



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

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

**Efficacité des biothérapies dans les uvéites chroniques non infectieuses : une étude rétrospective menée chez 47 patients au CHU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2022 à 16h  
au Pôle Formation  
par **Amaya ESCALE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur** Jean-François ROULAND

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur** Pierre LABALETTE

**Madame le Docteur** Heloïse REUMAUX

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur** Julien BOULEAU

# Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises par l'auteur dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## Table des matières

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>6</b>
Bases anatomiques en ophtalmologie.....	6
Physiopathologie des uvéites.....	8
Epidémiologie .....	9
Outils diagnostics.....	11
Classification des uvéites .....	17
Principes thérapeutiques.....	22
Biothérapies.....	32
<b>Objectif de l'étude .....</b>	<b>40</b>
<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>40</b>
Méthodologie .....	40
Critères de jugement .....	41
Analyses statistiques .....	42
<b>Résultats .....</b>	<b>44</b>
Caractéristiques de la population .....	45
Quiescence .....	50
Corticothérapie orale.....	51
Quiescence selon corticothérapie.....	52
Acuité visuelle .....	55
Caractéristiques à la date des dernières nouvelles .....	56
<b>Discussion.....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>64</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>65</b>

## **Liste des abréviations**

AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AV : Acuité Visuelle

BK : Bacille de Koch

CMF : Choroidite Multifocale

CMV : Cytomegalovirus

HLA : Human Leucocyte Antigen

HSV : Herpes Simplex Virus

IL : Interleukine

IUSG : International Uveitis Study Group

OCT : Optical Coherence Tomography

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

SD : Standard Deviation (écart type)

SUN : standardization of uveitis nomenclature

TNF : Tumor Necrosis Factor

VKH : Vogt-Koyanagi-Harada

# Introduction

## Bases anatomiques en ophtalmologie

Le globe oculaire se divise en deux segments.

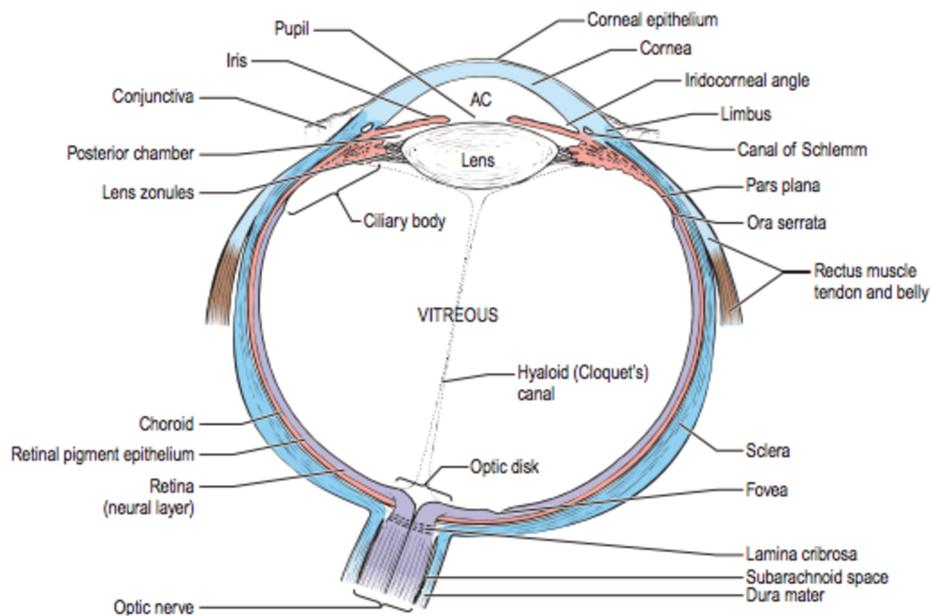


Figure 1 : Anatomie schématique de l'œil (1)

Le segment antérieur est situé en avant de la face antérieure du cristallin et comprend lui-même plusieurs structures.

La cornée est la couche la plus antérieure, transparente, avasculaire mais très innervée. Elle est constituée de 3 strates : l'épithélium, le stroma, et l'endothélium, délimitées respectivement par la membrane de Bowman et de Descemet.

L'iris, disque pigmenté perforé en son centre, joue un rôle primordial par ses facultés d'adaptation selon l'intensité lumineuse. La dynamique pupillaire est rendue possible par la présence de deux muscles lisses : le dilatateur, sous la dépendance du système sympathique, et le sphincter de l'iris, sous la dépendance du système parasympathique.

Situé en position intermédiaire, il délimite au sein du segment antérieur la chambre antérieure en avant et la chambre postérieure en arrière.

Le cristallin est une lentille biconvexe, dont la contraction du muscle ciliaire permet la modification du pouvoir optique, donnant lieu à l'accommodation.

Les corps ciliaires sécrètent l'humeur aqueuse, liquide transparent, dans la chambre postérieure en rétro-rien. Celle-ci passe ensuite dans la chambre antérieure en avant de l'iris, avant d'être résorbée au niveau de l'angle irido-cornéen via le trabeculum. Ils disposent également d'un rôle accommodatif via les fibres zonulaires.

Le segment postérieur est composé de 3 tuniques.

La sclère, la plus périphérique, correspond à une coque fibreuse se prolongeant en avant par la cornée à partir du limbe sclérocornéen.

La choroïde, tissu très vascularisé, est responsable de la nutrition des couches externes de la rétine.

La rétine, tunique la plus interne, tapisse la choroïde jusqu'à l'orra serrata en avant. Elle est formée par la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire. Elle est à l'origine de la conversion du signal lumineux en un influx nerveux transmissible au système nerveux central.

L'uvé est une structure anatomique complexe, vasculo-pigmentée, située en position intermédiaire et comprenant parmi celles décrites précédemment, de la plus antérieure à la plus postérieure, l'iris, les corps ciliaires et la choroïde.

### **Physiopathologie des uvéites**

L'uvéite désigne l'inflammation intra-oculaire intéressant l'uvé.

Sur le plan immunologique l'œil est un organe sanctuaire. On parle de privilège immunitaire de l'œil face au caractère très particulier de la réponse immunitaire en son sein chez un hôte immunocompétent. Ce terme a été introduit par le biologiste britannique Peter Medawar dans les années 1940 lorsqu'il a mis en évidence l'absence de rejet par la chambre antérieure aux greffes de tissu étranger. (2)

Cette spécificité est multifactorielle.

Tout d'abord, le drainage lymphatique est très pauvre, diminuant ainsi l'apport des antigènes vers les relais ganglionnaires et leur présentation aux cellules présentatrices d'antigènes.

Il existe également une barrière anatomique forte entre la circulation sanguine et la rétine. Des jonctions serrées, observables en conditions physiologiques au niveau de l'endothélium des vaisseaux rétiniens et des cellules de l'épithélium pigmenté, limitent les interactions avec le système immunitaire.

Ce micro-environnement hermétique aux agressions extérieures permet ainsi de maintenir une immunosuppression locale relative.

Ces deux conditions sont nécessaires mais non suffisantes à expliquer le privilège immunologique de l'œil, et il existe également une multitude de facteurs anatomiques et

physiologiques y contribuant. En effet, l'humeur aqueuse contient de nombreuses molécules immunosuppressives et immunomodulatrices limitant la prolifération des lymphocytes T et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. De même, l'expression de la cytokine Fas Ligand sur les cellules intra-oculaires joue un rôle dans l'apoptose des cellules pro-inflammatoires. (3)

## **Epidémiologie**

L'uvéite est une pathologie fréquente, pouvant menacer la fonction visuelle, mais de présentation clinique très hétérogène.

Les données concernant la prévalence et l'incidence des uvéites et leurs étiologies sont assez disparates selon les régions du monde. La standardisation des critères diagnostiques par la SUN en 2005 (4) a permis d'uniformiser le langage utilisé et de gagner en comparabilité dans les études.

La prévalence des différents types d'uvéites dépend de nombreux facteurs tels que l'âge, le sexe, l'origine géographique, l'environnement, la génétique...

Dans les pays occidentaux, L'incidence des uvéites toutes causes confondues serait de 17 à 52 pour 100000 et leur prévalence de 38 à 284 pour 100000. (5)

De façon générale, les uvéites sont plus fréquentes chez les adultes entre 20 et 50 ans, et s'avèrent être plus inhabituelles chez les enfants de moins de 10 ans ou les adultes de plus de 70 ans. (6) Cependant, certaines étiologies d'uvéites font exception telle que les uvéites liées aux arthrites juvéniles, touchant alors principalement les enfants.

Sur le plan de l'incidence générale, le sexe ratio est de 1/1. Cependant, le sexe est un facteur déterminant dans le type et l'étiologie de l'inflammation oculaire, notamment

lorsque celle-ci s'associe à une maladie systémique, avec par exemple une prédominance masculine dans les cas liés au HLA B27 (7) ou à la maladie de Behçet, et féminine dans ceux en lien avec une sclérose en plaque, ou dans les choroïdopathies de Birdshot. (8)

L'uvéite antérieure aiguë est la forme la plus fréquente, représentant 90% des cas en ville, et 50 à 60% dans les centres de prise en charge tertiaires, et l'uvéite intermédiaire celle la plus rare. (6)

En ce qui concerne l'étiologie, celle-ci reste le plus souvent inconnue et ce dans la plupart des régions, avec 38 à 80% de cas idiopathiques selon les études (9).

Il est nécessaire de distinguer deux grandes catégories : les uvéites infectieuses et non infectieuses.

Les atteintes non infectieuses sont plus courantes dans les pays développés, et sont dominées par les uvéites antérieures liées au HLAB27.

En ce qui concerne les uvéites infectieuses, le virus de l'herpes est le plus fréquemment incriminé dans les atteintes antérieures, avec jusqu'à 31% dans certaines séries occidentales (10), alors que la toxoplasmose domine dans les atteintes postérieures.

Le Tableau 1 (11) permet un rapide tour d'horizon des différentes pathologies générales pourvoyeuses d'uvéites. Nous nous intéresserons pour la suite tout particulièrement aux uvéites non infectieuses.

Infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bactériennes : syphilis, tuberculose, Lyme, Bartonellose, rickettsioses, leptospirose, brucellose</li> <li>- Parasitaires : toxoplasmose, toxocarose, onchocercose, cysticercose</li> <li>- Virales : herpès virus, CMV, HTLV-1 - Fongiques : candidose, histoplasmosis</li> </ul>
Inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>HLAB27</li> <li>MICI</li> <li>Sarcoïdose</li> <li>Maladie de Behçet</li> <li>Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada</li> <li>Sclérose en plaques</li> <li>Arthrite chronique juvénile</li> </ul>

Tableau 1 : Étiologies des uvéites associées à une maladie systémique

## **Outils diagnostiques**

### **a. Examen clinique**

L'inflammation intraoculaire peut s'exprimer de manières très diverses, et il est important de s'attarder à rechercher de façon méthodique par un examen clinique détaillé chacune de ses expressions séméiologiques.

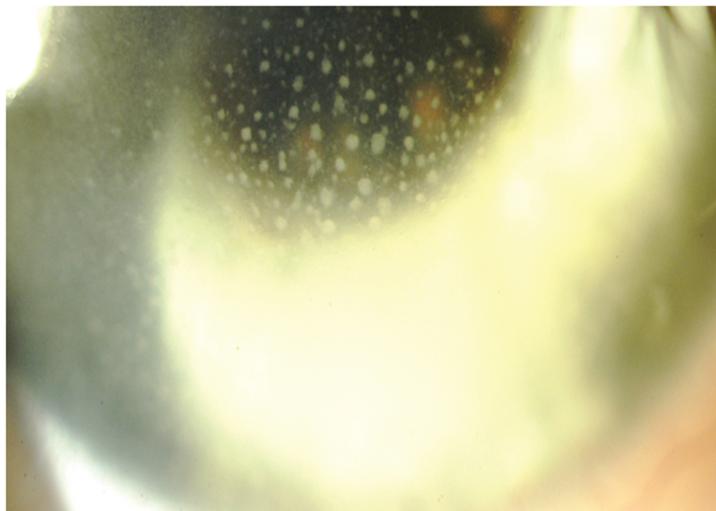
La baisse d'acuité visuelle est une plainte fréquente et un motif de consultation courant chez les patients présentant une uvéite. Celle-ci est très variable, de minime à très profonde. Ainsi, la mesure de l'acuité visuelle intervient en premier temps de l'examen clinique lors d'une suspicion d'inflammation intraoculaire.

Après analyse de la conjonctive, montrant fréquemment une hyperhémie diffuse notamment en cas d'uvéite antérieure, il est nécessaire de détailler chaque structure anatomique telle que précédemment décrites, chacune d'entre elle pouvant être le siège de manifestations inflammatoires.

### **Cornée :**

Les précipités rétrocornéens, dont l'analyse s'effectue lors de l'examen de la cornée en lampe à fente avec différents grossissements, correspondent à un dépôt de cellules

inflammatoires en arrière de l'endothélium cornéen. Leur taille, forme, aspect et distribution permet une rapide orientation diagnostique.



Photographie : Précipités rétro-cornéens (CHRU Lille)

### Chambre antérieure :

Le Flare, ou tyndall protéique, correspond à la présence de protéines en suspension dans l'humeur aqueuse en raison de la rupture de la barrière hémato-aqueuse liée à l'inflammation. Cliniquement il se traduit par la visibilité anormale du faisceau lumineux de la lampe à fente, rendant les détails de l'iris et du cristallin moins discernables. Sa quantification a été standardisée par le SUN Working Group en 2005 permettant ainsi une meilleure reproductibilité inter-examineur (4) . Il se grade en nombre de croix (Tableau 2)

<b>Grade</b>	<b>Description</b>
<b>0</b>	Absent
<b>1+</b>	Discret
<b>2+</b>	Modéré : détails de l'iris et du cristallin visibles
<b>3+</b>	Marqué : détails de l'iris et du cristallin flous
<b>4+</b>	Intense : Humeur aqueuse fibrineuse

Tableau 2 : Quantification du Flare en chambre antérieure

Aux protéines s'associe souvent la présence de cellules inflammatoires en suspension dans l'humeur aqueuse classiquement appelé Tyndall. Celui-ci se cote également en nombre de croix selon le nombre de cellules par champ de 1mm sur 1mm lors de l'examen en lampe à fente (Tableau 3).

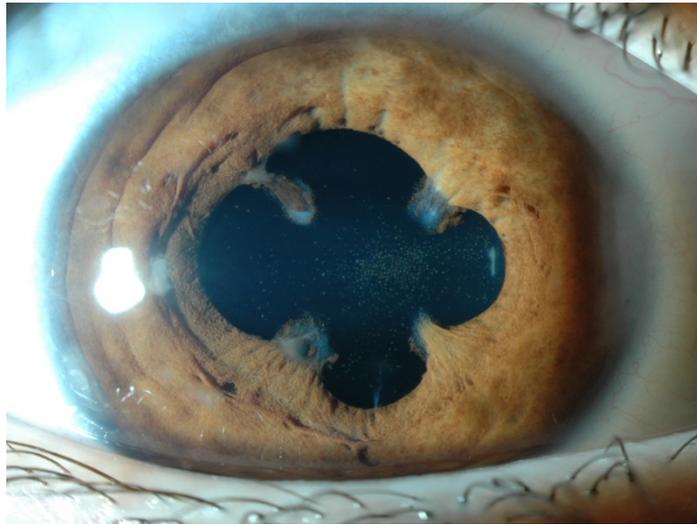
<b>Grade</b>	<b>Nombre de cellules par champs de 1mm/1mm</b>
<b>0</b>	<1
<b>1+</b>	1-5
<b>2+</b>	6-15
<b>3+</b>	16-25
<b>4+</b>	> 50

Tableau 3 : Quantification du Tyndall en chambre antérieure

Il est également possible d'observer un hypopion lorsque les cellules sont en très grand nombre et s'accumulent en inférieur de la chambre antérieure, formant un niveau liquidien blanchâtre horizontal. Sa présence permet d'orienter vers certaines étiologies.

L'iris peut être le siège de lésions inflammatoires nodulaires, dont la présence permet une orientation étiologique, prenant le nom de nodules de Koeppe ou Busacca selon leur forme et leur localisation. En transillumination il est possible de retrouver des zones d'atrophie de l'iris, notamment dans les cas liés au virus de l'herpes.

Enfin, face à un climat inflammatoire des zones d'accolement entre l'iris et le cristallin peuvent survenir, appelées synéchies irido-cristaliennes, faisant obstacle à une bonne dilatation pupillaire.



Photographie : Synéchies irido-cristaliennes (CHRU Lille)

### Vitré :

Le vitré est un fluide occupant le segment postérieur, à la structure complexe comprenant de l'acide hyaluronique, du collagène, des hyalocytes et de l'eau.

Par examen direct à la lampe à fente, il est possible d'analyser la partie antérieure du vitré, alors que sa partie postérieure s'étudie grâce à une lentille après dilatation pupillaire.

Sa transparence peut être altérée par la présence de cellules inflammatoires flottant en son sein, de forme et d'intensité variables. Celles-ci peuvent former des groupements cellulaires blanchâtres de forme arrondie classiquement appelés « œufs de fourmis », signe clinique principal à rechercher dans le cadre des uvéites intermédiaires.

### Rétine et choroïde:

L'examen de la rétine et de la choroïde passe nécessairement par l'utilisation d'une lentille, avec ou sans contact, après dilatation pupillaire maximale.

Les lésions rétiniennes inflammatoires apparaissent sous la forme de foyers blanchâtres d'aspect variable selon l'étiologie et la précocité de l'examen. Ils peuvent parfois coexister avec un ou plusieurs foyers anciens cicatriciels, alors atrophiques ou pigmentés, comme lors des toxoplasmoses oculaires notamment. Les lésions choroïdiennes apparaissent de couleur plutôt jaunâtre en comparaison aux lésions rétiniennes.

L'analyse du réseau vasculaire est également une étape importante, à la recherche d'engainements vasculaires inflammatoires, de rétrécissements ou bien de dilatations vasculaires, témoins de la présence d'une vascularite.

Enfin, l'analyse clinique du nerf optique lors de la réalisation du fond d'œil peut mettre en évidence une simple hyperhémie ou bien une réelle inflammation de celui-ci, se traduisant par la présence d'un œdème papillaire.

## **b. Examens complémentaires**

### Flare meter

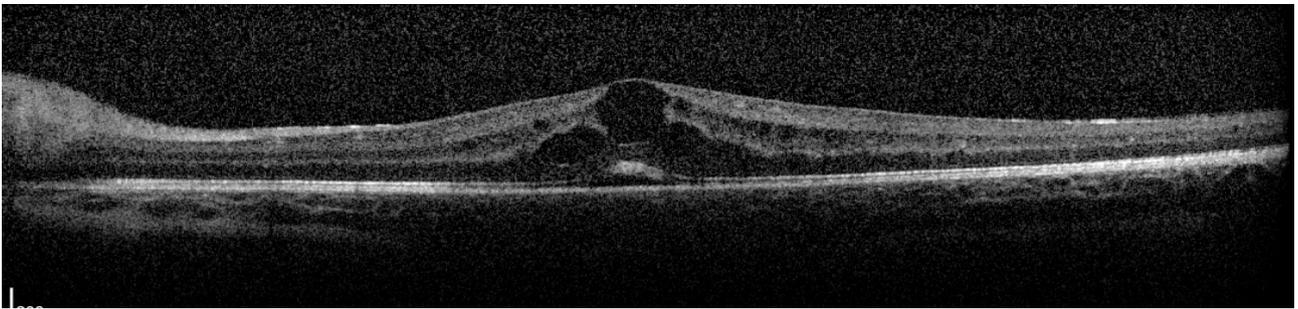
Le lase Flare meter est un équipement permettant de quantifier de façon objective et non invasive l'inflammation protéique en chambre antérieure, en photon/ms.

### OCT

La tomographie en cohérence optique, examen rapide et accessible, permet une analyse fine des différentes couches rétiniennes.

Elle est notamment intéressante dans le cadre des uvéites postérieures, pour lesquelles l'analyse des foyers rétinien en OCT apporte des précisions quant à leur localisation dans les différentes couches rétinienne.

Elle peut également mettre en évidence un œdème maculaire, accumulation de liquide en intra rétinien en région maculaire, constituant une complication fréquente des uvéites. Il est alors responsable d'une baisse d'acuité visuelle pouvant être profonde et irréversible si un traitement adapté n'est pas mis en place rapidement.



OCT avec présence d'un œdème maculaire

L'OCT permet également de rechercher d'autres complications des affections inflammatoires telles que les membranes épitréiniennes ou encore les néovaisseaux choroïdiens.

Enfin, L'OCT RNFL présente un intérêt certain pour l'étude du nerf optique devant la présence d'une papillite, permettant alors une mesure précise de l'épaisseur de ses fibres.

### Angiographie

L'angiographie est un examen utilisé afin d'étudier la vascularisation rétinienne et choroïdienne grâce à l'injection séquentielle en intra veineux de deux colorants, la

fluorescéine et le vert d'indocyanine, émettant une fluorescence lors d'une excitation à une longueur d'onde définie.

Du fait d'une différence de poids moléculaire, la fluorescéine permet l'étude de la vascularisation rétinienne, alors que le vert d'indocyanine celle de la choroïde.

C'est un examen précieux dans le cadre des inflammations intraoculaires, car il est possible de retrouver des vascularites, des zones ischémiques, l'apparition de néovaisseaux ou encore la présence de granulomes.

### **Classification des uvéites**

Après avoir posé le diagnostic d'uvéite suite à un examen clinique et paraclinique minutieux tel que détaillé précédemment, il existe différentes manières de classer les uvéites.

#### a. Anatomique

La plus largement utilisée repose sur le site anatomique initial de l'inflammation, telle que décrite par l'IUSG puis le SUN.

Type	Localisation	Traduction clinique	Séméiologie
Antérieure	Chambre antérieure	Iritis Iridocyclite	Précipités rétro-cornéens Tyndall Flare Synéchies irido-cristaliniennes
Intermédiaire	Vitré	Pars planite Hyalite	Hyalite Œufs de fourmis
Postérieure	Rétine/choroïde	Choroïdite Rétinochoroïdite Rétinite Neurorétinite	Foyers réiniens Vascularites Engainements périciliaires
Panuvéite	Chambre antérieure Vitré Rétine/choroïde		

Tableau 4 : Classification anatomique des uvéites

### Uvéites antérieures :

Autrement appelées irido-cyclites, les uvéites antérieures sont liées à une inflammation de l'iris et des corps ciliaires. Elles représentent la forme la plus courante d'uvéites.

Elles se manifestent le plus souvent par un œil rouge, douloureux, associé à une baisse d'acuité visuelle variable.

L'examen ophtalmologique met alors en évidence l'inflammation intraoculaire en chambre antérieure par la présence de précipités rétro cornéens, d'un tyndall qui peut être cellulaire et/ou protéique (Flare), parfois de lésions iriennes inflammatoires comme décrites dans le paragraphe précédent.

### Uvéites intermédiaires :

L'uvéite intermédiaire correspond à l'inflammation du vitré et regroupe la cyclite postérieure, inflammation postérieure des corps ciliaires, la hyalite, suspension de cellules inflammatoires directement dans le vitré, et la pars planite. Cette dernière désigne une entité à part entière sans étiologie retrouvée, et est définie par la présence de condensations vitréennes périphériques en « œufs de fourmis », parfois étendues sur un quadrant de plus de 6 heures et prenant alors le nom de « banquise ».

Le tableau clinique est souvent moins bruyant que les uvéites antérieures. La rougeur oculaire est rare et la baisse d'acuité visuelle plus modérée et d'installation plus progressive. Le motif de consultation est fréquemment la présence de myodesopsies, bien que de nombreux cas soient asymptomatiques.

Elles peuvent se compliquer de vascularites rétiniennes ou d'œdème maculaire, mais n'en restent pas moins définies comme intermédiaires.

### Uvéites postérieures :

Les uvéites postérieures regroupent les atteintes inflammatoires rétiniennes et/ou choroïdiennes. Celles-ci se traduisent par la présence au fond d'œil de foyers rétiens ou choroïdiens, dont l'aspect varie selon l'étiologie, ou de vasculites rétiniennes avec engainements périvasculaires.

### Panuvéites :

Le terme de panuvéite est employé lorsque toutes les structures, chambre antérieure, vitré et rétine et/ou choroïde sont le siège d'une inflammation. Toute inflammation de segment antérieur impose ainsi un examen minutieux du fond d'œil à la recherche d'atteintes postérieures associées.

#### b. Evolution

Un deuxième moyen de classier les uvéites, complémentaire du premier, repose sur leur évolution (Tableau 5).

Tout d'abord, selon le mode de survenue on parle d'uvéite aiguë ou bien insidieuse.

Deuxièmement, lorsque la durée de l'inflammation est inférieure à 3 mois on peut la qualifier de « limitée », alors qu'elle est dite « persistante » dans le cas contraire.

Enfin, selon son évolution dans le temps l'uvéite peut être :

- Aiguë lorsque la survenue est brutale, et la durée inférieure à 3 mois

- Récurrente lorsqu'il existe des poussées inflammatoires séparées par des périodes de calme de plus de 3 mois
- Chronique si l'inflammation est prolongée au-delà de 3 mois, ou bien face à des récurrences avec périodes de calme inférieures à 3 mois.

<b><u>Survenue</u></b>	Aiguë	
	Insidieuse	
<b><u>Durée</u></b>	Limitée	< 3 mois
	Persistante	> 3mois
<b><u>Evolution</u></b>	Aiguë	Survenue aiguë + durée < 3 mois
	Récurrente	Episodes répétés avec périodes d'inactivité > 3 mois sans traitement
	Chronique	Uvéite persistante sans période d'iniactivité > 3 mois sans traitement

Tableau 5 : Classification de l'évolution d'une uvéite (4)

### c. Activité

L'évaluation de l'activité d'une uvéite a longtemps été effectuée de manière subjective, rendant la comparabilité entre les études très limitée. Récemment, des critères uniformisés ont été proposés par le SUN, se basant sur les niveaux d'inflammation en chambre antérieure (tyndall) et dans le vitré (hyalite). La rémission est alors définie par une maladie inactive, soit avec une absence d'inflammation durant 3 mois ou plus après arrêt des traitements.

<b>Terme</b>	<b>Définition</b>
<b>Inactive</b>	Cellules grade 0
<b>Aggravation</b>	Augmentation de 2 niveaux du tyndall ou de la hyalite
<b>Amélioration</b>	Diminution de 2 niveaux du tyndall ou de la hyalite, ou bien atteinte du stade d'inactivité
<b>Rémission</b>	Inactivité depuis plus de 3 mois sans traitement

Tableau 6 : Classification de l'activité des uvéites (4)

## Principes thérapeutiques

Bien que fréquente, l'uvéite est une pathologie pouvant engager le pronostic visuel. Sa prise en charge est multimodale, et il convient ainsi d'introduire rapidement une thérapeutique adaptée.

Elle met en jeu à la fois des traitements topiques, péri-oculaires, intra-vitréens et généraux dont les indications dépendent de la localisation de l'inflammation, de l'étiologie, de la gravité ainsi que du mode évolutif.

### a. Corticothérapie

Utilisés de façon raisonnée les corticostéroïdes constituent le traitement le plus efficace de l'inflammation oculaire. (12) La corticothérapie peut être administrée selon différentes modalités en fonction du site de l'inflammation, de sa sévérité et de son évolution. (Figure 2 issue du rapport SFO 2016 (13) )

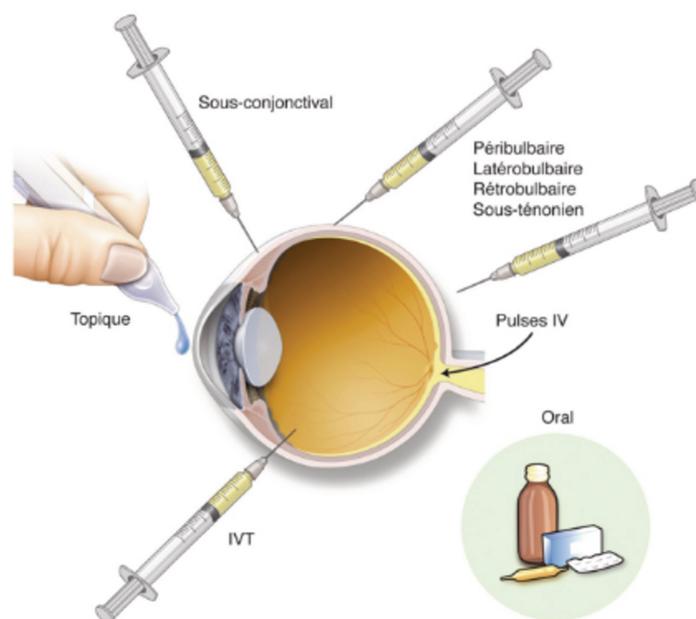


Figure 2 : Modalités de corticothérapie appliquées à l'ophtalmologie

### Corticothérapie topique :

Le traitement de première intention des uvéites antérieures repose sur la corticothérapie locale dominée par la dexaméthasone en collyre ou en crème. Le schéma thérapeutique le plus fréquemment employé consiste en une instillation pluriquotidienne intense les 24 à 48 premières heures, suivie d'une décroissance lente sur plusieurs semaines, adaptée à la vitesse de régression de l'inflammation.

Les corticoïdes sous forme de collyres ont des effets indésirables qui leur sont propres auxquels une attention toute particulière doit être portée, notamment chez l'enfant.

L'hypertonie intraoculaire est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré, surtout en contexte inflammatoire et survient en règle générale après plusieurs semaines de traitement, bien qu'elle puisse se rencontrer parfois de façon précoce.

De par son caractère immunosuppresseur, la corticothérapie locale peut favoriser le développement ou la récurrence d'infections bactériennes, virales, ou fongique.

A plus long terme et survenant pour d'importantes doses, la cataracte cortico-induite reste un effet indésirable fréquent. Elle est classiquement décrite comme sous capsulaire postérieure et peut avoir un retentissement majeur sur l'acuité visuelle des patients atteints. (Tableau 8)

### Corticothérapie loco-régionale :

Ce mode d'administration présente pour principal avantage de permettre des concentrations dans l'humeur aqueuse et le vitré bien supérieures à la voie topique, mais également à la voie générale.

- Injections sous-conjonctivales:

Devant une inflammation du segment antérieur d'emblée sévère, compliquée d'un œdème maculaire, ou bien résistante au traitement par collyres bien conduit, il peut être envisagé de réaliser une injection sous conjonctivale de corticoïdes, le plus souvent sous forme retard, ayant ainsi une durée d'action prolongée de plusieurs semaines.

- Injections intra-vitréennes :

Utilisées fréquemment en cas d'œdème maculaire cystoïde résistant aux traitements précédents, ou d'uvéites intermédiaires ou postérieures chroniques menaçant la fonction visuelle, les injections intra-vitréennes de corticoïdes consistent en l'injection d'un implant cortisonique de dexaméthésone, Ozurdex<sup>®</sup>, avec une durée de libération d'environ 2 à 3 mois, ou bien depuis peu d'acétonide de fluorocinolone, Iluvien<sup>®</sup>, avec une durée de libération théorique de 3 ans.

De par leur durée d'action majorée par rapport aux traitements topiques, les effets indésirables peuvent-être plus difficilement réversibles. Les traitements péri ou intraoculaires sont donc à éviter en cas d'antécédents d'hypertonie aux corticoïdes.

Corticothérapie générale :

Dans les cas d'atteintes postérieures, intermédiaires sévères, de panuvéites, résistantes aux traitements locaux, ou bien s'intégrant dans certaines pathologies systémiques, un traitement par corticothérapie générale doit être envisagé. Il est toutefois nécessaire dans un premier temps d'éliminer ou de traiter toute pathologie infectieuse.

L'introduction du traitement est le plus souvent réalisé à la posologie de 1mg/kg, et sa décroissance dépend de l'étiologie, de la sévérité de l'atteinte et de la vitesse de régression de l'inflammation.

## Pharmacologie :

Le passage des corticoïdes en intra oculaire est sous la dépendance de plusieurs facteurs.

L'inflammation est à l'origine d'une rupture de la barrière hémato-oculaire permettant ainsi une meilleure pénétration des corticostéroïdes en intraoculaire. De plus, plus ceux-ci persistent dans le temps sur la surface oculaire, meilleure est leur pénétration (gel, pommades...).

La voie d'administration est également déterminante, comme le montre le tableau 7. En effet, les concentrations obtenues dans les différents milieux (humeur aqueuse, vitré, sang) varient grandement, expliquant ainsi leurs différentes indications selon le site initial de l'inflammation.

	Dose équivalent dexaméthasone (mg)	Concentration dans le vitré (ng/mL)	Concentration sanguine (ng/mL)
Topique	0,5	1,1	0,7
Sous conjonctivale (14)	1,875	72,5	48,7
Intravitréenne	0,4	392	
Orale	7,5	5,7	61,6

Tableau 7 : Équivalence selon les voies d'administration de la corticothérapie (15)

Malgré une efficacité largement démontrée, la corticothérapie en reste néanmoins un traitement avec de nombreux effets secondaires (Tableau 8). L'enjeu aujourd'hui est ainsi de trouver des alternatives thérapeutiques permettant de sevrer les patients de corticoïdes tout en maintenant une quiescence inflammatoire durable.

Voie d'administration	Effets indésirables
Topique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irritation locale</li> <li>- Infections bactériennes, virales, ou fongiques cornéennes</li> <li>- Hypertonie intraoculaire</li> <li>- Cataracte</li> </ul>
Intravitréenne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertonie</li> <li>- Cataracte</li> <li>- Inflammation intraoculaire</li> </ul>
Générale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension artérielle</li> <li>- Hypokaliémie</li> <li>- Augmentation du risque infectieux</li> <li>- Hyperglycémie/déséquilibre diabétique</li> <li>- Rétention hydrosodée</li> <li>- Hyperlipidémie</li> <li>- Amyotrophie</li> <li>- Syndrome de cushing</li> <li>- Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire</li> <li>- Troubles du cycle menstruel</li> <li>- Ostéoporose</li> <li>- Cataracte</li> <li>- Glaucome</li> <li>- Ulcère gastro-duodéal</li> <li>- Troubles de l'humeur</li> </ul>

Tableau 8 : Effets indésirables de la corticothérapie selon la voie d'administration

## **b. Immunosuppresseurs et Immunomodulateurs**

Les uvéites sont responsables d'une baisse d'acuité visuelle chez un patient sur trois, (16), pouvant aller jusqu'à la cécité uni ou bilatérale dans un cas sur cinq (17), justifiant ainsi l'utilisation de thérapeutiques systémiques immunosuppressives ou immunomodulatrices en 2<sup>e</sup> ligne, à visée d'épargne cortisonique dans les cas de corticodépendance, ou comme alternative thérapeutique dans ceux de corticorésistance ou d'effets indésirables de la corticothérapie. Il s'agit dans un premier temps de confirmer le caractère non infectieux de l'atteinte, et d'éliminer toute autre infection intercurrente qu'un traitement immunosuppresseur pourrait exacerber.

La corticorésistance est définie par l'absence de réponse à un traitement systémique >0,5mg/kg/j pendant au moins 1 mois.

La dépendance à la corticothérapie locale se définit elle par la nécessité de poursuivre une instillation de collyres corticoïdes équivalents à 2 gouttes/j pendant 6 mois ou bien 3 gouttes/j pendant 3 mois.

Si une corticothérapie générale d'une dose supérieure à 7,5 à 10mg/j, ou 0,3mg/kg par jour est requise pendant 3 mois, on peut alors également parler de corticodépendance.

Ces situations, de même que la présence d'effets indésirables majeurs doivent faire discuter l'introduction d'un traitement systémique immunosuppresseur ou immunomodulateur à visée d'épargne cortisonique.

Cependant, à l'exception de la ciclosporine, les traitements immunosuppresseurs ne font pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans les uvéites non infectieuses,

mais sont toutefois souvent indiqués dans certaines maladies systémiques dysimmunitaires faisant le lit des uvéites.

Les plus communément utilisés sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine, le tacrolimus ainsi que le mycophénolate mofétil.

- **Azathioprine**

L'azathioprine est un antimétabolite intervenant dans le métabolisme des purines. Elle est administrée par voie orale avec une bonne biodisponibilité, à une dose habituelle de 2,5mg/kg/j. Elle est indiquée dans les formes sévères de nombreuses maladies auto-immunes, mais n'a à l'heure actuelle pas l'AMM dans les indications ophtalmologiques. Un essai clinique randomisé contre placebo a tout de même montré le bénéfice de cette molécule chez les patients atteints de maladie de Behçet pour prévenir l'apparition de l'atteinte oculaire ou sa bilatéralisation. (18)

Ses effets indésirables sont hématologiques, hépatiques, et pancréatiques.

- **Méthotrexate**

Le Méthotrexate est un antimétabolite analogue de l'acide folique. Son administration se fait par voie orale ou bien en injection sous cutanée, à la posologie habituelle de 10 à 15mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine.

Malgré l'absence d'AMM dans les indications ophtalmologiques, il est un traitement de choix dans les uvéites pédiatriques, notamment liées aux arthrites juvéniles idiopathiques, pour lesquelles l'atteinte rhumatologique fait l'objet d'une AMM. (19)

Il est relativement bien toléré, mais sa toxicité est principalement hématologique, rénale, et hépatique. Il est également contre indiqué en cas de grossesse pour ses risques mutagènes.

- **Ciclosporine**

La ciclosporine est aujourd'hui le seul immunosuppresseur à avoir l'AMM dans les uvéites non infectieuses. Appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine, son action est directement dirigée vers les lymphocytes activés et rapidement réversible à son arrêt. Elle s'administre par voie orale sans dépasser 3mg/kg/j.

C'est une molécule qui est toutefois peu utilisée de par ses effets indésirables : néphrotoxicité, hypertension artérielle, hépatotoxicité, hypertrophie gingivale, hypertrichose.

- **Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant ayant une action directe sur l'ADN. Son administration a lieu par voie orale, à la posologie de 1 à 2,5mg/kg/j, ou bien en intraveineuse toutes les 2 à 4 semaines à la posologie d'environ 0,6g/m<sup>2</sup>. Il possède une AMM dans les maladies auto-immunes, mais reste peu utilisé en ophtalmologie. Ses effets indésirables sont principalement vésicaux (cystite hématurique), hématologiques, hépatiques, pulmonaire et ovariens.

- **Tacrolimus**

Le Tacrolimus est un antibiotique macrolide, appartenant comme la ciclosporine à la famille des inhibiteurs de calcineurine déprimant l'activité des lymphocytes T, mais possède moins d'effets indésirables que celle-ci.

D'abord utilisé en transplantation d'organes, des études ont montré son efficacité dans des cas d'uvéites postérieures. (20)

Il est administré par voie orale ou intra veineuse, à des doses entre 0,1 et 0,3mg/kg.

Ses principaux effets indésirables sont représentés par les céphalées, les tremblements, les paresthésies, l'hypertension artérielle, l'hyperkaliémie, la néphrotoxicité. Des cas de

syndromes lymphoprolifératifs ont également été rapportés chez des patients traités au long cours.

- **Mycophénolate mofétil**

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur de l'inosine monophosphate participant à la synthèse des nucléotides à base de guanine.

Il s'administre par voie orale à la dose de 2 à 3g/j en 2 prises.

Il ne fait pas l'objet d'une AMM, mais des études le plus souvent rétrospectives suggèrent son efficacité dans différents types d'inflammation oculaire. (21)

Il est à l'origine d'effets indésirables digestifs, hématologiques, infectieux et néoplasiques.

<b>Immunosuppresseur</b>	<b>Type</b>	<b>AMM</b>	<b>Indications/Etudes</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Azathioprine</b>	Antimétabolite	Non	- Uvéites liée à une maladie de Behçet sans menace imminente du pronostic visuel (18)	- Toxicité hématologique - Perturbation du bilan hépatique
<b>Methotrexate</b>	Antimétabolite	Non	- Uvéites liées à une AJI (22)	- Perturbations hématologiques - Néphrotoxicité - Hépatites - Troubles digestifs
<b>Ciclosporine</b>	Inhibiteur de la calcineurine	Oui	- Uvéites non infectieuses réfractaires, notamment associées à la maladie de Behçet mais très peu utilisée (effets indésirables nombreux) (23)(24)	- Néphrotoxicité - Hypertension artérielle - Hypertrophie gingivale - Hypertrichose - Acroparesthésies - Hépatite
<b>Cyclophosphamide</b>	Agent alkylant	Non	- Uvéites sévères réfractaires à la corticothérapie (25)	- Cystite hématurique - Perturbations hépatiques - Perturbations hématologiques
<b>Tacrolimus</b>	Inhibiteur de la calcineurine	Non	- Uvéites postérieures (moins d'effets indésirables que la ciclosporine) (26)	- Céphalées - Tremblements, paresthésies, crampes - Néphrotoxicité (moindre que ciclosporine) - Diabète - Hyperkaliémie
<b>Mycophénolate Mofétil</b>	Inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase	Non	Rares indications ophtalmologiques	- Troubles digestifs - Perturbations hématologiques - Susceptibilités aux infections - Néoplasies

Tableau 9 : Immunosuppresseurs

## Biothérapies

Ces dernières décennies ont vu naître de nets progrès quant à la compréhension des voies moléculaires pro-inflammatoires, permettant ainsi le développement de nouvelles thérapies plus ciblées.

Bien que la physiopathologie ne soit pas encore totalement élucidée, les grandes familles cytokiniques jouant un rôle dans l'inflammation intraoculaire, et étant donc des cibles thérapeutiques préférentielles sont les interleukines, les interférons, et le tumor nécrosis factor alpha (TNF alpha), comme le suggère une étude retrouvant leur présence dans l'humeur aqueuse de patients atteints d'uvéïte antérieure aigue (27) (Figure 3)

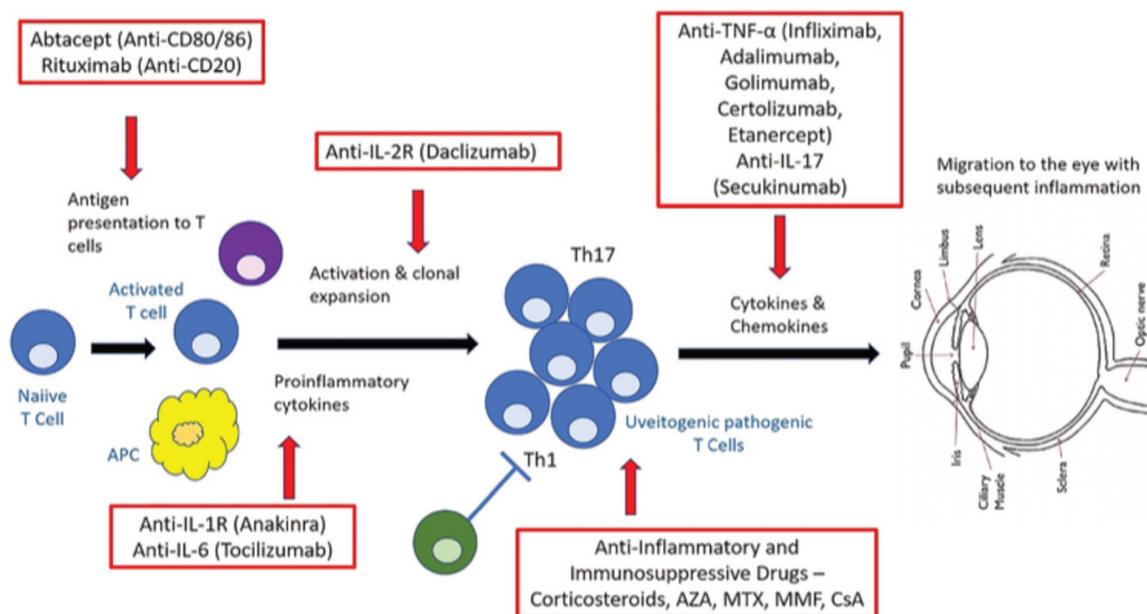


Figure 3 : Théorie physiopathologique des uvéites (28)

Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, dont la production fait appel à des technologies utilisant de l'ADN recombinant. (28) Surtout utilisées dans le cadre de maladies inflammatoires systémiques, notamment rhumatologiques, elles sont de plus en plus couramment employées en ophtalmologie, dans les cas d'inflammations résistantes aux corticoïdes, associées ou non

aux immunosuppresseurs, ou bien d'atteintes d'emblée sévères et menaçant le pronostic visuel. Les biothérapies les plus fréquemment administrées sont les anti-TNF alpha, mais existent également des anticorps monoclonaux ciblant les interleukines pro inflammatoires (IL-1, IL-6 principalement).

La place des interférons parmi les biothérapies reste encore à ce jour sujet à controverse, et nous avons décidé ici de ne pas les inclure dans l'objet de notre étude.

### a. Anti-TNFalpha

Le TNF alpha est une cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Il est sécrété entre autres par les macrophages, les lymphocytes, les mastocytes, en réponse à des signaux antigéniques de danger. Il joue un rôle clef dans la défense contre certains pathogènes, la formation des tissus lymphoïdes, ainsi que l'apoptose. (29)

Son antagonisation peut se faire par le biais d'anticorps monoclonaux le plus souvent (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), humains ou chimériques, ou bien plus rarement de protéines de fusion circulante (etanercept).

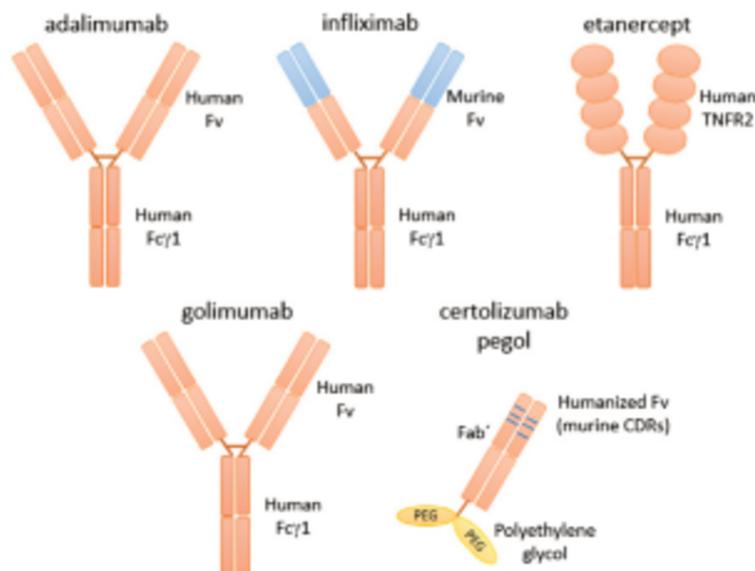


Figure 4 : Schémas de la constitution moléculaire des anti-TNF alpha (29)

- **Adalimumab**

L'adalimumab (HUMIRA®) est un anticorps monoclonal humanisé. Il est l'anti TNF alpha le plus couramment employé dans les uvéites et le seul à avoir l'AMM dans le traitement des uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures, ou panuvéites, de l'adulte, répondant de façon insuffisante à la corticothérapie, et pour les patients nécessitant une épargne cortisonique ou ayant une contre indication à la corticothérapie. Il s'administre par voie sous cutanée, à la dose de 80mg la première semaine, puis 40mg tous les 15 jours. Des études randomisées contre placebo ont démontré son efficacité dans les uvéites non infectieuses actives malgré la corticothérapie à dose efficace, ou bien nécessitant de fortes doses pour maintenir un état de quiescence inflammatoire. (30) (31) Ces études ont permis de montrer une réduction significative des taux d'échecs thérapeutiques, de rechutes, et une amélioration de l'acuité visuelle.

Chez l'enfant, l'adalimumab a l'AMM dans le traitement des uvéites antérieures chroniques non infectieuses en lien avec une arthrite juvénile idiopathique (AJI), avec une efficacité démontrée contre placebo dans plusieurs études (SYCAMORE (32), ADJUVITE (33)). Sa posologie est abaissée à 20mg tous les 15jours en cas de poids inférieur à 30kg.

- **Infliximab**

Bien que moins utilisé en ophtalmologie et n'ayant pas l'AMM, l'infliximab (REMICADE®) est un anticorps monoclonal Humain/murin anti-TNFalpha couramment employé.

Il s'administre par voie intra veineuse à S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines à la posologie de 5mg/kg. Plusieurs études suggèrent son efficacité tout particulièrement dans les uvéites liées à la maladie de Behçet avec un gain d'acuité visuelle, une réduction de l'inflammation oculaire, et peu d'effets indésirables. (34) (35)

- **Certolizumab**

Le Certolizumab (CIMZIA®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant pour lequel peu de données sur son utilisation en ophtalmologie sont disponibles. Il semblerait toutefois pouvoir être efficace dans les uvéites réfractaires ou en cas d'intolérance aux autres anti TNFalpha. (36) (37)

Il posséderait une indication toute particulière chez la femme enceinte car ne passant pas la barrière hémato-placentaire. (38)

Il est administré par voie sous cutanée à la dose de 400mg à S0 et S2, puis 200mg toutes les 2 semaines.

- **Golimumab**

Le Golimumab (SIMPONI®) est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le TNFalpha, totalement humanisé, dont l'efficacité serait suggérée dans plusieurs séries de cas d'uvéites réfractaires aux traitements par immunomodulateurs classiques et antiTNF alpha par Adalimumab ou Infliximab, notamment associées à une spondylarthrite ankylosante. (39) (40)

Son administration se fait par voie sous cutanée à 50mg par mois.

- **Etanercept**

L'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion empêchant la fixation du TNFalpha à ses récepteurs, dont la pénétration oculaire est moindre. Son utilisation n'est donc pas recommandée en ophtalmologie.

### b. Tocilizumab

Le Tocilizumab (ROACTEMRA®) est un anticorps monoclonal humain/Murin dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-6, cytokine pro inflammatoire impliquée dans la réponse immune. Il a obtenu une AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et plus récemment pour celui de l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants de plus de 2 ans. De multiples case-reports rapportent son efficacité dans des cas d'uvéites réfractaires aux traitements conventionnels. (41) (42) Une étude multicentrique rétrospective a également montré l'efficacité de cette molécule chez des patients atteints d'AJI et présentant une uvéite réfractaires aux traitements immunosuppresseurs ainsi qu'aux anti TNF alpha. (43) Il aurait de plus peu d'effets indésirables.

Le tocilizumab est administré par voie intra-veineuse à la dose de 8mg/kg toutes les 4 semaines, ou bien par voie sous cutanée à la dose de 162mg en seringues pré-remplies.

### c. Anakinra

L'anakinra est un antagoniste soluble du récepteur de l'interleukine-1, cytokine dont l'importance a été montrée dans les infections notamment ainsi que dans bon nombre de pathologies dysimmunitaires. Bien que peu utilisé, cette molécule pourrait avoir un intérêt en ophtalmologie notamment dans les cas d'uvéites associées à une maladie de Behçet comme montré dans une étude rétrospective multicentrique italienne. (44)

Son administration se fait par injection sous cutanée quotidienne à la posologie de 100mg.

Les biothérapies sont également intéressantes par leur bonne tolérance et leurs effets secondaires souvent moindres en comparaison à la corticothérapie orale. Les principaux effets indésirables sont rappelés dans le tableau 10.

Biothérapie		Administration	Effets indésirables	Études/indications
Anti-TNFalpha	Adalimumab	S.C 80mg la 1ère semaine puis 40mg /15jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction au point d'injection</li> <li>- Perturbations du bilan hépatique</li> <li>- Susceptibilité aux infections</li> <li>- Anomalies de la numération formule sanguine</li> <li>- Réactivation tuberculose latente</li> <li>- Maladies démyélinisantes</li> <li>- Néoplasies induites</li> <li>- Syndromes Lupus-like avec présence d'auto-anticorps</li> <li>- Insuffisance cardiaque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéites non infectieuses de l'adulte résistantes au traitement par corticothérapie ou avec CI à celle-ci. (1) (2)</li> <li>- Uvéites antérieures chroniques actives associées à l'AJI (3) (4)</li> </ul>
	Infliximab REMICADE® Certolizumab CIMZIA® Golimumab SIMPONI®	IV 5mg/kg toutes les 6 à 8 semaines S.C. 400mg à l'initiation et la 2 <sup>e</sup> semaine puis 200mg/15jours S.C. 50mg/mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction au point d'injection</li> <li>- Susceptibilité aux infections</li> <li>- Ulcère gastro-duodéal pouvant aller vers la perforation</li> <li>- Perturbation du bilan hépatique</li> <li>- Perturbation de la numération formule sanguine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéites liées à la maladie de Behçet (5) (6)</li> <li>- Uvéites réfractaires aux autres anti-TNFalpha (7)</li> <li>- Grossesse (8)</li> <li>- Uvéites associées à une spondylarthrite ankylosante et réfractaires aux autres anti TNFalpha (9)</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b> <b>ROACTEMRA®</b>		I.V. 8mg/kg toutes les 8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction au point d'injection</li> <li>- Susceptibilité aux infections</li> <li>- Ulcère gastro-duodéal pouvant aller vers la perforation</li> <li>- Perturbation du bilan hépatique</li> <li>- Perturbation de la numération formule sanguine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéites réfractaires aux anti-TNFalpha associées à une arthrite juvénile idiopathique (10)(11)</li> </ul>
<b>Anakinra</b> <b>KINERET®</b>		S.C. 100mg/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction au point d'injection</li> <li>- Susceptibilité aux infections</li> <li>- Perturbation du bilan hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uvéites réfractaires associées à la maladie de Behçet (12)</li> </ul>

S.C. : Sous Cutanée  
I.V. : Intra Veineuse

Tableau 10 : Biothérapies

Les biothérapies ont ainsi désormais leur place dans le traitement des inflammations intraoculaires, comme le précise le Protocole National de diagnostic et de soin des uvéites chroniques non infectieuses duquel est issu la Figure 5. (5)

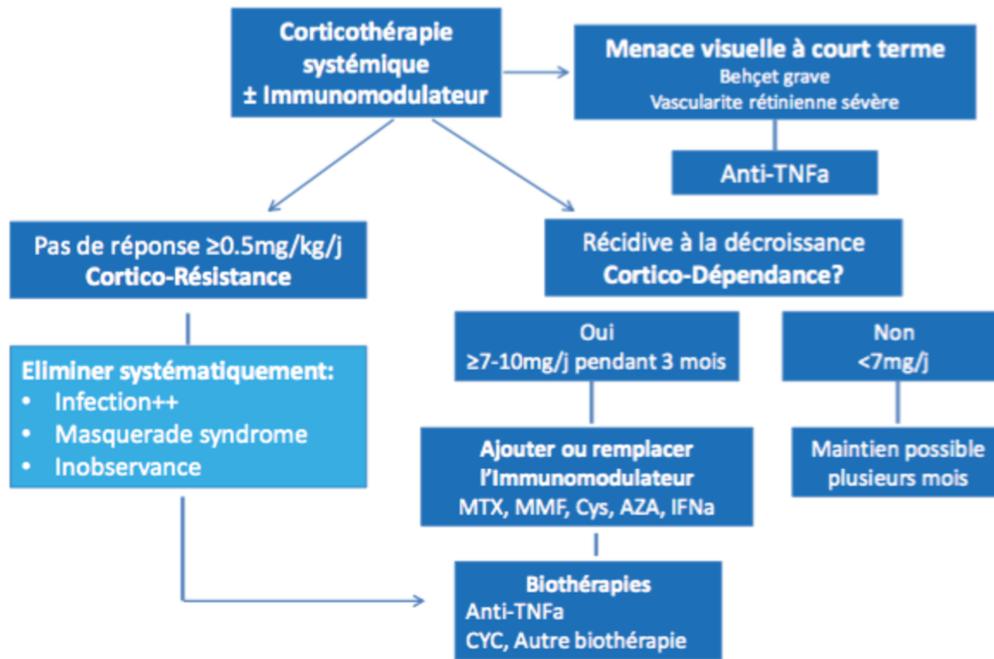


Figure 5 : Algorithme thérapeutique des uvéites non infectieuses sévères (5)

Depuis une dizaine d’années, afin d’assoir cette place, ces nouvelles thérapies prometteuses font l’objet d’études de plus en plus nombreuses.

L’adalimumab est la molécule la plus étudiée jusqu’à maintenant. Publiées en 2016 les études VISUAL I et II, essais cliniques de phase 3 contre placebo ont permis de prouver son efficacité dans les uvéites chroniques non infectieuses de l’adulte, tandis que l’étude ADJUVITE, publiée en 2017, réalisée dans une population pédiatrique présentant une uvéite chronique idiopathique ou associée à une arthrite juvénile, a démontré son efficacité contre placebo, et a ainsi permis à l’adalimumab d’obtenir l’AMM dans cette indication après échec d’un traitement conventionnel ou contre-indication à celui-ci.

En revanche, les autres molécules font pour le moment l'objet d'études de petite taille non contrôlées.

Nous sommes ainsi face à de nouvelles thérapeutiques, dont l'efficacité dans l'uvéite chronique non infectieuse est dans certains cas déjà affirmée, ou dans d'autres fortement suggérée dans la littérature actuelle.

Toutefois, les grandes études sur lesquelles les recommandations s'appuient s'intègrent dans des protocoles bien définis souvent éloignés de la réalité des pratiques cliniques, et l'efficacité des biothérapies dans des études en vraie vie en ophtalmologie reste aujourd'hui encore peu documentée.

## **Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude est d'étudier l'efficacité des biothérapies sur la quiescence inflammatoire, l'épargne cortisonique ainsi que son effet sur l'acuité visuelle, chez des patients suivis au CHU de Lille pour une uvéite chronique non infectieuse.

## **Matériel et méthodes**

### **Méthodologie**

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de vraie vie, chez les patients suivis dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille pour une uvéite chronique non infectieuse et bénéficiant d'un traitement par biothérapie (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab, Etanercept, Anakinra).

Le recensement a été effectué de façon rétrospective entre janvier 2020 et novembre 2021. Les données ont été recueillies à partir des dossiers de chaque patient.

Aucun critère d'âge n'a été retenu.

Ont été exclus les patients atteints d'inflammation oculaire autre qu'uvéitique ainsi que ceux recevant un traitement par biothérapie pour une pathologie systémique sans manifestation ophtalmologique.

Les données ont été recueillies œil par œil, mais celles relevant du niveau patient ont ensuite été analysées en tant que telles.

Pour chaque patient, les données recueillies étaient l'âge, le sexe, la pathologie, la localisation de l'atteinte inflammatoire, son caractère bilatéral ou unilatéral, l'indication de la biothérapie, le type de biothérapie, puis pour chaque échéance la meilleure acuité visuelle corrigée (exprimée en log, tableau 10), le tyndall, le flare, la hyalite, exprimés en nombre de croix, la présence ou non d'un œdème maculaire dont le diagnostic était réalisé à l'OCT, la dose de corticothérapie générale (en mg/j), la dose de corticothérapie

topique (en goutte/j) ainsi que la présence ou non d'un traitement complémentaire par injection sous conjonctivale ou intravitréenne de corticoïdes.

### **Critères de jugement**

L'objectif principal était d'étudier l'efficacité des biothérapies sur l'inflammation intraoculaire. Pour ce faire, le critère de jugement principal utilisé était la quiescence inflammatoire. Celle-ci était définie en reprenant des critères utilisés dans différentes études : Tyndall  $\leq 0,5$ , Flare  $\leq 0,5$ , Hyalite  $\leq 0,5$ , absence d'œdème maculaire. (45) (46)

Les critères de jugement secondaires comprenaient l'évolution de la dose de corticothérapie générale au cours du suivi, l'évolution de l'acuité visuelle (exprimée en log), ainsi que le taux de quiescence en fonction de la dose de corticothérapie générale, avec deux paliers différents, un à 10mg/j, et un à 5mg/j.

La conversion des acuités visuelles du système logMAR au système Monoyer employé en pratique courante a été effectuée telle que présentée dans le tableau 10.

Monoyer	LogMAR
Voit bouger la main	2.3
Compte les doigts à 1m	1.7
1/10 <sup>e</sup>	1
2/10 <sup>e</sup>	0.7
3,2/10 <sup>e</sup>	0.5
4/10 <sup>e</sup>	0.4
5/10 <sup>e</sup>	0.3
6,3/10 <sup>e</sup>	0.2
7/10 <sup>e</sup> - 8/10 <sup>e</sup>	0.1
9/10 <sup>e</sup> - 10/10 <sup>e</sup>	0

Tableau 11 : Conversion de l'acuité visuelle

Chaque critère de jugement était étudié lors de l'introduction de la biothérapie (M0), à 3 mois (M3), 6 mois (M6), 12 mois (M12), 18 mois (M18) et 24 mois (M24).

## **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de biostatistiques du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'évolution du taux d'yeux quiescents au cours du temps (à 3 mois (M3), 6 mois (M6), 12 mois (M12), 18 mois (M18) et 24 mois (M24)) par rapport à l'introduction de la biothérapie (M0) a été évaluée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomial et fonction de lien logit) sur l'ensemble des données disponibles, incluant le temps comme effet fixe et un effet aléatoire « patient » afin de tenir compte de la corrélation entre les données répétées au niveau d'un même patient. Les odds ratios d'yeux quiescents entre chaque temps de suivi et M0 ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de taille d'effet. L'évolution du taux de quiescence avec une corticothérapie >10mg/j et l'évolution du taux de quiescence avec une corticothérapie >5mg/j ont été évaluées par la même méthode.

Chez les patients ayant démarré une corticothérapie à M0, l'évolution de la dose de corticothérapie au cours du temps a été évaluée à l'aide d'un modèle linéaire mixte réalisé sur l'ensemble des données disponibles (sur le logarithmique de dose pour satisfaire la normalité des résidus du modèle), incluant le temps comme effet fixe et un effet aléatoire « patient ». Les différences de moyennes des logs de doses entre chaque temps et M0 ont été estimées avec leurs intervalles de confiances à 95% comme mesure de taille d'effet.

Chez les patients ayant démarré une corticothérapie, le délai d'arrêt de la corticothérapie a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier.

Les variations de l'acuité visuelle entre chacun des temps et M0 ont été évaluées à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon (la normalité des résidus du modèle linéaire mixte n'étant pas satisfaite même après transformation usuelle).

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## Résultats

Entre octobre 2020 et novembre 2021 62 dossiers de patients ont été analysés, tous suivis dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille. Parmi ceux-ci, 15 ont été exclus de l'analyse : 7 s'étaient vu introduire un traitement par biothérapie pour une indication autre qu'ophtalmologique (rhumatologique principalement), 4 présentaient une atteinte inflammatoire autre qu'uvéitique (1 neuropathie optique, 1 hypertrophie glandulaire et 2 sclérites), et 4 dossiers présentaient des données manquantes excessives pour permettre l'analyse. (Figure 6)

Au total 47 patients porteurs d'uvéites chroniques et bénéficiant d'un traitement par biothérapie ont pu être inclus dans l'analyse, dont 35 chez qui l'atteinte était bilatérale, portant le total à 82 yeux.

La majorité des patients avait débuté le traitement au moins 12 mois avant la fin du recueil des données (83%). Sur les 47 patients inclus, 28 avaient pu être suivis jusqu'au 18<sup>e</sup> mois, soit 60% de l'échantillon, et 18 jusqu'au 24<sup>e</sup> mois (38%).

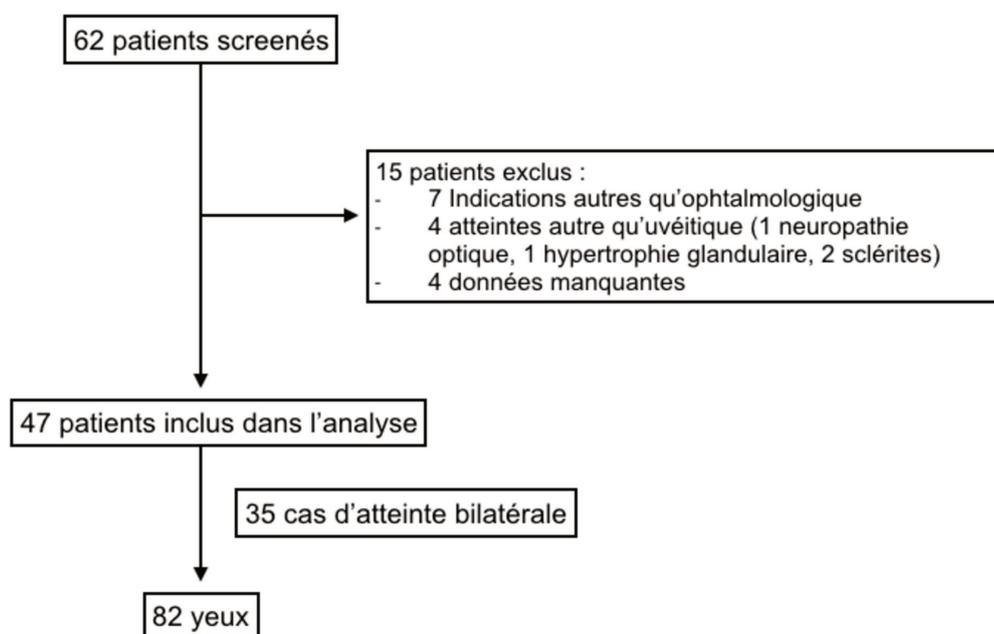


Figure 6 : Diagramme de Flux

## **Caractéristiques de la population**

La moyenne d'âge de la population était de 27,6 ans (Tableau 12), avec un minimum à 5 ans et un maximum à 73 ans. La majorité des patients était de sexe féminin (61,7%).

Parmi les uvéites associées à des maladies systémiques, la pathologie la plus représentée était l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), retrouvée chez 16 patients (34%), suivie par ordre de fréquence de la sarcoïdose (8 patients, 17.0%), de la maladie de Behçet (5 patients, 10.6%), du VKH (4 patients, 8.5%), des uvéites liées aux MICI (2 patients, 4.3%), et d'un syndrome de Blau (2.1%). Étaient également retrouvées des atteintes purement ophtalmologiques, avec une ophtalmie sympathique chez 2 patients (4.3%), un cas de Birdshot (2.1%), une choroiidite multifocale (2.1%), une hypersensibilité au BK (2.1%), ainsi qu'une rétinite nécrosante (2.1%). Chez 5 patients (10.6%) l'atteinte était idiopathique.

La localisation de l'atteinte inflammatoire était le plus souvent antérieure (18 patients, 38.3%).

Concernant l'indication de la mise en route d'un traitement par biothérapie, la corticodépendance en était la principale (19 patients, 40.4 %), définie par la nécessité d'une instillation de collyres corticoïdes à la dose de 2 gouttes/j pendant 6 mois ou bien 3 gouttes/j pendant 3 mois, ou bien une dose de corticothérapie générale supérieure à 7,5 à 10mg/j pendant 3 mois également.

La deuxième indication par ordre de fréquence était la présence d'effets indésirables de la corticothérapie et l'échec d'un autre traitement systémique hors corticothérapie (13 patients dans les deux cas, 27.7%).

La corticorésistance, résistance à une dose de corticothérapie orale supérieure à 0,5mg/kg/j pendant au moins 1 mois, était le motif d'introduction d'une biothérapie dans 21.3% des cas (10 patients).

La biothérapie de loin la plus fréquemment administrée était l'Adalimumab (HUMIRA®), chez 40 patients soit 85.1% de l'échantillon. 5 patients étaient sous Infliximab (REMICADE®) (10.6%), et 2 sous Tocilizumab (ROACTEMRA®) (4.3%).

Chez 61.7% des patients l'instauration de la biothérapie se faisait en première intention après la corticothérapie, sans traitement systémique immunosuppresseur au préalable.

<b>Age, a</b>	
Moy +/-SD	27.6 ± 18.7
Etendue	5 - 73
<b>Sexe, n (%)</b>	
Homme	18 (38.3)
Femme	29 (61.7)
<b>Pathologie, n (%)</b>	
AJl	16 (34.0)
Sarcoïdose	8 (17.0)
Idiopathique	5 (10.6)
VKH	4 (8.5)
Behçet	5 (10.6)
MICI	2 (4.3)
Ophtalmie sympathique	2 (4.3)
Birdshot	1 (2.1)
CMF	1 (2.1)
Syndrome de Blau	1 (2.1)
Rétinite nécrosante	1 (2.1)
Hypersensibilité BK	1 (2.1)
<b>Localisation, n (%)</b>	
Antérieure	18 (38.3)
Intermédiaire	3 (6.3)
Postérieure	11 (23.4)
Panuvéite	15 (31.9)
<b>Indication biothérapie, n (%)</b>	
Corticodépendance	19 (40.4)
Corticorésistance	10 (21.3)
Effets indésirables de la corticothérapie	13 (27.7)
Échec d'un autre traitement systémique (hors corticothérapie)	13 (27.7)
Indication mixte rhumatologique-ophtalmologique	3 (6.4)
Effets indésirables d'un autre traitement systémique (hors corticothérapie)	2 (4.3)
Première intention	1 (2.1)
<b>Biothérapie, n (%)</b>	
Adalimumab	40 (85.1)
Infliximab	5 (10.6)
Tocilizumab	2 (4.3)

Tableau 12 : Descriptif de la population

Lors de l'initiation du traitement (M0), on retrouvait autant de patients ayant une acuité visuelle à 10/10<sup>e</sup> (34.6%), que située entre 8 et 5/10<sup>e</sup> (34.6%), et inférieure à 5/10<sup>e</sup> (31.7%).

La dose moyenne de corticothérapie était de 18mg/j mais avec une grande disparité dans les valeurs, notamment une absence de corticothérapie générale chez 17 patients, alors que chez 13 patients la dose était supérieure ou égale à 30mg/j.

La majeure partie des patients n'était pas sous traitement corticoïde topique (67.9%).

Les caractéristiques inflammatoires de la population au moment de l'instauration du traitement sont regroupées dans le tableau 13.

AV (logMAR), n (%) <sup>1</sup>	
0	28 (34.6)
0.1-0.3	28 (34.6)
> 0.3	26 (31.7)
Tyndall <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>	
0	53 (64.6)
0.5	1 (1.2)
1	14 (17.1)
2	6 (7.3)
3	7 (8.5)
4	1 (1.2)
Flare <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>	
0	46 (56.0)
0.5	1 (1.2)
1	17 (20.7)
2	11 (13.4)
3	7 (8.5)
Hyalite <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>	
0	52 (65.8)
0.5	3 (3.8)
1	11 (13.9)
2	6 (7.6)
3	7 (8.9)
Oedeme maculaire <sup>1</sup>	
Présence	17 (20.7)
Absence	65 (79.3)
Dose corticothérapie générale, mg/j <sup>2</sup>	
Moy +/- SD	18.0 ± 21.0
Dose corticothérapie topique, g/j <sup>1</sup>	
0	53 (67.9)
1	9 (11.5)
2	8 (10.3)
3	2 (2.6)
4	6 (7.7)
Injection sous conjonctivale, n (%) <sup>1</sup>	
Présence	9 (11.0)
Absence	73 (89.0)

Tableau 13 : Caractéristiques inflammatoires lors de l'initiation du traitement

<sup>1</sup> : Donnée analysée œil par œil, n total = 82

<sup>2</sup> : Donnée analysée par patient, n total = 47

<sup>3</sup> : Exprimé en nombre de croix

## Quiescence

Au moment de l'initiation du traitement, 26 yeux (pour un total de 82 étudiés) étaient quiescents sur le plan inflammatoire (Tyndall  $\leq 0,5$ , Flare  $\leq 0,5$ , Hyalite  $\leq 0,5$ , absence d'oedeme maculaire), soit 31.7% de l'échantillon.

A 3 mois, le taux de quiescence atteignait 62%, 54% à 6 mois, 70.6% à 1 an, 74.5% à 18 mois et 65.6% à 2 ans, en prenant en compte les patients pour lesquels le suivi n'atteignait pas encore les dernières échéances ainsi que les perdus de vue.

Le taux de quiescence était significativement plus élevé qu'à M0 dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement (OR 6.6, IC 1.3-18.5),  $p < 0.0001$ , et le restait pour toutes les échéances.

(Tableau 14)

Temps	N yeux total	N yeux quiescents	Taux de quiescence (%)	Odds Ratio	IC à 95%	P
M0	82	26	31.7			
M3	79	49	62.0	6.6	2.3-18.5	<.0001
M6	74	40	54.0	3.9	1.4-11.1	<.0001
M12	68	48	70.6	9.6	3.1-29.9	0.0035
M18	51	38	74.5	15.8	4.3-57.2	<.0001
M24	32	21	65.6	12.3	2.9-52.8	<.0001

Tableau 14 : Évolution du taux de quiescence en fonction du temps

## Corticothérapie orale

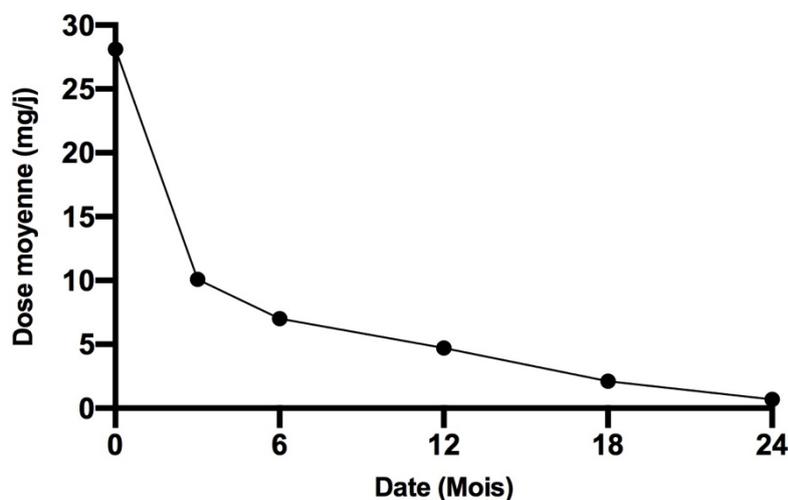


Figure 7 : Évolution de la dose moyenne de corticoïdes oraux en mg/j

Lors de l'initiation de la biothérapie, la dose moyenne de corticothérapie était de  $28.1 \pm 20$  mg/j.

Au troisième mois, on observait une réduction significative de la dose, avec une moyenne à  $10.1 \pm 12.6$  mg/j ( $p < .0001$ ). Cette diminution significative se poursuivait aux échéances suivantes, avec une moyenne à  $7.0 \pm 6.8$  mg/j à M6,  $4.7 \pm 7.2$  mg/j à M12,  $2.1 \pm 3.5$  mg/j à M18 et  $0.7 \pm 1.6$  mg/j à M24 (Tableau 15 et Figure 7).

Temps	N patients	Moyenne ( $\pm$ SD)	Différence de moyennes par rapport à M0 (en log)	IC à 95%	P
M0	47	28.1 ( $\pm$ 20)			
M3	45	10.1 ( $\pm$ 12.6)	-1.33	-1.9 - -0.8	<.0001
M6	42	7.0 ( $\pm$ 6.8)	-1.52	-2.1 - -0.9	<.0001
M12	39	4.7 ( $\pm$ 7.2)	-2.05	-2.6 - -1.5	<.0001
M18	28	2.1 ( $\pm$ 3.5)	-2.31	-2.9 - -1.7	<.0001
M24	18	0.7 ( $\pm$ 1.6)	-2.59	-3.4 - -1.8	<.0001

Tableau 15 : Évolution de la dose moyenne de corticothérapie générale en fonction du temps

Une analyse du taux d'arrêt de la corticothérapie générale a été réalisée chez les patients initialement sous corticothérapie à M0 (30 patients). A 3 mois, 26.7% de l'échantillon avait arrêté la corticothérapie (8 patients), 30.2% à 6 mois (9 patients), 48.5% à 12 mois (14 patients), 55.9% à 18 mois (14 patients), et 70.6% à 24 mois. (Tableau 16)

Patients	M0	M3	M6	M12	M18	M24
Ayant arrêté la corticothérapie, n	0	8	9	14	15	16
Taux d'arrêt de la corticothérapie (%)	0	26.7	30.2	48.5	55.9	70.6

Tableau 16 : Taux d'arrêt de la corticothérapie générale en fonction du temps

Concernant la corticothérapie locale, une majorité en était indemne à M0 (55.6% des yeux), et ce taux augmentait au cours du temps pour atteindre un maximum à M18 (83.7% des yeux).

### **Quiescence selon corticothérapie**

En vraie vie, l'objectif des traitements par biothérapie est effectivement d'une part d'atteindre la quiescence inflammatoire mais également de permettre un sevrage concomitant de la corticothérapie orale. Nous avons ainsi réalisé une analyse complémentaire intégrant la quiescence inflammatoire telle que décrite précédemment mais également une dose de corticothérapie inférieure à 10mg/j et une seconde à 5mg/j.

Le taux de quiescence avec corticothérapie <10mg/j à M0 était, tel qu'attendu, inférieur à celui retrouvé sans prendre en compte la corticothérapie (19.51% vs 30.1%). Toutefois, nous avons retrouvé une augmentation significative de ce taux dès le 3<sup>e</sup> mois à 50.63% (OR 7.2, IC 2.4-21.3, p < .0001), pour un maximum atteint au 18<sup>e</sup> mois, à 74.5% (OR 30.9, IC 8.1-117.58, p < .0001). Cette augmentation était significative dès le 3<sup>e</sup> mois et le restait pour toutes les échéances. (Tableau 17)

Temps	N yeux total	N yeux quiescent	Taux de quiescence (%)	Odds Ratio	IC à 95%	p
M0	82	16	19.51			
M3	79	40	50.63	7.2	2.4-21.3	<.0001
M7	74	36	48.65	6.3	2.1-19.1	<.0001
M12	68	46	67.65	17.4	5.3-57.0	0.0035
M18	51	38	74.5	30.9	8.1-117.58	<.0001
M24	32	21	65.6	23.9	5.3 -106.1	<.0001

Tableau 17 : Évolution du taux de quiescence inflammatoire avec corticothérapie < 10mg/j en fonction du temps

Lorsque le seuil de corticothérapie pris en compte était de 5mg/j (Tableau 18), le taux de quiescence à M0 était, logiquement, inférieur aux deux précédents, à 9.76%. Toutefois, l'augmentation, bien que plus progressive était là aussi significative dès le 3<sup>e</sup> mois, avec un taux à 36.71% (OR 8.1, IC 2.3-28.7), avec un maximum atteint au 18<sup>e</sup> mois à 72.73% (OR 60.0, IC 14.0-256.7), rejoignant alors les taux retrouvés dans les deux précédentes situations.

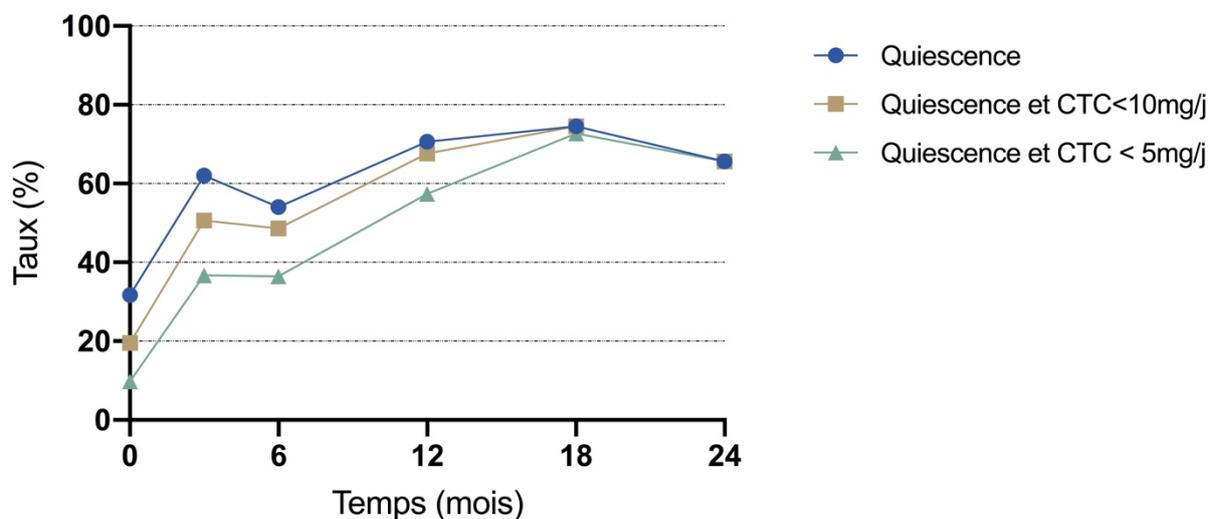
Temps	N yeux total	N yeux quiescent	Taux de quiescence (%)	Odds Ratio	IC à 95%	p
M0	82	8	9.76			
M3	79	29	36.71	8.1	2.3-28.7	0.0001
M6	74	27	36.49	8.7	2.4-31.4	<.0001
M12	68	39	57.35	25.9	6.9-97.2	<.0001
M18	51	40	72.73	60.0	14.0-256.7	<.0001
M24	32	21	65.6	49.3	9.7-248.9	<.0001

Tableau 18 : Évolution du taux de quiescence inflammatoire avec corticothérapie < 5mg/j en fonction du temps

Lorsque l'on s'intéresse aux courbes d'évolution des taux de quiescence selon la dose de corticothérapie générale, on remarque une évolution similaire, avec une augmentation marquée dès le 3<sup>e</sup> mois, et un maximum atteint dans les 3 situations au 18<sup>e</sup> mois de traitement.

Au 24<sup>e</sup> mois, le taux de quiescence inflammatoire était identique quelle que soit la dose de corticothérapie générale prise en compte, à 65.6%. Tous les patients quiescents à cette

date avaient alors également une dose de corticothérapie orale inférieure à 5mg/j. (Figure 8 et Tableau 19)



CTC : Corticoïdes

Figure 8 : Courbes d'évolution du taux de quiescence inflammatoire selon la dose de corticothérapie générale

Temps	Quiescence (%)	Quiescence avec CTC < 10mg/j (%)	Quiescence avec CTC < 5mg/j (%)
M0	31.7	19.51	9.76
M3	62.0	50.63	36.71
M6	54.0	48.65	36.49
M12	70.6	67.65	57.35
M18	74.5	74.5	72.73
M24	65.6	65.6	65.6

Tableau 19 : Taux de quiescences inflammatoires selon la dose de corticothérapie générale

CTC : Corticoïdes

## Acuité visuelle

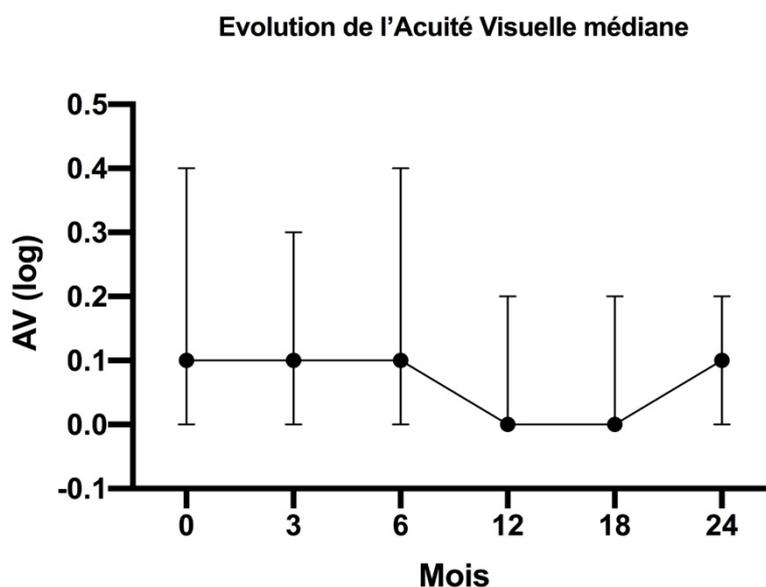


Figure 9 : Évolution de l'acuité visuelle médiane (Q1;Q3) au cours du temps

La médiane d'acuité visuelle lors de l'initiation du traitement (exprimée en logMAR) était de 0.1 (0.0 ; 0.4). Après comparaison des acuités visuelles de chaque échéance à celle mesurée à M0, nous avons constaté une amélioration significative après 3 mois de traitement ( $p = 0.0016$ ). Lors du contrôle à 6 mois l'acuité visuelle semblait stable. A 12 mois ainsi qu'à 18 mois l'amélioration était significative ( $p = 0.010$  et  $p = 0.015$ ), plus marquée qu'à 3 mois avec une médiane à 0.0 (0.0 ; 0.2). (Tableau 20 et Figure 9)

Temps	AV médiane (Q1 ; Q3) <sup>1</sup>	p (différence par rapport à M0)
M0	0.1 (0.0 ; 0.4)	
M3	0.1 (0.0 ; 0.3)	0.0016
M6	0.1 (0.0 ; 0.4)	0.6855
M12	0.0 (0.0 ; 0.2)	0.0106
M18	0.0 (0.0 ; 0.2)	0.0153
M24	0.1 (0.0 ; 0.2)	0.2286

Tableau 20 : Évolution de l'acuité visuelle au cours du temps

<sup>1</sup> : Acuité visuelle exprimée en logMAR

## **Caractéristiques à la date des dernières nouvelles**

A la date des dernières nouvelles, on constatait une amélioration de tous les paramètres inflammatoires, avec 92.6% des yeux sans cellules inflammatoires en chambre antérieure contre 64.6% à M0, 76.8% avec absence de FLARE contre 56% à M0, 93.9% sans Hyalite contre 65.8% à M0. La proportion de patients ayant une acuité visuelle optimale à 10/10<sup>e</sup> (0 en log) est de 56%, contre 34.6% à M0.

Les différentes caractéristiques sont regroupées dans le tableau 21.

AV (logMAR), n (%) <sup>1</sup>	M0	Dernières nouvelles
0	28 (34.6)	46 (56)
0.1-0.3	28 (34.6)	23 (28)
> 0.3	26 (31.7)	13 (15.8)
Tyndall <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>		
0	53 (64.6)	76 (92.6)
0.5	1 (1.2)	3 (3.6)
1	14 (17.1)	3 (3.6)
2	6 (7.3)	0
3	7 (8.5)	0
4	1 (1.2)	0
Flare <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>		
0	46 (56.0)	63 (76.8)
0.5	1 (1.2)	2 (2.4)
1	17 (20.7)	11 (13.4)
2	11 (13.4)	4 (4.9)
3	7 (8.5)	2 (2.4)
Hyalite <sup>3</sup> , n (%) <sup>1</sup>		
0	52 (65.8)	77 (93.9)
0.5	3 (3.8)	2 (2.4)
1	11 (13.9)	3 (3.8)
2	6 (7.6)	0
3	7 (8.9)	0
Oedeme maculaire <sup>1</sup>		
Présence	17 (20.7)	5 (6.1)
Absence	65 (79.3)	77 (93.9)
Dose corticothérapie générale, mg/j <sup>2</sup>		
Moy +/- SD	18.0 ± 21.0	2.1±3.7
Dose corticothérapie topique, g/j <sup>1</sup>		
0	53 (67.9)	62 (75.6)
1	9 (11.5)	8 (9.7)
2	8 (10.3)	7 (8.5)
3	2 (2.6)	3 (3.6)
4	6 (7.7)	2 (2.4)
Injection sous conjonctivale, n (%) <sup>1</sup>		
Présence	9 (11.0)	6 (7.3)
Absence	73 (89.0)	76 (92.7)

Tableau 21 : Caractéristiques inflammatoires à M0 et à la date des dernières nouvelles

<sup>1</sup> : Donnée analysée œil par œil, n total = 82

<sup>2</sup> : Donnée analysée par patient, n total = 47

<sup>3</sup> : Exprimé en nombre de croix

## **Discussion**

Les biothérapies se font une place croissante dans le traitement des uvéites chroniques non infectieuses, tant dans le but d'atteindre la quiescence inflammatoire que de diminuer voire arrêter la corticothérapie, grande pourvoyeuse d'effets secondaires.

Les résultats obtenus dans notre étude monocentrique rétrospective de vraie vie concordent avec ceux présentés dans les grandes études sur le sujet, telles que les études VISUAL(31)(45) et ADJUVITE(33) sur l'adalimumab, ainsi qu'avec les séries de cas concernant les autres biothérapies.

Nous avons pu montrer dans notre étude l'efficacité des biothérapies sur la quiescence inflammatoire dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement, avec un taux de quiescence passant de 30.1% lors de l'initiation du traitement, alors principalement obtenu par la corticothérapie orale, à 62% à 3 mois, pour atteindre un maximum à 74.5% à 18 mois. Cette augmentation du taux de quiescence par rapport à M0 était significative à toutes les échéances.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude VISUAL III, avec 62% dans notre étude vs 60% dans l'étude VISUAL III à 3 mois. A la différence de ce qui peut être retrouvé dans la littérature actuelle, nous avons pu observer une poursuite de cette augmentation du taux de quiescence pour atteindre son maximum à M18, tandis que ce taux semblait plutôt connaître une certaine stabilité dans l'étude VISUAL III.

Les critères de définition de la quiescence inflammatoire que nous avons choisi d'utiliser se rapprochent de ceux des études VISUAL I, II et III concernant le Tyndall et la Hyalite.

Nous avons choisi d'y ajouter le FLARE, critère principal d'efficacité dans l'étude ADJUVITE s'intéressant aux uvéites pédiatriques idiopathiques et liées aux AJI, devant la grande représentation de cette pathologie dans notre étude (34% de l'échantillon).

Lors de l'initiation du traitement, le taux de quiescence inflammatoire retrouvé dans l'étude VISUAL III était inférieur à celui que nous avons pu observer (30% vs 7%). Cette différence peut être expliquée par l'inclusion dans l'étude VISUAL III d'une majorité de patients issus des études VISUAL I et II et ayant expérimenté un échec du traitement lors de celles-ci, augmentant ainsi la proportion d'uvéites actives dans l'échantillon.

L'épargne cortisonique est une donnée plus rarement étudiée dans les études sur le sujet. En effet, la dose de corticothérapie orale est fréquemment imposée, le plus souvent à une dose de charge importante (1mg/kg) suivie d'une décroissance rapide sur quelques semaines. Il semblait ainsi nécessaire d'évaluer cette notion aux vues des différences importantes de pratique en contexte expérimental et en pratique clinique.

Nous avons constaté une diminution significative des doses moyennes de corticothérapie générale, et cela dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement. A 6 mois la dose moyenne approchait les 10mg/j, et était inférieure à 5mg/j dès le 12<sup>e</sup> mois. Chez la majorité des patients celle-ci avait même pu être totalement interrompue, avec un taux d'arrêt de 70.6% à 24 mois. Ces résultats concordent avec une étude en vraie vie publiée récemment sur le sujet, menée chez 55 patients, qui retrouvait une dose de corticothérapie orale inférieure à 10mg/j à partir du 6<sup>e</sup> mois de traitement. (47)

Les résultats retrouvés dans notre étude sont également semblables à ceux observés dans l'étude VISUAL III, et les courbes des moyennes de corticothérapie orale similaires, bien que les doses initiales que nous avons observées semblaient légèrement plus élevées.

	Etude actuelle	VISUAL III
M0	28.1 ( $\pm$ 20)	13.6 $\pm$ 19.1
M3	10.1 ( $\pm$ 12.6)	6.1 $\pm$ 9.3
M18	2.1 ( $\pm$ 3.5)	2.6 $\pm$ 5.2

Tableau 22 : Comparaison des doses moyennes de corticothérapie en mg/j avec VISUAL III (45)

En pratique clinique, l'intérêt des biothérapies repose tant sur leur efficacité anti-inflammatoire que sur l'épargne cortisonique qu'elles permettent. Nous avons ainsi cherché à étudier leur efficacité en combinant ces deux critères, ce qui est dans les études plus rarement réalisé, la dose de corticothérapie étant la plupart du temps imposée. Le seuil de 10mg/j que nous avons retenu pour ce premier critère combiné reprend celui utilisé pour définir les uvéites actives dans l'étude VISUAL I, et celui de 5mg/j correspond au dernier seuil charnière avant un arrêt total, seuil en dessous duquel la décroissance est réalisée très lentement de façon empirique, et est grandement fonction de l'examen clinique et ainsi de l'activité ou non de l'inflammation.

Nous avons retrouvé au 3<sup>e</sup> mois de traitement un taux de quiescence avec corticothérapie générale <10mg/j à 53,63%, significativement différent de celui initial, et un maximum au 18<sup>e</sup> mois, identique à celui retrouvé sans prendre en compte la corticothérapie (74.5%). Au 24<sup>e</sup> mois, le taux de quiescence était identique quel que soit la dose de corticothérapie étudiée. Tous les patients ayant atteints la quiescence inflammatoire à cette échéance avaient ainsi également une dose de corticothérapie inférieure à 5mg/j.

L'étude de ces critères combinés permet alors de traduire statistiquement l'efficacité cumulée des biothérapies tant sur l'atteinte de la quiescence inflammatoire que l'épargne cortisonique, et de façon concomitante.

Bien qu'indicatif de la qualité de vie des patients, l'acuité visuelle est un critère difficile à standardiser et comparer. Nombreux sont les facteurs l'influençant dans un sens comme dans l'autre, notamment l'apparition ou la prise en charge chirurgicale d'une cataracte, et ceux-ci ne peuvent que rarement être pris en compte dans leur intégralité au cours des analyses.

Nous avons pu mettre en évidence une amélioration modérée de l'acuité visuelle, mais toutefois significative à M12 et M18 en comparaison avec celle observée à M0, avec une médiane à 0.1 (0.0 ; 0.4) en logMAR à M0, soit 8/10<sup>e</sup>, contre des médianes à 0,0 en logMAR, soit 10/10<sup>e</sup> à M12 et M18.

Cependant, cela reste difficile à interpréter de façon certaine. En effet, nombreux étaient les patients ayant une acuité visuelle normale (0 en log) lors de l'instauration du traitement, minimisant ainsi les fluctuations possibles sur le plan statistique.

Une différence majeure et notable en comparaison aux grandes études citées précédemment (VISUAL, ADJUVITE), est que nous n'avons dans cette étude pas mis en place de critères d'exclusion selon l'âge. Nous sommes ainsi face à une population hétérogène, adulte et pédiatrique. Au contraire, les études VISUAL I II et III ne s'intéressaient elles qu'aux adultes, de même qu'une étude de vraie vie publiée récemment (47), alors que les études ADJUVITE et SYCAMORE ne concernaient que la population pédiatrique.

De même, nous avons dans cet échantillon une majorité d'uvéites antérieures (38.3%), tandis que les études VISUAL ne s'intéressaient qu'aux inflammations non antérieures. Nous avons toutefois retrouvé des résultats similaires, tant sur les taux de quiescence inflammatoire que sur la dose de corticothérapie générale.

A l'heure actuelle, le protocole national de diagnostic et de soin des uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte, octroie aux biothérapies une place dans la stratégie thérapeutique en deuxième intention, le plus souvent après échec d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur (souvent le methotrexate) pendant 3 mois. (5) Les biothérapies les plus fréquemment administrées sont les anti-TNF alpha, avec en tête de file l'adalimumab, molécule ayant de plus l'AMM chez l'enfant dans les uvéites antérieures chroniques liées à l'AJI, et chez l'adulte dans les uvéites non infectieuses intermédiaire, postérieures, ou panuvéites avec réponse insuffisante à la corticothérapie ou nécessité d'une épargne cortisonique, expliquant la grande représentation de celle-ci dans notre étude (85.1%).

Les autres biothérapies (anti IL-1, anti IL-6...) sont moins représentées car à l'heure actuelle proposées en dernière intention après échec d'un traitement par anti-TNF alpha.

Dans cette étude, seuls 27.7% des patients étaient sous biothérapie du fait de l'échec d'un autre traitement systémique immunomodulateur ou immunosuppresseur préalable. Dans la majorité des cas, elle intervenait en deuxième intention après la corticothérapie orale, chez 40.4% des patients pour une corticodépendance, chez 27.7% suite à des effets indésirables des corticoïdes, et chez 21.3% pour cause de corticorésistance.

Cette discordance entre les recommandations du PNDP (5) et ce que nous observons dans cette étude peut être expliquée d'une part par la grande représentation des cas d'AJI dans notre population, ainsi que d'uvéites non antérieure (panuvéites majoritairement), situations donnant lieu à une introduction d'adalimumab en deuxième intention après la corticothérapie selon l'AMM. D'autre part, l'étroite collaboration au CHU de Lille entre le service d'ophtalmologie, et ceux de médecine interne, rhumatologie et pédiatrie, premiers prescripteurs de biothérapies, rendent l'accès et la manipulation de ces thérapeutiques plus accessibles.

Une des limites de cette étude repose sur le fait que nous n'avons pas étudié les thérapies complémentaires, telles que l'adjonction d'un immunosuppresseur en complément de la biothérapie comme cela peut parfois être le cas et aider au maintien de la quiescence inflammatoire.

Deuxièmement, les données de cette étude ont été collectées de façon rétrospective à partir des dossiers papier. Les examinateurs étaient variables pour chaque patient, et chaque échéance, pouvant ainsi altérer la reproductibilité et la comparabilité des examens cliniques sur lesquels reposent la définition de quiescence inflammatoire. De plus, tous les patients n'avaient pas un recul de 24 mois depuis l'introduction de la biothérapie, rendant l'analyse des dernières échéances plus précautionneuse.

Enfin, dans cette étude nous n'avons pas réalisé d'analyse de sécurité ni recueilli les éventuels effets indésirables de ces thérapies. Toutefois, aucun effet secondaire grave ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été constaté durant le suivi.

## **Conclusion**

Les biothérapies sont des molécules nouvelles, utilisant des technologies innovantes faisant appel à de l'ADN recombinant. Utilisées en premier lieu dans les pathologies inflammatoires systémiques, elles occupent une place croissante en ophtalmologie.

Bien que s'intéressant à un nombre limité de patients, dans un seul centre de France, notre étude semble être en corrélation avec les résultats retrouvés dans la littérature actuelle, et tend à assoir le rôle des biothérapies dans la prise en charge des uvéites chroniques non infectieuses échappant aux thérapeutiques conventionnelles et dans un but d'épargne cortisonique.

Toutefois, leur efficacité à long terme, et la gestion de ces thérapeutiques une fois la quiescence inflammatoire atteinte reste incertaine. L'étude SYCAMORE(32) suggère une absence de maintien de l'efficacité après arrêt du traitement 1 à 2 ans après son initiation. Nous n'avons dans notre étude réalisé aucune tentative d'arrêt thérapeutique, mais il semblerait désormais judicieux d'étudier les modalités de prise en charge à long terme, et d'explorer les possibilités d'espacement voire d'arrêt de la biothérapie.

## **Bibliographie**

1. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. Anatomy of the eye and orbit. In: *The Eye*. Elsevier; 2016. p. 1-102.e2.
2. Medawar PB. Immunity to Homologous Grafted Skin. III. The Fate of Skin Homographs Transplanted to the Brain, to Subcutaneous Tissue, and to the Anterior Chamber of the Eye. *British Journal of Experimental Pathology*. févr 1948;29(1):58-69.
3. Niederkorn JY. Immune privilege in the anterior chamber of the eye. *Critical Reviews in Immunology*. 2002;22(1):13-46.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American Journal of Ophthalmology*. sept 2005;140(3):509-16.
5. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. 2020;85.
6. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2 janv 2018;26(1):2-16.
7. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *The British Journal of Ophthalmology*. mars 1992;76(3):137-41.
8. 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. *The Journal of Rheumatology*. janv 2009;36(1):127-36.
9. Rousseau A, De Monchy I, Labetoulle M. Epidémiologie des uvéites. In: *Uvéite*. Elsevier Masson. 2017.
10. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. juill 2001;80(4):263-70.
11. Bonnet C. Uvéites, éléments d'orientation diagnostique. *EMC Ophtalmologie*. 2019;36(3):1-5.
12. McGhee CNJ, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally Administered Ocular Corticosteroids. *Drug Safety*. 1 janv 2002;25(1):33-55.
13. Weber M. Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires - Chapitre 6. In.
14. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EGWM, Romijn FPHTM, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *American Journal of Ophthalmology*. août 1999;128(2):192-7.
15. Weijtens O, Schoemaker RC, Lentjes EG, Romijn FP, Cohen AF, van Meurs JC. Dexamethasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection, a peribulbar injection, or an oral dose. *Ophthalmology*. oct 2000;107(10):1932-8.
16. Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. avr 1996;80(4):332-6.
17. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *American Journal of Ophthalmology*. oct 2000;130(4):492-513.
18. Yazici H, Parzarli H, Barnes C. A Controlled Trial of Azathioprine in Behçet's Syndrome | *NEJM*. *New England Journal of Medicine*. 1 févr 1990;322(5):281-5.
19. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al.

Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. août 2019;49(1):43-55.

20. Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, de Morales JMGR, Herrera JM, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2020;50(6):1299-306.
21. Baltatzis S, Tufail F, Yu EN, Vredeveld CM, Foster CS. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. mai 2003;110(5):1061-5.
22. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clinical Immunology*. févr 2020;211:108322.
23. Lee SH, Chung H, Yu HG. Clinical Outcomes of Cyclosporine Treatment for Noninfectious Uveitis. *Korean J Ophthalmol*. févr 2012;26(1):21-5.
24. Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology*. nov 2002;105(3):301-12.
25. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. févr 2010;117(2):356.
26. Murphy CC, Greiner K, Plskova J. Cyclosporine vs Tacrolimus Therapy for Posterior and Intermediate Uveitis. *JAMA Ophthalmology*. 1 mai 2005;123(5):634-41.
27. Chen W, Zhao B, Jiang R, Zhang R, Wang Y, Wu H, et al. Cytokine Expression Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Acute Anterior Uveitis. *Curr Mol Med*. 2015;15(6):543-9.
28. Trivedi A, Katelaris C. The use of biologic agents in the management of uveitis. *Internal Medicine Journal*. nov 2019;49(11):1352-63.
29. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis. *Survey of Ophthalmology*. nov 2015;60(6):575-89.
30. 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 Ophthalmology*. 1 juin 2017;135(6):511-8.
31. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2016;388(10050):1183-92.
32. Horton S, Jones AP, Guly CM, Hardwick B, Beresford MW, Lee RW, et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. *Am J Ophthalmol*. nov 2019;207:170-4.
33. 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*. juill 2018;77(7):1003-11.
34. Sfikakis P, Theodossiadis P, Katsiari C, Kaklamanis P, Markomichelakis N. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *The Lancet*. juill 2001;358(9278):295-6.
35. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, Al-Dohayan N, Al-Zaidi S, Tariq M. Safety and efficacy of infliximab therapy in active behçet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatology International*. nov 2008;29(1):53-7.
36. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol

- Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research*. juin 2016;68(6):838-44.
37. Sharon Y, Chu DS. Certolizumab pegol – Tumor necrosis factor inhibitor for refractory uveitis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. juin 2020;18:100633.
38. Prieto-Peña D, Calderón-Goercke M, Adán A, Chamorro-López L, Maíz-Alonso O, De Dios-Jiménez Aberásturi JR, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in pregnant women with uveitis. Recommendations on the management with immunosuppressive and biologic therapies in uveitis during pregnancy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. févr 2021;39(1):105-14.
39. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1 août 2016;46(1):95-101.
40. Yazgan S, Celik U, Işık M, Yeşil NK, Baki AE, Şahin H, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *International Ophthalmology*. févr 2017;37(1):139-45.
41. Maleki A, Manhpra A, Asgari S, Chang PY, Foster CS, Anesi SD. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2 janv 2021;29(1):14-20.
42. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmologica*. sept 2016;94(6):400-6.
43. Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(3):668-75.
44. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clinical Rheumatology*. janv 2017;36(1):191-7.
45. 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*. juill 2018;125(7):1075-87.
46. Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, LeHoang P, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Program. *Ophthalmology*. oct 2020;127(10):1405-15.
47. Leal I, Wong SW, Giuffre C, Patil A, Sousa DC, Barbosa-Breda J, et al. Real-World outcomes of adalimumab in adults with non-infectious uveitis. *Acta Ophthalmologica*. 11 mars 2022;

**AUTEURE : Nom : ESCALE**

**Prénom : Amaya**

**Date de soutenance : 22/04/2022**

**Titre de la thèse : Efficacité des biothérapies dans les uvéites chroniques non infectieuses : une étude rétrospective menée chez 47 patients au CHU de Lille.**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Doctorat de médecine**

**DES + FST/option : Ophtalmologie**

**Mots-clés : Biothérapies, uvéites, corticothérapie, quiescence, anti TNF-alpha**

**Résumé :**

Contexte : Les biothérapies sont des outils thérapeutiques innovants faisant appel à de l'ADN recombinant. Initialement utilisées dans les pathologies inflammatoires systémiques, elles se font une place croissante dans le traitement des uvéites chroniques non infectieuses, tant dans le but d'atteindre la quiescence inflammatoire que de diminuer voire arrêter la corticothérapie, grande pourvoyeuse d'effets secondaires.

Objectif : Étudier l'efficacité des biothérapies en vrai vie dans les uvéites chroniques non infectieuses.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective en vraie vie menée chez 47 patients suivis pour une uvéite chronique non infectieuse au CHU de Lille et bénéficiant d'un traitement par biothérapie. Le critère de jugement principal était l'obtention de la quiescence inflammatoire. Les critères de jugement secondaires comportaient l'évolution de la dose moyenne de corticothérapie orale, du taux de quiescence selon la dose de corticothérapie et de l'acuité visuelle.

Résultats : Les données de 47 patients pour un total de 82 yeux ont été analysées. Le taux de quiescence inflammatoire initial était de 31.7%. On objectivait une augmentation significative de ce taux dès le 3<sup>e</sup> mois de traitement, à 62%, pour atteindre un maximum au 18<sup>e</sup> mois de traitement, à 74.5%. On observait également une diminution significative de la dose moyenne de corticothérapie générale dès le 3<sup>e</sup> mois, passant de 28.1 mg/j à 10.1 mg/j, pour un minimum au 24<sup>e</sup> mois à 0.7 mg/j. L'acuité visuelle s'améliorait modérément au cours du temps, avec un maximum au 18<sup>e</sup> mois de traitement également, la médiane passant de 0.1 (0.0 ; 0.4) à 0 (0.0 ; 0.2) (en logMAR). Les courbes d'évolution des taux de quiescence en fonction de la dose de corticothérapie avaient le même profil et se rejoignaient à compter du 18<sup>e</sup> mois de traitement.

Conclusion : Utilisées en premier lieu dans les pathologies inflammatoires systémiques, les biothérapies se font une place croissante en ophtalmologie. Dans cette étude nous avons retrouvé une bonne efficacité des biothérapies chez des patients présentant une uvéite chronique non infectieuse, tant sur l'obtention de la quiescence inflammatoire que sur la diminution des doses de corticothérapies, avec une tendance à une légère amélioration de l'acuité visuelle.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Madame le Docteur Héloïse REUMAUX**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Julien BOULEAU**