligne difficulté de trouver le traitement adapté d'emblée au patient en pratique de vraie vie. En effet, nous avons retrouvé 27% d'effets indésirables ; aboutissant à un arrêt complet de la molécule dans 88,9% des cas. Il est légitime de s'interroger sur la sécurité et l'efficacité des biothérapies avant d'en promouvoir une utilisation à large échelle. Un traitement idéal doit être à la fois efficace et non toxique. Les études, bien que d'effectifs réduits, semblent montrer une supériorité des biothérapies sur les immunosuppresseurs conventionnels. Cependant, la toxicité de ces derniers a été étudiée avec un recul bien supérieur devant leur usage depuis plusieurs décennies. Les agents alkylants, de par leur effet carcinogène connu, doivent être utilisés uniquement dans les cas les plus graves.[16] Dans notre série, les agents alkylants ont été prescrits dans un seul cas, soit 0,5% de la cohorte générale et 2,9% du sous-groupe sous immunosuppresseurs, dans le cas d'un patient jeune avec lupus systémique multicompliqué.

L'utilisation des immunosuppresseurs et biothérapies ne peut s'envisager qu'après un bilan pré-thérapeutique complet. En effet, le risque de leur usage à grande échelle est de développer une pathologie maligne ou la réactivation d'une infection latente telle que la tuberculose, et ce particulièrement dans les pays en voie de développement. De plus, la tuberculose oculaire ou la rétinopathie associée au carcinome peuvent prendre la forme d'une pseudo-uvéite postérieure (« masquerade syndrome »), et l'usage de ces thérapies devient alors néfaste pour le patient.[33]

Une autre limite à l'usage généralisé des biothérapies reste leur coût élevé.

### 3) Limites

Dans notre étude, nous avons cherché à évaluer l'efficacité thérapeutique des immunosuppresseurs et biothérapies. Cependant cette évaluation souffre d'une variabilité interpersonnelle du fait de l'absence de mesure objective des signes inflammatoires (absence de Laser Flare Meter) et de la multitude de praticiens impliqués dans la prise en charge des dossiers. Dans certains cas, elle pouvait être évaluée par des examens objectifs tels que la mesure de l'épaisseur maculaire centrale en SD-OCT. La mesure de l'acuité visuelle reste également une mesure subjective. L'acuité visuelle souffre d'une absence de corrélation avec l'activité de la maladie et ne peut donc être un bon critère de jugement principal. En effet, l'acuité visuelle au cours des uvéites peut être altérée par la survenue d'une cataracte ou d'un glaucome iatrogène, même en l'absence de poussée inflammatoire. Elle peut donc également s'améliorer en cas de prise en charge chirurgicale sans pour autant être en rapport avec un meilleur contrôle inflammatoire. Parfois, seul le ressenti des patients permettait de juger de l'efficacité d'un traitement (diminution des douleurs, vision plus nette...). Néanmoins, le but premier de tout traitement reste d'améliorer la qualité de vie des patients, les critères subjectifs gardent donc une place centrale dans l'évaluation de l'efficacité.

En fonction des différents intervenants en consultation d'ophtalmologie, l'enregistrement des données était très variable. Cette caractéristique est l'inconvénient des études rétrospectives. Par exemple, il n'a pas été possible d'analyser les données concernant l'origine ethnique des patients devant un manque de données important. Pour homogénéiser la prise en charge, nous proposons une fiche de suivi (Cf. annexe 3) qui permettrait un recueil de données rapide et pertinent, notamment dans le cadre des uvéites sévères sous immunosuppresseurs ou biothérapies. Cette fiche, largement inspirée du Club Médecine Interne et Œil de la Société de Médecine Interne, est celle qui a servi à l'analyse des données pour cette cohorte.

L'uvéite est une entité extrêmement hétérogène. C'est ainsi que les études selon une étiologie particulière souffrent d'un recrutement rare, et que les études regroupant différentes étiologies optimisent le recrutement mais souffrent d'un bruit de fond qui empêche l'analyse dans les sous-groupes. C'est le cas également de notre étude qui reflète la réalité de la prise en charge hospitalière des uvéites, dans son hétérogénéité et sa complexité.

## **CONCLUSION**





L'inflammation intraoculaire reste un défi thérapeutique devant l'hétérogénéité du spectre des uvéites et ses étiologies variées, ainsi que son impact socioéconomique. Les thérapies conventionnelles et les immunosuppresseurs, bien que très efficaces dans la plupart des entités inflammatoires, sont aspécifiques et provoquent des effets secondaires systémiques. Avec l'avènement de la biologie cellulaire et l'identification des biomarqueurs, la mise en évidence d'haplotypes HLA particuliers, on aboutit progressivement à une médecine personnalisée. Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses, elles s'adressent principalement aux pathologies à mauvais pronostic oculaire telles que la maladie de Behçet et la spondylarthrite ankylosante, ainsi que les uvéites bilatérales ou compliquées d'œdème maculaire. Elles permettent une épargne cortisonique avec un taux d'effets indésirables acceptables, avec cependant un coût important. La récente AMM de l'adalimumab va faire évoluer la prise en charge de l'uvéite sévère ou réfractaire. L'élaboration d'une fiche de suivi devrait permettre une meilleure coordination interdisciplinaire, ceci afin d'optimiser la surveillance des patients uvéitiques et d'améliorer nos pratiques cliniques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:332–6.
- [2] Brezin AP, Guillevin L, Société française d’ophtalmologie. Uvéites [rapport présenté à la Société Française d’Ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
- [3] Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D’Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1996;114:593–9.
- [4] Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:1–13.
- [5] Bodaghi B, LeHoang P. Uvéite. 2017.
- [6] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491–500; discussion 500. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.014.
- [7] Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm* 1994;2:169–76. doi:10.3109/09273949409057073.
- [8] Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1962;68:502–14.
- [9] Cunningham ET. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:251–61.
- [10] Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology* 2016;123:655–62. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.028.
- [11] What is Uveitis? | International Uveitis Study Group (IUSG) n.d. <http://www.iusg.net/styled-2/index.html> (accessed February 3, 2016).
- [12] Chang JH-M, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:263–79.
- [13] 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;140:509–16.
- [14] Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234–5.
- [15] Seve P, Kodjikian L, Adelaide L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2015;82:308–14. doi:10.1016/j.jbspin.2015.06.002.
- [16] Heo J, Sepah YJ, Yohannan J, Renner M, Akhtar A, Gregory A, et al. The role of biologic agents in the management of non-infectious uveitis. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:995–1008. doi:10.1517/14712598.2012.688021.
- [17] Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB, International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1–2. doi:10.1080/09273940801899822.
- [18] Veit Sturm, Fabio Meier. Epidémiologie et diagnostic de l’uvéite 2007.
- [19] Bloch-Michel E. [Introduction to the round table discussion on intermediate uveitis]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1989;230:49–51.

- [20] Herbort CP, Tao Tran V, Auer C, Spertin F. Les uvéites : approche diagnostique multidisciplinaire à l'usage de l'ophtalmologue et de l'interniste 2003.
- [21] Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1982;100:1455–8.
- [22] Forrester JV, Xu H. Good news–bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front Immunol* 2012;3. doi:10.3389/fimmu.2012.00338.
- [23] Boschetti G, Nancey S, Kanjarawi R, Almeras T, Ruel K, Kaiserlian D, et al. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hépatogastro Oncol Dig* 2012;19:446–54. doi:10.1684/hpg.2012.0742.
- [24] Agrawal R, Iyer J, Connolly J, Iwata D, Teoh S. Cytokines and Biologics in non-infectious autoimmune uveitis: Bench to Bedside. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:74–81. doi:10.4103/0301-4738.126187.
- [25] LaMattina KC, Goldstein DA. Adalimumab for the treatment of uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:181–8. doi:10.1080/1744666X.2017.1288097.
- [26] 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;23:617–37. doi:10.1016/j.preteyeres.2004.06.005.
- [27] 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;121:785–796.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2013.09.048.
- [28] Barry RJ, Nguyen QD, Lee RW, Murray PI, Denniston AK. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2014;8:1891–911. doi:10.2147/OPHTH.S47778.
- [29] Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83.
- [30] Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol* 2016;61:1–17. doi:10.1016/j.survophthal.2015.07.001.
- [31] 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;131:679.
- [32] Gordon DM, McLEAN JM, Koteen H, Bousquet FP, McCUSKER WD, Baras I, et al. The use of ACTH and cortisone in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1675–86.
- [33] Agrawal R, Lee C, Phatak S, Pavesio C. Immunopharmacotherapy of non-infectious uveitis: where do we stand? *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1719–22. doi:10.1517/14712598.2014.963049.
- [34] Grotting LA, Papaliadis GN. A Review of the Course and Treatment of Non-Infectious Uveitis during Pregnancy. *Semin Ophthalmol* 2017;32:75–81. doi:10.1080/08820538.2016.1228402.
- [35] Durrani K, Zakka FR, Ahmed M, Memon M, Siddique SS, Foster CS. Systemic Therapy With Conventional and Novel Immunomodulatory Agents for Ocular Inflammatory Disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:474–510. doi:10.1016/j.survophthal.2011.05.003.
- [36] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol* 2009;148:500–509.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.05.008.
- [37] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, COT, CRC, Kaçmaz RO, et al. Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2009;116:2188–98.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.020.
- [38] Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al.

- Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:423–432.e2. doi:10.1016/j.ajo.2009.09.026.
- [39] Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, et al. Cyclophosphamide for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2010;117:356–65. doi:10.1016/j.ophtha.2009.06.060.
- [40] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576–84. doi:10.1016/j.ophtha.2009.08.010.
- [41] Blair J, Barry R, Moore DJ, Denniston AK. A comprehensive review of mTOR-inhibiting pharmacotherapy for the treatment of non-infectious uveitis. *Curr Pharm Des* 2017.
- [42] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1159–62. doi:10.1136/bjo.2003.037226.
- [43] Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev* 2013;12:774–83. doi:10.1016/j.autrev.2013.02.002.
- [44] Guedry J. Biological treatment for intraocular inflammation 2015.
- [45] Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Lopalco G, Guerriero S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behcet’s disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2017;36:183–9. doi:10.1007/s10067-016-3480-x.
- [46] Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932–43. doi:10.1056/NEJMoa1509852.
- [47] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2016;388:1183–92. doi:10.1016/S0140-6736(16)31339-3.
- [48] Vallet H, Seve P, Biard L, Baptiste Fraison J, Bielefeld P, Perard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:1522–30. doi:10.1002/art.39667.
- [49] Cabane L, Baillif S, Asrarguis G, Gastaud P, Queyrel V, Tieulié N. Uvéite et spondyloarthrite : savoir évoquer une tuberculose ! *J Fr Ophtalmol* 2016;39:e83–4. doi:10.1016/j.jfo.2015.01.029.
- [50] Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P. [Biologics in uveitis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2015;36:107–16. doi:10.1016/j.revmed.2014.07.008.
- [51] Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1 $\beta$ -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet’s disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:563–6. doi:10.1136/annrheumdis-2011-155143.
- [52] Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, Gattinara M, Meroni PL, Gerloni V. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. *Autoimmun Rev* 2011;11:35–9. doi:10.1016/j.autrev.2011.07.001.
- [53] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Du Le Thi Huong, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007;91:335–9. doi:10.1136/bjo.2006.101550.

- [54] Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:837–844.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.038.
- [55] Lerman MA, Rabinovich CE. The Future Is Now: Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis. *Pediatr Drugs* 2015;17:283–301. doi:10.1007/s40272-015-0128-2.
- [56] Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet Lond Engl* 1990;335:1078–80.
- [57] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83. doi:10.1136/ard.2009.108233.
- [58] Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;0:1–15. doi:10.1080/09273948.2016.1196713.
- [59] Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009;36:127–36. doi:10.3899/jrheum.080102.
- [60] Khairallah M. Are the Standardization of the Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group criteria for Codifying the Site of Inflammation Appropriate for All Uveitis Problems? Limitations of the SUN Working Group Classification. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:2–4. doi:10.3109/09273940903348835.
- [61] Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, Macahilig CP, Ibrahim M, Wang J, et al. A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. *Ophthalmology* 2011;118:184–90. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.029.
- [62] Barry RJ, Denniston AK. Controversies in the Pharmacological Treatment of Uveitis. *Curr Pharm Des* 2015;21:4682–7.



## **ANNEXES**





**Annexe 1 : tableau des différents immunosuppresseurs : famille, DCI, nom commercial et mode d'action**

IMMUNOSUPPRESSEURS	DCI	Nom commercial	Mode d'action
Antimétabolites			
	Méthotrexate	IMETH® LEDERTREXATE® METOJECT® NOVATREX®	analogue acide folique, inhibe la réplication de l'ADN
	Azathioprine	IMUREL®	analogue purine, interfère avec réplication ADN et transcription ARN
	Leflunomide	ARAVA®	Prodrogue inhibitrice de la tyrosine-kinase
	Mycophénolate Mofétil	CELLCEPT® MYFORTIC®	inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate dehydrogenase, interfère avec la synthèse des nucléotides
Agents alkylants			
	Cyclophosphamide	ENDOXAN®	alkylation des purines de l'ADN et de l'ARN produisant un appariement aberrant des bases azotées
	Chlorambucil	CHLORAMINOFENE®	interfère avec la réplication et la transcription de l'ADN
Inhibiteurs des cellules T			
	Ciclosporine	SANDIMMUN® NEORAL®	acide aminé produit par un champignon
	Tacrolimus	ADOPORT® ADVAGRAF® ENVARUS® MODIGRAF® PROGRAF®	antibiotique macrolide produit par Streptomyces tsukubaensis
	Rapamycine Sirolimus	RAPAMUNE®	Antibiotique synthétisé par Streptomyces hygrospolius
	Everolimus	CERTICAN®	Inhibiteur de mTOR Inhibe le signal de l'IL2
Inhibiteurs des microtubules			
	Colchicine	COLCHICINE® COLCHIMAX®	Inhibiteur de formation du fuseau mitotique
Autres			
	Dapsone	DAPSONE®	Stabilisateur de la membrane lysosomale de synthèse

Annexe 2 : tableau récapitulatif des différents immunomodulateurs : famille, DCI, nom commercial et mode d'action

IMMUNOMODULATEURS / BIOTHERAPIES			
Anticorps monoclonaux			
Anti TNFα 1ère génération	Etanercept	ENBREL®	Diminue la synthèse des cytokines pro-inflammatoires
	Infliximab	REMICADE® INFLECTRA®	
	Adalimumab	HUMIRA®	
Anti TNFα 2ème génération	Certolizumab	CIMZIA®	
	Golimumab	SIMPONI®	
Anti CD20	Rituximab	MABTHERA®	
Anti IL1	Gevokizumab	XOMA 052®	
Anti IL1b	Canakizumab	ILARIS®	
Anti R IL6	Tocilizumab	ROACTEMRA®	
Antagoniste R IL-1	Anakinra	KINERET®	
Antagoniste R IL-2	Daclizumab		Inhibe les Lc T autoréactifs
Anti IL17a	Secukinumab	COSENTYX®	
Anti IL12/IL23	Ustekinumab	STELARA®	
Anti CD52	Alemtuzumab	CAMPATH® LEMTADA®	Entraîne une lyse lymphocytaire
IFN		ROFERON®	
		TEGELINE® OCTAGAM® GAMMAGARD® KIOVIG® PRIVIGEN® CLAIRYG®	
IGIV		ORENCIA®	
Protéine de fusion	Abatacept		
Autres	Collagène type 2		
	Pentoxifylline		Inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase
	Rolipram		Inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase IV

**Annexe 3 : proposition de fiche de suivi, inspirée de la fiche UVB du Club Médecine Interne et Œil (SNFMI)**

**1-Identification du patient :**

**NOM :** \_\_\_\_\_ **PRENOM :** \_\_\_\_\_  
**Date de naissance** |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

**SEXE** Masculin  Féminin

**ORIGINE ETHNIQUE** Caucasienne  Noire  Maghrébine  Asiatique

**Médecin :**  
**Tel :** |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_|... |\_\_||\_\_|  
**Email :** ..... @ .....

**2-Caractéristique de l'uvéite :**

**Antérieure**  **Intermédiaire**  **Postérieure**  **Panuvéite**

**Unilatérale**  **Bilatérale**

**Aigue (<=3 mois)**  **chronique (>3 mois)**

**Granulomateuse**

**Vascularite rétinienne**  **Artérielle**  **Veineuse**

**Tyndall chambre antérieure (0 à 4) :** ||\_\_| **Tyndall vitréen (0 à 4) :** ||\_\_|

**Œdème maculaire**  **Valeur en µm (OCT)** |\_\_||\_\_||\_\_|

**Autres :**

**AV initiale** **OD :** \_\_\_\_\_ **OG :** \_\_\_\_\_

**Nombre de poussées d'uvéites (avant biothérapie) :**

### 3-Maladies

<b>Maladie de Behçet</b>	<b>Sarcoïdose</b>
Date diagnostic I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/>	Date diagnostic I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/>
Date symptômes I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/>	Date symptômes I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/>
Aphthose buccale <input type="checkbox"/>	Preuve histologique <input type="checkbox"/> Site (détailler) :
Aphthose génitale <input type="checkbox"/>	Stade radiologique (0,1,2,3,4):
Cutané <input type="checkbox"/> (détailler) :	Cutané <input type="checkbox"/> (détailler) :
Neurologique <input type="checkbox"/>	Neurologique <input type="checkbox"/>
Cardiovasculaire (détailler) <input type="checkbox"/> :	Cardiaque (détailler) :
Articulaire <input type="checkbox"/>	Articulaire <input type="checkbox"/>
Pathergy test si fait <input type="checkbox"/> HLA B51 : <input type="checkbox"/>	ECA élevée <input type="checkbox"/> Imagerie nucléaire positive <input type="checkbox"/> Alvéolite lymphocytaire (>15% et CD4/CD8>3,5) <input type="checkbox"/>

Autres maladies  (détailler) :

Uvéites idiopathiques

### 4-Indication Biothérapie

Uvéites sévères (AV <20/200 ou <1/10)

Échec des traitements préalables (CS ou IS)

Effets secondaires des traitements préalables (CS ou IS) (Détailler)  :

Autres  (détailler) :

## 5-Biothérapie :

-Type biothérapie :

-Dose :

-Fréquence : durée :

-Date début :

-Traitement préalables

Type	Dose	Date de début	Date de fin
Corticoïdes locaux ou généraux			
Azathioprine			
Méthotrexate			
IFN $\alpha$			
Autre (préciser)			

\*Corticoïdes locaux : injections sous-ténoniennes, sous conjonctivales ou intravitréennes (molécule, dose, nombre, œil)

-Traitements (Corticoïdes et Immunosuppresseurs) associés à la biothérapie et doses :

Type	Dose à 6 Mois	Dose à 12 Mois
Corticoïdes locaux ou généraux		
IS (1) :		
IS (2)		

\*Corticoïdes locaux : injections sous-ténoniennes, sous conjonctivales ou intravitréennes (molécule, dose, nombre, œil)

-Réponse oculaire sous biothérapie :

-Réponse complète  partielle  non réponse

-Tyndall chambre antérieure (0 à 4) : |\_\_| Tyndall vitrén (0 à 4) : |\_\_|

-Acuité Visuelle : OD : OG :

-Vascularite active  inactive  :

-Œdème maculaire  Valeur en  $\mu\text{m}$  OCT |\_\_||\_\_||\_\_|

-Délai et date de réponse sous biothérapie :

-Rechute : OUI  NON  Date Rechute :

- Type traitement 2<sup>ème</sup> ligne : dose : Fréquence : durée :

-Réponse complète  partielle  non réponse

## 6-Effets Secondaires :

OUI  NON

\*Infections (type)

Fièvre

\*Réaction au point d'injection

Réaction d'hypersensibilité

\*Insuffisance cardiaque

Cytopénie (Détailer)

\*Maladie auto-immune (type)

Maladie démyélinisante(type)

\*Cancer/Lymphome (type)

Autres (préciser)

Décès  (cause)

Date de Dernières Nouvelles |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

### Traitement à la date des dernières nouvelles :

Corticoïdes généraux et locaux :

IS et biothérapies (type, dose) :

\*Corticoïdes locaux : injections sous-ténoïennes, sous conjonctivales ou intravitréennes (molécule, dose, nombre, œil)





## **Usage des immunosuppresseurs et biothérapies parmi 200 patients atteints d'uvéïte suivis au Centre Hospitalier d'Amiens**

**INTRODUCTION** L'uvéïte, la 3<sup>ème</sup> cause de cécité, a un impact socio-économique majeur. Sa prise en charge repose sur les corticoïdes, mais il persiste des échecs et des complications, que tentent de pallier les thérapies ciblées. L'objectif était d'étudier une population traitée par immunosuppresseurs (IS) et biothérapies (B) parmi une cohorte exhaustive d'uvéïtes recueillies pendant 3 ans. **METHODE** Chaque cas a été pris en charge en Ophtalmologie au Centre Hospitalier d'Amiens, puis adressé en Médecine Interne pour réalisation d'un bilan étiologique. Les données démographiques et cliniques de ces patients ont été analysées rétrospectivement. **RESULTATS** Parmi les 200 patients inclus, 35 (17,5%) ont bénéficié d'un traitement par IS/B. L'âge moyen était de 45,3 ans (DS=16,6), le sex ratio femme/homme était de 1,63. La forme clinique principale était l'uvéïte antérieure (47%), suivie de la sclérite (21%) puis l'uvéïte postérieure et la panuvéïte (7% chacune). Le diagnostic était le plus souvent idiopathique dans la cohorte (55%), les patients sous B étaient plus souvent atteints de spondyloarthrites (19,4%). Les patients du sous-groupe présentaient plus d'œdèmes maculaires et d'atteintes bilatérales, des tableaux plus chroniques et un suivi plus long et plus rapproché. L'azathioprine était le traitement le plus prescrit dans le sous-groupe (34%). La plupart des IS étaient associés à des corticoïdes systémiques en vue d'une épargne cortisonique. **DISCUSSION** La récente AMM de l'adalimumab va modifier la prise en charge de l'uvéïte réfractaire. L'élaboration d'une fiche de suivi devrait faciliter la coordination interdisciplinaire. **CONCLUSION** L'uvéïte reste un défi thérapeutique actuel.

Mots-clés : uvéïte, épidémiologie, agents immunosuppresseurs, biothérapie, anticorps monoclonaux

## **Use of immunosuppressive agents and biological therapies among 200 uveitis patients treated in Amiens University Hospital**

**OBJECTIVE** Uveitis is the 3rd cause of blindness and has a strong socio-economic impact. Its management rests upon steroid therapy, although therapeutic failures and iatrogenic disorders remain, and this is what biologics are trying to overcome. The objective was to study a subgroup of patients taking immunosuppressive or biologic agents among an exhaustive group of uveitis registered during 3 years. **STUDY DESIGN** This was an epidemiologic observational study. The demographic and clinical data were reviewed retrospectively. **METHODS** Each case was taken care in the Ophthalmology department then referred to the Internal Medicine department to achieve an etiologic standardized test. **RESULTS** Among the 200 patients included, 35 (17,5%) received immunosuppressive/biologic agents. The mean age was 45,3 years old (SD=16,6), the female to male sex ratio was 1,63. The clinical features were mostly anterior uveitis (47%), then scleritis (21%), and then posterior and panuveitis (7% each). The diagnostic was mostly idiopathic in the general population (55%), and ankylosing spondylitis for the biologic subgroup (19,4%). In the biologic subgroup, patients had statistically more macular oedemata, bilateral disorders, more chronic diseases and a longer and more frequent follow-up. Azathioprine was the most prescribed therapy in the subgroup (34%). Most of the immunosuppressive therapy were associated with systemic steroids as a corticosteroid-sparing agent. **CONCLUSIONS** The recent marketing authorization of adalimumab will modify the management of refractory uveitis. The development of a follow-up form would enable a better interdisciplinary coordination.

Keywords: uveitis, epidemiology, immunosuppressive agents, biological therapy, monoclonal antibodies