UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Efficacité des biothérapies dans les uvéites des arthrites juvéniles idiopathiques : étude rétrospective de vraie vie menée au CHU de Lille

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2024
à 14h au pôle Formation

Par Solène EBRARD-VERDONCK

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :
Madame le Docteur Héloïse REUMAUX
Madame le Docteur Adèle MEKERKE

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Avertissement

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

Sigles

AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
ACR	*American College of Rheumatology*
ADA	Adalimumab
AHA	Anticorps Anti-Histones
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AJI	Arthrite Juvénile Idiopathique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CCP	Peptides Cycliques Citrullinés
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRP	*C-Reactive Protein*
DMARD	*Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs*
DS	Déviation Standard
ECR	Épaisseur Centrale Rétinienne
FR	Facteur Rhumatoïde
FS-AJI	Forme Systémique d'Arthrite Juvénile Idiopathique
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	*Human Leucocyte Antigen*
HTIO	Hypertonie Intraoculaire
ILAR	*International League of Associations for Rheumatology*
IQR	*InterQuartile Range*
IUSG	*International Uveitis Study Group*
KB	Kératopathie en Bandelette
LFM	*Laser Flare Meter*
MTX	Méthotrexate

OCT	*Optical Coherence Tomography*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRC	Précipités Rétro-Cornéens
PRINTO	*Pediatric Rheumatology International Trial Organization*
SHARE	*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*
SIC	Synéchies Irido-Cristalliniennes
SUN	*Standardization of Uveitis Nomenclature*
UCNI	Uvéite Chronique Non Infectieuse
VS	Vitesse de Sédimentation

Sommaire

Avertissement 2
Sigles 3
Sommaire 5
Introduction 8
1 Généralités sur les uvéites 8
1.1 Définition des uvéites : classification anatomique et chronologique 8
1.2 Classification de l'activité de l'uvéite 11
1.3 Données épidémiologiques 14
2 Uvéites pédiatriques 15
3 Arthrites juvéniles idiopathiques 17
3.1 Définition 17
3.2 Épidémiologie et classification 18
3.3 Physiopathologie 19
3.4 Facteurs de risque 21
3.5 Atteinte ophtalmologique des AJI 22
3.5.1 Épidémiologie de l'uvéite des AJI 22
3.5.2 Description et diagnostic de l'uvéite des AJI 22
3.5.3 Complications 24
3.5.4 Pronostic des uvéites 27
3.5.5 Suivi des uvéites 27
3.6 Diagnostic 28
3.7 Diagnostics différentiels 29
4 Principes thérapeutiques 29
4.1 Objectifs 29
4.2 Traitements médicamenteux 30
4.2.1 Première ligne : corticothérapie 30
4.2.2 Deuxième ligne : immunosuppresseurs et immunomodulateurs 36
4.2.3 Deuxième ou troisième ligne : biothérapies 38
4.3 Stratégie thérapeutique 47
4.3.1 Fenêtre d'opportunité 47
4.3.2 Place des biothérapies 47
4.3.3 Escalade thérapeutique 48

4.3.4 Algorithme thérapeutique des différentes formes d'AJI 51
4.3.5 Dégression ou arrêt du traitement médical 51
5 Objectif 52
Matériel et méthodes 53
1 Design de l'étude et données patients 53
2 Critères de jugement 55
3 Analyses statistiques 57
Résultats 58
1 Flow chart 58
2 Caractéristiques de la population à l'inclusion 59
3 Caractéristiques inflammatoires et complications présentes lors de l'introduction de la biothérapie 62
3.1 Caractéristiques inflammatoires à M0 62
3.2 Complications présentes à M0 63
4 Évolution des paramètres inflammatoires au cours du suivi 64
4.1 Comparaison M0 – M3 64
4.2 Quiescence 66
4.3 Épaisseur centrale rétinienne (ECR) 68
4.4 Dose de corticothérapie topique 69
4.5 Dose de corticothérapie générale 71
5 Évolution de l'acuité visuelle au cours du suivi 72
6 Évolution des complications au cours du suivi 74
Discussion 76
1 Discussion des résultats 76
1.1 Maîtrise de l'inflammation 76
1.2 Épargne cortisonique 77
1.3 Survenue de complications 78
2 Discussion de la méthode 79
2.1 Caractéristiques des patients inclus 79
2.2 Combinaison méthotrexate et biothérapie ou biothérapie seule 80
2.2.1 Traitement combiné 80
2.2.2 Controversions du méthotrexate 81
2.2.3 Adalimumab en monothérapie 81
2.2.4 Bénéfices du traitement combiné sur l'immunisation 82
2.2.5 Autres biothérapies 83

2.3 Limites 84
3 Perspectives 86
Conclusion 88
Liste des tables 89
Liste des figures 90
Références 91

Introduction

1 Généralités sur les uvéites

1.1 Définition des uvéites : classification anatomique et chronologique

L'uvéite correspond à une inflammation primitive de la tunique intermédiaire de l'œil appelée l'uvée. Cette portion de l'œil comprend l'iris, les corps ciliaires et la choroïde.

Les recommandations du groupe de travail sur la terminologie de l'uvéite (*Standardization of Uveitis Nomenclature* ou SUN) approuvées par l'*International Uveitis Study Group* (IUSG) catégorisent les uvéites, tout d'abord, sur des critères anatomiques (Table 1, Figure 1 et Figure 2) [1]:

- L'uvéite antérieure (aussi appelée iridocyclite) : caractérisée par l'inflammation de l'iris et des corps ciliaires ;
- L'uvéite intermédiaire : caractérisée par la présence de cellules dans un vitré antérieur ou périphérique, avec ou sans condensations cellulaires (« œufs de fourmis »). La pars planite désigne des exsudats blanchâtres (« banquise ») au niveau de la pars plana ;
- L'uvéite postérieure : caractérisée par l'inflammation de la rétine, de la choroïde, des vaisseaux rétiniens et/ou du vitré postérieur ;
- La panuvéite : toutes les structures uvéales sont impliquées.

Table 1 - Classification anatomique des uvéites (d'après Jabs et al. [1])

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

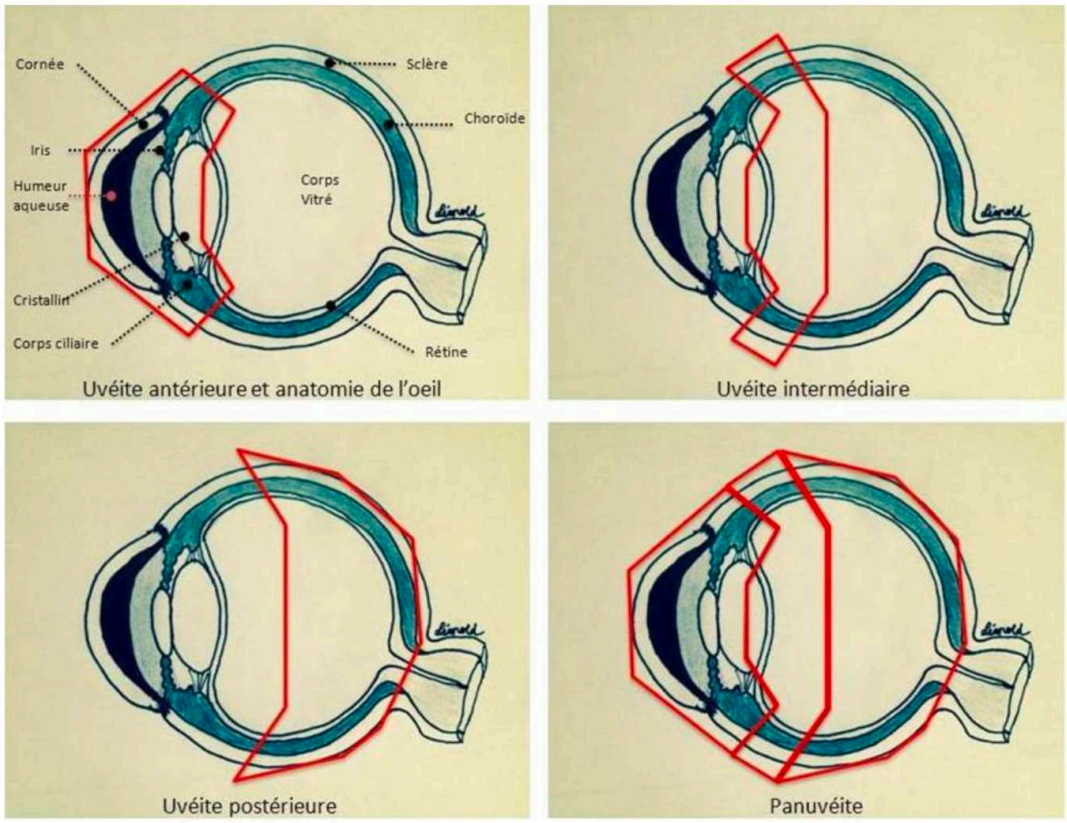


Figure 1 - Représentation schématique des uvéites en fonction de leur localisation (d'après Sève et al. [2])

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

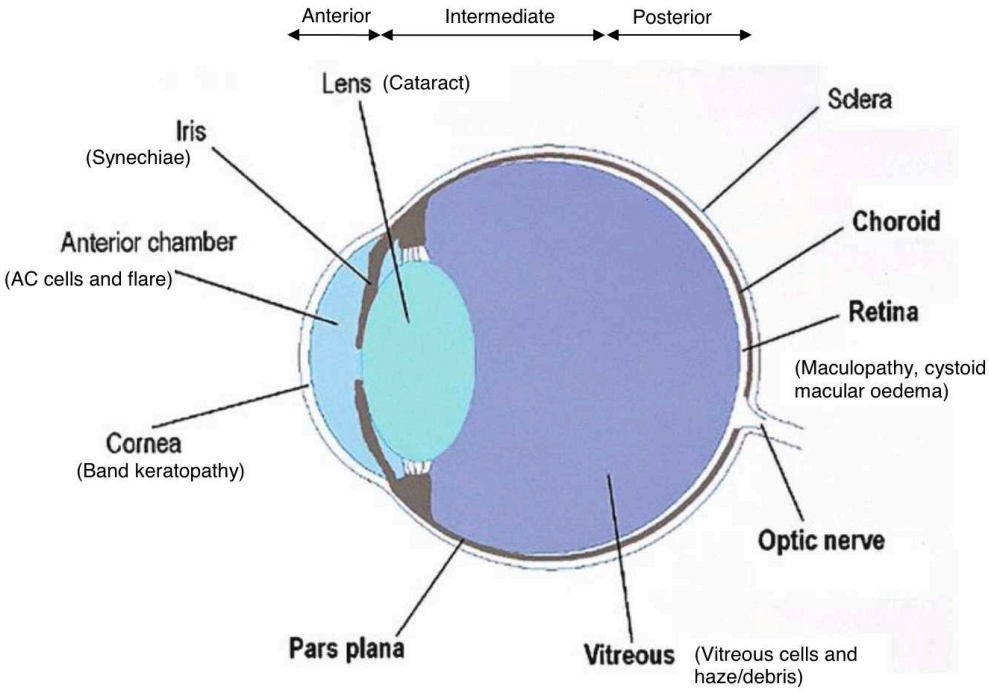


Figure 2 - Coupe transversale de l'œil montrant les zones touchées par l'uvéite antérieure, intermédiaire et postérieure et les complications potentielles (entre parenthèses) [3]

Une classification clinique IUSG fondée sur l'étiologie est également utilisée :

- Infectieux : bactérien, viral, fongique, parasitaire, autres ;
- Non infectieux : avec ou sans pathologie systémique associée ;
- Pseudo-uvéite (syndrome de mascarade) : néoplasique et non néoplasique.

Le groupe de travail SUN a intégré les caractéristiques chronologiques de l'inflammation (Table 2) :

- Mode d'installation : brutal ou progressif ;
- Durée : limitée (≤ 3 mois) ou persistante (> 3 mois) ;

- Évolution clinique : aiguë (d'apparition brutale et de durée limitée), récurrente (épisodes répétés séparés par des intervalles sains) ou chronique (persistante, avec rechute moins de 3 mois après l'arrêt du traitement). La rémission est définie comme l'inactivité (pas de cellules visibles) pendant 3 mois ou plus.

Table 2 - Classification des modes évolutifs des uvéites (d'après Jabs et al. [1])

Catégorie	Descriptif	Remarque
Début	Soudain	
	Insidieux	
Durée	Limitée	Durée inférieure ou égale à 3 mois
	Persistante	Durée supérieure à 3 mois
Mode évolutif	Aigu	Episode de début soudain et de durée limitée
	Récidivant	Episodes 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

1.2 Classification de l'activité de l'uvéite

Une description du degré d'inflammation intraoculaire peut être réalisée par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, microscope binoculaire permettant de voir de façon détaillée les différents éléments du segment antérieur. Son système d'éclairage constitué d'une fente permet d'effectuer une coupe optique des différentes structures du segment antérieur. L'inflammation est évaluée au niveau de la chambre antérieure grâce au tyndall cellulaire et au flare ou tyndall protéique, et au niveau du vitré par l'échelle du flou vitréen.

À la lampe à fente, il est possible de quantifier de façon semi-quantitative les cellules inflammatoires visibles au niveau de l'humeur aqueuse en chambre antérieure.

Le tyndall cellulaire correspond au décompte des cellules en suspension dans l'humeur aqueuse dans un faisceau lumineux de 1 x 1 mm à 45° (Table 3).

Table 3 - Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure (d'après Jabs et al. [1])

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

Le flare, ou tyndall protéique, correspond à une évaluation des débris cellulaires et protéiques de l'humeur aqueuse dans un faisceau lumineux identique à celui de l'évaluation du tyndall cellulaire. Il se traduit par la visibilité anormale du faisceau lumineux de la lampe à fente, rendant les détails de l'iris et du cristallin moins discernables (Table 4).

Table 4 - Quantification du flare (ou "tyndall protéique") en chambre antérieure (d'après Jabs et al. [1])

Grade	Description
0	Absent
1+	Discret
2+	Modéré (détails de l'iris et du cristallin clairement visibles)
3+	Marqué (détails de l'iris et du cristallin flous)
4+	Intense (humeur aqueuse fibrineuse ou « plastique »)

Il existe un tyndallomètre automatisé qui permet de compter les cellules en chambre antérieure. Le *laser flare meter* (LFM) est un équipement qui permet de quantifier l'inflammation protéique en chambre antérieure de manière plus fiable et reproductible, en photon/ms.

L'évaluation de l'inflammation intra-vitréenne repose sur les mêmes principes de détection des dépôts protéiques et cellulaires. Elle s'effectue également en lampe à fente, après dilatation. Cependant, la quantification au niveau du vitré est plus délicate car la visualisation du vitré moyen et postérieur peut être gênée par une réaction inflammatoire importante dans la chambre antérieure. L'équipe de travail du SUN n'a pas défini d'échelle d'évaluation de l'inflammation intra-vitréenne. L'échelle la plus utilisée actuellement est celle du flou vitréen (Table 5), élaborée par Nussenblatt, évaluant à la fois les débris cellulaires et protéiques.

Table 5 - Échelle de flou vitréen

Grade	Description
0	Vitré clair
1+	Présence de cellules ne gênant pas la visualisation des détails rétiniens
2+	Détails rétiniens mal visibles
3+	Fond d'œil mal visible excepté les gros vaisseaux
4+	Opacités vitréennes denses. Fond d'œil non visible

Ces différents éléments sémiologiques ont ainsi permis de déterminer l'activité de l'uvéite en fonction de l'évolution de l'inflammation intraoculaire au cours du temps. Ces critères uniformisés proposés par le SUN ont pour finalité d'homogénéiser les définitions d'amélioration ou d'aggravation dans les études (Table 6).

Ainsi, une aggravation de l'uvéite correspond à une augmentation de deux niveaux de degré d'inflammation de l'humeur aqueuse ou du vitré, ou d'une augmentation du degré 3+ au degré maximal 4+.

Une amélioration de l'uvéite se définie, à l'inverse, comme une diminution de deux niveaux de degré d'inflammation de l'humeur aqueuse ou du vitré, ou d'une diminution du degré 1+ à 0.

Une uvéite inactive équivaut à l'absence d'activité inflammatoire avec un grade de tyndall et d'échelle du flou vitréen évalués à 0.

Enfin, une rémission clinique correspond à la situation d'inactivité inflammatoire depuis plus de 3 mois après arrêt du traitement [1].

Table 6 - Classification de l'activité de l'uvéite (d'après Jabs et al. [1])

Type	Définition
Inactive	Absence de cellule (grade 0 en chambre antérieure)
Aggravation	Augmentation de 2 niveaux de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, haze vitréen) ou passage du grade 3+ au grade 4+
Amélioration	Diminution de 2 niveaux de l'inflammation (cellules en chambre antérieure, haze vitréen) ou diminution jusqu'au grade 0
Rémission	Maladie inactive depuis 3 mois ou plus, après arrêt de tout traitement de la maladie oculaire

1.3 Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sur les uvéites sont dépendantes de nombreux éléments : difficulté de nomenclature, variabilité géographique et hétérogénéité des populations comparées. Ces données sont plutôt récentes, depuis leur standardisation par la SUN en 2005 [1]. Les chiffres d'incidence et de prévalence diffèrent grandement selon les régions du monde. Les étiologies infectieuses dominent largement dans les pays en développement comme l'Inde et de nombreux pays d'Afrique alors que les pathologies inflammatoires et infectieuses se partagent les cas d'uvéite dans les pays plus développés comme la France ou les Etats-Unis.

L’incidence des uvéites est de 17 à 52 pour 100 000 et leur prévalence de 38 à 284 pour 100 000 [4]. La plus grande étude épidémiologique permettant d’estimer la prévalence des uvéites est américaine, à partir des données issues d’une base administrative [5]. Sur les 4 millions d’individus étudiés, on rapporte une prévalence de 133 pour 100 000 incluant une majorité d’uvéites non-infectieuses (90,7%) et d’uvéites antérieures (80%).

Les uvéites seraient à l’origine de 5 % des cas de cécité légale, définie selon l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une acuité visuelle du meilleur œil ≤ 1/20.

2 Uvéites pédiatriques

Bien que relativement rare dans la population pédiatrique générale, l'uvéite représente une cause significative de morbidité oculaire chez les enfants, pouvant entraîner des complications graves et une perte de vision si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps. L’uvéite est la première cause de cécité acquise de l’enfant.

Les uvéites pédiatriques représentent 5 à 10 % de toutes les uvéites [6,7]. Les variations dans la présentation clinique, les difficultés pour réaliser un examen ophtalmologique complet, le retard diagnostique, le retentissement important de l'inflammation sur la qualité de vie, les options de gestion limitées et le fort risque d'amblyopie sont les principaux défis dans la prise en charge de cette pathologie.

Chez l'enfant, l’incidence des uvéites est de 4,3 pour 100 000 et la prévalence de 27,9 pour 100 000. Elles sont souvent associées à des maladies chroniques. Les uvéites non infectieuses représentent 69-95% des uvéites de l'enfant ; 41 à 47% de celles-ci sont liées à l'AJI et 28 à 51% sont idiopathiques.

L'uvéite pédiatrique est souvent sous-diagnostiquée en raison de la nature parfois asymptomatique de la maladie. En effet, l'uvéite chez l'enfant est très souvent « silencieuse », se développant de manière insidieuse sans que l'enfant ne manifeste aucune plainte, ni que les parents ne soient alertés par un aspect extérieur anormal. Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, comprennent une perte de vision, une hyperhémie, une leucocorie ou encore un strabisme.

Bien que souvent idiopathique (60 % des cas), l'uvéite pédiatrique peut être associée à des étiologies auto-immunes très spécifiques de l'enfant, comme l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), les spondylarthropathies juvéniles, ou à des maladies inflammatoires présentes aussi bien chez l'adulte comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada et l'ophtalmie sympathique.

Les enfants sont particulièrement à risque de complications secondaires liées à une uvéite antérieure, comme les synéchies antérieures et postérieures, la cataracte, l'hypertonie oculaire et la neuropathie optique, la kératopathie en bandelette, l'œdème maculaire cystoïde, l'œdème papillaire et d'autres complications secondaires à une intervention chirurgicale. La vigilance doit être particulièrement renforcée chez le petit enfant en raison du risque très élevé et irréversible d'amblyopie.

Les uvéites antérieures représentent près de la moitié des uvéites pédiatriques (42 %). Les principales étiologies rapportées sont l'AJI, les spondylarthropathies juvéniles, la sarcoïdose, les uvéites herpétiques pour les causes infectieuses, le Vogt-Koyanagi-Harada, l'ophtalmie sympathique.

Il est donc très important d'effectuer des examens ophtalmologiques réguliers en cas de maladie inflammatoire systémique pouvant avoir un retentissement oculaire afin de ne pas méconnaître l'inflammation qui risquerait d'aboutir à une amblyopie définitive en cas d'absence ou de retard de prise en charge.

3 Arthrites juvéniles idiopathiques

3.1 Définition

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI), anciennement appelée arthrite chronique juvénile, est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent de l'enfant. Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) représentent un ensemble hétérogène de maladies avec une arthrite d'étiologie inconnue. L'AJI est définie comme un groupe d'arthrites idiopathiques, avec une atteinte d'au moins trois articulations, survenant avant l'âge de 16 ans (pic entre 6 mois et 4 ans) et persistant pendant au moins 6 semaines [8].

Le diagnostic n'est confirmé selon la définition actuelle qu'après au moins 6 semaines d'évolution. Pour la forme systémique, le diagnostic doit être évoqué après 2 semaines d'évolution.

À côté de l'atteinte articulaire inflammatoire (arthrite), certains patients vont présenter d'autres symptômes, non exceptionnellement inauguraux :

- soit des signes systémiques (fièvre, éruptions, arthromyalgies, hépatosplénomégalie) ;
- soit une atteinte inflammatoire des insertions tendineuses (enthésites), des rachialgies inflammatoires et une uvéite à œil rouge ;
- soit une uvéite à œil blanc de découverte fortuite.

Certaines de ces manifestations peuvent survenir de manière retardée.

3.2 Épidémiologie et classification

La prévalence des AJI en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150 pour 100 000 enfants. Elle touche environ 70 000 enfants aux États-Unis. En France, on estime la prévalence aux alentours de 5 000 patients.

Selon la classification de l'*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) sont classées en 7 entités cliniques en fonction du nombre d'articulations atteintes au cours des 6 premiers mois.

Celles-ci comprennent :

- la forme systémique d'AJI (FS-AJI), dite maladie de Still (4-17 % des cas) ;
- la forme oligoarticulaire (27-56 % des cas) ;
- la forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR) dite séronégative (11-28 %) ;
- l'AJI associée aux enthésopathies (3-11 %) ;
- l'AJI associée au psoriasis (2-11 %) ;
- l'AJI polyarticulaire avec FR (polyarthrite rhumatoïde juvénile) (2-7 %) ;
- et les arthrites inclassables.

Une nouvelle classification en cours de validation par le *Pediatric Rheumatology International Trial Organization* (PRINTO) propose de simplifier avec seulement 5 entités :

- la FS-AJI, pour laquelle un diagnostic présomptif pourrait être porté plus précocement, dès 2 semaines d'évolution, et même en l'absence d'arthrite ;
- les oligo et polyarthrites de début précoce (< 6 ans) avec anticorps anti-nucléaires ;

- les polyarthrites avec FR et/ou anticorps anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés) ;
- les enthésites en rapport avec une AJI/spondylarthropathies juvéniles ;
- les AJI indifférenciées pour toutes les autres AJI.

L'AJI est la cause la plus fréquente d'uvéite chez l'enfant puisqu'elle représente presque un tiers des cas d'uvéite (30% des cas) [9]. C'est également une cause majeure de déficience visuelle acquise dans l'enfance.

La prévalence des uvéites associées à l'AJI varie de 11,6 à 30 % bien qu'elle semble en baisse au cours de cette dernière décennie avec l'avènement des traitements biologiques.

L'uvéite dans le cadre de l'AJI est plus fréquente en Europe (14 %), en Amérique du Nord (11 %) et au Moyen-Orient (12 %) qu'en Asie de l'Est (7 %) et en Océanie (3 %) [10].

3.3 Physiopathologie

La cause de la maladie est de nature auto-immune, avec la participation prédominante des cellules T CD4+. Cependant, les mécanismes pathogènes sous-jacents demeurent flous, en particulier en ce qui concerne l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux.

La plupart des gènes associés à cette maladie se situent dans la région de l'antigène leucocytaire humain (*human leucocyte antigen* [HLA]), et cette association renforce la théorie de la maladie auto-immune. Plusieurs études discutent actuellement la prédisposition génétique des uvéites au cours des AJI. Des associations entre les sous-types HLA et le risque de développer une uvéite sont recherchées. Chez les

patients avec une forme oligoarticulaire, une uvéite antérieure chronique a été associée aux allèles HLA-DR5 et HLA-DRB1*1104. La combinaison des allèles HLA-DRB1*1104 et HLA-DPB1*0201 prédispose à un risque 7,7 fois plus élevé d'uvéite chronique. HLA-B27 confère un risque accru d'uvéite antérieure aiguë. HLA-DR1 est le seul allèle HLA ayant démontré une protection contre l'uvéite antérieure chronique associée à l'AJI. Il existe néanmoins un caractère temporel à ces associations. Un allèle peut ainsi tour à tour permettre une protection ou une sensibilisation à l'AJI selon l'âge.

D’autres études ont également identifié les anticorps anti-histones (AHA) à titre supérieur à 15 U/mL comme facteur prédictif significatif d’uvéite chez les filles [11].

Au niveau cellulaire, les lymphocytes T et B sont impliqués et produisent une réponse immunitaire dirigée contre des antigènes intra-oculaires tels que l'arrestine S, également appelée antigène rétinal S, le *retinol-binding protein* 3 et des protéines apparentées à la tyrosinase. Les biopsies oculaires retrouvent une prédominance de lymphocytes CD4+ plutôt que de CD8+, ainsi que des niveaux variables de lymphocytes B CD20+ [12]. Ces lymphocytes T CD4+ contiennent des cellules Th1 pro-inflammatoires (avec production d'interféron gamma) ainsi que des cellules Th17 (production d'interleukine 17), régulées par les lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4+, CD25+, FoxP3+ naturels et induits. Il y aurait donc probablement une perte de l'homéostasie entre ces différentes lignées cellulaires conduisant à une intolérance à certains « auto-antigènes ».

3.4 Facteurs de risque

L'AJI est plus fréquente chez la fille (ratio garçon/fille = 2/3). Les filles ont également 5 fois plus de risque d'avoir une évolution plus longue. Les risques de développer des manifestations oculaires sont relativement plus fréquents chez les filles.

Les principaux facteurs de risque pour le développement d'une uvéite chez les patients atteints d'AJI sont :

- le sexe féminin,
- la présence d'anticorps antinucléaires (AAN, ou *antinuclear antibody* [ANA]),
- la forme oligoarticulaire,
- l'absence de facteur rhumatoïde,
- et l'apparition précoce (moins de 6 ans) d'une arthrite [13].

Ces facteurs permettent de définir un rythme de surveillance adapté. Des recommandations sur le rythme de suivi établies en 2017 par la Haute Autorité de Santé (HAS) sont décrites dans le tableau suivant (Table 7).

Table 7 - Recommandations de la HAS sur le rythme du suivi des uvéites associées aux AJI

	Âge au diagnostic ≤ 6 ans	**Âge au diagnostic > 6 ans**
Forme oligoarticulaire		
AAN+	3 mois	6 mois
AAN-	6 mois	6 mois
Forme polyarticulaire FR-		
AAN+	3 mois	3 mois
AAN-	6 mois	6 mois
AJI associée au psoriasis	6 mois	6 mois
Forme systémique, forme polyarticulaire FR+, AJI associée aux enthésopathies	12 mois	12 mois

3.5 Atteinte ophtalmologique des AJI

3.5.1 Épidémiologie de l'uvéite des AJI

L'inflammation intra-oculaire est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de l'AJI [14]. La survenue d'une uvéite torpide est en effet l'une des complications les plus redoutables de l'AJI. Elle peut précéder le diagnostic d'arthrite juvénile dans 3 à 7% des cas. La fréquence de survenue des uvéites varie de 10 à 30% suivant les études [15] et concerne surtout, pour la forme insidieuse, les formes oligoarticulaires, ou polyarticulaires de la petite fille de moins de 6 ans, associées à la présence fréquente d'AAN.

Chez 10 % des enfants, l'uvéite est déjà présente au moment du diagnostic, et pour 20 %, l'inflammation oculaire surviendra au cours du suivi. L'uvéite apparaît en moyenne à l'âge de 4 ans, et dans 90 % des cas dans les 4 ans qui suivent le début des manifestations articulaires. L'atteinte peut être bilatérale d'emblée ou le devenir dans 70 à 80% des cas.

3.5.2 Description et diagnostic de l'uvéite des AJI

L'uvéite peut être responsable d'une morbidité oculaire importante, notamment d'une cécité définitive, en l'absence de dépistage précoce et de traitement approprié. Elle évolue le plus souvent à bas bruit, sur un œil blanc et indolore, entraînant peu ou pas de plaintes fonctionnelles de la part des enfants. Ce n'est qu'en cas d'inflammation majeure que l'enfant présentera une rougeur oculaire qui pourrait alerter les parents. L'atteinte est le plus souvent bilatérale, mais pas toujours, et il peut y avoir une certaine asymétrie dans le degré d'inflammation.

Le plus souvent, elle ne peut donc être diagnostiquée que par un examen systématique à la lampe à fente, au diagnostic puis de façon régulière lors du suivi.

L'atteinte observée comporte majoritairement une uvéite antérieure, synéchiante, le plus souvent chronique ou aiguë récidivante.

Les précipités rétro-cornéens (PRC) sont fins le plus souvent (Figure 3). Des précipités granulomateux en graisse de mouton sont parfois observés (Figure 4), sans remettre en cause le diagnostic, en particulier chez les patients mélanodermes [16].

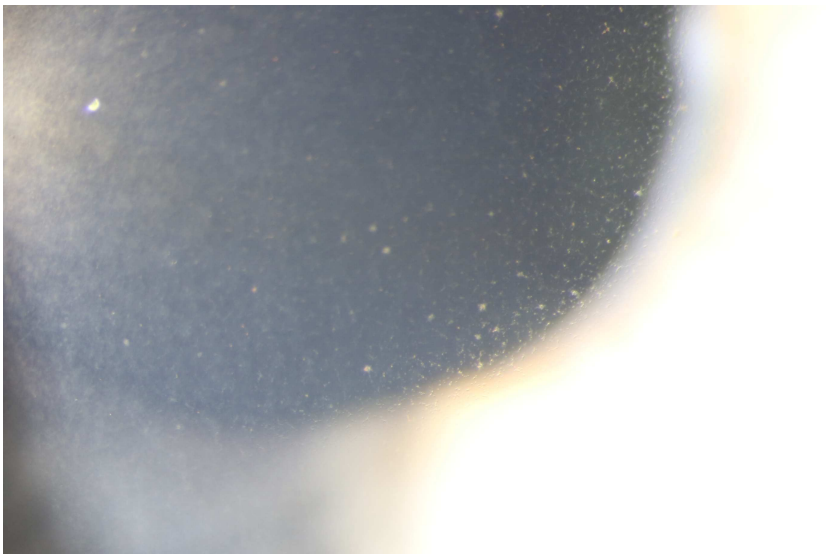


Figure 3 - Photographie : PRC fins et granulomateux au cours d'une AJI (CHU de Lille)

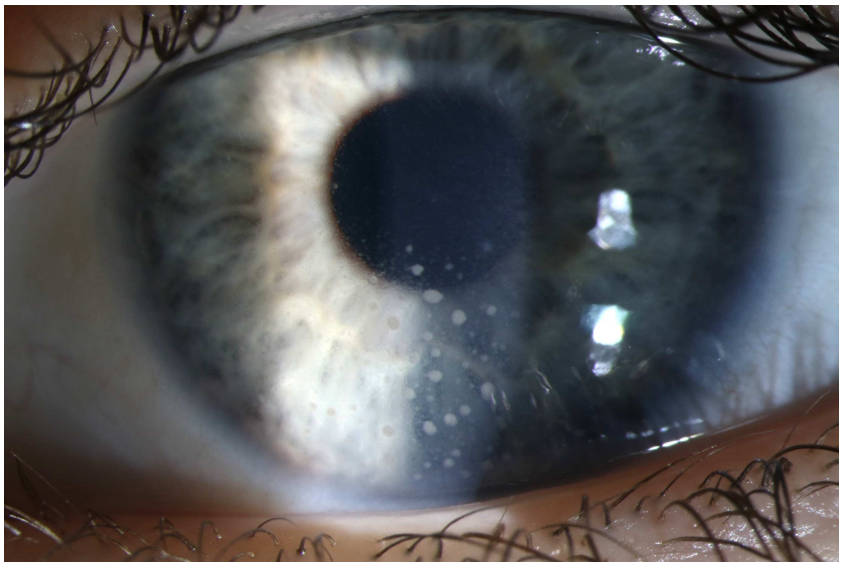


Figure 4 - Photographie : PRC granulomateux au cours d'une AJI (CHU de Lille)

L'inflammation de la chambre antérieure est variable. On peut aussi observer des cellules inflammatoires dans le vitré antérieur. Les synéchies postérieures sont fréquentes.

Les atteintes du segment postérieur dans l'AJI sont habituellement rares mais possibles, en particulier en cas d'évolution prolongée ou de traitement insuffisant.

Une attention particulière doit être accordée aux enfants âgés de moins de 7 ans car leur système neuro-visuel est encore immature. Tout processus inflammatoire d'un œil peut entrainer une baisse asymétrique de l'acuité visuelle appelée amblyopie organique.

3.5.3 Complications

Le retard ou l'absence de dépistage des uvéites associées à l'AJI entraîne une évolution vers des formes compliquées (Figure 8). Elles peuvent être des complications de la maladie et/ou des complications du traitement notamment de la corticothérapie. La fréquence des complications a diminué ces dernières années grâce au dépistage précoce et au développement des biothérapies, cependant ces uvéites sont toujours à haut risque de séquelles. Entre 20% et 59% des enfants sont déjà au stade de complications lors du diagnostic d'uvéite.

Les principales complications sont :

- la cataracte (19-81%) ;
- l'hypertonie intra-oculaire et le glaucome secondaire (10-40%) ;
- les synéchies irido-cristalliniennes (SIC) (Figure 5) ;
- la kératopathie en bandelette (Figure 6) ;
- et l'œdème maculaire cystoïde (Figure 7) [13].

La membrane épirétinienne, le trou maculaire, l'hypotonie avec arrêt de sécrétion et/ou atrophie du corps ciliaire sont beaucoup plus rares.

La cataracte et le glaucome secondaires sont les deux principales indications chirurgicales (Figure 9) [14].

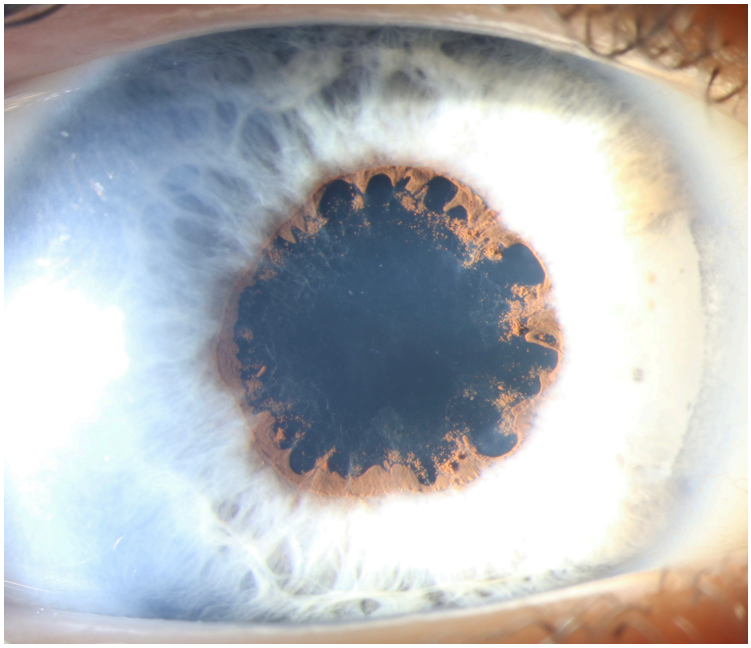


Figure 5 - Photographie : synéchies irido-cristalliniennes au cours d'une AJI (CHU de Lille)

Figure 6 - Photographie : kératopathie en bandelette au cours d'une AJI (CHU de Lille)

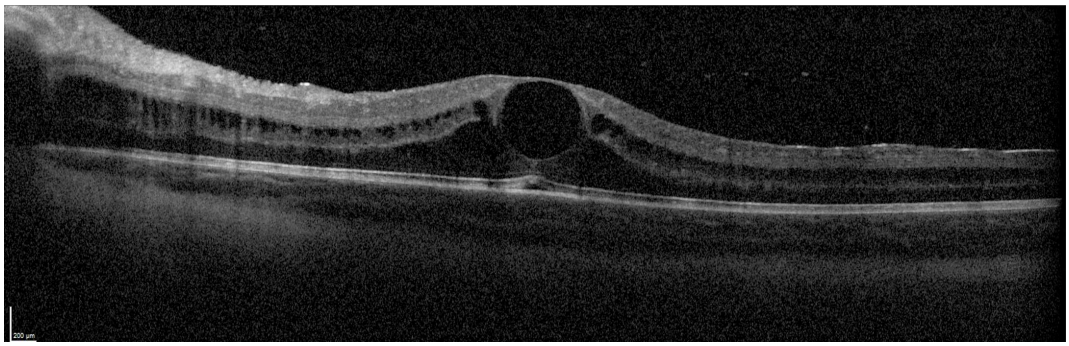


Figure 7 - Œdème maculaire cystoïde visible en OCT au cours d'une AJI (CHU de Lille)

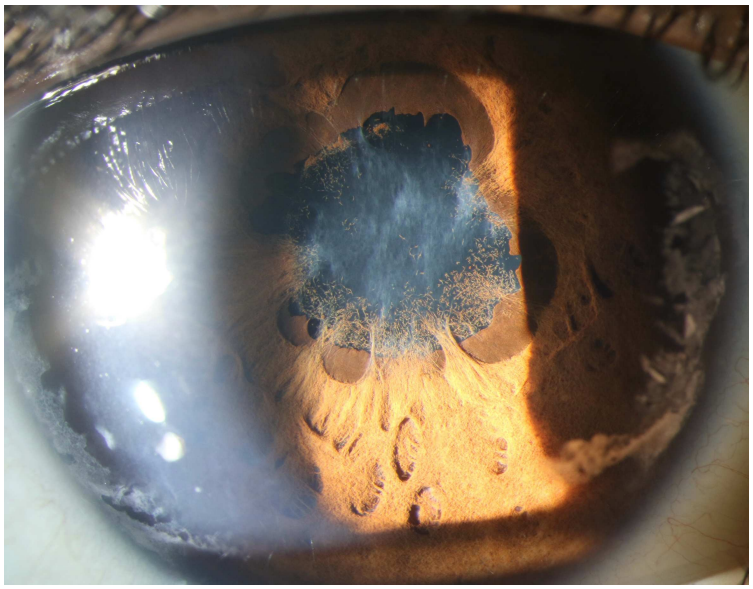


Figure 8 - Photographie : uvéite compliquée de SIC, d'une cataracte et de kératopathie en bandelette périphérique au cours d'une AJI (CHU de Lille)

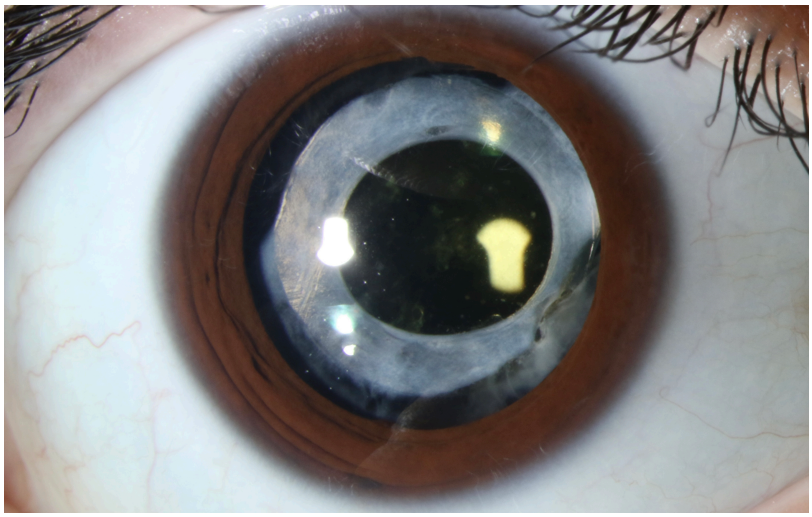


Figure 9 - Photographie : implant de chambre postérieure après chirurgie de cataracte compliquant une uvéite au cours d'une AJI (CHU de Lille)

3.5.4 Pronostic des uvéites

Dans environ 10% des cas, l'uvéite est bénigne, avec un Tyndall ≤ 1+, et persiste moins de 12 mois.

Environ 15% des patients ont une poussée de moins de 4 mois, la gravité de l'inflammation variant d'un Tyndall de 2+ à 4+.

Dans 50% des cas, l'uvéite est modérée à sévère et persiste pendant plus de 4 mois.

Et dans 25% des cas, l'uvéite est très sévère, dure plusieurs années et répond mal aux traitements.

La présence de complications à l'examen initial semble être un facteur de risque important pour le développement de complications ultérieures.

Un dépistage précoce et une orientation rapide vers un spécialiste pour l'instauration d'un traitement de fond sont nécessaires pour obtenir un bon pronostic.

3.5.5 Suivi des uvéites

Chez tout patient suspect d'arthrite juvénile idiopathique non systémique, une évaluation à la lampe à fente est indispensable dès les premières semaines de la prise en charge pour rechercher une uvéite antérieure.

Le suivi requiert un examen ophtalmologique complet et régulier avec mesure de l'acuité visuelle, prise du tonus intraoculaire et recherche d'une inflammation dans tous les segments de l'œil avec examen du pôle postérieur après dilatation.

Des examens complémentaires non invasifs peuvent être faits de façon répétée, notamment la Tomographie en Cohérence Optique (*Optical Coherence Tomography* (OCT)) qui recherche l'œdème maculaire et le *Laser Flare Meter* qui permet une mesure objective de l'inflammation [8].

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur les uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte, le schéma de suivi et d'évaluation de la réponse thérapeutique dépend du terrain, de la forme de l'AJI, de la sévérité de l'uvéite et de la réponse thérapeutique. En France, les recommandations du PNDS des arthrites juvéniles sont en faveur d'un dépistage de l'UCNI (Uvéite Chronique Non Infectieuse) à œil blanc par un examen à la lampe à fente systématique réalisé tous les 3 mois pendant 5 ans.

Par la suite, le dépistage devra se poursuivre à un rythme plus espacé, de 6 mois puis 12 mois pendant de nombreuses années car une poussée d'uvéite peut survenir plusieurs années après le début de l'AJI, même si celle-ci est en rémission.

Par ailleurs, l'évaluation du traitement de fond de l'uvéite doit se faire 3 mois au plus tard après son initiation, selon les recommandations du SUN *Working group* [17].

3.6 Diagnostic

Le diagnostic de l'AJI est avant tout clinique. Il nécessite une histoire clinique précise, un examen général attentif des patients souvent en collaboration avec un rhumatologue.

Avant le début du traitement, il est important d'écarter toute cause infectieuse d'uvéite. Il n'existe pas de test biologique spécifique de l'AJI. Les patients peuvent avoir une augmentation de divers marqueurs biologiques : vitesse de sédimentation (VS), *C-reactive protein* (CRP), leucocytes et numération plaquettaire. Le facteur rhumatoïde n'est pas un marqueur important pour le diagnostic de l'AJI. Il existe cependant une forte association entre la présence d'AAN et la survenue d'une uvéite en cas d'AJI. Cependant, ce ne sont pas des marqueurs très spécifiques de l'AJI, car ils peuvent être présents dans d'autres formes d'uvéite.

3.7 Diagnostics différentiels

Un examen général et un examen ophtalmologique complets sont indispensables à la recherche des diagnostics différentiels comme les fausses uvéites et les autres causes d'uvéite de l'enfant. Il est impératif de toujours penser aux pseudo-uvéites ou masquerade syndrome, étant donné la mise en jeu du pronostic vital pour certaines étiologies comme le rétinoblastome. Les principaux diagnostics différentiels sont les autres pathologies articulaires associées à une uvéite et les pseudo-uvéites (Table 8).

Table 8 – Principaux diagnostics différentiels de l'AJI

Uvéites et arthrite de l'enfant	Pseudo-uvéites (masquerade syndrome)
Sarcoïdose oculaire	Rétinoblastome
Rhumatisme articulaire aigu	Xanthogranulome juvénile
Collagénoses	Corps étranger intra-oculaire
Maladie de Behçet	Décollement de rétine ancien
Uvéites d'origine infectieuse : syphilis, maladie de Lyme, parasitoses…	
Syndrome de Blau	

4 Principes thérapeutiques

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique des uvéites sont multiples [18] :

- contrôler rapidement et efficacement l'inflammation oculaire afin de préserver la fonction visuelle et limiter les dommages structuraux irréversibles ;

- prévenir les récidives inflammatoires, à l'origine de complications ;
- être efficace sur les manifestations extra-ophtalmologiques ;
- limiter l'emploi des corticoïdes systémiques au long cours qui ont des effets métaboliques, cardiovasculaires, infectieux et sur la croissance de l'enfant ;
- limiter les effets secondaires ophtalmologiques et généraux d'origine iatrogène ;
- assurer une bonne qualité de vie et un bon développement psychosocial.

Le traitement des uvéites associées aux arthrites juvéniles idiopathiques reste délicat d'autant plus qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'atteinte articulaire et l'atteinte oculaire. Ainsi, la prise en charge doit être personnalisée et multidisciplinaire, impliquant le pédiatre, le rhumatologue et l'ophtalmologue.

4.2 Traitements médicamenteux

Comme pour toutes les uvéites non infectieuses, la stratégie thérapeutique est une approche dite par paliers, c'est-à-dire avec plusieurs lignes thérapeutiques successives. Des traitements anti-inflammatoires de différentes intensités sont donc utilisés.

4.2.1 Première ligne : corticothérapie

Sur le plan oculaire, les corticoïdes existent sous plusieurs formes et plusieurs modes de délivrance (Figure 10), dont l'indication va dépendre du site de l'inflammation, de sa sévérité, de son évolution et de ses complications [19,20].

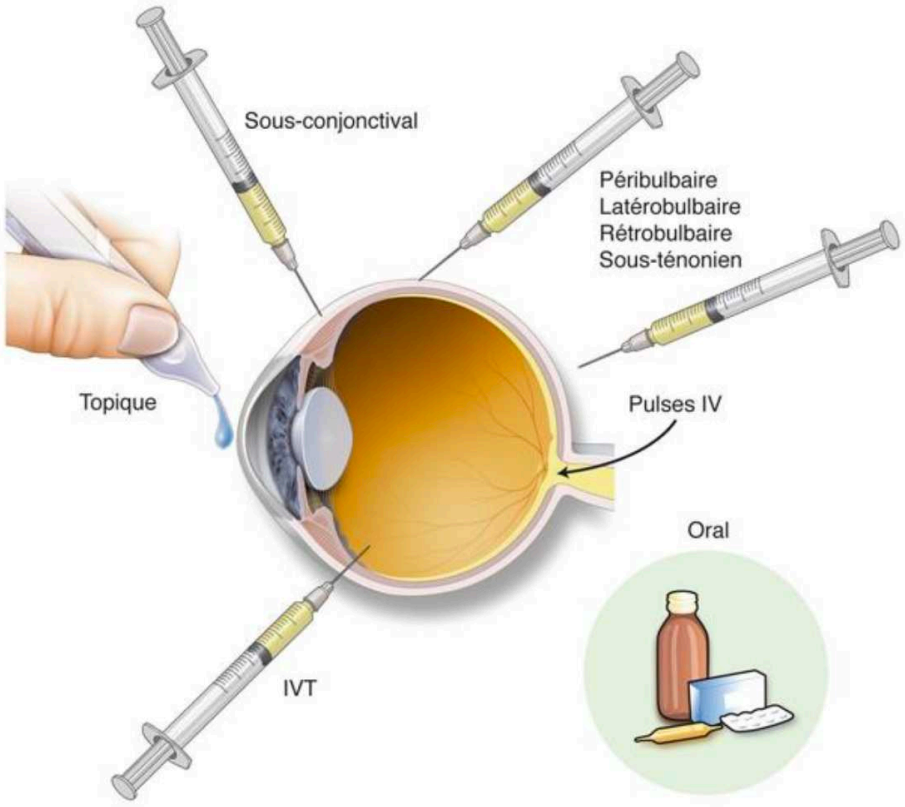


Figure 10 - Voies d'administration de la corticothérapie en ophtalmologie [21]

4.2.1.1 Corticothérapie locale

Le traitement de première intention des uvéites associées aux AJI est la corticothérapie locale. Elle est prescrite sous forme de collyres corticoïdes, associés ou non à des antibiotiques, selon l'âge de l'enfant et en l'absence de contre-indication de la molécule associée.

En France, plusieurs molécules sont disponibles :

- dexaméthasone seule ;
- dexaméthasone en association :
    - avec tobramycine ;
    - avec néomycine ;
    - avec néomycine et polymyxine B.

La tobramycine et la néomycine sont des aminosides, elles sont contre-indiquées chez les jeunes enfants en cours de croissance, avant 1 an et 2 ans respectivement.

Le nombre de gouttes à instiller par jour initialement dépend de l'intensité de l'inflammation. La décroissance doit être progressive et adaptée à l'évolution.

La couverture nocturne de l'inflammation peut être réalisée par une pommade corticoïdes et antibiotiques, en respectant les précautions et les contre-indications des antibiotiques associés.

Les corticoïdes par voie locale présentent des effets secondaires non négligeables (Table 10) :

- l'hypertonie intraoculaire, surtout en contexte inflammatoire, elle peut se rencontrer de manière précoce mais survient le plus souvent après plusieurs semaines de traitement ;
- augmentation du risque de développement ou de récurrence d'infections bactériennes, virales, ou fongiques (à cause de son caractère immunosuppresseur) ;
- cataracte cortico-induite, à plus long terme et pour des doses importantes, c'est néanmoins un effet indésirable fréquent. Elle est classiquement sous-capsulaire postérieure et peut avoir un retentissement majeur sur l'acuité visuelle des enfants.

Il est nécessaire d'ajouter un traitement local pour prévenir la formation de synéchies. Différents collyres mydriatiques existent :

- tropicamide ;
- atropine 0,3 %, 0,5 % ou 1 % selon l'âge (0,3 % avant 3 ans, 0,5 % entre 3 et 12 ans, 1 % après 12 ans). Il faut être vigilant à l'âge de l'enfant et à la durée du traitement par atropine, pour éviter le développement d'une amblyopie ;
- phényléphrine (2,5 % avant l'âge de 12 ans, 5 % entre 12 et 18 ans et 10 % après 18 ans).

4.2.1.2 Corticothérapie générale

Une corticothérapie par voie générale (voie orale et/ou intraveineuse) doit être associée lorsque le traitement local bien conduit ne permet pas de calmer l'inflammation.

Celui-ci doit être de courte durée (≤ 3 mois à forte dose) en raison des nombreux effets indésirables (Table 10) encore plus délétères chez l'enfant dominés par le retard de croissance, l'altération de la fonction surrénalienne, la fermeture prématurée des cartilages de croissance, le risque d'infections et d'hyperglycémie. La corticothérapie per os requiert une décroissance de 10 % tous les 8 à 15 jours, avec également un schéma possible d'administration intermittente pour limiter le retard de croissance, par exemple traitement pris un jour sur deux avec double dose.

Les molécules à disposition en France sont :

- méthylprednisolone (par voie intraveineuse) : 15-30 mg/kg/j ;
- prednisolone ou prednisone > 6 ans (par voie orale) :
    - dose d'attaque : 0,5-2 mg/kg/j ;
    - dose d'entretien : 0,25-0,5 mg/kg/j.

4.2.1.3 Pharmacologie

Plusieurs facteurs influent sur le passage des corticoïdes en ophtalmologie.

L'inflammation est à l'origine d'une rupture de la barrière hémato-oculaire permettant ainsi une meilleure pénétration des traitements corticoïdes en intraoculaire. La pénétration est également meilleure avec un temps de contact sur la surface oculaire plus important (pommade, gel...).

La voie d'administration est également déterminante. Des études [22–25] ont étudié la diffusion des corticoïdes dans les différents segments oculaires, en fonction de la voie d'administration choisie. En effet, les concentrations obtenues dans les différents milieux (humeur aqueuse, vitré, sang) varient grandement, aboutissant ainsi à leurs différentes indications selon le site initial de l'inflammation (Table 9).

Table 9 - Diffusion des corticoïdes dans les milieux oculaires selon la voie d'administration

	Segment antérieur	Vitré	Segment postérieur
Voie topique	+++	+/-	0
Voie locorégionale sous-conjonctivale	+++	++	+
Voie locorégionale intravitréenne	++	+++	++
Voie systémique	+	++	+++

La corticothérapie, malgré une efficacité largement démontrée, reste néanmoins un traitement avec de nombreux effets indésirables (Table 10). L'enjeu aujourd'hui est ainsi de trouver des alternatives thérapeutiques permettant un sevrage des patients en corticoïdes tout en maintenant une quiescence inflammatoire durable.

Table 10 - Effets secondaires des corticoïdes selon la voie d'administration

Voie d'administration	Effets secondaires
Topique	Hypertonie intra-oculaire Infections bactériennes, virales, fongiques cornéennes Irritation de surface Cataracte
Intravitréenne	Hypertonie intra-oculaire Cataracte Inflammation intra-oculaire
Générale	Hypertension artérielle Dyslipidémie Hyperglycémie et déséquilibre diabétique Hypokaliémie Rétention hydro-sodée Ulcère gastro-duodénal Amyotrophie Rupture tendineuse Ostéoporose et ostéonécrose aseptique Prise de poids et obésité facio-tronculaire Décompensation d'une pathologie psychiatrique préexistante, insomnie, euphorie Effets indésirables cutanés : acné, vergetures pourpres, retard de cicatrisation, ecchymoses Risque infectieux (réactivation de foyers infectieux latents et risque d'une nouvelle infection) Retard de croissance chez l'enfant Troubles du cycle menstruel Cataracte Glaucome

4.2.2 Deuxième ligne : immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Lorsque les corticoïdes ne permettent pas de calmer l'inflammation ou encore que leur décroissance entraîne une récidive, l'initiation précoce d'une thérapie immunomodulatrice et d'épargne cortisonique est indispensable. La corticodépendance est définie par la nécessité de poursuivre une instillation de collyres corticoïdes équivalents à 3 gouttes par jour pendant 3 mois ou 2 gouttes par jour pendant 6 mois. Si une corticothérapie générale > 0,3 mg/kg/j est requise pendant 3 mois, on peut également parler de corticodépendance. La corticorésistance est définie par l'absence de réponse à un traitement systémique > 0,5 mg/kg/j pendant au moins 1 mois.

4.2.2.1 Méthotrexate

Le méthotrexate (par voie orale ou sous-cutanée) reste le traitement de choix des uvéites pédiatriques en raison de son profil de tolérance et du recul dont disposent les pédiatres. Il est le premier choix dans l'AJI. Son innocuité et son efficacité sont bien établies chez l'enfant. C'est un antimétabolite, qui inhibe la synthèse de l'ADN et donc la prolifération cellulaire. Il s'agit d'un analogue de l'acide folique et nécessite donc une supplémentation en acide folique ou folinique de 1 mg chaque jour de la semaine sauf le jour de prise du médicament ou 5 mg, 1 fois/semaine.

Ce traitement possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'atteinte rhumatologique de l'AJI [26,27].

En général, il faut débuter avec une dose de 0,15 mg/kg par voie orale, 1 fois par semaine. La dose peut ensuite être augmentée toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à obtenir la rémission complète sans corticoïdes. Les doses nécessaires sont souvent plus élevées qu'en cas d'atteinte articulaire seule. La posologie du méthotrexate est

basée sur le poids, ainsi la dose doit être ajustée selon la croissance de l'enfant. Il est prescrit habituellement à la dose de 0,3 à 0,6 mg/kg/semaine chez l'enfant. Si l'inflammation persiste malgré l'escalade des paliers, il est nécessaire de passer à la forme sous-cutanée. Lorsque la dose est supérieure à 17,5 mg, il faut également aller vers la forme sous-cutanée.

Ce traitement est relativement bien toléré mais il peut avoir des toxicités notamment hématologiques, rénales et hépatiques (Table 11).

Le méthotrexate permet une amélioration de l'uvéite dans 73 % des cas [15].

Table 11 - Principaux effets indésirables du méthotrexate

Réactions fréquentes	Réactions rares
• Troubles digestifs : nausées, manque d'appétit, douleurs abdominales • Céphalées • Aphtes buccaux • Manifestations hépatiques : hépatite, le plus souvent réversible après arrêt ou réduction de la dose	• Manifestations allergiques • Alopécie, réversible à l'arrêt du traitement • Infections (en cas de leucopénie) • Manifestations hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie • Manifestations rénales (très rares) : insuffisance rénale • Manifestations pulmonaires : exceptionnelle atteinte pulmonaire interstitielle

4.2.2.2 Autres immunomodulateurs

Lorsque le méthotrexate n'est pas suffisant, d'autres thérapies immunomodulatrices peuvent être parfois mais rarement prescrites :

- azathioprine : modérément efficace [28], elle est moins utilisée chez les enfants, en raison des effets secondaires gastro-intestinaux plus fréquents qu'avec les autres antimétabolites ;
- mycophénolate mofétil : peut calmer l'inflammation dans plus de la moitié des cas d'uvéites réfractaires au méthotrexate, mais moins dans le cas de l'AJI.

La ciclosporine n'est actuellement plus utilisée étant donné les nombreux effets secondaires.

4.2.3 Deuxième ou troisième ligne : biothérapies

En cas d'échec ou d'intolérance aux immunosuppresseurs conventionnels, il faut avoir recours aux biothérapies.

Au cours des dernières décennies, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension des voies moléculaires impliquées dans l'inflammation, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles thérapies plus ciblées (Figure 11). Bien que la physiopathologie ne soit pas encore totalement élucidée, les principales familles de cytokines impliquées dans l'inflammation intraoculaire comprennent les interleukines, les interférons et le *tumor necrosis factor* alpha (TNF alpha), comme le montre une étude ayant détecté leur présence dans l'humeur aqueuse de patients atteints d'uvéite antérieure aiguë [29]. Le terme "biothérapies" fait référence à des traitements issus des biotechnologies, produits à partir de technologies utilisant l'ADN recombinant [30]. Initialement utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires systémiques, notamment en rhumatologie, ces thérapies trouvent de plus en plus d'applications en

ophtalmologie, notamment dans les cas d'inflammations réfractaires aux corticoïdes, qu'elles soient ou non associées à des immunosuppresseurs, ou dans les formes sévères menaçant le pronostic visuel.

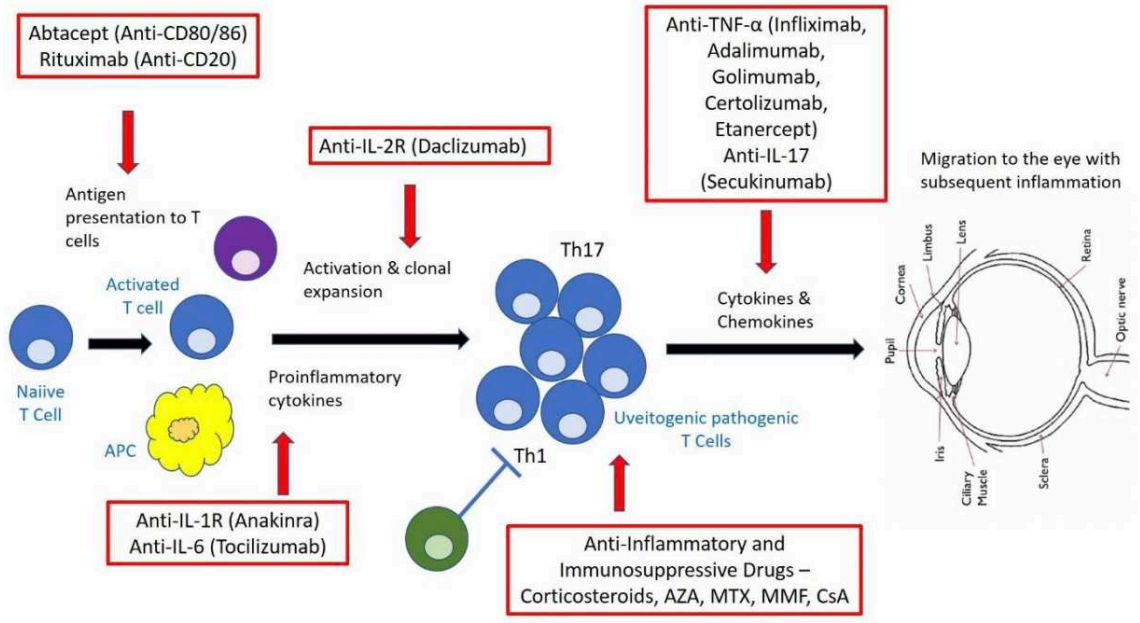


Figure 11 - Théorie physiopathologique du mécanisme des uvéites auto-immunes et cibles des différents traitements [30]. CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; IL : interleukine ; TNF : Tumor Necrosis Factor ; AZA : azathioprine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CsA : ciclosporine.

Les inhibiteurs du TNF-α sont particulièrement utilisés, notamment les anticorps monoclonaux (avec l'adalimumab en chef de fil) qui sont les plus efficaces de cette classe thérapeutique pour le contrôle de l'inflammation oculaire.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec une thérapie immunomodulatrice classique lorsque l'un ou l'autre est insuffisant. Le méthotrexate à faible dose est souvent associé.

L'*American Uveitis Society* a publié des recommandations sur l'utilisation de l'infliximab et de l'adalimumab comme immunomodulateurs de deuxième ligne dans le traitement des uvéites associées à l'AJI après le méthotrexate.

4.2.3.1 Anti-TNF alpha

Le TNFα est une cytokine au cœur de la cascade inflammatoire des uvéites, qui participe à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Cette cytokine et son récepteur sont trouvés à des taux importants dans le sérum et l'humeur aqueuse des patients avec uvéites. Les formes solubles et membranaires du TNFα sont des trimères actifs se fixant sur les récepteurs I et II du TNFα exprimés par les cellules de l'iris, du corps ciliaire et de la rétine. Les anti-TNF alpha (anti-TNFα) sont des médicaments issus de la biothérapie. Ce sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNFα (Figure 12). Ces biomédicaments diminuent le TNFα sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation et donc l'évolution des pathologies.

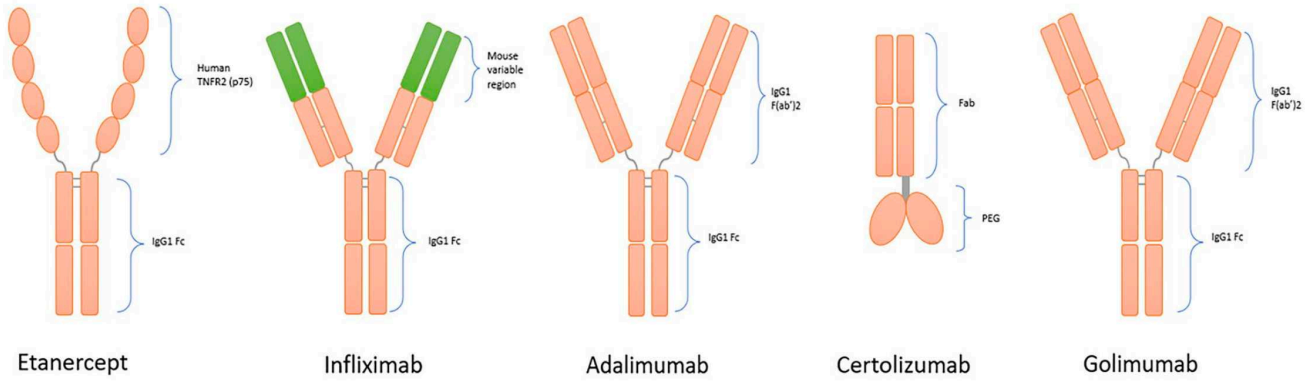


Figure 12 - Structure moléculaire des différents anti-TNF alpha [31]

4.2.3.1.1 Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé administré par voie sous-cutanée. Il est actuellement le plus prescrit des anti-TNFα dans cette indication et le seul à avoir l'AMM.

Dans les uvéites antérieures chroniques associées à l'AJI chez l'enfant, deux études récentes randomisées (Figure 13) ont montré l'efficacité de l'adalimumab contre placebo.

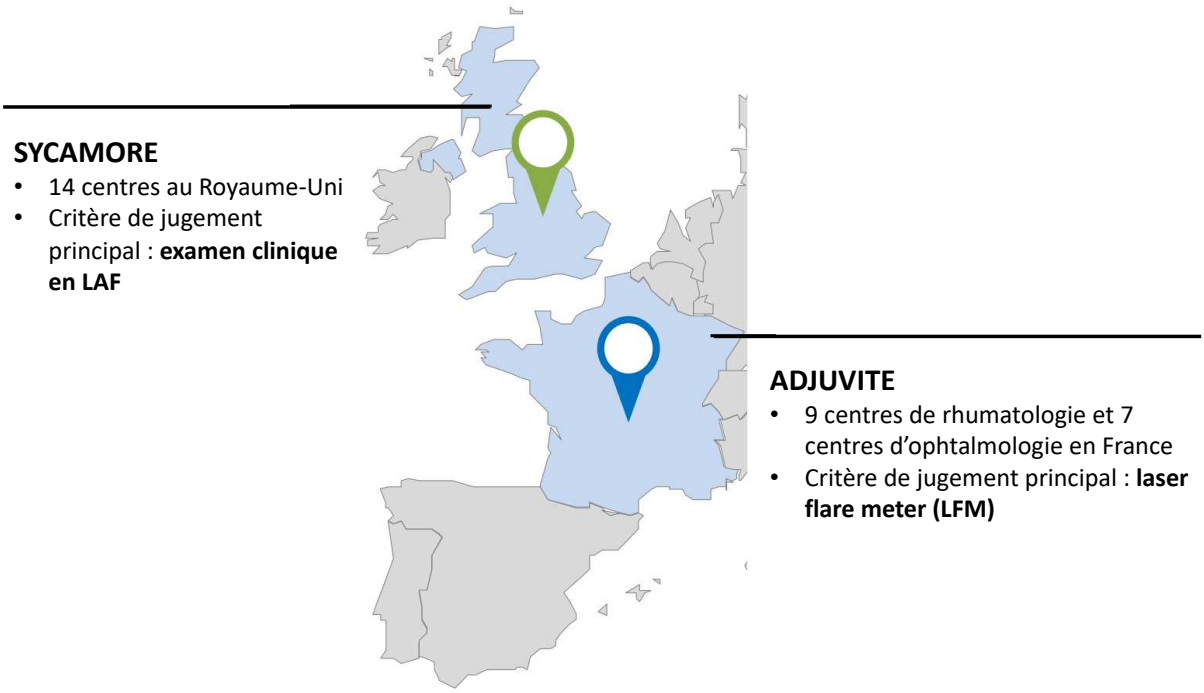


Figure 13 – SYCAMORE [32] et ADJUVITE [33] : 2 essais randomisés dans le cadre de l'uvéite liée à l'AJI

Une étude multicentrique prospective contre placebo réalisée en France et intitulée ADJUVITE [33] a démontré l'efficacité de l'adalimumab et sa bonne tolérance. Elle a été menée chez 31 patients qui avaient une uvéite active (en lien avec une AJI) en échec du méthotrexate associé à la corticothérapie locale pendant au moins 3 mois. Ils étaient randomisés pour recevoir soit l'adalimumab soit un placebo. Après 2 mois de suivi, une amélioration significative (> 30%) de l'inflammation de la chambre antérieure était notée dans le groupe adalimumab par rapport au groupe placebo. Après 2 mois de traitement, l'étude s'est poursuivie par une phase ouverte au cours de laquelle tous les patients ont reçu l'adalimumab.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus par une équipe anglaise au cours d'une étude semblable appelée SYCAMORE [32]. C'est un essai contrôlé randomisé contre placebo mené chez 90 enfants avec uvéite insuffisamment contrôlée par collyres corticoïdes et méthotrexate. Ils sont restés sous dose fixe de méthotrexate (par voie orale ou sous-cutanée) tout au long de l'étude. Ils étaient randomisés (2 : 1) pour recevoir l'adalimumab (20 ou 40 mg en fonction du poids corporel) en sous-cutané toutes les 2 semaines ou un placebo (30 sous placebo et 60 sous adalimumab). Le critère principal d'évaluation était l'évolution du score d'activité cellulaire SUN sous traitement. A 3 mois, 18 sur les 30 patients du groupe placebo étaient en échec (échec défini suivant les critères du SUN Working group), contre seulement 12 patients parmi les 60 patients traités par adalimumab. L'efficacité de l'adalimumab était confirmée à un an et la tolérance était jugée acceptable. Cette étude a été arrêtée prématurément au vu de la supériorité significative de l'ADA par rapport au groupe placebo.

Dans les suites des résultats positifs de ces deux études, l'adalimumab a obtenu l'AMM chez l'enfant dans le traitement des uvéites associées aux AJI si échec de la corticothérapie locale et du méthotrexate avec les doses suivantes :

- 20 mg toutes les 2 semaines si le poids est < 30 kg ;
- 40 mg toutes les 2 semaines si le poids est ≥ 30 kg.

Lors de l'instauration du traitement par adalimumab, une dose de charge de 40 mg pour les patients ayant un poids < 30 kg ou de 80 mg pour ceux ayant un poids ≥ 30 kg peut être administrée une semaine avant le début du traitement d'entretien. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

4.2.3.1.2 Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1 (humain/murin), il est dirigé contre les formes soluble et transmembranaire du TNFα. Il est disponible en intra-veineux ou en sous-cutané depuis peu.

L'infliximab et l'adalimumab (ADA) ont un profil de tolérance et d'efficacité assez proche.

Cependant, seules quelques études à échantillon réduit ont prouvé l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de l'uvéite liée aux AJI, d'où son utilisation en deuxième intention chez le grand enfant.

Selon certaines études l'adalimumab serait peut-être plus efficace que l'infliximab dans le traitement de ces uvéites en lien avec l'AJI, tandis que d'autres ne montrent pas de différence entre ces deux molécules.

L'infliximab n'a pas d'AMM pour le traitement de l'AJI en raison de l'absence de preuve d'une efficacité versus placebo dans un essai randomisé. Il est recommandé de l'associer au méthotrexate.

4.2.3.1.3 Etanercept

L'étanercept, protéine de fusion empêchant la fixation du TNF alpha à ses récepteurs, bien qu'efficace dans le traitement des manifestations rhumatologiques de l'AJI, ne doit pas être utilisé dans le traitement des uvéites associées aux AJI en raison de sa mauvaise pénétration intra-oculaire et de son absence d'efficacité. Il a été démontré qu'il était inférieur à l'adalimumab et à l'infliximab pour le traitement des uvéites répondant aux anti-TNF. Il serait parfois responsable d'uvéites iatrogènes. Les données des registres nationaux rapportent que l'étanercept est associé à un plus

grand nombre de cas d'uvéites en comparaison avec l'adalimumab ou l'infliximab [34]. Néanmoins, aucun effet causal défini de l'étanercept n'a été retrouvé.

4.2.3.1.4 Abatacept

L'abatacept associé au méthotrexate a montré des améliorations cliniques et biologiques dans certaines études. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

4.2.3.2 Autres biothérapies

4.2.3.2.1 Tocilizumab

En cas d'échec des immunomodulateurs conventionnels et/ou des anti-TNFα, le recours aux autres agents biologiques peut être discuté dans certaines indications. L'interleukine 6 est une cytokine pro-inflammatoire, dont la concentration intraoculaire est élevée en cas d'inflammation chronique.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain/murin dirigé contre les récepteurs de l'IL-6.

Il a obtenu une AMM pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou systémique chez les enfants de plus de 2 ans.

De multiples études rapportent son efficacité dans des cas d'uvéites réfractaires aux traitements conventionnels [35,36]. Deux études de cohorte rétrospectives incluant 17 et 25 patients ont rapporté l'intérêt du tocilizumab intraveineux chez des patients atteints d'AJI et présentant une uvéite réfractaire aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ainsi qu'aux anti-TNF alpha [37,38].

Il s'est également révélé efficace pour le traitement de l'uvéite réfractaire (liée à l'AJI) avec œdème maculaire [39].

Un essai en cours au Royaume-Uni évalue l'innocuité et l'efficacité du tocilizumab sous-cutané dans le traitement de l'uvéite liée à l'AJI après une réponse inadéquate au MTX et/ou aux agents anti-TNF alpha [40,41].

Il est plutôt bien toléré avec peu d'effets indésirables rapportés.

Au cours des uvéites, il est le plus souvent utilisé par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines (10 mg/kg chez l'enfant de moins de 30 kg) ou bien par voie sous-cutanée à la dose de 162 mg en seringues pré-remplies.

4.2.3.2.2 Anti IL-1

Les anti-IL-1, l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) et le canakinumab (anticorps anti-IL-1β) ont rarement leur place en ophtalmologie.

Cependant, dans la forme systémique de l'AJI, à la phase initiale de la maladie, certains experts recommandent un traitement antagonisant l'interleukine-1 qui pourrait permettre dans certains cas non seulement une réponse clinique rapide mais même une rémission à long terme sans corticothérapie et avec seulement quelques mois de biothérapie [8].

La biothérapie la plus utilisée en première intention à la phase précoce de la maladie est l'anakinra. C'est un traitement d'action rapide qui permet une réponse pour la plupart des patients. Ce traitement doit être administré par voie sous-cutanée quotidienne à la dose minimale de 2 mg/kg/j (sans dépasser 100 mg/j). Ce traitement a une AMM dès l'âge de 8 mois pour la forme systémique de l'AJI et pour les enfants d'un poids ≥ 10 kg.

Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-Il-1 bêta sélectif. Il est une alternative possible. Cependant, l'expérience à ce stade de la maladie est plus récente et son coût est très élevé. Sa demi-vie plus longue (28 jours), permet des injections

sous-cutanées toutes les 4 semaines (de 4 mg/kg) ce qui est d'un plus grand confort pour le patient. Il peut donc être envisagé en cas de bonne réponse à l'anakinra avec intolérance aux injections quotidiennes ou d'une reprise inflammatoire après décroissance (espacement des doses) de l'anakinra. Il a obtenu une AMM dans la forme systémique de l'AJI en échec des AINS ou des corticoïdes à partir de l'âge de 2 ans.

4.2.3.2.3 Autres traitements à l'étude

Les inhibiteurs de Janus Kinase (anti-JAK) : tofacitinib et baricitinib sont actuellement en cours d'étude chez les enfants et adolescents atteints d'AJI de forme polyarticulaire et d'AJI de forme systémique [42]. Ils ont une AMM dans les AJI associées aux enthésites et les AJI associées au psoriasis en cas d'échec d'au moins un biologique.

Une étude récente multicentrique randomisée contre placebo a montré l'efficacité du baricitinib avec un profil de tolérance acceptable pour le traitement de l'AJI polyarticulaire, oligoarticulaire extensive, forme associée aux enthésites et forme associée au psoriasis après mauvaise réponse ou intolérance aux traitements standards [43].

De nombreux essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité d'autres molécules dans le traitement des uvéites comme le golimumab, le rituximab, le sarilumab (autre anticorps anti-récepteur de l'IL-6), l'ustekinumab et le gevokizumab.

4.3 Stratégie thérapeutique

4.3.1 Fenêtre d'opportunité

Des recherches ont mis en évidence l'existence, dans les premiers stades de la maladie, d'une « fenêtre d'opportunité » permettant de modifier son évolution naturelle [44,45].

Une prise en charge précoce, basée sur des traitements de fond anti-inflammatoires et, depuis une dizaine d'années, sur l'utilisation de biothérapies, a considérablement diminué le risque de lésions articulaires et/ou oculaires, tout en améliorant la qualité de vie des enfants [46–49].

Il est crucial que les patients soient rapidement orientés vers un centre de rhumatologie pédiatrique afin de bénéficier d'un traitement approprié et d'éviter une période de prise en charge inadaptée [50].

4.3.2 Place des biothérapies

Les biothérapies se distinguent par leur bonne tolérance et leurs effets indésirables généralement moindres en comparaison à la corticothérapie.

En effet, à cause des effets secondaires oculaires et systémiques non négligeables chez les enfants, la corticothérapie doit être utilisée avec une grande précaution dans les uvéites pédiatriques [51].

Les biothérapies occupent désormais une place importante dans le traitement des inflammations oculaires, comme le souligne le Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) des uvéites chroniques non infectieuses (UCNI).

Depuis une dizaine d'années, ces thérapies prometteuses font l'objet de recherches croissantes. Nous disposons ainsi de nouvelles options thérapeutiques dont l'efficacité

est déjà bien établie dans certains cas, ou fortement suggérée par la littérature actuelle.

Cependant, les principales études sur lesquelles reposent ces recommandations sont souvent basées sur des protocoles rigides, éloignés des conditions réelles de la pratique clinique. Par conséquent, l'efficacité des biothérapies dans des études de vraie vie en ophtalmologie reste encore peu explorée.

4.3.3 Escalade thérapeutique

4.3.3.1 Schéma de prise en charge

La prise en charge des uvéites (Figure 14), en particulier des uvéites antérieures chroniques non infectieuses associées à une arthrite juvénile idiopathique (AJI), repose initialement sur l'utilisation de corticostéroïdes administrés par voie topique, voire systémique lorsque le risque de compromettre le pronostic visuel est élevé [14].

En cas d'échec ou d'intolérance à ce traitement, un traitement immunosuppresseur classique (tel que le méthotrexate, l'azathioprine) peut être envisagé, bien que ces médicaments soient utilisés hors AMM pour cette indication.

Si le traitement par corticostéroïdes et immunosuppresseurs échoue ou n'est pas toléré, le recours aux biothérapies et notamment aux anti-TNFα (comme l'adalimumab ou l'infliximab) est généralement recommandé. L'adalimumab est le premier anti-TNFα ayant obtenu une AMM pour le traitement des uvéites antérieures pédiatriques.

En cas d'échec d'une première biothérapie, un changement pour une biothérapie de même classe ou d'une autre classe thérapeutique peut être discuté.

Ainsi, le besoin médical dans le traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et adolescents en échec des traitements conventionnels

est partiellement couvert par des alternatives sans AMM. Il est donc crucial de disposer d'options thérapeutiques efficaces et validées pour préserver le pronostic visuel dans ces cas d'uvéite.

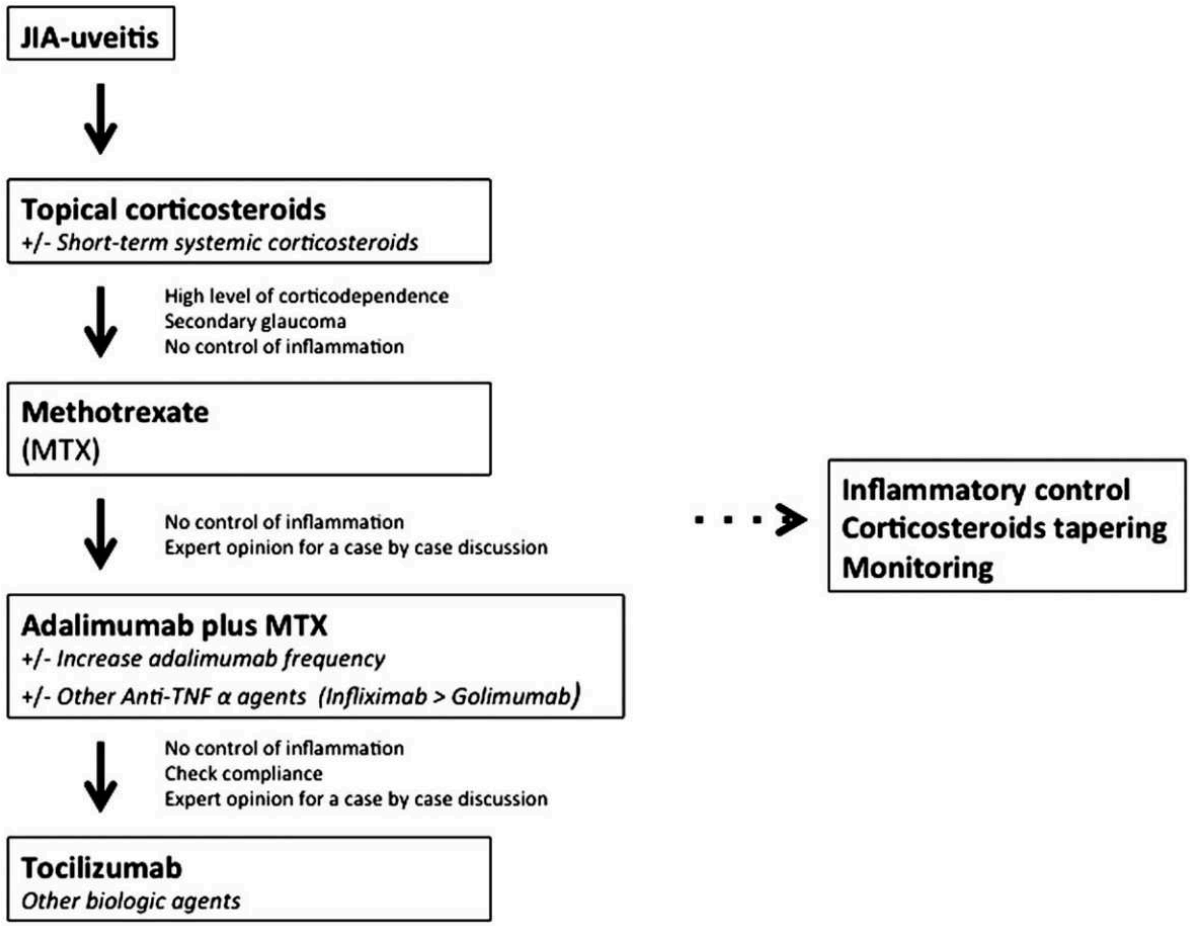


Figure 14 - Proposition d'algorithme thérapeutique dans l'uvéite associée à l'AJI [14]

4.3.3.2 Recommandations et recherches en cours

Le méthotrexate a été le médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD) le plus couramment utilisé pour traiter l'uvéite pédiatrique, avec une probabilité globale de 73 % d'améliorer l'inflammation intraoculaire [26,52].

Cependant, malgré son utilisation répandue, il ne parvient pas à contrôler l'inflammation chez environ 40 % des enfants [26].

Comme nous l'avons précisé précédemment, deux essais cliniques randomisés majeurs, SYCAMORE et ADJUVITE, ont montré l'efficacité prometteuse de l'ajout de l'adalimumab au méthotrexate dans le traitement de l'uvéite. Actuellement, cette combinaison est devenue la norme pour la prise en charge de l'uvéite réfractaire aux DMARD de première ligne, comme le méthotrexate.

Bien que cette association soit efficace, elle est souvent limitée par des intolérances ou des effets secondaires liés au méthotrexate [52,53]. Dans ce contexte, poursuivre le traitement par adalimumab en monothérapie pourrait constituer une option thérapeutique, bien que les données à ce sujet soient encore limitées. Une étude rétrospective récente a montré l'efficacité de l'adalimumab en monothérapie chez les enfants atteints d'uvéite non infectieuse et intolérants aux autres immunosuppresseurs, notamment au méthotrexate, sur un suivi à moyen terme [54].

Les recherches se multiplient également pour d'autres biothérapies en monothérapie.

4.3.4 Algorithme thérapeutique des différentes formes d'AJI

La prise en charge thérapeutique des principales formes d'AJI associées ou non à une atteinte ophtalmologique est résumée dans la Figure 15.

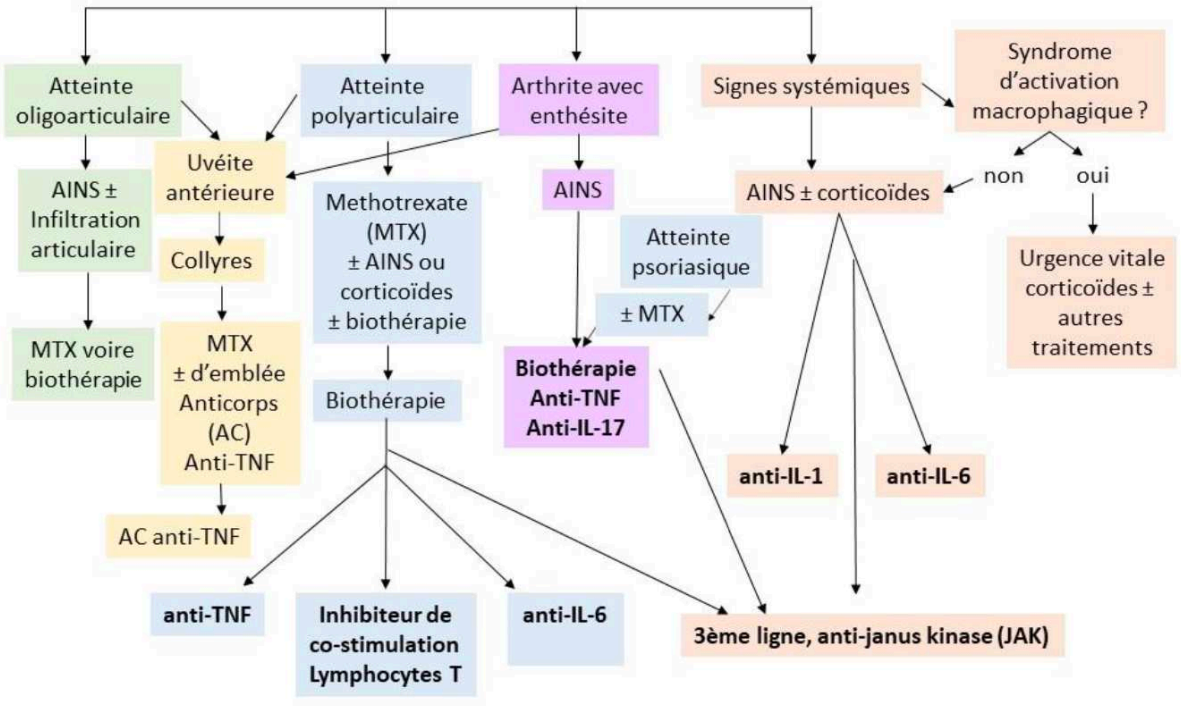


Figure 15 - Algorithme thérapeutique des différentes formes d'AJI [8]

4.3.5 Dégression ou arrêt du traitement médical

Après obtention d'une rémission durable, l'espacement du traitement de fond est généralement progressif avant l'arrêt définitif.

Il n'y a pas de consensus actuellement sur la durée du traitement d'entretien nécessaire après rémission de l'uvéite. Cependant, il a été démontré qu'une rémission de 2 ans sous traitement est nécessaire avant d'envisager l'arrêt des immunosuppresseurs ou des traitements biologiques [13].

5 Objectif

L’objectif de cette étude est d’analyser l’efficacité des biothérapies sur la maîtrise de l’inflammation, l’épargne cortisonique ainsi que la survenue de complications, chez des patients suivis au CHU de Lille pour une uvéite s’intégrant dans une arthrite juvénile idiopathique.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude et données patients

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique de vraie vie, chez les patients suivis dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille pour une uvéite s'intégrant dans le cadre d'une arthrite juvénile idiopathique et bénéficiant d'un traitement par biothérapie (adalimumab, tocilizumab, canakinumab).

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de chaque patient, entre mai 2017 et avril 2024. Ces dossiers sont issus des consultations spécialisées d'ophtalmologie et de rhumatologie pédiatrique.

Ont été exclus les patients suivis en dépistage et ne présentant pas d'atteinte ophtalmologique ainsi que les patients suivis pour atteinte ophtalmologique mais ne bénéficiant pas d'un traitement par biothérapie.

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

Pour chaque patient, les données recueillies étaient :

- le sexe,
- le statut des AAN,
- la forme de l'AJI,
- la localisation et le type évolutif de l'uvéite,
- le caractère unilatéral ou bilatéral de l'uvéite,
- la présence d'un traitement par corticothérapie locale et/ou générale à l'introduction de la biothérapie (M0),

- la présence d'un traitement général par immunosuppresseur à l'introduction de la biothérapie (M0) puis au cours du suivi,
- le type de biothérapie,
- l'indication de la biothérapie,
- la présence de complications ophtalmologiques à l'introduction de la biothérapie,
- la notion d'un traitement par corticothérapie orale antérieure,
- la notion d'un traitement général antérieur par immunosuppresseur,
- la notion d'un traitement général antérieur par biothérapie,
- l'âge à l'introduction de la biothérapie,
- l'âge au diagnostic de l'arthrite,
- l'âge au diagnostic de l'uvéite,
- la durée de suivi.

Ensuite, pour chaque visite les données recueillies étaient :

- la meilleure acuité visuelle corrigée (exprimée en logMAR),
- le tyndall (exprimé en nombre de croix),
- le flare (exprimé en nombre de croix),
- la hyalite (exprimée en nombre de croix),
- la présence ou non d'un œdème maculaire dont le diagnostic était réalisé à l'OCT,
- l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) mesurée à l'OCT (en µm),
- la dose de corticothérapie locale (en gouttes par jour),
- la dose de corticothérapie générale (en mg par jour),
- et la présence de complications :
    - synéchies postérieures,
    - kératopathie en bandelette,
    - cataracte,
    - hypertonie intraoculaire (définie par une pression intraoculaire > 21 mmHg),
    - neuropathie glaucomateuse.

Les données de chaque visite ont été recueillies à plusieurs temps, correspondant aux consultations de suivi des patients : à l'introduction de la biothérapie (M0), à 3 mois

(M3), à 6 mois (M6), à 12 mois (M12), à 18 mois (M18), à 24 mois (M24), à 30 mois (M30) et à 36 mois (M36).

2 Critères de jugement

L'objectif principal était d'étudier l'efficacité des biothérapies sur la maîtrise de l'inflammation oculaire.

Pour cela, le critère de jugement principal était la quiescence inflammatoire obtenue à M3. Celle-ci était définie en reprenant des critères utilisés dans différentes études [55,56] : tyndall ≤ 0,5 +, flare ≤ 0,5 +, hyalite ≤ 0,5 +, absence d'œdème maculaire.

Les critères de jugement secondaires comprenaient :

- l'évolution de la quiescence inflammatoire au cours du suivi ;
- l'évolution de l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) mesurée à l'OCT (en µm) au cours du suivi ;
- l'évolution de la dose de corticothérapie topique au cours du suivi ;
- l'évolution de la dose de corticothérapie générale au cours du suivi ;
- l'évolution de l'acuité visuelle (exprimée en logMAR) au cours du suivi ;
- et l'analyse de la survenue de complications (synéchies postérieures, kératopathie en bandelette, cataracte, hypertonie intraoculaire, neuropathie glaucomateuse) au cours du suivi.

Chaque critère de jugement était analysé lors de l'introduction de la biothérapie (M0), à 3 mois (M3), à 6 mois (M6), à 12 mois (M12), à 18 mois (M18), à 24 mois (M24), à 30 mois (M30) et à 36 mois (M36).

L’appareil d’OCT utilisé au CHU de Lille pour la mesure de l’épaisseur centrale rétinienne (ECR) était un modèle Spectralis® (Heidelberg Engineering).

La conversion des acuités visuelles de l’échelle Monoyer employée en pratique courante vers l’échelle logMAR (unité logarythmique) a été réalisée (Table 12).

Table 12 - Table de conversion des valeurs d'acuité visuelle

LogMAR	Monoyer	Décimale
2,3	1/200 (VBLM)	0,005
2,1	1/120	0,008
2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010
1,9	1/80	0,0125
1,8	1/60	0,016
1,7	1/50 (CLD à 1 m)	0,020
1,6	1/40	0,025
1,5	1/30	0,033
1,4	1/25	0,04
1,3	1/20	0,05
1,2	1/16	0,063
1,1	1/12	0,08
1	1/10	0,10
0,9	1,25/10	0,125
0,8	1,6/10	0,16
0,7	2/10	0,2
0,6	2,5/10	0,25
0,5	3,2/10	0,32
0,4	4/10	0,4
0,3	5/10	0,5
0,2	6,3/10	0,63
0,1	8/10 (7/10)	0,80
0	10/10 (9/10)	1
-0,1	12,5/10	1,25
-0,2	16/10	1,6
-0,3	20/10	2

**VBLM : voit bouger la main, CLD : compte les doigts*

3 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles (25e et 75e percentiles). La normalité des distributions des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Dans la population des malades, pour étudier l'évolution au cours du suivi de la quiescence inflammatoire, de l'administration de dose de corticothérapie topique et de l'acuité visuelle (en logMAR), nous avons utilisé des équations d'estimation généralisée (GEE, distribution binomiale, fonction de lien logit). Ces analyses prennent en compte la corrélation entre les yeux chez le même patient et entre les mesures répétées de chaque patient.

Dans la population générale, pour étudier l'évolution au cours du suivi de l'administration de dose de corticothérapie générale, nous avons utilisé des équations d'estimation généralisée (GEE, distribution binomiale, fonction de lien logit), avec comme effets fixes le temps, et un effet aléatoire « patient » pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées d'un même patient.

Le delta de l'ECR (épaisseur centrale rétinienne) de chaque temps selon l'ECR à l'inclusion (M0) est étudié chez les malades, à l'aide du test de Student apparié ou du test de Wilcoxon apparié selon la distribution de la normalité.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

1 Flow chart

52 dossiers de patients suivis dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille pour une arthrite juvénile idiopathique ont été étudiés. Parmi ceux-ci, 22 ont été exclus de l'analyse : 7 patients ne bénéficiaient pas d'un traitement de fond par biothérapie, 13 patients ne présentaient pas d'atteinte ophtalmologique à type d'uvéite et étaient suivis en ophtalmologie dans le cadre du dépistage et 2 dossiers présentaient des données manquantes excessives pour permettre l'analyse (suivi erratique ou déménagement).

Au total 30 patients porteurs d'atteintes ophtalmologiques à type d'uvéites et bénéficiant d'un traitement par biothérapie ont pu être inclus dans l'analyse, dont 18 chez qui l'atteinte était bilatérale, portant le total à 48 yeux.

Ces données sont résumées au sein du *flow chart* (Figure 16).

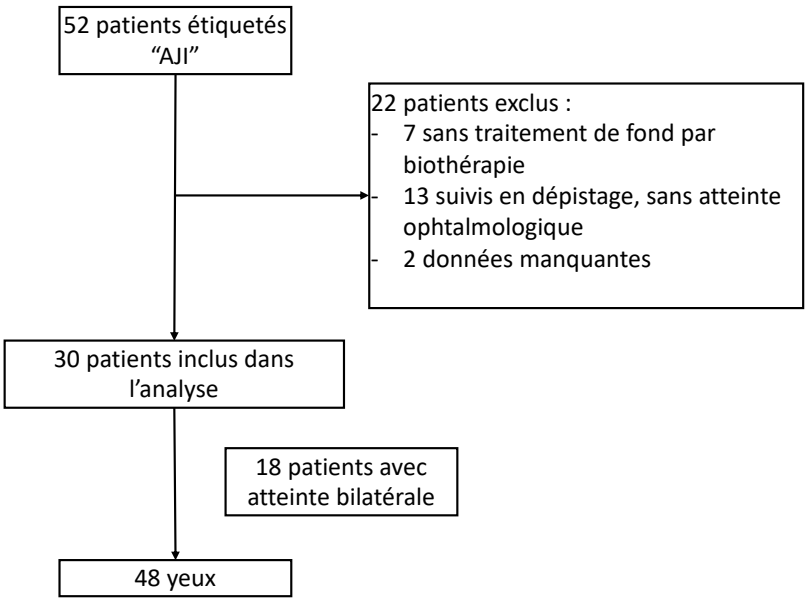


Figure 16 - Flow chart

2 Caractéristiques de la population à l'inclusion

La majorité des patients étaient de sexe féminin (86,7%).

La moyenne d'âge au diagnostic de l'arthrite était de 3,9 ans (+/- 2,5 ans). La moyenne d'âge au diagnostic de l'uvéite était de 6,5 ans (+/- 3,6 ans). La moyenne d'âge à l'inclusion c'est-à-dire à l'introduction de la biothérapie (M0) était de 8,3 ans (+/- 4 ans).

Les anticorps anti-nucléaires (AAN) étaient retrouvés positifs chez une grande majorité des patients (27 patients soit 90%).

L'AJI était de forme oligoarticulaire chez 24 patients soit 88,9%, nous avions des données manquantes chez 3 patients et les 3 autres patients présentaient une forme polyarticulaire d'AJI pour 2 d'entre eux ou systémique pour l'un d'eux. La localisation de l'atteinte inflammatoire était antérieure chez 29 patients soit 96,7% et le plus souvent chronique (28 patients, 93,3%). 12 patients présentaient une uvéite unilatérale (40%) et 18 patients une uvéite bilatérale (60%).

La biothérapie la plus fréquemment administrée était l'adalimumab chez 25 patients soit 83,3 % de l'échantillon. 4 patients étaient sous tocilizumab (13,3%) et 1 patient sous canakinumab (3,3%).

Concernant l'indication de mise en place d'un traitement par biothérapie, la corticodépendance en était la raison chez 5 patients (16,7%), la corticorésistance chez 1 patient de l'échantillon (3,3%). 8 patients (26,7%) étaient en échec d'un autre traitement systémique. L'indication était ophtalmologique chez 10 patients (33,3%) et d'indication mixte rhumatologique-ophtalmologique c'est-à-dire une double atteinte synchrone chez 6 patients (20%).

12 patients de l'échantillon soit 40% présentaient des complications ophtalmologiques lors de l'introduction de la biothérapie et 18 patients soit 60% n'avaient aucune complication ophtalmologique lors de l'introduction du traitement.

Concernant la corticothérapie, 27 patients soit 90% de l'échantillon bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes topiques lors de l'introduction de la biothérapie et 12 patients soit 40% bénéficiaient d'un traitement par corticoïdes par voie générale.

Chez 73,3% de l'échantillon soit 22 patients, l'instauration de la biothérapie se faisait en première intention après la corticothérapie, sans traitement systémique immunosuppresseur au préalable. 8 patients soit 26,7% avaient un traitement immunosuppresseur associé et 1 patient de plus a bénéficié de l'ajout d'un traitement immunosuppresseur au cours du suivi portant l'effectif à 21 patients sans immunosuppresseur et 9 patients avec ce traitement systémique au cours du suivi.

18 patients (60%) étaient naïfs de biothérapie et 12 patients de l'échantillon (40%) avaient déjà bénéficié d'une thérapeutique par biothérapie auparavant.

17 patients (56,7%) avaient déjà eu un traitement immunosuppresseur dans leur histoire clinique et 13 patients (43,3%) n'en avaient jamais bénéficié.

La durée moyenne de suivi des patients était de 20 mois (+/- 13 mois) avec un minimum à 3 mois et un maximum à 36 mois.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant (Table 13).

Table 13 - Caractéristiques de la population à l'inclusion

Sexe féminin, n (%)	26 (86.7)
AAN positifs, n (%)	27 (90.0)
AJI oligoarticulaire, n (%)	24 (88.9)
Uvéite antérieure, n (%)	29 (96.7)

Uvéite chronique, n (%)	28 (93.3)
Uvéite bilatérale, n (%)	18 (60.0)
Corticothérapie locale à M0, n (%)	27 (90.0)
Corticothérapie orale à M0, n (%)	12 (40.0)
Immunosuppresseur à M0, n (%)	8 (26.7)
Immunosuppresseur dans le suivi, n (%)	9 (30.0)
Type de biothérapie, n (%)	
Adalimumab	25 (83.3)
Tocilizumab	4 (13.3)
Canakinumab	1 (3.3)
Indication de la biothérapie, n (%)	
Corticodépendance	5 (16.7)
Corticorésistance	1 (3.3)
Échec d'un autre traitement systémique (hors CTC)	8 (26.7)
Indication ophtalmologique	10 (33.3)
Indication mixte rhumatologique – ophtalmologique	6 (20.0)
Complications à l'introduction de la biothérapie, n (%)	12 (40.0)
Biothérapie antérieure, n (%)	12 (40.0)
Immunosuppresseur antérieur, n (%)	17 (56.7)
Âge au diagnostic de l'arthrite, années	
Moyenne ± DS	3.9 ± 2.5
Minimum | Maximum	1.5 | 10.5
Âge au diagnostic de l'uvéite, années	
Moyenne ± DS	6.5 ± 3.6
Minimum | Maximum	2.0 | 15.0
Âge à l'introduction de la biothérapie, années	
Moyenne ± DS	8.3 ± 4.0
Minimum | Maximum	2.5 | 16.0
Durée de suivi, mois	
Moyenne ± DS	20.0 ± 13.0
Minimum | Maximum	3.0 | 36.0

3 Caractéristiques inflammatoires et complications présentes lors de l'introduction de la biothérapie

3.1 Caractéristiques inflammatoires à M0

Plusieurs caractéristiques inflammatoires étaient mesurées à l'introduction de la biothérapie (M0) puis à chaque visite au cours du suivi. Les données inflammatoires des yeux étudiés sont décrites dans le tableau 14 (Table 14).

Table 14 - Caractéristiques inflammatoires lors de l'introduction de la biothérapie

Tyndall[3], n (%)[1]	
0	20 (41.7)
0,5	9 (18.8)
1	9 (18.8)
2	7 (14.6)
3	3 (6.3)
Flare[3], n (%)[1]	
0	13 (27.1)
0,5	8 (16.7)
1	9 (18.8)
2	16 (33.3)
3	2 (4.2)
Hyalite[3], n (%)[1]	
0	45 (93.8)
1	1 (2.1)
2	2 (4.2)
Œdème maculaire, n (%)[1]	
Absence	41 (85.4)
Présence	7 (14.6)
Quiescence, n (%)[1]	17 (35.4)

ECR, µm[1]	
Moyenne ± DS	313.9 ± 136.9
Minimum | Maximum	242.0 | 1090
Dose corticothérapie topique, g/j[1]	
0	7 (14.6)
1	8 (16.7)
2	14 (29.2)
3	5 (10.4)
4	14 (29.2)
Dose corticothérapie générale, mg/j[2]	
Moyenne ± DS	7.1 ± 12.8
Acuité visuelle (logMAR), moyenne ± DS[1]	0.1 ± 0.2

[1] : Donnée analysée œil par œil, n = 48
[2] : Donnée analysée par patient, n = 30
[3] : Paramètre exprimé en nombre de croix

3.2 Complications présentes à M0

Les complications ophtalmologiques étaient étudiées lors de l'introduction de la biothérapie (M0) puis à chaque visite au cours du suivi.

Lors de l'initiation du traitement par biothérapie (M0) (Table 15) :

- des synéchies irido-cristalliniennes (SIC) étaient présentes chez 13 yeux soit 27,1% ;
- une kératopathie en bandelette (KB) était retrouvée chez 8 yeux (16,7%) ;
- une cataracte était retrouvée chez 9 d'entre eux (18,7%) ;
- une hypertonie intraoculaire (HTIO) était mesurée chez 1 œil de l'échantillon (2,1%) ;
- une neuropathie optique glaucomateuse était retrouvée chez 2 yeux (4,2%).

Table 15 - Complications lors de l'introduction de la biothérapie

SIC, n (%)	
Absence	35 (72.9)
Présence	13 (27.1)
KB, n (%)	
Absence	40 (83.3)
Présence	8 (16.7)
Cataracte, n (%)	
Absence	39 (81.3)
Présence	9 (18.7)
HTIO, n (%)	
Absence	47 (97.9)
Présence	1 (2.1)
Neuropathie glaucomateuse, n (%)	
Absence	46 (95.8)
Présence	2 (4.2)

4 Évolution des paramètres inflammatoires au cours du suivi

4.1 Comparaison M0 – M3

Nous avons choisi de comparer les paramètres inflammatoires à M0 et à M3 (Table 16) puisque l'effectif était identique et que la différence en termes d'inflammation était déjà bien discernable.

Sur les 48 yeux de l'échantillon, nous retrouvions une moyenne de tyndall de 0,8 croix (+/- 0,9) à M0. A M3, la moyenne diminuait à 0,2 croix (+/- 0,4). La moyenne du flare était de 1,1 croix (+/- 0,9) à M0 pour diminuer à 0,3 croix (+/- 0,4) à M3. Une hyalite était retrouvée chez 3 yeux à M0 pour tomber à 0 à M3. 7 yeux présentaient un œdème

maculaire lors de l'introduction de la biothérapie. Cet œdème s'était résorbé à 3 mois pour ces 7 yeux.

Ces 4 critères se retrouvent dans notre définition de la quiescence inflammatoire (tyndall ≤ 0,5 +, flare ≤ 0,5 +, hyalite ≤ 0,5 +, absence d'œdème maculaire) que nous étudions dans le paragraphe suivant.

Table 16 - Comparatif paramètres inflammatoires M0 et M3

	M0	M3
Tyndall[3], n (%)[1]		
0	20 (41.7)	38 (79.2)
0,5	9 (18.8)	7 (14.6)
1	9 (18.8)	1 (2.1)
2	7 (14.6)	2 (4.2)
3	3 (6.3)	0 (0.0)
Flare[3], n (%)[1]		
0	13 (27.1)	24 (50.0)
0,5	8 (16.7)	17 (35.4)
1	9 (18.8)	6 (12.5)
2	16 (33.3)	1 (2.1)
3	2 (4.2)	0 (0.0)
Hyalite[3], n (%)[1]		
0	45 (93.8)	48 (100.0)
1	1 (2.1)	0 (0.0)
2	2 (4.2)	0 (0.0)
Œdème maculaire, n (%)[1]		
Absence	41 (85.4)	48 (100.0)
Présence	7 (14.6)	0 (0.0)
Quiescence, n (%)[1]	17 (35.4)	40 (83.3)
ECR, µm[1]		
Moyenne ± DS	313.9 ± 136.9	273.4 ± 23.3
Minimum | Maximum	242.0 | 1090	242.0 | 363.0

Dose corticothérapie topique, g/j[1]		
0	7 (14.6)	21 (43.8)
0,5	0 (0.0)	5 (10.4)
1	8 (16.7)	12 (25.0)
2	14 (29.2)	8 (16.7)
3	5 (10.4)	2 (4.2)
4	14 (29.2)	0 (0.0)
Dose corticothérapie générale, mg/j[2]		
Moyenne ± DS	7.1 ± 12.8	1.6 ± 3.7
Acuité visuelle (logMAR), moyenne ± DS[1]	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1

[1] : Donnée analysée œil par œil, n = 48
[2] : Donnée analysée par patient, n = 30
[3] : Paramètre exprimé en nombre de croix

4.2 Quiescence

Nous avons choisi d'étudier l'efficacité des biothérapies sur la maîtrise de l'inflammation oculaire en analysant la quiescence inflammatoire définie par les paramètres suivants : tyndall ≤ 0,5 +, flare ≤ 0,5 +, hyalite ≤ 0,5 +, absence d'œdème maculaire.

Au moment de l'introduction du traitement, 17 yeux sur 48 étaient quiescents sur un plan inflammatoire soit 35,4 % des yeux, quiescence obtenue en majorité par la corticothérapie locale ou générale.

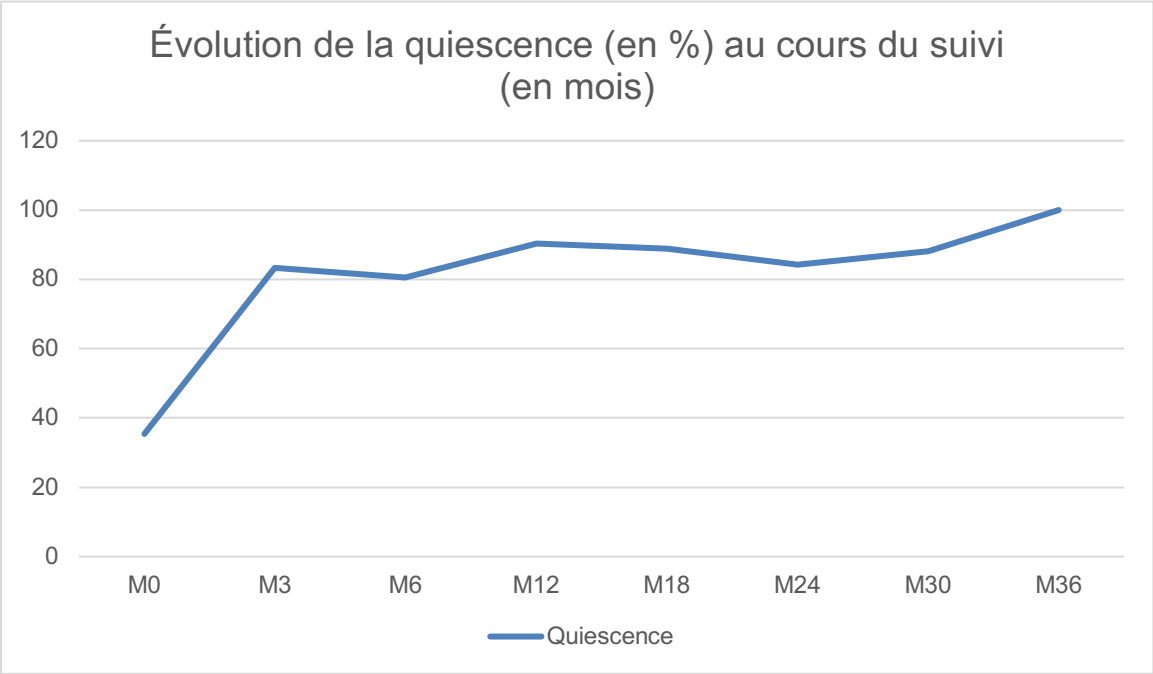
À 3 mois de l'initiation de la biothérapie, l'inflammation avait déjà très nettement diminué avec un taux de quiescence atteignant 83,3% de l'échantillon soit 40 yeux sur 48.

Le taux de quiescence était de 90,3% à 12 mois soit 28 yeux sur les 32 encore présents dans l'échantillon pour atteindre 100% à 36 mois (14 yeux quiescents sur les 14 encore suivis).

Le taux de quiescence avait ainsi très largement augmenté dès 3 mois et la tendance se retrouvait pendant toute la durée du suivi jusqu'à 36 mois (Table 17).

Table 17 - Évolution de la quiescence ou cours du suivi

Variable			Temps							
Nom	Unité	Modalités	0 N=48	3 N=48	6 N=41	12 N=32	18 N=27	24 N=19	30 N=17	36 N=14
Quiescence	N(%)	Oui	17 (35.4)	40 (83.3)	33 (80.5)	28 (90.3)	24 (88.9)	16 (84.2)	15 (88.2)	14 (100.0)
		Non	31 (64.6)	8 (16.7)	8 (19.5)	3 (9.7)	3 (11.1)	3 (15.8)	2 (11.8)	0 (0.0)
		Données manquantes	0	0	0	1	0	0	0	0



L'évolution de la quiescence a été analysée de M0 à M30 car il y avait un manque de puissance pour la dernière échéance (M36).

Le taux de quiescence était significativement plus élevé qu'à M0 dès le 3ème mois de traitement ($p < 0.0001$), et le restait pour toutes les échéances jusque M30.

4.3 Épaisseur centrale rétinienne (ECR)

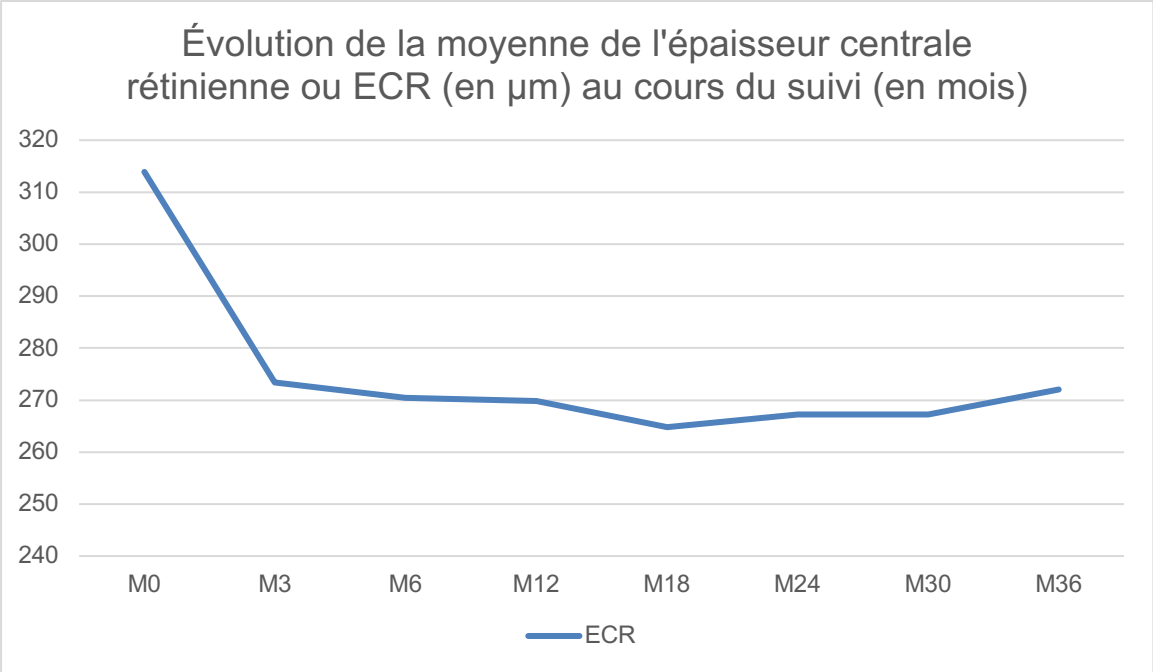
L'épaisseur centrale rétinienne (ECR) a été mesurée à l'OCT (Optical Coherence Tomography) en µm.

Lors de l'initiation de la biothérapie, la moyenne de l'ECR était de 313,9 µm (+/- 136,9) avec de grands écarts dans les valeurs soit un minimum à 242 µm (ECR dans les normes) et un maximum à 1090 µm (en raison d'un important œdème maculaire cystoïde). La médiane était de 280 µm [259 ; 312] à M0.

A 3 mois, la moyenne ainsi que la médiane de l'ECR avaient diminué en corrélation notamment avec la réduction de l'œdème maculaire. Cette tendance s'observait tout au long du suivi pour retrouver une ECR dans les normes dès M3 (Table 18).

Table 18 - Évolution de l'ECR au cours du suivi

Variable		Temps					Temps		
Nom	Modalités	0 N=48	3 N=48	6 N=41	12 N=32	18 N=27	24 N=19	30 N=17	36 N=14
ECR	N	47	45	38	29	23	19	16	10
	Données manquantes	1	3	3	3	4	0	1	4
	Moyenne ± Ecart-type	313.9 ± 136.9	273.4 ± 23.3	270.5 ± 20.2	269.8 ± 17.9	264.8 ± 19.2	267.2 ± 21.9	267.3 ± 21.8	272.0 ± 21.4
	Médiane (IQR)	280.0 (259.0 ; 312.0)	269.0 (256.0 ; 284.0)	271.0 (254.0 ; 283.0)	272.0 (255.0 ; 283.0)	262.0 (251.0 ; 279.0)	262.0 (248.0 ; 285.0)	262.0 (250.5 ; 285.0)	270.5 (252.0 ; 287.0)
	Minimum | Maximum	242.0 | 1090	242.0 | 363.0	232.0 | 319.0	233.0 | 300.0	229.0 | 300.0	234.0 | 300.0	236.0 | 302.0	240.0 | 304.0



L'évolution de la médiane de l'ECR a été analysée pour toutes les échéances en comparaison avec la référence à M0. La diminution de la médiane de l'ECR est significative dès M3 (p = 0,0001) et le reste pour toutes les échéances sauf M12 et M36 pour lesquelles les valeurs ne sont pas significatives.

4.4 Dose de corticothérapie topique

Nous avons évalué la dose de corticothérapie topique instillée dans les yeux de l'échantillon en nombre de gouttes par jour allant de 0 (0 goutte/jour), 0,5 (1 goutte 1 jour sur 2), 1 (1 goutte/jour), 2 (2 gouttes/jour), 3 (3 gouttes/jour) jusqu'à 4 (4 gouttes/jour).

Lors de l'initiation de la biothérapie, la moyenne de corticothérapie locale était de 2,2 gouttes par jour (+/- 1,4) avec un minimum de 0 goutte/jour pour 7 yeux (soit 14,6%) et un maximum de 4 gouttes/jour pour 14 d'entre eux (soit 29,2%).

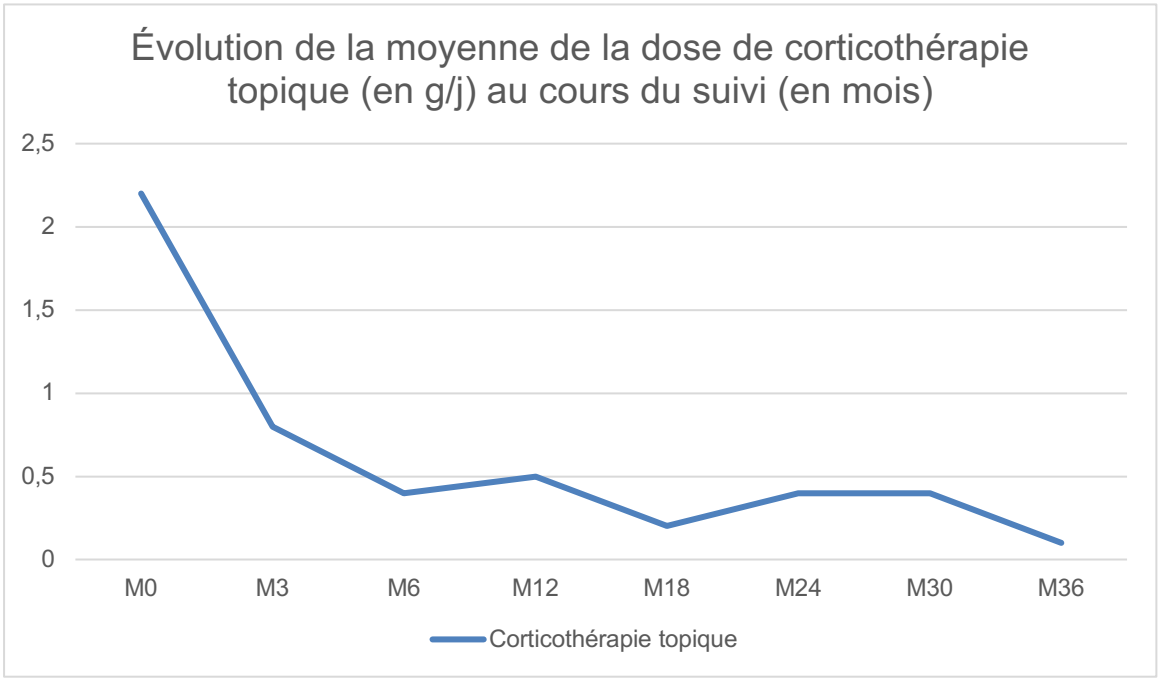
Dès 3 mois, la dose de corticothérapie topique avait déjà nettement diminué avec une moyenne de 0,8 gouttes/jour (+/- 0,9). 21 yeux n'instillaient plus aucune goutte de

corticoïdes (soit 43,8%) et il n'y avait plus aucun patient avec une dose de 4 gouttes/jour.

La dose de corticothérapie topique diminuait encore tout au long du suivi (Table 19).

Table 19 - Évolution de la dose de corticothérapie topique (en g/j) au cours du suivi

Variable			Temps					Temps		
Nom	Unité	Modalités	0 N=48	3 N=48	6 N=41	12 N=32	18 N=27	24 N=19	30 N=17	36 N=14
Dose corticothérapie topique (en g/j)	N(%)	0	7 (14.6)	21 (43.8)	31 (75.6)	21 (65.6)	22 (81.5)	14 (73.7)	14 (82.4)	12 (85.7)
		0,5	0 (0.0)	5 (10.4)	2 (4.9)	2 (6.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
		1	8 (16.7)	12 (25.0)	2 (4.9)	4 (12.5)	2 (7.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (14.3)
		2	14 (29.2)	8 (16.7)	4 (9.8)	5 (15.6)	2 (7.4)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		3	5 (10.4)	2 (4.2)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
		4	14 (29.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Données manquantes	0	0	0	0	0	0	0	0
		N	48	48	41	32	27	19	17	14
		Données manquantes	0	0	0	0	0	0	0	0
		Moyenne ± Ecart-type	2.2 ± 1.4	0.8 ± 0.9	0.4 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.8	0.4 ± 1.0	0.1 ± 0.4
		Médiane (IQR)	2.0 (1.0 ; 4.0)	0.5 (0.0 ; 1.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 1.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 1.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)
		Minimum | Maximum	0.0 | 4.0	0.0 | 3.0	0.0 | 3.0	0.0 | 2.0	0.0 | 2.0	0.0 | 2.0	0.0 | 3.0	0.0 | 1.0



Pour permettre l'analyse de l'évolution du taux de patients sous corticothérapie par voie topique, les valeurs ont été binarisées avec 0 = pas de corticothérapie topique et 1 = corticothérapie topique c'est-à-dire ≥ 0,5 goutte par jour. Les analyses ont été effectuées de M0 à M30. Le taux de patients sous corticothérapie topique diminue au cours du temps de manière significative ($p < 0.0001$) entre M0 et M30.

4.5 Dose de corticothérapie générale

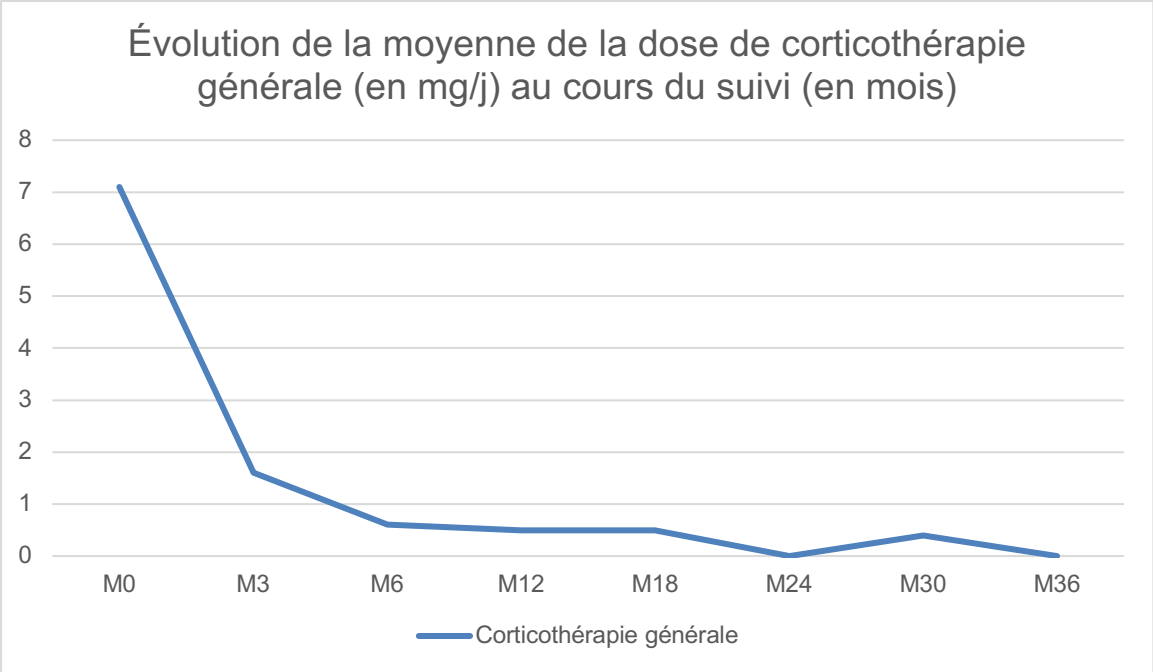
La dose de corticothérapie générale a été recensée en milligrammes par jour (mg/j). Cette donnée a été analysée au niveau patient soit 30 patients dans l'échantillon.

Lors de l'introduction de la biothérapie, la moyenne de la dose de corticothérapie générale était de 7,1 mg/j (+/- 12,8) avec un minimum à 0 et un maximum à 50 mg/j.

À 3 mois, la moyenne de la dose de corticothérapie générale était déjà plus faible avec une moyenne de 1,6 mg/j (+/- 3,7). Elle continuait de diminuer au cours du suivi pour devenir nulle à 36 mois (Table 20).

Table 20 - Évolution de la dose de corticothérapie générale (en mg/j) au cours du suivi

Variable			Temps							
Nom	Unité	Modalités	0 N=30	3 N=30	6 N=26	12 N=21	18 N=18	24 N=15	30 N=11	36 N=10
Dose corticothérapie générale (en mg/j)	N(%)	Données manquantes	0	0	0	0	0	0	0	0
		N	30	30	26	21	18	15	11	10
		Données manquantes	0	0	0	0	0	0	0	0
		Moyenne ± Ecart-type	7.1 ± 12.8	1.6 ± 3.7	0.6 ± 2.1	0.5 ± 2.0	0.5 ± 2.4	0.0 ± 0.0	0.4 ± 1.5	0.0 ± 0.0
		Médiane (IQR)	0.0 (0.0 ; 10.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)
		Minimum | Maximum	0.0 | 50.0	0.0 | 12.5	0.0 | 10.0	0.0 | 9.0	0.0 | 10.0	0.0 | 0.0	0.0 | 5.0	0.0 | 0.0



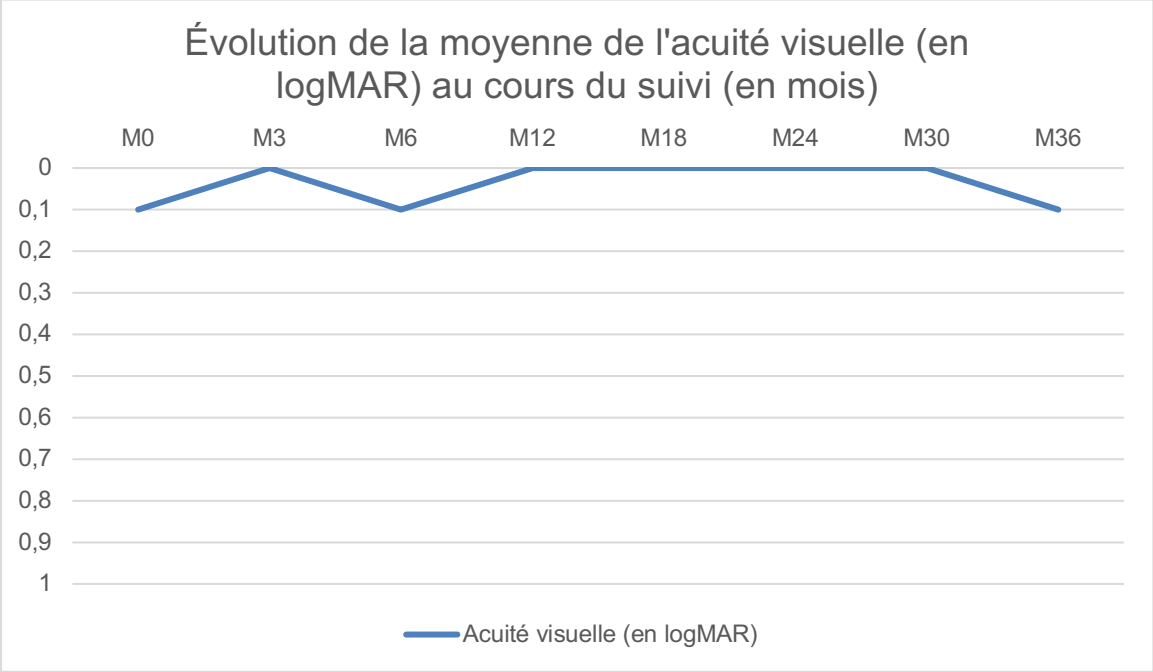
Pour permettre l'analyse de l'évolution du taux de patients sous corticothérapie par voie générale, les valeurs ont été binarisées avec 0 = pas de corticothérapie générale et 1 = corticothérapie générale. Les analyses ont été effectuées de M0 à M18 car un manque de puissance était constaté pour les dernières échéances ne permettant pas l'analyse. Le taux de patients sous corticothérapie générale diminue au cours du temps de manière significative (p = 0,0152) entre M0 et M18.

5 Évolution de l'acuité visuelle au cours du suivi

La moyenne d'acuité visuelle lors de l'introduction du traitement (exprimée en logMAR) était de 0,1 (+/- 0,2). Au 3ème mois de traitement, une amélioration de l'acuité visuelle avec une moyenne de 0,0 (+/- 0,1) était constatée (Table 21). Cependant, l'évolution n'était pas significative.

Table 21 - Évolution de l'acuité visuelle (en logMAR) au cours du suivi

Variable			Temps							
Nom	Unité	Modalités	0 N=48	3 N=48	6 N=41	12 N=32	18 N=27	24 N=19	30 N=17	36 N=14
Acuité visuelle (en logMAR)	N(%)	0	35 (76.1)	36 (78.3)	32 (82.1)	26 (86.7)	20 (83.3)	13 (81.3)	12 (80.0)	10 (83.3)
		0,1	2 (4.3)	5 (10.9)	2 (5.1)	2 (6.7)	2 (8.3)	2 (12.5)	2 (13.3)	0 (0.0)
		0,2	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.6)	2 (6.7)	2 (8.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		0,3	1 (2.2)	2 (4.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (8.3)
		0,4	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		0,5	1 (2.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
		0,7	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		1	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Données manquantes	2	2	2	2	3	3	2	2
Acuité visuelle (en logMAR)		N	46	46	39	30	24	16	15	12
		Données manquantes	2	2	2	2	3	3	2	2
		Moyenne ± Ecart-type	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.2
		Médiane (IQR)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)
		Minimum | Maximum	0.0 | 1.0	0.0 | 0.5	0.0 | 1.0	0.0 | 0.2	0.0 | 0.2	0.0 | 0.2	0.0 | 0.3	0.0 | 0.5



Pour permettre l'analyse de l'évolution de l'acuité visuelle, les valeurs ont été binarisées avec 0 = AV chiffrée à 0 en logMAR et 1 = AV chiffrée ≥ 0,1 en logMAR. Les analyses ont été effectuées de M0 à M30. Nous n'avons pas retrouvé d'évolution significative de l'acuité visuelle au cours du temps.

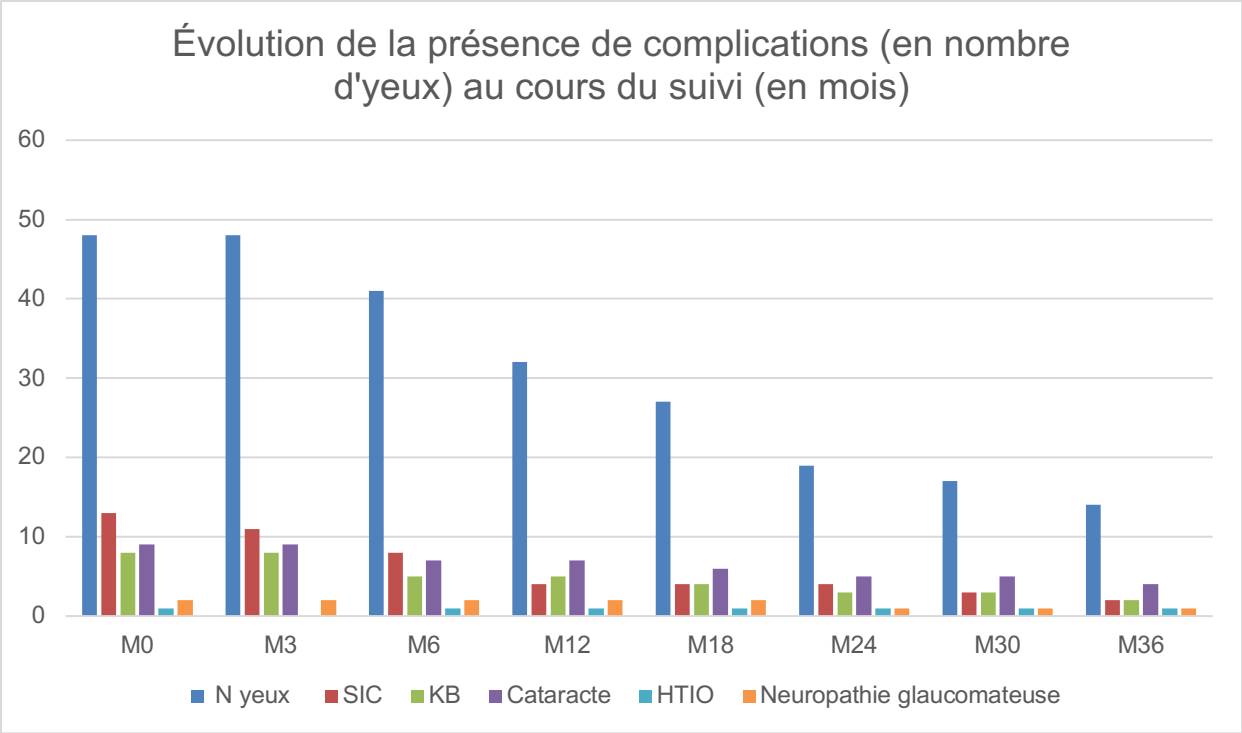
6 Évolution des complications au cours du suivi

Nous avons recensé diverses complications oculaires chez certains enfants dans notre étude. Lors de l'introduction de la biothérapie, des synéchies irido-cristalliniennes (SIC) étaient présentes chez 13 yeux (27,1%), une kératopathie en bandelette était retrouvée chez 8 yeux (16,7%), une cataracte était retrouvée chez 9 d'entre eux (18,7%), une hypertonie intraoculaire était mesurée chez 1 œil de l'échantillon (2,1%), et enfin une neuropathie optique glaucomateuse était retrouvée chez 2 yeux (4,2%).

Toutes ces complications sont survenues avant le début du traitement par biothérapie. Aucun de ces enfants n'a développé de nouvelles complications après l'introduction de la biothérapie (Table 22).

Table 22 - Évolution des complications au cours du suivi

Variable			Temps							
Nom	Unité	Modalités	0 N=48	3 N=48	6 N=41	12 N=32	18 N=27	24 N=19	30 N=17	36 N=14
SIC	N(%)	Absence	35 (72.9)	37 (77.1)	33 (80.5)	28 (87.5)	23 (85.2)	15 (78.9)	14 (82.4)	12 (85.7)
		Présence	13 (27.1)	11 (22.9)	8 (19.5)	4 (12.5)	4 (14.8)	4 (21.1)	3 (17.6)	2 (14.3)
KB	N(%)	Absence	40 (83.3)	40 (83.3)	36 (87.8)	27 (84.4)	23 (85.2)	16 (84.2)	14 (82.4)	12 (85.7)
		Présence	8 (16.7)	8 (16.7)	5 (12.2)	5 (15.6)	4 (14.8)	3 (15.8)	3 (17.6)	2 (14.3)
Cataracte	N(%)	Absence	39 (81.3)	39 (81.3)	34 (82.9)	25 (78.1)	21 (77.8)	14 (73.7)	12 (70.6)	10 (71.4)
		Présence	9 (18.7)	9 (18.7)	7 (17.1)	7 (21.9)	6 (22.2)	5 (26.3)	5 (29.4)	4 (28.6)
HTIO	N(%)	Absence	47 (97.9)	48 (100.0)	40 (97.6)	31 (96.9)	26 (96.3)	18 (94.7)	16 (94.1)	13 (92.9)
		Présence	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (3.1)	1 (3.7)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (7.1)
Neuropathie glaucomateuse	N(%)	Absence	46 (95.8)	46 (95.8)	39 (95.1)	30 (93.8)	25 (92.6)	18 (94.7)	16 (94.1)	13 (92.9)
		Présence	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (4.9)	2 (6.3)	2 (7.4)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (7.1)


Évolution de la présence de complications (en nombre d'yeux) au cours du suivi (en mois)
60
50
40
30
20
10
0
M0
M3
M6
M12
M18
M24
M30
M36
N yeux
SIC
KB
Cataracte
HTIO
Neuropathie glaucomateuse

Discussion

1 Discussion des résultats

L'objectif de notre étude était d'analyser l'efficacité des biothérapies sur la maîtrise de l'inflammation, l'épargne cortisonique ainsi que la survenue de complications, chez des patients suivis au CHU de Lille pour une uvéite s'intégrant dans une arthrite juvénile idiopathique.

Les résultats obtenus dans notre étude rétrospective de vraie vie réalisée au CHU de Lille sont en accord avec ceux retrouvés dans les principales études sur le sujet, telles que les études ADJUVITE [33] et SYCAMORE [32], ainsi qu'avec les autres études et séries de cas concernant diverses biothérapies.

1.1 Maîtrise de l'inflammation

Dans notre étude, les biothérapies ont eu une efficacité sur la maîtrise de l'inflammation dès le 3ème mois de traitement avec un taux de quiescence passant de 35,4% lors de l'initiation de la biothérapie à 83,3% à 3 mois ($p < 0.0001$). La maîtrise de l'inflammation persistait pendant toute la durée du suivi avec un taux de quiescence de 90,3% à 12 mois pour atteindre 100% à 36 mois. Une amélioration significative de l'inflammation avec 56% de réponse au traitement par adalimumab (ADA) était notée dans l'étude ADJUVITE avec un recueil des résultats un peu plus précoce à 2 mois de traitement. Dans l'étude SYCAMORE, l'effet de l'adalimumab était également positif avec 27% de patients en rechute dans le groupe ADA versus 60% dans le groupe placebo soit 73% de réponse au traitement dans le groupe ADA (Table 23).

Table 23 - Comparaison de notre étude avec les études ADJUVITE et SYCAMORE

Études	Notre étude	ADJUVITE	SYCAMORE
Design	Étude monocentrique rétrospective de vraie vie	Étude multicentrique prospective contre placebo	Essai contrôlé randomisé contre placebo
Traitements étudiés	ADA ou autre biothérapie	ADA vs placebo	MTX + ADA vs MTX + placebo
Effectifs	30 patients 48 yeux	31 patients	90 patients 115 yeux
Résultats	83,3% de quiescence inflammatoire à M3	Amélioration significative de l'inflammation (56% de réponse au traitement) dans le groupe ADA à M2	27% de patients en rechute dans le groupe ADA vs 60% dans le groupe placebo soit 73% de réponse au traitement dans le groupe ADA à M3

Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude récente réalisée dans un centre tertiaire en Inde sur l'efficacité de l'adalimumab dans les uvéites pédiatriques non infectieuses [57]. L'effectif était de 29 yeux de 16 patients avec une majorité d'uvéites liées à l'AJI (62,5% de l'échantillon). La rémission de l'uvéite était retrouvée au 3ème mois chez 23 yeux soit 79,3% de l'échantillon ($p = 0.001$). L'inactivité de l'uvéite était retrouvée chez 28 yeux (soit 96,6%) à la dernière visite ($p < 0.001$).

1.2 Épargne cortisonique

Concernant l'effet des biothérapies sur l'épargne cortisonique, nous avons constaté dans notre étude une nette réduction de l'usage de corticoïdes.

La moyenne de la dose de corticothérapie topique est passée de 2,2 g/j lors de l'initiation du traitement à 0,8 g/j à 3 mois de traitement et diminuait encore au long du suivi. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude SYCAMORE. En effet, parmi les

63 patients traités avec une dose ≥ 2 gouttes (respectivement 45 [75 %] et 18 [60 %] dans les groupes adalimumab et placebo), une réduction à une dose < 2 gouttes avant survenue de la rechute ou fin de l'étude a été observée chez 48,9 % des patients (22/45) du groupe adalimumab et chez 16,7 % des patients (3/18) du groupe placebo. Un arrêt des corticoïdes topiques a été observé chez 46,9 % (23/49) des patients du groupe adalimumab et chez 16,0 % (4/25) des patients du groupe placebo avant survenue de la rechute ou fin de l'étude.

La moyenne de la dose de corticothérapie orale est passée de 7,1 mg/j lors de l'introduction de la biothérapie à 1,6 mg/j à 3 mois de traitement et diminuait encore pendant le reste du suivi pour devenir nulle à 36 mois. Dans l'étude SYCAMORE, seuls 6 patients ont utilisé des corticoïdes par voie orale (5 dans le groupe adalimumab et 1 dans le groupe placebo). La dose de corticoïdes oraux totale standardisée par patient-année au cours de l'étude a été moins importante dans le groupe adalimumab que dans le groupe placebo : 804,31 mg versus 3 767,74 mg par patient-année.

Ces résultats sont donc en faveur d'une efficacité rapide des biothérapies permettant l'obtention d'une quiescence inflammatoire avec une réduction voire un arrêt des traitements par corticothérapie.

1.3 Survenue de complications

Bien que diverses complications oculaires aient été notées chez certains enfants dans cette étude, toutes ces complications sont survenues avant le début du traitement par biothérapie. Aucun de ces enfants n'a développé de nouvelles complications après l'introduction de la biothérapie.

Ces résultats sont similaires dans l'étude sur l'efficacité de l'adalimumab en Inde portant sur 29 yeux de 16 patients dans laquelle aucune nouvelle complication n'est apparue après début du traitement par adalimumab [57].

Dans une analyse rétrospective portant sur 28 enfants atteints d'uvéite non infectieuse traités par adalimumab en monothérapie, 82,14 % des enfants ont atteint la rémission sans aucune nouvelle complication ni effet secondaire [54].

2 Discussion de la méthode

2.1 Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients inclus dans notre étude étaient plutôt similaires à celles des autres études de la littérature. Les caractéristiques principales sont résumées dans le tableau ci-dessous (Table 24).

Table 24 – Comparaison des caractéristiques des patients avec ADJUVITE et SYCAMORE

	Notre étude	ADJUVITE	SYCAMORE
Nombre de patients, n	30	31	90
Age à l'inclusion, médiane (IQR) ; *moyenne	7,8 (5 ; 10)	9,5 (4,9 ; 29,1)	8,9*
Sexe féminin, n (%)	26 (86,7)	28 (90)	70 (77,8)
AJI oligoarticulaire, n (%)	24 (88,9)	25 (81)	74 (82,2)
Uvéite bilatérale, n (%)	18 (60)	24 (80)	25 (27,8)
Patients recevant des corticoïdes topiques à l'inclusion, n (%)	27 (90)	22 (71)	74 (82,2)
Présence de synéchies postérieures à l'inclusion, %	27,1	76	27

Le statut des anticorps anti-nucléaires (AAN) dans notre étude était également semblable à l'étude ADJUVITE avec 27 patients soit 90% de l'échantillon ayant des anticorps anti-nucléaires positifs dans notre étude et 27 patients soit 87% de l'effectif pour l'étude ADJUVITE.

Une étude rétrospective multicentrique récente sur les uvéites pédiatriques non infectieuses a analysé les caractéristiques des patients avec uvéite associée à l'AJI [58]. L'étude portait sur 507 enfants dont 263 avec une uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique. L'AJI était oligoarticulaire chez 191 enfants. 81,7 % des patients étaient des filles. Les AAN étaient positifs chez 68,8% des enfants. La localisation de l'uvéite était antérieure chez 98,5% de l'échantillon comme dans notre étude avec 96,7 % d'uvéite antérieure.

2.2 Combinaison méthotrexate et biothérapie ou biothérapie seule

Dans notre étude, nous avons choisi d'étudier l'efficacité des biothérapies indépendamment de leur association avec un traitement immunosuppresseur. Chez 22 patients soit 73,3% de l'échantillon, l'instauration de la biothérapie se faisait en première intention, sans traitement systémique immunosuppresseur au préalable. 8 patients avaient un traitement immunosuppresseur associé et 1 patient de plus a bénéficié de l'ajout d'un traitement immunosuppresseur au cours du suivi soit un total de 21 patients sous biothérapie seule et 9 patients avec un traitement combiné biothérapie et immunosuppresseur au cours du suivi.

2.2.1 Traitement combiné

L'adalimumab combiné au méthotrexate s'avère efficace pour traiter l'uvéite non infectieuse. Les directives récentes de l'ACR (*American College of Rheumatology*) et

du groupe SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) pour la gestion de l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) recommandent l'ajout d'anti-TNF chez les patients dont l'uvéite est réfractaire au méthotrexate [59,60]. Le groupe SHARE est une initiative européenne lancée en 2012 pour optimiser des schémas de diagnostic et de prise en charge des uvéites associées à l'AJI. 22 recommandations ont été acceptées (> 80% d'accord entre experts).

Dans un essai clinique pivot, Ramanan et al. [61] ont démontré que l'association de l'adalimumab à des doses stables de méthotrexate, utilisé pour contrôler l'inflammation, réduisait significativement le taux d'échec thérapeutique comparé au placebo (27 % contre 60 %) chez les enfants atteints d'uvéite active liée à l'AJI. De plus, dans cette étude, le groupe traité par adalimumab a montré une durée moyenne significativement plus longue d'uvéite inactive par rapport au groupe placebo.

2.2.2 Controversions du méthotrexate

Bien qu'efficace, le méthotrexate présente une myriade d'effets indésirables (notamment gastro-intestinaux) conduisant à des intolérances. Plusieurs études ont révélé qu'environ 40 à 50 % des enfants atteints d'AJI souffrent d'effets secondaires gastro-intestinaux et comportementaux liés au méthotrexate [62,63], ce qui complique la poursuite du traitement.

2.2.3 Adalimumab en monothérapie

Les études sur l'utilisation de l'adalimumab en monothérapie pour traiter l'uvéite non infectieuse sont encore limitées. Cependant, dans une étude rétrospective multicentrique menée par Bitossi et al. [64], l'efficacité à long terme de l'adalimumab, utilisé seul ou en association avec un DMARD, a été évaluée. Les résultats ont montré que 94,6 % des patients atteignaient un contrôle oculaire satisfaisant, et l'ajout d'un

DMARD n'apportait aucun bénéfice supplémentaire par rapport à l'adalimumab en monothérapie, que ce soit en termes de contrôle de l'inflammation oculaire, de réduction de l'utilisation des stéroïdes ou de taux de rétention du médicament.

Dans la continuité de Bitossi et al. [64] qui ont démontré les résultats favorables de l'adalimumab chez les adultes atteints d'uvéite non infectieuse, une étude récente rétrospective réalisée chez 28 enfants [54] a également observé que 82,14 % des enfants parvenaient à contrôler leur uvéite sous adalimumab en monothérapie sans aucune nouvelle complication ni effet secondaire. Tous les yeux qui étaient actifs au départ sont devenus inactifs au cours du suivi de 3 à 9 mois et seuls 2 yeux ont nécessité un traitement par corticothérapie locale à la dernière visite.

2.2.4 Bénéfices du traitement combiné sur l'immunisation

L'un des avantages potentiels d'une immunosuppression supplémentaire avec l'adalimumab est la possibilité de réduire le développement d'anticorps anti-médicament [65,66]. Bien que les résultats des quelques études sur l'adalimumab en monothérapie soient prometteurs, il n'existe que peu de données concernant l'efficacité à long terme de l'adalimumab en monothérapie et le taux de développement d'anticorps contre l'adalimumab sous adalimumab en monothérapie.

L'immunogénicité contre les médicaments biologiques constitue un risque reconnu et une cause connue d'échec thérapeutique. Les anticorps anti-médicament peuvent réduire les taux sériques de l'adalimumab et l'efficacité du traitement. Cela peut être dû à l'augmentation de la clairance de l'adalimumab ou à la neutralisation de l'effet du médicament, ou aux deux mécanismes [67,68]. Dans une étude, des anticorps anti-médicament ont été trouvés chez 16 à 26 % des patients atteints d'AJI traités par

adalimumab [67]. Les anticorps anti-médicament ont été trouvés moins fréquemment chez les patients recevant du MTX en concomitance [67].

2.2.5 Autres biothérapies

En cas d'échec des immunomodulateurs conventionnels et/ou des anti-TNFα, le recours aux autres agents biologiques doit être discuté. Dans ces cas-là, il faut agir sur d'autres cibles thérapeutiques. Il est ainsi nécessaire d'avoir accès à d'autres armes thérapeutiques dans les cas réfractaires aux traitements standards. Pour cela, les études se multiplient pour étudier l'efficacité et la tolérance d'autres biothérapies.

Le tocilizumab devient une option thérapeutique de plus en plus établie. Il possède une AMM pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou systémique chez les enfants âgés de plus de 2 ans. Une étude rétrospective multicentrique [38] a démontré l'efficacité du tocilizumab chez des patients atteints d'AJI et présentant une uvéite réfractaire aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ainsi qu'aux anti-TNF alpha. Tappeiner et al. avaient également rapporté leur expérience sur le sujet [37]. Ce traitement est plutôt bien toléré avec peu d'effets indésirables rapportés. Dans notre étude, 4 patients étaient sous tocilizumab avec une bonne efficacité notée sur la maîtrise de l'uvéite.

L'abatacept, qui inhibe la costimulation et l'activation des lymphocytes T, a été approuvé pour le traitement de l'AJI polyarticulaire active modérée à sévère chez les enfants de plus de 6 ans ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF. Cependant, plusieurs études ont donné des résultats insuffisants sur l'efficacité potentielle de l'abatacept dans l'uvéite associée à l'AJI réfractaire aux médicaments immunosuppresseurs conventionnels et à d'autres agents biologiques.

Le tocilizumab et l'abatacept sont donc des thérapies de secours potentielles pour les patients qui n'ont pas répondu aux anti-TNF alpha.

Peu d'études non contrôlées ont mis en évidence l'utilité du rituximab et des inhibiteurs de JAK [69]. Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20, n'est pas couramment utilisé pour traiter les patients atteints d'AJI et n'a pas été approuvé pour cette indication. Cependant, l'efficacité du rituximab dans l'uvéite associée à l'AJI a été démontrée dans des études rétrospectives [70,71]. De nombreux essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité des anti-JAK et d'autres molécules dans le traitement des uvéites.

De futures études contrôlées sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de ces nouvelles thérapies.

2.3 Limites

Néanmoins notre étude présente plusieurs limites.

La première limite est liée au caractère rétrospectif de l'étude. Les données ont été collectées de façon rétrospective à partir des dossiers papiers. Les examinateurs étaient variables pour chaque patient et chaque échéance pouvant ainsi altérer la reproductibilité et la comparabilité des examens cliniques sur lesquels reposent la définition de la quiescence inflammatoire, notre critère de jugement principal. De plus, tous les patients n'avaient pas la même durée de suivi depuis l'initiation de la biothérapie avec un recul moindre pour certains patients. Il existe un manque de puissance certain sur la deuxième moitié du suivi en raison du faible effectif. Ainsi, l'analyse des dernières échéances avec un faible effectif de patients doit être faite avec précaution. Néanmoins dans l'étude ADJUVITE, l'une des principales études sur le sujet, l'effectif était similaire à notre étude.

Nous avons choisi un critère combiné pour définir la quiescence inflammatoire, notre critère de jugement principal, regroupant des critères cliniques évalués grâce à l'examen en lampe à fente et paracliniques pour l'œdème maculaire évalué grâce à l'examen par OCT. Nous n'avons pas pu recueillir de données concernant le laser flare meter comme c'était le cas dans l'étude ADJUVITE car nous avions de nombreuses données manquantes, cet examen n'ayant été réalisé que chez un petit nombre de patients au profit de l'examen clinique en lampe à fente. Les données de cet examen auraient pu permettre une meilleure évaluation de l'état inflammatoire de la chambre antérieure d'autant plus dans notre population de patients avec bien souvent un tyndall et un flare peu marqués.

Nous n'avions pas de données concernant les anticorps anti-adalimumab après le début du traitement.

Enfin, dans notre étude nous n'avons pas réalisé d'analyses concernant la sécurité ou la tolérance des biothérapies. Un effet indésirable (vertiges) chez un patient sous tocilizumab a été noté entraînant l'arrêt de ce traitement. Un autre patient a développé des anticorps anti-adalimumab ayant nécessité un switch vers un traitement immunosuppresseur. Il s'agit des deux seuls effets constatés au cours du suivi. Aucun effet secondaire grave ayant conduit à l'arrêt du traitement n'a été constaté au cours du suivi. Le peu d'effets secondaires des biothérapies retrouvé au cours de cette étude ainsi que dans la littérature est donc très rassurant concernant ces nouvelles thérapeutiques.

3 Perspectives

Malgré de nombreux progrès ces dernières années, le traitement de l'uvéite liée à l'AJI reste un défi pour les cliniciens. Les thérapies biologiques ont considérablement amélioré le pronostic de la maladie, en particulier chez les enfants qui ne répondent pas ou ne répondent pas complètement aux thérapies conventionnelles.

Selon certaines études, il existe au début de la maladie une « fenêtre d'opportunité » c'est-à-dire qu'on pourrait probablement, en traitant plus fort et plus efficacement les patients dans les premières semaines de la maladie, éviter qu'elle ne se chronicise et en tout cas améliorer leur pronostic à long terme. Les données de notre étude, semblables aux données de la littérature vont dans le sens d'un bénéfice à introduire un traitement de fond par biothérapie précocement dans l'histoire de la maladie afin de contrôler l'inflammation rapidement et de manière pérenne et permettre ainsi de réduire l'usage de corticoïdes, diminuer le nombre de complications et améliorer la qualité de vie des patients.

Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer ces résultats et essayer d'établir des consensus sur la prise en charge thérapeutique.

Les études SYCAMORE et ADJUVITE avaient des objectifs similaires et ont pourtant utilisé différents moyens d'évaluation. Une standardisation des scores d'évaluation pourrait être utile dans de futurs essais cliniques dans la prise en charge de l'uvéite associée à l'AJI [72].

Dans la prise en charge de l'uvéite, un objectif futur concerne la recherche de biomarqueurs afin de pouvoir prédire le pronostic et la réponse thérapeutique.

Concernant la durée du traitement par produits biologiques, cet aspect reste incertain et des études supplémentaires sont nécessaires pour établir le moment auquel commencer à diminuer ou interrompre le traitement chez les patients ayant atteint une inactivité de l'uvéite.

La sécurité à long terme des produits biologiques doit être étudiée de manière approfondie, d'autant plus que les enfants atteints d'uvéite liée à l’AJI nécessitent des années de traitement.

Conclusion

L'uvéite représente l'une des complications les plus graves associées aux arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Souvent asymptomatique, elle peut passer inaperçue, augmentant ainsi le risque de complications silencieuses.

Un diagnostic précoce et l'utilisation rapide des biothérapies chez l'enfant sont nécessaires pour limiter les effets indésirables liés à la corticothérapie.

L'administration d'anti-TNFα, tels que les anticorps monoclonaux (adalimumab), semble être recommandée dans le traitement de l'uvéite associée à l'AJI.

Dans notre étude, les biothérapies ont montré leur efficacité pour atteindre la rémission de l'uvéite en permettant l'obtention d'une quiescence inflammatoire, d'une épargne cortisonique et l'absence de survenue de nouvelles complications. La tolérance et la sécurité semblent bonnes puisque nous n'avons rencontré aucun effet indésirable important au cours du suivi.

Des études prospectives à grande échelle sur les nouvelles biothérapies pourraient améliorer le pronostic de cette pathologie, où le risque de cécité unilatérale ou bilatérale demeure élevé.

À ce jour, l'absence de consensus sur la prise en charge thérapeutique souligne l'importance de mener des études randomisées.

Liste des tables

Table 1 - Classification anatomique des uvéites (d'après Jabs et al. [1]) 9
Table 2 - Classification des modes évolutifs des uvéites (d'après Jabs et al. [1]) 11
Table 3 - Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure (d'après Jabs et al. [1]) 12
Table 4 - Quantification du flare (ou "tyndall protéique") en chambre antérieure (d'après Jabs et al. [1]).....12
Table 5 - Échelle de flou vitréen.....13
Table 6 - Classification de l'activité de l'uvéite (d'après Jabs et al. [1]) 14
Table 7 - Recommandations de la HAS sur le rythme du suivi des uvéites associées aux AJI 21
Table 8 – Principaux diagnostics différentiels de l'AJI 29
Table 9 - Diffusion des corticoïdes dans les milieux oculaires selon la voie d'administration 34
Table 10 - Effets secondaires des corticoïdes selon la voie d'administration 35
Table 11 - Principaux effets indésirables du méthotrexate 37
Table 12 - Table de conversion des valeurs d'acuité visuelle 56
Table 13 - Caractéristiques de la population à l'inclusion 60
Table 14 - Caractéristiques inflammatoires lors de l'introduction de la biothérapie ...62
Table 15 - Complications lors de l'introduction de la biothérapie 64
Table 16 - Comparatif paramètres inflammatoires M0 et M3 65
Table 17 - Évolution de la quiescence ou cours du suivi 67
Table 18 - Évolution de l'ECR au cours du suivi 68
Table 19 - Évolution de la dose de corticothérapie topique (en g/j) au cours du suivi 70
Table 20 - Évolution de la dose de corticothérapie générale (en mg/j) au cours du suivi 71
Table 21 - Évolution de l'acuité visuelle (en logMAR) au cours du suivi 73
Table 22 - Évolution des complications au cours du suivi.....74
Table 23 - Comparaison de notre étude avec les études ADJUVITE et SYCAMORE 77
Table 24 – Comparaison des caractéristiques des patients avec ADJUVITE et SYCAMORE.....79

Liste des figures

Figure 1 - Représentation schématique des uvéites en fonction de leur localisation (d'après Sève et al. [2]) 9

Figure 2 - Coupe transversale de l'œil montrant les zones touchées par l'uvéite antérieure, intermédiaire et postérieure et les complications potentielles (entre parenthèses) [3] 10

Figure 3 - Photographie : PRC fins et granulomateux au cours d'une AJI (CHU de Lille) 23

Figure 4 - Photographie : PRC granulomateux au cours d'une AJI (CHU de Lille)....23

Figure 5 - Photographie : synéchies irido-cristalliniennes au cours d'une AJI (CHU de Lille)....25

Figure 6 - Photographie : kératopathie en bandelette au cours d'une AJI (CHU de Lille) 25

Figure 7 - Œdème maculaire cystoïde visible en OCT au cours d'une AJI (CHU de Lille)....26

Figure 8 - Photographie : uvéite compliquée de SIC, d'une cataracte et de kératopathie en bandelette périphérique au cours d'une AJI (CHU de Lille) 26

Figure 9 - Photographie : implant de chambre postérieure après chirurgie de cataracte compliquant une uvéite au cours d'une AJI (CHU de Lille) 26

Figure 10 - Voies d'administration de la corticothérapie en ophtalmologie [21] 31

Figure 11 - Théorie physiopathologique du mécanisme des uvéites auto-immunes et cibles des différents traitements [30]. CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; IL : interleukine ; TNF : Tumor Necrosis Factor ; AZA : azathioprine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CsA : ciclosporine. 39

Figure 12 - Structure moléculaire des différents anti-TNF alpha [31] 40

Figure 13 – SYCAMORE [32] et ADJUVITE [33] : 2 essais randomisés dans le cadre de l'uvéite liée à l'AJI 41

Figure 14 - Proposition d'algorithme thérapeutique dans l'uvéite associée à l'AJI [14] 49

Figure 15 - Algorithme thérapeutique des différentes formes d'AJI [8] 51

Figure 16 - Flow chart 58

Références

[1] Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005;140:509–16.

[2] Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. [Uveitis: Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee]. Rev Med Interne 2018;39:676–86.

[3] Hughes EH, Dick AD. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. Neuropathol Appl Neurobiol 2003;29:325–40.

[4] Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte 2020.

[5] Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. JAMA Ophthalmol 2016;134:1237–45.

[6] Cunningham ET. Uveitis in children. Ocul Immunol Inflamm 2000;8:251–61.

[7] Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. Am J Ophthalmol 2003;135:676–80.

[8] Quartier-Dit-Maire P, Belot A, Breton S, Carbasse A, Devauchelle V, Fautrel B, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins « Arthrites Juvéniles Idiopathiques» 2023.

[9] Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. Ophthalmology 2009;116:1544-1551.e1.

[10] Hayworth JL, Turk MA, Nevskaya T, Pope JE. The frequency of uveitis in patients with juvenile inflammatory rheumatic diseases. Joint Bone Spine 2019;86:685–90.

[11] Haasnoot A-MJW, Kuiper JJW, de Boer JH. Predicting uveitis in juvenile idiopathic arthritis: from biomarkers to clinical practice. Expert Rev Clin Immunol 2019;15:657–66.

[12] Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:27.

[13] Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017;31:517–34.

[14] Gueudry J, Touhami S, Quartier P, Bodaghi B. Therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis - associated uveitis. Curr Opin Ophthalmol 2019;30:179–86.

[15] Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2015;11:338–48.

[16] Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA. Granulomatous inflammation in juvenile

idiopathic arthritis-associated uveitis. J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;12:546–50.

[17] Marvillet I, Terrada C, Quartier P, Quoc EB, Bodaghi B, Prieur A-M. Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. Joint Bone Spine 2009;76:383–8.

[18] Diwo E, Sève P, Trad S, Bielefeld P, Sène D, Abad S, et al. [Therapeutic strategy for the treatment of non-infectious uveitis proposed by an expert panel]. Rev Med Interne 2018;39:687–98.

[19] Castellarin A, Pieramici DJ. Anterior segment complications following periocular and intraocular injections. Ophthalmol Clin N Am 2004;17:583–90, vii.

[20] Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. Ocul Immunol Inflamm 2004;12:169–92.

[21] Behar-Cohen F. Modes de délivrance des principes actifs pour le segment postérieur de l'œil. Œdèmes Maculaires Rapp. Société Fr. Ophtalmol. Par C Creuzot-Garchet PMassin, Paris: Masson; 2016, p. 154–65.

[22] Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. Am J Ophthalmol 2006;142:860–1.

[23] Choudhry S, Ghosh S. Intravitreal and posterior subtenon triamcinolone acetonide in idiopathic bilateral uveitic macular oedema. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35:713–8.

[24] Behar-Cohen FF, Gauthier S, El Aouni A, Chapon P, Parel JM, Renard G, et al. Methylprednisolone concentrations in the vitreous and the serum after pulse therapy. Retina Phila Pa 2001;21:48–53.

[25] 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 2000;107:1932–8.

[26] Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2019;49:43–55.

[27] Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Immunol Orlando Fla 2020;211:108322.

[28] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. Am J Ophthalmol 2009;148:500-509.e2.

[29] Chen W, Zhao B, Jiang R, Zhang R, Wang Y, Wu H, et al. Cytokine Expression Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Acute Anterior Uveitis. Curr Mol Med 2015;15:543–9.

[30] Trivedi A, Katelaris C. The use of biologic agents in the management of uveitis. Intern Med J 2019;49:1352–63.

[31] Evangelatos G, Bamias G, Kitas GD, Kollias G, Sfikakis PP. The second decade of anti-TNF-a therapy in clinical practice: new lessons and future directions in the COVID-19 era. Rheumatol Int 2022;42:1493–511.

[32] Horton S, Jones AP, Guly CM, Hardwick B, Beresford MW, Lee RW, et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. Am J Ophthalmol 2019;207:170–4.

[33] Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. Ann Rheum Dis 2018;77:1003–11.

[34] Iwahashi C, Ono H, Haruta M, Minami T, Mashimo H, Shimojo H, et al. New onset or exacerbation of uveitis with infliximab: paradoxical effects? BMJ Open Ophthalmol 2019;4:e000250.

[35] Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. Acta Ophthalmol (Copenh) 2016;94:e400-406.

[36] Maleki A, Manhapra A, Asgari S, Chang PY, Foster CS, Anesi SD. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2021;29:14–20.

[37] Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, Anton J, Ramanan AV, Carreno E, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2016;43:2183–8.

[38] Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Calvo I, González-Fernández MI, López-Montesinos B, Mesquida M, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ 2017;69:668–75.

[39] M M, B M, V L, Mv H, G E, M S de la M, et al. TWENTY-FOUR MONTH FOLLOW-UP OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR REFRACTORY UVEITIS-RELATED MACULAR EDEMA. Retina Phila Pa 2018;38.

[40] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, Guly C, Hardwick B, Hickey H, et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). BMC Rheumatol 2018;2:4.

[41] Ramanan AV, Dick AD, Guly C, McKay A, Jones AP, Hardwick B, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Rheumatol 2020;2:e135–41.

[42] Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Rheumatol 2020;39:847–51.

[43] Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. Lancet Lond Engl 2023;402:555–70.

[44] Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003;21:S89-93.

[45] Sherry DD, Stein LD, Reed AM, Schanberg LE, Kredich DW. Prevention of leg length discrepancy in young children with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis

by treatment with intraarticular steroids. Arthritis Rheum 1999;42:2330–4.

[46] Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. Pediatr Rheumatol Online J 2014;12:13.

[47] Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. Rheumatol Oxf Engl 1999;38:739–42.

[48] Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:17.

[49] Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. Rheumatol Oxf Engl 2002;41:1436–9.

[50] Davies K, Cleary G, Foster H, Hutchinson E, Baildam E, British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology. BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Oxf Engl 2010;49:1406–8.

[51] Sood AB, Angeles-Han ST. An Update on Treatment of Pediatric Chronic Non-Infectious Uveitis. Curr Treat Options Rheumatol 2017;3:1–16.

[52] Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. Rheumatol Oxf Engl 2013;52:825–31.

[53] Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C, Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. Eur J Ophthalmol 2007;17:743–8.

[54] Al-Julandani DA, Bagri NK, Tsang N, Clarke S, Upadhyay A, Guly C, et al. Outcome of adalimumab monotherapy in paediatric non-infectious uveitis. Pediatr Rheumatol Online J 2023;21:21.

[55] Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. Ophthalmology 2018;125:1075–87.

[56] Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, LeHoang P, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Program. Ophthalmology 2020;127:1405–15.

[57] Khan N, Dutta Majumder P, Janarthanan M, Biswas J. Efficacy of adalimumab in noninfectious pediatric uveitis: Analysis of 29 eyes from a tertiary eye care center in India. Indian J Ophthalmol 2024.

[58] Mesa-Del-Castillo P, Yago Ugarte I, Bolarín JM, Martínez D, López Montesinos B, Barranco González H, et al. Childhood-Onset Non-Infectious Uveitis in the “Biologic Era”. Results From Spanish Multicenter Multidisciplinary Real-World Clinical Settings. Ocul Immunol Inflamm 2024:1–11.

[59] Constantin T, Foeldvari I, Anton J, de Boer J, Czitrom-Guillaume S, Edelsten C, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis 2018;77:1107–17.

[60] Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated

Uveitis. Arthritis Care Res 2019;71:703–16.

[61] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017;376:1637–46.

[62] Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijs EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. Arthritis Rheum 2011;63:2007–13.

[63] van Dijkhuizen EHP, Pouw JN, Scheuern A, Hügle B, Hardt S, Ganser G, et al. Methotrexate intolerance in oral and subcutaneous administration in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional, observational study. Clin Exp Rheumatol 2016;34:148–54.

[64] Bitossi A, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Bacherini D, Lopalco G, et al. Adalimumab Accounts for Long-Term Control of Noninfectious Uveitis Also in the Absence of Concomitant DMARD Treatment: A Multicenter Retrospective Study. Mediators Inflamm 2019;2019:1623847.

[65] Skrabl-Baumgartner A, Seidel G, Langner-Wegscheider B, Schlagenhauf A, Jahnel J. Drug monitoring in long-term treatment with adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arch Dis Child 2019;104:246–50.

[66] Eurelings LEM, Missotten TOAR, van Velthoven MEJ, van Daele PLA, van Laar JAM, van Hagen PM, et al. Long-Term Follow-up of Patients With Uveitis Treated With Adalimumab: Response Rates and Reasons for Discontinuation of Therapy. Am J Ophthalmol 2022;240:194–204.

[67] Leinonen ST, Aalto K, Kotaniemi KM, Kivelä TT. Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Clin Exp Rheumatol 2017;35:1043–6.

[68] Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72:1947–55.

[69] Dini G, Dell'Isola GB, Beccasio A, Di Cara G, Verrotti A, Cagini C. Biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Front Ophthalmol 2022;2:954901.

[70] Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Rheumatol Oxf Engl 2011;50:1390–4.

[71] Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Br J Ophthalmol 2016;100:782–6.

[72] Ramanan AV, Guly C. Adalimumab for childhood onset uveitis. Ann Rheum Dis 2018;77:961–2.

AUTEUR : Nom : EBRARD-VERDONCK **Prénom :** Solène

Date de Soutenance : 25/10/2024

Titre de la Thèse : Efficacité des biothérapies dans les uvéites des arthrites juvéniles idiopathiques : étude rétrospective de vraie vie menée au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST ou option : Ophtalmologie

Mots-clés : Biothérapies, uvéites, inflammation, arthrites juvéniles idiopathiques, corticothérapie, quiescence, anti-TNF alpha

Résumé :

Contexte : L'uvéite associée à l'AJI est responsable d'une forte morbidité si elle n'est pas repérée et traitée rapidement et efficacement. Souvent silencieuse, elle peut ne pas être détectée, ce qui accroît le risque de complications insidieuses. Un diagnostic précoce, associé à une mise en place rapide des biothérapies chez l'enfant, est essentiel pour minimiser les effets secondaires liés à la pathologie en elle-même ou à la corticothérapie.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de vraie vie menée chez 30 patients suivis au CHU de Lille pour une uvéite associée à une arthrite juvénile idiopathique et bénéficiant d'un traitement par biothérapie. Le critère de jugement principal était l'obtention de la quiescence inflammatoire à 3 mois de l'introduction de la biothérapie. Les critères de jugement secondaires comportaient l'évolution de la quiescence inflammatoire sur une durée de suivi de 36 mois, l'évolution de la dose moyenne de corticothérapie topique et orale et l'analyse de la survenue de complications oculaires au cours du suivi.

Résultats : Les données de 30 patients pour un total de 48 yeux ont été analysées. Le taux de quiescence inflammatoire initial était de 35,4 %. Une augmentation significative ($p < 0.0001$) de ce taux était constatée dès le 3ème mois de traitement (83,3 %) et la tendance persistait tout au long du suivi. Une diminution significative de la dose moyenne de corticothérapie topique et orale était également observée dès le 3ème mois de traitement. Aucune nouvelle complication oculaire n'est survenue après le début de la biothérapie.

Conclusion : Dans notre étude, les biothérapies ont montré leur efficacité pour atteindre la rémission de l'uvéite en permettant l'obtention d'une quiescence inflammatoire, d'une épargne cortisonique et l'absence de survenue de nouvelles complications.

Composition du Jury :

Président :	Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE
Assesseurs :	Madame le Docteur Héloïse REUMAUX
	Madame le Docteur Adèle MEKERKE
Directeur :	Monsieur le Docteur Julien BOULEAU