



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Uvéites antérieures aiguës non infectieuses : Analyse des cas
traités par collyre corticoïde ou par injection sous conjonctivale
d'acétonide de triamcinolone**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin à 14 heures
au Pôle Recherche
par **Amandine DESMAREST**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Madame le Docteur Meryem-Maud FARHAT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Avertissement

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

Abréviations

AJI	Arthrite juvénile idiopathique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASAS	The Assessment of Spondyarthritits International Society
AV	Acuité visuelle
BAV	Baisse d'acuité visuelle
CPAg	Cellules présentatrices d'antigène
IUSG	International uveitis study group
IVT	Injection intravitréenne
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTIO	Hypertonie intra-oculaire
KIR	Killer Immunoglobulin-like Receptor
LED	Lupus érythémateux disséminé
MHC	Complexe d'histocompatibilité majeur
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OM	Œdème maculaire
PNN	Polynucléaire neutrophile
PRC	Précipité rétro-cornéen
SIC	Synéchie irido-cristallinienne
SpA	Spondylarthrite ankylosante
RCH	Rectocolite hémorragique
SUN	Standardization uveitis nomenclature working group
TA	Acétonide de triamcinolone
TLR	Toll-Like Receptor
UA	Uvéite antérieure
UAA	Uvéite antérieure aiguë
UPR	Unfolded protein response
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Sommaire

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	6
1. Généralités sur les uvéites	6
1.1. Définition et caractéristiques.....	6
1.2. Epidémiologie et étiologie	8
1.3. Immunopathologie et physiopathologie.....	10
1.4. Complications	11
2. L'uvéite antérieure aiguë (UAA).....	12
2.1. Définition et caractéristiques générales des UAA	12
2.2. Etiologies des UAA non infectieuses	16
3. Généralités sur les corticoïdes	29
4. Les corticoïdes en ophtalmologie	35
5. Consensus sur la prise en charge des UAA.....	43
6. Justification de l'étude	46
Matériel et méthodes	46
1. Type d'étude.....	46
2. Caractéristiques de la population étudiée.....	47
3. Stratégie de traitement	48
4. Recueil des données	49
5. Analyse statistique.....	51
5.1. Plan de l'analyse statistique.....	51
5.2. Méthodes d'analyse statistique	53
6. Ethique	54
Résultats.....	54
1. Analyses descriptives	54
1.1. Flow chart	54
1.2. Analyse descriptive des patients de la cohorte et de chaque groupe ...	55
1.3. Analyse descriptive des yeux pour chaque groupe.....	61
2. Analyses statistiques.....	68
2.1. Caractéristiques des yeux entre les deux groupes	68
2.2. Evolution comparative des deux groupes au cours du suivi	72

2.3.	Evolution de l'inflammation en chambre antérieure évaluée par le tyndall cellulaire au cours du suivi entre les deux groupes	75
2.4.	Evaluation de l'HTIO et de l'augmentation signification de la PIO dans les deux groupes au cours du suivi	76
2.5.	Evaluation du taux de récurrence	76
	Discussion	78
1.	Rappel et critique des principaux résultats	78
1.1	Résultats descriptifs	78
2.	Résultats analytiques	82
2.1.	Différences cliniques initiales entre les deux groupes de traitement.....	82
2.2.	Evolution clinique comparée entre les deux groupes de traitement	84
2.3.	Etude des complications postérieures chez les patients hypotones de la cohorte.....	89
2.4.	Recherche d'une aggravation de l'inflammation cellulaire dans les deux groupes	91
2.5.	Etude des effets indésirables de la corticothérapie à 3 mois de suivi ...	91
2.6.	Evaluation du taux de récurrence	96
3.	Intérêts, limites et biais de l'étude.....	97
4.	Ouverture	101
	Conclusion.....	103
	Références	105

Introduction

1. Généralités sur les uvéites

1.1. Définition et caractéristiques

L'uvéite correspond à une inflammation de l'uvée, terme anatomique englobant plusieurs structures oculaires : iris, corps ciliaires, choroïde.

Il s'agit en réalité d'un terme assez vaste, puisque l'on ne parle pas d'une uvéite, mais bien des uvéites. Plusieurs caractéristiques vont définir l'uvéite chez un sujet atteint :

- Sa localisation : Selon les critères définis en 1987 par l'IUSG (*international uveitis study group*) puis repris en 2005 par le SUN (*standardization uveitis nomenclature working group*), on distingue 4 types d'uvéite (figure 1 et 2) (1) :
 - ❖ L'uvéite antérieure (aussi appelée iridocyclite) : caractérisée par l'inflammation de l'iris et des corps ciliaires, avec présence de cellules immunitaires et/ou de protéines inflammatoires en chambre antérieure ;
 - ❖ L'uvéite intermédiaire : caractérisée par l'inflammation du corps vitré, avec de multiples lésions inflammatoires décrites (snowballs, banquise, haze, tyndall vitréen). Elle peut s'associer à des vascularites périphériques ;
 - ❖ L'uvéite postérieure : caractérisée par l'inflammation de la rétine et/ou de la choroïde et/ou du nerf optique, avec possible association à une inflammation des vaisseaux veineux et/ou artériels définissant une vascularite

- ❖ La panuvéite : caractérisée par une inflammation concomitante sans prédominance d'un segment sur l'autre, englobant les segments antérieur, intermédiaire et postérieur

Type	Site primaire de l'inflammation	Entités
Uvéite antérieure	Chambre antérieure	Iritis
		Iridocyclite
Uvéite intermédiaire	Vitré	Cyclite antérieure
		Pars planite
		Cyclite postérieure
Uvéite postérieure	Rétine ou choroïde	Hyalite
		Choroïdite focale, multifocale ou diffuse
		Choriorétinite
		Rétinochoroïdite
Panuvéite	Chambre antérieure, vitré, rétine ou choroïde	Rétinite
		Neurorétinite

FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES UVEITES EN FONCTION DE LEUR LOCALISATION ANATOMIQUE (2)

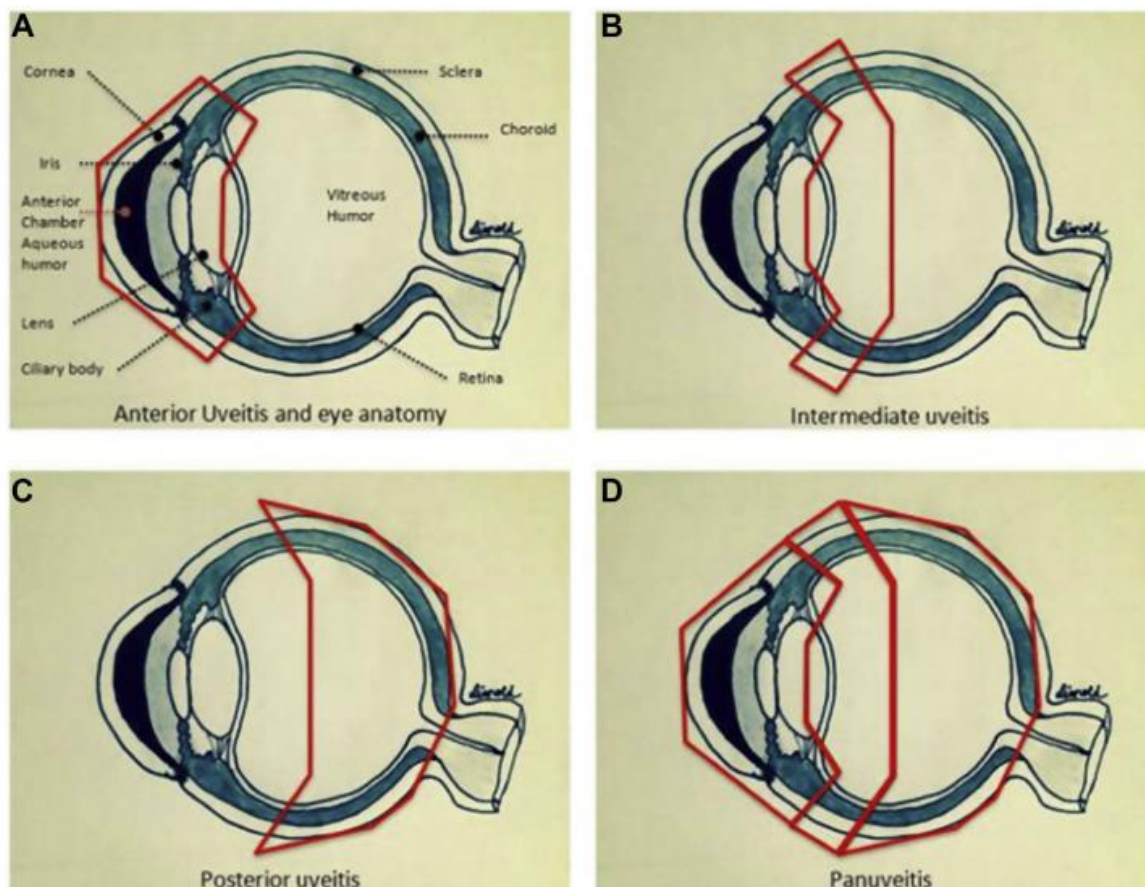


FIGURE 2 : STRUCTURES ANATOMIQUES IMPLIQUEES EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE L'UVEITE (D'APRES SEVE ET AL)(3)

- Son étiologie : Inflammatoire (pathologies auto-immunes type lupus érythémateux disséminé [LED], granulomatose avec polyangéite mais aussi granulomatoses type sarcoïdose, maladies auto-inflammatoires...), infectieuse (herpes virus simplex, toxoplasmose, tuberculose...) ou mixte
- Son association à une pathologie systémique ou en tant que maladie oculaire pure (on peut citer dans ce dernier groupe la chorioretinopathie de Birdshot par exemple)
- Son mode d'installation : Insidieux ou brutal
- Sa durée d'évolution : Une uvéite est considérée comme de durée limitée si elle évolue < ou = 3 mois et persistante si elle dure > 3 mois
- Son évolutivité : Une uvéite est considérée comme aiguë lorsqu'elle est de début brutal et de durée limitée, récurrente lorsque les rechutes surviennent > 3 mois après l'arrêt des traitements et chronique lorsque les rechutes surviennent < ou = 3 mois après l'arrêt des traitements

Catégorie	Descriptif	Remarque
Début	Soudain	
	Insidieux	
Durée	Limitée	Durée inférieure ou égale à 3 mois
	Persistante	Durée supérieure à 3 mois
Mode évolutif	Aigu	Épisode de début soudain et de durée limitée
	Récurrent	Épisodes répétés séparés de périodes de calme sans traitement durant 3 mois ou plus
	Chronique	Uvéite persistante avec rechute dans les 3 mois suivant une interruption du traitement

FIGURE 3 CARACTERISTIQUES DES UVEITES EN FONCTION DE LEUR MODE D'APPARITION ET D'EVOLUTION (2)

1.2. Epidémiologie et étiologie

Selon les études, l'incidence des uvéites (quel que soient la localisation et l'étiologie) varie entre 17 et 52 cas pour 100 000/an tandis que la prévalence varie de 38 à 714 cas/100 000/an (soit environ 0.1%). (4–7) (3) (8)

Quel que soient leur étiologie et leurs caractéristiques, les uvéites affectent majoritairement des sujets jeunes entre 20 et 50 ans, tandis qu'elles sont rares chez l'enfant notamment avant 10 ans et chez les sujets de plus de 70 ans. (7)

Les uvéites voient leur distribution et leur incidence/prévalence varier fortement en fonction de multiples facteurs à la fois génétiques, environnementaux et géographiques.

Les étiologies d'uvéite infectieuse, quel que soit leur type (antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéite) sont beaucoup plus répandues dans les pays émergents (essentiellement en Asie, Afrique et Amérique du Sud) que dans les pays de l'Ouest (Europe et Amérique du Nord, Australie). Au contraire, dans les pays de l'Ouest, ce sont les étiologies non infectieuses qui dominent, représentant 79 à 87% des cas d'uvéite. (8) (9) Toutefois, entre 56 et 72% des patients auront un diagnostic étiologique, ce qui signifie qu'une part importante des uvéites reste idiopathique. Il est estimé qu'un quart des uvéites sont en lien avec une pathologie oculaire pure, un quart en lien avec une pathologie systémique prouvée, un quart en lien avec une pathologie systémique présumée et enfin un quart reste idiopathique. (3)

Les UAA sont les uvéites les plus fréquentes dans les pays de l'Ouest, comptant pour près de 50% des uvéites dont 50% sont idiopathiques ou HLA B27+. Les uvéites postérieures sont ensuite les uvéites les plus fréquentes, suivies de très près par les panuvéites. (5,6) ; En Asie, les UA sont moins fréquentes que les panuvéites et les uvéites postérieures.

A travers le monde, les uvéites postérieures sont dominées par la toxoplasmose oculaire à l'exception de l'Afrique (onchocercose) ; les uvéites postérieures idiopathiques sont toutefois plus fréquentes que la toxoplasmose dans les pays

d'Asie. Pour les panuvéites, là encore l'atteinte idiopathique domine le tableau étiologique presque partout à travers le monde, à l'exception de l'Asie où la maladie de Behçet arrive selon les études en 1^{ère} place ; en Afrique, l'étiologie dominante reste l'onchocercose, suivi de la toxoplasmose. (5)

1.3. Immunopathologie et physiopathologie

La physiopathologie des uvéites est complexe, non complètement comprise et les mécanismes inflammatoires qui sont mis en jeu sont divers et variés, et sont aussi fonction de l'étiologie sous-jacente.

L'uvée est, par sa riche vascularisation, la porte d'entrée et le siège des cellules immunitaires avec notamment la présence de cellules régulatrices (lymphocytes T régulateurs) au sein des épithélia de l'iris et des corps ciliaires. Le processus inflammatoire est initié après qu'il y a eu rupture de la barrière hémato-aqueuse.

D'une façon schématique et générale, on peut considérer l'uvéite comme un processus inflammatoire mettant en jeu les deux composantes principales de l'immunité :

- L'immunité adaptative, en faisant intervenir principalement l'activité de deux sous types de lymphocytes TCD4+ : les TH1 et TH17 en favorisant leur production cytokinique (TNF α , INF γ , IL17, IL23, IL6, IL1 β) ;
- L'immunité innée, dont le rôle est moins bien compris et de découverte plus récente, mais qui permet aujourd'hui d'appréhender de nouvelles options thérapeutiques dans les uvéites. Cette composante innée fait intervenir les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes/macrophages qui infiltrent la chambre antérieure à partir de l'iris et des corps ciliaires.

Les mécanismes impliqués semblent varier entre les uvéites antérieures et postérieures. Il existe un rôle prépondérant des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MHC I) et de facteurs microbiens pour les UA et rôle des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MHC II), de réponses immunes médiées par des lymphocytes T et macrophages contre des peptides uvéitogéniques pour les uvéites postérieures. (7)

En ce qui concerne la physiopathologie de l'œdème maculaire (OM) compliquant les uvéites, elle fait intervenir majoritairement la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et des facteurs de croissance des cellules endothéliales. Il résulte en un exsudat de protéines plasmatiques par rupture la barrière hémato-rétinienne, augmentation de la pression oncotique dans le milieu extracellulaire aboutissant à l'œdème (10). L'un des facteurs majeurs intervenant dans cette rupture de la barrière hémato-rétinienne est le TNF α , dont la concentration est importante dans l'humeur aqueuse et le vitré des patients atteints d'uvéite. (11)

1.4. Complications

Les uvéites représentent la 5^{ème} cause de cécité légale dans les pays de l'Ouest, avec 10 à 20% des cécités légales aux USA et en Europe. Ce chiffre serait même >25% dans les pays émergents. (12)

26 à 42% des baisses d'acuité visuelle dans les uvéites sont en lien avec un œdème maculaire, ce qui en fait la principale complication, quel que soit le type et la cause de l'uvéite. (10) (9) (3)

Les autres complications pouvant être responsables d'une baisse d'acuité visuelle et/ou d'anomalies du champ visuel lorsqu'elles ne sont pas traitées à temps sont : la cataracte (2^{ème} cause plus fréquente de BAV après l'OM), le glaucome, la papillite

pouvant évoluer vers l'atrophie optique, la kératopathie en bandelette, la membrane épirétinienne, la fibrose sous rétinienne, les synéchies irido-cristalliniennes et la formation d'une membrane pupillaire. (13)

2. L'uvéite antérieure aiguë (UAA)

2.1. Définition et caractéristiques générales des UAA

L'uvéite antérieure aiguë (UAA) a une définition bien précise : c'est une iridocyclite de début brutal et de durée limitée.

Selon les études, la prévalence des uvéites antérieures (UA) varie de 21 à 69 cas/100 000/ an. C'est ainsi la forme d'uvéite la plus fréquente dans le monde, puisque 50 à 92% des uvéites sont des UA dans les pays de l'Ouest. Parmi les UA, 18 à 32% sont des UAA. (4) (14)

Sur le plan fonctionnel, l'UAA est caractérisée par des douleurs antérieures superficielles, une photophobie, un larmoiement, une vision floue voire une véritable baisse d'acuité visuelle (BAV). (6)

Cliniquement, elle est caractérisée par l'apparition d'une rougeur oculaire (hyperhémie conjonctivale et cercle périkeratique), d'un myosis, d'une inflammation en chambre antérieure avec apparition de cellules inflammatoires (le tyndall cellulaire) et de protéines (le tyndall protéique ou « flare ») pouvant aboutir au maximum à la constitution d'un hypopion, de précipités rétro cornéens ou rétrodescémétiques (PRC, traduisant le dépôt des cellules et protéines sur les cellules endothéliales cornéennes) ainsi que d'un iritis (inflammation de l'iris caractérisée par une dilatation de ses vaisseaux). (6,15)

L'UAA peut présenter de multiples complications dont l'apparition est conditionnée par la durée d'évolution de l'uvéite, sa sévérité ou encore son étiologie. Ces complications concernent le segment antérieur (hypertonie oculaire [HTIO], hypotonie oculaire, formation de goniosynéchies, formation de synéchies irido-cristalliniennes, membrane cyclitique), le segment intermédiaire (hyalite), le segment postérieur (vascularite, papillite et surtout œdème maculaire). (14)

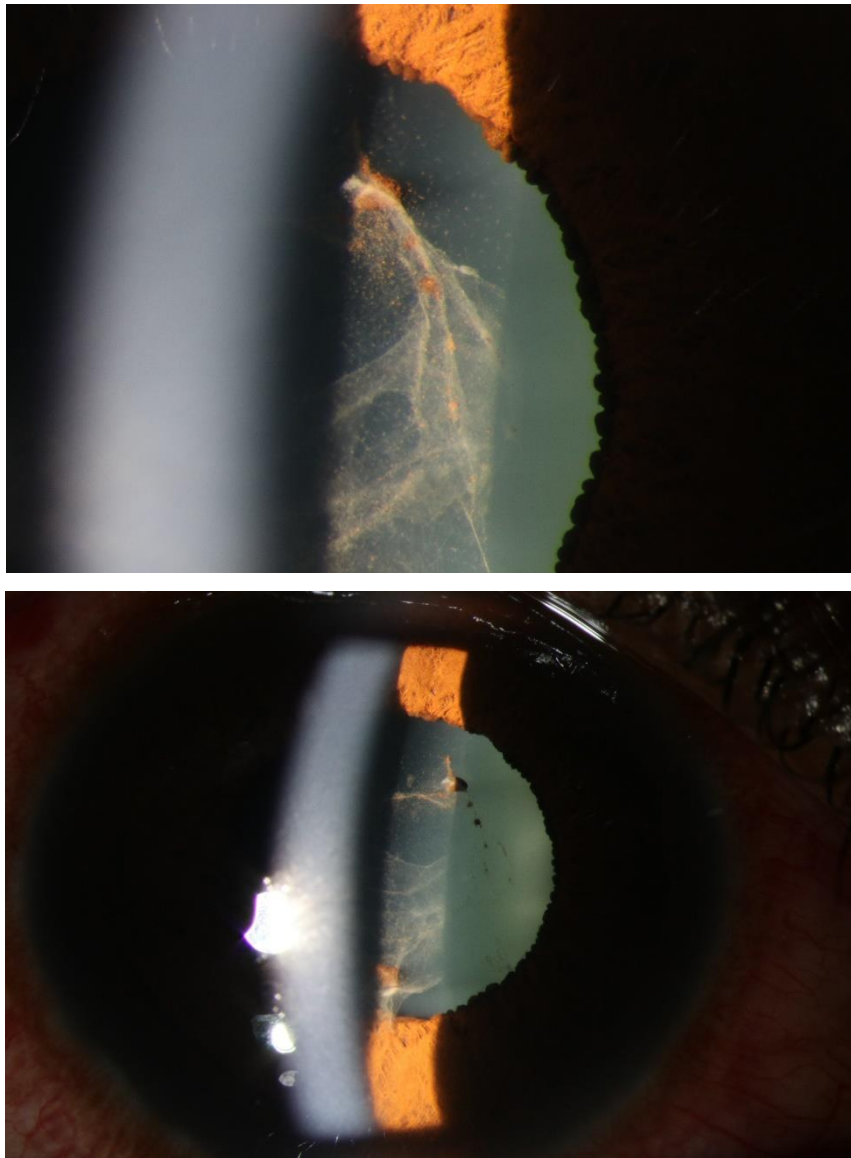


FIGURE 4 : MEMBRANE CYCLITIQUE A FORT ET FAIBLE GROSSISSEMENT. PHOTOGRAPHIES DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU DE LILLE. AVEC L'AIMABLE AUTORISATION DU PR P. LABALETTE.

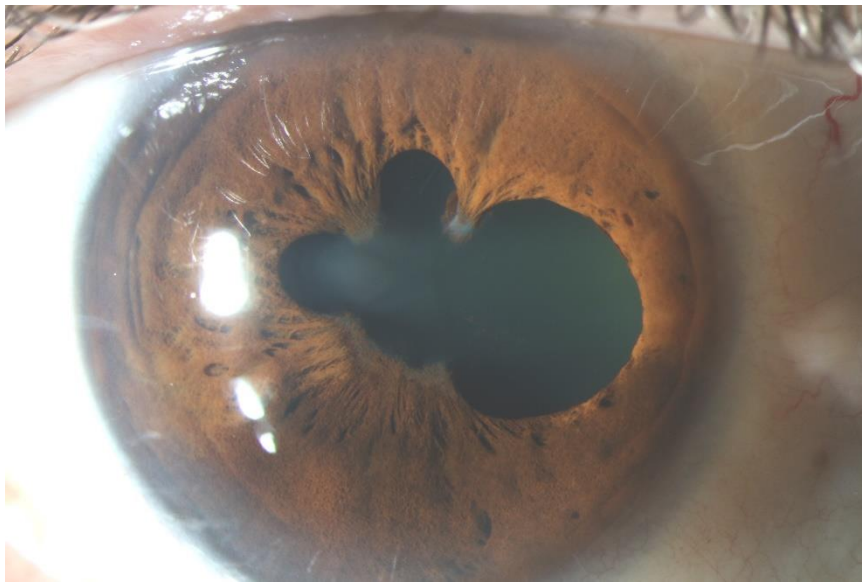


FIGURE 5 : SYNECHIE IRIDO-CRISTALLINIENNE, PHOTOGRAPHIE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU DE LILLE, AVEC L'AIMABLE AUTORISATION DU PR P. LABALETTE

Les étiologies d'UAA sont relativement limitées et elles varient en fonction de la distribution géographique. Nous distinguons là encore les causes infectieuses des causes inflammatoires pures. Nous faisons également la distinction entre les UAA granulomateuses et non granulomateuses, qui d'emblée vont former deux groupes étiologiques bien distincts (16) :

- Les UA granulomateuses sont dominées en termes de fréquence par les uvéites infectieuses liées aux virus du groupe herpès (VZV et HSV) souvent responsables de récurrence ; les causes infectieuses de manière générale sont plutôt pourvoyeuses d'UA granulomateuses (tuberculose, syphilis...).
- Les UA granulomateuses peuvent être aussi liées à des pathologies auto-immunes et inflammatoires, en particulier la sarcoïdose qui donne volontiers des formes chroniques ;
- L'UA des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI), principale uvéite de l'enfant, classiquement chronique et insidieuse, mais des UAA avec récurrence sont possibles ;

- L'UAA bilatérale du TINU syndrome, associée à une néphrite tubulo-interstitielle.

Uveitis	
Unilateral acute anterior uveitis	HLA-B27-associated uveitis Uveitis related to herpes virus infection (HSV, VZV, CMV)
Bilateral acute anterior uveitis	Drugs (bisphosphonates), infections (poststreptococcal uveitis), <i>Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome)</i> , HLA-B27-associated uveitis, <i>Kawasaki disease</i>
Chronic anterior uveitis Granulomatous Nongranulomatous	Sarcoidosis, <i>tuberculosis, syphilis, herpes virus</i> Same + spondyloarthritis, juvenile idiopathic arthritis, Behçet, Fuchs heterochromic cyclitis
Intermediate uveitis	Sarcoidosis, multiple sclerosis Oculocerebral lymphoma (>40 years of age) <i>Lyme, syphilis</i>
Panuveitis	Sarcoidosis, Behçet Bacterial, syphilis, herpes virus, toxoplasmosis Vogt-Koyanagi-Harada disease
Posterior uveitis Focal chorioretinitis Diffuse choroiditis	Toxoplasmosis Sarcoidosis, Behçet, birdshot chorioretinopathy, herpes virus, syphilis, tuberculosis, Vogt-Koyanagi-Harada disease
Retinal vasculitis	Behçet, sarcoidosis, syphilis, multiple sclerosis

FIGURE 6 LISTE DES ETIOLOGIES D'UVEITE EN FONCTION DE LEUR LOCALISATION ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET D'EVOLUTION (D'APRES SEVE ET AL (3))

D'après l'étude de John Hyun Min Chang et Denis Wakefield (5), les étiologies d'UAA les plus fréquentes sont : Idiopathiques (mais les auteurs y incluent l'UAA HLA B27+ isolée), les UAA associées aux spondylarthropathies séronégatives, l'hétérochromie irienne de Fuchs, les uvéites herpétiques, et la sarcoïdose. Les UAA liées à l'allèle HLA B27 sont beaucoup plus fréquentes dans les pays de l'Ouest qu'en Asie, tandis que dans les pays asiatiques, il existe beaucoup plus d'UAA liées à la maladie de Behçet. (5,6)

Plusieurs éléments sémiologiques vont permettre de caractériser une UA comme « granulomateuse » : présence de précipités rétrodescémétiques (PRC) en graine de mouton, présence de nodules iriens (nodule de Busacca s'ils sont situés dans le stroma irien et nodule de Koeppe s'ils sont situés au rebord pupillaire). L'atrophie

irienne stricto sensu n'est pas un élément sémiologique granulomateux, mais elle est associée aux uvéites herpétiques, habituellement classées dans les formes granulomateuses.

Le sujet de cette thèse est consacré aux UAA d'étiologie non infectieuses et non granulomateuses. Nous allons donc détailler les 2 principales étiologies d'UAA non infectieuses qui sont à la base de nos données de recherche : les UAA associées à l'allèle HLA-B27 et les UAA dites « idiopathiques ».

2.2. Etiologies des UAA non infectieuses

Parmi les UAA non infectieuses et non granulomateuses, on peut distinguer différentes étiologies prédominantes en fonction de la latéralité (7) :

- Les UAA unilatérales et récurrentes (34% de toutes les uvéites) : Elles sont dominées par les UAA associées aux spondylarthropathies, puis les UAA idiopathiques non liées au HLA B27 et enfin les UAA idiopathiques liées au HLA B27
- Les UAA unilatérales sans récurrence (13% de toutes les uvéites) : Idiopathiques associées ou non au HLA B27, puis UAA des spondylarthropathies
- Les UAA bilatérales (3% de toutes les uvéites) : Idiopathiques, puis liées au psoriasis, puis liées au TINU syndrome, puis aux spondylarthropathies

2.2.1. Les UAA associées au HLA B27

L'étiologie non infectieuse la plus fréquente d'UAA est celle associée à l'allèle HLA B27. La présence de l'allèle HLA B27 chez un individu multiplie son risque de développer une UAA d'un facteur 23 à 26, et ce, indépendamment de toute

association à une pathologie systémique. (4) (17) Parmi les UAA, 50% sont liées au HLA B27 dans les pays de l'Ouest et entre 18 et 88% pour le reste du monde, en lien avec la variabilité de la répartition ethnique de l'allèle HLA B27. Elle ne correspondrait qu'à 0.5% des UAA en Asie. (4) (17) (18)

Il existe une discordance du sex ratio entre les études, mais il semble y avoir une légère prépondérance chez l'homme (2.5/1). L'UAA HLA B27+ est une pathologie du sujet jeune avec une moyenne d'âge comprise entre 20 et 40 ans selon les différentes études épidémiologiques. (4)

Pour comprendre ce qu'est HLA B27 et quelles sont ses potentielles implications physiopathologiques dans l'UAA, il faut rappeler ce qu'est le système HLA (Human Leukocyte Antigen). Il s'agit de l'ensemble des antigènes humains appartenant au complexe d'histocompatibilité majeur (CMH), qui est impliqué dans la reconnaissance du soi par le système immunitaire. Ces molécules du CMH ont pour rôle principal la présentation antigénique aux lymphocytes T. Il en existe deux types :

- Les molécules du CMH de classe I, issus de 3 gènes : HLA-A, HLA-B et HLA-C. Ces molécules HLA de classe I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et permettent la présentation antigénique aux lymphocytes TCD8+. C'est à cette classe qu'appartient le sous type HLA B27.
- Les molécules du CMH de classe II, issus de 3 autres gènes : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Ces molécules HLA de classe II sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) professionnelles (cellules dendritiques, lymphocytes B et monocytes/macrophages) ainsi que par les lymphocytes T activés, et les cellules épithéliales et endothéliales en contexte

inflammatoire. Elles permettent la présentation antigénique aux lymphocytes TCD4+.

Ces molécules HLA sont caractérisées par leur grand polymorphisme génique, avec de multiples allèles actuellement regroupés en sous type. En s'exprimant à la surface des cellules, elles constituent la carte d'identité du soi, propre et unique à chaque individu. En raison du polymorphisme, chaque allotype HLA présente sa propre séquence peptidique et la présentation aux lymphocytes sera donc différente, pour une molécule HLA, d'un individu à l'autre. C'est cette particularité qui explique que l'allèle HLA B27 puisse être impliqué dans la physiopathologie des maladies auto-immunes et inflammatoires. (19)

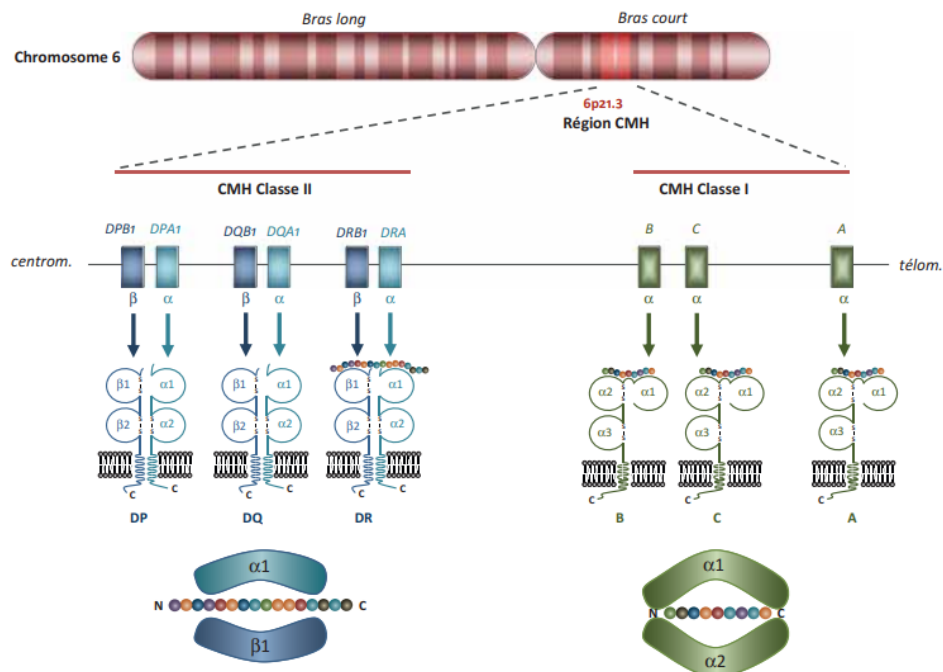


FIGURE 7 : REPRESENTATION DES GENES ET MOLECULES CORRESPONDANTES DU SYSTEME HLA (19)

Il existe ainsi 31 sous types de molécules HLA B27 dont la répartition varie selon les régions géographiques. Certains sous types sont particulièrement associés aux UAA et autres pathologies systémiques : HLA B*2705, HLA B*2702 et HLA B*2704. (4) A noter toutefois que certains sous types (par exemple HLA B*2706 et HLA B*2709) ne

sont pas associés à des réactions auto-immunes, ce qui sous-tend l'hypothèse d'une séquence homologique peptidique entre une molécule du soi et un peptide microbien déclenchant une réaction auto-immune. (15)

La physiopathologie de l'UAA associée au HLA B27 n'est pas encore totalement élucidée à ce jour. Plusieurs hypothèses ont ainsi vu le jour :

- Le HLA B27 serait impliqué via un mécanisme de mimétisme moléculaire entre un peptide uvéitogène/arthritisogène (peptide antigénique présent dans les corps ciliaires/l'iris et dans les articulations) qui aurait un motif moléculaire très proche d'un peptide bactérien ou partagerait des séquences homologiques avec un tel peptide, et qu'il présenterait à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques autoréactifs. Cela est attesté par le fait que les variations entre les différents sous types de HLA B27 sont situées dans la région charnière pour la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes. (4,15) Par ailleurs, des modèles transgéniques de rats HLA B27+ infectés par des bactéries de type Salmonella, Yersinia ou encore Shigella ont développé une UAA. La possibilité d'une infection bactérienne concomitante pouvant jouer le rôle de déclencheur est donc fortement suspectée. (8) (20)
- Plus récemment, des études ont incriminé le mauvais repliement de HLA B27, qui induirait l'UPR (unfolded protein response), un mécanisme de stress du réticulum endoplasmique pouvant déclencher une réaction inflammatoire avec production cytokinique de l'axe IL23-IL17. (15)
- HLA B27 peut aussi intervenir en dehors de son rôle de molécule présentatrice d'antigène de classe I, en formant des complexes homodimériques qui vont activer des récepteurs « KIR » (*Killer Immunoglobulin Like Réceptors*) situés à la surface de certaines cellules du

système immunitaire inné (en particulier les lymphocytes « NK » *natural killer*) et déclencher une cascade pro-inflammatoire faisant intervenir l'IL17. Ainsi, les pathologies liées au HLA B27 pourraient aussi relever d'un mécanisme « auto-inflammatoire » et non pas uniquement « auto-immun ».

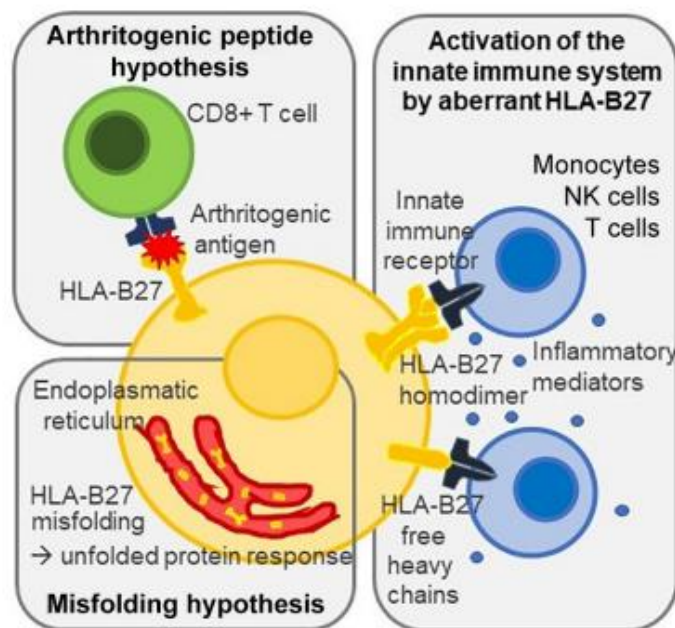


FIGURE 8 : TROIS HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES FAISANT INTERVENIR HLA B27 : MAUVAIS REPLIEMENT DE HLA B27, PRESENTATION D'UN PEPTIDE DU SOI PAR MIMETISME MOLECULAIRE AVEC UN PEPTIDE MICROBIEN, ACTIVATION ABERRANTE DES CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE (D'APRES RADEMACHER ET AL (15))

Cependant, le risque cumulé au cours de la vie de développer une UAA est 0.23% dans la population générale et de seulement 1% chez les patients HLA B27+ (8). 8% de la population caucasienne est porteuse du HLA B27 et pourtant, un nombre limité de ces patients développeront une UAA ou une pathologie systémique associée au HLA B27 au cours de leur vie.

Cela signifie qu'il existe des facteurs environnementaux, dont infectieux (interaction avec des infections microbiennes, rôle du microbiome) mais aussi des facteurs de stress mécanique et de dysimmunité qui entrent en interaction avec plusieurs gènes de susceptibilité, et ainsi HLA B27 n'explique pas à lui seul la physiopathologie de

ces UAA (17). Un autre argument en faveur de ces interactions multifactorielles est que les modèles expérimentaux avec des rats HLA B27+ ne développent pas de manifestation pathologique en environnement stérile, et même en condition normale, la fréquence des UAA est bien moins importante en comparaison aux atteintes articulaires, intestinales et cutanées. (4) (8)

Parmi les différents facteurs environnementaux et génétiques suspectés, nous retrouvons :

- Les infections bactériennes, comme en témoigne l'apparition des UAA avec arthrites réactionnelles après une infection par chlamydia trachomatis ou des bactéries à gram négatif (via un phénomène de mimétisme moléculaire) ;
- Les lipopolysaccharides des bactéries à gram négatif (salmonella, campylobacter, yersinia...) seraient impliqués via leur reconnaissance par les récepteurs TLR4 (*toll like réceptors*) des CPAg de l'uvée ; en effet les TLR apparaîtraient comme l'une des principales lignes de défense dans l'œil, qui est le siège d'un privilège immunitaire (moindre activité de l'immunité adaptative) ;
- De nombreux gènes semblent interagir avec HLA B27 dans la région des gènes du CMH I tel que HLA B60 (impliqué dans les arthrites liées aux salmonelloses, conjointement avec HLA B27) (17) ;
- Le rôle de l'axe IL23/IL17 avec un polymorphisme du récepteur à l'IL23 (fortement exprimé dans les corps ciliaires) découvert chez des patients avec des spondylarthropathies. Ce dernier serait associé à un risque additionnel de développer une UAA en dehors de toute pathologie systémique. En effet, des macrophages producteurs d'IL23 favorisent la différenciation des lymphocytes TCD4+ en TH17 producteurs d'IL17 pro-inflammatoires.

- Une dysrégulation des lymphocytes T régulateurs pourrait aussi jouer un rôle dans la survenue des UAA HLA B27, des associations de polymorphisme des gènes codant pour FOXP1 (une protéine régulatrice des lymphocytes T régulateurs) et IL10 ayant été trouvées.
- Le rôle possible de la carence en vitamine D, qui est impliquée dans la différenciation des lymphocytes T effecteurs (favorise l'inhibition de TH1 en faveur de TH2). (20)

La présentation clinique des UAA associées au HLA B27 est celle d'une UAA classique mais souvent récurrente, unilatérale, parfois à bascule (3). Selon le SUN, il est estimé que 60% des patients présentant une UAA récurrente sont HLA B27+ et même 80% lorsqu'il s'agit d'une uvéite à bascule.

Le SUN a défini un ensemble de critères cliniques validés pour l'inclusion des UAA HLA B27 au sein des études de recherche clinique. (16)

TABLE 5. Classification Criteria for Spondyloarthritis/HLA-B27-associated Anterior Uveitis	
Criteria	
1. Evidence of anterior uveitis	
a. Anterior chamber cells	
b. If anterior vitreous cells are present, severity is less than anterior chamber inflammation	
AND either (both #2 and #3) OR #4	
2. Characteristic uveitis course	
a. Acute or recurrent acute, unilateral or unilateral alternating course OR	
b. Chronic course with a history of a recurrent acute, unilateral or unilateral alternating course evolving into chronic course	
AND	
3. ASAS-defined spondyloarthritis (axial or peripheral) and/or HLA-B27-positive	
OR	
4. Chronic uveitis with both ASAS-defined spondyloarthritis (axial or peripheral) AND HLA-B27-positive	
Exclusions	
1. Positive serology for syphilis using a treponemal test	
2. Evidence of sarcoidosis (either bilateral hilar adenopathy on chest imaging or tissue biopsy demonstrating non-caseating granulomata)	
3. Aqueous specimen PCR positive for cytomegalovirus, herpes simplex virus or varicella zoster virus	
ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; PCR = polymerase chain reaction.	
^a ASAS criteria for axial spondyloarthritis or peripheral spondyloarthritis. ^{7,8} See Tables 1 and 2.	

FIGURE 9 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DES UAA HLA B27+ ET/OU ASSOCIEES AUX SPONDYLARTHROPATHIES DEFINIES PAR LE SUN (16)

Parmi les particularités cliniques, on peut citer la présence fréquente de fibrine en chambre antérieure voire d'un hypopion. En fait, les uvéites HLA B27+ et/ou associées aux spondylarthropathies sont les plus pourvoyeuses d'hypopion dans les pays occidentaux. Pour autant, cet hypopion n'a aucune spécificité puisqu'il peut être retrouvé dans d'autres étiologies d'uvéite. (17) En revanche, les UAA HLA B27+ et associées aux spondylarthropathies ne sont jamais granulomateuses. (3)

Il existe 15 à 20% d'UAA à répétition qui finissent par se chroniciser. Il s'agit alors majoritairement de patients ayant une atteinte systémique associée, en particulier le rhumatisme psoriasique. (16) (21)

10% des UAA HLA B27+ se compliquent de cécité légale. La principale cause est l'œdème maculaire, qui reste l'atteinte du segment postérieure la plus fréquente avec la hyalite (17 à 25% des patients avec une UAA selon les études). Les autres atteintes postérieures moins fréquentes mais possibles sont : le pseudo-œdème papillaire réactionnel, la membrane épitréiniennne, la vascularite. (4) (22)

2.2.2.1. Les pathologies systémiques associées au HLA B27

Il s'agit d'un ensemble globalement dénommé « spondylarthropathies » qui regroupe les pathologies suivantes :

- La spondylarthrite ankylosante (spondylarthropathie de forme axiale)
- Le psoriasis et son atteinte rhumatologique (le rhumatisme psoriasique)
- Les arthrites associées aux MICI (maladies inflammatoires de l'intestin : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique « RCH »)
- Les arthrites réactionnelles à des antigènes bactériens, comme chlamydia trachomatis

- Les autres spondylarthrites dites de forme « périphérique ».

Les UAA dans ce type de pathologie sont typiques : antérieures aigües dans 93% des cas et unilatérales dans 85% des cas. (17) (8) (20)

La prévalence de l'UAA est variable selon le type de pathologie systémique associée, mais augmente avec le temps. Ainsi, la prévalence la plus forte concerne la SpA avec 33%, tandis qu'elle n'est que de 13% dans les arthrites indifférenciées. (8). L'association la plus fréquente d'une pathologie systémique avec le HLA B27 est la spondylarthrite ankylosante (90-95% des patients en sont porteurs), suivie par les arthrites réactionnelles (70-80%) puis par le rhumatisme psoriasique (24%) et les arthrites associées aux MICI (7%). Il est à noter que les formes axiales de ces deux derniers types de rhumatismes sont plus fortement associées au HLA B27 (60-70%).

Nous n'évoquons pas le cas particulier des UA associées au HLA B27 chez l'enfant, qui rentrent dans le cadre de l'arthrite juvénile idiopathique (17), caractérisée plutôt par des uvéites antérieures chroniques d'évolution torpide et dont le traitement et les complications sont bien différentes des UAA étudiées dans cette thèse.

1. La spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SpA) est la pathologie présentant la plus forte association de risque avec un allèle HLA de classe I, puisque 90% des patients atteints de SpA sont porteurs de l'allèle HLA B27 chez les caucasiens (23).

Ainsi, SpA et UAA sont en miroir avec un lien très fort en association à HLA B27 et tandis que l'UAA est la manifestation systémique la plus fréquente chez les patients atteints de SpA (17), la SpA est également la manifestation systémique la plus fréquente chez les patients atteints d'UAA HLA B27+. Par ailleurs, la fréquence des

UAA est beaucoup plus importante dans le groupe des SpA HLA B27+ que dans le groupe HLA B27- (40% vs 14%) (15) et on estime qu'un patient atteint de SpA et présentant un typage HLA B27+ a 3.8 fois plus de risque de développer une UAA.

Parmi les patients atteints de SpA, 30% vont développer une UAA au cours de leur vie (3). 40% des patients avec une UAA HLA B27+ développent une SpA et ce pourcentage augmente avec la durée de la maladie. La prévalence estimée d'être atteint d'une SpA chez les patients avec une UAA HLA B27+ varie de 58 à 78%. (4,6,17). Chez les patients ayant des UAA à répétition avec un typage HLA B27+, 50% auront un diagnostic de SpA axiale et 17.5% de SpA périphérique. (15)

Pour 41% des patients ayant une UAA et une SpA (non diagnostiquée), c'est l'atteinte ophtalmologique qui permettra d'aboutir au diagnostic de spondylarthropathie. (7,24)

L'UAA est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la SpA, à tel point que les critères diagnostiques pour les SpA axiales et périphériques définis par l'ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*) en 2009 déterminent l'évènement « uvéite » parmi les critères diagnostiques majeurs. En effet, la prévalence de l'UAA dans les SpA varie de 32 à 34% (6,15) (20)

Si les UAA sont de loin la manifestation ophtalmologique la plus fréquente dans cette pathologie, il existe quelques cas d'UA chronique (< 5%), d'uvéite intermédiaire (< 4%) et de panuvéite (<15%). (7)

Ainsi, devant tout patient présentant une UAA, et ce d'autant plus qu'il existe une association au HLA B27, il est important de rechercher une atteinte axiale ou périphérique : douleur insidieuse et chronique du dos chez le sujet < 45 ans, de caractéristique inflammatoire (c'est-à-dire favorisée par le repos, soulagée par

l'activité physique, réveillant le patient en deuxième partie de nuit) et associée à une raideur matinale. Il faudra également rechercher les signes d'atteinte rhumatologique périphérique, à savoir les dactylites (inflammation d'un doigt ou d'un orteil), les arthrites, les enthésites.

Il est recommandé d'adresser le patient à un rhumatologue et de réaliser systématiquement un typage HLA B27 ainsi qu'une radiographie sacro-iliaque dans le cadre des UAA unilatérales et récurrentes. (7) (8) Cependant, il ne semble pas exister de corrélation entre la survenue et la récurrence d'une uvéite et la sévérité de l'atteinte rhumatologique (17)

TABLE 1. ASAS Classification Criteria for Axial SpA In Patients With Back Pain \geq 3 Months and Age of Onset $<$ 45 Years

Sacroiliitis on Imaging Plus \geq 1 SpA Feature	OR	HLA-B27 Plus \geq 2 SpA Features
<p>SpA features:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory back pain • Arthritis • Enthesitis (heel) • Uveitis • Dactylitis • Psoriasis • Crohn disease/ulcerative colitis • Good response to NSAIDs • Family history for SpA • HLA-B27 • Elevated CRP 		<p>Sacroiliitis on imaging:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis with SpA <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definite radiographic sacroiliitis according to the modified New York criteria

ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society; MRI = magnetic resonance imaging; CRP = C-reactive protein; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; SpA = spondyloarthritis.

Table 1 was adapted from Rudwaleit and associates.⁷

FIGURE 10 CRITERES DIAGNOSTIQUES ASAS POUR LA SPA DE FORME AXIALE (16)

TABLE 2. ASAS Classification Criteria for Peripheral SpA
Arthritis (peripheral) or enthesitis or dactylitis
PLUS
≥1 Spondyloarthritis feature
• Uveitis
• Psoriasis
• Crohn disease/ulcerative colitis
• Preceding infection
• HLA-B27
• Sacroiliitis on imaging
OR
≥2 other spondyloarthritis features
• Arthritis
• Enthesitis
• Dactylitis
• Inflammatory back pain
• Family history for SpA
ASAS = Assessment of SpondyloArthritis international Society. Table 2 was adapted from Rudwaleit and associates. ⁸

FIGURE 11 CRITERES DIAGNOSTIQUES ASAS POUR LA SPA DE FORME PERIPHERIQUE (16)

2. Le rhumatisme psoriasique et le psoriasis

La prévalence de survenue des UA dans le psoriasis varie selon les études de 2 à 25% et semble plus fortement associée à l'expression du HLA B27 ainsi qu'au rhumatisme psoriasique plutôt qu'au psoriasis lui-même (6,17) ; les UAA des patients atteints de psoriasis ou/et de rhumatisme psoriasique sont de forme plus sévère, de début insidieux, plus fréquemment bilatérale d'emblée, et ont tendance à évoluer vers la chronicité avec une atteinte du segment postérieur. (20)

3. Les arthrites associées aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)

L'association des UAA à ces pathologies est moins fréquente que dans la SpA, avec une fréquence estimée à 25% (3), mais très variable d'une étude à l'autre (estimée à

seulement 2-5% selon S.M Sharma et D.Jackson (17)). Il est à noter que l'association au HLA B27 y est également plus variable. (6)

Par ailleurs, il existe aussi des différences cliniques, avec une tendance à des UAA plus sévères, de forme bilatérale et de début insidieux et évoluant plus fréquemment vers la chronicité. (15) Par ailleurs, les uvéites associées aux MICI sont plus fréquemment compliquées d'atteinte du segment postérieur et peuvent s'associer à des épisclérites et des sclérites. (17)

4. Les arthrites réactionnelles et les arthrites indifférenciées

Ce sont des formes plus rares d'arthrites rentrant dans le groupe des spondylarthropathies. La fréquence estimée d'UAA dans ce groupe est moins importante que pour le rhumatisme psoriasique, à 25% pour les arthrites réactionnelles et 13% pour les arthrites indifférenciées (17).

Comme pour les UAA associées au rhumatisme psoriasique et aux MICI, elles sont plus souvent bilatérales, de début insidieux et sévères, et ont tendance à évoluer vers la chronicité.

Table 2. Summary of characteristics of uveitis in AS, ReA, IBD and PsA [17]

disease	age of uveitis onset	M/ F	HLA-B27	lifetime chance of uveitis	pattern of uveitis
AS/ ReA	33	2/ 1	89%	20% to 40%	sudden onset, anterior, unilateral, episodic
IBD	37	1/ 4.5	46%	3% to 11%	insidious onset, posterior, bilateral, continuous
PsA	39	2.2/ 1	67%	7%	insidious onset, posterior, bilateral, continuous

Abbreviations: AS - Ankylosing Spondylitis; IBD - Inflammatory Bowel Disease; PsA - Psoriatic Arthritis; ReA - Reactive Arthritis

FIGURE 12 : CARACTERISTIQUES DES UAA EN FONCTION DES PATHOLOGIES SYSTEMIQUES ASSOCIEES DANS LE GROUPE DES SPONDYLARTHROPATHIES (D'APRES MITULESCU ET AL (20))

2.2.2. Les UAA idiopathiques

Contrairement aux UAA associées au HLA B27, les UAA idiopathiques sont plus fréquemment bilatérales avec une tendance à la chronicité et elles donnent moins souvent lieu à des récurrences, même si ces dernières restent possibles. Elles sont aussi moins souvent associées à des pathologies systémiques et plus souvent isolées. (4)

3. Généralités sur les corticoïdes

Les corticoïdes constituent l'ensemble des molécules également appelées « anti inflammatoires stéroïdiens », en opposition aux « anti inflammatoires non stéroïdiens » car ils appartiennent à la famille des stéroïdes, molécules dont l'activité anti-inflammatoire est médiée par l'inhibition de la phospholipase A2, une enzyme impliquée dans le clivage des phospholipides membranaires, pour la synthèse de l'acide arachidonique et de ses deux dérivés pro-inflammatoires, les prostaglandines d'une part et les leucotriènes d'autre part. (25) Les corticoïdes possèdent également une activité immunosuppressive plus globale, anti-allergique et antalgique.

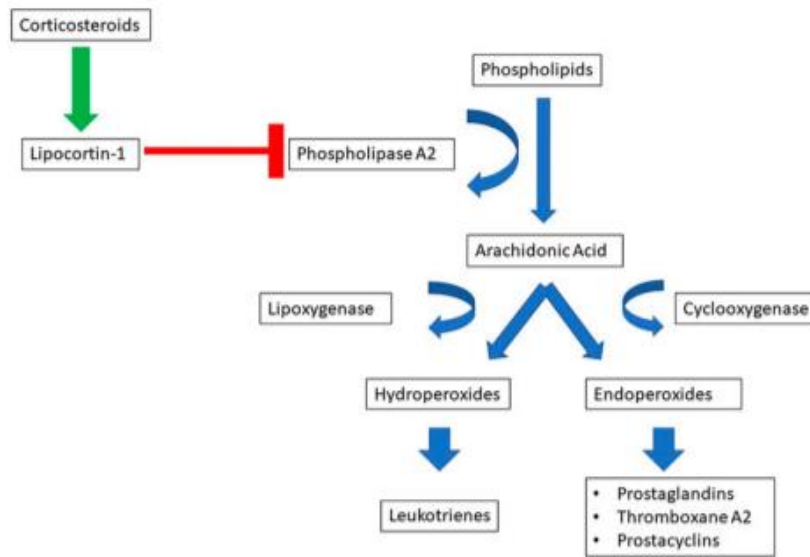


FIGURE 13 MECANISME D'ACTION ANTI INFLAMMATOIRE DES CORTICOÏDES PAR INHIBITION DE LA PHOSPHOLIPASE A2 (26)

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'effectue en fait à plusieurs niveaux par blocage du système immunitaire :

- Inhibition des effecteurs solubles de l'immunité innée, à savoir les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6 et IL1), les chemokines (qui permettent d'attirer les cellules inflammatoires au site d'agression), les facteurs de croissance et de néo-angiogenèse ;
- Vasoconstriction et diminution de la perméabilité vasculaire pour éviter l'afflux de cellules inflammatoires au site d'action ;
- Modification de l'activité des effecteurs cellulaires de l'immunité innée : augmentation de l'activité phagocytaire anti-inflammatoire des macrophages ;
- Inhibition des effecteurs cellulaires de l'immunité acquise : inhibition de la prolifération, différenciation et migration des lymphocytes T effecteurs, reprogrammation vers des lymphocytes T régulateurs et producteurs d'IL10 anti-inflammatoires.

Ces différents mécanismes d'action sont médiés au niveau moléculaire par des effets directs sur l'ARN et l'ADN :

- Modification de la transcription des facteurs d'adhésion cellulaire des leucocytes, des cytokines pro et anti inflammatoires, des chémokines principalement (notamment répression de la transcription de la voie NF- κ B, activation de la production d'IL10 anti-inflammatoire) ;
- Mais aussi des effets post-transcriptionnels de modification des protéines pro et anti-inflammatoires ainsi que des mécanismes d'épigénétique (dé-acétylation de l'ADN). (27)

TABLEAU 1 : LISTE DES DIFFERENTES MOLECULES CORTICOÏDES AVEC LEUR PUISSANCE ET DUREE D'ACTION (UNIQUEMENT POUR LES MOLECULES EXISTANTES SOUS FORME INJECTABLE EN OPHTALMOLOGIE). LES ASTERISQUES SIGNIFIENT QUE LA DUREE D'ACTION PEUT ETRE PLUS LONGUE QUE CELLE MENTIONNEE (D'APRES ATHANASIADIS ET AL (25))

Type de corticoïdes	Puissance	Durée d'action sous forme injectable
Désoxycorticostérone	0	-
Cortisone	0.8	-
Hydrocortisone	1	-
Prednisone	4	-
Méthylprednisolone	5	6 à 12 semaines*
Triamcinolone acétonide	5	3 à 6 semaines*
Fludrocortisone	10	
Bétaméthasone	25	1 à 10 jours
Dexaméthasone	25	1 à 3 jours

Les différents corticostéroïdes actuellement commercialisés possèdent chacun une puissance d'activité qui leur est propre en comparaison à l'hydrocortisone qui est la référence (production endogène d'origine surrénalienne estimée à 20 mg/j d'hydrocortisone). Ils sont référencés dans le tableau 1 ci-dessus.

Sur le plan général, les corticoïdes sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables car ils agissent sur presque toutes les cellules de l'organisme (28) :

- HTA, dyslipidémie
- Diabète cortico-induit et décompensation d'un diabète préexistant
- Hypokaliémie et rétention hydro-sodée (surtout à forte dose)
- Ulcère gastro-duodéal
- Fonte musculaire et rupture tendineuse en lien avec le catabolisme protidique
- Ostéoporose et ostéonécrose aseptique par augmentation du catabolisme osseux
- Prise de poids et obésité facio-tronculaire
- Décompensation d'une pathologie psychiatrique préexistante (dépression, bipolarité...), insomnie et euphorie
- Effets indésirables cutanés : Acné, vergetures pourpres, retard de cicatrisation, atrophie, hématomes et ecchymoses (en lien avec la fragilité vasculaire)
- Risque infectieux en lien avec l'immunosuppression : réactivation de foyers infectieux latents (tuberculose, toxoplasmose, anguillulose, herpès...) et risque d'une nouvelle infection bactérienne, parasitaire, fongique ou virale
- Retard de croissance chez l'enfant et aménorrhée chez la femme en âge de procréer en lien avec la freination de l'axe corticotrope.

L'effet indésirable le plus grave en lien avec l'usage prolongé (> 7.5 mg/j pendant > 3 mois) de corticostéroïdes de puissance supérieure à celle de l'hydrocortisone est l'insuffisance surrénalienne. Cette complication est due à la freination de l'axe corticotrope par les corticoïdes de synthèse, et elle est proportionnelle à la puissance du corticostéroïde utilisé. C'est cette complication qui justifie un schéma de décroissance progressive des doses. Le risque apparaît à partir de 5 mg/j et nécessite systématiquement un test au synacthène préalable avant tout arrêt, et une supplémentation par hydrocortisone 20 mg/j en cas d'insuffisance surrénalienne.

L'acétonide de triamcinolone, corticoïde commercialisé sous forme injectable sous le nom de KENACORT® (en France), possède une puissance d'activité de 5 ; c'est cette forme qui est utilisée en ophtalmologie, avec un seul dosage : 40 mg/1ml. C'est un corticoïde d'activité retardée et de longue durée, sa durée minimale d'activité étant estimée à 6 semaines, mais est en moyenne de 3 mois et peut, dans de rares cas, durer jusqu'à 13 mois. (29) (30) Cette longue durée d'action est due à sa galénique, puisqu'il s'agit d'une suspension formée de cristaux de grande taille (en moyenne entre 1 et 5 µm). Comme pour tous les corticoïdes injectables utilisés en ophtalmologie, l'acétonide de triamcinolone (TA) est utilisé hors AMM dans ses indications ophtalmologiques. Officiellement, il possède l'AMM en dermatologie pour le traitement des cicatrices chéloïdes, et en rhumatologie pour les injections intra-articulaires d'arthrites inflammatoires ou arthroses en poussée. (31)

Actuellement, le TA est utilisé localement avec plusieurs voies possibles : l'injection sous conjonctivale, sous-ténonienne, intra-vitréenne et péribulbaire.



FIGURE 14 KENACORT® (RETARD) 80 MG/2 ML, HABITUELLEMENT UTILISÉ POUR LES INJECTIONS SOUS CONJONCTIVALES DANS NOTRE SERVICE.

L'acétonide de triamcinolone agirait localement comme un anti-inflammatoire en inhibant l'expression des molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire (ICAM1, VCAM1, CMH I et II) et en diminuant la perméabilité des vaisseaux choroïdiens, empêchant ainsi le passage des cellules inflammatoires au niveau rétinien et notamment la formation d'un œdème maculaire d'origine inflammatoire. (32)

Le TA n'est pas le seul corticostéroïde utilisé en ophtalmologie (tableau 2). En France, la bétaméthasone, commercialisée sous le nom de CELESTENE® (durée d'activité de 1 à 3 jours) et CELESTENE chronodose® (durée d'activité de 10 jours) est utilisée comme un corticostéroïde injectable de courte durée d'action, en complément du traitement corticoïde par collyre lors des premiers jours de traitement, pour « casser » la poussée inflammatoire aiguë. En général, elle est

injectée en une ou plusieurs fois toutes les 48h. Lorsqu'ils sont utilisés dans notre service, c'est le plus souvent par voie sous conjonctivale, mais toutes les voies péri-oculaires sont possibles.

TABEAU 2 : PRINCIPAUX CORTICOSTEROÏDES INJECTABLES UTILISÉS EN FRANCE (SAUF HYDROCORTISONE : RÉFÉRENCE) (33)

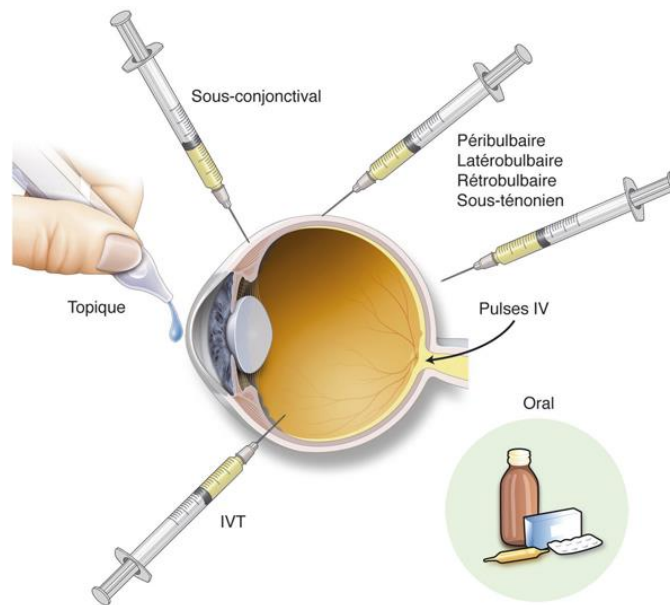
Puissance	Corticoïde	Dosage pour une ampoule de 1ml
1	Hydrocortisone	
5	Acétonide de triamcinolone (Kenacort®)	40 mg
25	Bétaméthasone (Célestene® et Célestene chronodose®)	4 mg 5,7 mg
26	Dexaméthasone (Soludécadron®)	4 mg

4. Les corticoïdes en ophtalmologie

Depuis leur introduction dans le domaine de l'inflammation oculaire dans les années 1950, les corticoïdes sous forme topique demeurent le traitement de 1^{ère} ligne des uvéites, en particulier les UAA. Les injections oculaires de corticoïdes sont pratiquées depuis 1974. (34)

Il existe plusieurs formes et plusieurs modes de délivrance des corticoïdes sur le plan oculaire, dont l'indication va dépendre du type d'uvéite (antérieure, postérieure, intermédiaire ou panuvéite), sa latéralité, sa sévérité, ses complications. (28) (25)

FIGURE 15 LOCALISATION DES DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION DES CORTICOÏDES EN OPHTALMOLOGIE (35)



Ainsi, on distingue les voies d'administration suivantes :

1. La voie topique sous forme collyre

Elle consiste en l'administration de goutte contenant le principe actif corticoïde, directement dans l'œil et par le patient lui-même, le plus souvent. Il existe plusieurs formes de collyre corticoïde commercialisées en France, majoritairement en association à un antibiotique :

Ils ont l'avantage d'un très faible passage systémique (inférieur d'un facteur 100 par rapport aux injections péri-bulbaire et sous conjonctivale), mais non négligeable. En effet, même un faible passage systémique induit une réduction de la production endogène de cortisol (pas d'étude sur les effets indésirables systémiques des collyres corticoïdes). On peut en limiter le passage systémique en réalisant une occlusion des points lacrymaux après l'instillation du topique. (36)

Malheureusement, ils ne pénètrent pas le segment postérieur de l'œil (vitré, rétine et choroïde) et sont donc inefficaces en cas d'inflammation de ces structures oculaires.

(9)

TABLEAU 3 : LISTE DES COLLYRES CORTICOÏDES COMMERCIALISÉS EN FRANCE (33)

Puissance	Corticoïde seul	Corticoïde + antibiotique
1	Fluorométholone (Flucon [®])	Hydrocortisone + bacitracine (Bacicoline [®])
4	Rimexolone (Vexol [®])	
26	Dexaméthasone (Maxidex [®] et Dexafree [®])	Dexaméthasone + néomycine (Dexagan [®] et Chibrocadron [®]) Dexaméthasone + néomycine + polymyxine B (Maxidrol [®]) Dexaméthasone + tobramycine (Tobradex [®]) Dexaméthasone + oxytétracycline (Sterdex [®])

2. Les voies locales dites « péri-oculaires »

L'injection sous conjonctivale, péri-bulbaire et sous-ténonienne sont les 3 voies principales considérées comme « péri-oculaires ». Nous citons également la voie rétro-bulbaire, qui est toutefois d'utilisation marginale par rapport aux 3 autres. Elles sont classiquement utilisées pour le traitement des uvéites unilatérales et leur avantage est principalement d'obtenir une concentration intravitréenne et dans l'humeur aqueuse, rapide et importante en comparaison à la voie systémique (concentration 15 fois plus élevée pour 2.5 mg de dexaméthasone en péri-oculaire par rapport à un traitement per os par 50 mg de prednisone). (33) (35) (37)

2.1 Les voies sous-ténonienne postérieure et péri-bulbaire

Elles sont le plus souvent indiquées pour le traitement des œdèmes maculaires (OM) responsables de baisse d'acuité visuelle, quel que soit la localisation de l'uvéïte, mais en particulier des uvéïtes intermédiaires et postérieures (7) (25) (38) (39). L'injection sous-ténonienne postérieure permettrait d'obtenir de meilleures concentrations au niveau oculaire que la voie péri-bulbaire. (38)

Les principaux risques associés à ces deux voies sont : le risque d'injection dans la choroïde, la perforation du globe (plus important avec la sous-ténonienne), l'occlusion de l'artère centrale de la rétine, la cataracte, le ptosis, l'atrophie de la graisse orbitaire, des réactions d'hypersensibilité à la molécule (avec hémorragie, chémosis, strabisme), l'hémorragie rétro-bulbaire (avec la voie péri-bulbaire).(25) (11) (28) (40) (41)

L'injection sous-ténonienne postérieure consiste à réaliser au préalable, une anesthésie topique puis à injecter le principe actif dans l'espace sous-ténonien situé dans le fornix supéro-temporal en passant à travers la conjonctive bulbaire à 5-6 mm du limbe. Cette localisation permettrait d'obtenir un dépôt de corticoïde au plus proche de la macula. L'injection est réalisée à l'aide d'une aiguille de 25 gauges et une quantité de 1ml (correspondant à 40 mg de TA) est injectée. (38) (42)

FIGURE 16. INJECTION SOUS TENONNIENNE (38)



L'injection péri-bulbaire consiste en l'administration de corticoïdes à l'aide d'une aiguille de 23 gauges par passage transcutané en inféro-temporal entre le globe oculaire et le rebord osseux du plancher orbitaire. (43)



FIGURE 17. INJECTION PERI-BULBAIRE (35)

2.2 La voie sous conjonctivale

C'est la voie péri-oculaire que nous étudions dans cette thèse. Dans la littérature, les indications sont globalement les mêmes que pour les deux voies d'injection

précédentes. En pratique, dans notre service, l'injection sous conjonctivale est réalisée de la façon suivante :

- Désinfection des mains. Il ne s'agit pas d'un geste stérile, une simple paire de gants non stériles peut être utilisée ;
- Anesthésie locale par une goutte de tétracaïne® ou d'oxybuprocaïne®. Pas de désinfection locale.
- Réalisation d'une seconde anesthésie locale par la formation d'une bulle sous conjonctivale avec de la xylocaïne® adrénalinée ou non, injectée à l'aide d'une seringue à tuberculine et d'une aiguille de 30 gauges. L'injection est pratiquée de préférence en piquant à travers la conjonctive inférieure, située à 4 mm du limbe.
- Réalisation de l'injection sous conjonctivale de TA à l'aide d'une aiguille de 27 gauges dans une seringue à tuberculine, directement dans la bulle d'anesthésiant formée précédemment.

Il se forme alors une « plaque » de cristaux blancs de TA qui sera cachée par la paupière inférieure et régulièrement vérifiée à chaque consultation de contrôle.



FIGURE 18. INJECTION SOUS CONJONCTIVALE D'ACETONIDE DE TRIAMCINOLONE (35)

Les effets indésirables de cette voie d'injection sont les suivants : hémorragie sous conjonctivale, ulcération, ischémie et nécrose conjonctivale, granulome conjonctival, ptosis, mydriase, sclérite infectieuse.(25) (29) (40)

2.3 La voie rétrobulbaire

Les indications sont les mêmes que pour les 3 voies péri-oculaires précédentes, mais elle est moins souvent pratiquée. Les risques associés à cette méthode sont l'hémorragie rétrobulbaire avec risque de neuropathie optique compressive et la perforation du globe. (29)

3. L'injection intra-vitréenne

Il s'agit d'une injection réalisée directement au sein de la cavité intra-vitréenne après mesures d'asepsie strictes. Pour les injections intra-vitréennes (IVT), les corticoïdes sont déposés sous la forme d'un implant. Il existe un implant de dexaméthasone (OZURDEX®) et un implant de fluocinolone (ILUVIEN®).

Les effets indésirables locaux sont les mêmes que tous les corticoïdes (cataracte et HTIO), mais elles ont l'avantage d'être dépourvues de passage et donc d'effets indésirables systémiques, contrairement aux injections péri-oculaires. Cependant, il existe un risque rare d'endophtalmie, d'hémorragie intra-vitréenne et de décollement de rétine. (10)

En ce qui concerne l'acétonide de triamcinolone, il n'est plus utilisé en IVT, dans le traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et des œdèmes maculaires d'origine inflammatoire en France depuis l'avènement de l'OZURDEX® ; il était cependant efficace, mais associé à des réactions de type « pseudo-endophtalmie » (toxicité rétinienne) ainsi que de rares cas d'endophtalmies vraies. (29)

L'injection intra-vitréenne est réalisée dans une salle de soin stérile ou au bloc, après une anesthésie topique, puis mise en place d'un blépharostat. Elle est pratiquée à 4 mm du limbe en inféro-temporal (ou 3.5 mm pour les patients pseudo-phaques).

4. La voie systémique

La voie systémique (orale ou intraveineuse) sera généralement réservée aux uvéites intermédiaires et/ou postérieures, aux panuvéites, aux uvéites antérieures chroniques, aux UAA avec échec de la voie péri-oculaire ou d'emblée pour les formes sévères, en particulier lorsque l'atteinte est bilatérale. La dose recommandée est de 1 mg/kg/j de prednisone avec une décroissance progressive et lente sur plusieurs semaines, parfois précédée de bolus intraveineux sur 2 à 3 jours (500 mg à 1g de méthylprednisolone). (7) (11) (44)

Concernant les effets indésirables ophtalmologiques liés à l'utilisation des corticoïdes, on en distingue trois principaux (33) :

- L'élévation de la pression intra-oculaire pouvant conduire au glaucome cortico-induit, dont les caractéristiques sont semblables à celles du glaucome à angle ouvert, avec l'apparition de scotomes sur le champ visuel. Toutes les voies d'utilisation des corticoïdes sont à risque d'HTIO, même si la voie systémique est moins à risque que la voie locale (collyre ou injection). Le mécanisme responsable de l'élévation pressionnelle n'est pas totalement compris, mais il s'agit d'une réduction du flux d'élimination de l'humeur aqueuse à travers le trabéculum. (25) Deux hypothèses physiopathologiques sont évoquées : l'accumulation de débris en lien avec une inhibition des mécanismes de phagocytose, et l'hydratation de glycosaminoglycanes qui encombrement le trabéculum, par défaut de dégradation des polymères de

glycosaminoglycanes par la hyaluronidase produite par les fibroblastes (activité inhibitrice des corticoïdes sur les fibroblastes). (32) La survenue d'une HTIO est corrélée positivement à la puissance d'activité du corticoïde utilisé.

- La cataracte, en particulier de forme sous capsulaire postérieure, dont le mécanisme de formation reste incertain. L'hypothèse principale est que des liaisons covalentes se forment entre les corticoïdes et des protéines du cristallin, entraînant leur déstabilisation et favorisant son opacification, ainsi que par l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau de l'épithélium cristallinien, induisant une hyperhydratation du cristallin. (25) (45)
- Récurrence de kératite herpétique avec risque de perforation cornéenne, en lien avec l'activité immunosuppressive des corticoïdes.

5. Consensus sur la prise en charge des UAA

Après revue de la littérature, il n'existe aucun protocole de soin ni consensus international qui définisse précisément les modalités de traitement des UAA selon les règles de « l'evidence based medicine ». (44)

Cependant il existe un consensus clinique empirique général que l'on peut retrouver dans la plupart des articles scientifiques évoquant le traitement des UAA, et une seule étude contrôlée randomisée en double aveugle comparant deux corticoïdes topiques contre placebo (34) (12). Il est ainsi d'usage de débiter par un traitement topique avec un collyre corticoïde (bétaméthasone, dexaméthasone 0.1% ou prednisolone 1%) qui sera administré toutes les heures ou toutes les deux heures au début de la prise en charge suivi d'une décroissance progressive des doses. Cette décroissance est laissée à la libre appréciation du médecin, en fonction de son expérience clinique, de la sévérité initiale et de l'évolution de l'UAA ; il est parfois

cependant précisé, selon les études, que cette décroissance doit s'étendre sur une période d'au moins 4 à 8 semaines, pour éviter toute récurrence précoce (qui ne serait pas alors considérée comme une récurrence à proprement parlé). (3) (4,7,17)

Cette corticothérapie locale en goutte doit s'accompagner d'un traitement par collyre mydriatique et cycloplégiant pour éviter la formation de synéchie irido-cristallinienne (SIC) et pour son effet antalgique. Là encore, le choix de la/des molécules, de leur association éventuelle ainsi que de la posologie sont fonction de l'expérience clinique, de la préexistence de synéchie et de l'importance de leur étendue.

Certaines études (en fonction des pays et donc des molécules commercialisées) recommandent l'utilisation du cyclopentolate à 0.5 ou 1% (17), ou encore de la phényléphrine 10% ou de l'atropine 1%, avec des posologies variant de 1 à 2 gouttes 3 à 6 fois par jour. (7)

En ce qui concerne les traitements corticoïdes locaux péri-oculaires, là encore, il n'existe pas de consensus ou de recommandation nationale et/ou internationale et l'expérience clinique prime. (41) Selon les différents auteurs, le choix de la voie péri-oculaire varie. En pratique, elle est le plus souvent utilisée dans les uvéites intermédiaires, postérieures, ou panuvéites unilatérales responsables d'œdème maculaire et/ou de baisse d'acuité visuelle. (46). L'injection sous conjonctivale de corticoïdes est également citée comme traitement d'appoint des UAA sévères (principalement responsables d'une baisse d'acuité visuelle) ou en échec du traitement corticoïde topique. (3) (8) (11)

Pour S.M Sharma et D.Jackson, il s'agit d'une injection de phosphate monosodique de dexaméthasone à 0.4%. (17). Pour S. Muñoz Fernández et E.Martín Mola, les formes sévères d'UAA, les patients non compliants ou les cas d'échecs au traitement

topique, ainsi que les formes chroniques ou récurrentes sont traitées par des injections sous ténoniennes de corticostéroïdes. (7) Enfin, d'autres auteurs recommandent l'utilisation de corticoïdes par voie sous conjonctivale à durée d'action courte (bétaméthasone ou dexaméthasone) en cas d'échec des topiques, répétés quotidiennement pendant 3 à 5 jours jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. (33)

Les traitements généraux type immunosuppresseurs conventionnels (par exemple, méthotrexate) et biothérapies (type anti-TNF α) sont réservés aux formes sévères avec nombreuses récurrences (il est classiquement admis à partir de 3 récurrences par an dans la littérature) ou chroniques et compliquées d'atteinte postérieure, notamment d'œdème maculaire. (3) (4,7,15) En pratique, ces traitements sont utilisés surtout à visée d'épargne corticoïde en cas de nécessité de doses importantes de corticoïdes pour maintenir la rémission et/ou en cas d'apparition d'effets indésirables. (14)

Les anti-TNF α présentent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) uniquement pour les atteintes du segment postérieur et donc dans le cadre des UAA (notamment des UAA HLA B27+), ils seront utilisés soit dans le contexte d'une maladie systémique évolutive associée, soit indiqués au cas par cas après discussion d'expert le plus souvent entre l'ophtalmologiste, le rhumatologue, le médecin interniste et alors prescrits « hors AMM ». (15) (8)

En ce qui concerne les corticoïdes systémiques (par voie orale majoritairement, exceptionnellement par voie intraveineuse dans cette indication), ils seront le plus souvent réservés aux UAA bilatérales, de forme sévère, après échec des traitements locaux, et surtout en cas de complication postérieure (œdème maculaire ou papillite

persistante). (8) (17) Dans ce cas, ils sont utilisés à la dose initiale de 1mg/kg/j pendant 15 jours avec décroissance progressive sur 6 à 12 semaines. (3)

6. Justification de l'étude

Quelques études dans la littérature ont évalué l'intérêt des injections locales d'acétonide de triamcinolone, essentiellement dans les uvéites intermédiaires et/ou postérieures ou dans les œdèmes maculaires uvéitiques. L'étude de Tanner et Al (38) ne montrait par exemple, pas de différence statistiquement significative entre les injections rétrobulbaires et sous-ténoniennes d'acétonide de triamcinolone.

Tandis qu'il existe quelques études (essentiellement rétrospectives) concernant l'efficacité des injections sous conjonctivales de TA dans le traitement des sclérites antérieures non nécrosantes (résistantes aux traitements généraux, par AINS, corticoïdes oraux et immunosuppresseurs), il n'existe aucune étude qui évalue son intérêt dans le traitement des UAA. (32) En effet, les injections sous conjonctivales de TA sont plutôt utilisées dans les atteintes intermédiaires ou postérieures, ou dans les uvéites antérieures chroniques, dans lesquelles elles ont déjà pu être évaluées.

Le but de notre étude est donc d'évaluer rétrospectivement l'indication, l'efficacité et la tolérance sur un délai de 3 mois, des injections sous conjonctivales de TA en comparaison des traitements par collyre corticoïde dans la cohorte d'UAA non granulomateuses et non infectieuses du CHU de Lille. Nous comparons également les récurrences dans ces deux groupes de traitement.

Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective dont les données ont été récupérées à partir des dossiers de patients suivis dans les services d'ophtalmologie du CHU de Lille et du CH de Roubaix, entre juin 2005 et novembre 2021. Ces dossiers sont issus des consultations spécialisées d'inflammation oculaire ou de passage aux urgences ophtalmologiques. Au total, nous avons analysé les données de 76 yeux de 61 patients.

2. Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons inclus les patients qui étaient suivis dans le cadre d'une uvéite antérieure aiguë non infectieuse et non granulomateuse, unilatérale ou à bascule. Tous les patients avaient bénéficié d'un bilan étiologique lors du diagnostic, afin d'éliminer les principaux diagnostics différentiels d'ordre infectieux (syphilis principalement).

Les patients avaient été traités soit par collyre corticoïde en décroissance, soit traités par une injection sous conjonctivale de TA, ce qui a permis de diviser la cohorte en deux groupes selon le traitement entrepris.

Nous avons inclus les patients indifféremment du fait qu'il s'agisse ou non d'une première poussée, car certains patients n'avaient pas toujours été suivi initialement dans nos centres d'étude et/ou les données de la première poussée étaient manquantes.

Dans ces deux groupes, les patients pouvaient bénéficier d'un traitement général par immunosuppresseur conventionnel ou biothérapie, à condition que ce traitement systémique ne soit pas modifié dans le cadre de la poussée étudiée. Dans le cas contraire, ou en cas d'introduction d'un traitement corticoïde systémique (bolus

intraveineux ou per os), le patient était exclu de l'étude. De même, les patients traités par des injections sous conjonctivales de bétaméthasone étaient exclus, le but de l'étude étant de comparer un corticoïde retard, l'acétonide de triamcinolone, au traitement par collyre corticoïde standard (dexaméthasone).

3. Stratégie de traitement

La cohorte a donc été divisée en deux groupes en fonction du traitement administré :

- Pour les patients du groupe collyre :
 - ❖ Le traitement par corticoïde consistait en une administration horaire par dexaméthasone (DEXAFREE® ou CHIBROCADRON®) pendant au moins 48h avec une décroissance progressive du nombre de goutte dont le schéma le plus souvent utilisé est le suivant : décroissance de 2 gouttes tous les 5 à 7 jours jusqu'à 4 gouttes par jour, puis décroissance d'une goutte tous les 7 jours à partir de 3 gouttes par jour, jusqu'à arrêt total du traitement. Toutefois ce schéma (dose initiale et durée de la décroissance) était variable, chaque médecin ayant son propre protocole d'administration du collyre.
 - ❖ Les patients recevaient également une couverture antibio-corticoïde par pommade (STERDEX® ou MAXIDROL®) en relai du collyre pour la nuit, pendant en moyenne 7 à 10 jours.
 - ❖ Les mydriatiques utilisés systématiquement pendant les 7 à 10 premiers jours étaient le plus souvent le tropicamide (MYDRIATICUM®), la phényléphrine 10% (NEOSYNEPHRINE®) et l'atropine 1% en combinaison variable (seul ou associés entre eux).
- Pour les patients du groupe TA :

- ❖ Le traitement corticoïde a consisté en une injection sous conjonctivale de TA. Le protocole d'injection standard réalisé dans notre service est le suivant :

Anesthésie topique préalable par quelques gouttes de TETRACAINE® ou OXYBUPROCAINE®, suivi d'une anesthésie locale par injection sous conjonctivale de 0.2 à 0.3 ml de XYLOCAINE® (20 mg/ml, adrénalinée ou non) à l'aide d'une seringue à tuberculine et d'une aiguille de 30 gauges permettant une anesthésie la plus complète possible du patient (les anesthésiques topiques étant moins actifs au niveau de la conjonctive). Cette injection était réalisée à 4mm du limbe en inférieur. Le KENACORT® (40 mg/1ml) était injecté ensuite à l'aide d'une seringue à tuberculine avec une aiguille de 27 gauges selon le même trajet que l'injection précédente (injection faite dans la bulle de XYLOCAINE® préalablement formée), avec une quantité de 0.2 à 0.3ml soit 8 à 12 mg.

- ❖ Pendant les 2 à 3 premiers jours de l'injection, ils bénéficiaient en plus d'un traitement complémentaire par collyre corticoïde avec pommade antibio-corticoïde le soir, afin d'avoir une couverture corticoïde, le TA ayant un effet retardé de quelques jours
- ❖ Les mydriatiques étaient utilisés selon le même protocole que pour le groupe collyre

4. Recueil des données

Plusieurs données cliniques ont été recueillies dans les dossiers des patients.

Pour les données générales des patients, nous avons recueilli :

- L'âge au moment de la poussée

- Le sexe
- S'il s'agissait d'une première poussée ou d'une récurrence
- La latéralité et la présence d'une éventuelle bascule d'un œil à l'autre
- La présence de l'allèle HLA B27
- La présence d'une maladie systémique associée
- La présence d'un traitement général immunosuppresseur.

Pour les données cliniques concernant chaque œil pour les deux groupes de traitement, nous avons recueilli :

- L'acuité visuelle décimale convertie en échelle logarithmique ou AV LogMAR (avec AV LogMAR = -Log (AV décimale))
- La cotation du tyndall cellulaire en chambre antérieure
- La pression intra-oculaire en millimètres de mercure (mmHg)
- La présence d'une hyalite
- La présence d'une membrane cyclitique
- La présence d'un hypopion
- Le statut « phaïque » ou « pseudophaïque » du patient et pour les patients phaïques, la présence d'une cataracte
- La présence d'un œdème maculaire clinique (c'est-à-dire visible au fond d'œil)
- L'épaisseur maculaire centrale en micromètres (μm)
- La présence d'un pseudo-œdème papillaire réactionnel
- La présence d'un traitement hypotonisant
- La présence de récurrence et en cas de récurrence, le délai de survenue de la récurrence
- La durée de suivi totale
- Le délai de réalisation de l'injection sous conjonctivale pour le groupe TA

Toutes ces données ont été recueillies à plusieurs temps, correspondant aux consultations de suivi des patients : au moment du diagnostic de la poussée (J0), puis à 2 jours (J2), 7 jours (J7), 1 mois (J30) et 3 mois (J90). Ces temps de suivi ne sont pas standardisés et pouvaient varier d'un patient à un autre (en fonction de l'histoire et de l'évolution clinique et selon l'appréciation du médecin), mais ce sont les délais de suivi les plus fréquemment réalisés dans notre service.

Pour la cotation du tyndall cellulaire, nos examens se sont basés sur le système de standardisation mis en place par le SUN (figure 19). Pour la mesure de l'épaisseur maculaire centrale, nous avons utilisé un SD-OCT Heidelberg® au CHU de Lille et un SD-OCT Alcon® au CH de Roubaix. La pression intra-oculaire a pu être mesurée soit par la méthode de l'aplanation, soit à l'air.

Grade	Nombre de cellules observées dans un champ de 1 × 1 mm de lampe à fente
0	< 1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	> 50

FIGURE 19 : COTATION SUBJECTIVE DU TYNDALL A LA LAMPE A FENTE SELON LE SUN (2)

5. Analyse statistique

5.1. Plan de l'analyse statistique

L'analyse des données a consisté en deux parties.

La première partie était descriptive avec :

- Description des caractéristiques générales des patients de la cohorte et des patients des deux groupes de traitement : Age, sexe, latéralité de l'UAA, maladie systémique et traitement général associés, statut HLA B27, présence de récurrence et délai de survenue de la première récurrence, durée de suivi
- Description des caractéristiques cliniques pour chaque œil inclus dans la cohorte et les deux groupes de traitement : Acuité visuelle décimale et en LogMAR, cotation du tyndall cellulaire, présence d'une hyalite/d'un hypopion/d'une membrane cyclitique/de SIC/d'une cataracte, présence d'un pseudo-œdème papillaire/OM, EMC, PIO et présence d'un traitement hypotonisant

La deuxième partie était analytique avec :

- La recherche d'une différence standardisée entre les deux groupes sur l'ensemble des caractéristiques cliniques énoncées ci-dessus pour chaque œil à J0
- La recherche des deux complications principales du segment postérieur, œdème maculaire et pseudo-œdème papillaire, dans chaque groupe de traitement chez les patients hypotones (PIO < 10 mmHg)
- La recherche d'une différence dans l'évolution clinique entre les deux groupes en comparant l'évolution de chacune des caractéristiques cliniques citées ci-dessus sur 3 mois de suivi
- La recherche d'une aggravation clinique objective selon les critères du SUN (cotation du tyndall cellulaire) dans l'un ou l'autre des deux groupes
- La recherche d'une augmentation significative de la PIO (> 10 mmHg par rapport à la PIO à J0) et d'une HTIO (> 25 mmHg) dans chacun des deux groupes au cours du suivi

- L'évaluation du taux et du délai de récurrence de l'UAA et leur comparaison entre les deux groupes

5.2. Méthodes d'analyse statistique

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.

La comparabilité des 2 groupes de traitement sur les caractéristiques des yeux au jour de l'injection a été mesurée par la différence standardisée.

Les diminutions des mesures quantitatives à 2, 7, 30 et 90 jours de la mesure initiale (jour de l'injection) ont été comparées pour chaque temps entre les 2 groupes de traitement à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance ajusté sur la mesure initiale (sur les rangs pour le tyndall et l'acuité visuelle). Les différences standardisées et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés comme mesure de la taille d'effet. Le taux de SIC à chaque temps a été comparé entre les 2 groupes de traitement à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique <5).

Le risque de récurrence a été estimé par la méthode de Kaplan Meier et comparé entre les 2 groupes de traitement à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels.

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).

6. Ethique

Aucun consentement n'a été recueilli dans le cadre de cette étude car il s'agissait de données obtenues à partir des dossiers de patients de façon rétrospective.

Résultats

1. Analyses descriptives

1.1. Flow chart

Nous avons initialement pré-inclus 160 patients dans l'étude, qui étaient étiquetés comme étant porteurs d'une uvéite antérieure aigüe (UAA). Parmi ces 160 patients sélectionnés, nous avons pu récupérer le dossier de 104 patients, 56 dossiers n'ont pas pu être récupérés des archives. Parmi les 104 dossiers étudiés, 18 ont été exclus par manque de données (soit parce que les patients venaient en consultation pour avis ponctuel en dehors de tout épisode inflammatoire, soit par manque de données de suivi, parce que le patient était perdu de vue ou reprenait son suivi chez l'ophtalmologiste de ville). 14 patients ont été exclus car il ne s'agissait pas d'une uvéite antérieure aigüe, 8 patients ont été exclus car ils avaient été traités pendant leur poussée d'UAA par des corticoïdes systémiques et enfin 3 patients ont été exclus car ils avaient été traités par une injection sous conjonctivale de bétaméthasone. L'ensemble de ces données sont résumées au sein du flow chart (figure 20).

Pour le groupe TA, le délai médian d'injection sous conjonctivale de TA était de 2 jours [1,5 ; 4,5].

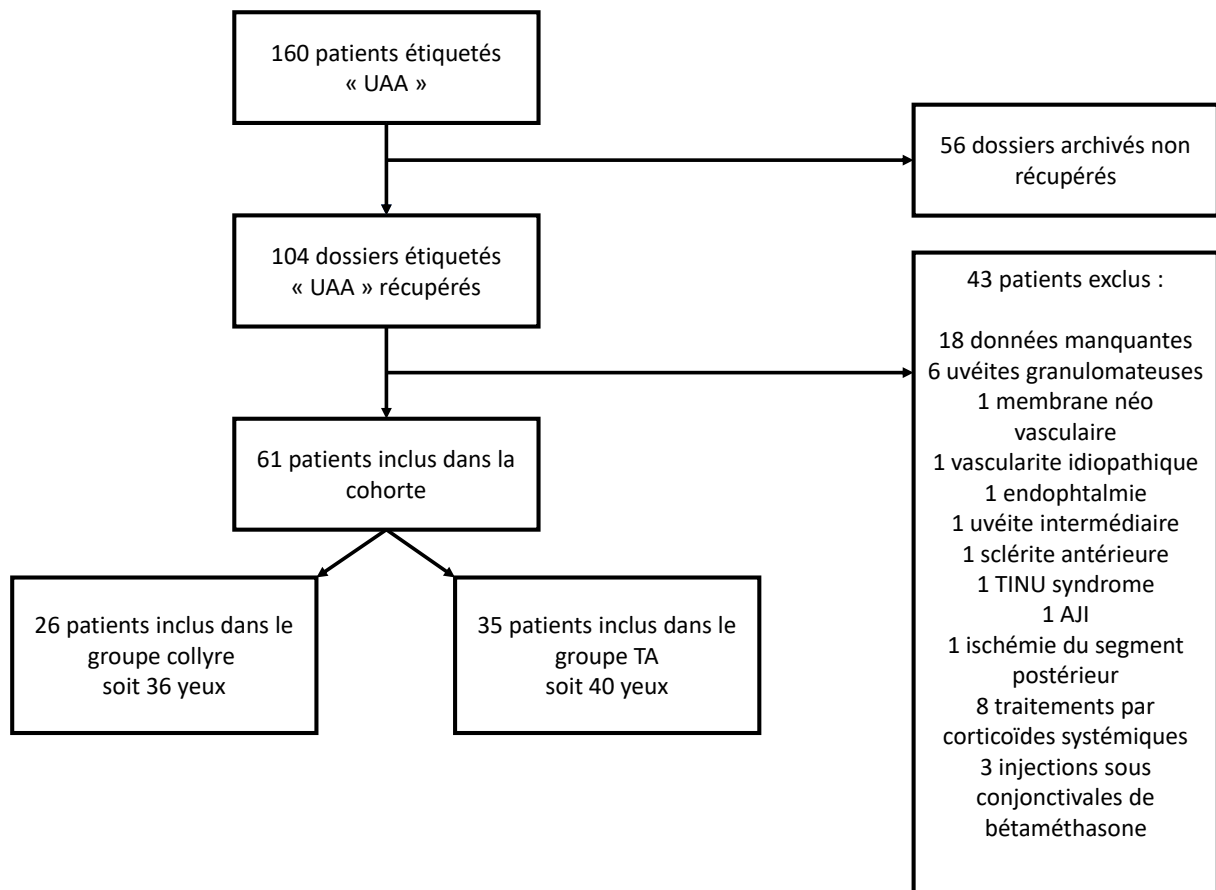
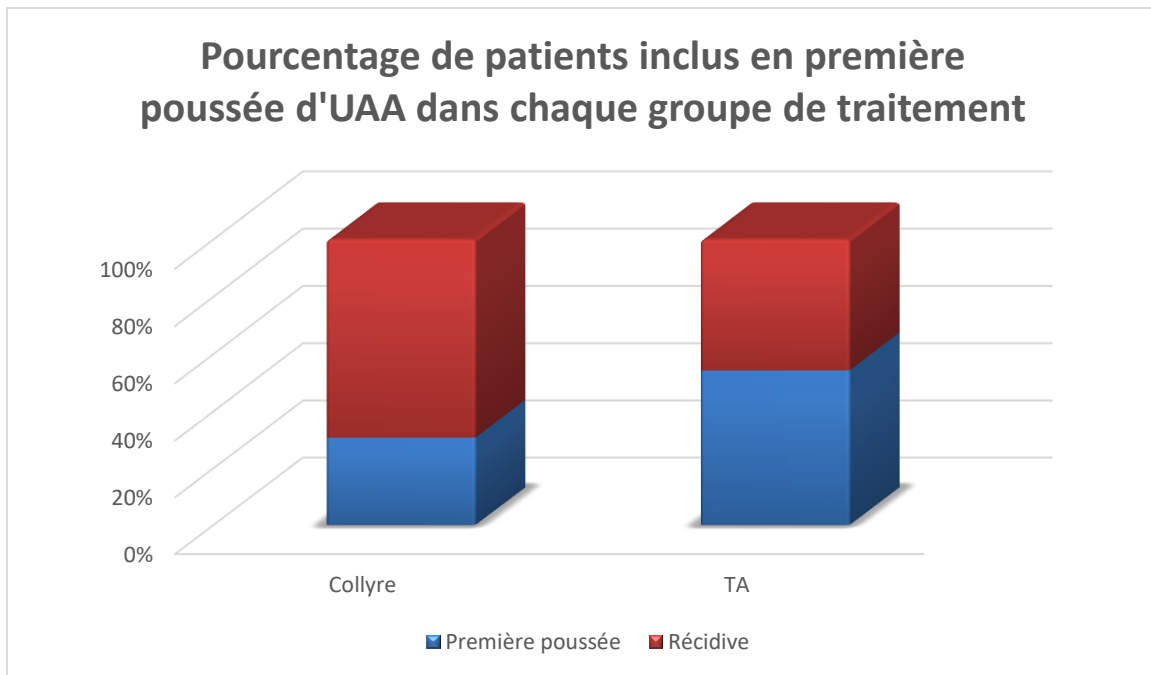


FIGURE 20 : FLOW CHART

1.2. Analyse descriptive des patients de la cohorte et de chaque groupe

Nous avons inclus au total 76 yeux de 61 patients. Il y avait 36 yeux de 26 patients dans le groupe collyre et 40 yeux de 35 patients dans le groupe TA.

Il s'agissait de la première poussée d'UAA pour 27 patients soit 44.3% des patients inclus, pour les autres il s'agissait d'une récurrence. Parmi les patients du groupe collyre, il y avait 8 patients soit 30,8% de patients avec une première poussée d'UAA contre 54.3% dans le groupe TA.

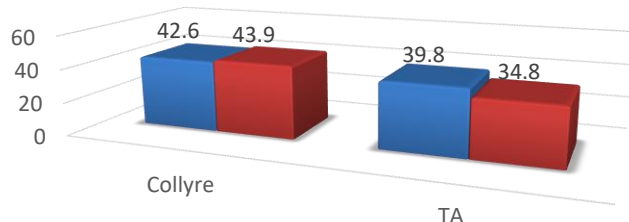


Concernant les caractéristiques générales, le sex ratio homme/femme était de 1,3 avec 42,6% de femmes et 57,4% d'hommes dans la cohorte globale. Dans le groupe TA, nous retrouvons un sex ratio homme/femme à 1,9 avec 65,7% d'hommes et 34,3% de femmes, tandis que le sex ratio homme/femme dans le groupe collyre était de 0,8 avec 53,8% de femmes et 46,2% d'hommes.

La moyenne d'âge de la cohorte était de 41 ans (+/- 14,9 ans). Dans le groupe collyre, la moyenne d'âge était de 42,6 ans (+/- 13,1 ans). Dans le groupe TA, la moyenne d'âge était de 39,8 ans (+/- 16,2 ans).

La moyenne d'âge des patients inclus au moment de leur première poussée d'UAA était de 39,6 ans (+/- 14,2 ans). Elle était de 34,8 ans (+/- 13,3 ans) dans le groupe TA et de 43,9 ans (+/- 14 ans) dans le groupe collyre.

Moyenne d'âge (en années) globale et en cas de 1ère poussée d'UAA des patients pour chaque groupe de traitement

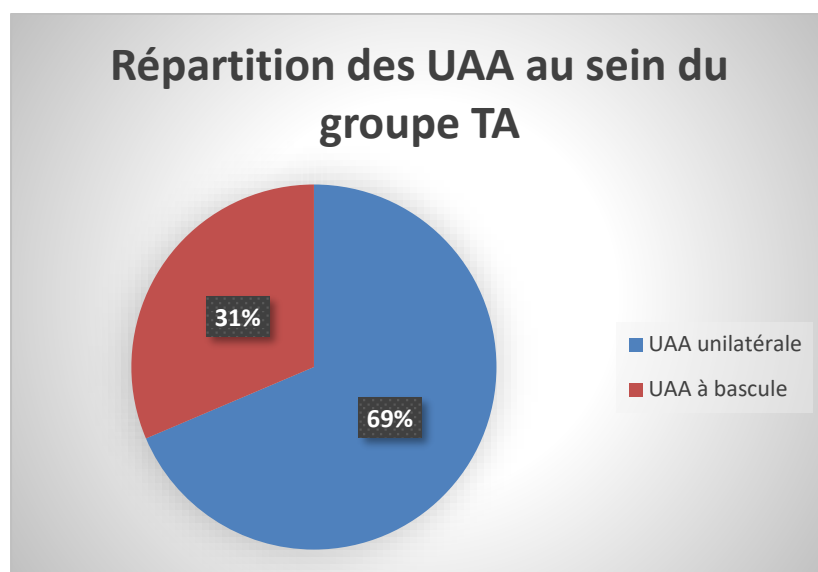
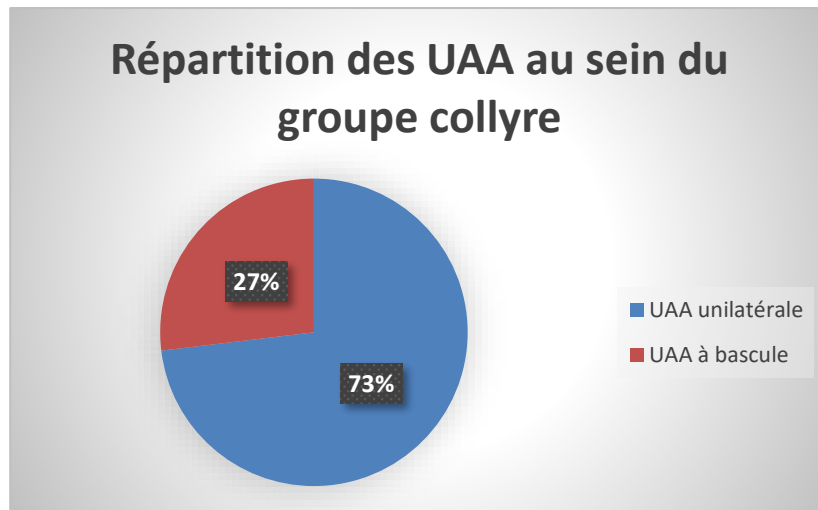


	Collyre	TA
■ Moyenne d'âge globale	42.6	39.8
■ Moyenne d'âge à la 1ère poussée	43.9	34.8

■ Moyenne d'âge globale ■ Moyenne d'âge à la 1ère poussée

La cohorte était composée de 43 patients qui présentaient des UAA unilatérales touchant toujours le même œil (70,5%), et 18 patients avec des UAA unilatérales à bascule (29,5%).

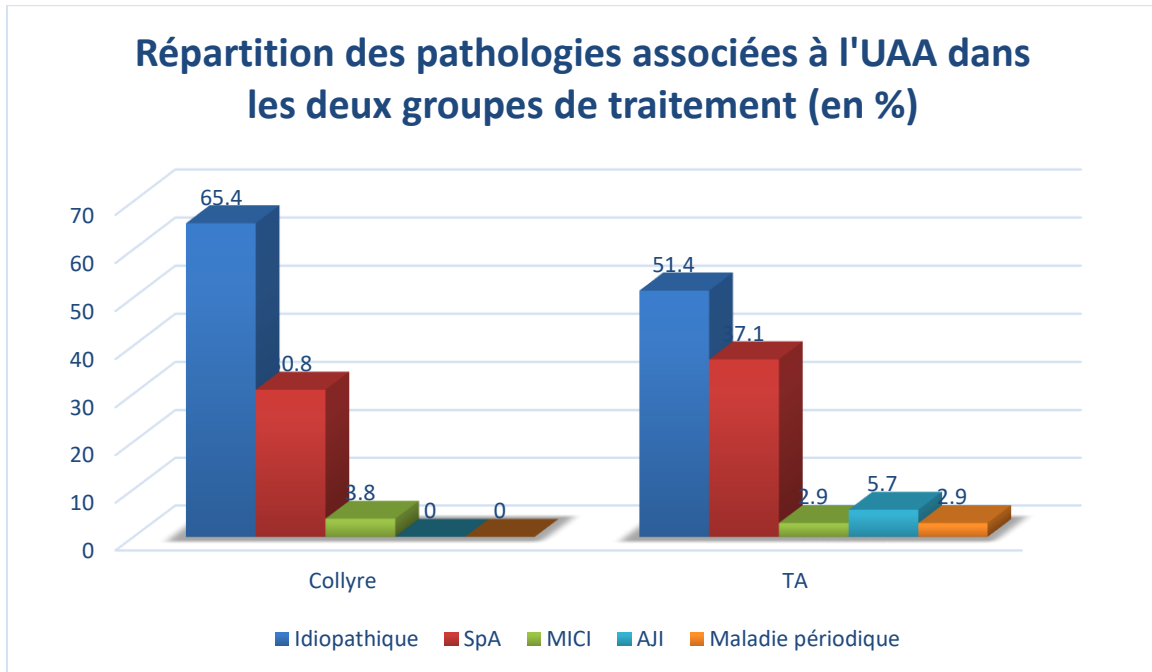
Nous retrouvons une répartition identique dans le groupe TA avec 24 patients présentant une uvéite unilatérale (68,6%) et 11 patients présentant une uvéite unilatérale à bascule (31,4%). Dans le groupe collyre, nous avons également majoritairement des UAA unilatérales avec 19 patients (73,1%) et 7 patients avec uvéite unilatérale à bascule (26,9%).



La cohorte était majoritairement composée de patients porteurs de l'allèle HLA B27 (75,4%). 80% des patients du groupe TA étaient HLA B27+ et 69,2% des patients dans le groupe collyre.

Concernant les atteintes systémiques associées à l'UAA, 57,4% des patients n'en avaient aucune (65,4 % dans le groupe collyre et 51,4% dans le groupe TA). Parmi ceux qui en avaient, la pathologie la plus représentée était la spondylarthrite ankylosante (SpA) à 34,3% (37,1% dans le groupe TA et 30,8% dans le groupe collyre). Un patient présentait une maladie de Crohn associée à une SpA (inclus dans le groupe TA), un patient présentait une maladie de Crohn isolée (inclus dans

le groupe collyre), un patient présentait une maladie périodique (inclus dans le groupe TA) et 2 patients avaient été suivis pendant leur enfance pour une AJI et présentaient des UAA récidivantes à l'âge adulte (tous les deux inclus dans le groupe TA).



50 patients de la cohorte, soit 82% n'avaient pas de traitement général au moment de leur poussée d'UAA. 10 patients (soit 16,4%) étaient sous biothérapie (5 adalimumab, 1 certolizumab pegol, 1 etanercept et 3 infliximab), sans modification du traitement de fond au cours de la poussée et un patient inclus dans le groupe collyre était sous salazopyrine. Il y avait 19,2% de patients sous biothérapie dans le groupe collyre et 14,3% dans le groupe TA.

L'ensemble des données générales de la cohorte et de chaque groupe de traitement est représenté dans le tableau 5.

TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS DE LA COHORTE ET POUR CHAQUE GROUPE DE TRAITEMENT

Caractéristiques étudiées			Données patient		
Variables	Unité	Modalités	Cohorte globale N=61	Groupe collyre N=26	Groupe TA N=35
Latéralité	N(%)	Unilatéral	43 (70.5)	19 (73.1)	24 (68.6)
		Unilatéral à bascule	18 (29.5)	7 (26.9)	11 (31.4)
		Données manquantes	0	0	0
Sexe	N(%)	Homme	35 (57.4)	12 (46.2)	23 (65.7)
		Femme	26 (42.6)	14 (53.8)	12 (34.3)
		Données manquantes	0	0	0
Première poussée	N(%)	Oui	27 (44.3)	8 (30.8)	19 (54.3)
		Non	34 (55.7)	18 (69.2)	16 (45.7)
		Données manquantes	0	0	0
HLA B27	N(%)	Négatif	15 (24.6)	8 (30.8)	7 (20.0)
		Positif	46 (75.4)	18 (69.2)	28 (80.0)
		Données manquantes	0	0	0
Maladie	N(%)	Aucune	35 (57.4)	17 (65.4)	18 (51.4)
		SpA	21 (44.4)	8 (30.8)	13 (37.1)
		SpA + Crohn	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.9)
		Crohn	1 (1.6)	1 (3.8)	0 (0.0)
		AJI	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (5.7)
		Maladie périodique	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.9)
		Données manquantes	0	0	0
Traitement général	N(%)	Aucun	50 (82.0)	20 (76.9)	30 (85.7)
		Biothérapie	10 (16.4)	5 (19.2)	5 (14.3)
		Immunosuppresseur conventionnel	1 (1.6)	1 (3.8)	0 (0.0)
		Données manquantes	0	0	0
Age	N	N	61	26	35
		Données manquantes	0	0	0
		Moyenne ± Ecart-type	41.0 ± 14.9	42.6 ± 13.1	39.8 ± 16.2
		Médiane (Q1;Q3)	40.0 (30.0 ; 50.0)	39.0 (32.0 ; 50.0)	40.0 (24.0 ; 50.0)
		Minimum Maximum	15.0 75.0	24.0 75.0	15.0 74.0
Age à la première poussée	N	N	34	18	16
		Données manquantes	27	8	19
		Moyenne ± Ecart-type	39.6 ± 14.2	43.9 ± 14.0	34.8 ± 13.3
		Médiane (Q1;Q3)	37.5 (30.0 ; 49.0)	40.0 (32.0 ; 50.0)	35.5 (22.0 ; 48.5)
		Minimum Maximum	17.0 75.0	24.0 75.0	17.0 56.0

1.3. Analyse descriptive des yeux pour chaque groupe

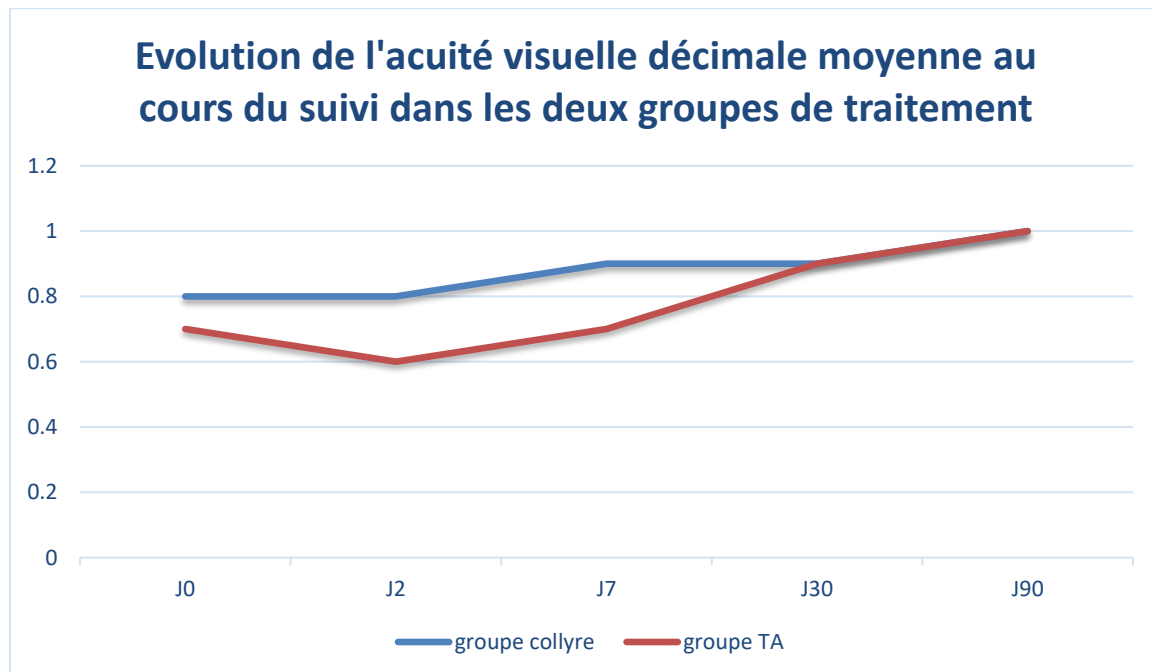
Il y avait 52,6% d'yeux droits et 47,4% d'yeux gauches dans la cohorte. Dans le groupe collyre, il y avait 58,3% d'yeux droits et 41,7% d'yeux gauche, tandis que dans le groupe TA il y avait 47,5% d'yeux droits et 52,5% d'yeux gauches.

Nous avons étudié différentes caractéristiques cliniques au cours du suivi au sein de la cohorte puis séparément dans chaque groupe :

1.3.1. Acuité visuelle en LogMAR

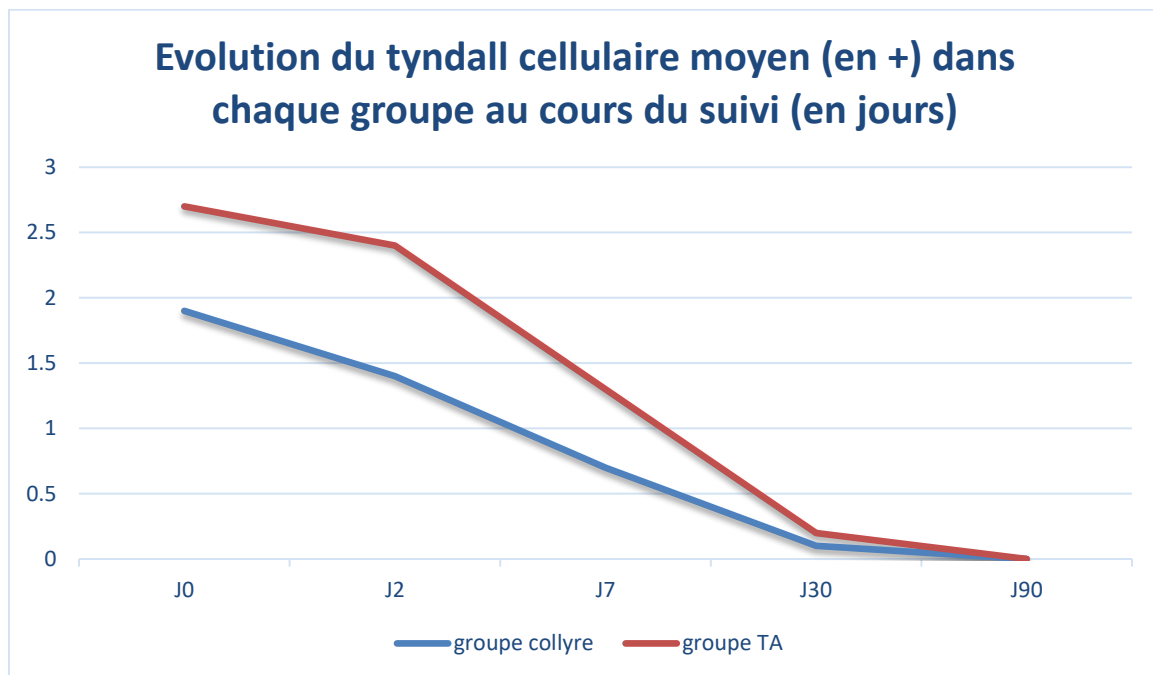
L'acuité visuelle médiane évaluée en LogMAR dans la cohorte était à 0 [0 ; 0,4] à J0 et à 0 [0 ; 0] à J90 ce qui correspond à une acuité visuelle décimale de 10/10^{ème}.

Nous retrouvons les mêmes valeurs à J0 et J90 dans le groupe collyre, tandis que dans le groupe TA, l'acuité visuelle médiane en LogMAR était de 0,1 [0 ; 0,5] à J0 et de 0 [0 ; 0] à J90, soit une acuité visuelle décimale à 8/10^{ème} à J0.



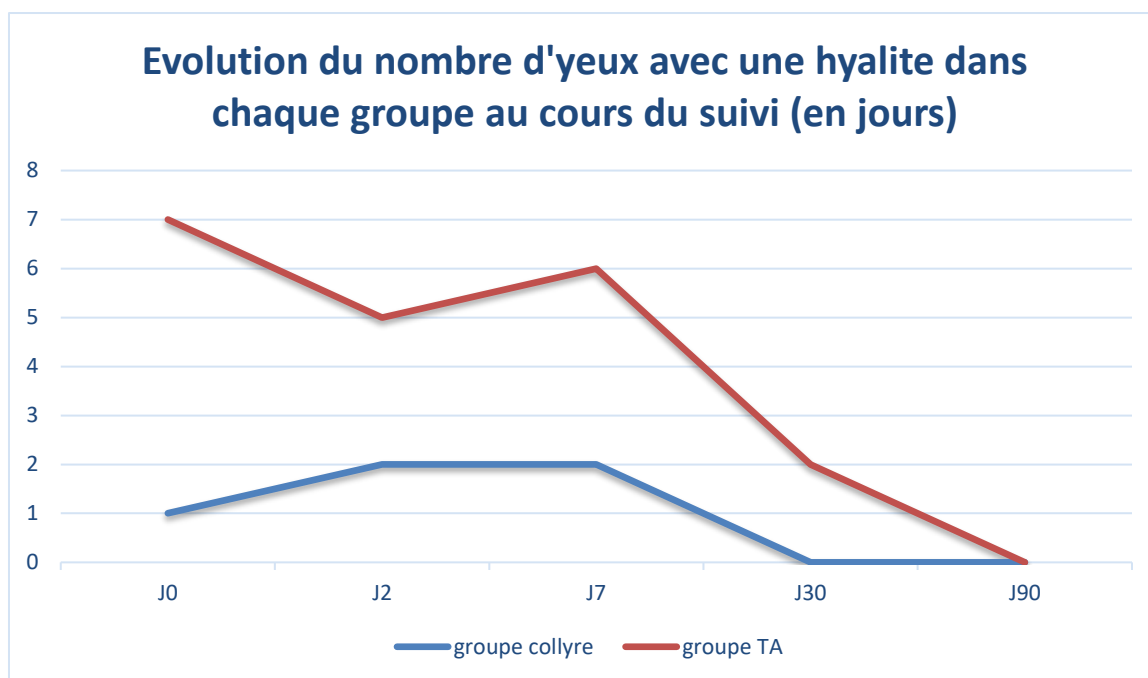
1.3.2. Tyndall cellulaire

Le tyndall cellulaire médian dans la cohorte à J0 était de 2+ [2 ; 3], puis diminuait progressivement pour disparaître à J30. L'évolution était la même dans le groupe collyre avec un tyndall médian à 2+ [1 ; 2,5] à J0 et absence de tyndall cellulaire à partir de J30. Dans le groupe TA, l'évolution était la même avec un tyndall médian à J0 plus élevé à 3+ [2 ; 3] disparaissant à partir de J30.



1.3.3. Hyalite

Dans la cohorte, il y avait au total 8 patients (10,5%) avec une hyalite à J0, et aucun patient n'avait de hyalite à J90. Dans le groupe collyre, à J0, il y avait 1 patient (2,8%) avec une hyalite et au maximum 2 patients (6,3%) à J2, puis à partir de J30, aucun patient n'avait de hyalite. Dans le groupe TA, il y avait 7 patients (17,5%) avec une hyalite à J0 et plus aucun patient avec une hyalite à J90.

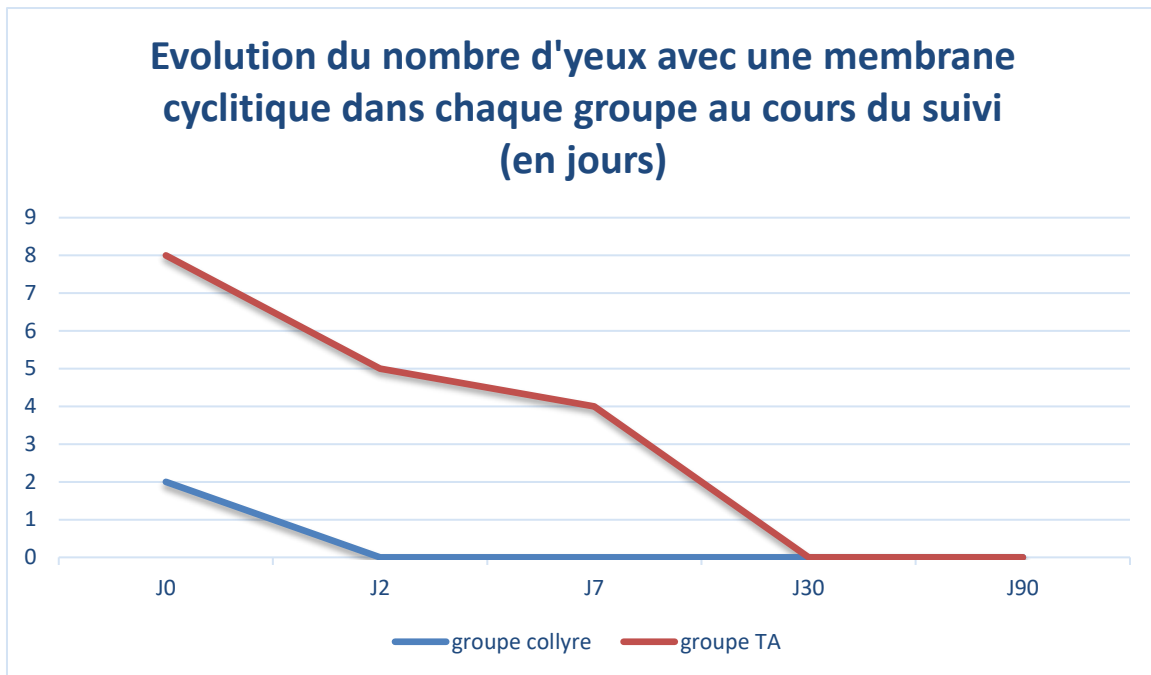


1.3.4. Membrane cyclitique

Il y avait 10 patients (13,2%) avec une membrane cyclitique à J0 dans la cohorte, puis à partir de J30, il n'y avait plus de membrane cyclitique chez aucun patient.

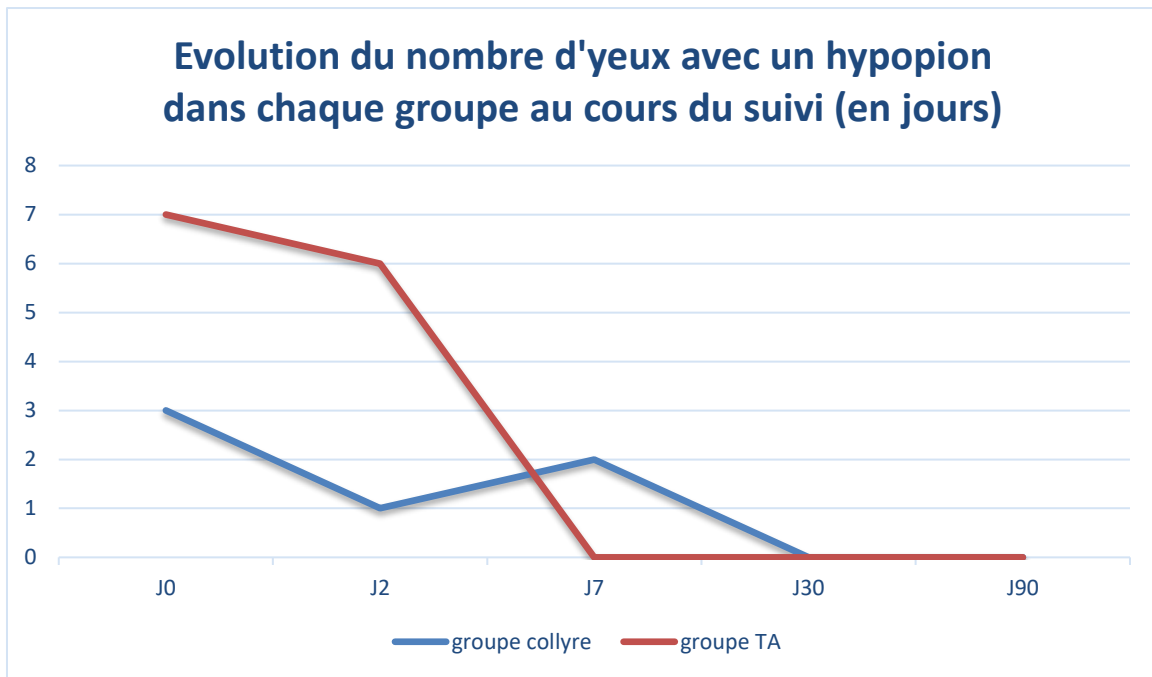
Dans le groupe collyre, il y avait au maximum 2 patients (5,6%) avec une membrane cyclitique à J0 et dès J2, plus aucun patient ne présentait de membrane cyclitique.

Dans le groupe TA, 8 patients (20%) au maximum à J0 présentaient une membrane cyclitique puis à partir de J30, aucun patient n'avait de membrane cyclitique.



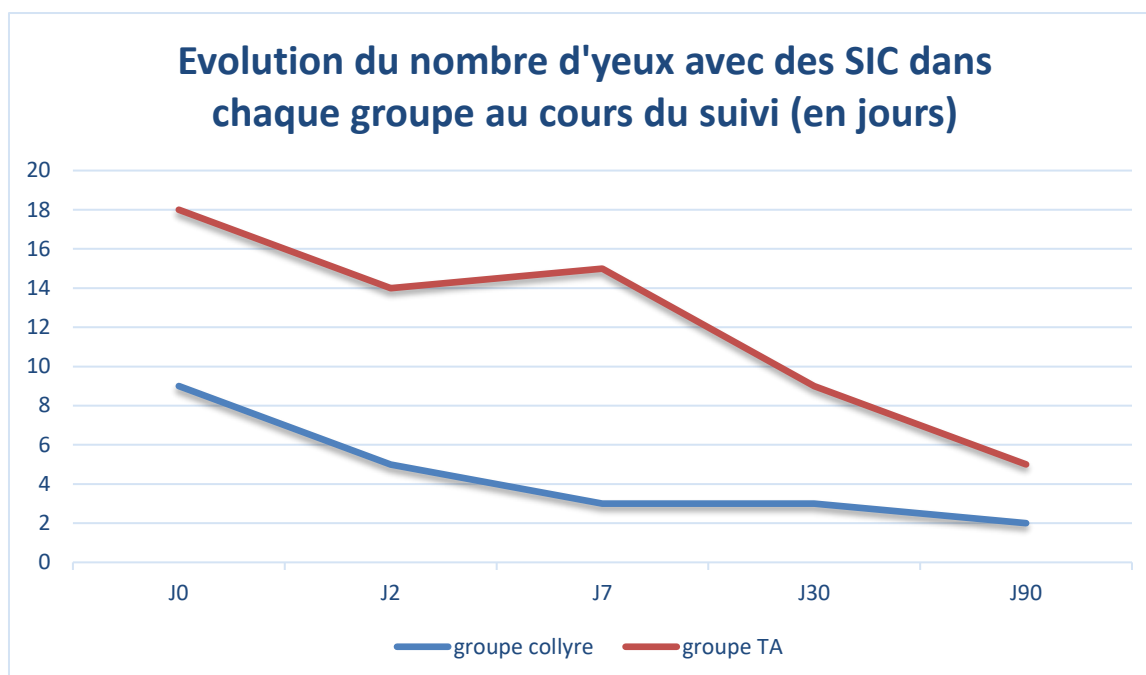
1.3.5. Hypopion

Il y avait au maximum 10 patients (13, 2%) avec un hypopion à J0 dans la cohorte. A partir de J30, plus aucun patient de la cohorte n'avait d'hypopion. Dans le groupe collyre, 3 patients (8,3%) avaient un hypopion au maximum à J0 et plus aucun patient n'en avait à J30. Dans le groupe TA, 7 patients (17,5%) au maximum à J0 avaient un hypopion et à partir de J7, aucun patient n'avait d'hypopion.



1.3.6. Synéchies irido-cristalliniennes (SIC)

Il y avait 27 patients (35,5%) avec des SIC dans la cohorte, avec une diminution progressive du nombre de patients avec des SIC au cours du suivi, et à la fin du suivi (J90), 7 patients (12,3%) avaient toujours des SIC. Dans le groupe collyre, il y avait au maximum 9 patients (25%) avec des SIC à J0 et à la fin du suivi il y avait 2 patients (8,3%) avec des SIC. Dans le groupe TA, il y avait au maximum 18 patients (45%) avec des SIC à J0 puis il restait 5 patients avec des SIC à J90 (15,2%).



1.3.7. Cataracte

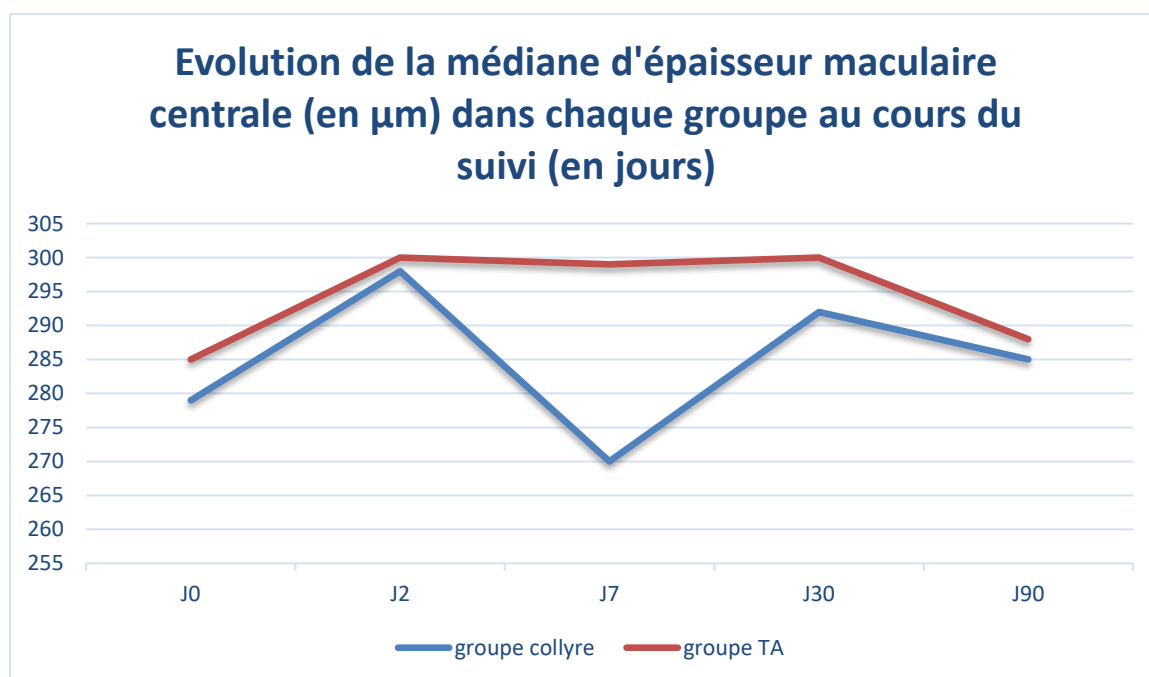
72 patients (94,7%) étaient phaqes dans la cohorte et parmi eux, 7 patients (9,7%) avaient déjà une cataracte à J0. Il y avait 3 patients (8,6%) avec une cataracte à J0 dans le groupe collyre et 4 patients (10,8%) dans le groupe TA. Aucune cataracte n'est apparue au cours du suivi dans les deux groupes.

1.3.8. Œdème maculaire et épaisseur maculaire centrale (EMC)

Il y avait 6 patients (8,6%) avec un œdème maculaire à J0 dans la cohorte, et au maximum 8 patients (11,3%) à J30. A J90, plus aucun patient n'avait d'œdème maculaire. Dans le groupe collyre, un seul patient (3%) avait un œdème maculaire à J30 (non présent à J0, J2 et J7) et aucun patient n'avait d'œdème maculaire à J90. Dans le groupe TA, il y avait 6 patients (17,1%) avec un œdème maculaire à J0 et au maximum 7 patients (18,4%) à J30 et plus aucun patient avec un œdème maculaire à J90.

Dans le groupe TA, parmi les 6 patients avec un œdème maculaire à J0, trois ont reçu l'injection à J0, deux patients à J2 et 1 patient à J7.

Au sein de la cohorte, la médiane d'EMC était à 279 μm [269 ; 300] à J0, augmentant à 300 μm [279 ; 319] à J2, puis avec une décroissance progressive jusqu'à J90 avec une EMC médiane à 287 μm [278 ; 298]. Dans le groupe collyre, la médiane d'EMC était de 279 μm [269 ; 298] à J0, augmentant jusqu'à 298,5 μm [284,5 ; 316] à J2, puis diminuant à 285 μm [279 ; 302] à J90. Dans le groupe TA, l'EMC médiane était de 285 μm [270 ; 318,5] à J0, puis augmentait jusqu'à J30 à 300 μm [279 ; 321] et diminuait pour atteindre 288 μm [274 ; 298] à J90.

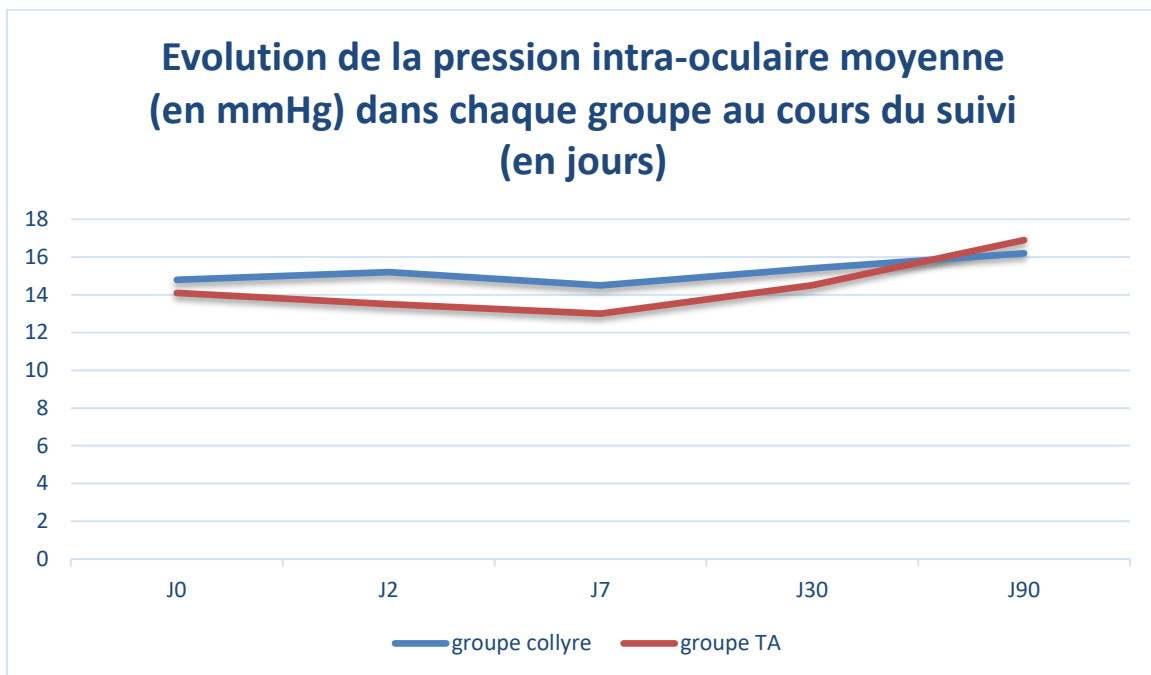


1.3.9. Pseudo-œdème papillaire

Il y avait 1 seul patient (1,4%) avec un pseudo-œdème papillaire à J0 et deux patients (2,9%) à J7, puis à partir de J30 aucun patient n'avait de pseudo-œdème papillaire. Ces deux patients étaient dans le groupe TA, et aucun patient du groupe collyre n'a eu de pseudo-œdème papillaire au cours du suivi.

1.3.10. Pression intra-oculaire (PIO) et traitement par hypotonisant local

La PIO moyenne était de 14,4 mmHg (+/- 4,4 mmHg) à J0 et de 16,6 mmHg (+/- 4,3 mmHg) à J90 au sein de la cohorte. Dans le groupe collyre, la PIO moyenne était de 14,8 mmHg (+/- 2,7 mmHg) à J0 et de 16,2 mmHg (+/-3,5 mmHg) à J90. Dans le groupe TA, à J0 la PIO moyenne était de 14,1 mmHg (+/- 5,5 mmHg) et de 16,9 mmHg (+/- 4,8 mmHg) à J90.



Concernant l'usage des hypotonisants locaux, 4 patients (5,3%) étaient déjà sous traitement à J0 dans la cohorte et appartenaient tous au groupe TA (10% des patients de ce groupe), et 5 patients (8,8%) à J90 dont 4 patients (12,1%) appartenaient au groupe TA et 1 patient (3%) appartenait au groupe collyre.

2. Analyses statistiques

2.1. Caractéristiques des yeux entre les deux groupes

2.1.1. Etude de la différence standardisée entre les deux groupes sur les caractéristiques cliniques des UAA

Nous avons étudié la différence standardisée entre les deux groupes à J0 (c'est-à-dire avant l'introduction de tout traitement) sur plusieurs caractéristiques cliniques.

Il existait un très fort déséquilibre entre les deux groupes (p-value à 0,80) en ce qui concerne l'inflammation en chambre antérieure évaluée par le tyndall puisqu'il était plus élevé dans le groupe TA avec un tyndall médian à 3 (Q1-Q3 : [2 ; 3]) contre tyndall médian à 2 (Q1-Q3 : [1 ; 2,5]) dans le groupe collyre.

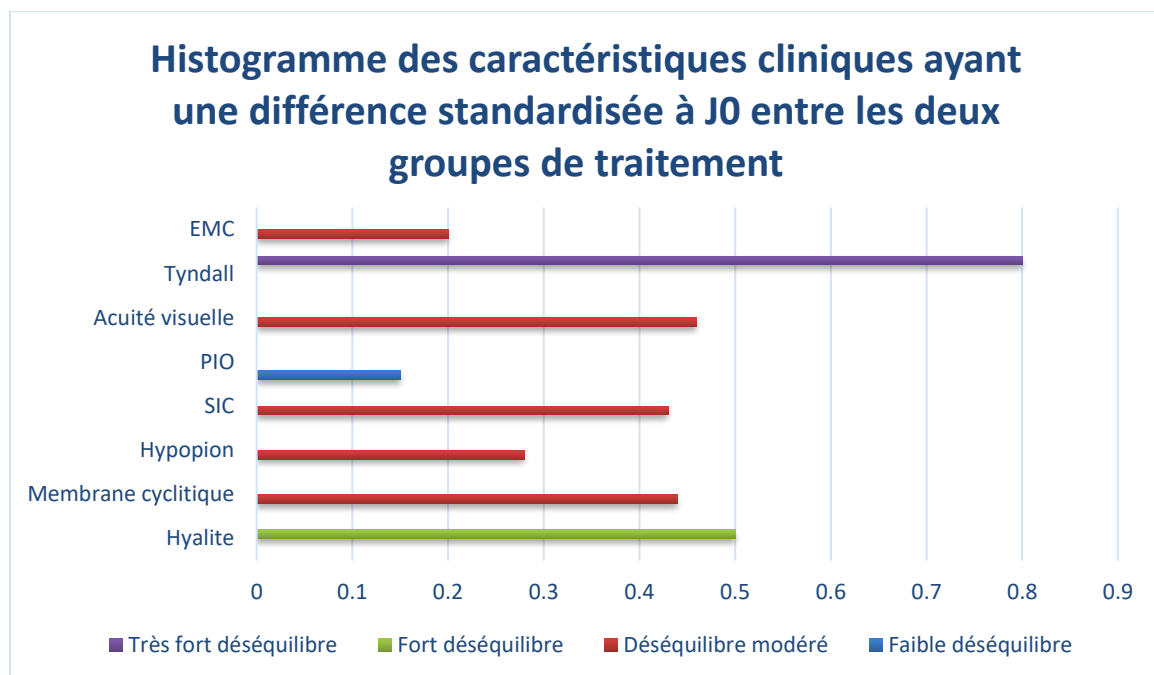
Il existait un fort déséquilibre entre les deux groupes (p-value à 0,50) avec plus de hyalite dans le groupe TA avec 7 patients (17.5%) par rapport au groupe collyre n'ayant qu'un seul patient avec une hyalite (2.8%) (p-value à 0,50 traduisant un fort déséquilibre).

Il existait également un déséquilibre modéré entre les deux groupes en ce qui concerne la présence d'une membrane cyclitique avec un nombre plus important dans le groupe TA (8 patients [20%]) par rapport au groupe collyre (2 patients [5,6%]) (p-value à 0,44). Un déséquilibre modéré était retrouvé pour l'acuité visuelle en LogMAR, qui était moins bonne avec une acuité visuelle médiane à 0.1 (Q1-Q3 [0,0 ; 0,2]) dans le groupe TA contre une acuité visuelle médiane à 0.0 (Q1-Q3 [0,0 ; 0,5]) dans le groupe collyre (p-value à 0,46).

Enfin, il existait également un déséquilibre modéré avec plus de SIC (18 patients [45%]) dans le groupe TA contre 9 patients [25%] dans le groupe collyre) (p-value à 0,43) et avec plus d'hypopion dans le groupe TA (7 patients [17,5%]) contre 3 patients [8,3%]) (p-value à 0,28).

Il existait enfin un discret déséquilibre dans la différence standardisée entre les deux groupes pour la PIO initiale, qui était légèrement plus basse dans le groupe TA avec une moyenne de 14.1 mmHg (+/- 5.5 mmHg) contre 14.8 mmHg (+/- 2.7 mmHg) dans le groupe collyre (p-value à -0.15). Nous avons également retrouvé un déséquilibre modéré concernant l'épaisseur maculaire centrale (EMC) avec une EMC moyenne plus élevée dans le groupe TA avec une moyenne à 297,7 μm (+/- 62,6 μm) contre 281,9 μm (+/- 16,1 μm) dans le groupe collyre (p-value à 0.20).

En revanche, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence standardisée entre les deux groupes à J0 pour la présence d'une cataracte, d'un œdème maculaire, d'un pseudo-œdème papillaire, d'un traitement hypotonisant, car les effectifs étaient insuffisants (< 8) pour la réalisation des tests statistiques.

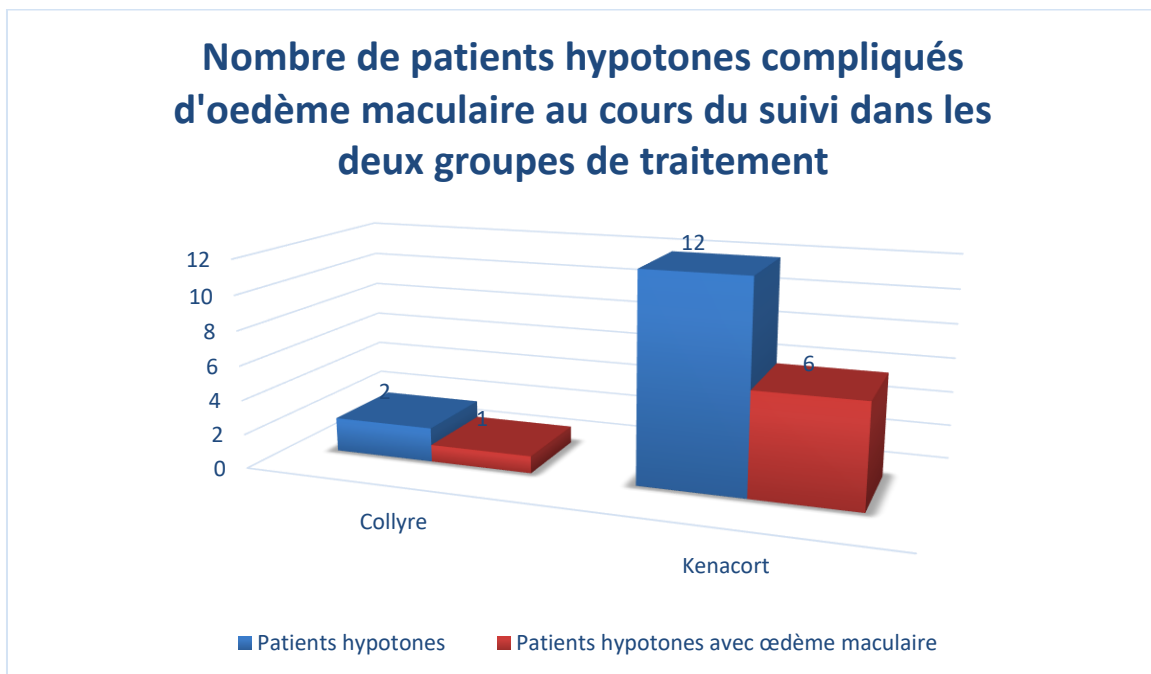


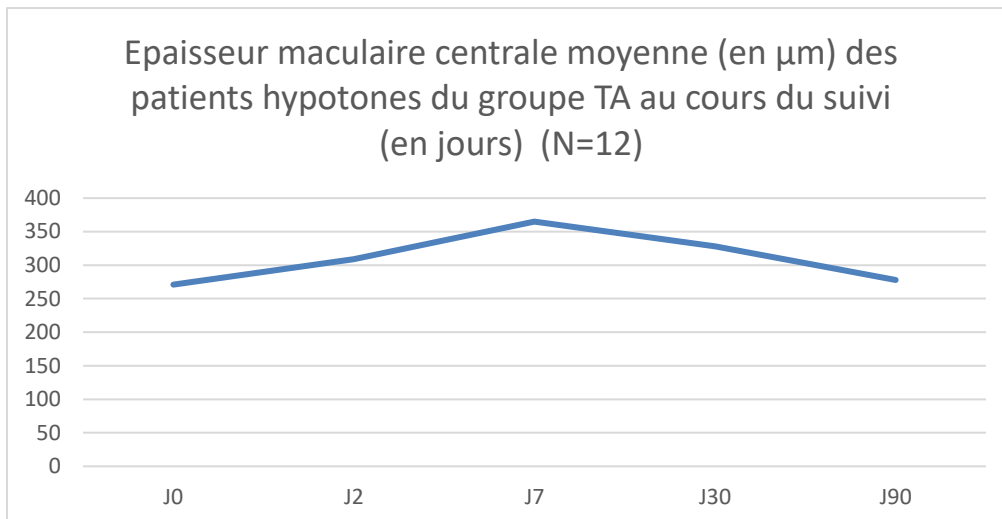
2.1.2. Evaluation de la présence d'un pseudo-œdème papillaire et d'un œdème maculaire au cours du suivi chez les patients hypotones (< 10 mmHg)

Il existait 14 patients hypotones au sein de la cohorte, soit 2 patients hypotones (8,3%) dans le groupe collyre et 12 patients hypotones (30%) dans le groupe TA au cours du suivi.

Parmi ces patients hypotones, aucun patient n'avait de pseudo-œdème papillaire au cours du suivi dans les deux groupes.

Parmi les 14 patients hypotones de la cohorte, 7 patients ont eu un OM au cours du suivi. Un seul patient hypotone avait un OM à J30 dans le groupe collyre et cet OM avait disparu à J90. L'épaisseur maculaire centrale (EMC) de ce patient était de 363 μm à J30. Au maximum à J30, 6 patients hypotones dans le groupe TA avaient un OM et ils avaient tous disparus à J90. L'EMC moyenne à J30 était de 328,5 μm (+/- 57,9 μm). Aucune analyse statistique comparative entre les deux groupes n'a pu être réalisée en raison d'un trop faible effectif.





2.2. Evolution comparative des deux groupes au cours du suivi

2.2.1. Comparaison de l'évolution du tyndall au cours du suivi entre les deux groupes

Il a été mesuré ici une médiane de diminution du tyndall entre les deux groupes. Il existait ainsi une différence standardisée statistiquement significative entre les deux groupes en faveur d'une diminution plus importante du tyndall dans le groupe collyre par rapport au groupe TA à J2 (différence standardisée de -0,82 ($p=0,001$) ainsi qu'à J7 avec une différence standardisée de -0,42 ($p=0,03$). Cette différence standardisée n'est plus statistiquement significative à J30 (-0,01 avec $p=0,84$) ni à J90 (0,01 avec $p=0,59$).

2.2.2. Comparaison de l'évolution de l'acuité visuelle (en LogMAR) au cours du suivi entre les deux groupes

Il n'existait pas de différence standardisée statistiquement significative d'acuité visuelle entre les deux groupes au cours du suivi, quel que soit le temps étudié. A noter cependant une tendance à une acuité visuelle médiane légèrement plus basse

dans le groupe TA à J7 (mais pas aux autres temps) avec une différence standardisée de -0,32 ($p=0,09$).

2.2.3. Comparaison de l'évolution du nombre d'hypopion au cours du suivi entre les deux groupes

Le nombre d'hypopion était maximal à J0 dans les deux groupes, avec 3 hypopions (8,3%) dans le groupe collyre et 7 hypopions (17,5%) dans le groupe TA. Il n'y avait plus d'hypopion à J30 pour le groupe collyre et plus d'hypopion à J7 pour le groupe TA (se conférer à la sous partie « 1.3.5. Hypopion » de l'analyse descriptive). Nous n'avons pas pu réaliser de tests statistiques en raison du manque d'effectif et il n'y a donc pas de différence significative calculable pour cette variable entre les deux groupes.

2.2.4. Comparaison de l'évolution du nombre de hyalite au cours du suivi entre les deux groupes

Au maximum 2 patients (6,3%) présentaient une hyalite dans le groupe collyre, à J2. A partir de J30, plus aucun patient n'avait de hyalite dans ce groupe. Au maximum 7 patients (17,5%) présentaient une hyalite dans le groupe TA à J0, et plus aucun patient à J90 (se conférer à la sous partie « 1.3.3. Hyalite » de l'analyse descriptive). Comme pour l'hypopion, nous n'avons pas pu réaliser de test statistique pour rechercher une différence statistique entre les deux groupes au cours du suivi.

2.2.5. Comparaison de l'évolution du nombre de membrane cyclitique au cours du suivi entre les deux groupes

Le nombre de membrane cyclitique était maximal à J0 dans les deux groupes, avec 2 membranes cyclitiques (5,6%) dans le groupe collyre et 8 membranes cyclitiques (20%) dans le groupe TA. Il n'y avait plus de membrane cyclitique à J2 dans le

groupe collyre et à J30 pour le groupe TA (se conférer à la sous partie « 1.3.4. Membrane cyclitique » pour l'analyse descriptive). Là encore en raison du manque d'effectif, aucun test statistique n'a pu être réalisé pour mettre en évidence une différence statistique entre les deux groupes sur cette variable.

2.2.6. Comparaison de l'évolution des synéchies irido-cristalliniennes (SIC) au cours du suivi entre les deux groupes

Le nombre d'yeux présentant des SIC dans les deux groupes était maximal à J0, avec 9 patients (25%) dans le groupe collyre et 18 patients (45%) dans le groupe TA. L'analyse statistique permettait de mettre en évidence une augmentation significative du nombre de SIC dans le groupe TA à J2 ($p=0.005$) et à J7 ($p=0.01$) mais pas à J0 ($p=0.07$) ni à J30 ($p=0,1$) et J90 ($p=0,68$). A J90, 2 patients (8,3%) du groupe collyre et 5 patients (15,1%) du groupe TA présentaient toujours des SIC.

2.2.7. Comparaison de l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et de l'œdème maculaire (OM) au cours du suivi entre les deux groupes

Nous n'avons pas pu réaliser de tests statistiques pour comparer les deux groupes sur l'EMC et la présence d'un OM au cours du suivi en raison du manque d'effectif. Pour les données descriptives, se conférer à la sous partie « 1.3.8. Œdème maculaire et épaisseur maculaire centrale ».

2.2.8. Comparaison de l'évolution du nombre de pseudo-œdème papillaire au cours du suivi entre les deux groupes

Il y avait seulement deux pseudo-œdèmes papillaires dans le groupe TA, l'un apparaissant dès J0, le deuxième à J7. Il n'y avait plus de patient avec pseudo-œdème papillaire à J30 dans ce groupe. Il n'y avait aucun patient avec un pseudo-

œdème papillaire dans le groupe collyre, et en raison du manque d'effectif, aucune comparaison statistique n'a pu être réalisée.

2.2.9. Comparaison de l'évolution de la pression intra-oculaire (PIO) au cours du suivi entre les deux groupes

Pour l'analyse statistique, nous avons étudié la médiane de diminution de la PIO entre les deux groupes. Il existait une tendance à une diminution plus importante de la PIO dans le groupe collyre à J2 ($p=0,18$), J30 ($p=0,38$) et J90 ($p=0,23$) en comparaison à J0, mais il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, sauf à J7 ($p=0,03$).

2.2.10. Comparaison concernant l'utilisation d'un traitement hypotonisant au cours du suivi entre les deux groupes

Comme pour les facteurs de gravité (membrane cyclitique, hypopion, hyalite) et les complications des UAA (pseudo-œdème papillaire et œdème maculaire), il n'y avait pas assez d'effectif pour pouvoir comparer les deux groupes sur le plan statistique. Un seul patient avait un traitement hypotonisant à J30 et à J90 dans le groupe collyre, et 4 patients dans le groupe TA, présents dès J0 et jusqu'à J90.

2.2.11. Comparaison entre les deux groupes sur l'apparition d'une cataracte au cours du suivi

Après exclusion des cataractes déjà présentes à J0, aucune cataracte n'apparaît dans les deux groupes au cours du suivi jusqu'à J90.

2.3. Evolution de l'inflammation en chambre antérieure évaluée par le tyndall cellulaire au cours du suivi entre les deux groupes

Afin de rechercher objectivement une aggravation de l'état local inflammatoire, nous avons comparé le tyndall cellulaire à J0 pour chaque temps du suivi (J2, J7,

J30 et J90) pour chaque groupe. En effet, le SUN a défini une augmentation supérieure à 2+ de tyndall cellulaire ou le passage de 3+ à 4+ comme étant une aggravation significative de l'inflammation en chambre antérieure.

1 patient dans le groupe collyre et 2 patients dans le groupe TA passaient de 3+ à 4+ de tyndall entre J0 et J2. Aucun patient ne présentait d'augmentation significative du tyndall d'au moins 2+ au cours du suivi, quel que soit le groupe considéré. Aucune comparaison n'a été réalisée entre les deux groupes du fait d'un effectif trop faible.

2.4. Evaluation de l'HTIO et de l'augmentation significative de la PIO dans les deux groupes au cours du suivi

Pour évaluer les effets indésirables des corticoïdes locaux sur la PIO, nous avons choisi d'évaluer deux paramètres au cours du suivi. D'une part, la proportion de patient ayant une hypertonie intra-oculaire (HTIO) définie par une PIO > 25 mmHg (sans considérer la pachymétrie). D'autre part, nous avons évalué la proportion de patient ayant eu une augmentation significative de la PIO (> 10 mmHg) au cours du suivi. (42) Nous avons considéré J0 comme la PIO de référence.

Considérant l'augmentation significative de la PIO, elle concernait un seul patient dans le groupe TA à J2 (3%), aucun patient des deux groupes à J7, un patient du groupe TA (2,6%) et un patient du groupe collyre (3,2%) à J30 et deux patients du groupe TA à J90 (6,2%). Aucun patient dans les deux groupes au cours du suivi n'a eu d'HTIO. Aucune comparaison n'a pu être réalisée entre les deux groupes en raison d'un faible effectif.

2.5. Evaluation du taux de récurrence

Quel que soit le groupe considéré, il n'y avait pas de récurrence avant 6 mois et 50% des patients ont récidivé avant 24 mois. 64,5% des patients n'ont pas récidivé ou ont été perdus de vue au sein de la cohorte.

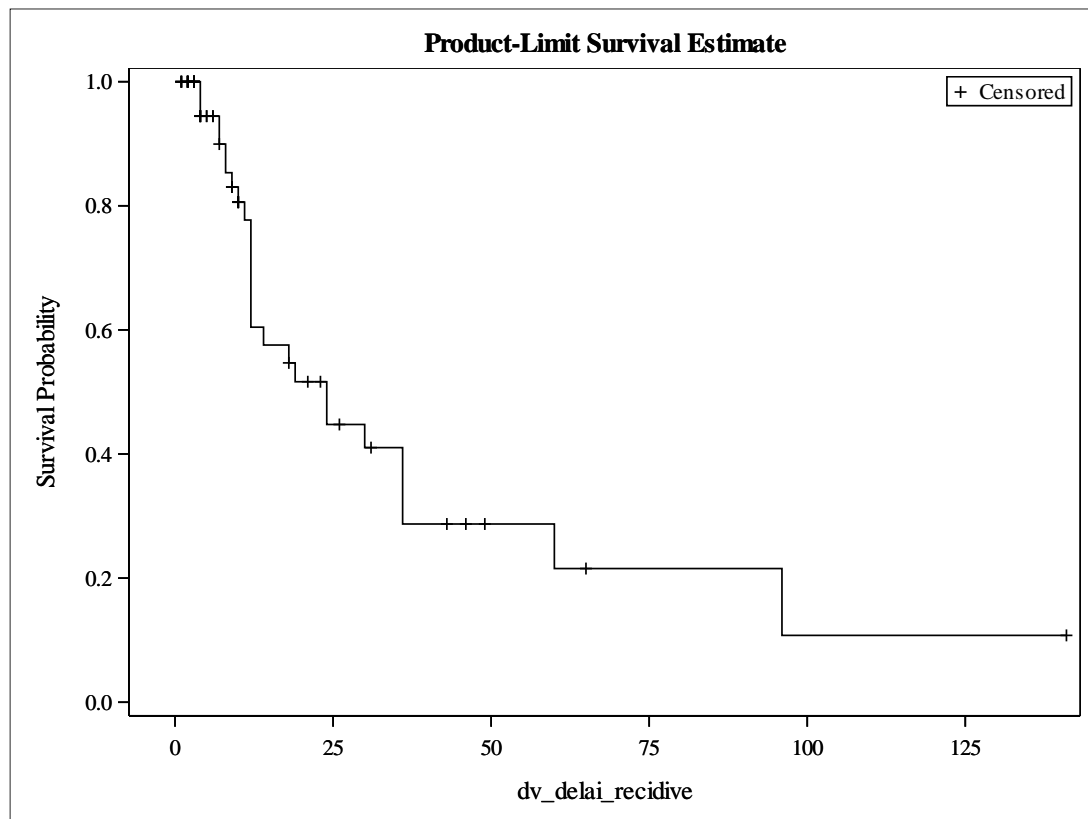


FIGURE 21 : COURBE DE KAPLAN MEIER MODELISANT LE NOMBRE DE PATIENT SANS RECURRENCE D'UUA AU COURS DU SUIVI AU SEIN DE LA COHORTE

Pour le groupe collyre, 50% des patients ont récidivé avant 19 mois et aucun patient n'a récidivé avant 6 mois. 52,8% des patients n'ont pas récidivé ou ont été perdus de vue. La durée moyenne de suivi était de 29,1 mois (3 mois – 155 mois).

Pour le groupe TA, 50% des patients ont récidivé avant 36 mois et aucun patient n'a récidivé avant 9 mois. 75% des patients n'ont pas récidivé ou ont été perdus de vue. La durée moyenne de suivi était de 24,4 mois (3 mois – 141 mois).

L'analyse statistique ne retrouvait pas de différence statistiquement significative mais une tendance avec moins de récurrence dans le groupe TA (HR = 0,51 : [0,24 – 1,12]). Après ajustement sur le facteur HLA B27+ (en considérant les patients HLA B27+ comme particulièrement à risque de récurrence), il n'existait pas de différence statistiquement significative mais une tendance identique, avec moins de récurrence dans le groupe TA (HR = 0,56 : [0,25 – 1,23]).

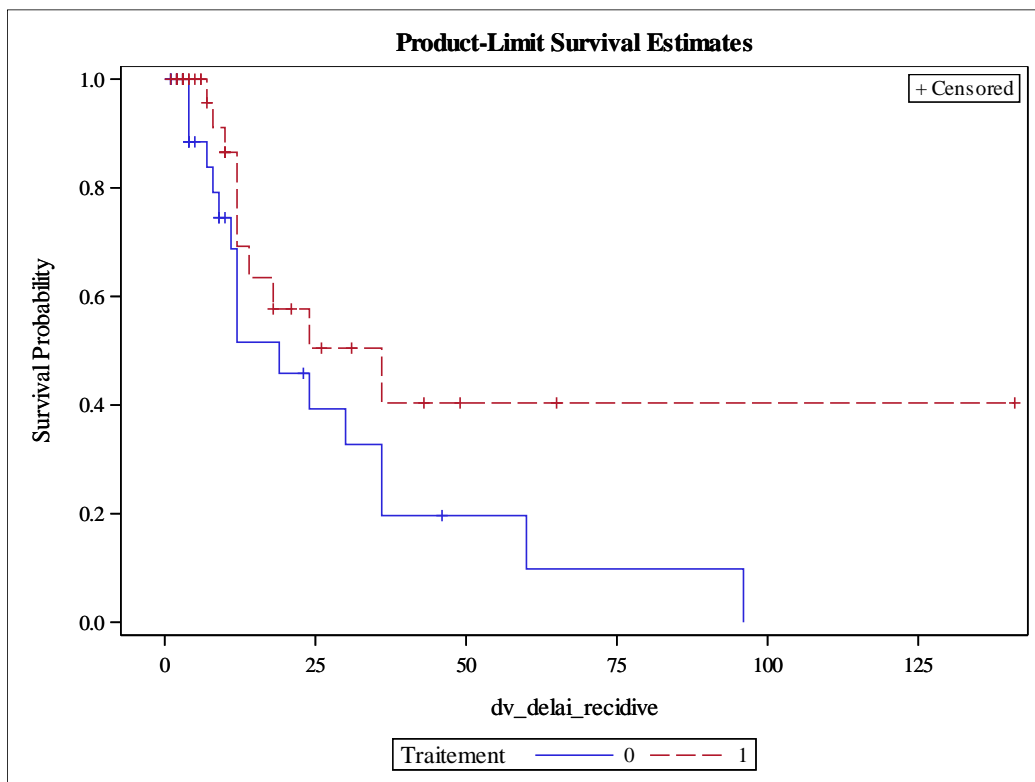


FIGURE 22 : COURBE DE KAPLAN MEIER MODELISANT LE NOMBRE DE PATIENT SANS RECIDIVE D'UAA AU COURS DU SUIVI POUR CHAQUE GROUPE DE TRAITEMENT

Discussion

1. Rappel et critique des principaux résultats

1.1 Résultats descriptifs

Nous avons inclus 36 yeux de 26 patients dans le groupe collyre et 40 yeux de 35 patients dans le groupe TA. Il y avait plus de patients en première poussée dans le

groupe TA que dans le groupe collyre. Ce résultat est assez étonnant car, comme nous l'avons vu, le traitement de première intention repose sur les corticoïdes collyre, tandis que l'injection sous conjonctivale de TA est un traitement réservé à l'échec du traitement topique ou aux formes sévères. Il peut donc s'agir d'un biais lié au recrutement en centre tertiaire avec des formes plus graves en première poussée.

Le sex ratio était inversé entre les deux groupes, avec plus de femmes dans le groupe collyre et plus d'hommes dans le groupe TA. Dans la littérature comme dans notre étude, il existe une discordance concernant le sex ratio dans les UAA. Cette discordance est en partie liée au fait que le sex ratio peut varier en fonction de l'étiologie de l'UAA. La plupart des études s'accordent sur une prédominance masculine dans les UAA associées aux SpA (surtout de forme axiales) et le psoriasis, et une prédominance féminine dans les UAA associées aux MICI. (47) Ainsi, dans l'étude de Wakefield et Al (4) et dans l'étude de Mitulescu et Al (48), il existait une nette prédominance du sexe masculin dans les UAA HLA B27+ associées à une SpA, tandis que les UAA non associées à des pathologies systémiques étaient plus fréquentes chez les femmes. Il semble également exister une large prédominance du sexe masculin en cas d'UAA associée à un rhumatisme psoriasique (49). En revanche, dans l'étude de Vergot et Al (50), il existait légèrement plus de femmes dans le groupe HLA B27+ et plus d'hommes dans le groupe HLA B27-.

La moyenne d'âge, de 41 ans dans la cohorte, était similaire entre les deux groupes. En revanche les patients en première poussée étaient plus jeunes dans le groupe TA (34,8 ans contre 43,9 ans dans le groupe collyre). Nous avons donc une cohorte de patients dont l'histoire uvéitique a débuté tôt (parfois à l'adolescence). Ces données sont en accord avec celles trouvées dans la littérature, où la majorité des patients ont

leur première poussée à l'adolescence, en ce qui concerne les UAA HLA B27+ (51) et chez l'adulte jeune, en moyenne entre 20 et 40 ans toute étiologie confondue. (21)

Dans notre étude, nous retrouvons une prédominance d'UAA unilatérale touchant le même œil en cas de récurrence, ces formes constituant les 2/3 des patients quelque que soit le groupe de traitement, tandis que les UAA unilatérales à bascule représentent 1/3 de la cohorte. Ceci est probablement en lien avec un nombre important de patient présentant l'allèle HLA B27 dont les UAA ont plutôt tendance à récidiver sur le même œil. Nous avons choisi d'exclure les UAA bilatérales car, en pratique, elles sont plus facilement traitées par collyre et en cas de critère de sévérité, l'introduction d'un traitement corticoïde par voie systémique sera privilégié par rapport à une injection sous conjonctivale bilatérale ; De plus, elles sont associées à des étiologies particulières : un exemple typique est le TINU syndrome. Ainsi, dans l'étude de Takeuchi et Al (12), toutes les UAA attribuées à des TINU syndrome étaient bilatérales et elles avaient été traitées par collyre +/- corticoïdes per os en cas de complication. De plus, l'atteinte rénale peut nécessiter à elle seule le recours à une corticothérapie systémique.

Nous retrouvons dans notre cohorte, une sur-représentation de l'allèle HLA B27 puisque plus de 75% de nos patients étaient porteurs, cette sur-représentation étant plus importante dans le groupe TA (80% contre 69,2% dans le groupe collyre). Dans la littérature, il est estimé que 50% des UAA sont liées au HLA B27 chez les patients caucasiens (40 à 80% selon l'ethnie et la région géographique considérée (23)), et en particulier, lorsque l'uvéite est unilatérale et récurrente, ce pourcentage monte à 70% (24) (3). Nos résultats sont donc en concordance avec ceux de la littérature.

Plus de 80% des patients n'avaient aucune pathologie systémique associée à l'UAA quel que soit le groupe de traitement, et lorsqu'une pathologie générale existait, il s'agissait majoritairement d'une SpA (> 30%). Il y avait plus d'association à des pathologies systémiques dans le groupe TA, avec plus de pathologies incluses dans ce groupe (patient aux antécédents d'AJI pendant l'enfance et développant des UAA à l'âge adulte, MICI, maladie périodique). Dans la littérature, un quart des patients avec une UAA ont une SpA, ce qui en fait la pathologie systémique la plus fréquemment associée aux UAA, et cette proportion augmente à 50% en cas de présence de l'allèle HLA B27. (8) (24). D'après l'étude de Rademacher et Al (15), le pronostic des UAA est moins bon chez les patients HLA B27+ atteints d'une SpA en comparaison aux patients HLA B27+ non porteurs de SpA, avec une fréquence plus importante de cataracte responsable de baisse d'acuité visuelle ainsi que de complications touchant le segment postérieur, avant tout l'œdème maculaire. Plusieurs autres études rapportent une plus grande fréquence de pathologies systémiques associées en cas de complication postérieure des UAA (41 à 62%) (52).

Plus de 80% des patients n'avaient pas de traitement de fond et il y avait une proportion similaire de patient sous biothérapie dans les deux groupes de traitement (14,3% pour le groupe TA et 19,2% pour le groupe collyre). Parmi les traitements systémiques, aucun patient n'était sous corticoïde par voie générale. D'une part, il s'agissait d'un critère d'exclusion lorsqu'ils étaient utilisés pour le traitement de la poussée, et d'autre part les corticoïdes font rarement partie des traitements de fond des UAA ou des pathologies qui leur sont associées.

A partir de toutes ces caractéristiques générales étudiées, nous pouvons donc définir le profil général des patients qui reçoivent une injection sous conjonctivale de

TA dans notre service : un homme jeune présentant une première poussée d'UAA unilatérale sévère sans pathologie ni traitement systémique associé.

2. Résultats analytiques

2.1. Différences cliniques initiales entre les deux groupes de traitement

Sur l'étude des caractéristiques cliniques initiales à J0 dans les deux groupes de traitement, il existait un fort déséquilibre entre les deux groupes avec une acuité visuelle initiale plus faible, une inflammation cellulaire en chambre antérieure plus importante et plus de hyalite dans le groupe TA. Il y avait modérément plus de membrane cyclitique, d'hypopion et de SIC dans le groupe TA. Enfin, la PIO était légèrement plus basse et l'EMC légèrement plus élevée sans qu'il n'existe plus d'OM dans le groupe TA. Il n'y avait pas plus de cataracte, d'OM, de pseudo-œdème papillaire ou de traitement hypotonisant dans l'un ou l'autre de ces deux groupes.

La comparaison des caractéristiques cliniques initiales à J0 entre les deux groupes a été faite en termes de « différence standardisée » car les deux groupes n'étaient pas comparables. Nous avons en effet émis l'hypothèse que les patients du groupe TA étaient plus graves car les critères de gravité sont en pratique clinique, dans notre service, l'indication principale de l'injection sous conjonctivale de TA.

Ainsi, nous remarquons qu'il existe à J0, plus de hyalite, de membrane cyclitique et d'hypopion dans le groupe TA que dans le groupe collyre. Ces 3 éléments cliniques devraient être considérés comme des critères cliniques de gravité indiquant la réalisation d'une injection sous conjonctivale de TA plutôt qu'un traitement par collyre corticoïde local. Tay Kearney et Al (24) soulignent que les patients avec un hypopion bénéficient plus souvent d'un traitement corticoïde par voie orale ou péri-oculaire,

cependant ils jugent que l'hypopion ne doit pas être le critère faisant réaliser ce traitement en 1^{ère} intention. Dans l'étude de Dodds et Al (52), l'hypopion était significativement associé au développement de complications du segment postérieur (OM, pseudo-œdème papillaire, vascularite), et la hyalite était elle-même considérée comme une complication du segment postérieur. Dans leur cohorte de patients avec atteinte du segment postérieur, 14 patients sur 24 avaient alors été traités par injection péri-oculaire de TA. Dans l'étude de Pathanapitton et Al (21), il y avait 25% d'hypopion chez les patients UAA avec complication du segment postérieur, contre 4,4% en l'absence de complication du segment postérieur.

Par ailleurs, il existait également un tyndall cellulaire plus important dans ce groupe, reflet d'une activité inflammatoire plus intense en chambre antérieure (en réalité probablement influencée par un nombre plus important d'hypopion, se traduisant par un tyndall 4+, soit la cotation maximale). En revanche, nous n'avons pas pu inclure la cotation du flare (tyndall protéique) dans notre analyse, du fait du manque de données, ce qui peut constituer un biais d'analyse de ce résultat. De même, la PIO était en moyenne plus basse, ce qui pourrait être expliqué par un nombre plus important de patients hypotones dans ce groupe. Or, l'hypotonie est elle-même la conséquence d'une activité inflammatoire plus intense (8). Ainsi, ces deux éléments viennent confirmer la présence d'UAA de forme plus sévère dans le groupe TA. Sur le plan fonctionnel, ces UAA plus inflammatoires présentaient également une médiane d'acuité visuelle plus faible que dans le groupe collyre, ce qui est un argument de plus pour le choix d'un traitement plus agressif.

Il existait également plus de SIC dans le groupe TA. Cependant, les SIC ne sont pas considérées comme un critère de gravité mais plutôt comme une complication de l'UAA à moyen/long terme en cas de persistance après résolution de l'épisode

inflammatoire sous traitement (8), et nous ne pouvons pas le retenir comme critère d'indication à une injection sous conjonctivale. Les SIC seraient plutôt, comme l'hypotonie, une conséquence de l'activité inflammatoire intense initialement, ce qui expliquerait pourquoi il en existe plus à J0 dans le groupe TA. De plus, elles peuvent aussi être en lien avec un retard de traitement.

En revanche, il n'y avait pas plus d'œdème maculaire ni de pseudo-œdème papillaire dans l'un ou l'autre des deux groupes initialement. Cependant, l'épaisseur maculaire centrale était discrètement augmentée dans le groupe TA par rapport au groupe collyre. Cette observation est corrélée aux résultats des études réalisées par Castellano et Al (53) et Balaskas et Al (22) qui mettaient en évidence un épaissement maculaire central localisé dans la zone péri-fovéolaire des yeux atteints d'UAA, sans qu'il n'existe pour autant un véritable OM, ni de BAV associée. Cet épaissement était modérément corrélé au degré d'activité inflammatoire en chambre antérieure.

Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'initialement, les patients présentant des facteurs de gravité clinique sont prédisposés à développer des complications pouvant toucher le segment postérieur, de type œdème maculaire, au cours du suivi, s'ils sont sous traités, ce qui est un critère de plus pour justifier la réalisation d'une injection sous conjonctivale de TA.

2.2. Evolution clinique comparée entre les deux groupes de traitement

Nous avons comparé l'évolution des yeux de chaque groupe pour chacune des caractéristiques cliniques étudiées au cours du suivi, afin de savoir s'il y avait une différence d'évolution clinique, sur le pronostic et les complications, en fonction du traitement choisi. Les résultats sont cependant partiels en raison du manque

d'effectif, qui empêche toute conclusion statistique pour la plupart des caractéristiques cliniques.

L'inflammation en chambre antérieure, telle qu'elle était évaluée par le tyndall cellulaire, était significativement plus importante au cours de la première semaine de traitement après une injection de TA (à J2 et J7). Mais au-delà de cette première semaine, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes. Ceci est probablement biaisé par le fait que les patients du groupe TA étaient plus inflammatoires initialement et la régression de cette inflammation pourrait donc être plus longue que pour les patients du groupe collyre, tout en ayant une évolution favorable dès 1 mois de traitement, identique au groupe collyre. Weijtens et Al émettaient l'hypothèse d'une résolution clinique plus rapide de l'inflammation et des symptômes avec une injection sous conjonctivale, du fait d'une action plus puissante sur le segment antérieur. Cependant, leur étude n'était pas comparable à la nôtre dans la mesure où ils ont utilisé la dexaméthasone, un corticoïde d'activité plus puissante, et de durée plus courte, et parce que nos patients du groupe TA ont des formes sévères d'UAA.

L'hypopion, la hyalite et la membrane cyclitique sont considérés comme des facteurs de gravité cliniques d'une UAA (8). Dans notre étude, ce sont les principaux critères qui ont influencé le choix thérapeutique, en faveur de l'injection sous conjonctivale de TA, comme nous l'avons vu plus haut. Dès 1 mois de suivi, et jusqu'à la fin du suivi, il n'y avait plus aucun patient avec un hypopion, une membrane cyclitique et/ou une hyalite dans ce groupe. Nous pouvons donc conclure que l'injection sous conjonctivale de TA est, à priori, un traitement efficace des UAA en comparaison à un groupe sans critère de sévérité traité par collyre corticoïde. Ce résultat, réalisé sur un faible échantillon, demanderait à être confirmé de manière plus robuste par une

étude prospective avec un nombre plus important de patient dans les deux groupes pour pouvoir réaliser une étude statistique. Dans la littérature, nous n'avons trouvé aucune étude évaluant l'efficacité de l'injection sous conjonctivale de TA sur la résolution de l'inflammation dans les UAA. Deux études ont évalué l'efficacité de l'injection sous-ténonienne de TA sur la résolution de l'inflammation dans tous les types d'uvéite : L'étude de Salek et Al, qui comprenait 29% d'UAA, retrouvait une efficacité de 48% à 3 mois. (54) ; Et l'étude de Sen et Al, qui comprenait 31% d'UA (sans préciser s'il s'agissait de formes aiguës), retrouvait un meilleur pronostic visuel en lien avec une résolution complète de l'inflammation dans les UA en comparaison aux autres types d'uvéite, et proposait de réserver les injections péri-oculaires aux formes sévères d'inflammation oculaire. (37)

Il y avait plus de SIC dans le groupe TA à J0 et cette différence significative persistait jusqu'à J7 puis disparaissait à 1 mois de traitement, en miroir avec l'inflammation du segment antérieur. A J90, il y avait toujours des yeux avec des SIC dans les deux groupes, en proportion plus importante dans le groupe TA, sans qu'il n'existe pour autant une différence significative. Le traitement corticoïde n'agissant pas directement sur les SIC (ce sont les mydriatiques utilisés qui vont diminuer leur fréquence), il s'agit ici essentiellement d'un témoin du degré d'inflammation intra-oculaire comme nous l'avons déjà discuté plus haut ; il ne paraît donc pas anormal d'avoir une proportion plus importante dans le groupe TA.

L'œdème maculaire et le pseudo-œdème papillaire sont des complications rares des UAA (21). Selon l'étude de Tay-Kearney et Al (24), 7 à 11% des UAA sont compliquées d'OM et dans les UAA associées aux SpA, l'œdème maculaire survient dans < 20% des cas (3) (8). Elles apparaissent secondairement au cours de l'évolution et sont peu observées initialement. De plus, la fréquence des

complications serait surtout liée à la répétition des poussées d'UAA. C'est probablement la raison pour laquelle nous ne retrouvons pas de sur-représentation des complications postérieures dans le groupe TA à J0. Par ailleurs, nous n'avons pas non plus mis en évidence de sur-représentation de ces complications au cours du suivi dans l'un des deux groupes. Toutefois, notre effectif de patient avec OM et/ou pseudo-œdème papillaire était trop faible pour réaliser une quelconque analyse statistique. Il serait donc intéressant de réaliser une étude complémentaire avec un plus grand effectif de patient atteint de ce type de complication. Dans la littérature, le plus souvent, cette complication reste transitoire et sera résolue par le simple traitement local lorsque sa sévérité est légère à modérée. (17)

Toutefois, parmi tous les patients de la cohorte qui avaient un œdème maculaire, tous à l'exception de deux patients avaient un œdème maculaire dès J0. Tous les patients ayant un œdème maculaire à J0 ont reçu une injection sous conjonctivale de TA dont la moitié l'a reçu dès J0. L'œdème maculaire était donc un critère justifiant l'injection sous conjonctivale de TA. Tous les OM traités par une injection sous conjonctivale de TA avaient disparu à J90. Ainsi, nous pouvons considérer l'injection sous conjonctivale de TA comme un traitement efficace de l'œdème maculaire secondaire aux UAA dans notre petite cohorte.

Il faut toutefois rester prudent dans l'interprétation de ces résultats en raison du faible nombre de patients qui ne permet pas, là encore, de conclure sur le plan statistique. Ce traitement n'a en effet jamais été évalué spécifiquement dans les OM secondaires aux UAA, mais il existe en revanche des études qui confirment son efficacité dans le traitement des OM des uvéites intermédiaires et postérieures (42) (30). Leder et Al (55) avaient montré l'efficacité des injections péri-bulbaires et sous-

ténoniennes de TA dans les OM uvéitiques parmi lesquelles il y avait 28% d'OM secondaire à des UAA, mais l'injection sous conjonctivale n'avait pas été évaluée.

En ce qui concerne le pseudo-œdème papillaire, nous ne pouvons pas conclure sur l'efficacité de l'injection sous conjonctivale de TA en raison d'un très faible nombre de patients inclus. Toutefois, c'est une complication très rare dans les UAA : dans l'étude de Dodds et Al (52) étudiant les complications postérieures des UAA HLA B27+, seulement 2 patients sur 114 avaient un pseudo-œdème papillaire.

Dans l'étude de Weijtens et Al (36), l'injection sous conjonctivale de dexaméthasone permet d'obtenir des concentrations intravitréennes et intracaméculaires plus importantes que l'instillation de collyre à intervalle régulier, et plus importantes que l'injection péri-bulbaire, elle est donc une thérapeutique de choix dans le traitement des UAA compliquées de hyalite ou d'atteinte du segment postérieur, notamment de type œdème maculaire ou pseudo œdème papillaire. Toutefois, ces résultats ne sont pas totalement superposables aux nôtres car ils avaient utilisé la dexaméthasone. Les auteurs soulignaient d'ailleurs l'intérêt d'utiliser un corticoïde à durée d'action plus longue pour éviter la répétition quotidienne d'injection sous conjonctivale, et c'est là l'intérêt surajouté de TA par rapport aux injections de dexaméthasone ou de bétaméthasone.

Il y avait une tendance à une acuité visuelle plus faible dans le groupe TA au cours du suivi, mais sans différence statistiquement significative. Le pronostic fonctionnel visuel final à 3 mois est excellent dans les deux groupes avec une acuité visuelle médiane à 10/10^{ème} en échelle décimale. Ainsi, nous pouvons considérer que l'injection sous conjonctivale de TA est un traitement efficace des UAA présentant des facteurs de gravité et/ou des complications du segment postérieur, puisqu'elle

permet d'obtenir un résultat fonctionnel final excellent et identique à celui des patients du groupe collyre, malgré une acuité visuelle médiane initiale à J0 plus faible. Selon l'étude de Sharma et Jackson (17), les deux facteurs favorisant la perte d'acuité visuelle sont la survenue d'un glaucome et la chronicisation de l'uvéite, deux complications survenant à long terme et pas en phase aigüe de l'UAA. Une baisse d'acuité visuelle modérée à sévère concerne jusqu'à 10% des patients avec une UAA HLA B27+, mais elle est, la plupart du temps, réversible en 4 à 6 semaines et ainsi, < 5% des patients gardent une BAV après résolution de l'inflammation (21). Nous pouvons discuter d'un potentiel biais dans notre étude, les UAA HLA B27+ étant majoritaires dans notre cohorte, ce sont des UAA habituellement de très bon pronostic sur le plan fonctionnel. Cependant, dans la méta-analyse de D'Ambrosio et Al, toutes les UAA, qu'elles soient HLA B27+ ou non avaient un très bon pronostic visuel (23).

2.3. Etude des complications postérieures chez les patients hypotones de la cohorte

Nous avons effectué une sous analyse comparant la proportion de pseudo-œdème papillaire et œdème maculaire chez les patients hypotones dans chacun des deux groupes. Nous avons défini l'hypotonie comme étant une valeur de PIO < 10 mmHg (28). Cette sous analyse partait de l'hypothèse que l'hypotonie pourrait être considérée comme un marqueur de gravité, au même titre que l'hypopion, la membrane cyclitique et la hyalite. A ce titre, elle pourrait justifier la réalisation d'une injection sous conjonctivale de TA, car l'hypotonie serait le reflet d'une inflammation plus importante pouvant aboutir à des complications du segment postérieur, que sont le pseudo-œdème papillaire et l'œdème maculaire.

Il y avait une proportion plus importante de patients hypotones dans le groupe TA (et le tableau des différences standardisées retrouvait des PIO modérément plus basses à J0 dans ce groupe). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les patients du groupe TA sont plus hypotones et donc plus inflammatoires, sans pouvoir conclure d'un point de vue statistique sur notre cohorte.

Nous ne pouvons pas non plus conclure sur un éventuel lien entre hypotonie et complications du segment postérieur, en raison là encore, d'un faible effectif au sein des deux groupes : peu de patients hypotones avaient un œdème maculaire ou un pseudo-œdème papillaire, car, comme nous l'avons expliqué plus haut, ces complications restent rares au cours de l'évolution d'une UAA. Toutefois, parmi les 14 patients hypotones de la cohorte (quel que soit le groupe considéré), la moitié avaient un œdème maculaire au cours du suivi, tous résolus à J90 et tous les patients avec un OM au sein de la cohorte étaient hypotones. Dans l'étude de Van Der Veer et Al (56), 5 patients avec des UAA HLA B27+ sévères présentant une hypotonie prolongée s'étaient tous compliqués d'une hyalite, ainsi que d'un décollement séreux rétinien et/ou un œdème maculaire. L'hypotonie serait causée par une inflammation intense des corps ciliaires (moindre production d'humeur aqueuse), associée à une augmentation du flux d'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale, ce qui aboutirait in fine à un transsudat rétinien et choroïdien responsable des complications postérieures. De plus, la présence d'une membrane cyclitique tractant sur les corps ciliaires pourrait participer à l'augmentation du flux uvéo-scléral et donc favoriserait également l'hypotonie.

En réalisant une étude de plus grande puissance qui étudierait l'évolution de l'EMC en cas d'hypotonie chez les patients avec UAA, nous pourrions étudier cette éventuelle association entre hypotonie et œdème maculaire. Ainsi, si l'hypotonie

s'avérait prédictive du risque d'œdème maculaire, elle pourrait être considérée comme critère pour décider d'une injection sous conjonctivale de TA.

2.4. Recherche d'une aggravation de l'inflammation cellulaire dans les deux groupes

Nous n'avons pas mis en évidence d'aggravation du tyndall cellulaire en chambre antérieure au cours du suivi, selon les critères édictés par le SUN, quel que soit le groupe de traitement étudié. Ce résultat est surprenant, car nous nous attendions à avoir une aggravation de l'inflammation au cours des premiers jours dans le groupe TA. En effet, dans notre service, l'injection est en général réservée aux patients présentant soit des facteurs de gravité, soit une évolution défavorable sous collyre corticoïde. Or, plus de 50% des patients du groupe TA ont été injecté à J2, ce qui signifie qu'ils ont eu un traitement standard par collyre initialement. La cotation du tyndall cellulaire telle qu'elle est définie par le SUN est donc imparfaite et insuffisante à elle seule pour juger d'une évolution défavorable. Nous pouvons donc considérer que cette cotation, même si elle reste nécessaire lors de l'examen clinique, n'est pas un critère suffisant pour décider des modalités de traitement de l'UAA et en particulier pour justifier d'une injection sous conjonctivale de TA.

2.5. Etude des effets indésirables de la corticothérapie à 3 mois de suivi

Concernant l'étude des effets indésirables des traitements, même en l'absence d'effectif suffisant pour réaliser les tests statistiques, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il n'y a pas plus de cataracte, d'hypertonie intra-oculaire ou d'augmentation significative de la PIO dans l'un des deux groupes car ce sont des

conséquences du traitement corticoïde au long cours, tandis que notre suivi se limite aux trois premiers mois.

Alors que la PIO moyenne initiale à J0 semble plus basse dans le groupe TA (en lien avec des uvéites plus inflammatoires), il semble qu'elle reste élevée plus longtemps au cours du suivi par rapport au groupe collyre. Cependant, cette différence n'est significative qu'à J7 et pas aux autres temps de suivi. Il y a très peu de patients sous traitement hypotonisant au cours des trois premiers mois de suivi, et ces patients sont déjà sous traitement à J0, quel que soit le groupe étudié. Nous ne pouvons donc pas conclure sur le risque d'hypertonie intra-oculaire dans les UAA après une injection sous conjonctivale de TA. Les résultats de notre étude concernant la PIO sont identiques à ceux de Bleriot et Al (30), qui étudiaient l'injection sous conjonctivale de TA dans les OM uvéitiques, avec pourtant une durée de suivi de 12 mois.

Dans la littérature, l'incidence d'HTIO nécessitant un traitement hypotonisant après un traitement par corticoïde local varie de 1.8% à 50% selon les études. Elle dépend du corticoïde injecté, de sa galénique, de la localisation de l'injection ainsi que du nombre d'injections réalisées. (25) L'HTIO est une complication survenant à moyen et long terme et le délai de 3 mois est probablement insuffisant pour l'évaluer dans notre étude, d'autant que l'HTIO semble apparaître chez les patients récidivants avec des traitements itératifs par corticoïde, quel que soit la voie d'administration. (25) Cependant, dans l'étude de Pieramici et Al (25), le délai d'apparition d'une HTIO après une injection sous conjonctivale de TA était de 7 à 9 semaines et durait en moyenne 3 mois. Kalina et Al (57) retrouvaient ce même délai moyen de 3 mois mais les HTIO pouvaient être observées jusqu'à 6 mois après l'injection. Finalement, ce

délai est très variable d'un patient à l'autre et certaines études ont observé un écart allant de 1 semaine à 10 mois après l'injection. (29)

De plus, nous remarquons que les 4 patients ayant un traitement hypotonisant dans le groupe TA sont déjà sous traitement à J0 et nous pouvons donc exclure toute responsabilité de l'injection sous conjonctivale étudiée. Ainsi, même s'il existe une tendance à une PIO plus élevée dans le groupe TA, elle n'aboutit pas au cours des 3 premiers mois qui suivent l'injection, à une HTIO nécessitant le recours à un traitement hypotonisant, ni à l'incrémentation d'un traitement préexistant.

L'injection sous conjonctivale de TA serait donc efficace dans le contexte d'une UAA avec facteurs de gravité mais au prix d'un risque d'élévation de la PIO (sans pour autant entraîner une HTIO ou une augmentation significative de la PIO chez tous les patients). Il serait intéressant de pouvoir réaliser une étude à plus long terme avec un plus grand effectif afin d'évaluer la proportion d'HTIO survenant dans le temps, en émettant l'hypothèse qu'il existe une augmentation de la PIO proportionnelle à la durée du suivi.

Dans la littérature, l'HTIO est une complication rare dans les suites d'une UAA en comparaison aux UA chroniques et aux uvéites postérieures, avec une fréquence estimée à 7% et une faible proportion de trabéculotomie pour glaucome (0.6%). (17). L'HTIO peut survenir par le biais de 3 mécanismes différents au cours de l'UAA :

- Par inflammation du trabéculum et des corps ciliaires
- Par formation de goniosynéchies responsables d'un obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse

- Sous l'effet des corticoïdes utilisés dans le traitement de l'inflammation oculaire

Ainsi, la survenue d'une HTIO au cours de l'évolution de l'UAA résulte d'une combinaison de mécanismes physiopathologiques et, dans tous les cas, ne saurait être résumée qu'à la seule iatrogénie.

Actuellement, les différents auteurs recommandent de limiter l'usage de l'injection sous conjonctivale de TA chez les patients à risque de développer une HTIO et/ou un glaucome cortico-induit, à savoir principalement les patients déjà atteints de glaucome à angle ouvert, ou qui présentent un antécédent familial de glaucome à angle ouvert. Ils recommandent également de limiter son usage chez les patients diabétiques, myopes forts et présentant des pathologies du tissu conjonctif. (29,32)

Par ailleurs, l'instillation préalable de corticoïdes topiques ne permet pas d'affirmer qu'un patient ne développera pas une HTIO cortico-induite et ne peut donc être utilisée comme un test préalable à l'injection sous conjonctivale de TA. (32) Il est recommandé par certains auteurs de surveiller étroitement la PIO des patients ayant reçu une injection sous conjonctivale de TA pendant les 6 premiers mois. (29)

Toutefois, l'avantage de l'injection sous conjonctivale de TA est la possibilité de réverser cet effet indésirable en retirant chirurgicalement la plaque de TA. En effet, 6 patients sur 7 dans l'étude de Kalina et Al, ont normalisé leur PIO une semaine après le retrait de la plaque, sans nécessiter de traitement médical ou chirurgical complémentaire. (57)

Dans l'étude de Tanner et Al (38), 2 patients initialement hypotones s'étaient compliqués d'HTIO secondairement ; l'inflammation marquée représentée par l'hypotonie pourrait aussi se traduire par un encombrement du trabéculum favorisant

les HTIO cortico-induites par la suite (21). Ainsi, le profil des patients hypotones est intéressant à étudier aussi bien pour évaluer le risque de complications postérieures que pour évaluer leur risque de développer une HTIO et un glaucome secondaire et ainsi mettre en rapport la balance bénéfique/risque de l'injection sous conjonctivale de TA chez ces patients.

Concernant la cataracte, nous avons choisi d'exclure les cataractes déjà présentes à J0 en considérant que ces cataractes n'étaient pas d'origine iatrogène. Comme pour la PIO, il s'agit d'un effet indésirable à long terme des corticoïdes, quel que soit leur voie d'administration, et il est donc logique de ne pas en voir apparaître dans notre étude dont le suivi se limite à 3 mois. Dans l'étude de Helm et Al (58), 36% des patients développaient une cataracte entre 10 mois et 4 ans après une injection sous-ténonienne de TA. Nous ne disposons pas d'étude concernant l'incidence des cataractes après une injection sous conjonctivale de TA.

Cependant, il existe ici un potentiel biais lié à l'exclusion des cataractes à J0, car il ne s'agissait pas d'une première poussée d'UAA pour tous les patients et nous ne pouvons donc pas totalement exclure une part iatrogène sur ces cataractes préexistantes à l'inclusion, quel que soit le groupe étudié. Dans la littérature, la fréquence de survenue de cataracte dans les suites d'une UAA est faible, estimée à 5% (alors qu'elle est estimée à 52% en cas d'UA chronique). (17) Cependant nous retrouvons des études avec des résultats un peu différents, notamment pour Tay Kearney et Al (24), puisqu'il existait 45% de cataracte et elles étaient associées à plus de complications. L'évolution de la cataracte dépend de l'âge du patient, du nombre d'injection ainsi que d'une part de susceptibilité individuelle, les hispaniques étant par exemple plus à risque que les caucasiens ou les afro-américains. (25) (45)

Enfin, comme pour l'HTIO, le mécanisme de formation de cataracte est mixte et fait également intervenir une part inflammatoire propre à l'uvéite. (59)

2.6. Evaluation du taux de récurrence

Il existe une tendance à moins de récurrence dans le groupe TA, sans que nous puissions mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes du fait du manque de puissance, mais l'intervalle de confiance est étroit. Cette tendance est identique quel que soit le statut HLA B27 des patients. En effet, nous avons réalisé une comparaison ajustée sur l'allèle HLA B27, en considérant que ces patients sont particulièrement à risque de récurrence, quel que soient les modalités de traitement (51 à 67% des patients avec UAA HLA B27+ associés à une SpA selon Sève et Al (3)) (8).

Les récurrences surviennent également plus tardivement dans le groupe TA. Dans la littérature, nous retrouvons un délai médian de récurrence de 14 mois chez les patients avec UAA HLA B27+ (sans considération pour le traitement) (24), tandis que chez nos patients traités par une injection sous conjonctivale de TA, le délai médian était de 36 mois. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ceci est dû à l'effet de rémanence des cristaux de TA dans la conjonctive jusqu'à 12 semaines (avec une variabilité inter-individuelle).(28) (35). Cependant aucun patient du groupe TA n'a récidivé avant 9 mois, ce qui signifie qu'il existe probablement un autre mécanisme biologique pour expliquer la moins grande fréquence et le délai plus tardif de récurrence dans ce groupe. Toutefois, parmi les patients considérés comme n'ayant pas récidivé, nous avons inclus les patients perdus de vue et il existe donc un biais des perdus de vue qui limite l'interprétation de ces résultats. Dans la littérature, la moyenne est de 2 récurrences d'UAA/ an avec une médiane allant de 0.6 à 3.3

épisodes/an ; Toutefois les récurrences restent imprévisibles et s'échelonnent sur quelques semaines à plusieurs années.

3. Intérêts, limites et biais de l'étude

Le but de cette étude était d'obtenir des données comparatives entre un traitement standard par collyre corticoïdes et un traitement par injection sous conjonctivale d'un corticoïde retard, l'acétonide de triamcinolone. La stratégie thérapeutique des UAA n'a jamais été validée par des essais cliniques et il s'agit d'un consensus d'expert basé sur l'empirisme. Si la stratégie thérapeutique par collyre corticoïde est internationalement admise (28), l'utilisation d'une injection sous conjonctivale de TA est beaucoup plus variable d'un centre à l'autre et il n'existe aucune donnée comparative ni aucun essai clinique étudiant l'efficacité et la tolérance de l'injection sous conjonctivale de TA dans cette indication. Seules quelques études rétrospectives sur l'efficacité de l'injection sous conjonctivale de TA en comparaison aux injections sous-ténoniennes et intravitréennes dans le traitement de l'OM inflammatoire ont été réalisées (10) (42) (30). Pourtant, jusqu'à 50% des UAA sont insuffisamment contrôlées par le traitement topique et vont nécessiter une incrémentation thérapeutique (51).

Si l'on considère globalement que les UAA ont un bon pronostic, elles peuvent altérer significativement la qualité de vie des patients par les séquelles qu'elles peuvent engendrer et par les récurrences, imprévisibles et nombreuses pour certains patients. L'injection sous conjonctivale de TA aurait donc un double intérêt, en agissant à la fois sur la phase aiguë, permettant la résolution de l'épisode inflammatoire lorsqu'il est sévère, et après cette phase, par son action retard jusqu'à 12 semaines, pour retarder les récurrences.

Dans les formes sévères unilatérales, l'injection sous conjonctivale a l'avantage d'éviter l'utilisation des corticoïdes systémiques dont les doses entraînent l'apparition d'effets indésirables systémiques non négligeables (ostéoporose, prise de poids, insuffisance surrénalienne à la décroissance) au contraire de l'injection, dont le passage systémique est limité par l'utilisation d'une dose plus faible tout en conservant une activité locale plus importante. (29) (10) (9) (37) (44)

De plus, l'utilisation d'une injection sous conjonctivale plutôt que péri-bulbaire ou sous-ténonienne permettrait d'obtenir plus rapidement des concentrations plus importantes de corticoïdes dans l'humeur aqueuse et le vitré par son passage translimbique (les autres voies péri-oculaires ayant un passage transcléral limité par la faible perméabilité de l'épithélium pigmentaire et le flux choroïdien s'y opposant), tout en ayant un passage systémique moins important. (28) (10) (41) (33) (30).

L'injection sous conjonctivale de TA permet d'obtenir des concentrations importantes de corticoïdes pendant plusieurs mois au sein du segment antérieur de l'œil, et une activité moins longue dans le vitré (29), elle serait donc parfaitement adaptée au traitement des UAA sévères.

Actuellement, il n'existe aucun consensus pour différencier les voies d'injection péri-oculaires, en particulier pour préférer la voie sous conjonctivale à la voie sous ténonienne, et aucune étude dans la littérature ne permet de les distinguer (29).

Toutefois les modalités de réalisation, de surveillance, ainsi que ses complications rares et peu graves, la font préférer à l'injection sous-ténonienne ou péri-bulbaire dans notre service. En consultation, l'injection peut être réalisée rapidement et simplement, avec peu de matériel et la plaque peut être surveillée et sa quantité peut être estimée tout au long du suivi. (41) (42)

Enfin, l'injection sous conjonctivale de TA a aussi un aspect pratique pour le patient : elle améliore la qualité de vie et favorise l'observance en limitant le nombre et la durée d'instillation de collyre. Ce dernier élément constitue parfois un frein majeur au traitement des UAA chez certains patients et l'inobservance peut être alors source de sous-traitement, avec l'apparition de complications (notamment d'œdème maculaire) et peut favoriser la chronicisation de l'UAA ; dans ce cas de figure, l'injection sous conjonctivale de TA peut alors s'avérer d'une grande aide. (13)

Cependant, la voie sous conjonctivale n'est pas un traitement local pur en comparaison au traitement topique par collyre, et malgré un plus faible passage systémique que la voie per os ou intraveineuse, des effets indésirables systémiques restent possibles et sont à considérer du fait de la durée de diffusion de TA qui est d'environ 3 mois. (60) Contrairement aux voies sous-ténonienne et péri-bulbaire, il est toutefois possible de retirer chirurgicalement la plaque de TA placée sous la conjonctive, et ainsi, l'effet est réversible à tout moment en cas de survenue d'effet indésirable aussi bien local que systémique. (42)

Cette étude permet donc d'envisager pour la première fois l'injection sous conjonctivale de TA comme un traitement de deuxième intention efficace et sûr, en cas d'UAA avec facteurs de gravité ou complications touchant le segment postérieur chez un certain nombre de patients sélectionnés. De manière plus globale, elle démontre l'intérêt de discuter d'une stratégie uniforme de traitement et de suivi de ces UAA non infectieuses qui sont relativement fréquentes dans le contexte des urgences ophtalmologiques.

Cependant, cette étude possède de nombreux biais. La première limite concerne le recrutement des patients qui a été limité par l'absence de base de données au sein

de notre service. Ainsi, nous n'avons pu récupérer que les dossiers de patients suivis en consultation par des ophtalmologistes référents en inflammation, et très peu de patients issus des urgences ophtalmologiques, qui constituent pourtant la principale « source » de données pour les UAA, qui est l'exemple même de l'urgence ophtalmologique. Cela a résulté en deux biais : un biais majeur par manque d'effectif et donc de puissance de l'étude, nous empêchant d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, et un biais de sélection de patients graves avec des séquelles, des complications postérieures et des récurrences justifiant leur suivi en consultation spécialisée.

La deuxième limite est liée au caractère rétrospectif de l'étude. De nombreuses données de suivi sont manquantes (en particulier les consultations à 1 mois et surtout 3 mois), les patients abandonnant souvent leur suivi une fois l'épisode aiguë passé ou poursuivant leur suivi chez l'ophtalmologiste référent au cabinet de ville. Ainsi les données à 3 mois concernent surtout des patients déjà connus dans le service pour de multiples récurrences ou des formes graves, et qui ne sont donc pas forcément représentatifs de la population générale des UAA.

Par ailleurs, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une partie des patients perdus de vue sont non ou seulement partiellement observants, en particulier pour la décroissance des collyres corticoïdes. Cette observation plaide là aussi en faveur d'une injection sous conjonctivale pour les patients à risque de non-observance ou de rupture de suivi et constituerait ainsi une 2^{ème} indication de choix. (29) Il faut toutefois garder à l'esprit que son effet retard ne permet pas le sevrage complet et immédiat du collyre corticoïde, qui reste nécessaire à la phase initiale, et la décroissance est plus ou moins rapide en fonction de l'évolution clinique.

Une étude de plus grande envergure, avec un nombre plus important de patient dans chaque groupe, réalisée de manière prospective afin d'obtenir un suivi rigoureux des deux groupes de traitement permettrait de confirmer les résultats préliminaires de cette étude. Il serait également intéressant d'y ajouter un questionnaire de qualité de vie pour évaluer le bénéfice direct sur la qualité de vie et l'observance des patients.

Cependant, il faut rappeler que l'UAA est une urgence ophtalmologique relativement fréquente, qui est souvent prise en charge par les ophtalmologistes de ville en 1^{ère} intention, et la non-disponibilité immédiate de TA peut en limiter son usage (il faudrait donner l'ordonnance au patient à l'avance). Ainsi, c'est un traitement pratiqué principalement en centre tertiaire, en l'occurrence au CHU de Lille dans notre région (certains patients suivis par leur ophtalmologiste de ville nous étaient adressés ponctuellement pour avis et réalisation de l'injection), et beaucoup moins fréquemment en cabinet de ville. Ceci peut donc constituer un frein à la généralisation de ce traitement.

4. Ouverture

Cette étude ouvre la voie à plusieurs autres études pour étayer nos hypothèses et confirmer ces premiers résultats.

Une étude prospective de plus grande puissance, incluant des patients en plus grand nombre et issus de centres secondaires et de cabinets de ville, nous permettrait de généraliser les résultats à une population de patients atteints d'UAA unilatérales ou à bascule, grâce à des études statistiques robustes. Le caractère prospectif de cette étude permettrait un suivi rigoureux, avec la mise en place d'un protocole standardisé de traitement et de suivi, identique pour tous les patients dans les deux

groupes de traitement. Le suivi serait effectué sur plusieurs années afin d'évaluer le risque de survenue d'HTIO, de glaucome et de cataracte.

Une 2^{ème} étude pourrait s'intéresser à la corrélation entre hypotonie et œdème maculaire chez les patients atteints d'UAA de type HLA B27+, en étudiant l'évolution de l'EMC par la réalisation d'un OCT systématique au cours du suivi. Cela permettrait dans un premier temps de savoir si l'hypotonie est un facteur prédictif d'OM dans cette pathologie. Puis, si cette condition est vérifiée, de réaliser dans un second temps, une étude permettant de définir un seuil de PIO en-dessous duquel le risque d'OM devient significatif et donc pourrait indiquer la réalisation d'une injection sous conjonctivale de TA.

Enfin, notre étude s'est essentiellement attachée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'injection sous conjonctivale de TA dans les formes sévères d'UAA en comparaison aux collyres corticoïdes, mais il serait intéressant d'inclure dans une étude de plus grande taille, un questionnaire de qualité de vie afin d'évaluer le gain de qualité de vie et l'amélioration de l'observance chez ces patients jeunes en pleine période d'activité professionnelle.

Enfin, la recherche avance et de nouvelles formes de délivrance des corticoïdes locaux sont en cours d'essai : il s'agit des corticoïdes transportés par des nanoparticules ou des micro-émulsions, qui permettront une délivrance topique, avec pour objectif d'avoir la même efficacité anti-inflammatoire que les traitements actuels, avec moins d'effets indésirables (17). Une forme de dexaméthasone emprisonnée dans des nanoparticules biodégradables a déjà fait l'objet d'un essai sur des rats atteints d'uvéite auto-immune expérimentale. L'acétonide de triamcinolone, emprisonnée dans des liposomes pégylés, a également été utilisée dans un même

modèle d'uvéite expérimentale sur des lapins. Ces deux formulations nouvelles sont délivrées sous forme d'injection sous conjonctivale, permettant une activité d'au moins 2 semaines, avec une efficacité sur la résolution de l'inflammation en comparaison à un groupe contrôle non traité et d'efficacité similaire à une injection sous conjonctivale ou un traitement par collyre de prednisolone. (9) (61) (62)

Conclusion

Il n'existe à ce jour, aucun consensus national ou international, ni aucune étude permettant de définir précisément les indications et la place de l'injection sous conjonctivale de TA dans le traitement de l'UAA. Or, c'est une stratégie thérapeutique intéressante que nous pratiquons couramment au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Lille.

Notre étude démontre son intérêt chez les patients présentant une UAA non infectieuse de forme sévère, compliquée d'une inflammation majeure caractérisée soit par la présence d'une membrane cyclitique, soit d'un hypopion, soit d'une hyalite et lorsqu'il existe un œdème maculaire ou un pseudo-œdème papillaire par rupture de barrière hémato-rétinienne. En effet, dans ces situations, le traitement par collyre corticoïde risque d'être insuffisant et d'aboutir à la chronicisation et aux complications postérieures. A 3 mois de suivi, le pronostic visuel et anatomique des patients injectés dans le cadre de ces formes sévères était le même que celui des patients avec une UAA non compliquée traités par collyre.

De plus, malgré le risque d'effets indésirables locaux plus importants décrits dans la littérature avec l'injection sous conjonctivale de TA, c'est un traitement bien toléré

dans cette indication, puisqu'il n'y a pas d'HTIO ni de cataracte induite dans notre étude, à 3 mois de suivi.

Références

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* sept 2005;140(3):509-16.
2. Brézin AP. Analyse générale des uvéites : Sémiologie et classification des uvéites. Les uvéites (Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie). Paris : Masson ; 2010. p.87-110.
3. Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine.* oct 2015;82(5):308-14.
4. Wakefield D, Chang JH, Amjadi S, Maconochie Z, Abu El-Asrar A, McCluskey P. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm.* avr 2011;19(2):139-44.
5. Chang JHM, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm.* déc 2002;10(4):263-79.
6. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Niccoli L. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl.* nov 2015;93:27-9.
7. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2006;20(3):487-505.
8. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Misericocchi E, Favalli EG. The Management of Acute Anterior Uveitis Complicating Spondyloarthritis: Present and Future. *BioMed Res Int.* 2018;2018:9460187.
9. Luo L, Yang J, Oh Y, Hartsock MJ, Xia S, Kim YC, et al. Controlled release of corticosteroid with biodegradable nanoparticles for treating experimental autoimmune uveitis. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 28 févr 2019;296:68-80.
10. Couret C, Poinas A, Volteau C, Riche VP, Le Lez ML, Errera MH, et al. Comparison of two techniques used in routine care for the treatment of inflammatory macular oedema, subconjunctival triamcinolone injection and intravitreal dexamethasone implant: medical and economic importance of this randomized controlled trial. *Trials.* 10 févr 2020;21:159.
11. Touhami S, Diwo E, Sève P, Trad S, Bielefeld P, Sène D, et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. *Expert Opin Biol Ther.* mai 2019;19(5):477-90.
12. Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, et al. Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study. *Medicine (Baltimore).* mars 2019;98(9):e14668.
13. Sheppard JD, Toyos MM, Kempen JH, Kaur P, Foster CS. Difluprednate 0.05% versus prednisolone acetate 1% for endogenous anterior uveitis: a phase III, multicenter, randomized study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 6 mai 2014;55(5):2993-3002.
14. Bachta A, Kisiel B, Tłustochowicz M, Raczkiewicz A, Rękas M, Tłustochowicz W. High Efficacy of Methotrexate in Patients with Recurrent Idiopathic Acute Anterior Uveitis: a Prospective Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* févr 2017;65(1):93-7.
15. Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20951733.

16. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Spondyloarthritis/HLA-B27-Associated Anterior Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 15 avr 2021;228:117-25.
17. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* déc 2017;31(6):846-62.
18. Careless DJ, Inman RD. Acute anterior uveitis: clinical and experimental aspects. *Semin Arthritis Rheum.* juin 1995;24(6):432-41.
19. Labalette M, Bahram S. Le complexe d'histocompatibilité majeur humain (HLA). Dans : Collège des enseignants d'immunologie. *Immunologie fondamentale et immunopathologie* : 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p.43-50.
20. Mitulescu TC, Trandafir M, Dimănescu MG, Ciuluvică RC, Popescu V, Predețeanu D, et al. Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis - is it the time for biologic therapy? *Romanian J Ophthalmol.* juin 2018;62(2):114-22.
21. Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A. Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* août 2017;25(4):569-76.
22. Balaskas K, Ballabeni P, Guex-Crosier Y. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis: evolution with time and association with severity of inflammatory activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 14 sept 2012;53(10):6171-7.
23. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701.
24. Tay-Kearney ML, Schwam BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, et al. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol.* janv 1996;121(1):47-56.
25. Castellarin A, Pieramici DJ. Anterior segment complications following periocular and intraocular injections. *Ophthalmol Clin N Am.* déc 2004;17(4):583-90, vii.
26. Kaplan DJ, Haskel JD, Kirby DJ, Bloom DA, Youm T. The Simplified Science of Corticosteroids for Clinicians. *JBJS Rev.* nov 2020;8(11):e2000038.
27. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 15 mars 2011;335(1):2-13.
28. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* sept 2004;12(3):169-92.
29. Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. Subconjunctival triamcinolone acetonide in the management of ocular inflammatory disease. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* août 2013;29(6):516-22.
30. Bleriot A, Couret C, Le Meur G, Lebranchu P, Weber M. [Safety and efficacy of subconjunctival triamcinolone injections in the management of uveitic macular edema: retrospective study of thirty-one cases]. *J Fr Ophtalmol.* oct 2014;37(8):599-604.
31. CT-13049_KENACORT_RETARD_PIS_RI_Avis2_CT13049.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13049_KENACORT_RETARD_PIS_RI_Avis2_CT13049.pdf

32. Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J, Peyman GA. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol.* oct 2007;52(5):503-22.
33. Turpin. Anti-inflammatoires en ophtalmologie : Quand ? Pour qui ? Comment ? [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/06/Turpin.pdf>
34. Dunne JA, Travers JP. Double-blind clinical trial of topical steroids in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol.* nov 1979;63(11):762-7.
35. F.Behar-Cohen. Modes de délivrance des principes actifs pour le segment postérieur de l'œil. Dans : C. Creuzot-Garchet et P.Massin. Œdème maculaire (Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie). Paris : Masson ; 2016. p.154-165.
36. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FP, Cohen AF, Lentjes EGWM, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology.* oct 2002;109(10):1887-91.
37. Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, Nussenblatt RB, Liesegang TL, Levy-Clarke GA, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology.* nov 2014;121(11):2275-86.
38. Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. *Eye Lond Engl.* 1998;12 (Pt 4):679-85.
39. Riordan-Eva P, Lightman S. Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis. *Eye Lond Engl.* 1994;8 (Pt 1):66-9.
40. Fogla R, Rao SK, Biswas J. Avoiding conjunctival necrosis after periocular depot corticosteroid injection. *J Cataract Refract Surg.* févr 2000;26(2):163-4.
41. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol.* août 1999;128(2):192-7.
42. Carbonnière C, Couret C, Blériot A, Lebreton O, Massé H, Le Meur G, et al. [Treatment of macular edema: Comparison of efficacy and tolerability of subconjunctival triamcinolone injections, sub-tenon's triamcinolone injections and intravitreal dexamethasone implant]. *J Fr Ophtalmol.* mars 2017;40(3):177-86.
43. 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.
44. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* août 2004;218(4):223-36.
45. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol.* oct 1986;31(2):102-10.
46. 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. *Am J Ophthalmol.* oct 2000;130(4):492-513.
47. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* juin 2015;34(6):999-1002.

48. Mitulescu TC, Popescu C, Naie A, Predețeanu D, Popescu V, Alexandrescu C, et al. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis. *J Med Life*. sept 2015;8(3):319-25.
49. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. janv 2000;59(1):67-70.
50. Vergot K, Pockar S, Umek L, Vidovic Valentincic N. Clinical Features of Acute Anterior Uveitis with Complicated Course in a Slovenian Patient Population. *J Ophthalmol*. 2020;2020:6079146.
51. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. déc 2002;109(12):2342-6.
52. Dodds EM, Lowder CY, Meisler DM. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics. *Ocul Immunol Inflamm*. juin 1999;7(2):85-92.
53. Castellano CG, Stinnett SS, Mettu PS, McCallum RM, Jaffe GJ. Retinal thickening in iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. sept 2009;148(3):341-9.
54. Salek SS, Leder HA, Butler NJ, Gan TJ, Dunn JP, Thorne JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for control of intraocular inflammation associated with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. août 2013;21(4):257-63.
55. Leder HA, Jabs DA, Galor A, Dunn JP, Thorne JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. sept 2011;152(3):441-448.e2.
56. van der Veer EG, Keunen JE, Rothova A. Severe HLA B27-associated uveitis complicated by hypotony, serous retinal detachment, and ciliochoroidal effusion. *Ocul Immunol Inflamm*. févr 2014;22(1):23-6.
57. Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 1995;113(7):867-9.
58. Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*. juill 1995;120(1):55-64.
59. Herschler J. Increased intraocular pressure induced by repository corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. juill 1976;82(1):90-3.
60. Couret C, Poinas A, Volteau C, Riche VP, Le Lez ML, Errera MH, et al. Comparison of two techniques used in routine care for the treatment of inflammatory macular oedema, subconjunctival triamcinolone injection and intravitreal dexamethasone implant: medical and economic importance of this randomized controlled trial. *Trials*. 10 févr 2020;21(1):159.
61. Wong CW, Czarny B, Metselaar JM, Ho C, Ng SR, Barathi AV, et al. Evaluation of subconjunctival liposomal steroids for the treatment of experimental uveitis. *Sci Rep*. 26 avr 2018;8(1):6604.
62. Mahran A, Ismail S, Allam AA. Development of Triamcinolone Acetonide-Loaded Microemulsion as a Prospective Ophthalmic Delivery System for Treatment of Uveitis: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 25 mars 2021;13(4):444.

AUTEUR : Nom : DESMAREST

Prénom : Amandine

Date de soutenance : 24 juin 2022

Titre de la thèse : Uvéites antérieures aiguës non infectieuses : Analyse des cas traités par collyre corticoïde ou par injection sous conjonctivale d'acétonide de triamcinolone

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES : Ophtalmologie

Mots-clés : Inflammation, uvéite antérieure aiguë, acétonide de triamcinolone, injection sous conjonctivale

Résumé :

Contexte : Le traitement de l'uvéite antérieure aiguë (UAA) admis internationalement est basé sur un consensus d'expert et repose essentiellement sur des corticoïdes en collyre à dose décroissante. Pour les formes sévères, certains auteurs dans la littérature recommandent la réalisation d'une injection péri-oculaire de corticoïdes, sans qu'il n'existe d'étude concernant le type de corticoïde et la voie péri-oculaire à privilégier. Le but de notre étude était d'évaluer l'indication, l'efficacité et la tolérance sur un délai de 3 mois, des injections sous conjonctivales d'acétonide de triamcinolone (TA) en comparaison des traitements par collyre corticoïdes dans une cohorte d'UAA non infectieuses et non granulomateuses.

Matériel et Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective menée au CHU de Lille et CH de Roubaix entre juin 2005 et novembre 2021. Nous avons récupéré les données de 76 yeux de 61 patients que nous avons divisé en deux groupes de traitement. Nous avons recueilli et étudié les différences de caractéristiques cliniques initiales, puis nous avons comparé l'évolution clinique dans chaque groupe sur ces caractéristiques pendant 3 mois. Nous avons également évalué le nombre et le délai de récurrence dans les deux groupes.

Résultats : A J0, il y avait un tyndall plus important, plus de hyalite, d'hypopion, de membrane cyclitique, avec une acuité visuelle plus basse et une épaisseur maculaire centrale plus élevée, sans œdème maculaire (OM) dans le groupe TA par rapport au groupe collyre. Au cours du suivi, il n'y avait pas plus de hyalite, de membrane cyclitique, d'hypopion, d'OM ou de pseudo-œdème papillaire dans l'un des deux groupes. Le tyndall et les synéchies étaient significativement plus importants dans le groupe TA jusqu'à J7. Il n'y avait pas de différence significative d'acuité visuelle et il n'y avait pas d'augmentation significative de la PIO > 10 mmHg ou d'HTIO, et aucune cataracte n'apparaissait au cours du suivi dans les deux groupes.

Conclusion : Les patients présentant une UAA unilatérale ou à bascule, avec des critères de sévérité (hyalite, membrane cyclitique, hypopion, OM) étaient candidats à une injection sous conjonctivale de TA. A 3 mois de suivi, l'UAA était totalement résolutive avec un pronostic fonctionnel final excellent et identique à celui des patients du groupe collyre qui ne présentaient pas de facteur de gravité, avec une bonne tolérance et l'absence d'effet indésirable. Il y avait une tendance à moins de récurrence et de survenue plus tardive après une injection sous conjonctivale de TA.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Docteur Julien BOULEAU et Madame le Docteur Meryem-Maud FARHAT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

