



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Avantages et inconvénients du Laser Flare Meter dans les uvéites
de l'enfant.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2018 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Julien Bouleau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Assesseurs :

Madame le Professeur Thi Ha Chau Tran

Madame le Docteur Sabine Defoort-Dhellemmes

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Avertissements :

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Table des matières :

Table des matières :	4
Abréviations :	6
Résumé :	7
Introduction.....	8
I-a Structures de l'œil : bref rappel.	10
I-b-i Embryologie de l'uvée.	12
I-b-ii Anatomie de l'uvée	13
I-b-iii Physiologie de l'uvée.....	16
I-c Base immunologique.....	18
II-a Epidémiologie.....	19
II-b-i Uveite antérieure.....	22
II-b-ii Uveite intermédiaire.....	25
II-b-iii Uveite postérieure.	26
II-b-iiii Panuvéite.....	27
II-c Principes thérapeutiques :	28
III Uveite chez l'enfant :.....	31
III-a Epidémiologie.....	31
III-b L'uvéite liée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).	37
III-c Uveite intermédiaire chez l'enfant.....	42

III-d Complications dans les uvéites pédiatriques.....	45
III-e Traitement : différences avec l'adulte	46
III-f Examen de l'enfant.	48
IV-a Technique Flare : principe physique.	50
IV-b Technique Flare : réalisation pratique.....	56
IV-c Technique Flare appliquée à l'enfant :.....	57
V Uvéites de l'enfant dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille.	57
VI Comparaison du laser flare meter et du flare subjectif dans les uveites de l'enfant dans notre série	65
VII Avantages du LFM :	68
VIII Limites du laser flare meter chez l'enfant.	71
IX Synthèse :	72
X Bibliographie :.....	74

Abréviations :

ACAID : déviation immune associée à la chambre antérieure.

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien.

AIS : anti inflammatoire stéroïdien.

AJI : arthrite juvénile idiopathique.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANA : anticorps anti-nucléaires.

FO : fond d'œil.

FR : facteur rhumatoïde.

HLA : human leucocyte antigen.

IL : Interleukine

LFM : laser flare meter.

OCT : tomographie en cohérence optique.

OS : ophtalmie sympathique.

PRD : précipités retro descemétiques.

SUN : standardization of uveitis nomenclature.

TGF : tumor growth factor.

TNF : tumor necrosis factor.

UI : uvéite intermédiaire.

VKH : Vogt-Koyanagi-Harada.

Résumé :

Les uvéites de l'enfant sont des pathologies rares. De nombreuses étiologies sont responsables de ces uvéites. Les deux principales étiologies sont l'uvéite associée à l'AJI pour les enfants de 4 à 7 ans et l'uvéite intermédiaire pour les 8 à 15 ans. Ces deux entités sont responsables d'une uvéite chronique. Les complications de ces deux entités grèvent le pronostic visuel.

Il existe depuis le début des années 1990, une technique de mesure quantitative de l'inflammation de chambre antérieure, appelée laser flare meter.

Nous avons comparé dans le service le flare subjectif et le flare meter dans les uvéites de l'enfant. Du fait du faible effectif (81 patients), une simple tendance a pu être analysée. On note que pour l'UI, le flare meter tend à être en accord avec le flare subjectif quel que soit le niveau d'inflammation. Dans l'analyse globale et pour l'AJI, le flare subjectif est nettement sous-estimé par rapport au flare meter.

Le LFM permet, mieux que l'œil humain, d'apprécier l'inflammation de chambre antérieure. Cet avantage est important dans le diagnostic et le suivi des uvéites pédiatriques et notamment l'AJI et l'UI.

Toutefois la réalisation du LFM est dépendante de la bonne participation de l'enfant ainsi que de la transparence du segment antérieur. Ce qui peut en limiter son utilisation.

L'utilisation du LFM, quand cela est possible, est d'une aide précieuse dans le diagnostic, le suivi et le choix de modification de traitement.

Introduction :

Les uvéites correspondent à une inflammation intra oculaire ayant pour point de départ la tunique moyenne de l'œil, soit la choroïde. Selon le site primitif de cette inflammation, on parle d'uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou même de panuvéite quand le processus inflammatoire est tel qu'il touche toute la choroïde. Cette classification anatomique a été adoptée par la SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) en 2005 (1).

Les uvéites dans la population pédiatrique sont des pathologies rares. Elles sont plus souvent responsables d'une morbidité importante que chez l'adulte pour de multiples raisons avec notamment une perte de vision majeure dans 25 à 33% des cas (2).

- L'examen clinique de l'enfant est plus complexe et nécessite un temps dédié plus important mais capital. Il est plus difficile chez les enfants d'âge pré verbaux. Entre 3 et 10 ans, chez des enfants en plein apprentissage de leur schéma corporel, l'interrogatoire peut être compliqué.
- Avant l'âge de 6 ans, le système neuro visuel de l'enfant n'est pas encore mature et la pénalisation, par un processus inflammatoire d'un œil, va entraîner une baisse d'acuité visuelle asymétrique responsable d'une amblyopie dite organique.
- L'uvéite la plus fréquente de l'enfant de moins 6 ans est l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique. Sur le plan clinique, elle donne une uvéite antérieure stricte, souvent bilatérale, d'évolution chronique et insidieuse avec œil blanc et indolore. Ceci pose des soucis diagnostiques chez l'enfant, avec souvent un retard diagnostique important.
- Les traitements utilisés chez l'enfant sont responsables de nombreux effets indésirables potentiels. Ces effets peuvent être responsables d'une morbidité importante chez ces enfants. Les traitements locaux sont peu pourvoyeurs d'effets

généraux, néanmoins la cataracte et le glaucome iatrogènes sont des complications redoutables. En pratique, leur prise en charge reste complexe chez ces jeunes patients inflammatoires. La corticothérapie générale au long cours est responsable de nombreux effets indésirables graves de nature métabolique (HTA, diabète cortico-induit, retard de croissance staturo pondérale, ostéoporose,...)

L'examen clinique d'un œil inflammatoire consiste, dans un premier temps, en un interrogatoire le plus complet possible des parents et de l'enfant si possible. Une fois cette étape effectuée, on passe à l'examen de l'œil en lui-même. Cette étape passe par l'utilisation du biomicroscope, ou lampe à fente, qui permet d'apprécier de manière fine les structures anatomiques de l'œil. De manière générale, l'appréciation de l'inflammation de chambre antérieure s'effectue de manière subjective par le compte des cellules (Tyndall) et l'évaluation de la transparence du vide optique en chambre antérieure (Flare) dans une fente de 1 x 1 mm. La SUN (3), en reprenant les classifications antérieures, a conservé une gradation en croix, allant de 0 croix à 4 croix, correspondant à un niveau croissant d'inflammation. Cette échelle a l'avantage d'être simple d'utilisation et rapide. Toutefois, on note des variations importantes inter et intra observateurs ce qui rend le suivi de ces uvéites pas toujours évident. Il existe actuellement sur le marché une machine, le laser flare meter (LFM), qui permet de quantifier cette inflammation de chambre antérieure de manière plus fiable et reproductible (4).

Ce travail a pour objet de montrer les avantages et inconvénients du laser flare meter dans le cadre des uvéites pédiatriques.

I-a Structures de l'œil : bref rappel.

Le globe oculaire est composé classiquement divisé en 2 segments (5–8).

Le segment antérieur est limité en avant par la cornée et en arrière par la face antérieure du cristallin. L'humeur aqueuse produite par les corps ciliaires chemine de la chambre postérieure rétro irienne vers la chambre antérieure pour être résorbée au niveau de l'angle irido-cornéen et plus précisément la maille trabéculaire. L'iris, partie moyenne de ce segment, est constitué de deux groupes musculaires, le dilatateur et le rétracteur de l'iris. Ces deux muscles permettent de manière synergique le jeu pupillaire en fonction de la luminosité ambiante et/ou d'autres stimuli comme le stress provoquant une mydriase. En effet le dilatateur de l'iris est sous dépendance sympathique tandis que le constricteur est sous dépendance para sympathique. La cornée est la couche la plus antérieure, constituée de 3 strates: un épithélium superficiel servant de barrière, un endothélium profond ayant une fonction de pompe de l'humeur aqueuse vers la chambre antérieure afin d'éviter un œdème cornéen et pour finir le stroma cornéen, couche intermédiaire constituée essentiellement de fibres de collagène parallèles entre elles, permettant ainsi d'obtenir une transparence. Le cristallin est une lentille biconvexe. La mise en jeu des procès ciliaires, via les fibres zonulaires, permettent de modifier la courbure de cette lentille, ceci afin de pouvoir accommoder (passage d'une vision de loin à une vision de près et inversement).

Le segment postérieur rétro cristallinien est constitué de trois couches superposées en périphérie, mais le volume principal est constitué du vitré (substance gélatineuse constituée essentiellement d'eau assurant une bonne transparence). Le vitré est adhérent en périphérie de la rétine ainsi qu'au niveau de la papille. Hormis quelques hyalocytes et des phagocytes digérant les débris intra vitréen, il est acellulaire.

Les trois tuniques de l'œil sont, de la périphérie vers le centre :

La sclère : tunique rigide avasculaire, constituée de fibres de collagène qui s'entrecroisent, assure une fonction de protection des structures intra oculaires.

La choroïde : tunique intermédiaire. Nous le développerons dans le chapitre suivant.

La rétine : qui peut elle-même être divisée en deux parties. Tout d'abord la neuro-rétine, permettant la transformation et la conduction de l'information lumineuse à travers les voies optiques jusqu'au cortex occipital en passant par le nerf optique. Ce dernier traverse l'œil au niveau de la papille optique, à ce niveau les fibres myélinisées venant du nerf optique traversent la lame criblée, elles se démyélinisent et se distribuent à l'ensemble de la rétine selon des trajets bien définis en suivant la vascularisation rétinienne. La deuxième portion constituée du complexe épithélium pigmentaire-membrane de Bruch assure l'homéostasie locale en permettant la destruction des déchets produits par l'article externe des photorécepteurs. Les articles internes correspondent à la partie du photorécepteur (cône ou bâtonnet) où se trouvent le noyau et la synapse. Les cellules bipolaires, reliées à la synapse, vont-elles-mêmes se connecter avec les cellules ganglionnaires qui donneront les fibres partant vers le nerf optique.

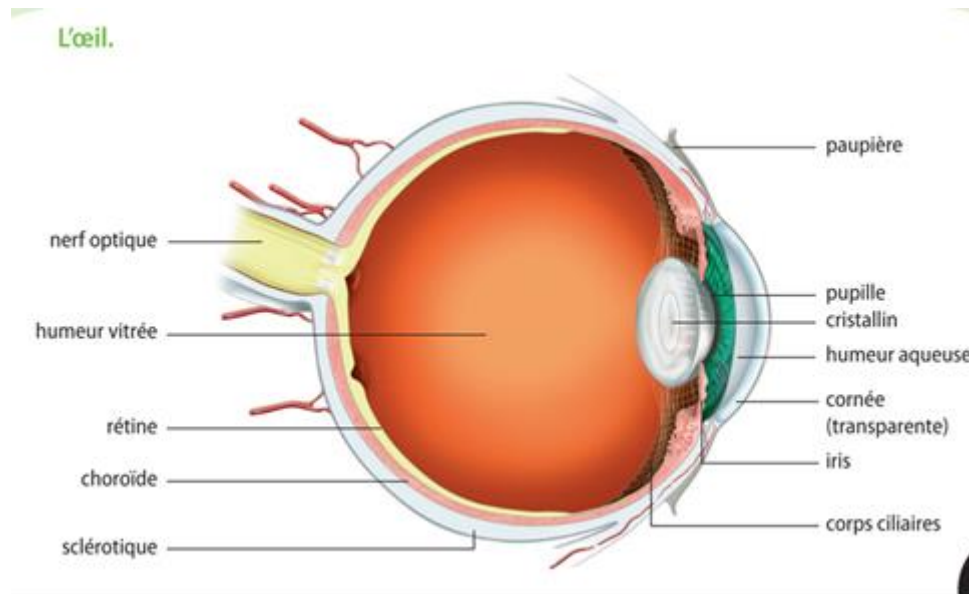


Figure 1 : anatomie simplifiée de l'œil (9).

I-b-i Embryologie de l'uvée (8,10–14).

La morphogenèse de l'œil débute au 22^{ème} jour de gestation chez un embryon qui mesure environ 2 mm de longueur. L'uvée est constituée essentiellement de cellules mésenchymateuses dérivées des cellules de la crête neurale. Ces cellules proviennent de différents niveaux le long du tube neural et vont essaimer dans tout l'embryon. Les cellules de la crête neurale à visée uvéale vont se répandre essentiellement du tube neural céphalique. Ces cellules mésenchymateuses s'accumulent autour de la surface externe de la cupule optique. La couche la plus interne étroitement liée à la membrane basale de l'épithélium pigmentaire rétinien va donner la membrane choroïde (ou lamina uveocapillaire), un tissu conjonctif lâche et très vascularisé. Au stade embryonnaire, cette membrane est en continuité via la tige optique avec les méninges (essentiellement l'arachnoïde qui est la couche intermédiaire des

méninges). Tout ceci est formé à l'issue de la 8 à 9^{ème} semaine de développement. L'embryon mesure 3 cm de longueur et l'œil entre 1,5 et 2 mm. Les vaisseaux choroïdiens reçoivent un soutien essentiel des cellules de la crête neurale via les péricytes, cellules de soutien de ces vaisseaux.

L'uvée est donc un tissu hétérogène constitué de cellules mésenchymateuses dérivant pour la plupart de la crête neurale (fibroblastes, mélanocytes et cellules vasculaires). L'uvée est un tissu dépourvu de système lymphatique, par contre on retrouve de nombreux médiateurs cellulaires immunitaires comme des cellules dendritiques et des macrophages, expliquant son rôle central dans la genèse de nombreuses inflammations intra oculaires.

I-b-ii Anatomie de l'uvée (5,7,8).

L'uvée est un complexe vasculo-pigmentaire situé en position intermédiaire au niveau de l'œil. Elle comprend d'avant en arrière l'iris et les corps ciliaires (uvée antérieure) et la choroïde (uvée postérieure). Elle est innervée par les nerfs courts et longs ciliaires venant du nerf naso-ciliaire, lui-même une branche du nerf trijumeau. Un contingent sympathique rejoint le nerf naso ciliaire.

Concernant la choroïde (8), elle est composée de 3 couches. A sa face interne, elle est en contact avec l'épithélium pigmentaire rétinien et plus particulièrement la membrane de Bruch. Elle est limitée sur sa face externe par la lamina suprachoroidea, riches en mélanocytes et composées d'un tissu élastique avasculaire. La partie la plus interne ou choriocapillaire (15,16) est composée d'une trame vasculaire importante avec des vaisseaux de petits calibres, toutefois les capillaires présents sont de diamètre plus large qu'ailleurs dans l'organisme et ils

sont fenêtrés. En position intermédiaire on retrouve la couche de Sattler où les vaisseaux sont de diamètre plus important et non fenêtrés. C'est dans cette couche qu'on note la transition entre les artères et les artérioles. On retrouve dans cette couche une forte densité de cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages), de fibroblastes et de mélanocytes. Puis la couche de Haller où les vaisseaux ont le diamètre le plus large, ils sont également non fenêtrés. La choroïde est adhérente autour du nerf optique et à la sclère au niveau de la zone de pénétration des veines vortiqueuses. On retrouve des disparités de flux vasculaire au sein de la choriocapillaire, en effet la vascularisation choriocapillaire centrale s'organise sous forme de lobules eux-mêmes disposés en rayon de miel, contrairement à la choriocapillaire périphérique où les vaisseaux sont parallèles. Ces lobules sont des entités vasculaires indépendantes sans communication à l'état physiologique. Cette architecture explique un flux 5 à 10 fois plus rapide au niveau maculaire qu'à la périphérie. Le flux choroïdien correspond à 85 % du flux passant dans l'œil à un instant T. Elle est vascularisée par les artères ciliaires postérieures.

Plus antérieurement, les corps ciliaires (5) sont composés d'un épithélium pigmenté où s'attachent les fibres zonulaires. En arrière, on retrouve un contingent mésenchymateux dérivé des crêtes neurales, ayant pour principale caractéristique de produire l'humeur aqueuse. Les corps ciliaires s'étendent de l'éperon scléral (en avant) à l'*ora serrata* (en arrière). Ils ont une forme triangulaire en coupe sagittale. Leur couche interne peut être divisée en *pars plana* pour les deux tiers postérieurs et la *pars plicata* pour le tiers antérieur d'aspect festonné (ou procès ciliaires). En profondeur on retrouve le muscle ciliaire, une couche vasculo-conjonctivale en intermédiaire, les procès ciliaires, une lame basale, l'épithélium ciliaire et la limitante interne. Le muscle ciliaire est organisé en paquet. Le stroma du corps ciliaire est séparé de l'épithélium ciliaire par une prolongation de la membrane de Bruch. Cet épithélium est constitué de deux couches, une pigmentée qui continue l'épithélium pigmenté rétinien et

l'autre non pigmentée qui prolonge la neuro-rétine. C'est cet épithélium ciliaire qui produit l'humeur aqueuse. On retrouve de nombreuses cellules immunitaires dans le corps ciliaire. Ils sont vascularisés par les artères ciliaires longues. Les capillaires sont fenêtrés, permettant à de grosses protéines de passer dans le stroma. Ceci induit des variations de pression osmotique importantes dans la production d'humeur aqueuse.

L'iris (7,17) comporte un important tissu conjonctif associé aux muscles iriens, tous deux dérivent des cellules de la crête neurale. L'iris est en position intermédiaire, devant lui on trouve la chambre antérieure et derrière lui, la chambre postérieure. La racine de l'iris se situe environ à 1,5 mm du limbe. La surface du diaphragme irien est irrégulière, avec la présence de dépression ou crypte irienne. La face postérieure de l'iris est constituée d'un épithélium postérieur constitué de deux assises cellulaires. Il repose sur une membrane basale contrairement à la surface antérieure où l'on retrouve une condensation cellulaire plus importante de mélanocytes et de fibroblastes. La vascularisation de l'iris est assurée par les artères ciliaires longues qui naissent de l'artère ophtalmique pénètrent dans l'œil autour du nerf optique. Elles cheminent dans l'espace supra choroïdien jusqu'au corps ciliaire où les deux branches artérielles se réunissent en s'anastomosant pour former ce cercle. Les vaisseaux partent ensuite vers la pupille de façon radiaire où elles iront former le petit cercle artériel de l'iris. Les capillaires issus de ces artères sont non fenêtrés et entourés d'un tissu soutien élastique permettant aux vaisseaux de suivre les mouvements de l'iris.

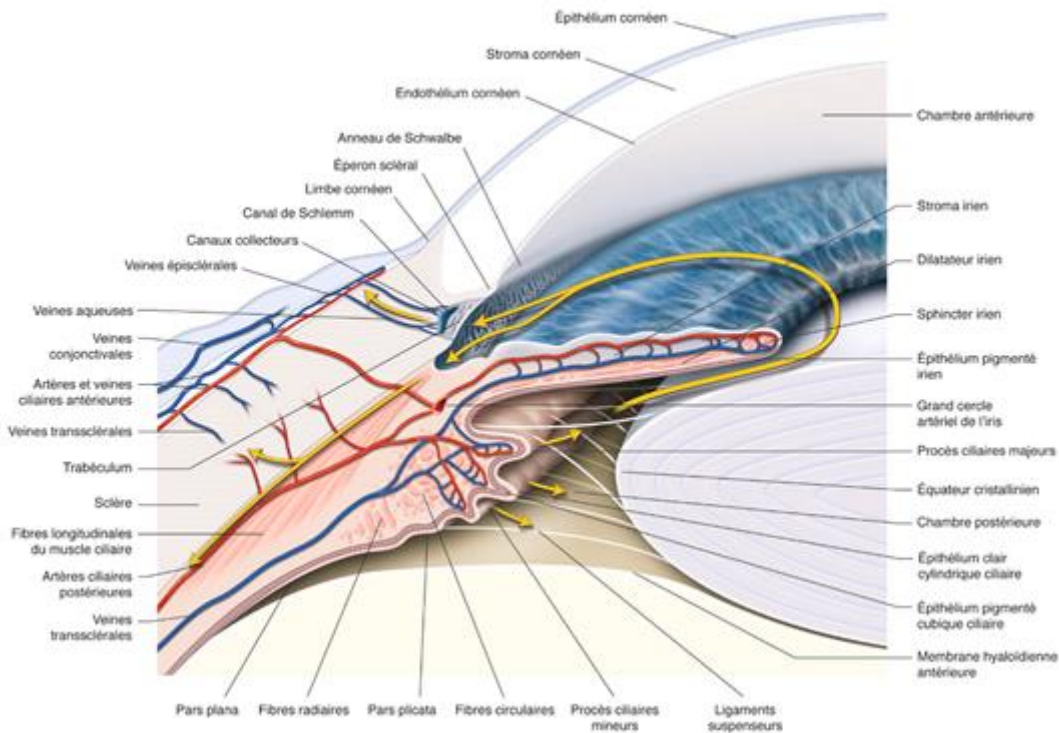


Figure 2 : Anatomie du bloc irido ciliaire et mouvement de l'humeur aqueuse (18).

I-b-iii Physiologie de l'uvéa (5,7,8).

L'uvéa est une structure richement vascularisée (19). Elle permet d'assurer un rôle métabolique en nourrissant l'iris et les corps ciliaires en avant, la sclère interne et l'épithélium pigmentaire en arrière. Elle participe également à la fonction visuelle via l'absorption et la limitation de la réflexion lumineuse sur la rétine, ce qui permet d'avoir un bon contraste visuel. De par sa riche vascularisation, la choroïde assure un rôle dans l'homéostasie thermique de l'œil.

Les corps ciliaires (5) permettent la production d'humeur aqueuse, qui débute dès 20 semaines de développement, ainsi que de l'acide hyaluronique pour le vitré. Ils jouent également un rôle important dans l'accommodation via les fibres zonulaires faisant pont entre le cristallin et les procès ciliaires. Ces autres rôles comprennent la facilitation de l'écoulement

de l'humeur aqueuse à travers le trabéculum. De nombreux peptides sont sécrétés par l'épithélium ciliaire, notamment des peptides neuroendocrines, des facteurs de croissances vasculaires et des enzymes convertissant les corticoïdes. Tout cela intervient dans la régulation des voies de sécrétions de l'humeur aqueuse, du flux sanguin ciliaire, du privilège immunitaire de chambre antérieure (ACAID) et des cycles circadiens diurnes de la production d'humeur aqueuse.

Le sphincter pupillaire (7) est composé de 2 muscles lisses. Le constricteur de l'iris qui permet la contraction de la pupille et qui est sous dépendance du système parasympathique via l'acétyl choline. Ce muscle circulaire se localise au niveau de la collerette irienne. La contraction du sphincter de l'iris va permettre de diminuer l'entrée de lumière et ainsi pouvoir augmenter la concentration des rayons sur la fovéa. Ceci permet de diminuer les aberrations réfractives. Le muscle dilatateur est formé par des extensions myo épithéliales des cellules non pigmentées de l'épithélium antérieur. Il est sous dépendance du système sympathique via la noradrénaline. De forme circulaire, il s'étend de manière radiaire de la périphérie au centre de l'iris.

Concernant la coloration irienne, celle-ci provient de la concentration en mélanine contenue dans les mélanocytes présents dans le stroma antérieur.

Toutes les cellules pigmentées de l'uvée partagent des propriétés d'immuno-modulation qui contribue au privilège immunitaire de l'œil.

I-c Base immunologique (20–22).

Les causes d'uvéïtes sont nombreuses, toutefois, le caractère idiopathique est souvent retenu du fait de l'absence d'arguments cliniques et/ou paracliniques en faveur d'une cause connue. Ce terme d'idiopathique ne fait que mettre en évidence le travail immense à effectuer afin de pouvoir caractériser toutes les inflammations oculaires. Cette caractérisation a pour but ultime l'optimisation thérapeutique du patient garant du meilleur pronostic possible selon la cause.

Les modèles animaux d'uvéïte expérimentale (22) essayent de répondre à trois principales questions : comprendre l'influence des facteurs génétiques et leur interaction avec les facteurs environnementaux influençables, avoir une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre et permettre la découverte de nouveaux traitements. Les différents modèles utilisent les mécanismes de l'immunité, soit en induisant un phénomène d'immunisation via un auto antigène rétinien ou non, soit en injectant un anti gène non oculaire type endotoxine avec une réponse inflammatoire très rapide, soit en injectant des cellules dendritiques maturés in vitro par du lipopolysaccharide bactérien ou par un transfert de lymphocytes sensibilisés. Des modèles transgéniques sont également utilisés.

L'œil est un organe sanctuaire (20–22), on parle de privilège immunitaire de l'œil. Ce privilège fait référence à un site anatomique chez un hôte immunocompétent au sein duquel la réponse immunitaire est particulière. L'œil est un site anatomique particulier, en effet le drainage lymphatique y est extrêmement limité, réduisant le risque de présentation d'un antigène inducteur au premier relai ganglionnaire via les cellules présentatrices d'antigène.

Au niveau vasculaire, la présence de jonctions serrées imperméables en condition physiologique au niveau rétinien et uvéal. On retrouve également ces jonctions serrées au niveau de l'épithélium pigmenté de la rétine, de l'iris et du corps ciliaire. Tout ceci forme un microenvironnement peu propice aux interactions du système immunitaire et permet donc

dans une relative mesure de maintenir une immunosuppression locale. Sur le plan moléculaire, on retrouve au niveau oculaire la présence de protéines membranaires et circulantes notamment dans l'humeur aqueuse, connues pour leurs propriétés pro apoptotiques et anti inflammatoires comme Fas ligand et le TGF bêta respectivement.

Un autre mécanisme permettant de contrôler une éventuelle réaction inflammatoire est appelée la déviation immune associée à la chambre antérieure (ACAID) (21,22). Lorsque se présente un allo antigène, par exemple lors d'une greffe de cornée, les cellules présentatrices d'antigène situées dans le corps ciliaires vont migrer jusqu'au thymus puis jusqu'à la rate afin *in fine* de produire des lymphocytes T CD8+ régulateur fortement immunosuppresseur et permettant de supprimer l'inflammation médiée par les lymphocytes T helper Th 1 et Th 2.

La rupture de l'un de ces maillons peut potentiellement induire une réponse inflammatoire

II-a Epidémiologie.

Les données épidémiologiques sur les uvéites sont assez récentes (23), depuis leur standardisation par la SUN en 2005 (1). En effet pour pouvoir réaliser un recueil exhaustif sur une population, il faut avoir un langage commun. Les chiffres d'incidence et de prévalence diffèrent grandement selon les régions du monde. Les étiologies infectieuses dominent largement dans les pays en développement comme l'Inde et de nombreux pays d'Afrique alors que les pathologies inflammatoires et infectieuses se partagent les cas d'uvéite dans les pays plus développés comme la France ou les Etats-Unis.

Dans les pays occidentaux, l'incidence des uvéites au sens large serait de 17 à 52 cas pour 100000 habitants par an et une prévalence de 38 à 204 cas pour 100000 habitants (24). Une étude Finlandaise (25), importante mais assez ancienne, retrouvait pour une population de 450 000 personnes, une incidence de 22,6 cas/100000/an et une prévalence de 75,4

cas/100000 habitants. Une autre étude Nord-Américaine de grande envergure, publiée par Gritz et al. en 2004 (26), retrouvait une incidence 52,4 cas / 100000 habitants/ an et une prévalence de 115,3 cas / 100000 habitants. Cette étude retrouvait de manière surprenante une augmentation du taux d'uvéites chez les personnes âgées, alors que dans la plupart des études l'âge moyen se situe entre 30 et 40 ans comme beaucoup de maladies inflammatoires.

Toutes causes confondues, le sex ratio des uvéites est d'environ 1/1, toutefois, on note de grandes disparités lorsque l'on s'intéresse à des étiologies précises comme le montre l'article de Jakob E et al. (27) qui retrouve par exemple : 84,6% d'hommes pour le Behçet oculaire, 73,9% d'hommes pour l'iridocyclite de Fuchs, 75% d'hommes pour les uvéites associées au terrain HLA B27 ou celles plus spécifiques associées à la spondylarthrite ankylosante. A l'inverse on retrouve 71,5% de femmes pour la rétinocoroidite de type Birdshot.

Les atteintes unilatérales sont aussi fréquentes que les bilatérales toutes causes confondues. En effet, lorsque l'on observe les études, la fréquence du caractère unilatéral peut aller de 26 à 68 % des cas.

Les grandes séries épidémiologiques sur les uvéites retrouvent des chiffres variés concernant le site inflammatoire primitif en partie à cause de biais de recrutement pour ces gros centres à qui l'on réfère les uvéites compliquées. En pratique ophtalmologique de ville, l'uvéite antérieure est la plus fréquente.

Afin d'avoir un langage commun entre ophtalmologue, en 2005 (1) a eu lieu une rencontre entre grands uvéitologues du monde pour définir des critères précis en ce qui concerne les uvéites. Ce groupe d'experts a établi une nomenclature des uvéites (SUN standardization of uveitis nomenclature) selon le site primitif de l'inflammation. Il a également été établi des normes pour classer l'intensité de la réaction inflammatoire dans la chambre antérieure et dans le vitré, ainsi que la chronologie de l'uvéite (aiguë = moins de 3 mois ; récidivante =

rechute avec rémission de plus de 3 mois entre 2 poussées ; chronique = durée de l'uvéite supérieure à 3 mois ou récurrence dans les 3 mois après arrêt du traitement).

L'uvéite antérieure est de loin le type d'uvéite la plus fréquente selon la majorité des études publiées notamment celle de Mc Cannel et al. (28) en 1996. Dans le monde occidental, elle représente 50 à 90 % de toutes les uvéites (29).

Selon les séries, l'uvéite intermédiaire a une incidence de 1,4/100000 et une prévalence de 5,9/100000. Elle touche essentiellement des adultes jeunes de 30 à 40 ans sans prédominance de genre. L'uvéite intermédiaire touche généralement les 2 yeux (70 à 90% des séries). Les études semblent également concordantes pour dire que l'uvéite intermédiaire est la forme la plus rare, avec des fréquences allant de 6,7% à 22,9% (23,30,31).

Les principales causes d'uvéite sont également très différentes selon le pays dans lequel se situe le centre de recrutement. Dans les pays européens, de grandes études comme celles de Jakob (27) et Rothova (32) retrouvaient pour tous types d'uvéites une majorité de cas idiopathiques. Pour les causes infectieuses, les uvéites herpétiques étaient les plus fréquentes. Toutefois les uvéites HLA-B27 positives étaient la deuxième cause la plus fréquente derrière celles idiopathiques dans les pays occidentaux. Concernant les uvéites intermédiaires, la sarcoïdose et la sclérose en plaques sont les deux étiologies qui ressortent, loin derrière la cause idiopathique. Pour les uvéites postérieures, la toxoplasmose est la cause largement majoritaire, avec une fréquence de 15,8% à 49% selon les études. La fréquence des uvéites postérieures et panuvéites est variable selon les études, les centres de recrutement et le pays concerné. Des particularités géographiques sont à prendre en compte comme par exemple une fréquence élevée de la maladie de Behçet oculaire dans l'étude Turque de Kazokoglu (33) en rapport avec une prévalence élevée de cette maladie sur le pourtour méditerranéen, tout

comme la choroidite stromale type Harada au Japon. Concernant les panuvéites, la sarcoïdose et la maladie de Behçet en sont les plus pourvoyeuses.

Concernant le pronostic visuel et fonctionnel, une étude de Durrani OM et al. (34) s'est intéressée aux principales causes de baisse d'acuité visuelle lors d'une uvéite, toutes causes confondues. Il en ressort que l'œdème maculaire et la cataracte sont les principales raisons de baisse d'acuité visuelle avec un taux de 63,5%. Le glaucome et autres neuropathies optiques représentent 5% chacune. La présence de corps flottants intervient pour 10,9%. Décollement de rétine et atteinte maculaire (hors œdème) représentent respectivement 3,6% et 7,7%.

Heureusement la plupart de ces étiologies peuvent bénéficier d'un traitement médical et/ou chirurgical. La présence d'une atteinte bilatérale, d'une maladie chronique ou d'une panuvéite sont des facteurs de risque de baisse d'acuité visuelle, toujours dans cette même étude portant sur 315 sujets.

II-b-i Uvéite antérieure.

Elle est définie selon la SUN par une inflammation du segment antérieur (iritis, iridocyclite).

Le site principal de cette inflammation se situe au niveau des corps ciliaires et/ou au niveau irien.

D'un point de vue épidémiologique, l'uvéite antérieure est la plus fréquente (28). Il est donc capital de bien connaître sa sémiologie, cette pathologie n'étant pas rare en pratique de ville.

D'un point de vue clinique (4,29,35), elle se présente le plus souvent par un tableau d'œil rouge et douloureux associé à une photophobie. La baisse d'acuité visuelle n'est pas systématique. Cet œil rouge est caractérisé par une conjonctive hyperémiée, un œil larmoyant et un cercle périkératique. Les douleurs de nature ciliaire sont le plus souvent permanentes et

insomniantes. Attention toutefois à l'hypertonie associée pouvant être responsable de douleurs importantes !

L'examen de la cornée s'attache à retrouver des précipités rétro descémétiques (PRD). La description fine de ces PRD peut permettre d'orienter grandement l'enquête étiologique. Les principaux caractères à rechercher sont : leur localisation (plutôt diffus ou inférieurs), leur morphologie (ronds, stellaires ou poussiéreux), leur caractère (granulomateux ou non), leur confluence, leur coloration (blancs ou pigmentés). Quelques pièges sémiologiques sont toutefois à différencier des PRD, notamment la présence de sang ou de pigments pouvant s'agglomérer en « pseudo PRD » à la face postérieure de la cornée.

Les autres éléments cornéens à rechercher sont la présence d'un œdème intra cornéen. Le caractère diffus de l'œdème impose une mesure de pression intra oculaire impérative et un examen de la profondeur de la chambre antérieure. Un œdème sectoriel peut être secondaire à une inflammation intra oculaire de voisinage ou à une inflammation intra cornéenne type kératite stromale avec réaction de chambre antérieure. La présence d'une kératite qu'elle soit stromale ou même épithéliale oriente le plus souvent vers une étiologie infectieuse (*herpesviridae* en premier, syphilis,...). Une kératite en bandelette, agrégat calcaire sous épithéliaux, est témoin d'une inflammation chronique.

Ensuite, on passe à l'examen de la chambre antérieure. La classification de la SUN (1) permet de coter l'inflammation de chambre antérieure selon deux critères.

L'effet Tyndall (ou Tyndall cellulaire) qui vise à compter le nombre de cellules en chambre antérieure dans un champ de lumière mesurant 1 mm sur 1 mm avec une luminosité maximale. L'effet Flare (ou Tyndall protéique) qui cote la densité du « brouillard » ou turbidité de l'humeur aqueuse en chambre antérieure.

Ces deux éléments sont capitaux ! La présence d'un hypopion, correspondant à un dépôt de cellules et de protéines en chambre antérieure, est le témoin d'un processus inflammatoire majeur.

La structure suivante à analyser est l'iris : on recherche la présence de nodules iriens, soit au niveau de la collerette (Koeppe), soit au niveau stromal (Busacca). Ces nodules ont la même valeur sémiologique que les PRD granulomateux.

L'autre signe à identifier est l'hétérochromie irienne. Celui-ci s'observe mieux en lumière ambiante et on le retrouve surtout dans l'iridocyclite de Fuchs. Des secteurs d'atrophie témoins d'ischémie irienne sont à rechercher, ce signe est l'apanage des causes virales. Une dilatation des vaisseaux iriens peut s'observer témoin d'un iritis et d'une rupture de la barrière hémato aqueuse à ce niveau.

L'iris étant une structure intermédiaire dans le segment antérieur, elle est un point d'attache pour les synéchies (formation fibrino protéique, antérieures pour les synéchies irido cornéennes et postérieures pour les synéchies irido-cristalliniennes). Ces synéchies sont le témoin d'une inflammation intense et/ou chronique. On peut également les retrouver dans l'angle irido cornéen. Leurs principales complications sont l'hypertonie oculaire, soit par un phénomène d'iris tomate pour les synéchies postérieures, soit par un recouvrement de la maille trabéculaire fonctionnelle au niveau de l'angle irido-cornéen. Elles sont associées à un mauvais pronostic par rapport à l'évolution naturelle de l'uvéite.

L'examen de la chambre postérieure est compliqué car l'iris occulte une partie essentielle des structures. Toutefois on peut observer la face antérieure du cristallin dans l'aire pupillaire, idéalement dilaté après cycloplégie. On peut observer, à ce niveau en cas d'inflammation intense, une membrane cyclitique, agrégat protéique dans l'aire pupillaire pouvant rapidement conduire à un iris tomate par accolement à cette dernière.

II-b-ii Uvéite intermédiaire (36).

L'uvéite intermédiaire est définie par une inflammation intéressant essentiellement le vitré selon la SUN (1). Elle se manifeste essentiellement par une sensation de corps flottants (myodésopsies). Une baisse d'acuité visuelle, si elle est présente, est souvent le témoin d'une inflammation vitréenne importante ou d'une complication à type d'œdème maculaire.

L'examen biomicroscopique avec pupille dilatée retrouve dans le vitré antérieur une hyalite à côté selon la SUN. L'examen du FO permet de coter la transparence des milieux selon la même classification.

L'examen de la base du vitré permet d'observer des œufs de fourmis (ou snowballs) ou la présence d'une banquise (snowbanking) souvent en inférieur. Une inflammation vitréenne idiopathique avec œufs de fourmis et banquise, sans cause infectieuse ou systémique retrouvée, définit la pars planite.

La présence de périphlébite périphérique n'est pas rare et est seulement le témoin d'une vascularite de voisinage secondaire à l'inflammation de la base du vitré. La complication classique de l'uvéite intermédiaire est l'œdème maculaire grevant le pronostic fonctionnel.

Les autres complications possibles sont la cataracte et la neuropathie optique glaucomateuse, secondaires à une inflammation chronique ou aux traitements utilisés (notamment la corticothérapie au long cours). Les membranes épi rétiniennes peuvent également apparaître secondairement à une inflammation chronique de l'interface vitréo rétinienne. Les hémorragies intra vitréennes sont l'apanage des grosses membranes néo vasculaires périphériques. Les tractions périphériques sur un vitré inflammatoire fragilisé peuvent entraîner un décollement de rétine tractionnel. Dans de très rares cas, l'uvéite intermédiaire chronique peut se compliquer d'une pseudo tumeur inflammatoire périphérique correspondant à une tumeur bénigne richement vascularisée d'origine fibrogliale.

D'un point de vue étiologique, la sarcoïdose et la sclérose en plaques sont les deux causes les plus retrouvées. La réalisation d'examens complémentaires est bien-sûr orientée par l'examen clinique du patient. Toutefois, le caractère idiopathique domine toutes les étiologies.

Un piège diagnostique est toujours à envisager chez un patient de plus de 50 ans se présentant avec un tableau d'uvéïte intermédiaire bilatérale à gros grains, pauci symptomatique : le lymphome oculo-cérébral primitif.

II-b-iii Uvéïte postérieure (37,38).

Elle est définie par une inflammation du segment postérieur de l'œil (1). Les patients peuvent se plaindre d'une baisse d'acuité visuelle, plus ou moins brutale, souvent secondaire à un œdème maculaire associé à des métamorphopsies. Une amputation du champ visuel peut également être une entrée classique dans la maladie. Ces déficits campimétriques peuvent prendre de nombreux aspects (scotome central, élargissement de la tache aveugle, déficit altitudinal, rétrécissement concentrique...). Le patient peut également se plaindre de myodésopsies par inflammation vitréenne de voisinage. Au FO, on peut retrouver, au niveau rétino-choroïdien, la présence de foyer unique ou multiple, central ou en moyenne périphérie, plus ou moins volumineux. Un signe classique est la présence d'un œdème papillaire signant une inflammation de la tête du nerf optique ou papillite. On s'attachera à rechercher la présence d'une vascularite apparaissant sous la forme d'un engainement péri vasculaire, artériel ou veineux. La présence de bulle en relief est le témoin d'un décollement séreux rétinien.

D'un point de vue étiologique, les uvéïtes postérieures peuvent être de nature très variées d'où l'intérêt de connaître la sémiologie générale d'inflammation du pôle postérieur afin de

pouvoir porter un diagnostic. Toutefois, devant la présence d'un foyer unique unilatéral, l'hypothèse principale reste la rétinohoroidite toxoplasmique.

II-b-iii Panuvéite (39).

La panuvéite est définie par une inflammation diffuse de l'œil (1). Son diagnostic peut être difficile. Certaines uvéites dont le site principal est unique peuvent avoir une inflammation de voisinage faisant porter à tort le diagnostic de panuvéite. En effet un foyer rétino-choroïdien évocateur de toxoplasmose avec hyalite dense reste une uvéite postérieure. Sur le plan sémiologique, elle reprend ce qui a été décrit pour les 3 types d'uvéites. Selon les séries, la panuvéite est retrouvée à proportion quasi égale avec les uvéites antérieures (5 à 25%).

Les causes classiques de panuvéite sont représentées au niveau infectieux par la nécrose rétinienne aigüe et non infectieux par le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ou syndrome cutané-uvéo-méningitique (tableau 1).

Complete Vogt-Koyanagi-Harada disease (criteria 1 to 5 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis.
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities.
3. Bilateral ocular involvement (a or b must be met, depending on the stage of disease when the patient is examined).
a. Early manifestations of disease.
(1) There must be evidence of a diffuse choroiditis (with or without anterior uveitis, vitreous inflammatory reaction, or optic disk hyperemia), which may manifest as one of the following:
(a) Focal areas of subretinal fluid, or
(b) Bullous serous retinal detachments.
(2) With equivocal fundus findings; both of the following must be present as well:
(a) Focal areas of delay in choroidal perfusion, multifocal areas of pinpoint leakage, large placoid areas of hyperfluorescence, pooling within subretinal fluid, and optic nerve staining (listed in order of sequential appearance) by fluorescein angiography, and
(b) Diffuse choroidal thickening, without evidence of posterior scleritis by ultrasonography.
b. Late manifestations of disease.
(1) History suggestive of prior presence of findings from 3a, and either both (2) and (3) below, or multiple signs from (3):
(2) Ocular depigmentation (either of the following manifestations is sufficient):
(a) Sunset glow fundus, or
(b) Sugiura sign.
(3) Other ocular signs:
(a) Nummular chorioretinal depigmented scars, or
(b) Retinal pigment epithelium clumping and/or migration, or
(c) Recurrent or chronic anterior uveitis.
4. Neurological/auditory findings (may have resolved by time of examination).
a. Meningismus (malaise, fever, headache, nausea, abdominal pain, stiffness of the neck and back, or a combination of these factors; headache alone is not sufficient to meet definition of meningismus, however), or
b. Tinnitus, or
c. Cerebrospinal fluid pleocytosis.
5. Integumentary finding (not preceding onset of central nervous system or ocular disease).
a. Alopecia, or
b. Poliosis, or
c. Vitiligo.
Incomplete Vogt-Koyanagi-Harada disease (criteria 1 to 3 and either 4 or 5 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis, and
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities, and
3. Bilateral ocular involvement.
4. Neurologic/auditory findings; as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above, or
5. Integumentary findings; as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above.
Probable Vogt-Koyanagi-Harada disease (isolated ocular disease; criteria 1 to 3 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis.
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities.
3. Bilateral ocular involvement as defined for complete Vogt-Koyanagi-Harada disease above.

Tableau 1 : *Critères cliniques pour poser le diagnostic de VKH (40).*

II-c Principes thérapeutiques :

Le principe de base du traitement d'une uvéite est de lutter contre l'inflammation au sens large sans préjuger de la cause. Pour ce faire de nombreuses molécules et voies d'administration sont disponibles pour l'ophtalmologiste. Ce principe respecte également la balance bénéfices-risques que tout médecin doit garder en tête avant d'instaurer son

traitement. Celui-ci lui permet de hiérarchiser le traitement dans l'éventualité d'une escalade thérapeutique.

Dans le cadre d'une uvéite d'origine infectieuse, un traitement adapté aux germes est bien-sûr indispensable en complément du traitement anti inflammatoire, instauré le plus souvent dans un second temps, afin d'éviter toute répllication infectieuse importante.

Pour l'inflammation du segment antérieur, un traitement local par instillation d'un collyre anti inflammatoire est la première option à entreprendre. Les collyres AINS sont peu utilisés dans ce cadre du fait de leur rapide toxicité sur l'épithélium cornéen lors d'instillations soutenues. Les corticoïdes (41,42) sont donc les AI (S) de première ligne. La posologie initiale dépendra du degré inflammatoire de l'uvéite. Toutefois, les schémas les plus classiquement utilisés se basent sur une dose d'attaque importante avec décroissance adaptée à la réponse clinique. Les collyres utilisant de la dexaméthasone sont plus facilement utilisés de par leur activité anti inflammatoire plus importante par rapport à la rimexolone et à la fluorométholone.

L'inflammation des corps ciliaires entraîne un œdème de ce dernier, responsable de douleurs. La mise au repos du corps ciliaire par l'utilisation d'un agent parasympatholytique type atropine permet de diminuer ces douleurs.

L'utilisation de la voie sous-ténonienne ou sous-conjonctivale (41,42) permet d'augmenter la pénétration et la concentration des corticoïdes en intra oculaire. Ces voies d'administration sont utilisés pour les inflammations antérieures insuffisamment contrôlées par collyres, les inflammations intermédiaires très denses ou entraînant une baisse de vision ou dans les atteintes postérieures notamment pour l'œdème maculaire (image 10).

La voie intra-vitréenne, de par son caractère plus invasif, sera privilégiée pour les atteintes intermédiaires et postérieures plutôt unilatérales. Le traitement le plus représenté actuellement est l'implant intra-vitréen de dexaméthasone (43). Le contenant est un implant en polymère

solide (NOVADUR®) biodégradable contenant 0,7 mg de dexaméthasone. Les produits de dégradation de l'implant NOVADUR® sont l'acide glycolique et l'acide lactique..

Devant la présence d'une atteinte bilatérale, une inflammation associée avec une maladie systémique, le recours à des anti-inflammatoires par voie générale est tout à fait licite.

L'utilisation d'une corticothérapie par voie orale à la posologie de 1 mg/kg est la première option à envisager, en relai ou non de bolus intra veineux de méthyl prednisolone à la posologie de 250 mg à 1 g. Cette corticothérapie s'instaurera avec les mesures associées et avec l'arrière-pensée d'une décroissance rapide.

L'emploi d'immunosuppresseurs (44) (ou immunomodulateurs) ne s'envisagera que dans un second temps devant un tableau d'inflammation réfractaire au traitement de première intention, lors d'une cortico dépendance à un seuil supérieur à 10 mg/kg d'équivalent prednisone ou même lors d'une cortico résistance. Différentes molécules peuvent alors s'envisager comme: le méthotrexate (45), l'azathioprine, le mycophénolate mofétil (46) ou sodique, la ciclosporine (ou équivalent type tacrolimus), le cyclophosphamide,... on peut également citer l'utilisation d'immunomodulateurs tel que l'interféron alpha (47) notamment dans la maladie de Behçet.

Une nouvelle alternative, apparue il y'a maintenant une dizaine d'année, est l'utilisation de biothérapies (48) par voie générale. Ces traitements de dernière ligne étoffe l'arsenal à notre disposition. La famille actuellement la plus usitée est celle des anti-TNF alpha au premier rang desquels l'adalimumab et l'infliximab. L'utilisation d'autres biothérapies agissant sur d'autres voies (anti IL-1, anti IL-6, anti IL-17) sont actuellement à l'étude. Certaines ont déjà montré leur efficacité dans le traitement d'uvéites réfractaires. Ces traitements sont actuellement d'un grand recours pour les tableaux d'uvéites réfractaires et permettent parfois de switcher plus vite vers eux en raison d'effets indésirables souvent plus important avec les

immunosuppresseurs conventionnels. L'emploi de ces nouvelles thérapeutiques est même recommandé en 1^{ère} intention devant le diagnostic de maladie de Behçet avec atteinte oculaire grave.

III Uvéite chez l'enfant :

III-a Epidémiologie.

La pathologie uvéitique est rare chez l'enfant avec une incidence estimée à 4,3-4,9/100000 et une prévalence à 27,9/100000. Elle représente 5 à 10% de toutes les uvéites. Le bilan réalisé pour une uvéite chez l'enfant est souvent frustrant car aucune étiologie n'est retrouvée dans la majorité des cas (23,49–55). Comme pour l'adulte, la distinction essentielle à faire se situe entre une uvéite infectieuse et non infectieuse dont les traitements sont différents. L'étiologie principale de la première décennie est l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique et l'uvéite intermédiaire dans la deuxième décennie (50,53,54,56).

Elles représentent 2% à 13% selon les grandes études réalisées sur le sujet. On estime leur incidence en Amérique du Nord et en Europe à 4,3 à 6,9 cas pour 100000 enfants par an. La prévalence serait de 30 cas pour 100000 enfants. Le sex ratio est quasiment de 1/1 avec une légère tendance féminine.

Les uvéites pédiatriques sont des affections rares mais potentiellement handicapantes car cécitantes voire même pouvant engager le pronostic vital.

Les causes essentielles d'uvéites pédiatriques sont différentes de celles présentées chez l'adulte. En dehors de la cause idiopathique, l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique en est la cause principale chez le petit enfant (âge moyen de 5 ans), suivie par l'uvéite intermédiaire idiopathique chez le pré adolescent. L'âge moyen se situe entre 6 et 10 ans. Ces

chiffres sont expliqués par un pic vers l'âge de 5 ans représenté par l'uvéite de l'AJI et vers 12-13 ans de la pars planite.

Les uvéites liées à l'AJI et l'uvéite intermédiaire seront développées par la suite. Nous évoquerons des causes d'uvéites pédiatriques beaucoup plus rares.

Quelques raretés sont spécifiques de l'enfant comme le syndrome de Blau (57–62) qui est une maladie auto-inflammatoire de cause génétique autosomique dominante par mutation dans le gène NOD2/CARD15, également impliquée à l'état hétérozygote chez l'adulte dans la maladie de Crohn. La protéine qui en découle a une expression intracellulaire dans les cellules de la phagocytose. De manière physiologique le MDP (muramyl-dipeptide) qui est un composé bactérien ou de l'ADN viral se lie à la protéine NOD2 /CARD15 qui provoque un signal pro inflammatoire (TNF, IL-1 et IFN) en activant la voie NF-KB qui est une voie principale de l'immunité innée. Ce syndrome a été décrit initialement par Edward Blau en 1985, il décrivait une famille avec onze membres atteints sur quatre générations. Les trois appareils touchés sont la peau, l'articulation et bien-sûr l'œil. Ce syndrome est très semblable à une sarcoïdose hormis l'absence d'atteinte pulmonaire. Il est constitué d'une triade qui associe uvéite, arthrite et rash cutanée. Le début des symptômes survient avant dix ans. L'atteinte articulaire à type de polyarthrite touche aussi bien les petites que les grosses articulations. L'atteinte des inter-phalangiennes proximales est responsable rapidement d'une camptodactylie très caractéristique. L'atteinte cutanée se présente par des éruptions maculo-papuleuses intermittente. D'un point de vue ophtalmologique, l'atteinte débute initialement au niveau conjonctival par une inflammation aspécifique plus ou moins accompagnée par des granulomes. Elle se poursuit ensuite au niveau de la cornée par des infiltrats sous épithéliaux avant de donner à proprement parler un tableau d'uvéite bilatérale granulomateuse. Au niveau antérieur on retrouve toutes les caractéristiques d'une uvéite granulomateuse avec présence de

nodules iriens. Au plan postérieur, on retrouve des granulomes choroïdiens responsables d'une choroïdite multifocale.

A côté du syndrome de Blau, on peut noter le syndrome CINCA/NOMID (57,61,62) avec mutation dans le gène NLRP 3 (pour chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystemic inflammatory disease) qui donne sur le plan ophtalmologique un œdème papillaire secondaire à la méningite chronique aseptique, une conjonctivite chronique, parfois une uvéite antérieure souvent peu inflammatoire non granulomateuse et non synéchiante. Initialement le syndrome de Blau était pris pour une sarcoïdose juvénile.

La sarcoïdose juvénile (63) est une cause rare d'uvéite chez l'enfant. Sur le plan clinique et comme toute maladie systémique, cette granulomatose peut toucher tous les organes avec une nette préférence pour le poumon et les ganglions. Certaines atteintes sont assez typiques comme le syndrome de Löfgren associant : hyperthermie, érythème noueux, arthralgies (une bi-arthrite de cheville dans les cas typiques), des adénopathies médiastinales, la présence de sarcoïdes cutanées (maculo-papules de couleur pourpre-violine essentiellement sur les cicatrices). Le diagnostic de sarcoïdose est histologique avec mise en évidence d'un granulome épithélioïde giganto-cellulaire sans nécrose caséuse permettant d'éliminer un des principaux diagnostics différentiels qu'est la tuberculose. D'un point de vue ophtalmologique, la sarcoïdose peut toucher toutes les structures : conjonctive, glande lacrymale, orbite et œil. L'uvéite sarcoïdosique est granulomateuse, elle peut toucher à la fois le segment antérieur et postérieur. En chambre antérieure, on retrouve des nodules iriens, des précipitées rétro cornéens granulomateux, parfois des synéchies. Elle est plutôt à tendance hypertone. Dans l'uvéite intermédiaire, on note la présence d'œufs de fourmis et de banquise. Au niveau postérieur, la sarcoïdose peut se présenter de façon très variable : granulome choroïdien,

vascularite, atteinte du nerf optique,... la démarche thérapeutique est discutée dans la partie dédiée.

Lorsqu'une atteinte rénale à type de néphrite interstitielle est associée au tableau d'uvéite, l'hypothèse d'un TINU (tubulo interstitial nephritis and uveitis) (64) syndrome peut être retenue, en l'absence de toute autre étiologie. Le TINU syndrome est un diagnostic d'élimination. Ce syndrome touche préférentiellement des filles (3 filles pour 1 garçon). En dehors de ces deux atteintes, la maladie peut également se manifester par des malaises, une hyperthermie, une anorexie plus ou moins avec perte de poids. Sur le plan ophtalmologique, l'uvéite est préférentiellement antérieure (80% des cas), non granulomateuse, bilatérale et récurrente. Elle peut atteindre le segment postérieur avec des présentations multiples (papillite, chorioretinite,...). L'atteinte ophtalmologique survient souvent dans le mois qui suit les signes généraux. Une collaboration étroite avec le néphro-pédiatre est primordiale. Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie générale pourra être débutée.

Une autre entité rapportée chez l'enfant est le syndrome uvéo-méningo-encéphalite (40) ou maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Ce diagnostic peut être porté en l'absence de tout traumatisme oculaire, en effet la maladie de Harada peut être confondue avec une ophtalmie sympathique. Elle touche préférentiellement des adultes jeunes, majoritairement des femmes, mélanodermes (pourtour méditerranéen, Asie du sud-est, Amérique centrale et du sud). La forme pédiatrique touche essentiellement des enfants d'une dizaine d'années et se présente plus volontiers par une baisse d'acuité visuelle importante et des céphalées importantes, signe de méningisme (65). La maladie de Harada est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T qui touche les tissus riches en mélanocytes. Elle évolue en quatre phases. Une première phase prodromique associant un syndrome méningé, une atteinte de l'oreille interne avec syndrome vestibulaire et dysacousie et une atteinte oculaire avec larmoiement et photophobie. La deuxième phase dite « phase aiguë uvéitique » s'installe en quelques heures à

quelques jours avec une baisse de vision brutale bilatérale ou se bilatéralisant rapidement. Cette phase se manifeste par une uvéite postérieure voir une panuvéite granulomateuse en antérieur. L'uvéite postérieure se présente comme une choroïdite stromale diffuse avec aspect typique en OCT de décollement séreux rétinien multiple d'allure polylobé, un œdème papillaire et des plis rétiens. Cette deuxième phase peut durer plusieurs semaines. La troisième phase dite « chronique de convalescence » est une phase cicatricielle avec dépigmentation globale notamment de la choroïde (signe du sunset glow fundus), atrophie chorio-rétinienne bien limitée plutôt en inférieur, un vitiligo péri-limbique (signe pathognomonique de Sigiura). Sur le plan général, on note une poliose, une alopecie et un vitiligo. Cette troisième phase est bien-sûr retardée par la mise en place du traitement par corticoïdes. La dernière phase chronique récurrente apparaît si les traitements ont été mis tardivement ou si le sevrage en corticoïdes est trop rapide. Elle se présente par des poussées d'uvéites antérieures granulomateuses. Sur le plan neurologique, la réalisation d'une ponction lombaire peut mettre en évidence une méningite lymphocytaire. Sur le plan thérapeutique, l'instauration de bolus de corticoïdes rapide associée à un relai oral est le traitement de référence, certains cas réfractaires peuvent nécessiter l'instauration d'un immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétil ou une biothérapie.

Autre entité inflammatoire, la maladie de Behçet (66) qui est une vascularite systémique caractérisée par la présence d'aphtes buccaux, génitaux voir conjonctivaux, le tout récidivants, d'une atteinte cutanée et souvent articulaire et une atteinte oculaire fréquente. Les critères utilisés et édités par l'European League Against Rheumatism (EULAR) (67) ont été réalisés sur une cohorte d'adulte et manque de sensibilité chez l'enfant. D'un point de vue ophtalmologique, une uvéite antérieure non granulomateuse est plus fréquente chez l'enfant de moins de 10 ans alors que les atteintes graves avec panuvéites et vascularites nécrotico-hémorragiques sont plutôt l'apanage de l'adolescent et de l'adulte jeune. L'atteinte

postérieure touche préférentiellement les veines par rapport aux artères. L'atteinte du nerf optique doit faire rechercher une thrombose d'un sinus veineux cérébral compliqué d'une hypertension intracrânienne. Sur le plan thérapeutique, l'atteinte antérieure se traite par des traitements topiques type corticoïdes, l'introduction de colchicine est tout à fait licite ayant démontré un intérêt dans la prévention des rechutes. Devant une atteinte postérieure, qui définit la maladie comme grave, l'introduction d'une corticothérapie systémique en bolus intra-veineux relayée par une forme per os associée à un immunosuppresseur comme l'azathioprine est la règle. Ce dernier n'étant efficace qu'après 1 mois à 6 semaines de traitement bien pris. Toutefois, actuellement, le traitement d'attaque se porte plus volontiers sur l'utilisation d'une biothérapie en urgence type anti-TNF. En effet, ces traitements ont montré une efficacité spectaculaire avec amélioration significative dans les 24-48 heures suivant l'introduction du traitement.

Sur le plan infectieux, l'uvéite herpétique est la plus fréquente, son identification est importante du fait de l'instauration d'un traitement antiviral en plus des anti-inflammatoires. Les signes importants à rechercher en faveur de cette étiologie sont : une sclérite associée, une atteinte cornéenne, l'hypoesthésie cornéenne, l'hypertonie, une atrophie plus ou moins étendue de l'iris. Dans les causes infectieuses classiques de l'enfant, on retrouve la toxocarose oculaire qui est une zoonose due à un nématode entraînant des *larva migrans* et surtout la toxoplasmose oculaire qui peut être congénitale ou acquise.

Diagnostiquer une uvéite rapidement chez un enfant est un enjeu majeur du fait du risque important d'amblyopie. Comparé à l'adulte, les uvéites pédiatriques sont responsables d'une moins bonne vision à long terme et encore plus les uvéites postérieures.

Les deux pièges diagnostiques (50) ou mascarade syndrome à ne pas rater chez un enfant ayant une pseudo uvéite sont le rétinoblastome, celui-ci commençant souvent à un âge plus

jeune et les atteintes ophtalmologiques des hémopathies (lymphome et leucémie). Le contexte clinique est souvent évocateur dans ce cadre. On peut également citer : le xanthogranulome juvénile et la maladie de Coats.

Une autre donnée importante à avoir à l'esprit avant de débiter un traitement chez un enfant : les effets indésirables liés à ces derniers. Contrairement à l'adulte, ces traitements jouent souvent sur le métabolisme en développement de l'enfant d'autant plus qu'il est jeune. C'est pourquoi la collaboration avec un pédiatre est indispensable. Chez l'adulte, il a déjà été montré que la collaboration ophtalmologue-interniste augmentait les chances de diagnostic étiologique.

III-b L'uvéite liée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI).

Pour définir une arthrite juvénile idiopathique (68,69), (anciennement arthrites chroniques juvéniles ou rheumatoid juvenile arthritis) il faut une arthrite débutant avant l'âge de 16 ans, durant au moins 6 semaines, sans étiologie retrouvée. En France elle touche environ 4000 enfants. Les sous types d'AJI les plus pourvoyeuses d'uvéites selon la classification ILAR sont les oligo-arthrites définies par une arthrite touchant 1 à 4 articulations pendant les 6 premiers mois d'évolution, avec deux sous catégories : les oligo-arthrites persistantes définies par moins de 4 articulations pendant toute la durée de la maladie et les oligo-arthrites étendues touchant plus de 5 articulations après 6 mois d'évolution. En deuxième, on retrouve les AJI type poly arthrites avec facteur rhumatoïde (définie par une atteinte d'au moins 5 articulations pendant les 6 premiers mois d'évolution) et celles sans facteur rhumatoïde. Dans les formes poly-articulaires, une atteinte de l'articulation temporo maxillaires est spécifique à l'enfant

avec un risque de micro-rétrognatisme caractéristique. Les formes avec facteur rhumatoïde positif (FR) sont d'évolution plus péjorative et ressemblent plus à la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Actuellement, il est admis que la présence d'ANA positifs en plus du facteur rhumatoïde est un facteur de risque indépendant de développer une uvéite antérieure.

Les formes oligo-articulaires représentent environ 30% des patients suivis en centre de référence pour une AJI (70–72). Il convient de distinguer les oligo-arthrites avec ANA (ceux-ci sont plutôt de fluorescence mouchetée, sans spécificité) de celles sans ANA. Celles avec ANA positifs représentent environ deux tiers de celles avec FR négatif. Elles touchent plus souvent les petites filles et débutent plus précocement. Cette forme d'AJI est la plus fortement associée à des formes familiales avec mutations de certains gènes d'intérêts (CCR5, CD25,...) (73). D'un point de vue clinique, ces formes oligo-articulaires commencent généralement par un tableau de genou gonflé peu douloureux. Souvent touché initialement, le talon via une arthrite ou ténosynovite et ou une articulation inter phalangienne proximale (IPP), le tout peu inflammatoire et donc peu invalidant pour l'enfant. La maladie articulaire et oculaire évolue souvent de manière indépendante.

Elle est la cause la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant (71,74). Son étiologie est parfaitement incomprise. Il est actuellement admis que c'est une maladie auto immune avec une prédisposition génétique notamment dans les gènes du système HLA, qui peut être influencée par l'environnement et certaines infections. Au niveau cellulaire, on retrouve des lymphocytes B et T activés dirigés contre certains antigènes oculaires (arrestine S = antigène retinal S, le retinol-binding protein 3 et des protéines apparentées à la tyrosinase). On retrouve sur les biopsies oculaires une perte de l'homéostasie entre les différentes lignées cellulaires vers un profil cytokinique pro inflammatoire (lymphocytes T CD4 + Th1 et Th 17+) (75,76). La présence d'anticorps anti-nucléaires positifs (ANA) et certains sous-types d'AJI sont plus à risque de développer une uvéite au cours de l'évolution de leur maladie. L'AJI oligo-

articulaire (moins de 4 articulations touchées dans les 6 mois qui suivent le diagnostic) est nettement plus à risque de développer une uvéite. Ce risque est de 20% tous types d'AJI confondus mais passe à 41% pour la forme oligo articulaire selon Heiligenhaus A et al. (71) Le pic d'incidence de l'uvéite se situe à l'âge préscolaire, ce qui rend son diagnostic plus difficile. Elle touche les filles trois fois plus souvent que les garçons. L'uvéite peut toucher environ 30% des enfants avec une AJI oligo articulaires ANA positif dans les 5 ans qui suivent le diagnostic selon Marvillet et al. (77). Il devient plus rare de déclencher une uvéite 5 ans après le diagnostic même si cela reste possible.

Sur le plan clinique, elle se caractérise par une uvéite antérieure à œil blanc plutôt bilatérale, qui se bilatéralise dans l'année trois fois sur quatre. Ce début insidieux explique son évolution chronique et son diagnostic tardif responsable de complications importantes. Au biomicroscope, on retrouve des PRD fins plutôt inférieur non granulomateux et en chambre antérieure une inflammation de nature protéique pauvre en cellules, ce qui explique l'intérêt du laser flare meter dans le bilan diagnostic de ce type d'uvéite. Toutefois, ce sont souvent des signes de complications qui permettent de poser le diagnostic : cataracte, présence de synéchies diffuses, kératopathie en bandelettes, œdème maculaire, amblyopie, hypertonie oculaire avec ou sans glaucome, ainsi que l'hypotonie en rapport avec une altération de la sécrétion d'humeur aqueuse par les corps ciliaires lié à l'inflammation chronique. La présence de synéchies est associée un risque plus élevé d'autres complications type cataracte et glaucome. Le glaucome apparaît dans environ 38% des cas et essentiellement dans les uvéites avec ANA positifs (42%) (78–81).

Les facteurs de mauvais pronostic au diagnostic sont : le sexe masculin, début de la maladie avant 5 ans, intervalle court entre le début de l'arthrite et l'uvéite, la sévérité de l'uvéite au diagnostic et la présence d'ANA positifs . Des recommandations pour le dépistage de ces uvéites ont été rédigées par l'American Academy of Pediatrics (82). Elles se basent sur la

présence d'ANA, l'âge au diagnostic de l'AJI et la durée de l'AJI. Par exemple, pour un enfant présentant une forme oligo articulaire, ANA positif diagnostiqué à 4 ans, actuellement âgé de 5 ans, un contrôle tous les 3 mois sera recommandé jusque ces 8 ans révolus. (Voir tableau 2)

JIA subgroup	ANA	Age at JIA onset (years)	JIA duration (years)	Recommended screening intervals (months)
Oligoarthritis, Rheumatoid factor negative polyarthritis, psoriatic arthritis, unclassified arthritis	+	≤6	≤4	3
	+	≤6	>4	6
	+	≤6	>6	12
	+	>6	≤4	6
	+	>6	>4	12
	-	≤6	≤4	6
	-	≤6	>4	12
Enthesitis-related arthritis	n.a.	n.a.	n.a.	12
Rheumatoid factor positive polyarthritis, Systemic arthritis	n.a.	n.a.	n.a.	12
Patients with uveitis	n.a.	n.a.	n.a.	According to uveitis course

n.a., not applicable.

Tableau 2 : *Recommandations pour le suivi des uvéites associées aux AJI (82).*

Il est actuellement reconnu que ces uvéites peuvent toujours évoluer à l'âge adulte même si la maladie a tendance à s'estomper vers 20 ans.

Sur le plan thérapeutique (77,81,83–85), l'uvéite se traite en première intention par des corticoïdes en collyres avec un objectif de moins de trois instillations par jour pour éviter le risque de cataracte et d'hypertonie iatrogène. Du fait d'une atteinte articulaire associée, le recours à un immunosuppresseur est souvent nécessaire avec en première ligne le méthotrexate, également efficace sur l'uvéite. Toutefois, dans les cas réfractaires, l'utilisation de biothérapie n'est pas rare et donne des résultats encourageants tant sur le plan articulaire qu'oculaire. L'anti-TNF alpha de premier choix semble être l'adalimumab, il est le seul à avoir obtenu une AMM pédiatrique avec l'éta nercept qui lui, est plutôt contre indiqué dans les uvéites du fait du risque de réaction paradoxale. L'infliximab n'a pas obtenu d'AMM pédiatrique. Certains essais (86) ont été réalisés avec l'abatacept et le rituximab avec une certaine efficacité dans les formes résistantes à la biothérapie de 1^{ère} intention.

L'essai ADJUVITE (85), qui est une étude Française, a montré l'efficacité de l'adalimumab dans les uvéites chroniques pédiatriques, avec un recrutement important d'AJI.

Dans la classification ILAR (68,69), les AJI avec enthésites se rapprochent tant sur le plan articulaire que oculaire des spondylarthropathies inflammatoires HLA B27 positives. Elles touchent en périphérie les zones d'insertion des tendons (enthèses) et pour les formes axiales les articulations sacro iliaques. Elles évoluent par poussées entrecoupées de périodes de calme. D'un point de vue ophtalmologique, elle se présente par un tableau d'œil rouge et douloureux le plus souvent unilatéral, chez un enfant très photophobe. A l'examen biomicroscopique, on retrouve une uvéite non granulomateuse, avec un flare protéique plus important que l'effet Tyndall. Dans les formes très inflammatoires, on peut voir un hypopion, une membrane cyclitique et des synéchies. Ces uvéites ont plutôt une tendance hypotone. En terme de complications, on retrouve : cataracte, glaucome secondaire à l'inflammation et/ou iatrogène et surtout l'œdème maculaire qui grève le pronostic fonctionnel. Toutefois, ce type d'uvéite est de meilleur pronostic que l'uvéite antérieure insidieuse des formes oligo articulaires.

Category	Diagnostic criteria
Systemic arthritis	Fever of at least 2 weeks' duration and arthritis in one or more joints plus at least one of the following: 1. Erythematous rash 2. Generalized lymphadenopathy 3. Hepatomegaly and/or splenomegaly 4. Serositis Exclusions: a, b, c, d
Oligoarthritis	Arthritis affecting ≤ 4 joints during the first 6 months of disease <ul style="list-style-type: none"> • Persistent: affecting ≤ 4 joints throughout the disease course • Extended: affecting >4 joints after the first 6 months of disease Exclusions: a, b, c, d, e
Polyarthritis-RF negative	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease Test for RF is negative Exclusions: a, b, c, d, e
Polyarthritis-RF positive	Arthritis affecting 5 or more joints during the first 6 months of disease 2 or more tests for RF at least 3 months apart during the first 6 months of disease are positive Exclusions: a, b, c, e
Psoriatic arthritis	Arthritis and psoriasis or Arthritis and at least 2 of the following: 1. Dactylitis 2. Nail pitting or onycholysis 3. Psoriasis in a first-degree relative Exclusions: b, c, d, e
Enthesitis-related arthritis	Arthritis and enthesitis or Arthritis or enthesitis plus at least 2 of following: 1. The presence of or a history of sacroiliac joint tenderness and/or inflammatory lumbosacral pain 2. The presence of HLA-B27 antigen 3. Onset of arthritis in a male over 6 years of age 4. Acute (symptomatic) anterior uveitis 5. History of ankylosing spondylitis, enthesitis related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, or acute anterior uveitis in a first-degree relative Exclusions: a, d, e
Undifferentiated arthritis	Arthritis that fulfills criteria in no category or in 2 or more of the above categories

a = psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first-degree relative; b = arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday; c = ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease or acute anterior uveitis or a history of one of these disorders in a first-degree relative; d = the presence of IgM rheumatoid factor on at least two occasions at least 3 months apart; e = the presence of systemic JIA in the patient. RF, rheumatoid factor.

Tableau 3 : Critères révisés de classification des AJI (68).

III-c Uvéite intermédiaire chez l'enfant.

Sur le plan épidémiologique, elle représente 10 à 23 % de toutes les uvéites et 7,5 à 42 % des uvéites pédiatriques (30,31,36,87–92). Elle touche essentiellement les enfants de 6 et 10 ans.

Les uvéites intermédiaires de l'enfant sont plus souvent bilatérales et asymétriques. D'un point de vue étiologique, le bilan reste le plus souvent négatif et le diagnostic d'uvéite intermédiaire idiopathique ou pars planite sera posé.

L'uvéite intermédiaire chez l'enfant a souvent un début insidieux avec un œil qui semble rassurant puisque blanc. Il n'est donc pas rare de voir arriver les jeunes patient avec des stigmates d'un long passé inflammatoire que sont la kératopathie en bandelette et les synéchies postérieures bien plus fréquentes dans la population pédiatrique. Par rapport à l'adulte, l'inflammation de chambre antérieure est souvent plus prononcée (30,31,93,94). Le pronostic de l'uvéite intermédiaire est souvent meilleur que celui de l'uvéite liée à l'AJI. Toutefois, les enfants de moins de 7 ans avec une uvéite intermédiaire évoluent souvent vers une forme plus chronique avec œdème maculaire persistant responsable d'une acuité visuelle moins bonne. Cet œdème maculaire survient dans 30 à 50% des cas avec un délai moyen de 5,7 ans. La cataracte est également une complication fréquente des uvéites intermédiaires. Les autres complications possibles sont : les condensations vitréennes importantes, la papillite, les vascularites. L'uvéite intermédiaire est la cause la plus fréquente d'hémorragies intra-vitréennes (95). Elles se rencontrent souvent dans les uvéites intermédiaires très inflammatoires compliquées de néo vaisseaux papillaires, péri papillaires ou des banquises périphériques. Le décollement de rétine rhégmato-gène, tractionnel ou exsudatif peut être retrouvé. Parfois, un rétinoshisis inférieur peut se voir par gliose de l'*ora serrata* induite par les banquises ou angiogenèse périphérique en rapport avec l'inflammation chronique.

Une rupture de la barrière hémato aqueuse est souvent présente dans le cadre de l'uvéite intermédiaire et se présente par une inflammation modérée de chambre antérieure par iritis de voisinage. Cette inflammation peut être mesurée par LFM et il a été retrouvé une corrélation positive entre le taux de complications et la valeur initiale du LFM selon Davis JL et al. (96)

L'évolution est variable avec 10% d'évolution favorable, 59% d'évolution chronique avec exacerbations et 31% chronique sans exacerbation. Les complications sont dépendantes de la durée d'inflammation du vitré. Certains mauvais facteurs pronostics ont été identifiés par Paroli et al. (53,91) : début des symptômes avant 10 ans, sexe masculin, durée d'évolution au

moment du diagnostic supérieur à 3 ans, la présence d'un tyndall en chambre antérieure, l'importance du haze vitréen, la présence d'œufs de fourmis de banquise et/ou d'un œdème maculaire.

Sur le plan thérapeutique, il était convenu d'initier un traitement pour une acuité visuelle inférieure à cinq dixième, toutefois, une étude de Ozdal et al.(30) de 2015 met plutôt en avant la sévérité de l'uvéite pour initier le traitement. Cette attitude plus agressive permettrait un meilleur résultat final. Les autres indications sont la présence d'un œdème maculaire, une hyalite dense entraînant une baisse d'acuité visuelle ou des défauts du champ visuel, une vascularite, une banquise importante, une cataracte et une kératopathie en bandelette.

L'arsenal thérapeutique utilisé est décrit dans la partie traitement.

Pour rappel, les traitements topiques n'ont pas leur place ici, car ils n'agissent pas sur l'inflammation vitréenne. Les injections péri oculaires ou intra oculaires peuvent être initiées pour des atteintes unilatérales ou bilatérales très asymétriques. Toutefois, leur utilisation au long cours est déconseillée du fait des nombreux effets indésirables locaux. C'est pourquoi les corticoïdes systémiques sont le traitement de référence à initier le plus souvent. Certaines uvéites intermédiaires cortico dépendantes ou résistantes voir réfractaires peuvent faire l'objet de l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, voir une biothérapie. Le recours à la chirurgie peut être envisagé en cas de complications telles que la cataracte ou un glaucome. La présence de condensations invalidantes peut nécessiter une vitrectomie. La cryothérapie des banquises garde une place selon les équipes (97).

III-d Complications dans les uvéites pédiatriques.

Les complications de ces uvéites sont responsables d'une morbidité importante pour la vision de l'enfant. Cliniquement, elles sont similaires à celles retrouvées chez l'adulte.

On retrouve donc : cataracte, hypertension oculaire avec ou sans glaucome, hypotonie, œdème maculaire, kératopathie en bandelettes, décollement de rétine,...

Concernant les complications liées aux uvéites chez l'enfant, on retrouve toutes causes confondues selon une étude de Angeles Han S. et al. (70,98) un taux de cataractes de 35%, de glaucomes et d'œdèmes maculaires de 17,5%, de synéchies postérieures de 30% et de kératopathie en bandelette de 27,5%.

Une particularité de l'enfant de moins de 6 ans est le risque d'amblyopie. Avant cet âge, les afférences visuelles permettent la maturation corticale, si une information est parasitée, celle-ci est alors exclue et entraîne une stagnation voire une régression du développement de cette maturation avec comme conséquence une perte de la vision stéréoscopique dans un premier temps puis de l'acuité visuelle dans un second temps.

Dans une étude de Davis et al. (96) il est retrouvé une association entre un niveau de flare élevé et le risque de complication. Ce lien est statistiquement significatif pour les synéchies postérieures et toutes complications confondues. Il est retrouvé une association significative du risque de complications pour un flare supérieur à 100 ph/ms. L'examen subjectif mis en parallèle ne retrouve pas d'association du fait probablement de sa plus grande variabilité. Il est également retrouvé que l'intensification thérapeutique dans le cadre d'une inflammation non contrôlée permet de diminuer le risque de complications.

Dans une étude princeps de Tutkun-Tugal et al. (54,74), on retrouve un taux de complications importants pour les patients ayant une uvéite associée à l'AJI, notamment 71% de cataractes,

39% d'hypertonies dont 30% avec un glaucome, 66% de kératites en bandelette et 37% de maculopathies incluant les œdèmes maculaires. Dans cette série la pars planite semblait moins pourvoyeuse de complications de segment antérieur, par contre le pourcentage de maculopathies y est plus élevé (55% contre 37%).

Ces résultats sont également retrouvés dans les études de Kump et al. (51,52) et Smith et al. (56)

Une illustration étant plus parlante qu'un long texte, place aux images !

III-e Traitement : différences avec l'adulte.

L'utilisation des traitements locaux chez l'enfant reste l'option de premier choix. En effet cette voie d'administration s'affranchit des effets généraux potentiellement graves.

Certaines considérations sont toutefois à envisager.

Une surveillance accrue du risque d'hypertonie oculaire et de cataracte sur un œil qui reste encore en développement et qui si, non pris en charge, peut aboutir *in fine* à une amblyopie secondaire difficilement récupérable.

La voie sous conjonctivale est intéressante, malheureusement contrairement à l'adulte l'injection se déroulera le plus souvent au bloc opératoire sous anesthésie courte pouvant toutefois avoir des effets indésirables non présents chez l'adulte. Ajoutons également le caractère esthétique de la plaque de corticoïdes (Kénacort®) pouvant gêner les enfants et les parents.

La voie intra vitréenne (99,100) est également importante à considérer. Toutefois, comme la voie sous conjonctivale, l'injection devra se faire sous anesthésie courte avec les risques potentiels. De plus, pour l'implant de dexaméthasone, nous ne connaissons pas vraiment son devenir dans un œil encore en développement, notamment lors de l'injection (impact sur la rétine, traction vitréenne pourvoyeuse de déhiscence voire de décollement de rétine)

Pour la voie générale, l'emploi de corticoïdes au long cours devra déclencher un avis pédiatrique pour évaluer le risque fracturaire, de retard de croissance et mettre en place toutes les mesures adjuvantes inhérentes à ce traitement (régime peu salé, peu sucré, contrôle de la kaliémie, de la tension artérielle).

L'emploi de biothérapie et notamment d'anti-TNF chez l'enfant est une option maintenant tout à fait possible bien que hors AMM dans la plupart des cas. Seul l'adalimumab a obtenu une AMM dans les uvéites intermédiaires, postérieures et les panuvéites non infectieuses en échec de la corticothérapie (101–103). Comme pour l'adulte, l'éta nercept est à proscrire en raison du risque d'uvéites induites par effet paradoxal. Une étude de Smith et al. (104) dans l'uvéite de l'AJI n'a pas démontré d'amélioration clinique (étude de l'inflammation de chambre antérieure) comparée à un placebo. A l'inverse, les autres anti-TNF que sont l'adalimumab et l'infliximab ont montré des résultats intéressants dans les uvéites de l'enfant et notamment les uvéites associées aux AJI. Une alternative aux anti-TNF alphas peut être une protéine de fusion se liant au domaine CTLA-4 empêchant l'activation des lymphocytes T qu'est l'abatacept ou les autres anti IL-1 et anti IL-6 (105–109).

III-f Examen de l'enfant (110,111).

L'approche générale d'un enfant est, par bien des aspects, très différente de celle de l'adulte. L'examen vise toutefois la même finalité qui est d'évaluer la fonction et d'analyser l'organe et ses annexes au mieux. En reprenant dans l'ordre classique de l'examen clinique, l'interrogatoire, premier temps essentiel, va surtout solliciter les parents. L'interrogatoire de l'enfant ne doit pas être oublié pour autant, en effet celui-ci peut tout à fait présenter des attitudes, mimiques, pouvant faire avancer le diagnostic. La consultation peut même être demandée par une tierce personne côtoyant l'enfant comme le médecin scolaire ou de l'enfant. Cet interrogatoire est un temps capital, il doit se faire dans une atmosphère d'échange et de confiance sous peine de braquer les parents et l'enfant. Pendant ce temps, le praticien observe l'enfant. C'est la phase de « hand off » décrite par Laroche et al. (112) dans son approche clinique en 19 points. Cette observation permet d'apprécier la morphologie globale et faciale, l'existence ou non d'un strabisme, un nystagmus, etc... Lors de l'interrogatoire, sont précisés le motif de consultation, les médecins déjà consultés, les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, les traitements pris actuellement et les allergies. L'examen du carnet de santé peut être d'une aide précieuse. Le déroulement de la grossesse, tant pour la maman que pour bébé, sont à demander jusque l'accouchement et les semaines qui suivent.

L'examen physique de l'enfant commence par la mise en confiance. Ce temps est primordial. Il passe par une atmosphère détendue et calme. Dans un premier temps, il ne faut pas hésiter à limiter le nombre de personnes assistant à l'examen aussi bien du côté médical que familial (les parents suffisent le plus souvent). Ceci permet également de limiter les distractions pour l'enfant. L'enfant peut rester dans sa poussette pour débiter l'examen afin que ce climat de

confiance puisse s'installer, puis dans un second temps, il peut passer sur les genoux d'un des parents. L'examen peut même être conduit comme un jeu.

L'examen du nouveau-né et jusqu'à 6 mois consiste dans un premier temps à observer la morphologie cranio faciale ainsi que les annexes. Le comportement visuel est apprécié en attirant l'attention de l'enfant avec une source lumineuse ou un objet contrasté. Le réflexe à la menace, en tapant des mains et le réflexe photomoteur sont également recherchés. Un signe de l'éventail, un signe digito-oculaire ou un nystagmus seront dépistés comme signe de malvoyance. Le comportement visuel s'appréciera au mieux en monoculaire à la recherche de signes d'amblyopie, révélés par des pleurs ou une attitude d'énervement à l'occlusion d'un œil. Un cover test ou test de l'écran est ensuite réalisé avec étude des reflets et recherche de mouvement de restitution. La réfraction sera analysée sous cycloplégique (atropine 0,3% à cet âge). Un examen en lampe à fente ainsi qu'un fond d'œil dilaté seront effectués afin de compléter le bilan clinique.

L'examen en lampe à fente nous intéresse plus particulièrement puisque l'installation au laser flare meter est la même. Idéalement un examen en lampe à fente portable permet de laisser le tout petit en décubitus dorsal, toutefois le manque de stabilité et la non coopération de l'enfant peuvent rendre cette partie de l'examen très laborieux. En lampe à fente classique, le bébé sera installé dans la position de l'avion ou « flying baby ». L'enfant est alors porté par une aide, sa tête est en hyperextension, présentée en décubitus ventral, menton et front appuyés sur la lampe à fente. Pour plus de confort, des serviettes jetables peuvent être installées sur la mentonnière et le repose front. Malheureusement et malgré les meilleures conditions d'installation, on ne donne pas d'ordre à un bébé pour ouvrir ses yeux, il est souvent nécessaire d'avoir recours à un blépharostat adapté à l'âge. Et si malgré tout, l'examen n'est pas réalisable ou contributif, un examen sous anesthésie générale sera alors

effectué après avoir obtenu le consentement des parents en leur expliquant les avantages et risques de l'examen.

Chez l'enfant plus grand, de 6 mois à plus, l'examen clinique réalisé permet d'être bien plus précis dans l'évaluation de la fonction visuelle avec pour finalité la recherche d'une vision binoculaire, garante d'un bon développement neuro visuel. L'examen en lampe à fente se réalise plus facilement chez un enfant qui a acquis la station assise, sur les genoux de ses parents. La réalisation de l'examen en respectant les mêmes règles que citées plus haut : calme, silence, peu de monde, convivialité, atmosphère de jeu,... permettra à l'enfant et aux parents d'être dans de bonnes conditions. Lors des consultations pédiatriques, il ne faut pas hésiter à fragmenter les temps de la consultation afin de pouvoir réaliser dans de bonnes conditions tout l'examen et selon les humeurs de l'enfant.

IV-a Technique Flare: principe physique.

Le Laser flare Meter a été développé en 1988 par Mitsuru et Sawa (113,114) avec pour but de quantifier l'inflammation protéique en chambre antérieure dans l'humeur aqueuse, appelée Flare. Il se base sur un principe simple : l'œil est un organe quasi hermétique à l'extérieur (via la sclère et la cornée) et à l'intérieur. En effet les barrières hémato-oculaires (aqueuse et rétinienne) ne permettent pas le passage de protéines en intra oculaire permettant de maintenir une certaine homéostasie. De ce fait, l'humeur aqueuse sécrétée en chambre postérieure et passant en chambre antérieure est un milieu liquidien constitué de petites molécules qui optiquement donne l'impression d'être vide. Lorsque ces barrières sont rompues (par exemple lors d'une inflammation intra oculaire), il y'a passage de plus grosses protéines et de cellules se manifestant par un Tyndall et un Flare en lampe à fente. Le LFM permet de quantifier cette dernière mesure.

Le LFM (115–121) comprend une lampe à fente, une source lumineuse hélium-néon ou rayon lumineux diode (Kowa® FM-500) de 20 μm de diamètre, de puissance constante dirigée sur la chambre antérieure, un photomultiplicateur et un ordinateur. Le rayon laser est projeté en chambre antérieure, l'examineur situe sa fente lumineuse à 45 degrés dans un axe antéro-postérieur ce qui permet d'avoir le faisceau lumineux avec comme point de repère antérieur la face postérieure de la cornée et le centre de l'aire pupillaire en repère postérieur. La diffraction du rayon lumineux est détectée dans une fenêtre d'échantillonnage par un photomultiplicateur. Lors de l'examen, le rayon laser balaye verticalement la fenêtre de lecture verte sur 0,6 mm. La valeur donnée par la machine, exprimée en photons par milliseconde (ph/ms), est calculée après soustraction du bruit de fond moyen, lui-même enregistré lors de la mesure en 2 valeurs (images 1 à 4).

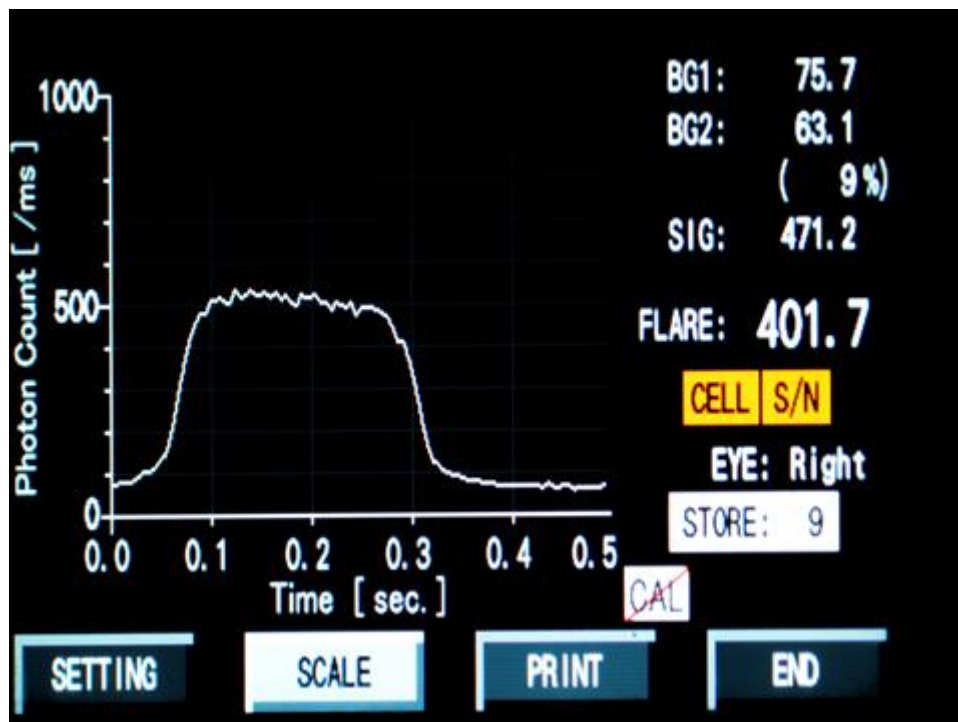


Image 1 : écran du LFM pour une mesure. Tracé valide avec courbe en cloche (valeur flare à 401,7 ph/ms ; œil droit).



Image 2 : écran du LFM. Moyennage pour 9 valeurs (valeur flare à 442,3 ph/ms ; déviation standard à 34,1 trop élevée).

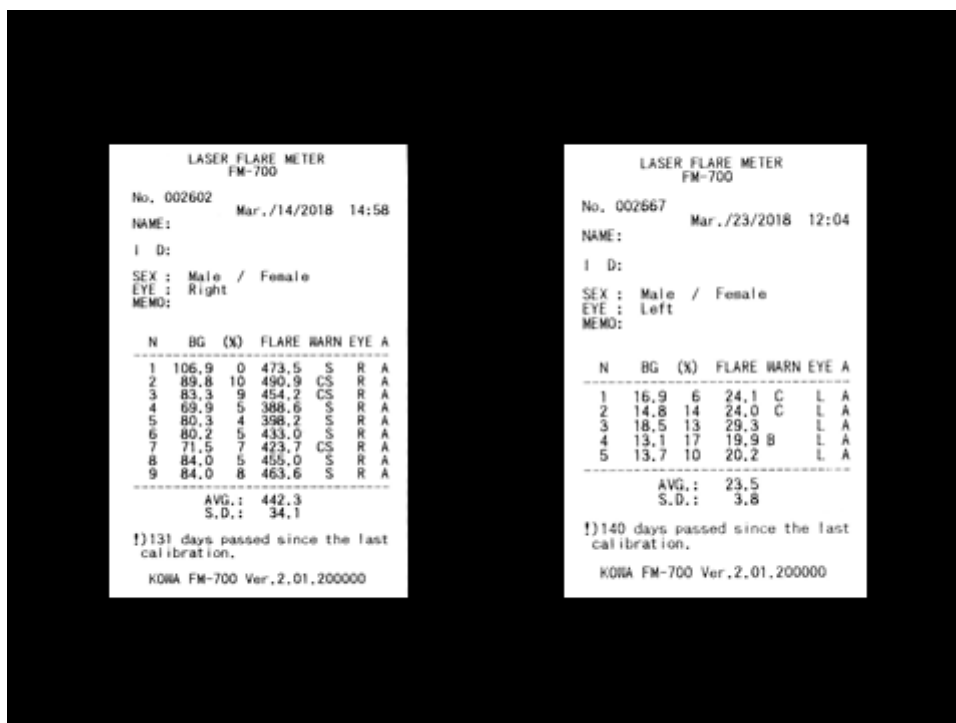


Image 3 : tickets finaux des valeurs moyennes imprimés sur le LFM.

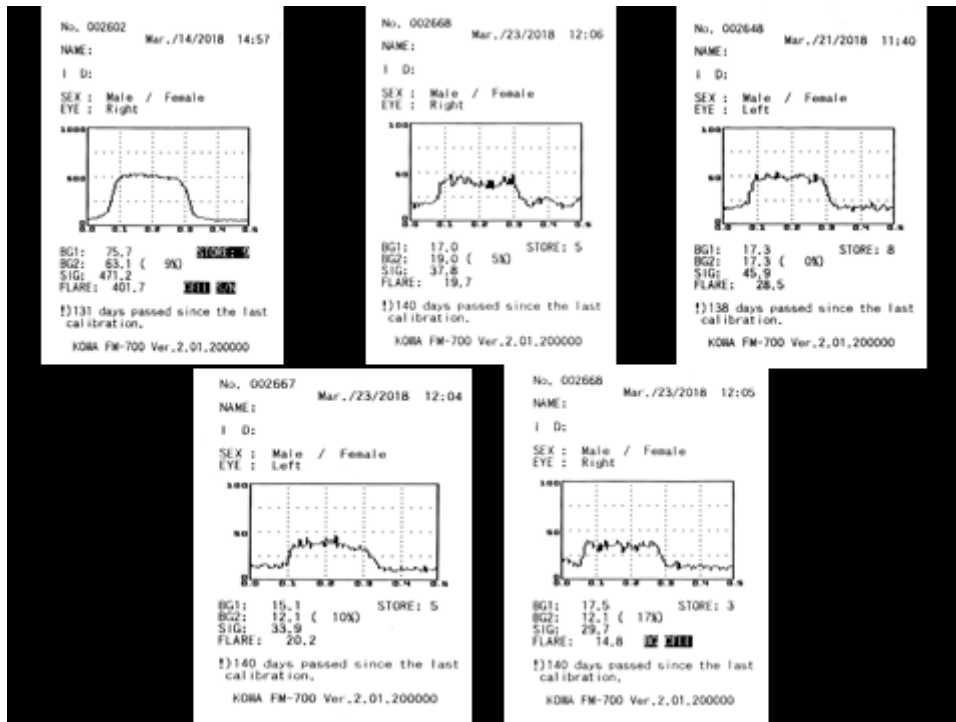


Image 4 : tickets de tracé Flare. Aspect en cloche à obtenir pour valider une valeur.

Nous possédons dans le service la dernière version de LFM, le Kowa® FM-700 équipé d'un laser diode de 640 nm (image 5). La fenêtre de mesure a une surface de 0,3 x 0,5 mm (image 6).

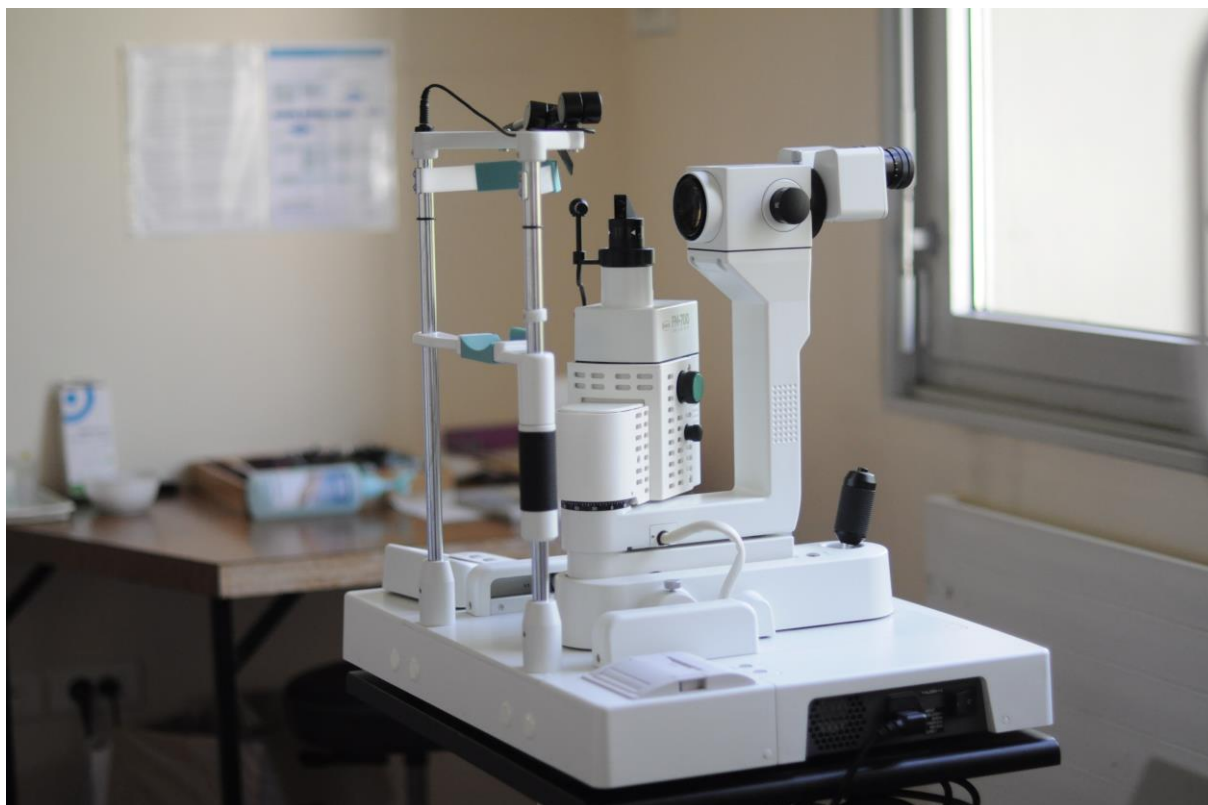


Image 5 : Laser Flare Meter FM-700®

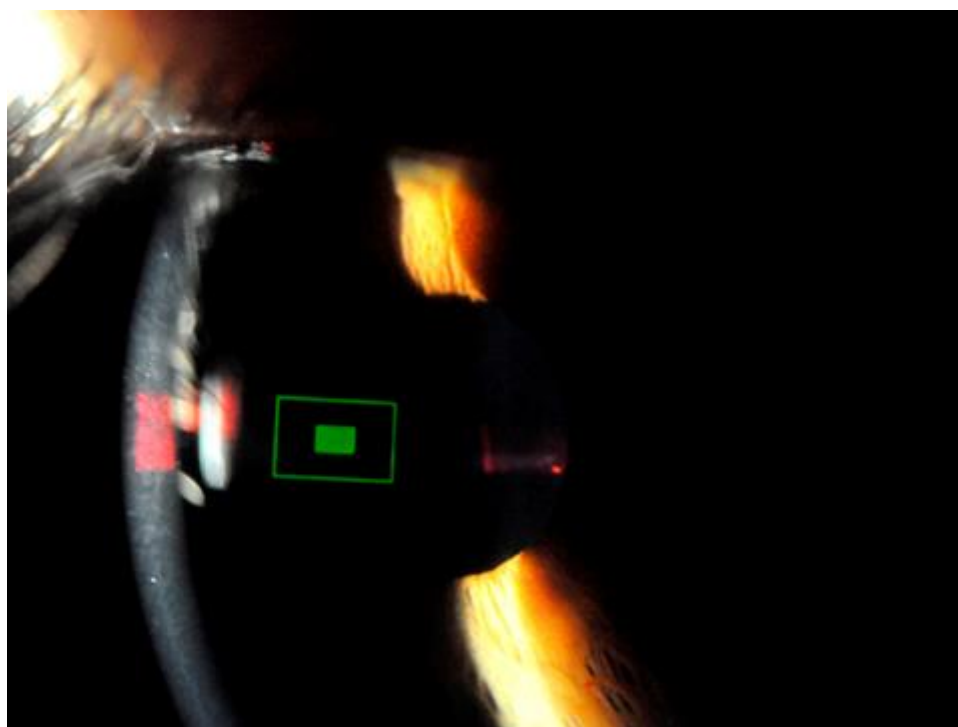


Image 6 : fenêtre de mesure.

D'un point de vue statistique, il a été établi in vitro et in vivo la corrélation entre les valeurs mesurées et la concentration protéique dans l'humeur aqueuse, ceci est à la base des calculs des valeurs finales obtenues par le LFM (114,118,119,121).

In vitro, une relation linéaire a été trouvée (ou IgG = Immunoglobuline G) :

- $\text{Log}(\text{concentration en albumine (mg/dL)}) = 1,35 \times \log(\text{ph/ms}) + 0,2$ et
- $\text{Log}(\text{concentration en IgG (mg/dL)}) = 1,23 \times \log(\text{ph/ms}) - 0,17$.

La corrélation entre la concentration protéique (albumine ou IgG) et la valeur en ph/ms était significative avec un $p=0,0001$.

In vivo, les études ont été réalisées en comparant la valeur du LFM juste avant intervention de cataracte avec la concentration protéique de l'humeur aqueuse prélevée par ponction de chambre antérieure en début d'intervention. La corrélation suivante a été établie avec un $p=0,0001$:

- $\text{Log}(\text{concentration totale en protéines(mg/dL)}) = 1,01 \times \log(\text{ph/ms}) + 0,4$.

Le coefficient de reproductibilité entre 2 mesures consécutives chez un même sujet est estimé entre 7,3% et 12,5%.

La valeur moyenne établie sur des yeux normaux a été établie à 4 ph/ms. Certaines conditions font varier la valeur du LFM : le myosis (scotopique ou médicamenteux : pilocarpine) et l'âge augmentent légèrement la valeur du LFM tandis que la mydriase la diminue. Il n'y a pas de différence selon la couleur de l'iris. Pour toutes ces variations physiologiques pouvant influencer sur la valeur de LFM, la valeur seuil pour parler de LFM normal a été établie à 8 ph/ms.

IV-b Technique Flare : réalisation pratique.

Le LFM doit être allumé 30 minutes avant la réalisation de la première mesure selon le fabricant afin de permettre une stabilisation du laser (113,114,117,119).

L'installation est à réaliser en premier, elle est importante à la fois pour l'examineur et pour l'enfant à qui l'on fait la mesure. Elle se fait avec un parent à côté d'une part pour le côté médico-légal et d'autre part et surtout afin de rassurer l'enfant. Les deux positions les plus utilisées dans le service sont : l'enfant sur les genoux de l'un de ses parents ou l'enfant à genoux sur la chaise (pour des enfants plus grands). Une fois l'installation terminée, la pièce d'examen doit être mise dans l'obscurité la plus complète possible afin qu'il y ait le moins de bruit de fond possible (par les photons des sources environnantes).

Le mode mesure doit être sélectionné via la console de la machine jusqu'à apparition d'un rectangle vert dans les oculaires. Concernant la lampe à fente, un grossissement jusqu'à x16 peut être sélectionné. On choisira de préférence un grossissement x10.

Le faisceau de la lampe à fente est positionné à 45° de la zone à examiner. Les deux points de faisceau laser doivent se réfléchir d'une part sur la cornée et le second dans l'aire pupillaire, le rectangle vert (ou fenêtre de mesure) doit se trouver au milieu. Afin de guider la mesure, un signal sonore à type de « clic » permet, en augmentant sa fréquence (jusqu'à disparition du bruit) d'indiquer une zone optimale de mesure. Pour prendre la mesure, il suffit d'appuyer sur un bouton situé sur la manivelle de la lampe à fente.

Il convient de réaliser la mesure une dizaine de fois afin d'avoir une moyenne avec une déviation standard la plus faible possible. Afin de valider une mesure, une valeur inférieure à 15% entre les 2 valeurs de bruit de fond doit être obtenue. Lors de l'analyse finale, le praticien a moyen de supprimer les valeurs qui lui paraissent aberrantes.

IV-c Technique Flare appliquée à l'enfant.

Comme on vient de le décrire, le laser flare meter se manipule comme une lampe à fente. Cet examen présente donc les mêmes limites que la biomicroscopie. Il n'existe pas de base normative chez l'enfant, les valeurs sont donc interprétées comme celles de l'adulte.

Chez les enfants de moins de 4 ans ou difficiles, il n'est pas possible de réaliser de flare même sous anesthésie générale puisque la machine n'est pas verticalisable. L'installation chez les plus grands se fait sur les genoux avec un parent derrière ou une aide, ou sur les cuisses des parents. Cette dernière position est moins pratique puisque il y a possibilité de coincer les cuisses de l'enfant et ou du parent rendant par la suite la réalisation de cet examen difficile puisque associé à un mauvais souvenir. Une autre difficulté peut venir de la qualité de la mesure. L'enfant, même plus grand, a tendance à être plus distrait, de ce fait la prise de la mesure peut être plus longue ou erronée s'il y a des mouvements oculaires et ou de paupière.

Chez les enfants plus grands, l'examen se déroule de la même façon que pour un adulte.

V Uvéites de l'enfant dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille.

Nous avons recensé de manière rétrospective, 81 patients présentant une uvéite de l'enfant, définie comme une uvéite survenant chez un enfant de moins de 15 ans. La valeur flare à la première consultation dans notre service, à la première et à la dernière rechute a été utilisée. Les deux yeux de chaque patient ont été analysés de manière indépendante. La période d'analyse allait de 1998 à 2017. Deux générations de LFM ont été utilisées, le FM-500 et le FM-700 de la marque Kowa®. Cette machine a été acquise dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille en 2000.

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

L'âge moyen du diagnostic est de 8 ans avec une médiane également à 8 ans. L'âge moyen du premier examen flare meter est de 9 et 10 ans avec une médiane à 9 ans. L'âge minimum de cet examen est de 3 ans et demi. Le 1^{er} quartile est à 6 ans (table 1).

The MEANS Procedure.

Variable	N	N absent	Moyenne	DS	Min	1er quartile	Médiane	dernier quartile	Max
Age	81	81	17.64	8.01	4.00	12.00	16.00	22.00	40.00
Age diagnostic	81	81	8.01	4.10	1.50	4.00	8.00	11.00	15.00
Age 1er flare	68	94	9.85	5.52	3.50	6.00	9.00	12.50	28.00
Flare machine	129	33	83.82	140.99	2.00	11.00	30.00	74.00	1016.00
Rechute 1	45	117	11.38	5.14	5.00	8.00	11.00	13.00	30.00
Rechute1 flare	86	76	92.19	101.44	4.00	22.00	49.00	129.00	512.00
Rechute f	21	141	16.17	4.48	9.00	13.00	16.00	18.00	26.00
Rechute f flare	41	121	82.88	79.44	6.00	23.00	59.00	103.00	336.00

Table 1 : population étudiée

On retrouve un sex ratio de 0,59 soit presque deux tiers de filles (table 2).

sexe	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé
filles	51	62.96	51	62.96
garçon	30	37.04	81	100.00

Table 2 : répartition selon le sexe.

Sur le plan étiologique, on retrouve 42% d'uvéites intermédiaires, 43% d'uvéites associées aux AJI. Dans les causes plus rares, on retrouve 2,5% de VKH de l'enfant, 8,5% de sarcoïdoses de l'enfant, 1 cas d'ophtalmie sympathique et 2 cas de syndrome de Blau (table 3).

étiologie	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé
UI	34	41.98	34	41.98
AJI	35	43.21	69	85.19
VKH	2	2.47	71	87.65
Sarcoïdose	7	8.64	78	96.30
Ophtalmie sympathique	1	1.23	79	97.53
Syndrome de Blau	2	2.47	81	100.00

Table 3 : fréquence des étiologies

Concernant le flare meter, 129 mesures ont pu être analysées. La moyenne est de 83,82 ph/ms, la médiane de 30 ph/ms.

En respectant les critères SUN pour le flare subjectif, on retrouve un pourcentage plus important de flare nul (environ 50%) avec une diminution de ce pourcentage en fonction de l'augmentation du score de flare subjectif.

Nous avons également enregistré les fréquences de complications. Dans notre série 70% ont eu une complication ophtalmologique : 51% ont eu la cataracte, 22% un œdème maculaire, 15% une kératite en bandelette et 27% une hypertension oculaire entraînant une neuropathie optique glaucomateuse (table 4).

Complication globale	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé
oui	57	70.37	57	70.37
non	24	29.63	81	100.00

Cataracte	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé	KB	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé
oui	41	50.62	41	50.62	oui	12	14.81	12	14.81
non	40	49.38	81	100.00	non	69	85.19	81	100.00
OM	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé	HTIO/ glaucome	Fréquence	%	Fréquence cumulée	% cumulé
oui	18	22.22	18	22.22	oui	22	27.16	22	27.16
non	63	77.78	81	100.00	non	59	72.84	81	100.00

Table 4 : complications retrouvées toutes étiologies confondues (KB : kératite en bandelette ;

OM : œdème maculaire ; HTIO : hypertonie intraoculaire).

On constate que l'UI et l'uvéite associée aux AJI sont autant pourvoyeuses l'une que l'autre de complications dans notre série.

Table des complications par étiologies							
Complication	étiologie						
	0	1	2	3	4	5	Total
oui	23 67.65	27 77.14	2 100.00	4 57.14	0 0.00	1 50.00	57
non	11 32.35	8 22.86	0 0.00	3 42.86	1 100.00	1 50.00	24
Total	34	35	2	7	1	2	81

Table 5 : fréquence des complications toutes causes confondues.

Cataracte		étiologie					
	0	1	2	3	4	5	Total
oui	12 35.29	24 68.57	1 50.00	3 42.86	0 0.00	1 50.00	41
non	22 64.71	11 31.43	1 50.00	4 57.14	1 100.00	1 50.00	40
Total	34	35	2	7	1	2	81
OM		étiologie					
	0	1	2	3	4	5	Total
oui	11 32.35	6 17.14	1 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	18
non	23 67.65	29 82.86	1 50.00	7 100.00	1 100.00	2 100.00	63
Total	34	35	2	7	1	2	81
KB		étiologie					
	0	1	2	3	4	5	Total
oui	2 5.88	9 25.71	1 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	12
non	32 94.12	26 74.29	1 50.00	7 100.00	1 100.00	2 100.00	69
Total	34	35	2	7	1	2	81
HTIO glaucome		étiologie					
	0	1	2	3	4	5	Total
oui	10 29.41	8 22.86	1 50.00	2 28.57	0 0.00	1 50.00	22
non	24 70.59	27 77.14	1 50.00	5 71.43	1 100.00	1 50.00	59
Total	34	35	2	7	1	2	81

Table 6 : fréquence des complications selon : cataracte, om (œdème maculaire), kb (kératite en bandelette), HTIO-glaucome (0 : Uvéite Intermédiaire ; 1 : AJI ; 2 : VKH ; 3 : sarcoïdose ; 4 ophtalmie sympathique ; 5 : Blau)

L'uvéite intermédiaire se complique dans 35% des cas d'une cataracte, 29% des cas d'hypertonie oculaire associée ou non à un glaucome et surtout dans 32% des cas d'un œdème maculaire (table 6).

L'uvéite associée à l'AJI se complique dans 69% des cas de cataractes, 26% des cas d'une kératopathie en bandelettes, dans 17% des cas d'un œdème maculaire et dans 23% des cas d'hypertonie oculaire associée ou non à un glaucome (table 6).

Afin de pouvoir observer l'évolution du flare meter en fonction de l'examen subjectif, nous avons croisé les valeurs du flare en fonction du niveau de flare subjectif coté lors de la même consultation.

Nous n'avions pas un effectif suffisant pour pouvoir réaliser une comparaison directe des deux variables, nous parlerons donc de tendance.

Sur l'effectif entier (table 7), on retrouve :

- Pour un flare subjectif de 0, on note une médiane du flare meter à 18,5 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 7 ph/ms et un dernier quartile à 64,5 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 1, on note une médiane du flare meter à 33 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 17 ph/ms et un dernier quartile à 70 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 2, on note une médiane du flare meter à 68 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 17 ph/ms et un dernier quartile à 202 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 3, on note une médiane du flare meter à 165 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 52 ph/ms et un dernier quartile à 492 ph/ms.

La moyenne du flare subjectif suit une augmentation progressive selon le niveau de flare subjectif.

Analyse pour la Variable : flare machine										
Flare subjectif	N Obs	N	N absent	Moyenne	DS	Min	1er Quartile	Médiane	dernier Quartile	Max
0	80	64	16	58.66	99.74	2.00	7.00	18.50	64.50	590.00
0.5	12	8	4	24.63	19.36	6.00	9.50	23.00	30.00	66.00
1	37	31	6	84.42	129.35	3.00	17.00	33.00	70.00	580.00
2	24	19	5	115.32	117.83	4.00	17.00	68.00	202.00	365.00
3	7	7	0	293.43	357.82	13.00	52.00	165.00	492.00	1016.00

Table 7 : tendance flare machine / flare subjectif sur l'effectif entier

Sur l'effectif d'uvéite intermédiaire (table 8), on retrouve :

- Pour un flare subjectif de 0, on note une médiane du flare meter à 6 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 3,5 ph/ms et un dernier quartile à 16,5 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 1, on note une médiane du flare meter à 24,5 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 10 ph/ms et un dernier quartile à 33 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 2, on note une médiane du flare meter à 19 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 19 ph/ms et un dernier quartile à 19 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 3, on note une médiane du flare meter à 59,50 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 52 ph/ms et un dernier quartile à 67 ph/ms.

Analyse pour la Variable : flare machine										
Flare subjectif	N Obs	N	N absent	Moyenne	DS	Min	1er Quartile	Médiane	dernier Quartile	Max
0	18	12	6	10.17	9.25	2.00	3.50	6.00	16.50	32.00
0.5	2	1	1	32.00	.	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
1	10	10	0	27.70	21.33	3.00	10.00	24.50	33.00	70.00
2	1	1	0	19.00	.	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00
3	2	2	0	59.50	10.61	52.00	52.00	59.50	67.00	67.00

Table 8 : tendance flare machine / flare subjectif pour l'UI

Sur l'effectif d'uvéites associées aux AJI (table 9), on retrouve :

- Pour un flare subjectif de 0, on note une médiane du flare meter à 43 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 8 ph/ms et un dernier quartile à 120 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 1, on note une médiane du flare meter à 66,5 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 33,5 ph/ms et un dernier quartile à 227,5 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 2, on note une médiane du flare meter à 300 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 184 ph/ms et un dernier quartile à 317 ph/ms.
- Pour un flare subjectif de 3, on note une médiane du flare meter à 328 ph/ms avec une valeur de premier quartile à 165 ph/ms et un dernier quartile à 492 ph/ms.

La moyenne du flare subjectif suit une augmentation progressive selon le niveau de flare subjectif.

Analyse pour la Variable : flare machine										
Flare subjectif	N Obs	N	N absent	Moyenne	DS	Min	1er Quartile	Médiane	dernier Quartile	Max
0	15	13	2	81.46	98.67	3.00	8.00	43.00	120.00	303.00
0.5	2	1	1	19.00	.	19.00	19.00	19.00	19.00	19.00
1	10	8	2	155.75	192.13	11.00	33.50	66.50	227.50	580.00
2	6	5	1	247.20	119.30	70.00	184.00	300.00	317.00	365.00
3	2	2	0	328.50	231.22	165.00	165.00	328.50	492.00	492.00

Table 9 : tendance flare machine / flare subjectif pour l'AJI.

VI Comparaison du laser flare meter et du flare subjectif dans les uvéites de l'enfant dans notre série.

Les étiologies principales sont les uvéites intermédiaires et l'arthrite juvénile idiopathique, ce qui va dans le sens de nombreuses grosses études épidémiologiques (52–54,56,122–126) (table 10).

	Engelhard et al.(122)	Keino et al.(123)	Kump et al.(52)	Smith et al.(55)	Tugal-Tutkun et al.(54)	De Boer et al.(124)	Rathinam et al.(125)	Paroli et al.(53)	notre série
Effectif	39	64	269	527	130	123	616	257	81
UI idiopathique	6 (15,38%)	0 (0%)	56 (21%)	148 (28%)	26 (20%)	30 (24%)	45 (7,3%)	48 (18,7%)	34 (42%)
AJI		11 (17,2%)	89 (33,1%)	110 (21%)	54 (41,5%)	25 (20%)	11 (1,8%)	51 (19,9%)	35 (43%)
VKH		1 (1,6%)	2 (0,8%)		2 (1,5%)		4 (0,6%)	3,9 (1,5%)	2 (2,47%)
sarcoïdose	1 (2,56%)		3 (1,1%)				7 (1,1%)		7 (8,64%)
OS			1 (0,4%)				3 (0,5%)		1 (1,23%)
Blau									2 (2,47%)

Table 10 : comparaison des principales étiologies selon la littérature.

Les résultats énoncés sont des tendances observées et non des comparaisons directes par manque d'effectif.

Sur l'effectif entier ainsi que l'uvéite associée à l'AJI, la moyenne globale du flare meter augmente avec le grade du flare subjectif. Cette tendance a également été retrouvée dans 3 grandes séries ayant comparé le flare meter et le flare subjectif, celle de Tugal-Tutkun et al.(74,116), de Konstantopoulou et al.(127) et d'Agarwal et al.(128,129). Les données rapportées par le flare subjectif sont des éléments cliniques qui indiquent une augmentation de la concentration des protéines inflammatoires en chambre antérieure, cette donnée étant mesurée par le flare meter, cette tendance est logique.

Dans notre série, cette tendance est moins nette pour l'uvéite intermédiaire pour deux raisons essentielles. Premièrement, notre effectif est trop limité et empêche d'avoir des résultats plus

exhaustifs et deuxièmement, le site primitif inflammatoire dans l'uvéite intermédiaire est le vitré, la périphérie rétinienne et l'interface entre ces deux structures. Le flare meter ne mesure que l'inflammation de chambre antérieure, les valeurs données ne sont donc qu'un reflet amoindri de l'inflammation vitréenne. Ceci explique la moyenne bien plus faible par rapport à de vraies uvéites antérieures telles que celles associées à l'AJI.

Dans l'analyse générale (figure 3), on note une tendance à sous-évaluer le flare subjectif alors que le flare meter trouve des valeurs élevées. Cette tendance s'atténue pour les degrés de flare subjectif à 2 + et surtout 3 +. L'œil de l'examineur serait donc discriminant pour des flare déjà élevés, ce qui en pratique clinique ne pose pas trop de soucis lors du diagnostic mais beaucoup plus dans le suivi afin d'apprécier les fluctuations de flare en chambre antérieure.

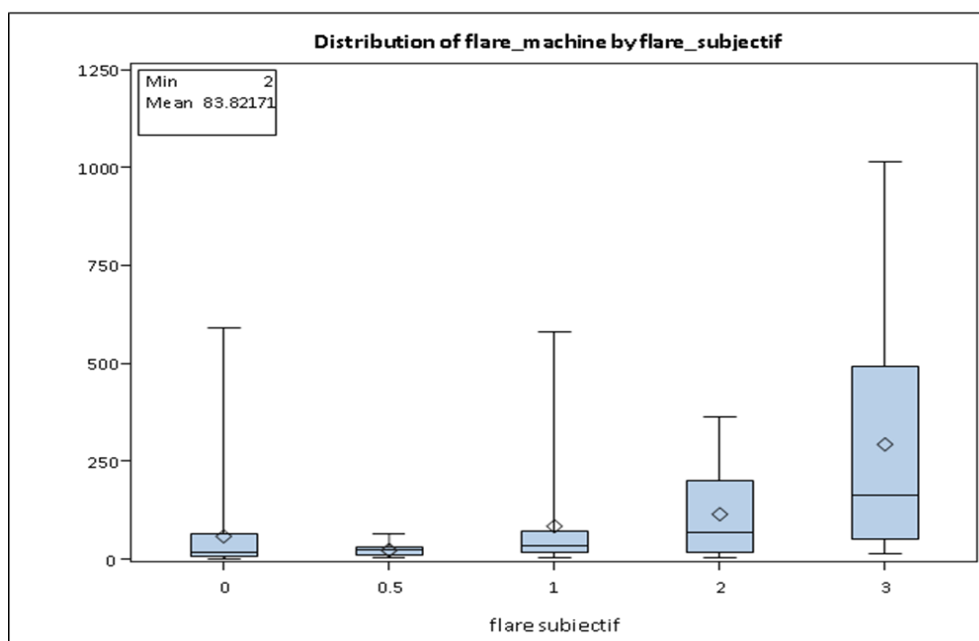


Figure 3 : Box-plot 1 de la tendance flare machine / flare subjectif pour l'effectif entier.

Dans l'analyse pour les uvéites intermédiaires (figure 4), cette tendance est moins flagrante. Le flare de chambre antérieure est souvent peu élevé dans cette pathologie ce qui explique en partie les moins grands écarts. Toutefois, notre effectif étant faible dans ce sous-groupe, il convient de rester prudent sur cette tendance.

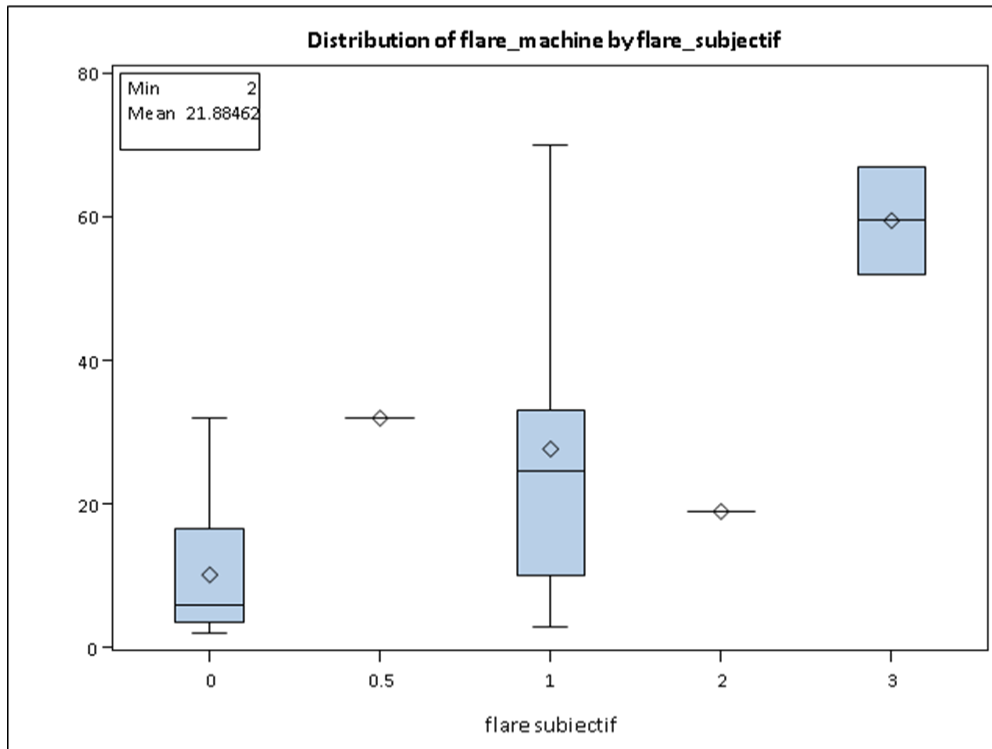


Figure 4 : Box-plot 2 de la tendance flare machine / flare subjectif pour l'UI.

Dans l'analyse des uvéites associées aux AJI (figure 5), comme dans l'analyse générale, on remarque que le flare subjectif est largement sous-estimé par rapport à la valeur du flare meter. Cette tendance s'annule pour le flare subjectif à 3 +.

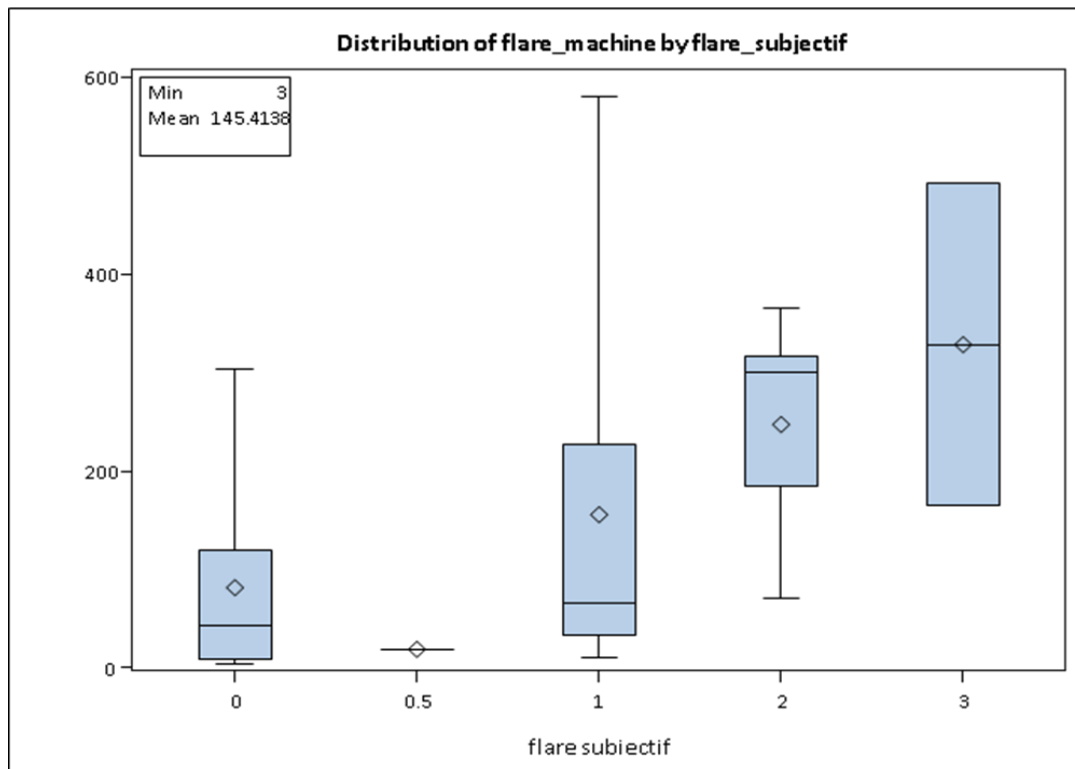


Figure 5 : Box-plot 3 de la tendance flare machine / flare subjectif pour l'AJI.

VII Avantages du LFM :

D'un point de vue technique, le LFM est composé d'une source lumineuse monochromatique et en phase, l'ampoule d'une lampe à fente ne le permet pas, ce détail technique rend déjà compte du caractère reproductif et reproductible des mesures de l'inflammation intra oculaire par le LFM.

Dans une étude d'Agarwal et al.(128) celui-ci compare les valeurs de Flare meter à l'évaluation subjective réalisée par des ophtalmologistes entraînés à suivre des uvéites et de jeunes ophtalmologistes non habitués à suivre ce genre de pathologies. Comme dans notre étude, les jeunes ophtalmologistes ont tendance à sous-évaluer le flare de chambre antérieure. Cet écueil se rattrape lors de la réalisation du LFM.

Par rapport à un examen lampe à fente, où l'œil humain est le détecteur, le LFM permet de dépister des inflammations infracliniques via un photo détecteur et un photomultiplicateur. Cet avantage est primordial dans les inflammations à bas bruit tel que dans les uvéites liées à l'AJI. Le fait de pouvoir quantifier cette inflammation permet de diminuer les variabilités inter et intra observateurs, ce qui aide à la caractérisation du degré inflammatoire. Cette valeur chiffrée permet également de réaliser un suivi beaucoup plus fin, capacité primordiale pour ajuster les thérapeutiques qui sont loin d'être anodines en particulier chez un enfant. Aussi bien dans les valeurs basses de Flare comme dans les valeurs hautes, l'œil humain ne permet pas de détecter une variation modérée à deux examens successifs alors que le LFM le permet. La sensibilité du LFM est supérieure au simple examen en lampe à fente comme le montre Guex-Crosier Y (130) en 1995. Par exemple il a été montré par le même auteur que l'introduction d'une corticothérapie systémique réduit les valeurs du LFM de 78% dans le Behçet, 51% dans les pars planites et 45% dans les sarcoïdoses après 4 semaines en moyenne. Une augmentation des valeurs du LFM de plus de 20% avec plus de 3 photons en valeur absolue indique une récurrence dans plus de 77% des uvéites postérieures. Cette augmentation des valeurs du LFM précède souvent la rechute clinique.

Dans les uvéites antérieures aiguës, Bernasconi et al. (131) ont montré la meilleure sensibilité du LFM par rapport à l'examen en lampe à fente. De manière plus fine, une étude de Tugal-Tutkun et al. (116) a montré que la valeur du LFM était un bon marqueur d'inflammation quelle que soit le site primitif de cette inflammation (antérieur, postérieur ou panuvéite). Ce lien est en rapport direct avec la physiopathologie sur lequel se base le LFM qui est la mesure indirecte des protéines en chambre antérieure témoins d'une rupture des barrières hémato-rétiniennes.

Dans les uvéites chroniques, dont celles liées à l'arthrite juvénile idiopathique est probablement un des meilleurs exemples, la mesure du LFM par sa variation fine permet de

pouvoir objectiver un rebond inflammatoire. En effet lors des uvéites chroniques, une rupture irréversible de la barrière hémato-oculaire est souvent présente entraînant visuellement un Tyndall résiduel souvent considéré comme séquelle, toutefois, rappelons-nous que l'œil humain ne permet pas d'objectiver et encore moins de quantifier une variation significative des valeurs du Flare chez ces patients toujours inflammatoires. Une nouvelle poussée inflammatoire peut donc passer inaperçue pour l'œil mais pas pour le LFM. La problématique est importante puisqu'une décision thérapeutique en découle et par conséquent un pronostic fonctionnel souvent meilleur !

Dans le cas de l'uvéite intermédiaire notamment pédiatrique, même si le site inflammatoire primitif de l'inflammation est vitréenne, celle-ci passe au niveau de la chambre antérieure. Les mesures réalisées avec le LFM, même si les valeurs sont faiblement pathologiques, permettent de prédire une éventuelle rechute pré clinique. En effet ces variations minimales de flare en chambre antérieure sont difficilement analysables par l'œil humain. Il a également été montré que le retentissement en chambre antérieure serait un marqueur d'apparition d'une complication redoutable de l'uvéite intermédiaire : l'œdème maculaire.

Dans 2 études différentes de Holland (132) et Davis (96), le LFM est facteur indépendant de développement des complications dans les uvéites pédiatriques. Ce qui en fait un élément de surveillance important.

Dans le cas des uvéites postérieures et intermédiaires, il a été montré par Herbolt CP et al.(133,134) qu'une valeur de LFM entre 13 et 15 ph/ms ou plus au premier examen et juste avant la mise sous traitement, permet pour la suite un suivi de la pathologie par le LFM via le retentissement antérieur.

VIII Limites du laser flare meter chez l'enfant.

Bien que intéressant voire indispensable dans le suivi des uvéites, le LFM présente également des limites rendant son utilisation parfois délicate.

La majorité des grandes études portant sur l'inflammation intra oculaire utilise des critères subjectifs le plus souvent pour coter cette inflammation en se basant sur les critères SUN. De ce fait le LFM ne se trouve pas dans tous les grands centres ophtalmologiques d'uvéite. Pour des raisons mal comprises, le LFM n'a jamais été utilisé dans les grandes séries d'uvéites aux Etats-Unis du fait de son non-approbation par la FDA, ce qui n'a pas contribué à la popularisation du LFM. En Europe, la donne est différente avec une centaine de centres équipés avec cette technologie. La Turquie possède un des parcs installés de LFM très important, ceci se reflète dans les publications où le LFM est fortement sollicité notamment dans l'uvéite associée à la maladie de Behçet. En effet la prévalence de cette pathologie est élevée en Turquie et par conséquent les uvéites qui y sont associées (116,133,135).

Son prix d'achat, comme tout matériel, peut faire hésiter sur son acquisition. En France, la réalisation d'une mesure au flare meter n'est pas rémunérée, ce qui n'incite pas à acquérir un LFM.

D'un point de vue pratique, la réalisation d'un LFM chez un enfant de moins de 4 ans peut être compliquée comme tout examen requérant un minimum d'attention et de participation de l'enfant.

D'un point de vue technique, le LFM utilisant une source lumineuse se réfléchissant sur les protéines présente dans un espace qui d'ordinaire est optiquement vide, tous les troubles perturbant cette réflexion peuvent conduire à la réalisation d'un examen difficile voire impossible. Notamment un œdème de cornée, une kératopathie en bandelette, une cataracte, la

présence d'une membrane cyclitique, une pupille en seclusion ou une chambre antérieure étroite (113,114,117,129,131).

En reprenant les dossiers papiers du service, un défaut pratique a été mis en évidence, la disparition progressive de l'encre sur les feuilles de résultats imprimées. Ce qui incite fortement à écrire les valeurs directement dans le dossier.

IX Synthèse :

Les uvéites pédiatriques sont rares mais peuvent grever le pronostic visuel de manière conséquente voire le pronostic vital pour certaines d'entre elles. Leur diagnostic est compliqué et nécessite de l'expérience et du temps. Le bilan étiologique, sur points d'appel cliniques est essentiel. Pour les formes purement ophtalmologiques, un avis auprès d'un centre spécialisé est souhaitable au moins au début de la maladie pour préserver au mieux l'avenir visuel de l'enfant dans ces pathologies qui sont souvent chroniques. Toutefois, la place de l'ophtalmologiste traitant est cruciale dans la coordination des soins de proximité et la réalisation d'examen fréquents. Pour les étiologies systémiques, comme l'AJI la collaboration avec le rhumato-pédiatre est capitale et inscrite dans un parcours de soin global. En effet, la mise en route de thérapie systémique se décidera au cours de réunion multidisciplinaire ou de réunion de concertation pluridisciplinaire comme au sein de la filière des maladies auto immunes et auto inflammatoires rares (FAI2R).

Actuellement, une seule machine permet de mesurer quantitativement le flare de chambre antérieure, le laser flare meter (LFM), en dehors des limites sus citées, cet outil permet d'assurer un suivi fiable et reproductible quel que soit l'examineur pour permettre au mieux de suivre l'évolution de ces pathologies et prédire le plus rapidement les rechutes éventuelles et pouvoir ainsi adapter les thérapeutiques. Toutefois le LFM ne doit pas remplacer

l'évaluation clinique de l'inflammation de chambre antérieure par l'œil humain mais doit au contraire lui être complémentaire.



Image 7 : laser flare meter Kowa FM-700®.

X Bibliographie :

1. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* sept 2005;140(3):509-16.
2. Remond A L LP, Bodaghi B. Uvéite Antérieure. In: *Ophtalmologie pédiatrique: Rapport SFO 2017.* Elsevier Health Sciences; 2017.
3. Davis JL, Zierhut M. Classification and Terminology. In: *Intraocular Inflammation .* Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 31-8.
4. Labalette P. Chapitre5 - Sémiologie ophtalmologique. In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. *Uvéite (2e édition).* Paris: Content Repository Only; 2017. p. 41-50.
5. Mouillon M, Bru M. Anatomie de l'angle iridocornéen. *Encycl Méd Chir, Ophtalmologie,* 21-003-C-10, 2000, 10 p.
6. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. *EMC - Ophtalmol.* jan 2009 6(1):1-14.
7. Ducasse A. Anatomie et physiologie de l'iris. *Encycl Méd Chir, Ophtalmologie,* 21-024-A-10, 2002, 7 p.
8. Foster CS, Gion N. The Uvea : Anatomy, Histology and Embryology. In: *Diagnosis & Treatment of Uveitis.* JP Medical Ltd; 2013. p. 5.
9. Guide anatomie et physiologie pour les AS et AP - 9782294749698 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales.
10. Creuzet S, Etchevers H. Embryologie de l'oeil. In: *OPHTALMOLOGIE PDIATRIQUE: rapport sfo 2017.* S.l.: ELSEVIER-MASSON; 2017. p. 739.
11. Hoar RM. Embryology of the eye. *Environ Health Perspect.* apr 1982;44:31-4.
12. Offret H. Embryologie de l'oeil et de ses annexes. *EMC - Ophtalmologie* 1988:1-0 [Article 21-080-A-10].

13. Remington LA. Ocular Embryology. In: *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*. Elsevier; 2012. p. 123-43.
14. O’Rahilly R. The prenatal development of the human eye. *Exp Eye Res*. aug 1975;21(2):93-112.
15. Baba T, Grebe R, Hasegawa T, Bhutto I, Merges C, McLeod DS, et al. Maturation of the Fetal Human Choriocapillaris. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 jul 2009;50(7):3503.
16. Luty GA, Hasegawa T, Baba T, Grebe R, Bhutto I, McLeod DS. Development of the human choriocapillaris. *Eye*. march 2010;24(3):408-15.
17. Morrison PJ. The iris – a window into the genetics of common and rare eye diseases. :3.
18. Renard JP, Sellem E. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert.
19. Saint-Geniez M, D’amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol*. 2004;48(8-9):1045-58.
20. Caspi RR, Dick A, Forrester J, Klein R, Niederkorn JY, Paulsen F, et al. Immunology of Uveitis. In: *Intraocular Inflammation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 39-81.
21. Fisson S, Vendomèle J. Chapitre1 - Bases immunologiques générales. In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. *Uvéite (2e édition)*. Paris: Content Repository Only; 2017. p. 5-12.
22. Terrada C, Sennlaub F, de Kozak Y. Chapitre2 - Immunologie oculaire : bases physiopathologiques. In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. *Uvéite (2e édition)*. Paris: Content Repository Only; 2017. p. 13-21.
23. Gritz DC. Epidemiology. In: *Intraocular Inflammation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 83-92.
24. Daudin J-B. Epidémiologie. In: *Uvéites [rapport présenté à la] Société Française d’Ophthalmologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010. p. 111.
25. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. févr 1997;75(1):76-81.

26. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. march 2004;111(3):491-500; discussion 500.
27. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol*. jan 2009;36(1):127-36.
28. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. jan 1996;121(1):35-46.
29. Zierhut M, Pavesio CE, Goldstein DA. Anterior Uveitis. In: *Intraocular Inflammation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 503-16.
30. Ozdal P, Berker N, Tugal-Tutkun I. Pars planitis: Epidemiology, clinical characteristics, management and visual prognosis. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(4):469.
31. 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*. dec 2007;144(6):812-7.
32. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol*. march 1992;76(3):137-41.
33. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. oct 2008;15(5):285-93.
34. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. sept 2004;88(9):1159-62.
35. Gueudry J. Uvéites antérieures. *EMC - Ophtalmol. EMC - Ophtalmologie* 2017;14(4):1-13 [Article 21-220-A-40].
36. Guex-Crozier Y, Vaudaux J-D, Société française d'ophtalmologie. Uvéites intermédiaires. In: *Uvéites [rapport présenté à la] Société Française d'Ophtalmologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010. p. 439.

37. Okada AA. Posterior Uveitis. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 533-43.
38. Fardeau C. Uvéites postérieures et vasculites rétiniennes. EMC - Ophtalmol . avr 2012;9(2):1-9.
39. Tugal-Tutkun I. Panuveitis. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 561-73.
40. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature¹The authors constitute the International Committee on Vogt-Koyanagi-Harada Disease Nomenclature, representing the participants of the First International Workshop on Vogt-Koyanagi-Harada Disease. A full list of participants appears at the end of the article. Am J Ophthalmol. may 2001;131(5):647-52.
41. Agarwal M. Corticosteroid in Uveitis. In: Uveitis: An Update. Springer, New Delhi; 2016. p. 43-8.
42. Agarwal M, Zierhut M. Corticosteroids. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 273-84.
43. Rapport HAS. Commission de la transparence : Ozurdex®, avis du 6 avril 2016.
44. Androudi S, Dastiridou A, Zierhut M. New Drugs. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 385-97.
45. Suhler EB, Biggee K. Methotrexate. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 355-61.
46. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Sobolewska B, Voykov B, Hohmann J, et al. Mycophenolate sodium for the treatment of chronic non-infectious uveitis of childhood. Br J Ophthalmol. aug 2016;100(8):1071-5.
47. Stübiger N, Zierhut M. Interferon Alpha. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 345-53.

48. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter C, Zierhut M. Biologicals in Uveitis. In: Uveitis: An Update. Springer, New Delhi; 2016. p. 33-42.
49. Boer J de. Pediatric Uveitis. In: Uveitis: An Update. Springer, New Delhi; 2016. p. 153-9.
50. Heiligenhaus A, Heinz C, Walscheid K, Foeldvari I. Uveitis in Children. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 615-32.
51. Kump LI, Vitale AT, Foster CS. Pediatric Uveitis. In: Diagnosis & Treatment of Uveitis. JP Medical Ltd; 2013.
52. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of Pediatric Uveitis Cases at a Tertiary Referral Center. *Ophthalmology*. jul 2005;112(7):1287-92.
53. Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, Pezzi PP. Uveitis in Childhood: An Italian Clinical and Epidemiological Study. *Ocul Immunol Inflamm*. jan 2009;17(4):238-42.
54. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing Patterns in Uveitis of Childhood. *Ophthalmology*. 1 march 1996;103(3):375-83.
55. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology*. aug 2009;116(8):1544-1551.e1.
56. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology*. août 2009;116(8):1544-1551.e1.
57. Brezin AP, Rothschild P-R. syndrome de Blau, syndrome CINCA et autres syndromes auto inflammatoires génétiquement déterminés. In: Uvéites [rapport présenté à la] Société Française d'Ophthalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010. p. 525.
58. Holland GN, Rosenbaum JT. The Challenge of Blau Syndrome. *Am J Ophthalmol*. march 2018;187:xviii-xix.
59. Lu L, Shen M, Jiang D, Li Y, Zheng X, Li Y, et al. Blau syndrome with good Responses to Tocilizumab: A case report and focused literature review. *Semin Arthritis Rheum*. apr 2018;47(5):727-31.

60. Rosenbaum JT, Rosenzweig HL, Martin TM. Blau Syndrome. In: *Intraocular Inflammation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 881-3.
61. Stankovic Stojanovic K, Grateau G. Maladies auto-inflammatoires. In: *Oeil et Maladies systémiques*. Lavoisier; 2013. p. 482.
62. Terrada C, Prieur A-M, Quartier P, Bodaghi B. Chapitre22 - Les atteintes oculaires au cours des maladies rhumatismales de l'enfant. In: *Uvéite (2e édition)*. Paris: Content Repository Only; 2017. p. 215-20.
63. Herbolt 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*. jan 2009;17(3):160-9.
64. Levinson RD. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. In: *Intraocular Inflammation*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 873-9.
65. Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D. Vogt-Koyanagi-Harada disease in children. *Eye Lond Engl*. sept 2008;22(9):1124-31.
66. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol*. dec 2016;14(1).
67. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 6 apr 2018;annrheumdis-2018-213225.
68. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gäre B, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, et al. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. *International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. J Rheumatol*. 1 dec 2001;28(12):2737-43.
69. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 1 nov 2001;28(11):2544-7.

70. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol.* dec 2015;13(1).
71. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocul Immunol Inflamm.* june 2013;21(3):180-91.
72. Quartier P. Arthrites Juvéniles Idiopathiques. In: *Oeil et Maladies systémiques.* Lavoisier; 2013. p. 363.
73. Alberdi-Saugstrup M, Enevold C, Zak M, Nielsen S, Nordal E, Berntson L, et al. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis: associations with disease outcome. *Scand J Rheumatol.* 3 sept 2017;46(5):369-76.
74. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the Year: Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis—Classification and Diagnostic Approach. *Ocul Immunol Inflamm.* febr 2014;22(1):56-63.
75. Marasco E, Aquilani A, Cascioli S, Moneta GM, Caiello I, Farroni C, et al. Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* apr 2018;70(4):606-15.
76. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: Genetics and the Classification of Arthritis in Adults and Children. *Arthritis Rheumatol.* jan 2018;70(1):7-17.
77. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, Quoc EB, Bodaghi B, Prieur A-M. Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* jul 2009;76(4):383-8.
78. Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Clinical Features and Complications, Risk Factors for Severe Course, and Visual Outcome. *Ocul Immunol Inflamm.* dec 2013;21(6):478-85.
79. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* june 2015;11(6):338-48.

80. Nascimento H, Yasuta MK, Marquezan MC, Salomão GHA, González D, Francesconi C, et al. Uveitic band keratopathy: child and adult. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* dec 2015;5(1).
81. Hawkins MJ, Dick AD, Lee RJW, Ramanan AV, Carreño E, Guly CM, et al. Managing juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Surv Ophthalmol.* march 2016;61(2):197-210.
82. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* may 2006;117(5):1843-5.
83. Asproudis I, Katsanos A, Kozeis N, Tantou A, Konstas AG. Update on the Treatment of Uveitis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review. *Adv Ther.* dec 2017;34(12):2558-65.
84. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom -Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 28 march 2018;annrheumdis-2018-213131.
85. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 23 dec 2017;annrheumdis-2017-212089.
86. Wells JM, Smith JR. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Recent Therapeutic Advances. *Ophthalmic Res.* 2015;54(3):124-7.
87. Zierhut M, Vitale AT, Deuter C, Foster CS. Intermediate Uveitis. In: *Diagnosis & Treatment of Uveitis.* JP Medical Ltd; 2013. p. 1169.
88. Turpin C, Weber M. Uvéites intermédiaires. *EMC - Ophtalmologie* 2010;1-14 [Article 21-225-D-20].
89. Schaal S, Sobolewska B, Zierhut M, Kaplan HJ. Intermediate Uveitis. In: *Intraocular Inflammation.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 517-32.

90. Pradeep S, Biswas J. Intermediate Uveitis. In: Uveitis: An Update. Springer, New Delhi; 2016. p. 101-7.
91. Paroli MP, Spinucci G, Monte R, Pesci FR, Abicca I, Pivetti Pezzi P. Intermediate uveitis in a pediatric Italian population. *Ocul Immunol Inflamm.* oct 2011;19(5):321-6.
92. Ness T, Boehringer D, Heinzelmann S. Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. *Orphanet J Rare Dis.* dec 2017 [;12(1).
93. Heinz C, Schoonbrood S, Heiligenhaus A. Intermediate uveitis in children and young adults: differences in clinical course, associations and visual outcome. *Br J Ophthalmol.* aug 2014;98(8):1107-11.
94. Kempen JH, Gewaily DY, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors. *Am J Ophthalmol.* apr 2016;164:110-117.e2.
95. Lauer AK, Smith JR, Robertson JE, Rosenbaum JT. Vitreous hemorrhage is a common complication of pediatric pars planitis. *Ophthalmology.* jan 2002;109(1):95-8.
96. Davis JL, Dacanay LM, Holland GN, Berrocal AM, Giese MJ, Feuer WJ. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. *Am J Ophthalmol.* june 2003 135(6):763-71.
97. Sohn EH, Chaon BC, Jabs DA, Folk JC. Peripheral Cryoablation for Treatment of Active Pars Planitis: Long-Term Outcomes of a Retrospective Study. *Am J Ophthalmol.* febr 2016;162:35-42.e2.
98. Angeles-Han ST, Rabinovich CE. Uveitis in children: *Curr Opin Rheumatol.* sept 2016;28(5):544-9.
99. Winterhalter S, Behrens UD, Salchow D, Joussem AM, Pleyer U. Dexamethasone implants in paediatric patients with noninfectious intermediate or posterior uveitis: first prospective exploratory case series. *BMC Ophthalmol.* dec 2017;17(1).

100. Leinonen S, Immonen I, Kotaniemi K. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert[®]) in the treatment of sight threatening macular oedema of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 14 apr 2018
101. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, Hudgens S, Tari S, Chen N, et al. Effect of Adalimumab on Visual Functioning in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *JAMA Ophthalmol*. 1 june 2017;135(6):511-8.
102. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 8 febr 2018;
103. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, Betts KA, Tari S, Camez A, et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post Hoc Analyses from the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1799-807.
104. Smith JA, Thompson DJS, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 15 febr 2005;53(1):18-23.
105. Birolo C, Zannin ME, Arsenyeva S, Cimaz R, Miserocchi E, Dubko M, et al. Comparable Efficacy of Abatacept Used as First-line or Second-line Biological Agent for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. *J Rheumatol*. 1 nov 2016 [cité 9 avr 2018];43(11):2068-73.
106. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz H-I, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. dec 2016;18(1).
107. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years: OUTCOME OF LONG-TERM ABATACEPT TREATMENT IN JIA. *Arthritis Rheumatol*. oct 2015;67(10):2759-70.

108. Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol.* 1 aug 2015;42(8):1523-7.
109. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* nov 2017;183:71-80.
110. Speeg-Schatz C. Développement des fonctions visuelles chez l'enfant. In: *OPHTALMOLOGIE PEDIATRIQUE: rapport sfo 2017.* S.l.: ELSEVIER-MASSON; 2017. p. 757.
111. Wary P, Denis D. Examen ophtalmologique de l'enfant. In: *OPHTALMOLOGIE PEDIATRIQUE: rapport sfo 2017.* S.l.: ELSEVIER-MASSON; 2017. p. 29.
112. Hoyt CS, Taylor D. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Expert Consult - Online and Print, 4: Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* Elsevier Health Sciences; 2012. 1229 p.
113. Sawa M. Laser flare-cell photometer: principle and significance in clinical and basic ophthalmology. *Jpn J Ophthalmol.* jan 2017;61(1):21-42.
114. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32(2):132-42.
115. Tugal-Tutkun I, Onal S, Foster CS. Imaging studies for Uveitis. In: *Diagnosis & Treatment of Uveitis.* JP Medical Ltd; 2013. p. 131.
116. Tugal-Tutkun I, Herbort CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol.* oct 2010;30(5):453-64.
117. Ladas JG, Wheeler NC, Morhun PJ, Rimmer SO, Holland GN. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. *Surv Ophthalmol.* jan 2005;50(1):27-47.

118. Herbort CP. Chapitre13 - Photométrie automatisée du Tyndall (PAT). In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. Uvéite (2e édition). Paris: Content Repository Only; 2017. p. 139-45.
119. Herbort CP, Tugal-Tutkun I. Laser Flare Photometry. In: Intraocular Inflammation. Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 227-35.
120. De Bats F, Kodjikian L. Techniques d'exploration. In: Oeil et Maladies systémiques. Lavoisier; 2013. p. 151.
121. Gupta V. Imaging in Uveitis. In: Uveitis: An Update. Springer, New Delhi; 2016. p. 67-74.
122. Engelhard S, Patel V, Reddy A. Intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis in the Mid-Atlantic USA. *Clin Ophthalmol.* aug 2015;1549.
123. Keino H, Watanabe T, Taki W, Nakayama M, Nakamura T, Yan K, et al. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. *Br J Ophthalmol.* apr 2017;101(4):406-10.
124. de Boer J. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol.* 1 jul 2003;87(7):879-84.
125. Rathinam SR. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *INDIAN J Ophthalmol.* 2007;55(3):13.
126. Ores R. Intérêt de la photométrie automatisée au tyndallomètre laser dans la surveillance au long cours des enfants atteints d'uvéite chronique associée à l'arthrite juvénile idiopathique. Thèse soutenue le 12/10/2015.
127. Konstantopoulou K, Del'Omo R, Morley AM, Karagiannis D, Bunce C, Pavesio C. A comparative study between clinical grading of anterior chamber flare and flare reading using the Kowa laser flare meter. *Int Ophthalmol.* oct 2015;35(5):629-33.
128. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Comparative Analysis of Anterior Chamber Flare Grading between Clinicians with Different Levels of Experience and Semi-automated Laser Flare Photometry. *Ocul Immunol Inflamm.* 26 dec 2014;1-10.

129. Agrawal R, Keane PA, Singh J, Saihan Z, Kontos A, Pavesio CE. Classification of semi-automated flare readings using the Kowa FM 700 laser cell flare meter in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. march 2016;94(2):e135-41.
130. Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Sensitivity of Laser Flare Photometry to Monitor Inflammation in Uveitis of the Posterior Segment. *Ophthalmology*. apr 1995;102(4):613-21.
131. Bernasconi O, Papadia M, Herbort CP. Sensitivity of laser flare photometry compared to slit-lamp cell evaluation in monitoring anterior chamber inflammation in uveitis. *Int Ophthalmol*. oct 2010;30(5):495-500.
132. Holland GN. A RECONSIDERATION OF ANTERIOR CHAMBER FLARE AND ITS CLINICAL RELEVANCE FOR CHILDREN WITH CHRONIC ANTERIOR UVEITIS (AN AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY THESIS). *Trans Am Ophthalmol Soc*. dec 2007;105:344-64.
133. Herbort CP, Tugal-Tutkun I. The importance of quantitative measurement methods for uveitis: laser flare photometry endorsed in Europe while neglected in Japan where the technology measuring quantitatively intraocular inflammation was developed. *Int Ophthalmol*. june 2017;37(3):469-73.
134. Herbort CP, Guex-Crosier Y, Ancos E de, Pittet N. Use of Laser Flare Photometry to Assess and Monitor Inflammation in Uveitis. *Ophthalmology*. jan 1997;104(1):64-72.
135. Herbort CP, Tugal-Tutkun I. Editorial: Laser flare (cell) photometry: 20 years already. *Int Ophthalmol*. oct 2010;30(5):445-7.

AUTEUR : Nom : Bouleau

Prénom : Julien

Date de Soutenance : 15 juin 2018

Titre de la Thèse : Avantages et inconvénients du laser flare meter dans les uvéites de l'enfant

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Ophtalmologie, Ophtalmo-pédiatrie, Inflammation Oculaire

DES + spécialité : DES d'ophtalmologie

Mots-clés : Uvéites pédiatriques, Laser Flare Meter, arthrite juvénile idiopathique, uveite intermédiaire

Résumé : avantages et inconvénients du laser flare meter dans les uvéites de l'enfant.

Les uvéites de l'enfant sont des pathologies rares. De nombreuses étiologies sont responsables de ces uvéites. Les deux principales étiologies sont l'uvéite associée à l'AJI pour les enfants de 4 à 7 ans et l'uvéite intermédiaire pour les 8 à 15 ans. Ces deux entités sont responsables d'une uvéite chronique. Les complications de ces deux entités grèvent le pronostic visuel.

Il existe depuis le début des années 1990, une technique de mesure quantitative de l'inflammation de chambre antérieure, appelée laser flare meter.

Nous avons comparé dans le service le flare subjectif et le flare meter dans les uvéites de l'enfant. Du fait du faible effectif (81 patients), une simple tendance a pu être analysée. On note que pour l'UI, le flare meter tend à être en accord avec le flare subjectif quel que soit le niveau d'inflammation. Dans l'analyse globale et pour l'AJI, le flare subjectif est nettement sous-estimé par rapport au flare meter.

Le LFM permet, mieux que l'œil humain, d'apprécier l'inflammation de chambre antérieure. Cet avantage est important dans le diagnostic et le suivi des uvéites pédiatriques et notamment l'AJI et l'UI.

Toutefois la réalisation du LFM est dépendante de la bonne participation de l'enfant ainsi que de la transparence du segment antérieur. Ce qui peut en limiter son utilisation.

L'utilisation du LFM, quand cela est possible, est d'une aide précieuse dans le diagnostic, le suivi et le choix de modification de traitement.

Composition du Jury :

Président : Pr J-F Rouland

Assesseurs : Pr P Labalette, Pr T-H-C Tran, Dr S Defoort-Dhellemmes

