



**HAL**  
open science

# Uvéites non infectieuses : étude des facteurs prédictifs d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel

Camille Prot-Leurent

► **To cite this version:**

Camille Prot-Leurent. Uvéites non infectieuses : étude des facteurs prédictifs d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02433726

**HAL Id: dumas-02433726**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02433726>**

Submitted on 9 Jan 2020

**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 de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

N° 3078

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Discipline : Médecine interne

Présentée et soutenue publiquement le 3 septembre 2019 par

**Camille PROT-LEURENT**

Née PROT le 22 février 1990 à Paris (75)

**Uvéites non infectieuses : étude des facteurs prédictifs d'échec du  
traitement immunosuppresseur conventionnel**

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro

**Rapporteur :** Madame le Professeur Estibaliz Lazaro

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet	Président
Monsieur le Professeur Pierre Duffau	Juge
Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik	Juge
Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier	Juge

## REMERCIEMENTS

Au Docteur Emmanuel Ribeiro, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir encadré ce travail avec autant d'intelligence, de bienveillance et de disponibilité. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances dans le domaine des uvéites inflammatoires. Merci pour ton enseignement et ton exemple au cours de mon semestre à l'unité 28.

Au Professeur Estibaliz Lazaro, merci d'avoir accepté de relire et de juger ce travail. Je te remercie pour la transmission de ta passion pour la médecine interne au travers d'un enseignement d'une richesse et d'une clarté incomparable. Tes qualités de clinicienne et d'enseignante sont un modèle. Je me réjouis de travailler à tes côtés pendant les deux prochaines années.

Au Professeur Fabrice Bonnet, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Vous avez guidé mes premiers pas d'interne au cours de mon premier semestre à l'unité 22 qui a été riche d'enseignements médicaux et humains. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

Au Professeur Pierre Duffau, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton enseignement brillant toujours dispensé dans la bonne humeur et pour ta disponibilité. Sois assuré de ma sincère admiration et de mon plus grand respect.

Au Professeur Jean-François Korobelnik, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail la marque de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Marie-Bénédicte Rougier, je vous remercie d'avoir co-encadré ce travail et de l'avoir enrichi de vos connaissances et de votre grande expérience dans le domaine des uvéites. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

### **Merci aux personnes qui ont participé à ce travail :**

Merci à Hélène. Travailler à deux est à la fois enrichissant et motivant. Merci pour ton regard ophtalmologique sur notre travail ! Je te souhaite le meilleur sur le plan professionnel et personnel.

Merci à Valérie Aurillac d'avoir accepté de réaliser les analyses statistiques. Merci d'avoir répondu avec patience et gentillesse à toutes nos questions.

### **Merci aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat et plus particulièrement :**

Au Docteur Amandine Collin, merci d'avoir guidé avec autant d'attention mes premiers pas d'interne à l'unité 22.

Au Docteur François Lifermann, vous avez incontestablement marqué mon parcours de jeune interniste. Merci de m'avoir fait partager votre immense savoir et votre sens clinique incomparable.

Au Docteur Jennifer Foret, merci d'avoir rendu mon semestre à Dax aussi agréable. J'admire tes connaissances, ta gentillesse et ton humilité.

Merci à la formidable équipe paramédicale.

A l'équipe de gériatrie, au Docteur Geneviève Pinganaud et au Docteur Florent Guerville, je vous remercie de m'avoir transmis les subtilités de la médecine gériatrique avec toute la patience et l'humanité nécessaires à la prise en charge des patients âgés.

A l'ensemble des médecins du service de dermatologie, merci de m'avoir appris les bases d'une spécialité difficile et complémentaire.

Au Docteur Anne Contis, merci pour ce semestre mémorable à l'unité 28 ! Merci de m'avoir fait partager tes connaissances et la rigueur de ton raisonnement médical avec enthousiasme et bonne humeur. Merci à l'équipe paramédicale de l'unité 28 et de l'HDJ pour leur gentillesse, leur professionnalisme et leur accueil.

Aux médecins du service de néphrologie, je vous remercie de m'avoir transmis les bases du raisonnement néphrologique au cours d'un semestre difficile où la réanimation n'était jamais loin.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du G2 avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et que je me réjouis de retrouver.

Au Professeur Jean-François Viillard et au Professeur Jean-Luc Pellegrin, je vous remercie pour la qualité de votre enseignement tant clinique que théorique. C'est un privilège et un honneur d'apprendre à vos côtés. J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez.

Aux Docteurs Carine Greib, Irène Machelart et Etienne Rivière, merci pour votre accompagnement bienveillant et votre enseignement au cours de ce semestre passionnant. J'ai hâte de travailler à vos côtés !

Au Docteur Marion Mirabel, merci pour ton exemple et ta disponibilité.

Au Professeur Didier Neau et au Docteur Arnaud Desclaux, merci de m'avoir fait partager vos connaissances dans le domaine de l'infectiologie avec passion et enthousiasme.

A toute l'équipe de réanimation du Docteur Bernard Gauche, merci pour votre accueil et votre accompagnement qui m'ont permis de surmonter l'appréhension et les difficultés des débuts, de progresser et d'apprendre à gérer les situations d'urgence.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de rhumatologie, le 10<sup>ème</sup> et dernier semestre idéal !

### **Merci à tous mes cointernes et en particulier :**

A Inès, à notre amitié depuis l'externat. Qui aurait dit que nous choisirions la même spécialité et la même ville ? C'était un plaisir de partager toutes ces années. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites à Pau.

A Maëlig, on a presque vécu ensemble pendant 6 mois entre les covoiturages et les nocturnes au G2 ! Ça n'aurait pas été pareil sans toi.

A Guillaume, Pauline et Anne pour ce semestre clinico-anatomo-photographique en dermatologie. A notre maladie préférée, l'eczéma nummulaire !

A Pauline, Arnaud et Jean, merci pour ce semestre à l'unité 28. Aux capes, aux parties de badminton, aux soirées quizz !

Merci à Sophie et Sidonie pour ce semestre dacquois ; à Laure, Céline, Marine et Tony cointernes de choc au G2 ; à Claire-Sophie, Hélène, Thomas et Jérémy pour ce semestre en maladies infectieuses ; à Lucie, Anaïs et Guillaume plus doués que moi pour la réanimation.

A mes cointernes de rhumatologie : Mamad, Céline, Élixa, Déborah, Damien, Adrien, Éléonore et Samar, merci d'avoir subi les derniers préparatifs de cette thèse.

Aux internes de médecine interne et en particulier à mes cointernes de promo Mailys et Gaël.

### **Merci à mes amis :**

A mes amies les plus chères depuis le collège/lycée (voir la maternelle !) : Agathe, Marie, Charlotte, Bertille, Delphine, Solène et Cécile. Vous êtes géniales et votre amitié est essentielle. A tous nos souvenirs et à tous les moments à venir !

Aux amis de l'externat qui sont venus à Bordeaux : Emeline, Delphine et Nicolas. Vous comptez énormément, votre amitié est précieuse.

Aux amis de l'externat : Marie B, Christophe, Antoine, Clémence, Rémi et Laëtitia, Victoire, Stanislas et Marine, PH et Marie, PH, Hugues, Tiphaine, Cécile, Marie-Astrid... A nous tous on fait un joli tour de France !

## **Merci à ma famille :**

A mes parents, merci pour votre amour, votre confiance et votre exemple. Merci d'avoir toujours été là dans les moments de joie mais aussi de stress qui ont émaillés ces années d'étude. Vous êtes des « parents en or » comme dirait Bonne-Maman.

A Bonne-Maman, merci pour ta présence, ta tendresse et ton souci de la transmission.

A mes sœurs, Amélie et Laurence, c'est une joie d'avoir grandi avec vous. Je suis très fière de notre « fratrie » de sœurs. Amélie, je ne sais pas si on aurait réussi ces études l'une sans l'autre mais c'était incontestablement une aide et une chance d'être deux. Je te souhaite beaucoup de bonheur au Luxembourg et avec Sébastien. Laurence, je suis très heureuse que vous soyez venus, avec Alexandre, vous installer à Bordeaux (qui compte donc deux excellents kinés) !

A Jean-Loup et Françoise, à Sophie, Rémi et leurs filles, à Clotilde (1<sup>er</sup> médecin de la famille).

A ma belle-famille, Damien et Liliane merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. A Alix, j'admire ce que tu fais. A Robin. A Jean-Noël, Mamijo, Florence et Olivier, Roman, Yula, Olivier et Jean-Michel.

A Maxime, merci pour tout. Merci de rendre la vie si belle et le quotidien si agréable. Merci pour ton amour et ton attention permanente.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	9
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	10
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	11
<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>1. Généralités sur les uvéites</b> .....	12
<b>1.1 Définition</b> .....	12
<b>1.2 Classification des uvéites</b> .....	12
<b>1.3 Examen clinique</b> .....	13
<b>1.4 Épidémiologie</b> .....	16
<b>1.5 Grands cadres étiologiques</b> .....	17
<b>2. Démarche diagnostique et principales étiologies d'uvéites non infectieuses</b> .....	18
<b>2.1 Diagnostic étiologique</b> .....	18
<b>2.2 Entités ophtalmologiques</b> .....	21
<b>2.2.1 Chorioretinite de Birdshot</b> .....	21
<b>2.2.2 Choréïdite serpiginieuse</b> .....	23
<b>2.3 Maladies systémiques</b> .....	24
<b>2.3.1 Sarcôïdose</b> .....	24
<b>2.3.2 Maladie de Behçet</b> .....	29
<b>2.3.3 Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada</b> .....	31
<b>3. Prise en charge thérapeutique</b> .....	33
<b>3.1 Objectifs du traitement</b> .....	33
<b>3.2 Corticothérapie locale et systémique</b> .....	33
<b>3.2.1 Corticothérapie locale</b> .....	33
<b>3.2.2 Corticothérapie systémique</b> .....	34
<b>3.3 Principaux immunosuppresseurs conventionnels</b> .....	35
<b>3.3.1 Mycophénolate mofétil</b> .....	35
<b>3.3.2 Méthotrexate</b> .....	36
<b>3.4 Anti-TNF<math>\alpha</math></b> .....	36
<b>3.5 Stratégie thérapeutique</b> .....	41
<b>4. Évolution</b> .....	44
<b>4.1 Facteurs pronostiques</b> .....	44
<b>4.2 Existe-t-il des facteurs prédictifs de réponse au traitement ?</b> .....	44

<b>TRAVAIL DE RECHERCHE</b> .....	45
<b>1. Résumé en français</b> .....	45
<b>2. Article</b> .....	46
<b>DISCUSSION</b> .....	62
<b>1. Principaux résultats de l'étude</b> .....	62
<b>2. Forces et limites de l'étude</b> .....	63
<b>3. Perspectives</b> .....	64
<b>CONCLUSION</b> .....	65
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	66
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	70

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites selon le SUN .....</b>	<b>13</b>
<b>Tableau 2 : Classification des modes évolutifs selon le SUN .....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau 3 : Principales étiologies d'uvéites.....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau 4 : Orientation étiologique selon les caractéristiques de l'uvéite .....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau 5 : Examens complémentaires orientés selon la localisation de l'uvéite.....</b>	<b>20</b>
<b>Tableau 6 : Critères diagnostiques de la chorioretinite de Birdshot.....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 7 : Critères diagnostiques IWOS .....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau 8 : Essais VISUAL 1 et 2.....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau 9 : Indications d'un traitement systémique non stéroïdien .....</b>	<b>42</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Classification anatomique des uvéites</b> .....	12
<b>Figure 2 : Lésions d'uvéite visibles à l'examen de la chambre antérieure</b> .....	15
<b>Figure 3 : Lésions d'uvéite visibles au fond d'œil</b> .....	16
<b>Figure 4 : Étude ULISSE, bras démarche standardisée</b> .....	19
<b>Figure 5 : Lésions caractéristiques de chorioretinite de Birdshot</b> .....	22
<b>Figure 6 : Uvéite antérieure sarcoïdique</b> .....	25
<b>Figure 7 : Uvéite intermédiaire sarcoïdique</b> .....	25
<b>Figure 8 : Uvéite postérieure sarcoïdique</b> .....	26
<b>Figure 9 : Algorithme pour le diagnostic des uvéites sarcoïdiques</b> .....	27
<b>Figure 10 : Uvéite de la maladie de Behçet</b> .....	30
<b>Figure 11 : Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada</b> .....	32
<b>Figure 12 : Arbre décisionnel simplifié de prise en charge d'une uvéite non infectieuse</b>	41

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

- BGSA** : Biopsie des glandes salivaires accessoires
- ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- IDR** : Intradermoréaction à la tuberculine
- IGRA** : Interféron  $\gamma$  Release Assay
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- IUSG** : International Uveitis Study Group
- LBA** : Lavage broncho-alvéolaire
- OCT** : Optical Coherence Tomography
- SUN** : Standardization of Uveitis Nomenclature
- VKH** : Vogt-Koyanagi-Harada
- IWOS** : International Workshop on Ocular Sarcoidosis
- IL** : Interleukine
- HSV** : Herpes Simplex Virus
- NK** : Natural Killer
- TNF** : Tumor Necrosis Factor
- IFN** : Interféron
- SITE** : Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye disease
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- EULAR** : European League Against Rheumatism

# INTRODUCTION

## 1. Généralités sur les uvéites

### 1.1 Définition

L'uvéite est une atteinte inflammatoire de l'uvée qui est la partie intermédiaire, pigmentaire et vasculaire de l'œil, comprenant l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Ce terme désigne plus généralement toutes les inflammations endo-oculaires touchant l'iris, le corps ciliaire, le vitré, la rétine, la choroïde et les vaisseaux rétinien.

### 1.2 Classification des uvéites

La classification des uvéites se base sur la localisation anatomique de l'inflammation permettant de distinguer uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure et pan uvéite (Figure 1 et Tableau 1).

Cette classification a été proposée par l'International Uveitis Study Group (IUSG) en 1987.<sup>1</sup> Le choix de cette classification a été validé en 2004 par le Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, un groupe de travail international dont l'objectif était de s'accorder sur une terminologie commune afin de faciliter la recherche dans le domaine des uvéites.<sup>2</sup>

La classification anatomique prend en compte la localisation initiale de l'inflammation sans tenir compte du siège des complications.

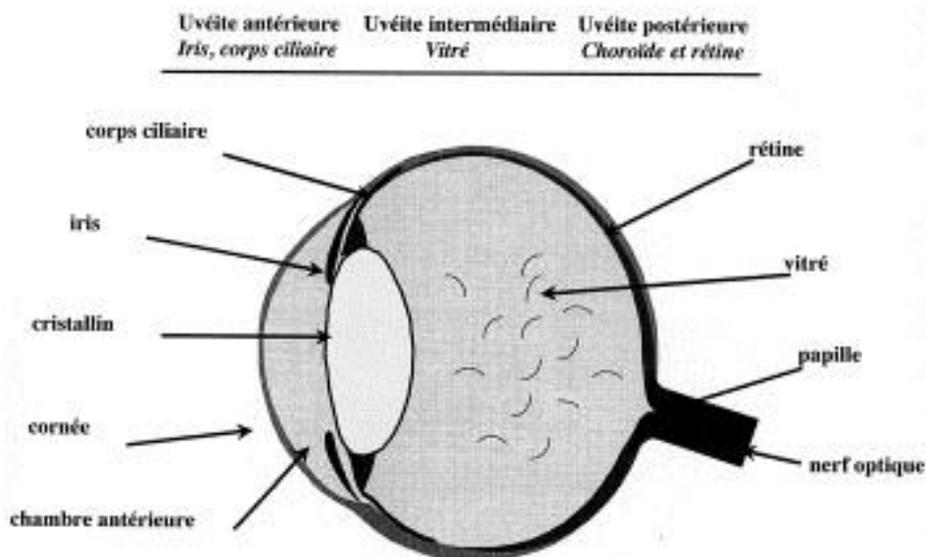


Figure 1 : Classification anatomique des uvéites

TABLE 1. The SUN* Working Group Anatomic Classification of Uveitis		
Type	Primary Site of Inflammation <sup>†</sup>	Includes
Anterior uveitis	Anterior chamber	Iritis Iridocyclitis Anterior cyclitis
Intermediate uveitis	Vitreous	Pars planitis Posterior cyclitis Hyalitis
Posterior uveitis	Retina or choroid	Focal, multifocal, or diffuse choroiditis Chorioretinitis Retinochoroiditis Retinitis Neuroretinitis
Panuveitis	Anterior chamber, vitreous, and retina or choroid	

\*SUN = Standardization of uveitis nomenclature.  
<sup>†</sup>As determined clinically. Adapted from the International Uveitis Study Group anatomic classification in reference 1.

Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites selon le SUN

### 1.3 Examen clinique

L'examen doit comporter un interrogatoire précisant le terrain (âge, sexe, origine ethnique, antécédents, traitements), les signes fonctionnels, le mode de début (soudain ou insidieux), la durée d'évolution (Tableau 2), les signes extra ophtalmologiques. Tous ces éléments constituent des éléments d'orientation diagnostique.

TABLE 2. The SUN* Working Group Descriptors of Uveitis		
Category	Descriptor	Comment
Onset	Sudden	
	Insidious	
Duration	Limited	≤3 months duration
	Persistent	>3 months duration
Course	Acute	Episode characterized by sudden onset and limited duration
	Recurrent	Repeated episodes separated by periods of inactivity without treatment ≥3 months in duration
	Chronic	Persistent uveitis with relapse in <3 months after discontinuing treatment
*SUN = Standardization of uveitis nomenclature.		

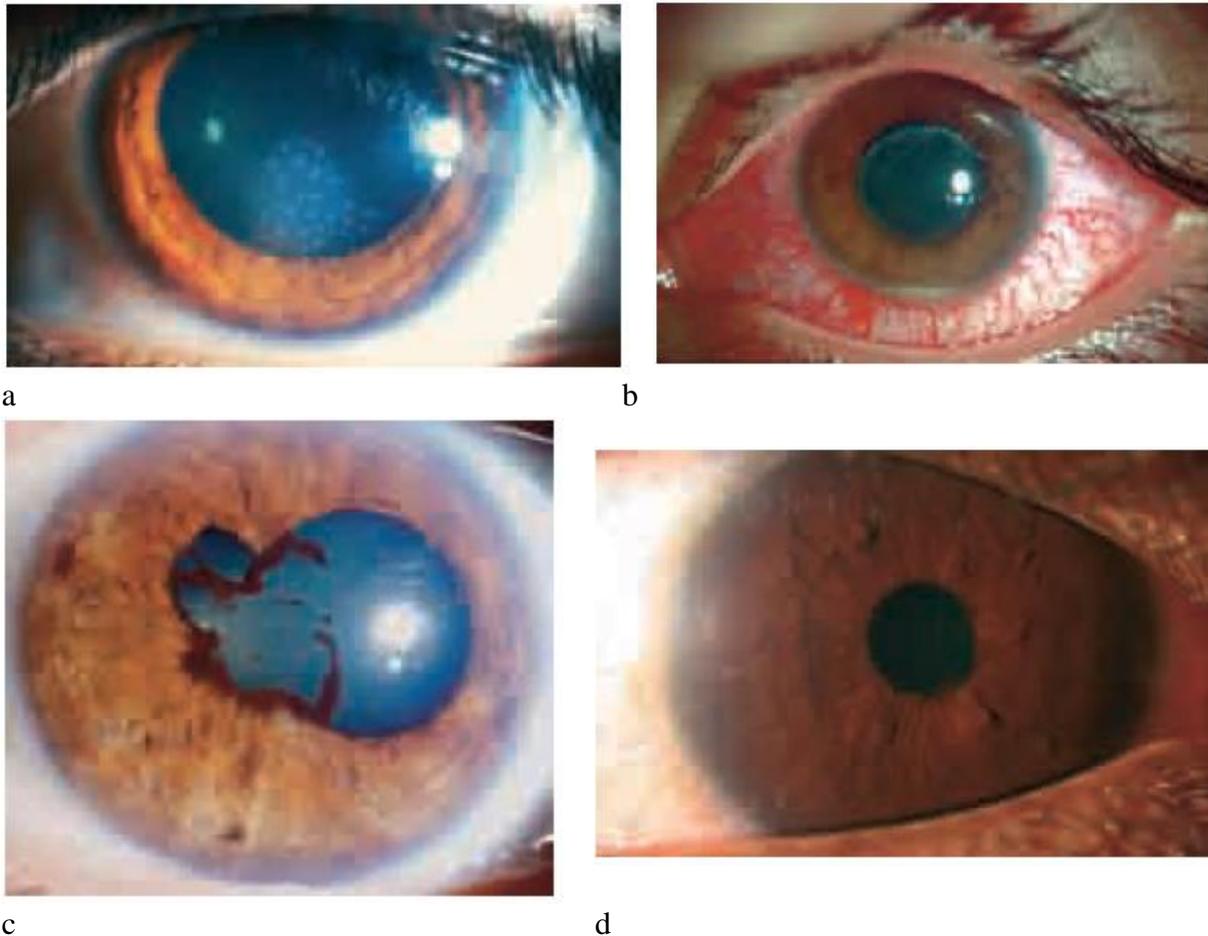
**Tableau 2 : Classification des modes évolutifs selon le SUN**

Les signes fonctionnels sont variables et dépendent de l'intensité de l'inflammation, de la localisation et de la durée d'évolution.

L'uvéite antérieure aiguë se manifeste classiquement par un œil rouge, douloureux et une baisse d'acuité visuelle alors que l'uvéite antérieure chronique est indolore et l'œil le plus souvent blanc. L'uvéite intermédiaire peut se manifester par des myodesopsies et une diminution modérée de l'acuité visuelle. En cas d'uvéite postérieure, la baisse d'acuité visuelle dépend de la localisation de l'inflammation et notamment de la proximité avec la macula et la papille.

L'examen ophtalmologique comporte la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée, un examen en lumière blanche puis à la lampe à fente, une mesure du tonus oculaire et l'examen du fond d'œil.

L'examen de la chambre antérieure évalue : l'intensité de la réaction inflammatoire avec cotation selon le SUN du Tyndall cellulaire et du Flare, la présence et l'aspect d'éventuels précipités rétrodescémétiques, la présence ou non d'un hypopion, une analyse de l'iris (hétérochromie ? synéchies iridocristaliniennes ? nodules ?) et l'examen du cristallin (Figure 2).

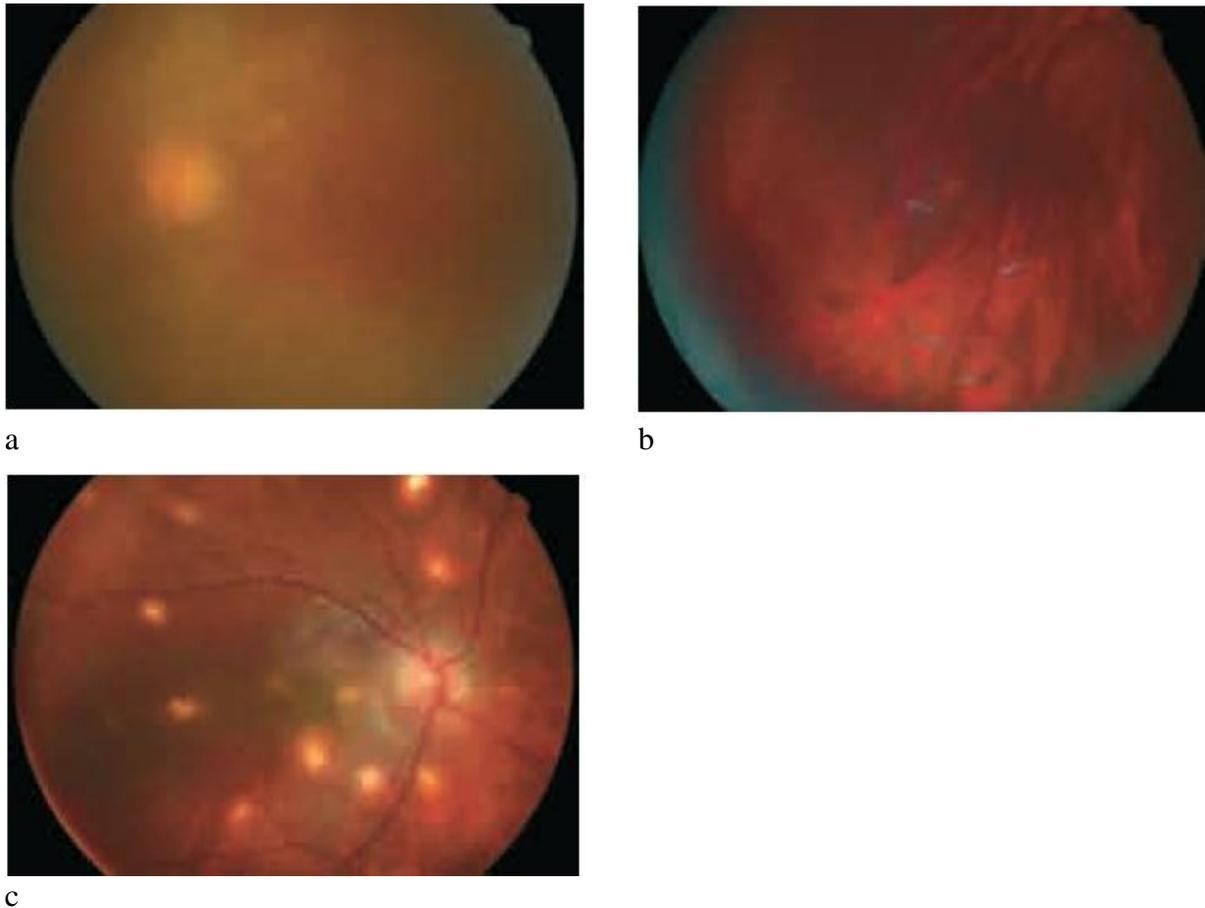


**Figure 2 : Lésions d'uvéite visibles à l'examen de la chambre antérieure**

*a : précipités rétrodescemétiques. b : hypopion. c : synéchie iridocristalinienne. d : nodules de Koeppe et Busacca.<sup>3</sup>*

Le fond d'œil permet l'analyse du vitré (cellularité et *haze*), la recherche de lésions rétiniennes ou choroïdiennes spécifiques, la recherche d'anomalies vasculaires, d'un œdème maculaire ou papillaire (Figure 3).

L'examen clinique est complété par une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine qui permet de rechercher des signes de vascularite et d'évaluer l'œdème papillaire et une tomographie par cohérence optique (OCT) qui permet d'évaluer l'œdème maculaire.



**Figure 3 : Lésions d'uvéite visibles au fond d'œil**

*a : Haze vitréen 3+ b : Engainements vasculaires c : lésions de choroidite multifocale.*<sup>3</sup>

#### **1.4 Épidémiologie**

L'épidémiologie des uvéites est très variable selon la population étudiée car influencée par de nombreux facteurs : site géographique, contexte génétique, facteurs environnementaux...

Dans les pays occidentaux, selon les études, l'incidence des uvéites est de 17 à 52 cas pour 100 000 habitants par an et la prévalence comprise entre 38 et 284 cas pour 100 000 habitants.

L'incidence des uvéites est plus élevée dans le pays en voie de développement (de 200 à 700 cas pour 100 000 habitants par an) s'expliquant par la forte prévalence des uvéites d'origine infectieuse (tuberculose, onchocercose, leptospirose...)<sup>4</sup>

L'étude épidémiologique de grande ampleur la plus récente a été menée aux Etats Unis en 2015.<sup>5</sup> Il s'agit d'une étude rétrospective à partir d'une base de donnée administrative répertoriant les données de 14 millions d'assurés sur l'année 2012. 4 millions de personnes ont été incluses ; le nombre d'uvéites était de 5899 cas soit une prévalence de 133 cas pour 100 000 habitants. Cette étude s'est intéressée particulièrement aux uvéites non infectieuses dont la prévalence était de 121 cas pour 100 000 habitants. La prévalence était plus élevée chez les

femmes que chez les hommes (146 versus 119 pour 100 000 habitants) et augmentait avec l'âge. 91% des uvéites non infectieuses étaient des uvéites antérieures. La prévalence des uvéites non infectieuses et non antérieures était de 23 pour 100 000 habitants.

L'augmentation de la prévalence avec l'âge dans cette étude est discordante avec les données d'études antérieures où le pic d'incidence se situe plutôt entre 30 et 40 ans. Le sexe ratio se situe généralement autour de 1.

L'uvéite représente 5 à 10% des causes de cécité dans les pays occidentaux<sup>6</sup> et jusqu'à 25% dans les pays en développement.<sup>4</sup>

### 1.5 Grands cadres étiologiques

Les principales causes d'uvéites sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

<b>Maladies infectieuses</b> - Bactériennes :  - Parasitaires : - Virales : - Mycotiques :	<b>Syphilis, tuberculose, maladie de Lyme,</b> maladie des griffes du chat, rickettsiose, leptospirose, brucellose, Whipple <b>Toxoplasmose,</b> toxocarose, onchocercose <b>HSV, VZV, CMV, EBV, HTLV1</b> Candidose, histoplasmose
<b>Maladies inflammatoires</b>	<b>Uvéites associées au HLA B27, MICI, sarcoïdose, behçet, Vogt-Koyanagi-Harada,</b> sclérose en plaque, <b>arthrite juvénile idiopathique,</b> TINU syndrome
<b>Entités ophtalmologiques</b>	<b>Choriorétinopathie de Birdshot, choroidite serpiginieuse, choroidite multifocale,</b> Pars planite, <b>cyclite hétérochromique de Fuchs,</b> syndrome de Possner-Schlossman, épithéliopathie en plaque, ophtalmie sympathique
<b>Uvéites médicamenteuses</b>	Rifabutine, fluoroquinolones, biphosphonates, inhibiteurs de checkpoint
<b>Idiopathique</b>	
<b>Pseudo-uvéites</b> (Masquerade syndromes) = diagnostic différentiel	<b>Lymphome intra-oculaire,</b> mélanome, Cancer Associated Retinopathy (CAR) syndrome, Melanoma Associated Retinopathy (MAR) syndrome, traumatisme, corps étranger, endophtalmie

**Tableau 3 : Principales étiologies d'uvéites**

## 2. Démarche diagnostique et principales étiologies d'uvéites non infectieuses

### 2.1 Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique étiologique se fait en collaboration entre ophtalmologue et interniste. Elle repose en premier lieu sur un interrogatoire et un examen physique rigoureux. Il est important de connaître l'épidémiologie des uvéites dans la population étudiée. Le terrain, les caractéristiques de l'uvéite (Tableau 4) et l'existence de signes extra ophtalmologiques sont les premiers éléments d'orientation.

<b>Uvéite antérieure aiguë unilatérale :</b>	<b>Uvéite associée au HLA B27</b> , sarcoïdose, behçet <b>HSV, VZV</b> , tuberculose
<b>Uvéite antérieure aiguë bilatérale :</b>	Médicaments Uvéite post infectieuse TINU
<b>Uvéite antérieure chronique :</b> <b>Granulomateuse :</b>  <b>Non granulomateuse :</b>	<b>Sarcoïdose</b> , tuberculose, syphilis, sclérose en plaque <b>Arthrite juvénile idiopathique</b> , cyclite de Fuchs
<b>Uvéites intermédiaires :</b>	<b>Sarcoïdose, sclérose en plaque</b> , lyme, tuberculose, syphilis, toxocarose
<b>Uvéite postérieure :</b> <b>Choriorétinite focale :</b> <b>Choroidite diffuse :</b>  <b>Vascularite rétinienne :</b>	<b>Toxoplasmose</b> <b>Sarcoïdose, behçet, birdshot</b> , herpes virus, syphilis, tuberculose, VKH <b>Behçet, sarcoïdose</b> , syphilis, sclérose en plaque
<b>Panuvéite :</b>	<b>Sarcoïdose, behçet, VKH</b> Toxoplasmose, tuberculose, herpes virus, syphilis

**Tableau 4 : Orientation étiologique selon les caractéristiques de l'uvéite**

Pour certaines uvéites, l'examen clinique peut suffire pour affirmer l'étiologie complété éventuellement d'un seul examen complémentaire de confirmation. Dans d'autres cas, le diagnostic étiologique peut être bien plus complexe.

Certains auteurs ont proposé la réalisation systématique d'une combinaison d'examen complémentaires tandis que d'autres, notamment Harper en 2002, sont favorables à une prescription d'examen orientée selon les caractéristiques de l'uvéite.<sup>7</sup>

L'étude ULISSE (Uvéites : évaluation cLinique et médico-économique d'une Stratégie Standardisée pour le diagnostic Etiologique) est la seule étude contrôlée à comparer une

approche standardisée en 2 parties à une stratégie ouverte où la prescription d'examens complémentaires était laissée à la libre appréciation du médecin.<sup>8</sup>

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique et randomisée de non infériorité menée entre juin 2010 et mai 2013. 676 patients ont été inclus dans l'analyse per protocole (303 dans le bras démarche standardisée et 373 dans le bras démarche ouverte).

Dans le bras « approche standardisée », la 1<sup>ère</sup> étape consistait en la prescription d'examens systématiques et éventuellement d'examens orientés par la clinique ou la paraclinique. En l'absence de diagnostic étiologique après cette 1<sup>ère</sup> étape, les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> étapes consistaient en la prescription d'examens selon la localisation anatomique de l'uvéite et éventuellement d'examens orientés par la paraclinique (Figure 4).

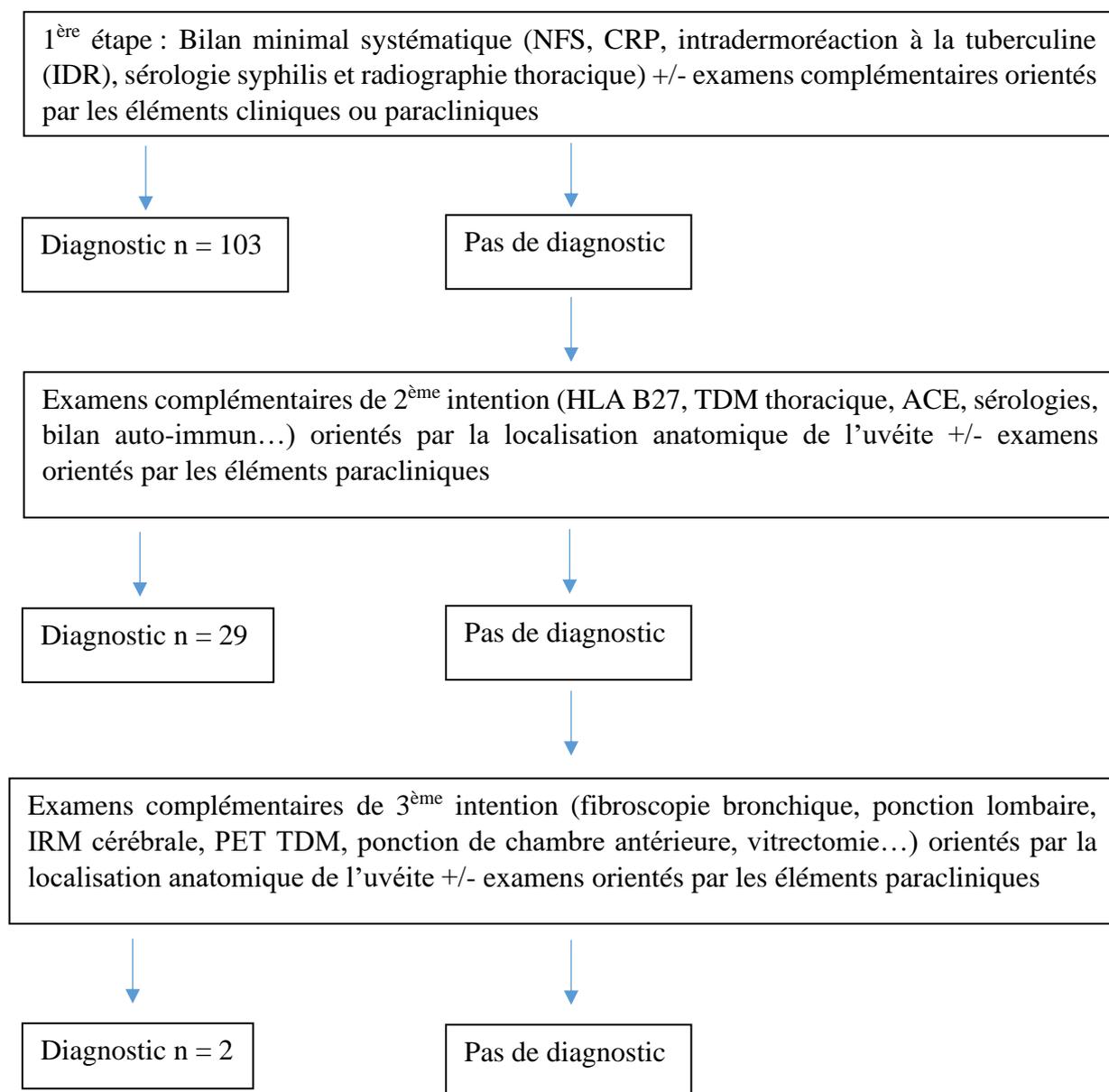


Figure 4 : Étude ULISSE, bras démarche standardisée

Il n'y avait pas de différence significative sur le pourcentage de diagnostics établis entre les 2 groupes mais il y a eu quasiment deux fois moins d'examens complémentaires pratiqués dans le groupe démarche standardisée.

A partir de cette étude et d'une revue systématique de la littérature, un comité d'experts a proposé des recommandations de prise en charge diagnostique des uvéites publiées en 2017.<sup>9</sup> Ils rappellent l'importance de la connaissance des données épidémiologiques et de l'examen clinique.

Les auteurs proposent dans un premier temps la réalisation d'un bilan minimal systématique et la réalisation d'examens orientés par la clinique ou la paraclinique. Ce bilan systématique est succinct et ne comporte que quelques examens simples et peu onéreux.

Dans un second temps, en l'absence d'étiologie retrouvée, ils recommandent la réalisation d'examens orientés selon la localisation anatomique de l'uvéite (Tableau 5).

Les examens non orientés ne doivent pas être prescrits car très peu contributifs. De plus, cette attitude est coûteuse.

Les examens non invasifs doivent toujours être privilégiés en 1<sup>ère</sup> intention.

Localisation anatomique de l'uvéite	Examens complémentaires
Tous types d'uvéite :	NFS CRP IDR Sérologie syphilis Radiographie thoracique
Uvéite antérieure aiguë non granulomateuse :	HLA B27 Imagerie des sacro iliaques si douleurs lombaires
Uvéite antérieure aiguë granulomateuse :	Sérologie HSV, CMV, VZV +/- ponction de chambre antérieure pour PCR <i>herpes virus</i>
Uvéite chronique :	ECA Quantiféron TDM thoracique
Uvéite intermédiaire ou postérieure chronique et âge > 40 ans :	IRM cérébrale
Œdème papillaire bilatéral :	Ponction lombaire
Uvéite intermédiaire et âge > 40 ans :	Ponction de chambre antérieure : dosage interleukines 10 et 6
Uvéite corticorésistante :	Ponction de chambre antérieure : dosage interleukines 10 et 6, PCR <i>herpes virus</i> , PCR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Vitrectomie si suspicion de lymphome

**Tableau 5 : Examens complémentaires orientés selon la localisation de l'uvéite**

A l'issue de ces investigations environ 25% des uvéites restent idiopathiques.

Après ces données générales, nous nous intéresserons désormais aux uvéites inflammatoires non antérieures.

Nous verrons dans un premier temps les principales étiologies (entités ophtalmologiques et maladies systémiques) d'uvéites inflammatoires non antérieures en nous focalisant sur celles rencontrées dans notre étude.

## **2.2 Entités ophtalmologiques**

### **2.2.1 Chorioretinite de Birdshot**

Il s'agit d'une uvéite postérieure, chronique, bilatérale ayant une présentation clinique caractéristique et une forte association génétique avec le HLA A29. Cette entité a été individualisée en 1980 et tire son nom de l'aspect du fond d'œil évocateur d'une cible (oiseau) criblé d'impacts de balles.<sup>3</sup>

La chorioretinite de Birdshot est une maladie rare. Elle représente 0,6 à 1,5% des causes d'uvéite et 6 à 7,9% des causes d'uvéite postérieure. L'âge moyen au diagnostic est de 53 ans et il existe une légère prédominance féminine (54,1% de femmes).<sup>10</sup> La maladie de Birdshot touche quasi exclusivement les patients d'origine caucasienne. Plus de 95% des patients ayant une chorioretinite de Birdshot sont porteurs du HLA A29 ce qui représente la plus forte association entre une maladie et un antigène HLA de classe I. Ce HLA est présent chez environ 5 à 7% de la population caucasienne et le risque relatif de développer une chorioretinite de Birdshot est en moyenne de 109.

Le HLA A29 joue un rôle central dans la physiopathologie de la chorioretinite de Birdshot. Son rôle est normalement la présentation de peptides viraux aux lymphocytes T CD8. Dans la maladie de Birdshot, des peptides endogènes dérivant des cellules rétinienne et choroïdiennes sont dégradés par le protéasome et transportés vers le réticulum endoplasmique. La plupart sont clivés par l'aminopeptidase ERAP1 mais certains sont clivés par ERAP2. Ces peptides clivés par ERAP2 vont être présentés par le HLA A29 aux lymphocytes T CD8+ et entraînés (par mimétisme moléculaires avec les peptides viraux) une réponse immunitaire inappropriée avec activation de lymphocytes T CD4 et notamment Th17 et la production de cytokines pro inflammatoires dont l'interleukine 17.<sup>11</sup>

Des critères diagnostiques ont été établis par un groupe d'experts internationaux, publiés en 2006.<sup>12</sup> Ces critères, établis pour la recherche, sont exclusivement cliniques et reprennent les principaux signes de la maladie (Tableau 6). La présence bilatérale de « lésions de Birdshot » est obligatoire. Ces taches typiques de la maladie ont une forme ronde ou ovale, sont hypopigmentées, jaune-orange, d'une taille allant d'un quart à un demi-diamètre papillaire et sont localisées préférentiellement en nasal inférieur du nerf optique (Figure 4).<sup>12</sup> La présence du HLA A29 ne fait pas partie des critères obligatoires bien que cela ait été débattu.



**Figure 5 : Lésions caractéristiques de chorioretinite de Birdshot**

Critères obligatoires :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atteinte bilatérale</li> <li>2. Au moins 3 « lésions péri papillaires de Birdshot » sur un œil en nasal ou inférieur de la papille</li> <li>3. Peu d'inflammation du segment antérieur (Tyndall <math>\leq</math> 1+)</li> <li>4. Inflammation vitrénne modérée (Haze vitrén <math>\leq</math> 2+)</li> </ol>
Éléments d'orientation :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HLA-A29</li> <li>2. Vascularite rétinienne</li> <li>3. Œdème maculaire cystoïde</li> </ol>
Critères d'exclusion :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Précipités rétro-cornéens</li> <li>2. Synéchies postérieures</li> <li>3. Présence d'une autre cause (infectieuse, néoplasique ou inflammatoire) de lésions choroïdiennes multifocales</li> </ol>

**Tableau 6 : Critères diagnostiques de la chorioretinite de Birdshot**

La chorioretinite de Birdshot est une maladie potentiellement cécitante mais l'acuité visuelle des patients est très variable et peut rester longtemps conservée. L'acuité visuelle seule ne reflète ni l'activité ni la sévérité de la maladie.

On peut distinguer 3 stades d'évolution de la maladie : une phase peu ou pas inflammatoire correspondant à une maladie débutante (ou après traitement d'une phase inflammatoire) qui relève d'une simple surveillance, une phase inflammatoire et une phase post inflammatoire ou séquellaire.

### 2.2.2 Choroïdite serpiginieuse

La choroïdite serpiginieuse est une affection inflammatoire rare, multifocale, chronique, récidivante, intéressant l'épithélium pigmentaire rétinien, la choriocapillaire et la choroïde. Elle tire son nom de l'extension pseudopodiale ou « en serpent » des lésions.

La choroïdite serpiginieuse est une maladie rare représentant moins de 5% des causes d'uvéïtes. L'âge moyen au diagnostic est de 40 ans. Le sex ratio est de 1.

La physiopathologie de la maladie n'est pas connue. Une origine infectieuse a été évoquée, plusieurs agents infectieux ont été incriminés dont le Bacille de Koch et les herpès virus : Herpès Simplex Virus (HSV) et Varicelle Zona Virus (VZV). La recherche d'une infection tuberculeuse ou herpétique doit faire partie du bilan étiologique. Les autres hypothèses sont : inflammatoire compte tenu de la présence d'un infiltrat lymphocytaire ou vasculaire, l'atteinte anatomique pouvant correspondre à une occlusion des artères ciliaires courtes.

La maladie peut rester longtemps asymptomatique et est le plus souvent diagnostiquée à un stade avancé. Les symptômes les plus fréquents sont un scotome central ou caeco-central, une baisse de l'acuité visuelle ou des métamorphopsies.

Il n'y a habituellement pas d'inflammation en chambre antérieure. Le fond d'œil met en évidence initialement une lésion à contours géographiques, bien délimitée mais irrégulière, correspondant à une décoloration gris blanchâtre de l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette lésion se situe dans 80% des cas en région péri papillaire et évolue « en serpent » de façon centrifuge. Une réaction inflammatoire est présente dans le vitré dans 30% des cas à la phase initiale. Après 6 à 8 semaines d'évolution, les lésions actives sont remplacées par des marbrures et des plages de dépigmentation inhomogène de l'épithélium pigmentaire rétinien et évoluent vers l'atrophie. La présence de lésions d'âges différents est caractéristique. Des récives multiples peuvent survenir avec une périodicité irrégulière (quelques mois à plusieurs années) sur les bords d'anciennes cicatrices atrophiques. Elles progressent vers la périphérie « en serpent ».

Les principales complications sont la survenue d'une néo vascularisation sous-rétinienne ou de décollements séreux rétiens.

Plus de 75% des patients présentent au cours de l'évolution une baisse d'acuité visuelle avec une acuité visuelle finale inférieure à 1/10<sup>ème</sup> pour 25% des patients. Le pronostic dépend du nombre et de l'étendue des poussées inflammatoires, de l'atteinte maculaire et de la survenue de complications néo vasculaires.

## 2.3 Maladies systémiques

### 2.3.1 Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie systémique inflammatoire d'étiologie indéterminée caractérisée par une infiltration lymphocytaire T, la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires et la modification de l'architecture des tissus atteints.

Elle est plus fréquente avant l'âge de 50 ans avec un pic d'incidence entre 20 et 39 ans et il existe une prédominance féminine.<sup>13</sup> L'incidence varie en fonction des régions (de 0,04 à 64 pour 100 000 habitants) sous l'influence de facteurs génétiques, environnementaux et des possibilités diagnostiques. L'incidence est la plus élevée dans les pays scandinaves (5 à 40 cas pour 100 000 personnes). Aux Etats-Unis, l'incidence est plus élevée chez les afro-américains que chez les blancs et la maladie plus sévère et chronique.<sup>14</sup>

Les organes préférentiellement atteints sont les poumons et le système lymphatique mais tous peuvent être touchés.

Une atteinte ophtalmologique est présente dans 30 à 60% des cas selon les études.<sup>3</sup>

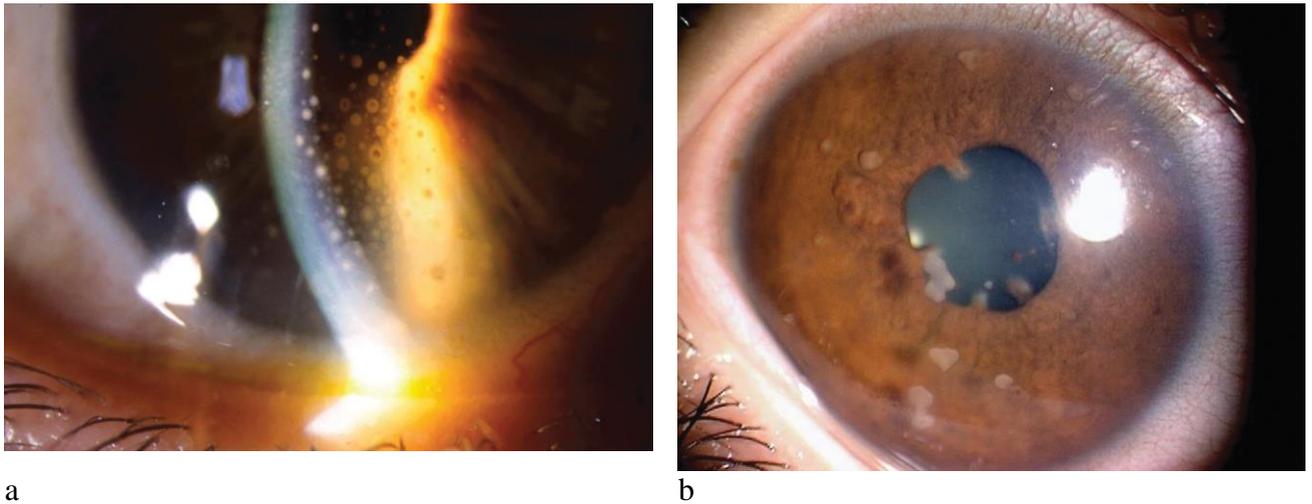
Toutes les structures du globe oculaire peuvent être touchées avec par ordre de fréquence décroissante : uvéite, kératite sèche due à l'atteinte des glandes lacrymales, conjonctivite.<sup>15</sup> L'orbite et les annexes peuvent également être atteintes dans 10% des cas. L'atteinte ophtalmologique peut être asymptomatique justifiant la réalisation systématique d'un examen ophtalmologique devant toute sarcoïdose.

Elle représente entre 3 et 15,6% des causes d'uvéites en milieu hospitalier dans les principales séries européennes.<sup>15</sup> Dans une étude française rétrospective, la sarcoïdose était responsable de 6,3% de 927 cas d'uvéites sévères.<sup>16</sup>

Dans les séries rétrospectives de sarcoïdoses histologiquement prouvées, 20 à 50% des patients présentaient une uvéite.<sup>17</sup> L'uvéite survient dans plus de 80% des cas avant ou pendant la 1<sup>ère</sup> année, elle est révélatrice de la granulomatose dans 30% des cas. Dans l'étude ACCESS, réalisée aux États-Unis à partir de 704 sarcoïdoses nouvellement diagnostiquées, 11,8% des patients présentaient une uvéite au diagnostic.<sup>14</sup> Il existe 2 pics d'incidence : l'un entre 20 et 30 ans sans prédominance de genre ou d'origine et l'autre entre 50 et 60 ans touchant surtout la femme caucasienne.<sup>15</sup>

L'uvéite sarcoïdosique est le plus souvent bilatérale (80-90% des cas). Sur le plan anatomique, l'uvéite antérieure (41-75%) est la plus fréquente suivie par l'uvéite postérieure et intermédiaire et la panuvéite.<sup>17</sup> Cependant, dans certaines séries d'uvéites sarcoïdosiques prouvées histologiquement, la panuvéite était la plus représentée : 43,4% dans la série française de Febvay et al<sup>18</sup> et 40,7% dans une série australienne.<sup>19</sup>

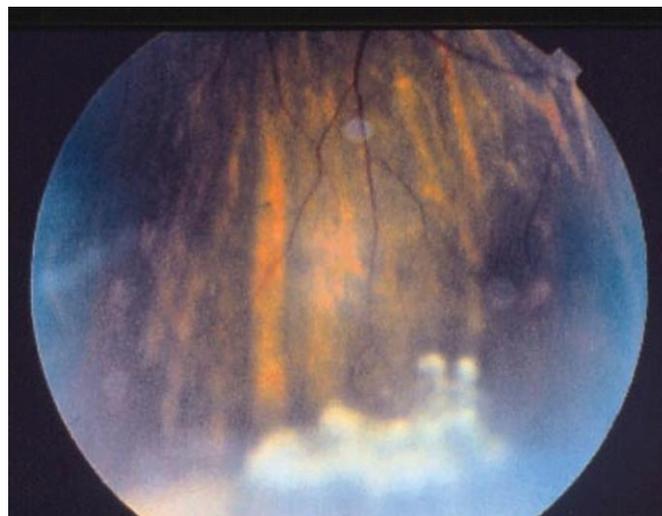
L'uvéite antérieure est typiquement chronique, bilatérale, synéchiante et granulomateuse : présence de précipités rétrodescémétiques en graisse de mouton et de nodules iriens (Figure 5). Cependant, l'absence de caractère granulomateux ne doit pas faire récuser le diagnostic. A l'inverse, de très nombreuses pathologies (infectieuses, systémiques ou ophtalmologiques) peuvent se présenter sous la forme d'une uvéite granulomateuse.



**Figure 6 : Uvéite antérieure sarcoïdique**

*a : précipités rétrodescemétiques en graisse de mouton b : nodules iriens de Koepple et Bussaca.<sup>20</sup>*

Une uvéite intermédiaire est présente dans 10 à 15% des cas. La sarcoïdose représente l'une des deux principales causes d'uvéite intermédiaire avec la sclérose en plaque. Dans la sarcoïdose, des lésions vitréennes en « œufs de fourmis » (lésions sphériques gris-blanc) sont décrites, elles peuvent s'associer et former un aspect en « collier de perles » (Figure 6).

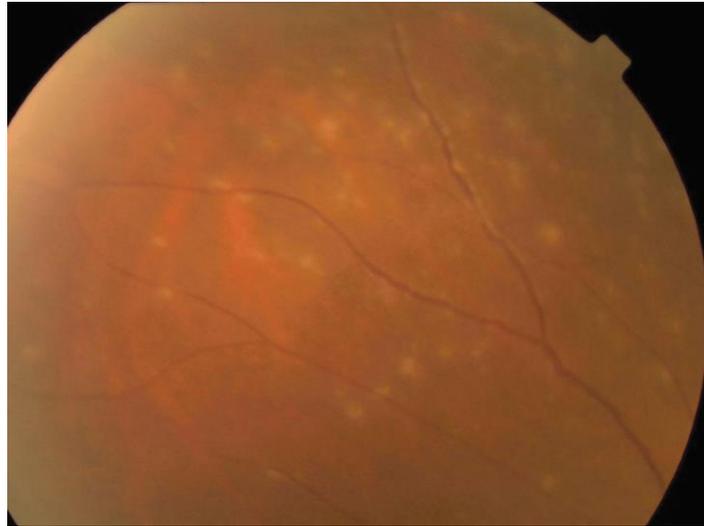


**Figure 7 : Uvéite intermédiaire sarcoïdique**

*Aspect en collier de perles des opacités vitréennes au cours d'une uvéite intermédiaire sarcoïdique.<sup>20</sup>*

L'uvéite postérieure est présente dans 20 à 30% des cas. La vascularite est l'atteinte rétinienne la plus fréquente, se présentant sous la forme d'une périphlébite segmentaire et focale

intéressant les veinules, de localisation polaire postérieure ou périphérique (Figure 7). Elle s'associe à des granulomes choroïdiens blancs - jaunâtres infiltrant la rétine et formant l'aspect classique en « taches de bougie ». L'atteinte artérielle est très rare. Les périphlébites peuvent se compliquer d'œdème maculaire, d'exsudats rétinien, de néovascularisation ou de membrane épirétinienne.



**Figure 8 : Uvéite postérieure sarcoïdique**

*Périphlébites et nodules choroïdiens au cours d'une uvéite postérieure sarcoïdique.*<sup>20</sup>

En présence d'un tableau clinico-radiologique compatible le diagnostic de certitude d'une sarcoïdose repose sur la mise en évidence d'un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse. Cependant, cette attitude n'est pas toujours adaptée pour des patients ayant une atteinte ophtalmologique isolée sans atteinte cutanée ou adénopathie biopsiable. Cette preuve histologique est recommandée en cas d'atteinte du segment postérieur justifiant une corticothérapie systémique, en cas de corticorésistance ou de corticodépendance avec nécessité d'un traitement immunosuppresseur.<sup>15</sup>

D'autres examens complémentaires (ECA, TDM thoracique, LBA, BGSA...) sont utiles pour le diagnostic mais aucun n'a une spécificité de 100%.

Dans l'étude de Rachael et al, la sensibilité du dosage de l'ECA était de 78,1% et la spécificité de 90% avec une valeur prédictive positive de 43,6% et une excellente valeur prédictive négative de 97% pour le diagnostic d'uvéite sarcoïdique.<sup>21</sup>

Les performances du scanner thoracique sont meilleures que celles de la radiographie thoracique. L'âge, la présence d'une chorioretinite multifocale et les synéchies postérieures sont statistiquement associées aux anomalies scannographiques évocatrices de sarcoïdose.<sup>22</sup>

La sensibilité du LBA est estimée à 63 % chez les patients ayant une uvéite au cours d'une sarcoïdose histologiquement prouvée tandis que la spécificité est de 75 %.<sup>23</sup>

Les performances de la BGSA sont meilleures en cas d'élévation de l'ECA ou d'anomalies scannographiques compatibles avec le diagnostic de sarcoïdose.

Le PET TDM peut mettre en évidence des fixations suggestives de sarcoïdose (en particulier ganglionnaires médiastinales) et guider les biopsies chez les patients présentant une uvéite inexpliquée et/ou évocatrice de sarcoïdose.<sup>24</sup> Chauvelot et al suggèrent dans une étude publiée en 2019 que le PET TDM pourrait être intéressant pour le diagnostic d'uvéite sarcoïdienne chez des patients ayant un scanner thoracique normal.<sup>25</sup> L'âge élevé, la présence de synéchies postérieures et l'élévation de l'ACE sont associés aux anomalies évocatrices de sarcoïdose sur le PET TDM. Compte tenu du coût élevé de cet examen, les auteurs suggèrent de limiter la réalisation d'un PET TDM aux patients présentant ces caractéristiques.

A partir de ces données, Jamilloux et al ont proposés un algorithme pour le diagnostic des uvéites sarcoïdiques.<sup>17</sup>

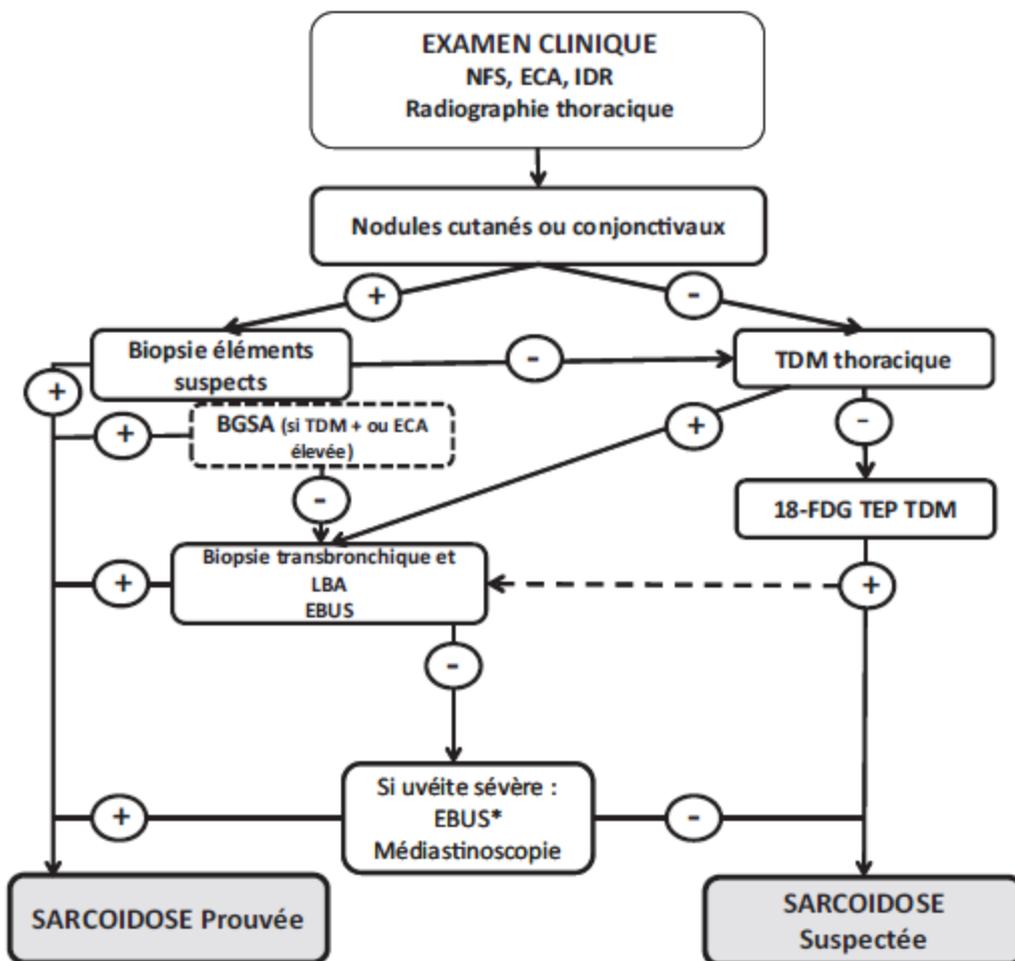


Figure 9 : Algorithme pour le diagnostic des uvéites sarcoïdiques

En 2009, des experts internationaux ont, dans le cadre de l’IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis), proposé des critères diagnostiques cliniques et paracliniques pour le diagnostic de sarcoïdose oculaire.<sup>20</sup> En fonction, des caractéristiques cliniques, des examens paracliniques et des résultats d’une éventuelle biopsie, ils ont déterminé 4 niveaux de certitude (Tableau 7). Le diagnostic est retenu après exclusion des autres causes d’uvéïte. Cependant, ces critères n’ont été validés que par une étude rétrospective japonaise et une étude anglaise.

Lésions suggestives de sarcoïdose oculaire :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Précipités rétrocornéens en grasse de mouton et/ou nodules iriens (Koeppe ou Busacca)</li> <li>2. Nodules trabéculaires et/ou synéchies antérieures périphériques en toile de tente</li> <li>3. Opacités vitréennes en œufs de fourmis ou collier de perles</li> <li>4. Lésions chorioretiniennes périphériques multiples</li> <li>5. Périphlébites (segmentaire ou nodulaire) et/ou macro anévrysme rétinien sur œil inflammatoire</li> <li>6. Nodule ou granulome de la papille et/ou nodule choroïdien isolé</li> <li>7. Inflammation bilatérale</li> </ol>
Examens complémentaires orientant vers une sarcoïdose oculaire :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anergie tuberculique</li> <li>2. Elévation de l’ECA</li> <li>3. Adénopathies hilaires bilatérales sur la radiographie thoracique</li> <li>4. Anomalies du bilan hépatique</li> <li>5. Anomalies du scanner thoracique</li> </ol>
Critères diagnostiques de sarcoïdose oculaire :	<p><b>Définie</b> : preuve histologique et uvéïte compatible</p> <p><b>Présumée</b> : Adénomégalies hilaires bilatérales et uvéïte compatible (si biopsie non réalisée)</p> <p><b>Probable</b> : 3 signes cliniques ophtalmologiques et 2 éléments paracliniques (si biopsie non réalisée et pas d’adénomégalies hilaires sur la radiographie thoracique)</p> <p><b>Possible</b> : 4 signes cliniques ophtalmologiques et 2 éléments paracliniques (si biopsie réalisée et négative)</p>

**Tableau 7 : Critères diagnostiques IWOS**

Au cours du suivi, le risque de cécité est d’environ 10%. Les principales causes de baisse d’acuité visuelle sont l’œdème maculaire et le glaucome. Les facteurs associés à un pronostic visuel péjoratif sont : l’âge supérieur à 40 ans, le sexe féminin, l’origine afro-américaine, le délai de prise en charge, l’uvéïte intermédiaire ou postérieure, l’œdème maculaire, le glaucome, la persistance de l’inflammation.<sup>26</sup>

### 2.3.2 Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite systémique pouvant toucher les vaisseaux de tous calibres. La triade aphtes buccaux récurrents, ulcères génitaux et atteinte ophtalmologique a été décrite par Hulusi, un dermatologue turc en 1937. D'autres atteintes peuvent être associées : cutanée, cardiovasculaire, gastro intestinale et neurologique.

L'incidence de la maladie de Behçet est très variable d'une région à l'autre. Elle est la plus forte le long de l'ancienne « route de la soie » qui reliaient l'Est de l'Asie au bassin méditerranéen. Cette répartition est fortement corrélée à celle de l'allèle HLA B51.<sup>27</sup> La maladie de Behçet apparait le plus souvent entre 20 et 40 ans.<sup>28 29</sup> Elle touche les deux sexes avec une prédominance masculine chez les patients originaires d'Afrique et du Moyen Orient (68% dans la série turque de Tugal-Tutkun et al<sup>28</sup> et 77,3% dans la série saoudienne de Arevalo et al<sup>29</sup>) et une prédominance féminine au Japon et en Corée.

La fréquence de l'atteinte oculaire dans la maladie de Behçet varie, selon les séries, de 28 à 70% des cas. La maladie de Behçet représente 26 à 32% des cas d'uvéïte en Turquie,<sup>30</sup> 4,2% en France. L'uvéïte est une manifestation précoce de la maladie de Behçet, inaugurale dans 20% des cas ou se manifestant fréquemment dans les premières années suivant les premiers symptômes (aphtose buccale le plus souvent).

Les connaissances sur la physiopathologie de la maladie suggèrent un mécanisme auto-immun et inflammatoire dont le trigger pourrait être infectieux et survenant sur un terrain génétiquement prédisposé.<sup>27</sup>

Il existe une association forte avec le HLA B51 qui est retrouvé chez 60% des patients mais également avec certains allèles des gènes codant pour l'interleukine (IL) 10, le récepteur de l'IL23 et le récepteur bêta de l'IL12.

Les principaux agents infectieux potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Behçet sont le streptocoque sanguinis et l'Herpès Simplex Virus de type 1 (HSV 1). Ces agents infectieux pourraient, par mimétisme moléculaire, être le trigger d'une réaction auto-immune.

Des auto-anticorps anti-endothélium ont été mis en évidence dont le rôle dans la réaction inflammatoire n'est pas complètement élucidé. Les lymphocytes T jouent un rôle majeur. Il a été montré une augmentation des lymphocytes T  $\gamma\delta$ , des lymphocytes T Natural Killer (NK) et une diminution des lymphocytes T régulateurs. Dans le sang périphérique, mais également au niveau des lésions cutanéomuqueuses, il a été mis en évidence un taux élevé de cytokines Th1. L'IL21 produite par les lymphocytes T CD4 mémoire centraux et présente à taux élevé chez les patients atteints de maladie de Behçet promeut la voie Th1 et Th17 et régule négativement les lymphocytes T régulateurs. Les cytokines pro-inflammatoires sus-citées jouent un rôle dans l'activation des polynucléaires neutrophiles directement mis en évidence dans les lésions histologiques de la maladie de Behçet.

L'uvéïte de la maladie de Behçet peut toucher tous les segments oculaires. Il s'agit le plus souvent d'une panuvéïte : 60,2% dans la série turque et 89,4% des patients dans la série saoudienne.<sup>28 29</sup>

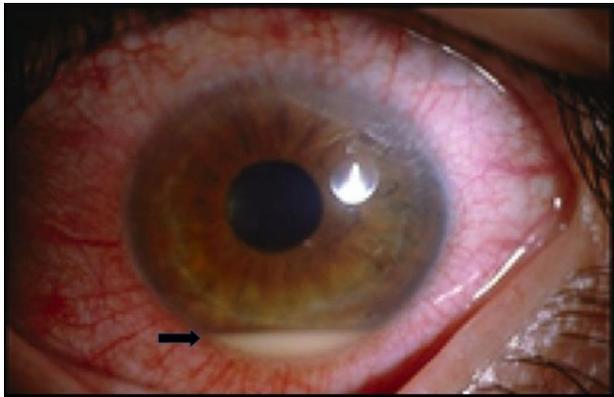
Les premières poussées sont le plus souvent unilatérales avec une bilatéralisation dans plus de 70% des cas en l'absence de prise en charge adaptée.

L'uvéite antérieure isolée est rare (<10% des cas) jamais granulomateuse. Un hypopion est présent dans un tiers des cas. Elle s'installe le plus souvent sur un mode aigu.

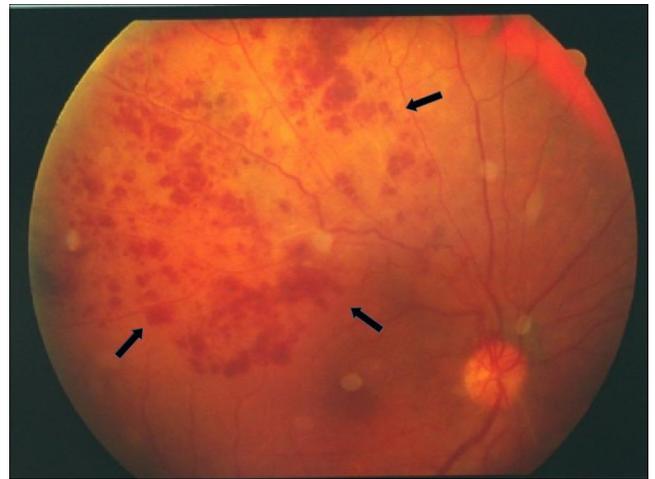
La hyalite est fréquente et d'intensité variable.

L'atteinte postérieure est la plus fréquente et la plus grave. Elle se présente sous la forme de foyers de rétinite blanc-jaunâtres, hémorragiques associées à des lésions de vascularite. La vascularite touche les veines le plus souvent mais également les artères et les capillaires rétiniens. En cas de vascularite de vaisseaux de plus gros calibre, on peut observer des manchons vasculaires inflammatoires, une irrégularité du calibre vasculaire voire des occlusions qui peuvent se compliquer de : néo-vascularisation, hémorragie, glaucome néo vasculaire.

Un œdème maculaire peut compliquer l'uvéite de la maladie de Behçet et conditionner le pronostic visuel. Les autres complications sont : l'hypertension intra-oculaire, la cataracte...<sup>31</sup>



a



b

**Figure 10 : Uvéite de la maladie de Behçet**

*a : uvéite antérieure avec hypopion b : vascularite rétinienne avec hémorragies.*<sup>31</sup>

Il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques pour l'uvéite de la maladie de Behçet. Les critères diagnostiques de la maladie de Behçet, établis par l'International Study Group for Behçet Disease (ISBD) et publiés en 1990 ont été révisés en 2013. Ils comprennent la présence d'une aphtose buccale (2 points), d'une aphtose génitale (2 points), de lésions oculaires (2 points), d'une atteinte cutanée (1 point), d'une atteinte vasculaire (1 point) ou neurologique (1 point). La réalisation du pathergy test est optionnelle (1 point s'il est réalisé et positif). Le diagnostic repose sur un score supérieur ou égal à 4.<sup>32</sup> Ce score est donc exclusivement clinique.

Le pronostic de l'atteinte ophtalmologique s'est amélioré avec l'utilisation des biothérapies.<sup>33</sup> Dans les séries les plus récentes, le taux de cécité était compris entre 11 et 25 %. Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'âge jeune, le sexe masculin, l'atteinte unilatérale et la sévérité de l'atteinte initiale notamment l'existence d'une vascularite veineuse.

### 2.3.3 Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une maladie systémique ciblant les tissus riches en mélanine tels que les yeux, la peau, les méninges et les oreilles. Elle se caractérise par une panuvéite bilatérale chronique associée à diverses manifestations neurologiques, auditives et cutanées. Le syndrome a été décrit au début du 20<sup>ème</sup> siècle par un ophtalmologue suisse Vogt puis par deux chercheurs japonais Koyanagi et Harada. Les entités qu'ils ont décrites ont ensuite été reconnues comme les formes évolutives d'une même maladie durant la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle.

La prévalence de la maladie varie en fonction des zones géographiques.<sup>34</sup> Elle touche surtout les populations à la peau pigmentée d'origine asiatique, hispanique, amérindienne ou originaires du Moyen Orient. Elle est rare chez les caucasiens. La pigmentation de la peau seule n'explique pas les différences de prévalence puisque la maladie est rare également en Afrique subsaharienne.

La maladie se déclare le plus souvent entre la 2<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> décennie et le sexe ratio est de 2 femmes pour 1 homme dans la plupart des études.

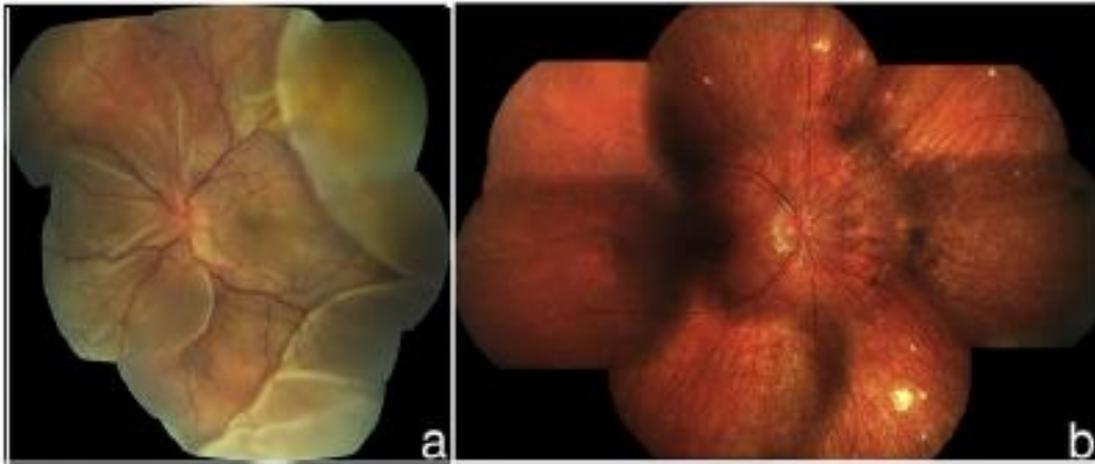
La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada représente 7 à 10% des cas d'uvéite au Japon contre 1 à 4% aux Etats-Unis. En France, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada représentait environ 2 % de l'ensemble des cas d'uvéites vus dans un centre de référence et 5,9 % des panuvéites.<sup>16</sup>

La physiopathologie exacte de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada n'est pas connue mais l'hypothèse principale est celle d'une réaction auto-immune dirigée contre les mélanocytes dont le trigger pourrait être infectieux et survenant chez des patients génétiquement prédisposés.<sup>35</sup>

L'histoire naturelle de la maladie suit 4 phases.<sup>36</sup> La première phase est prodromique avec des manifestations à type de fièvre, nausées, signes neurologiques avec pléiocytose au niveau du liquide céphalo rachidien dans 80% des cas et des signes auditifs. Cette phase, de deux semaines environ, est suivie de la phase uvéitique avec uvéite aigüe bilatérale postérieure caractérisée par une choroïdite diffuse avec décollements séreux rétiens et une papillite. L'inflammation peut toucher secondairement le segment antérieur sous la forme d'une uvéite antérieure le plus souvent non granulomateuse. Après plusieurs semaines survient une dépigmentation choroïdienne visible au fond d'œil : « fond d'œil en lueur de coucher de soleil » correspondant à la phase de convalescence ou phase chronique. Environ 2/3 des patients présenteront par la suite une phase récidivante chronique caractérisée par des épisodes récurrents d'uvéite antérieure le plus souvent granulomateuse.

Concernant les signes extra-ophtalmologiques, si les atteintes neurologique (céphalées, syndrome méningée, pléiocytose) et auditive (hypoacousie, vertiges) sont présentes précocement (à la phase prodromique) l'atteinte cutanée (vitiligo, poliose, alopecie...) en revanche est plus tardive, survenant lors de la phase de convalescence ou la phase récidivante chronique.

Les complications les plus fréquentes sont la cataracte, le glaucome, la fibrose sous rétinienne et la néovascularisation choroïdienne.



**Figure 11 : Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada**

*a : phase uvéitique aigüe avec décollements séreux rétiens b : phase de convalescence avec dépigmentation du fond d'œil.<sup>36</sup>*

Diverses classifications ont été proposées dont la plus utilisée est : the Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease établi en 2001.<sup>37</sup> Elle sépare les patients en 3 catégories : forme complète, incomplète et probable. Cependant, elle ne prend pas en considération les patients ayant une atteinte ophtalmologique isolée sans signes extra ophtalmologiques associés. Une nouvelle classification, ayant une meilleure sensibilité et une spécificité similaire, a été proposée par des auteurs chinois, qui devra être validée par des études prospectives et chez des patients d'autres origines géographiques.<sup>38</sup>

Le pronostic de la maladie est généralement bon lorsque la prise en charge est précoce.

### **3. Prise en charge thérapeutique**

#### **3.1 Objectifs du traitement**

Les objectifs du traitement anti-inflammatoires sont : <sup>39</sup>

- le contrôle rapide de l'inflammation intra oculaire afin d'éviter la perte d'acuité visuelle et les séquelles structurales
- la prévention des rechutes
- le contrôle des manifestations extra ophtalmologiques en cas de maladie systémique
- l'optimisation de la balance bénéfique/risque

#### **3.2 Corticothérapie locale et systémique**

##### **3.2.1 Corticothérapie locale**

La corticothérapie locale est le traitement de la grande majorité des uvéites antérieures sous forme de collyre cortisoné et en cas d'inflammation sévère ou persistante d'injection sous conjonctivale de dexaméthasone, d'acétonide de triamcinolone ou de bétaméthasone retard.

Dans le cadre des uvéites intermédiaires et postérieures ou des panuvéites non infectieuses, il est classique de considérer que la corticothérapie locorégionale est le traitement des formes unilatérales tandis que la corticothérapie systémique est privilégiée pour les formes bilatérales bien que d'autres facteurs interviennent dans le choix du traitement.

De plus, le traitement locorégional est parfois nécessaire en plus du traitement systémique pour permettre un meilleur contrôle de l'inflammation et de l'œdème maculaire. En effet, l'administration locorégionale de la corticothérapie permet d'obtenir des concentrations intra vitréennes plus élevées que la voie générale du fait du passage trans-scléral surajouté à la diffusion sérique.

Il existe plusieurs voies d'administration locorégionale :

- les injections péri oculaires : sous conjonctivale, sous ténonienne et péri bulbaire
- les injections intra-vitréennes
- les implants intra vitréens à libération prolongée

L'étude POINT est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique qui a comparé les injections de triamcinolone péri oculaires, les injections intra vitréennes de triamcinolone et les implants intra vitréens de dexaméthasone chez des patients présentant une uvéite avec œdème maculaire.<sup>40</sup> Les résultats sont parus en 2018. Cette étude montre une efficacité supérieure des injections et implants intra vitréens comparée aux injections péri-oculaires sur la diminution de l'œdème maculaire mesuré à l'OCT à 8 semaines et l'amélioration de l'acuité visuelle. En revanche, les patients traités par injections ou implants intra vitréens avaient une élévation plus importante de la pression intra-oculaire. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité

et de tolérance entre le groupe traité par injection intra vitrénne de triamcinolone et le groupe traité par implant intra vitrén de dexaméthasone.

### 3.2.2 Corticothérapie systémique

L'uvéite postérieure ou la panuvéite non infectieuse sévère *a fortiori* bilatérale constituent les indications classiques d'une corticothérapie systémique. En cas de signes de gravité, des bolus intraveineux de méthylprednisolone sont fréquemment réalisés pendant trois jours avant relai par corticothérapie orale à la posologie de 0.5 à 1mg/kg d'équivalent prednisone. Cette posologie sera maintenue pendant 3 à 6 semaines avant décroissance progressive par paliers guidée par la sévérité de l'atteinte, la rapidité de la réponse, les éventuels rebonds inflammatoires.

En l'absence de réponse à forte posologie (> 30mg/jour) l'uvéite est dite corticorésistante.

En cas de récurrence à la décroissance de la corticothérapie avec impossibilité de diminuer en deçà de 10mg/jour, l'uvéite est dite corticodépendante.

L'étude MUST (Multicenter Uveitis Steroids Treatment) est une étude contrôlée, randomisée, multicentrique menée entre 2005 et 2008, qui a comparé la corticothérapie systémique (associée à un immunosuppresseur si indiqué) à l'implant d'acétonide de fluocinolone pour le traitement des uvéites intermédiaires, postérieures ou panuvéites non infectieuses actives ou récemment actives.<sup>41</sup> Le critère de jugement principal était l'acuité visuelle à 24 mois. L'étude a inclus 255 patients (479 yeux). A 24 mois, il y avait une amélioration de l'acuité visuelle dans les deux groupes sans différence significative entre les groupes. Le contrôle de l'inflammation était plus fréquent et plus rapide dans le groupe implant. Il n'y avait pas de différence concernant le contrôle de l'œdème maculaire à 24 mois entre les groupes. La différence sur les scores de qualité de vie à 24 mois étaient minimales entre des deux groupes. Les complications ophtalmologiques de l'uvéite ou du traitement (cataracte, glaucome...) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe implant. La corticothérapie systémique, du fait de l'emploi fréquent d'un immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique, était associée à très peu d'effets secondaires.

Le suivi prolongé à 54 mois confirmait les résultats de l'étude principale à 24 mois en termes d'efficacité et de tolérance.<sup>42</sup> En considérant les effets secondaires et le rapport coût-efficacité, les auteurs recommandent plutôt le traitement systémique pour les atteintes bilatérales et proposent le traitement par implant intra vitrén en cas d'atteinte unilatérale, d'échec ou de contre-indication au traitement systémique.

L'analyse à 7 ans, non prévue dans l'étude initiale, montre une meilleure acuité visuelle dans le groupe traitement systémique mais l'interprétation de ce résultat est limitée par le nombre de perdus de vue.<sup>43</sup>

A noter qu'en France, l'implant d'acétonide de fluocinolone n'a pas d'AMM et c'est l'implant de dexaméthasone qui est disponible. Celui-ci a une action moins prolongée mais une efficacité similaire en termes de prévention des récurrences, de contrôle de l'inflammation et d'amélioration de l'acuité visuelle avec un risque moindre de glaucome et de cataracte.<sup>44</sup>

Le choix d'un traitement local ou systémique doit donc prendre en compte les caractéristiques de l'uvéite (sévérité, uni ou bilatéralité...), l'existence ou non d'une atteinte extra ophtalmologique qui nécessiterait un traitement systémique, la réponse aux traitements antérieurs, le profil de tolérance des différents traitements, les contre-indications et la préférence du patient.

### **3.3 Principaux immunosuppresseurs conventionnels**

Le seul immunosuppresseur ayant une AMM pour le traitement des uvéites non infectieuses est la ciclosporine mais ses effets indésirables en limitent l'utilisation. Ainsi, les immunosuppresseurs les plus utilisés sont les anti-métabolites : mycophénolate mofétil, méthotrexate, azathioprine.

Dans notre étude, nous avons inclus les patients traités par methotrexate ou mycophénolate mofétil. Nous allons donc nous focaliser sur ces deux traitements.

#### **3.3.1 Mycophénolate mofétil**

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue d'un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui participe à la synthèse de la guanosine monophosphate nécessaire à la synthèse de l'ADN et de l'ARN des cellules à prolifération rapide telle que les lymphocytes B et T.

Il est utilisé à la posologie de 2 à 3 grammes par jour, en deux prises, per os.

L'étude rétrospective de Galor et al a comparé les différents antimétabolites comme traitement d'épargne cortisonique chez 257 patients (129 sous mycophénolate mofétil, 90 sous methotrexate et 38 sous azathioprine) présentant une pathologie inflammatoire ophtalmologique (60% d'uvéites).<sup>45</sup> Le mycophénolate permettait un contrôle de l'inflammation et la diminution de la posologie de la corticothérapie en deçà de 10mg/jour chez 70% des patients à 6 mois versus 58% pour l'azathioprine et 42% pour le methotrexate. Le délai médian d'efficacité était de 4 mois pour le mycophénolate, 4,8 mois pour l'azathioprine et 6,5 mois pour le methotrexate. Le taux d'effets indésirables avec le mycophénolate était faible 0,18 patient-année, de même pour le methotrexate 0,14 patient-année et significativement supérieur avec l'azathioprine 0,29 patient-année conduisant à plus d'arrêts de traitement.

Dans l'étude rétrospective de Daniel et al, menée chez un sous-groupe de 94 patients de la cohorte SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye disease), le mycophénolate mofétil permettait un contrôle de l'inflammation et une épargne cortisonique ( $\leq 10\text{mg/jour}$ ) chez 43,8% des patients ayant une uvéite postérieure ou une panuvéite à 6 mois et dans 64,1% des cas à un an.<sup>46</sup>

En cas d'échec ou d'intolérance au methotrexate, une étude rétrospective a montré un taux de réponse au mycophénolate mofétil en 2<sup>ème</sup> ligne dans 55% toutes causes d'inflammation intra-oculaire confondues (uvéites et sclérites). Si l'on considère uniquement les patients ayant des uvéites intermédiaire, postérieure ou panuvéite le taux de réponse en 2<sup>ème</sup> ligne était de 62% .<sup>47</sup>

### 3.3.2 Méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue des folates qui inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme qui réduit la dihydrofolate en tétrahydrofolate et dont l'activité enzymatique est couplée à celle de la thymidilate synthetase nécessaire à la biosynthèse de thymine. Le méthotrexate inhibe également la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase qui intervient dans la biosynthèse des bases puriques. En conséquence, le méthotrexate entrave donc la synthèse et la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.

Il est prescrit habituellement à la posologie de 0,3mg/kg par semaine par voie orale ou sous-cutanée. La voie sous-cutanée permet une meilleure absorption et donc une meilleure biodisponibilité.

Dans la série de Galor et al, citée plus haut, le methotrexate permettait un contrôle de l'inflammation et la diminution de la corticothérapie en deçà de 10mg par jour à 6 mois dans 42% des cas.<sup>45</sup> L'étude de Gangaputra et al, menée à partir de la cohorte SITE, chez 82 patients traités par méthotrexate pour une uvéite postérieure ou une panuvéite (étiologies non précisées) retrouvait un contrôle de l'inflammation associée à une épargne cortisonique ( $\leq 10\text{mg/jour}$ ) chez 20,7% des patients à 6 mois et 39,1% à 1 an.<sup>48</sup> Ces résultats sont en faveur d'une efficacité modérée et différée du méthotrexate avec cependant de nombreuses limites dans cette étude rétrospective et notamment des posologies très variables de méthotrexate (mais souvent faibles  $\leq 12,5\text{mg/semaine}$  dans la moitié des cas).

Rathinam et al ont mené, en Inde, un essai contrôlé randomisé comparant le méthotrexate (25mg per os) et le mycophénolate mofétil (1g deux fois par jour per os) chez 80 patients ayant une uvéite intermédiaire, postérieure ou une panuvéite et nécessitant un traitement d'épargne cortisonique.<sup>49</sup> Cette étude n'a pas montré de différence significative en termes de contrôle de l'inflammation et d'épargne cortisonique à 6 mois entre les deux traitements (69% dans le groupe méthotrexate versus 47% dans le groupe mycophénolate mofétil  $p = 0,09$ ). Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'effets secondaires.

### 3.4 Anti-TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro inflammatoire découverte en 1975.

Elle est produite principalement par les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Elle joue un rôle central dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires. Le TNF $\alpha$  stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation, l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales et induit la sécrétion d'autres cytokines pro inflammatoires et de monoxyde d'azote par les macrophages. Il joue également un rôle dans l'homéostasie tissulaire.

Son taux est élevé dans le sérum et dans l'humeur aqueuse des patients présentant une uvéite inflammatoire.<sup>50</sup>

Il a été montré à partir de modèles animaux que le TNF  $\alpha$  jouaient un rôle dans l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne.<sup>51</sup> De plus, la neutralisation du TNF $\alpha$  dans

les modèles d'uvéites auto-immunes expérimentales diminuent l'activation macrophagique et la production de NO et permet ainsi de réduire les lésions rétinienne. Enfin, des études cliniques ont montré que le TNF $\alpha$  entraînait une augmentation du taux de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et participait donc à la formation de l'œdème maculaire et à la néovascularisation choroïdienne.<sup>52</sup>

Parmi les cinq anti-TNF $\alpha$  disponibles sur le marché, les deux plus utilisés pour le traitement des uvéites non infectieuses sont en premier lieu l'adalimumab et dans une moindre mesure l'infliximab. Le certolizumab pegol et le golimumab sont peu utilisés. La prescription d'etanercept n'est pas recommandée dans cette indication en raison de sa mauvaise pénétration intra-oculaire et de son manque d'efficacité. De plus, des cas d'uvéites, ont été décrits sous anti TNF $\alpha$  et notamment sous etanercept.<sup>53</sup>

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le TNF $\alpha$ . Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2016 suite aux résultats des essais VISUAL 1 et 2 dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

Il est administré par voie sous-cutanée : 2 injections initiales de 40 mg à la semaine 0 puis 40mg tous les 15 jours à partir de la semaine 1.

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de l'adalimumab dans le traitement de l'uvéite non infectieuse principalement, avant les essais VISUAL, des case reports, des études rétrospectives ou des études ouvertes. Dans une étude pilote, prospective, ouverte, menée chez 19 patients présentant une uvéite réfractaire, l'adalimumab permettait un contrôle de l'inflammation chez 65% des patients à un an et une disparition de l'œdème maculaire cystoïde pour 55% des yeux atteints à un an.<sup>54</sup> Dans une autre étude prospective ouverte, 68% des 31 patients inclus étaient répondeurs à 10 semaines mais seulement 39% avait une réponse persistante à 50 semaines.<sup>55</sup> Une étude rétrospective multicentrique menée chez 131 patients présentant une uvéite non infectieuse réfractaire a montré une diminution de l'inflammation antérieure et vitréenne, une diminution de l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle après un traitement de 6 mois par adalimumab.<sup>56</sup>

Les principales caractéristiques et résultats des essais VISUAL 1 et 2 sont présentés dans le tableau 8.

L'essai VISUAL 1 est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo qui a été étudié l'efficacité de l'adalimumab chez des patients présentant une uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure ou une panuvéite, active malgré une corticothérapie comprise entre 10 et 60 mg par jour depuis plus de deux semaines<sup>57</sup>.

Les auteurs concluent à un contrôle précoce et prolongé de l'inflammation sous adalimumab malgré l'arrêt de la corticothérapie avec significativement moins de rechutes et une augmentation de 50% du délai médian avant rechute.

Cependant, il est important de noter que la résistance à une corticothérapie entre 10 et 60 mg par jour depuis plus de 2 semaines ne correspond pas à la définition classique de la corticorésistance et que le schéma de décroissance et d'arrêt de la corticothérapie est beaucoup plus rapide que ce qui est couramment recommandé et pratiqué.

Contrairement à l'essai VISUAL 1 mené chez des patients ayant une uvéite active, l'essai VISUAL 2 s'intéressait à des patients ayant une uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite non infectieuse, inactive, contrôlée par 10 à 35 mg de prednisone.<sup>58</sup> Il s'agissait donc de comparer l'efficacité de l'adalimumab à un placebo chez des patients ayant une uvéite corticodépendante. D'après cet essai, l'adalimumab semble être un traitement d'épargne cortisonique efficace et bien toléré.

Une extension en ouvert des essais VISUAL 1 et 2 a été menée avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prolongé par adalimumab. Les résultats à la 78<sup>ème</sup> semaine de cet essai VISUAL 3 ont été publiés en 2018.<sup>59</sup> Sur les 371 patients inclus dans l'analyse, 65% avait une uvéite active et 35% une uvéite inactive. Parmi les patients ayant une uvéite active, 60% avaient une uvéite quiescente à la 78<sup>ème</sup> semaine dont 66% sans corticoïdes. Parmi les patients ayant une uvéite inactive à l'inclusion, 74% avaient une uvéite quiescente à la 78<sup>ème</sup> semaine dont 93% sans corticoïdes. Le profil de tolérance était similaire à celui des essais VISUAL 1 et 2.

Essai	<b>VISUAL 1</b> <i>Jaffe et al, NEJM 2016</i>	<b>VISUAL 2</b> <i>Nguyen et al, Lancet 2016</i>
Design	Essai de phase 3 Multicentrique, contrôlé, randomisé en double aveugle	Essai de phase 3 Multicentrique, contrôlé, randomisé en double aveugle
Type d'uvéïte	Uvéïte non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéïte, <b>active</b> malgré corticothérapie (10 à 60 mg/j) depuis > 2 semaines	Uvéïte non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéïte, <b>inactive</b> , contrôlée par 10 à 35 mg de prednisone
Traitement	Adalimumab : 80mg S0 puis 40mg toutes les 2 semaines à partir de S1	Adalimumab : 80mg S0 puis 40mg toutes les 2 semaines à partir de S1
Comparaison	Placébo	Placébo
Corticothérapie associée	60mg/j jusqu'à S2 puis décroissance progressive avec arrêt à S15	Décroissance à partir de S2 et arrêt à S19
Durée de l'essai	80 semaines au maximum ou jusqu'à la survenue de 138 rechutes	80 semaines au maximum ou jusqu'à la survenue de 96 rechutes
Nombre de patients	110 dans le bras adalimumab et 107 patients dans le bras placébo	115 patients dans le bras adalimumab et 114 dans le bras placébo
Critère de jugement principal	Délai jusqu'à la rechute	Délai jusqu'à la rechute
Résultats	Délai médian avant rechute : 24 semaines dans le bras adalimumab <i>versus</i> 13 semaines dans le bras placébo (p<0.001) 60 rechutes (54,5% des patients) dans le groupe adalimumab <i>versus</i> 84 rechutes (78,5% des patients) dans le groupe placébo (p<0.001)	Délai médian avant rechute : > 18 mois dans le groupe adalimumab <i>versus</i> 8.3 mois dans le groupe placébo (p=0.004) 45 rechutes (39%) dans le groupe adalimumab <i>versus</i> 61 rechutes (55% des patients) dans le groupe placébo
Tolérance	Effets secondaires : 1052.4 dans le groupe adalimumab <i>versus</i> 971.7 dans le groupe placébo pour 100 patients- année Effets secondaires graves : 28.8 dans le groupe adalimumab <i>versus</i> 13.6 dans le groupe placébo pour 100 patients-année	Pas de différence significative d'incidence d'effets secondaires et d'effets secondaires graves entre les deux groupes

**Tableau 8 : Essais VISUAL 1 et 2**

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique dirigé contre les formes solubles et transmembranaires du TNF $\alpha$ . Il est prescrit hors AMM à la posologie de 5mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 6 à 8 semaines. L'infliximab a un profil d'efficacité et de tolérance assez proche de celui de l'adalimumab dans la prise en charge des uvéites non infectieuses. Dans l'étude rétrospective du réseau français des uvéites menée chez 160 patients ayant une uvéite non infectieuse réfractaire à au moins un immunosuppresseur traitée par infliximab ou adalimumab, le taux de réponse à 6 mois était de 87% et de 93% à un an sans différence d'efficacité et de tolérance entre les deux traitements.<sup>60</sup> Dans une étude plus récente, rétrospective également, Fabiani et al ont mis en évidence une efficacité similaire de l'infliximab et l'adalimumab sur la diminution des rechutes mais une supériorité de l'infliximab sur le contrôle de l'œdème maculaire et l'épargne cortisonique.<sup>61</sup>

Un groupe d'experts de l'American Uveitis Society a proposé après revue de la littérature des recommandations pour l'utilisations des anti-TNF $\alpha$ .<sup>62</sup>

Pour les manifestations ophtalmologiques de la maladie de Behçet, les anti-TNF $\alpha$  (infliximab ou adalimumab) peuvent être considérés en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> intention. En effet, plusieurs études rétrospectives ont montré l'efficacité des anti-TNF et notamment de l'infliximab, qui a été le plus étudié, sur l'uvéite associée à la maladie de Behçet.<sup>63</sup> 89% des 158 patients, issus de 14 études prospectives, ayant une uvéite postérieure réfractaire aux corticoïdes et immunosuppresseurs répondaient à l'infliximab dans la méta analyse de Arida et al.<sup>64</sup> Dans cette méta analyse, tous les patients traités par adalimumab répondaient au traitement mais ces résultats ne concernaient que 16 patients issus de case reports.

Ils recommandent l'infliximab ou l'adalimumab en 2<sup>nde</sup> ligne en cas d'échec du methotrexate pour le traitement de l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique.

L'infliximab ou l'adalimumab peuvent être utilisés en 2<sup>nde</sup> ligne dans les autres types d'uvéites après échec d'un 1<sup>er</sup> traitement immunomodulateur (antimétabolite, anticalcineurine...).

La réponse à l'infliximab et à l'adalimumab est le plus souvent rapide. Dans l'étude du réseau français des uvéites, le délai médian jusqu'à l'obtention d'une réponse complète était de 2 mois.<sup>60</sup> La durée de prescription des anti-TNF $\alpha$  n'est pas consensuelle mais le plus souvent prolongée. Après obtention d'une rémission prolongée et le sevrage de la corticothérapie, un espacement du traitement est proposé avant arrêt.

### 3.5 Stratégie thérapeutique

Dans une revue récente de la littérature, un groupe d'experts français a proposé l'arbre décisionnel ci-dessous pour le traitement des uvéites non infectieuses (Figure 12).<sup>39</sup>

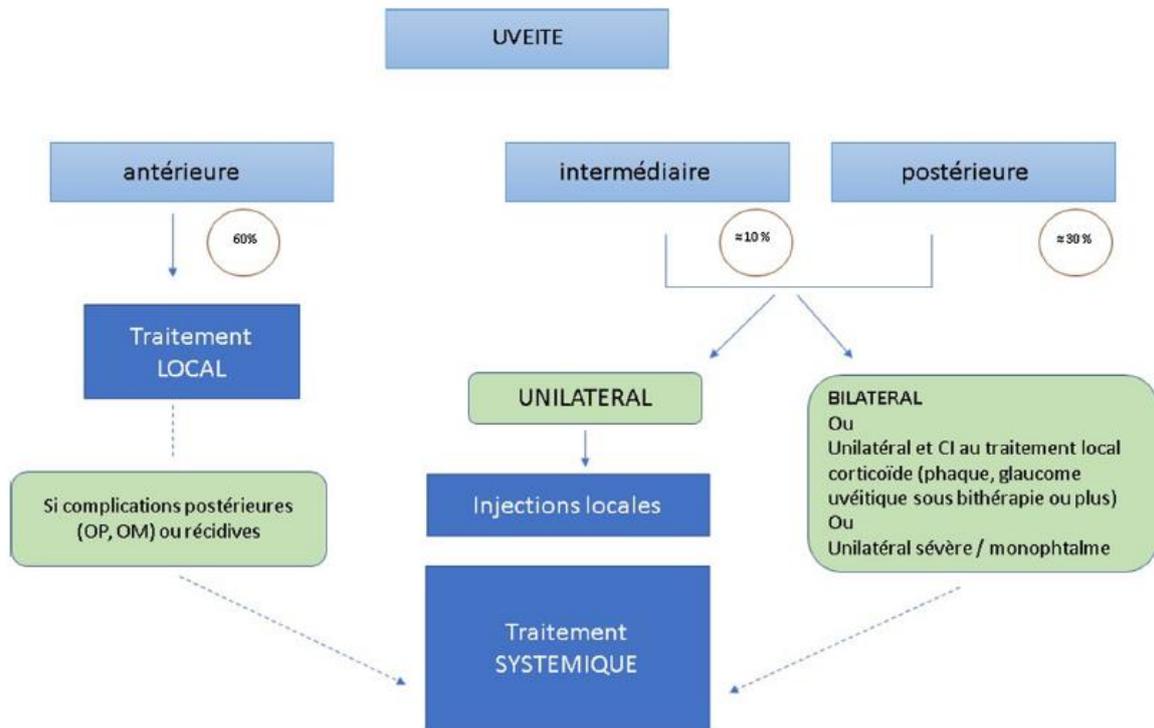


Figure 12 : Arbre décisionnel simplifié de prise en charge d'une uvéite non infectieuse

Cependant, comme rappelé précédemment, le choix d'un traitement local ou systémique pour une uvéite non infectieuse non antérieure ne dépend pas uniquement du caractère uni ou bilatéral. Il doit également prendre en compte l'étiologie, la sévérité, l'existence ou non d'une atteinte extra ophtalmologique qui nécessiterait un traitement systémique, les éventuelles contre-indications et les préférences du patient. De plus, l'association d'un traitement local et systémique est parfois nécessaire.

Le traitement systémique repose en 1<sup>ère</sup> intention sur la corticothérapie. Les traitements immunosuppresseurs conventionnels sont classiquement prescrits en 2<sup>ème</sup> intention et les biothérapies en 3<sup>ème</sup> intention.

Un groupe d'experts internationaux, le Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) international consensus group, s'est réuni en novembre 2016 lors d'une conférence de consensus qui a permis, à partir d'une revue systématique de la littérature, d'établir des recommandations sur le traitement des uvéites non infectieuses publiées en 2018.<sup>65</sup> Ils se sont intéressés aux traitements systémiques en dehors de la corticothérapie. Leurs recommandations s'articulent en trois parties : une 1<sup>ère</sup> partie sur le moment optimal pour l'escalade thérapeutique, une seconde partie sur le choix du traitement immunomodulateur et enfin une 3<sup>ème</sup> partie sur la prise en charge multidisciplinaire.

Les indications d'un traitement systémique non stéroïdien sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 9). Elles peuvent être liées au type d'uvéite et notamment à la sévérité de l'atteinte mais également à des questions de thérapeutique (corticorésistance, corticodépendance, intolérance, épargne cortisonique...).

Oculaire et anatomique	Uvéite aiguë menaçant le pronostic visuel Inflammation persistante chronique Détachement rétinien exsudatif Atteinte postérieure et maculaire Uvéite bilatérale menaçant le pronostic visuel
Thérapeutique	Echec d'un traitement corticoïde local Corticorésistance Corticodépendance Intolérance à la corticothérapie Nécessité d'épargne cortisonique
Sévérité	Acuité visuelle < 20/100 Augmentation Haze vitréen ≥ 2+ Récidive d'œdème maculaire cystoïde Altération de la qualité de vie

**Tableau 9 : Indications d'un traitement systémique non stéroïdien**

De plus, l'approche thérapeutique peut varier en fonction de l'étiologie. Ainsi, les recommandations spécifiques de prise en charge des principales uvéites selon leur étiologie sont présentées ci-dessous.<sup>39</sup>

L'EULAR a formulé de nouvelles recommandations pour la prise en charge de la maladie de Behçet en 2018.<sup>66</sup> L'uvéite postérieure ou la panuvéite de la maladie de Behçet doit être traitée par immunosuppresseur d'emblée : azathioprine, ciclosporine, interféron  $\alpha$  ou anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$ . Les glucocorticoïdes ne doivent pas être utilisés en monothérapie. En cas d'atteinte sévère menaçant le pronostic visuel (neuropathie optique sévère, ischémie ou menace maculaire) ou de récurrence, le patient doit être traité par corticothérapie à forte dose associée à l'infliximab ou à l'interféron  $\alpha$ . Le choix dépendra de la susceptibilité aux infections et notamment du risque de tuberculose associé aux anti-TNF $\alpha$  ainsi que de la tolérance prévisible à l'interféron  $\alpha$ . La question de l'association ou non d'azathioprine ou de ciclosporine à l'anti-TNF $\alpha$  n'est pas tranchée. L'injection intravitréenne de glucocorticoïdes peut être utilisée en cas d'atteinte unilatérale en association au traitement systémique.

L'uvéite de la sarcoïdose est très corticosensible. La corticothérapie, locale en cas d'atteinte unilatérale ou générale en cas d'atteinte bilatérale et/ou sévère (notamment en cas de vascularite rétinienne), constitue donc la base du traitement. En cas de corticodépendance, d'effets secondaires ou de corticorésistance, le méthotrexate est l'immunosuppresseur conventionnel de choix. Les anti TNF $\alpha$  ont également fait la preuve de leur efficacité sur les uvéites postérieures réfractaires.<sup>67</sup>

La prise en charge de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada repose sur la corticothérapie. Un traitement immunosuppresseur est en général proposé en cas de rechute et fait appel au méthotrexate ou au mycophénolate mofétil sans différence d'efficacité entre les deux molécules.<sup>68</sup> Des séries de cas ont rapportés l'efficacité des anti-TNF $\alpha$ .

L'étude de Tomkins-Netzer et al a montré le bénéfice d'un recours précoce aux immunosuppresseurs en association avec la corticothérapie au cours de la chorioretinite de Birdshot.<sup>69</sup> Outre l'épargne cortisonique, cela permettait de maintenir une meilleure acuité visuelle et un meilleur champ visuel. L'immunosuppresseur de choix est le mycophénolate mofétil devant le méthotrexate et l'azathioprine. L'efficacité des anti-TNF $\alpha$  a été rapportée. Dans l'essai VISUAL 1, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe adalimumab et le groupe placebo dans le sous-groupe de patients présentant une maladie de Birdshot mais l'essai n'était pas désigné pour une étude en sous-groupe.

Le traitement de la choroïdite serpiginieuse repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs. Les anti-TNF $\alpha$  ne peuvent être utilisés que dans des cas typiques et après avoir éliminé formellement une tuberculose.

## **4. Évolution**

### **4.1 Facteurs pronostiques**

Quelle que soit l'étiologie de l'uvéite le pronostic visuel est lié à l'atteinte maculaire, rétinienne ou à l'existence d'une neuropathie optique.

Il dépend également de la durée d'inflammation et donc de la précocité d'un traitement adapté permettant le contrôle de l'inflammation intra oculaire.

Il est donc primordial que les patients soient pris en charge précocement, dans un centre adapté et par une équipe pluridisciplinaire pour bénéficier du traitement anti-inflammatoire qui aura les meilleures chances de contrôler rapidement et durablement l'inflammation intra-oculaire.

### **4.2 Existe-t-il des facteurs prédictifs de réponse au traitement ?**

Il n'existe aucune étude qui se soit intéressée spécifiquement aux facteurs prédictifs de réponse ou d'échec au traitement immunosuppresseur proposé pour le traitement des uvéites inflammatoires non antérieures.

L'objectif de cette étude est donc de rechercher des facteurs de risque d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel par méthotrexate ou mycophénolate mofétil.

# TRAVAIL DE RECHERCHE

## 1. Résumé en français

**Objectif :** Chez les patients atteints d'uvéite non antérieure et non infectieuse, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil sont les traitements d'épargne cortisonique les plus fréquemment utilisés. D'autres traitements tels que les anti-TNF $\alpha$  ont récemment été approuvés. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs d'échec du méthotrexate et du mycophénolate mofétil dans l'année suivant leur introduction.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patients traités par méthotrexate ou mycophénolate mofétil en raison d'une uvéite non antérieure et non infectieuse entre 2010 et 2018. Des données démographiques, thérapeutiques, immunologiques et ophtalmologique été collectées à l'introduction du traitement immunosuppresseur.

**Résultats :** 95 yeux ont été inclus dans l'étude, 60 yeux (63%) ont répondu au traitement tandis que 35 yeux (37%) étaient en échec de traitement à un an. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'échec du traitement étaient : l'atteinte postérieure (OR=6.49 ; 95% CI, 1.90-22.20) et l'épaisseur maculaire supérieure à 350 microns (OR=4.57 ; 95% CI, 1.53-13.65).

**Conclusion :** Les patients présentant une uvéite postérieure avec épaisseur maculaire supérieure à 350 microns sont à risque d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel par méthotrexate ou mycophénolate mofétil. Ceci doit faire discuter, chez ces patients, la prescription d'un anti-TNF $\alpha$  lorsqu'un traitement immunosuppresseur non stéroïdien est indiqué.

**Mots-clés :** uvéite non infectieuse, immunosuppresseur, facteur prédictif, échec thérapeutique.

## **2. Article**

L'article a été soumis à la revue Ocular Immunology and Inflammation.

# **Non-Infectious Uveitis: Predictive Factors of Methotrexate or Mycophenolate Mofetil Treatment Failure**

Hélène Noël<sup>1</sup> and Camille Prot-Leurent<sup>2</sup>, Sarra Gattoussi,<sup>1</sup> Judith Victor,<sup>2</sup> Jean-François Korobelnik,<sup>1</sup> Patrick Mercié,<sup>2</sup> Marie-Bénédicte Rougier<sup>1</sup> and Emmanuel Ribeiro<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Ophthalmology department, University hospital Pellegrin, Bordeaux, France*

*<sup>2</sup>Internal medicine department, University hospital Saint André, Bordeaux, France*

Hélène Noël<sup>1</sup> and Camille Prot-Leurent<sup>2</sup> contributed equally to this work.

Marie-Bénédicte Rougier<sup>1</sup> and Emmanuel Ribeiro<sup>2</sup> contributed equally to this work

## ABSTRACT

*Purpose:* Methotrexate and mycophenolate mofetil are the corticosteroid-sparing agents most currently prescribed in patients with non-infectious non-anterior uveitis. Recently other treatments such as anti-TNF $\alpha$  have been approved. The aim of this study is to identify the predictors of methotrexate and mycophenolate mofetil treatment failure within the year after their introduction.

*Methods:* This is a retrospective monocentric study including patients with non-anterior non-infectious uveitis treated with methotrexate or mycophenolate mofetil between 2010 and 2018. Demographic, therapeutic, immunological and ophthalmological data were collected at the introduction of immunosuppressive treatment.

*Results:* 95 eyes were included, 60 eyes (63%) responded to treatment while 35 eyes (37%) were considered as treatment failure. In multivariate analyses, the independent risk factors of failure one year after introducing immunosuppressive treatment were: posterior uveitis (OR=6.49 ; 95% CI, 1.90-22.20) and macular thickness over 350 microns (OR=4.57 ; 95% CI, 1.53-13.65).

*Conclusions:* Patients with posterior uveitis and macular thickness over 350 microns are most at risk of standard immunosuppressive treatment failure with methotrexate or mycophenolate mofetil. This should lead to discuss the prescription of anti-TNF $\alpha$  when a non-steroid systemic immunomodulatory treatment is required for these patients.

**Keywords:** Non-infectious uveitis, immunosuppressive agent, predictive factor, treatment failure.

## INTRODUCTION

Non-infectious uveitis is an intra ocular inflammation disorder which can be isolated or associated with various systemic inflammatory diseases. Its prevalence is around 121 cases in 100 000 persons in western countries.<sup>1</sup> It is a serious disease whose complications are responsible for about 5 to 10% of causes of blindness in these countries.<sup>2</sup> The visual prognostic partly depends on the duration of inflammation. Thus, it is important to begin without delay a treatment able to control rapidly and sustainably the ocular inflammation.

Corticosteroids are the mainstay of therapy. They are used in first line when a systemic treatment is required but their ocular and systemic adverse events restrict their long-term use. International recommendations have been published to guide the non-steroid treatment.<sup>3</sup> The main corticosteroid-sparing agents are immunosuppressive drugs such as antimetabolites: methotrexate and mycophenolate mofetil which are used in second line. Due to better understanding of the physiopathology of uveitis, other immunomodulatory treatments have been evaluated including biologic agents. The monoclonal antibody anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF $\alpha$ ), adalimumab, was approved for the treatment of active or inactive non-infectious uveitis.<sup>4,5</sup>

Biologics are usually used as third line treatment after failure or incomplete response to a standard immunosuppressive agent. However, to our knowledge, there is no study that has taken an interest in the predictors of response to the conventional immunosuppressive treatment.

We have conducted this study to determine the predictors of methotrexate and mycophenolate mofetil treatment failure in patients with non-infectious, non-anterior uveitis. The aim is to identify the patients who will not be responsive to standard immunosuppressive treatment that could be treated, in the future, with an anti-TNF $\alpha$  when a non-corticosteroid systemic immunomodulatory therapy is required.

## METHODS

### Study design

We conducted a retrospective, mono-centric study at the university hospital of Bordeaux. To create the sample, we retrospectively reviewed all the patients' medical records of the internal medicine department selected with the keyword "uveitis" on the software DxCare® from January 2010 to January 2018.

### Study population

Patients included were adult patients (aged 18 or over) diagnosed with non-infectious intermediate, posterior or pan-uveitis and requiring immunosuppressive therapy for ophthalmological involvement.

The immunosuppressive treatment could be given in first line (patients had never received prior systemic treatment) associated or not with systemic corticosteroid therapy. The indications of immunosuppressive treatment could be: uveitis severity, contraindication to corticoids or specific therapeutic guidelines (for Birdshot chorioretinopathy for example).

The immunosuppressive treatment could also be given in second line treatment (patients had been treated previously with systemic corticosteroid therapy alone or associated with other

conventional immunosuppressive treatment). The indications could be: corticoresistance, corticodependence, corticosteroid-sparing effect or intolerance to previous treatment.

We defined corticoresistance as a persistence of ocular inflammation while taking prednisone doses of 30mg/day or more and corticodependence as a uveitis flare after reduction of the oral corticosteroid dose to less than 10mg/day according to the Standardization of Uveitis Nomenclature definitions.<sup>6</sup>

The immunosuppressive agent must be either mycophenolate mofetil or methotrexate.

Patients must be followed jointly in the internal medicine and the ophthalmology departments at the university hospital of Bordeaux.

We excluded patient having isolated anterior uveitis, infectious uveitis, patient treated with immunosuppressive treatment for systemic indication, patients treated with other immunosuppressive treatment than mycophenolate mofetil or methotrexate, patients treated with anti-TNF alpha and patients lost to follow up or who stopped the treatment (noncompliance, side effects) before one year after the introduction of immunosuppressive treatment.

### **Data collection**

The data were collected retrospectively by the two main investigators in the patient's medical records.

At the time of immunosuppressive treatment introduction, we collected: demographic information, etiology of uveitis, comorbidities, treatment data (first or second-line treatment), indication, prescribed treatment, dose of prednisone and immunological data. We also collected ophthalmological data: anatomic location of uveitis, presence of optic disc edema, macular edema and severity, macular average thickness in the central 1000 microns diameter area measured by Cirrus® (Zeiss, Dublin, CA) Optical coherence tomography (OCT), hyalitis and severity, retinal vasculitis, choroidal granuloma. We reported if the patient had had local corticosteroids treatment within the year preceding the introduction of immunosuppressive treatment: intravitreal dexamethasone implants, triamcinolone intra-vitreous or sub-tenon injections.

We collected data one year after the introduction of immunosuppressive drug: treatment success or failure defined as persistence of ocular inflammation or relapse within the year (according to the ophthalmologist in charge of the patient). We also collected corticosteroid dosage.

### **Statistical analysis**

We used the software SAS (SAS Institute, Cary, NC, Version 9.4) for the description of our population's characteristics and for the univariate and multivariate analysis. In the univariate analysis, we compared categorical variables with  $\chi^2$  test of Pearson (or by Fisher's exact test if  $n < 5$ ) and continuous variables with t test of student. From the univariate analysis, the variables with a  $p < 0.2$  were put into a stepwise logistic regression model, which led to a final model keeping only the variables having a  $p < 0.05$  (threshold of significance). The estimate of association was expressed as odds ratio (OR) with corresponding confidence intervals of 95%.

## RESULTS

### Study population

We included in our study 95 eyes from 52 patients. Characteristics of included eyes are reported in table 1.

The average age was 49 +/- 14 years-old at diagnosis (range 19 to 83). We had a majority of caucasian patients. The etiologies of uveitis were mostly idiopathic uveitis (44%; n=42), Birdshot chorioretinopathy (19%; n=18) and sarcoidosis (17%; n=16).

We reported the involvement of extra ocular organs. It concerned 25 eyes from 14 patients suffering from systemic disease, most often sarcoidosis.

Concerning comorbidities, very few patients had autoimmune diseases but almost half of the patients smoked.

The immunosuppressive treatment was methotrexate in 60% of cases (n=57) and mycophenolate mofetil for the remaining 40% (n=38). It was introduced as first line therapy in 24% of cases (n=23) and as second line treatment in 76% of cases (n=72).

The average delay between the diagnosis and the introduction of immunosuppressive agent was 35 months +/- 47, much longer when introduced as a second line treatment.

We observed a lymphopenia (<1500/mm<sup>3</sup>) in 33.3% of cases. In almost half the cases, immunophenotyping of lymphocytes was done before introducing immunosuppressive therapy. The average percentage of CD4 T cells was 44% +/- 10 with a ratio CD4/CD8 of 2.16 +/- 0.99 on average.

### Ophthalmological data

Concerning ophthalmological data, we had 54 eyes (57%) with posterior uveitis and 39 eyes (41%) with panuveitis.

We reported hyalitis in 56 eyes (59%), optic disc edema in 36 eyes (38%) and macular edema in 48 eyes (51%). The average macular thickness in the central 1000 microns diameter area was 346 +/- 160 microns (range 170 to 1243). The macular thickness was higher or equal to 350 microns in 28% of the cases. Twenty-one eyes (22%) received local treatment within the year preceding the immunosuppressive treatment.

One year after the introduction of immunosuppressive treatment, 60 eyes (63%) responded to treatment, while 35 eyes (37%) were considered as treatment failure. The corticosteroid dosage was less than 10mg in 90% of cases (n=84).

Table 2 shows the characteristics of eyes according to the response to treatment.

TABLE 1. Characteristics of included eyes.

Characteristic	Eyes (n= 95)
<b>Demographic data</b>	
<b>Sex</b>	
Men n (%)	41 (43)
Women n (%)	54 (57)
Age mean +/- deviation	49 +/- 14 (19-83)
<b>Ethnicity</b>	
Caucasian n (%)	80 (84)
African n (%)	1 (1)
North African n (%)	14 (15)
<b>Etiologies</b>	
Idiopathic n (%)	42 (44)
Birdshot chorioretinopathy n (%)	18 (19)
Sarcoidosis n (%)	16 (17)
Vogt-Koyanagi-Harada disease n (%)	5 (5.5)
Serpiginous choroidopathy n (%)	5 (5.5)
Spondyloarthropathy n (%)	3 (3)
Behçet disease n (%)	2 (2)
Autoimmune retinopathy n (%)	2 (2)
Chronic inflammatory bowel disease n (%)	2 (2)
<b>Extra ocular organ involvement (n=25)</b>	
Nodes n	14
Lung n	7
Skin n	4
Gastrointestinal tract n	4
Joint n	3
Neurological involvement n	2
Kidney n	2
Liver n	1
<b>Comorbidities</b>	
Autoimmune disease n (%)	7 (7)
Smoking n (%)	49 (54)
<b>Treatment data</b>	
<b>Line and indication of treatment</b>	
<i>First-line treatment</i> n (%)	23 (24)
Uveitis severity n (%)	7 (30.5)
Contraindication to corticoids n (%)	10 (43.5)
Specific therapeutic guidelines n (%)	6 (26)
<i>Second-line treatment</i> n (%)	72 (76)
Corticoid dependence n (%)	19 (26)
Corticoid resistance n (%)	4 (6)
Corticosteroid-sparing effect n (%)	40 (56)
Intolerance to previous treatment n (%)	9 (12)
<b>Immunosuppressive agent</b>	
Methotrexate n (%)	57 (60)
Mycophenolate mofetil n (%)	38 (40)
<b>Duration of uveitis in months</b> mean +/- standard deviation	35 +/- 47 (0-180)
First-line treatment (n=23)	4.9 (0-18)
Second-line treatment (n=72)	44.7 (3-180)
<b>Dose of prednisone for patients in 2<sup>nd</sup> line (n=72)</b>	
< 5mg n (%)	28 (39)
5-10 mg n (%)	11 (15.5)
11-20 mg n (%)	21 (29)
> 20 mg n (%)	11(15.5)
NC	1 (1)
<b>Immunological data</b>	
Lymphocytes/mm <sup>3</sup> mean +/- standard deviation (n=78)	2001 +/- 236 (540-4259)
Percentage of CD4 mean +/- standard deviation (n=41)	44 +/- 10 (25-61)
CD4/CD8 ratio mean +/- standard deviation (n=41)	2.16 +/- 0.99 (0.5-4.2)

<b>Ophthalmological data</b>	
Right eye n (%)	48 (51)
Left eye n (%)	47 (49)
<b>Anatomic location of uveitis</b>	
Intermediate n (%)	2 (2)
Posterior n (%)	54 (57)
Panuveitis n (%)	39 (41)
<b>Optic disc edema n (%)</b>	36 (38)
<b>Macular edema n (%)</b>	48 (51)
Macular micro-cysts n (%)	10 (21)
Cystoid macular edema n (%)	18 (37)
Serous retinal detachment n (%)	20 (42)
<b>Macular average thickness, in microns mean +/- standard deviation</b>	346 +/- 160 (170-1243)
<b>Hyalitis n (%)</b>	56 (59)
Minimal n (%)	38 (68)
Moderate n (%)	16 (28)
Severe n (%)	2 (4)
<b>Retinal vasculitis n (%)</b>	37 (39)
<b>Choroidal granuloma n (%)</b>	39 (41)
<b>Exposure to local corticosteroids in the previous year n (%)</b>	21 (22)
<b><u>Data one year after the introduction of immunosuppressive treatment</u></b>	
<b>Response to treatment</b>	
Response to treatment n (%)	60 (63)
Treatment failure during the first year n (%)	35 (37)
<b>Corticosteroid dosage</b>	
< 5mg n (%)	42 (44.25)
5-10 mg n (%)	42 (44.25)
11-20 mg n (%)	8 (8.5)
> 20 mg n (%)	2 (2)
NC	1 (1)

TABLE 2. Characteristics of eyes according to the response to treatment.

Characteristic	Success (n=60)	Failure (n=35)
<b>Demographic data</b>		
<b>Sex</b>		
Men n (%)	24 (40)	17 (48.6)
Women n (%)	36 (60)	18 (51.4)
Age mean +/- deviation	48.45 +/- 13 (21-74)	49.31 +/- 16 (19-83)
<b>Ethnicity</b>		
Caucasian n (%)	46 (76.65)	34 (97.1)
African n (%)	1 (1.7)	0
North African n (%)	13 (21.65)	1 (2.9)
<b>Etiologies</b>		
Idiopathic n (%)	27 (45)	15 (42.85)
Birdshot chorioretinopathy n (%)	10 (16.7)	8 (22.85)
Sarcoidosis n (%)	14 (23.3)	2 (5.7)
Vogt-Koyanagi-Harada disease n (%)	3 (5)	2 (5.7)
Serpiginous choroidopathy n (%)	3 (5)	2 (5.7)
Spondyloarthritis n (%)	2 (3.3)	1 (2.9)
Behçet disease n (%)	0	2 (5.7)
Autoimmune retinopathy n (%)	0	2 (5.7)
Chronic inflammatory bowel disease n (%)	1 (1.7)	1 (2.9)
<b>Extra ocular organ involvement (n=25)</b>		
Nodes n	12	2
Lung n	5	2
Skin n	2	2
Gastrointestinal tract n	3	1
Joint n	2	1
Neurological involvement n	2	0
Kidney n	2	0
Liver n	1	0
<b>Comorbidities</b>		
Autoimmune disease n (%)	4 (6.7)	3 (8.6)
Smoking n (%)	32 (53.3)	17 (48.6)
<b>Treatment data</b>		
<b>Line and indication of treatment</b>		
<i>First-line treatment</i> n (%)	16 (26.7)	7 (20)
Uveitis severity n (%)	4 (25)	3 (43)
Contraindication to corticoids n (%)	8 (50)	2 (28.5)
Specific therapeutic guidelines n (%)	4 (25)	2 (28.5)
<i>Second-line treatment</i> n (%)	44 (73.3)	28 (80)
Corticodependence n (%)	11 (25)	8 (28.6)
Corticoresistance n (%)	3 (6.8)	1 (3.5)
Corticosteroid-sparing effect n (%)	26 (59.1)	14 (50)
Intolerance to previous treatment n (%)	4 (9.1)	5 (17.9)
<b>Immunosuppressive agent</b>		
Methotrexate n (%)	37 (61.7)	20 (57.1)
Mycophenolate mofetil n (%)	23 (38.3)	15 (42.9)
<b>Duration of uveitis in months mean +/- standard deviation</b>		
First-line treatment (n=23)	30.32 +/- 44 (0-180)	43.34 +/- 52 (1-168)
Second-line treatment (n=72)	3 (0-9)	9.29 (1-18)
	40.25 (6-180)	51.86 (3-168)
<b>Dose of prednisone for patients in 2<sup>nd</sup> line (n=72)</b>		
< 5mg n (%)	19 (43.2)	13 (46.4)
5-10 mg n (%)	3 (6.8)	4 (14.3)
11-20 mg n (%)	13 (29.5)	8 (28.6)
> 20 mg n (%)	9 (20.5)	2 (7.1)
NC	0	1 (3.6)
<b>Immunological data</b>		
Lymphocytes/mm <sup>3</sup> mean (n=78)	1709 (540-4259)	2299 (791-3912)
Percentage of CD4 mean (n=41)	41 (24.9-61)	51 (33-61)
CD4/CD8 ratio mean (n=41)	1.9 (0.5-4.2)	2.6 (1.2-4.2)

<b><u>Ophthalmological data</u></b>		
Right eye n (%)	29 (52)	19 (54)
Left eye n (%)	31 (48)	16 (46)
<b>Anatomic location of uveitis</b>		
Intermediate n (%)	0 (0)	2 (6)
Posterior n (%)	28 (47)	26 (74)
Panuveitis n (%)	32 (53)	7 (20)
<b>Optic disc edema n (%)</b>	24 (40)	12 (34)
<b>Macular edema n (%)</b>	23 (38)	25 (73)
Macular micro-cysts n (%)	6 (10)	4 (12)
Cystoid macular edema n (%)	6 (10)	12 (35)
Serous retinal detachment n (%)	11 (18)	9 (26)
<b>Macular average thickness, in microns mean +/- standard deviation</b>	352 +/- 482	633 +/- 490
<b>Hyalitis n (%)</b>	37 (62)	19 (56)
Minimal n (%)	26 (43)	12 (35)
Moderate n (%)	10 (17)	6 (18)
Severe n (%)	1 (2)	1 (3)
<b>Retinal vasculitis n (%)</b>	25 (42)	12 (34)
<b>Choroidal granuloma n (%)</b>	27 (45)	12 (34)
<b>Exposure to local corticosteroids in the previous year n (%)</b>	7 (12)	14 (40)
<b><u>Data one year after the introduction of immunosuppressive treatment</u></b>		
<b>Corticosteroid dosage</b>		
< 5mg n (%)	28 (47)	14 (40)
5-10 mg n (%)	29 (48)	13 (37)
11-20 mg n (%)	3 (5)	5 (14)
> 20 mg n (%)	0 (0)	2 (6)
NC	0 (0)	1 (3)

## Predictive factors of failure

In the univariate analysis, the predictive factors of failure identified were : the ethnicity (OR=0.10; 95% CI, 0.01-0.77), the anatomic location of uveitis (OR=3.30; 95% CI, 1.33-8.22), the presence of macular edema (OR=1.67; 95% CI, 1.17-2.39), the macular thickness with a cut off of 350 microns (OR=5.00; 95% CI, 1.82-13.76), the percentage of CD4 T cells (OR=1.15; 95% CI, 1.04-1.27), the CD4/CD8 ratio (OR=2.12; 95% CI, 1.001-4.49) and the exposure to local corticosteroids within a year before the introduction of immunosuppressive treatment (OR=5.05; 95% CI, 1.79-14.26) (Table 3, Figure 1). For ethnicity, being caucasian was associated with treatment failure. For anatomic location of uveitis, what stands out as a risk factor of treatment failure was posterior uveitis compared to other location (panuveitis and intermediate uveitis).

TABLE 3. Predictive factors of treatment failure in univariate analysis.

Predictor	OR	95% CI	<i>p</i>
Sex	0.71	(0.30 – 1.67)	0.42
Age	1.00	(0.97 - 1.03)	0.77
Ethnicity*	0.10	(0.01 – 0.77)	0.03
Etiology	1.10	(0.93 – 1.31)	0.27
Smoking	0.83	(0.35 – 1.96)	0.67
Treatment line	1.46	(0.53 – 3.98)	0.47
Indication of treatment (1st line)	0.63	(0.23 – 1.64)	0.35
Indication of treatment (2 <sup>nd</sup> line)	1.05	(0.66 – 1.68)	0.84
Immunosuppressive agent	1.21	(0.52 – 2.82)	0.66
Duration of uveitis	1.01	(1.00 - 1.01)	0.20
Dose of prednisone	0.81	(0.57 – 1.15)	0.24
Lymphocytes level	1.32	(0.46 - 3.74)	0.60
Percentage of CD4 T cells	1.15	(1.04 - 1.27)	<0.01
CD4/CD8 ratio	2.12	(1.001 – 4.49)	0.05
Anatomic location of uveitis**	3.30	(1.33 – 8.22)	0.01
Optic disc edema	0.78	(0.33 – 1.86)	0.58
Macular edema	1.67	(1.17 – 2.39)	<0.01
Macular thickness	5.00	(1.82 – 13.76)	<0.01
Hyalitis	0.96	(0.56 – 1.65)	0.89
Retinal vasculitis	0.73	(0.31 – 1.74)	0.48
Choroidal granuloma	0.64	(0.27 – 1.51)	0.31
Exposure to local corticosteroids	5.05	(1.78 – 14.26)	<0.01

\* non caucasian versus caucasian

\*\* posterior versus intermediate and panuveitis

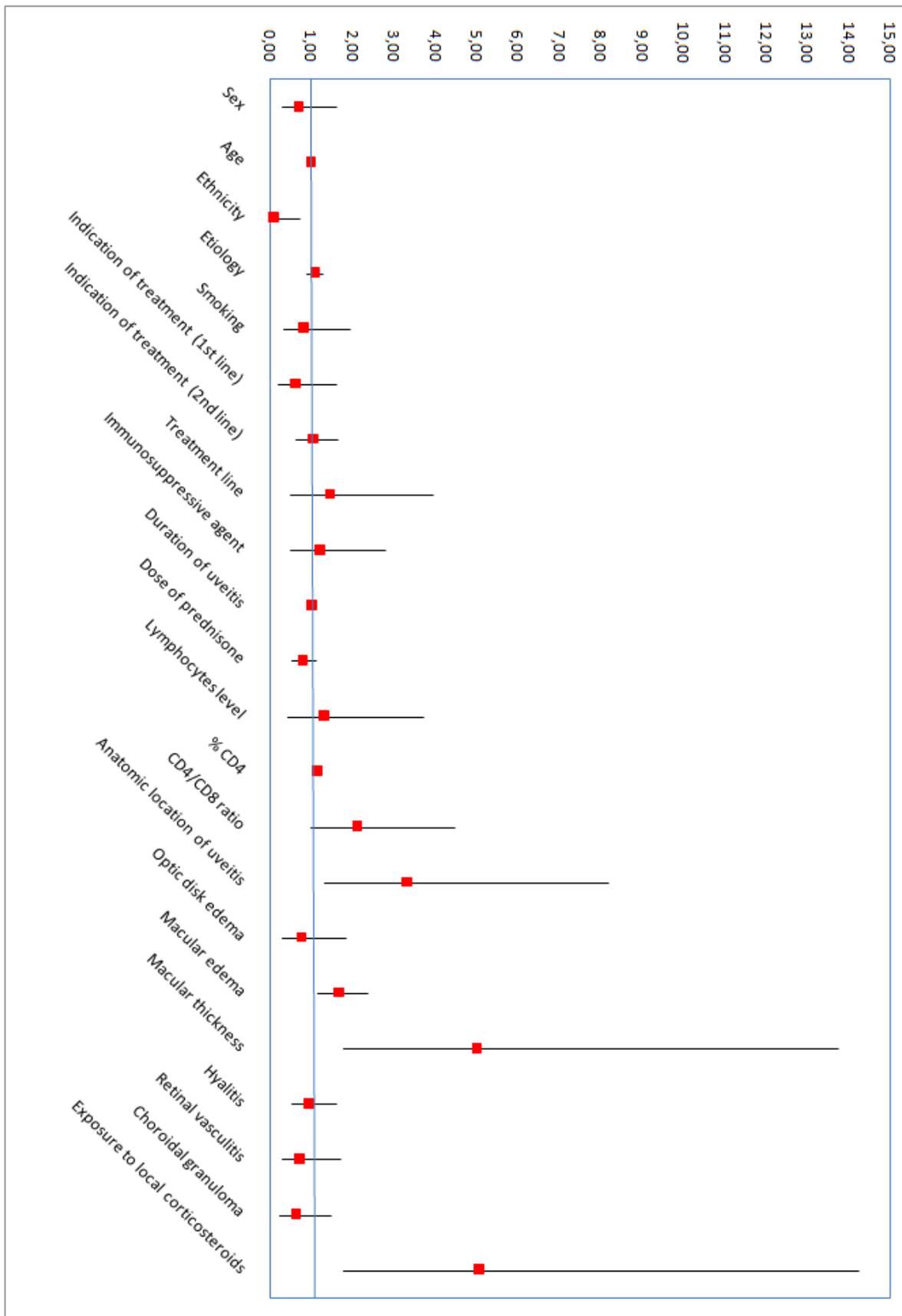


FIGURE 1. Odds ratio plot of predictive factors of treatment failure in univariate analysis.

In the multivariate analysis, the independent risk factors of failure one year after introducing immunosuppressive treatment were: posterior uveitis (OR=6.49; 95% CI, 1.90-22.20) and macular thickness higher or equal to 350 microns (OR=4.57; 95% CI, 1.53-13.65) (Table 4, Figure 2).

TABLE 4. Multivariate logistic regression model predicting treatment failure.

Predictor	OR	95% CI	<i>p</i>
Anatomic location of uveitis*	6.49	(1.90 – 22.20)	<0.01
Macular thickness	4.57	(1.53 – 13.65)	<0.01

\* posterior versus intermediate and panuveitis

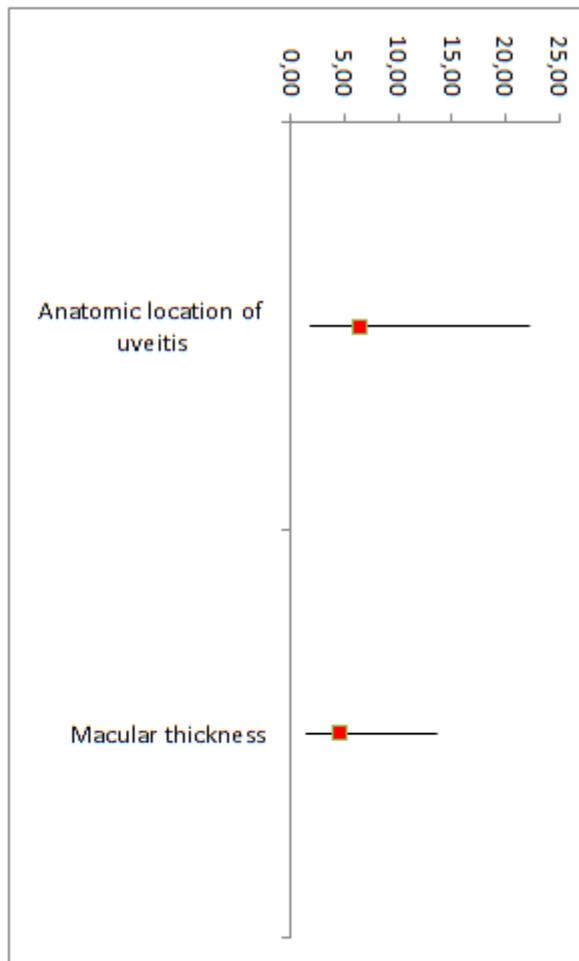


FIGURE 2. Odds ratio plot of predictive factors of treatment failure in multivariate analysis

## DISCUSSION

The strength of our study lies in its originality. Indeed, to our knowledge, it is the first study that has taken an interest in the predictive factors of conventional immunosuppressive treatment failure. Furthermore, it deals with a very demanding and practical question.

We found that macular thickness over 350 microns and posterior location of uveitis were significantly associated with methotrexate or mycophenolate mofetil treatment failure in patients with non-anterior, non-infectious uveitis.

Our population was made up of a majority of women (57%) with an average age of 49 years old, which is consistent with the epidemiology of non-infectious uveitis. Most uveitis were idiopathic (44%), 19% were due to Birdshot chorioretinopathy and 17% secondary to sarcoidosis. This is quite similar to the etiologies of uveitis in the VISUAL 1 and 2 trials except that we had fewer Vogt-Koyanagi-Harada diseases.<sup>4,5</sup> Our study included only 2 cases of intermediate uveitis likely because this location of inflammation is known to have a relatively good visual prognosis with no systemic treatment required.<sup>6</sup>

More than half the patients smoked. Smoking is known to be associated with non-infectious uveitis.<sup>7</sup> Furthermore, smokers with uveitis have an increased risk of inflammation recurrence.<sup>8</sup>

We had 51% eyes with macular edema. This is higher than in macular edema epidemiological studies because our sample consisted in most severe cases of non-anterior uveitis. In a recent literature review, macular edema was present in about 30% of intermediate, posterior and panuveitis.<sup>9</sup>

Almost 60% of the patients responded to methotrexate or mycophenolate mofetil which is comparable to other studies including the randomized control trial comparing methotrexate with mycophenolate mofetil.<sup>10</sup>

Our result is consistent with the fact that macular edema is known to be a factor of severity and poor visual prognosis, responsible for more than 25% of all long-term, moderate-to-severe vision loss.<sup>11</sup> Study on the outcome of patients included in the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial, found that macular edema was associated with worse visual acuity at presentation, worse outcome when it occurred during follow-up, and improvement in visual acuity when it was observed to resolve.<sup>12</sup>

Concerning prognosis, it has been demonstrated that non-anterior uveitis are associated with poor visual prognosis.<sup>11</sup> In the MUST trial, posterior location was associated with lower best corrected visual acuity at baseline compared with anterior, intermediate or panuveitis but anatomic location was not associated with difference in visual acuity outcome at 2 years.<sup>12</sup>

According to our study, patients having posterior uveitis and macular thickness over 350 microns are most at risk of standard immunosuppressive treatment failure. In this situation, an alternative treatment should be discussed.

The monoclonal antibody anti-tumor necrosis factor alpha, adalimumab, has been approved for the treatment of active or inactive non-infectious, non-anterior uveitis after the VISUAL 1 and 2 trials.<sup>4,5</sup> In VISUAL 1, almost half of the patients had macular edema but there was no analysis of the efficacy of adalimumab in this subgroup. Exploratory analysis showed that the result of percentage change in central retinal thickness favored adalimumab compared to

placebo. It also demonstrated that the risk of developing a macular edema was lower with adalimumab among patients without pre-existing macular edema.

Barry et al conducted a Cochrane Review of randomized controlled trials to assess the efficiency of anti-TNF $\alpha$  therapy in the treatment of uveitic macular edema.<sup>13</sup> Unfortunately, no trial was eligible for the review because there was no relevant randomized controlled trial. Indeed, there are only small retrospective or non-randomized controlled studies that suggest the efficiency of anti-TNF $\alpha$  for the treatment of uveitic macular edema in patients with Birdshot chorioretinopathy<sup>14</sup>, Behçet's disease<sup>15</sup> or non-infectious uveitis of various etiologies<sup>16</sup>. High-quality-randomized controlled trials are needed to provide a definitive conclusion and make recommendations.

Because of its retrospective design, results must be interpreted cautiously. Lacking immunological data make it difficult to interpret results about percentage of CD4 T cells and CD4/CD8 ratio. Furthermore, we did not choose the Standardization of Uveitis Nomenclature criteria<sup>17</sup> to collect ophthalmological data and to define treatment failure. Vitreous haze was not classified from 0 to 4+ as in the Nussenblatt scale,<sup>18</sup> but only in minimal, moderate or severe vitritis.

In the last expert recommendations for the use of anti-TNF $\alpha$  in patients with ocular inflammatory disorders, infliximab or adalimumab can be considered, except for Behçet's disease for patients who have failed conventional immunosuppressive therapies.<sup>19</sup> Our findings suggest that patients with macular thickening over 350 microns and posterior uveitis treated with methotrexate or mycophenolate mofetil are at high risk of relapse. They require a careful consideration. Although it is still unclear whether anti-TNF would confer benefit in the management of uveitic macular edema, it could be an alternative for these patients when a non-steroid immunomodulatory treatment is required, without assessing conventional immunosuppressive treatment effect.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thank V. Aurillac for statistical analysis.

## **FUNDING**

No external funding was obtained for this study.

## **DECLARATION OF INTEREST**

The authors report no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Thorne JE, Suhler E, Skup M, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(11):1237.
2. Dick AD, Tundia N, Sorg R, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*. 2016;123(3):655–662.
3. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2018;125(5):757–773.
4. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(10):932–943.
5. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, 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. *The Lancet*. 2016;388(10050):1183–1192.
6. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, Diehl N, Hodge D. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;144(6):812–817.
7. Yuen BG, Tham VM, Browne EN, et al. Association between Smoking and Uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1257–1261.
8. Galor A, Feuer W, Kempen JH, et al. Adverse effects of smoking on patients with ocular inflammation. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(7):848–853.
9. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2019;27(2):169–180.
10. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A Randomized Clinical Trial Comparing Methotrexate and Mycophenolate Mofetil for Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1863–1870.
11. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-Term Clinical Outcome and Causes of Vision Loss in Patients with Uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2387–2392.
12. Kempen JH, Van Natta ML, Altaweel MM, et al. Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(6):1133-1141.e9.
13. Barry RJ, Tallouzi MO, Bucknall N, et al. Anti-tumour necrosis factor biological therapies for the treatment of uveitic macular oedema (UMO) for non-infectious uveitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;
14. Steeples LR, Spry P, Lee RWJ, Carreño E. Adalimumab in refractory cystoid macular edema associated with birdshot chorioretinopathy. *International Ophthalmology*. 2018;38(3):1357–1362.
15. Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF- therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014;53(12):2223–2231.
16. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138(4):648–650.
17. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(3):509–516.
18. Madow B, Galor A, Feuer WJ, Altaweel MM, Davis JL. Validation of a photographic vitreous haze grading technique for clinical trials in uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;152(2):170-176.e1.
19. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology*. 2014;121(3):785-796.e3.

# DISCUSSION

## 1. Principaux résultats de l'étude

Chez les patients ayant une uvéite non infectieuse et non antérieure traitée par méthotrexate ou mycophénolate mofétil, les facteurs prédictifs d'échec du traitement sont l'atteinte postérieure et l'épaisseur maculaire supérieure ou égale à 350 microns.

L'épaisseur maculaire est corrélée à la présence d'un œdème maculaire qui est l'une des principales complications des uvéites. La présence d'un œdème maculaire est un facteur de sévérité de l'uvéite. Elle est responsable de la baisse d'acuité visuelle à long terme dans plus de 25% des cas tous types et causes d'uvéites confondus.<sup>70</sup> Dans l'étude MUST (Multicenter Uveitis Steroid Treatment), la présence d'un œdème maculaire au diagnostic était associée à une mauvaise acuité visuelle initiale et quand il survenait au cours de l'évolution à un mauvais pronostic visuel.<sup>71</sup>

Sur le plan thérapeutique, peu d'études se sont intéressées à l'efficacité du mycophénolate mofétil ou du méthotrexate en traitement de l'œdème maculaire. Dans l'essai randomisé comparant l'efficacité du méthotrexate et du mycophénolate mofétil pour le traitement des uvéites non infectieuses, la résolution de l'œdème maculaire était un critère de jugement secondaire.<sup>49</sup> A 6 mois, l'œdème maculaire avait régressé dans 54% des cas dans le groupe mycophénolate mofétil et dans 77% des cas dans le groupe méthotrexate (pas de différence significative entre les groupes). L'efficacité du mycophénolate mofétil comme traitement de l'œdème maculaire uvéitique a également été évaluée dans une étude rétrospective.<sup>72</sup> Le traitement permettait une régression complète de l'œdème maculaire cystoïde dans 50% des cas. En revanche, dans le groupe sans œdème maculaire à la mise sous mycophénolate mofétil, un tiers des patients développaient un œdème maculaire sous traitement.

Le traitement immunosuppresseur conventionnel par méthotrexate ou mycophénolate mofétil ne permet donc pas toujours la résolution de l'œdème maculaire uvéitique.

Concernant le type d'uvéite, les uvéites non antérieures sont associées à un plus mauvais pronostic visuel que les uvéites antérieures.<sup>70</sup> En revanche, aucune étude à notre connaissance, n'a montré un plus mauvais pronostic en cas d'uvéite postérieure par rapport aux pan uvéites.

L'étiologie n'était pas un facteur prédictif d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel. La maladie de Behçet, qui est l'une des causes d'uvéites les plus sévères, n'a pas été identifiée comme un facteur prédictif d'échec. Cependant, seulement deux yeux étaient atteints d'uvéite en lien avec une maladie de Behçet. En effet, les traitements immunosuppresseurs recommandés en première intention dans ce cas sont l'azathioprine, la ciclosporine, l'interféron alpha ou les anti-TNF $\alpha$  et non le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil.<sup>66</sup> Nous avons choisi d'exclure les quelques patients traités par azathioprine (le plus souvent pour une maladie de Behçet ou une choréïdite serpiginieuse) pour plus d'homogénéité.

La ligne de traitement et l'indication de mise sous immunosuppresseur n'étaient pas non plus prédictives de l'échec du traitement.

Bien que l'inflammation chronique puisse entraîner des séquelles irréversibles,<sup>71</sup> le délai entre le diagnostic et l'introduction du traitement immunosuppresseur n'était pas prédictif d'échec

du traitement. Cependant, la plupart des patients avaient reçu un traitement par corticoïdes par voie locale ou générale avant la mise sous immunosuppresseur.

Sur le plan immunologique, le pourcentage de CD4 et le ratio CD4/CD8 à la mise sous méthotrexate ou mycophénolate mofétil n'avaient pas d'incidence sur la réponse au traitement. Nous avons cependant beaucoup de données manquantes. De plus, le résultat de l'immunophénotypage est biaisé par une éventuelle corticothérapie systémique préalable.

## **2. Forces et limites de l'étude**

La principale force de notre étude est son originalité. En effet, c'est à notre connaissance, la première étude qui s'intéresse aux facteurs prédictifs d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel. Il s'agit d'une problématique fréquemment rencontrée en pratique clinique.

Les caractéristiques de la population (sexe, âge, étiologies) sont concordantes avec les données de la littérature. Le pourcentage d'œdème maculaire (51%) était en revanche plus élevé que dans les études épidémiologiques car nous avons inclus les yeux atteints d'uvéïte non antérieure sévère nécessitant un traitement immunosuppresseur. Dans une revue récente de la littérature, un œdème maculaire était présent dans environ 30% des cas d'uvéïte, intermédiaire, postérieure ou panuvéïte.<sup>73</sup>

Comme c'est le cas dans la plupart des études sur les uvéïtes, la population était hétérogène avec un nombre important d'étiologies différentes.

Le taux de réponse au traitement (60%) était comparable à celui d'autres études.<sup>49</sup>

Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, les résultats doivent être interprétés prudemment.

Le traitement immunosuppresseur et particulièrement le méthotrexate était prescrit à des posologies différentes d'un patient à l'autre. En absence d'optimisation de la prescription, le taux d'échec du méthotrexate a pu être surestimé. De plus, la dose de prednisone était également variable d'un patient à l'autre. Cependant, la posologie de corticoïdes n'impactait pas la réponse au traitement en analyse uni puis multivariée.

L'observance a été difficile à apprécier rétrospectivement.

Enfin, nous n'avons pas choisi les critères standardisés du SUN pour définir l'échec du traitement.<sup>2</sup> L'évaluation de la réponse au traitement a été laissée à la libre appréciation de l'ophtalmologiste ce qui a pu entraîner un biais de classement.

La généralisation des résultats à une autre population notamment non caucasienne est limitée par le caractère monocentrique de l'étude.

### 3. Perspectives

D'après les résultats de notre étude, les patients ayant une uvéite postérieure avec une épaisseur maculaire supérieure ou égale à 350 microns sont plus à risque d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel. Une autre approche thérapeutique est donc nécessaire.

L'anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$ , adalimumab a récemment obtenu l'AMM en traitement des uvéites non infectieuses, non antérieures avec ou sans signe d'activité après les résultats des essais VISUAL 1 et 2.<sup>57,58</sup>

Dans l'essai VISUAL 1, environ la moitié des patients avait un œdème maculaire mais il n'y avait pas d'étude de l'efficacité de l'adalimumab dans ce sous-groupe. Des analyses exploratoires ont cependant montré que le pourcentage de changement de l'épaisseur centrale de la rétine était plus important sous adalimumab comparé au placebo. Le risque de développer un œdème maculaire chez les patients qui n'en avaient pas à l'inclusion était quant à lui plus faible sous adalimumab.

Barry et al ont mené une méta analyse sur l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  pour le traitement de l'œdème maculaire uvéitique mais ils n'ont pu inclure aucun essai contrôlé randomisé.<sup>74</sup>

Plusieurs études menées chez des patients ayant un œdème maculaire uvéitique secondaire à une chorioretinite de Birdshot<sup>75</sup>, une maladie de Behçet<sup>76</sup> ou une uvéite non-infectieuse quelle qu'en soit l'étiologie<sup>77</sup> suggèrent une efficacité des anti-TNF $\alpha$ . Cependant, ces études pour la plupart rétrospectives n'apportent pas de preuve suffisante.

Un essai contrôlé randomisé a évalué l'intérêt d'ajouter de l'adalimumab et des corticoïdes versus des corticoïdes seuls chez des patients ayant une uvéite active malgré un traitement immunosuppresseur conventionnel et une petite corticothérapie.<sup>78</sup> Il y avait une diminution significative de l'épaisseur maculaire dans le groupe adalimumab. La principale limite de cette étude était également son faible effectif.

Des essais contrôlés randomisés de grande ampleur sont donc nécessaires pour apporter la preuve de l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique et élaborer de nouvelles recommandations.

Selon les recommandations actuelles concernant l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez les patients ayant des pathologies inflammatoires ophtalmologiques, la prescription d'infliximab ou d'adalimumab ne peut être envisagée qu'après l'échec d'un traitement immunosuppresseur conventionnel (excepté pour la maladie de Behçet).<sup>62</sup>

Compte tenu du risque d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel et bien que l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  en traitement de l'œdème maculaire uvéitique ne soit pas encore formellement établie, les anti-TNF $\alpha$  pourraient être une alternative intéressante en cas d'uvéite non infectieuse postérieure avec épaisseur maculaire supérieure ou égale à 350 microns lorsqu'un traitement immunosuppresseur non stéroïdien est indiqué.

## CONCLUSION

Cette étude est la première à s'intéresser aux facteurs prédictifs d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel prescrit dans le cadre des uvéites inflammatoires.

Nous avons mis en évidence que l'uvéite postérieure et l'épaisseur maculaire supérieure ou égale à 350 microns étaient des facteurs prédictifs d'échec du méthotrexate et du mycophénolate mofétil. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études de plus grande ampleur.

Cependant, compte tenu du risque d'échec du traitement immunosuppresseur conventionnel, nous recommandons de discuter d'emblée la prescription d'un anti-TNF $\alpha$  chez les patients ayant une uvéite postérieure avec épaisseur maculaire supérieure ou égale à 350 microns quand un traitement immunomodulateur non stéroïdien est indiqué.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *Am. J. Ophthalmol.* 1987;103(2):234–235.
2. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(3):509–516.
3. Brezin AP, Guillevin L, Société française d'ophtalmologie. Uvéites [rapport présenté à la] Société Française d'Ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
4. London NJS, Rathinam SR, Cunningham ET. The Epidemiology of Uveitis in Developing Countries: *Int. Ophthalmol. Clin.* 2010;50(2):1–17.
5. Thorne JE, Suhler E, Skup M, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1237.
6. Dick AD, Tundia N, Sorg R, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2016;123(3):655–662.
7. Harper S, Chorich L, Foster C. Diagnosis of uveitis. WB: Saunders company. Philadelphia: Foster CS, Vitale A; 2002. p. 79–103.
8. Grumet P, Kodjikian L, de Parisot A, et al. Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). *Autoimmun. Rev.* 2018;17(4):331–343.
9. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(12):1254–1264.
10. Shah KH, Levinson RD, Yu F, et al. Birdshot Chorioretinopathy. *Surv. Ophthalmol.* 2005;50(6):519–541.
11. Kuiper J, Rothova A, de Boer J, Radstake T. The immunopathogenesis of birdshot chorioretinopathy; a bird of many feathers. *Prog. Retin. Eye Res.* 2015;44:99–110.
12. Levinson RD, Brezin A, Rothova A, Accorinti M, Holland GN. Research Criteria for the Diagnosis of Birdshot Chorioretinopathy: Results of an International Consensus Conference. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(1):185–187.
13. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(21):2153–2165.
14. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(10):1885–1889.
15. Sève P, Kodjikian L, Jamilloux Y. Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose : que doit savoir l'interniste ? *Rev. Médecine Interne.* 2018;39(9):728–737.
16. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic Severe Uveitis: Etiology and Visual Outcome in 927 Patients from a Single Center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):263–270.
17. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(8):840–849.
18. Febvay C, Kodjikian L, Maucort-Boulch D, et al. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br. J. Ophthalmol.* 2015;99(10):1372–1376.
19. Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, et al. Sarcoidosis-related Uveitis: Clinical Presentation, Disease Course, and Rates of Systemic Disease Progression After Uveitis Diagnosis. *Am. J. Ophthalmol.* 2019;198:30–36.
20. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M, the members of the Scientific Commi. International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis: Results of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2009;17(3):160–169.
21. Niederer RL, Al-Janabi A, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Serum Angiotensin-Converting Enzyme Has a High Negative Predictive Value in the Investigation for Systemic Sarcoidosis. *Am. J. Ophthalmol.* 2018;194:82–87.
22. Clement DS, Postma G, Rothova A, et al. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with positive chest high-resolution computed tomography findings. *Br. J. Ophthalmol.* 2010;94(2):219–222.
23. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Tanaka K. Diagnostic management of patients with suspected ocular sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.* 2013;5(2):6.

24. Rahmi A, Deshayes E, Maucort-Boulch D, et al. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with findings from <sup>18</sup>F-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br. J. Ophthalmol.* 2012;96(1):99–103.
25. Chauvelot P, Skanjeti A, Jamilloux Y, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useful for the diagnosis of intraocular sarcoidosis in patients with a normal CT scan. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;bjophthalmol-2018-313133.
26. Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2017;101(7):856–861.
27. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun. Rev.* 2018;17(6):567–575.
28. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;138(3):373–380.
29. Arevalo JF, Lasave AF, Al Jindan MY, et al. Uveitis in Behçet Disease in a Tertiary Center Over 25 Years: The KKESH Uveitis Survey Study Group. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;159(1):177-184.e2.
30. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet Disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2012;20(5):324–335.
31. Desbois A-C, Terrada C, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. *Rev. Médecine Interne.* 2018;39(9):738–745.
32. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(3):338–347.
33. Taylor SRJ, Singh J, Menezo V, et al. Behçet Disease: Visual Prognosis and Factors Influencing the Development of Visual Loss. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;152(6):1059–1066.
34. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog. Retin. Eye Res.* 2016;52:84–111.
35. Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2013;12(11):1033–1038.
36. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(4–5):550–555.
37. Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131(5):6.
38. Yang P, Zhong Y, Du L, et al. Development and Evaluation of Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(9):1025.
39. Diwo E, Sève P, Trad S, et al. Avis d'experts pour le traitement des uvéites non infectieuses. *Rev. Médecine Interne.* 2018;39(9):687–698.
40. Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, et al. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. *Ophthalmology.* 2018;
41. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized Comparison of Systemic Anti-inflammatory Therapy Versus Fluocinolone Acetonide Implant for Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1916–1926.
42. Benefits of Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis. *Ophthalmology.* 2015;122(10):1967–1975.
43. Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, et al. Association Between Long-Lasting Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *JAMA.* 2017;317(19):1993.

44. Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS. A Comparison Between the Fluocinolone Acetonide (Retisert) and Dexamethasone (Ozurdex) Intravitreal Implants in Uveitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013;29(5):501–507.
45. Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of Antimetabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation. *Ophthalmology.* 2008;115(10):1826–1832.
46. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate Mofetil for Ocular Inflammation. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;149(3):423-432.e2.
47. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1416-1421.e1.
48. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2188-2198.e1.
49. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A Randomized Clinical Trial Comparing Methotrexate and Mycophenolate Mofetil for Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1863–1870.
50. Lacomba MS, Martín CM, Galera JMG, et al. Aqueous Humor and Serum Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Clinical Uveitis. *Ophthalmic Res.* 5.
51. Derevjanik NL, Viores SA, Xiao W-H, et al. Quantitative Assessment of the Integrity of the Blood–Retinal Barrier in Mice. 2002;43(7):6.
52. Hangai M, He S, Hoffmann S, et al. Sequential induction of angiogenic growth factors by TNF- $\alpha$  in choroidal endothelial cells. *J. Neuroimmunol.* 2006;171(1–2):45–56.
53. Wendling D, Paccou J, Berthelot J-M, et al. New Onset of Uveitis During Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment for Rheumatic Diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011;41(3):503–510.
54. Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab Therapy for Refractory Uveitis: A Pilot Study. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008;24(3):351–361.
55. Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2013;97(4):481–486.
56. Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of Refractory Uveitis with Adalimumab: A Prospective Multicenter Study of 131 Patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1575–1581.
57. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(10):932–943.
58. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, 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. *The Lancet.* 2016;388(10050):1183–1192.
59. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125(7):1075–1087.
60. Vallet H, Seve P, Biard L, et al. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network: ANTI-TNF IN NONINFECTIOUS INFLAMMATORY UVEITIS. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1522–1530.
61. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin. Rheumatol.* 2018;
62. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology.* 2014;121(3):785-796.e3.
63. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the Long-Term Efficacy and Safety of Infliximab Treatment for Uveitis in Behçet’s Disease. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1877–1884.
64. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF Agents for Behçet’s Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011;41(1):61–70.
65. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757–773.
66. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;annrheumdis-2018-213225.

67. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;45(3):361–368.
68. Shen E, Rathinam SR, Babu M, et al. Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease: A Subanalysis From a Randomized Clinical Trial of Antimetabolite Therapies. *Am. J. Ophthalmol.* 2016;168:279–286.
69. Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Lightman S. Long-term Clinical and Anatomic Outcome of Birdshot Chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(1):57.
70. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-Term Clinical Outcome and Causes of Vision Loss in Patients with Uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2387–2392.
71. Kempen JH, Van Natta ML, Altaweel MM, et al. Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;160(6):1133-1141.e9.
72. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Mycophenolate Mofetil in the Therapy of Uveitic Macular Edema—Long-term Results. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2012;20(3):203–211.
73. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2019;27(2):169–180.
74. Barry RJ, Tallouzi MO, Bucknall N, et al. Anti-tumour necrosis factor biological therapies for the treatment of uveitic macular oedema (UMO) for non-infectious uveitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;
75. Steeples LR, Spry P, Lee RWJ, Carreño E. Adalimumab in refractory cystoid macular edema associated with birdshot chorioretinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2018;38(3):1357–1362.
76. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, et al. Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet’s disease, National multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;
77. Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;138(4):648–650.
78. Mackensen F, Heinz C, Jakob E, et al. Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Adalimumab in Patients with Different Forms of Refractory Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018;26(7):1015–1022.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.