

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 179

**BIOETHERAPIES DANS LES UVEITES SEVERES :
REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Loubna EL KAISOUMI
Née le 24 Novembre 1989 à Moulins (France)
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Uvéites sévères – Immunosuppresseurs – Biothérapies –
Anti-TNF- α – Interférons.

JURY

Mme. O. CHERKAOUI TRIQUI

Professeur d'Ophtalmologie

Mme. S. TACHFOUTI

Professeur d'Ophtalmologie

Mme. M. MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Mr. Y. BENSOUDA

Professeur de Pharmacologie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUHA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUHA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Pr. EL HASSANI My Rachid

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique

Traumato-Orthopédie

Radiologie

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Immunologie



Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra

Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



A la mémoire des mes grands parents...

*ma grand mère paternelle, mon modèle de vie... de bonté,
générosité d'amour et de douceur. Tu m'as comblée et ta perte fut
la pire chose qui me soit arrivée... Je te dédie cette thèse en
témoignage de mon profond amour et de mon éternelle
reconnaissance... tu es à jamais présente dans mon cœur et tu
m'accompagnes tous les jours... je t'aime et tu me manques...*

*... mon grand père maternel, que ton âme repose en paix, cela ne
fait que quelques semaines que tu nous a quitté, les mots ne
sauraient exprimer tout mon amour et ma reconnaissance...*

*A la mémoire de mon grand père paternel et de ma grand mère
maternelle... Paix à vos âmes*



A mes parents...

... Tous les mots que je pourrais écrire n'exprimeraient en rien tout l'amour, la reconnaissance, et l'admiration que je vous porte... Tous vos sacrifices, vos encouragements, votre patience et votre soutien... tout l'amour que vous nous portez... je ne vous remercierai jamais assez... vous êtes ma vie...

A ma sœur Leïla...

Ma petite sœur, ma meilleure amie... ma confidente, et complice. Je ne saurai t'exprimer ô combien je te suis et serai reconnaissante pour ta présence, ton soutien toutes ses années durant, tu as toujours été la grande et petite sœur, tu es tout pour moi, malgré les kilomètres qui nous séparent je te sens toujours là avec moi... pour ton amour et ta bonté d'âme sans égal... je suis très fière de toi ma Leïla



A mon grand frère Younes...

Je te remercie pour ton soutien, ta présence et ton amour...

Que ce travail puisse te témoigner de tout mon amour et ma reconnaissance envers toi...

Si je ne suis pas pour grand-chose dans ta réussite professionnelle, je suis en tout cas très fière de toi. Que ce travail soit le reflet de cette fierté.

A mon oncle Khelifi et ma tante Rajaâ...

Dieu m'a donné un 2ème père, et une seconde maman... Ces quelques mots ne sauraient vous exprimer tout l'amour, la reconnaissance que je vous porte. Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements, votre amour toutes ses années durant... je vous en serai éternellement reconnaissante...



A mon cousin Naoufal et sa femme Asmae

*Je vous remercie pour votre présence, votre soutien, pour tous les
bons moments, que ce travail soit le reflet même minime de la
reconnaissance et de l'amour que je vous porte...*

Que Dieu vous préserve...

A mon cousin Zouhair

*Je te remercie pour tout ton soutien, ta présence et tes
encouragements...*

A ma tante Aïcha, mon oncle Khelifi (paix à son âme)

*A mes cousins et cousines, Amal, son mari Rachid,
à Hayat, Lamiae, Nabila, Nisrine et Hamid*

A mon cousin Khalid et sa femme



A tous mes oncles et tantes

A toute ma famille...

A ma très chère Hajar, plus qu'une amie, une véritable soeur...

un exemple de force intérieure... une sagesse inégale ...

*tu es la plus belle des mamans... je ne te remercierai jamais assez
pour tous ses bons moments, malgré la distance je te sens toujours
à mes côtés... merci infiniment*

A ma très chère Anissa, merci pour ton soutien et pour ta présence,

ta joie de vivre, merci pour tous ces bons moments ...

A Si Mohammed, merci pour ta présence, tes conseils, ta sagesse et

*ta raison, qui ont été pour moi une véritable source de courage et
de patience... merci pour tout...*



*A Zineb, une grande sœur pour moi,
merci pour ton écoute, tes conseils, ton attention
et ta bonté d'âme...*

*A Marouane, merci pour ton écoute, tes conseils,
et ton amitié...*

*A mes amies Meryem, Ghizlaine et Ibtissam,
mes amies de cœur, merci pour votre présence, votre soutien ...*

*A ma chère Hafsa, tu as toujours été présente pour moi,
dans les moments les plus difficiles...*

Merci pour ta douceur, ta joie de vivre et ton amour

*A ma très chère Rachia, future maman, merci pour ta patience,
ton amour et ta douceur infinis*

A Laïla, ma complice, ma philosophe préférée



A Fadwa, merci pour ton soutien, tes conseils, et ta patience,

*A Kawtar... ma petite Kawtar que j'adore,
merci pour tous les moments de folie,*

*A Rihane, merci pour ton soutien durant toutes ses années,
ta présence et tes conseils que je n'oublierai jamais...*

*et à Ikram ... Merci pour votre soutien durant toutes ses années,
pour votre patience, merci pour tous les bons moments...*

*A mes chères amies et complices ; Basma, Sanae,
Asmae et Nezha ... merci pour tous nos bons moments...*

*A mes amis Karima, Ilyass, Oumaima, Saad, Narjisse,
Yassine, Meriem, et Rim...*



A tous mes amis de la promotion d'internat.

*A tous mes collègues du service d'ophtalmologie A, et un
remerciement particulier à Dr Lazrak, à l'origine de l'iconographie
qui a permis d'illustrer ce travail...*



Remerciements



À notre maître, rapporteur de thèse et présidente du jury,

Madame le professeur Cherkaoui Triqui Ouafa

Professeur en Ophtalmologie

Et chef de service d'Ophtalmologie A

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez
fait en acceptant de me confier ce travail riche d'intérêt, je vous
remercie pour vos conseils qui ont largement contribué à son
aboutissement, je vous serai éternellement reconnaissante de m'avoir
partagée votre passion pour l'ophtalmologie et ce dès mon passage en
tant qu'externe en 5^{ème} année de médecine, par votre savoir, vos
enseignements, vos qualités humaines et votre dévouement pour vos
patients, qui ont toujours suscité en moi une grande admiration
Je vous remercie encore pour votre disponibilité malgré vos obligations
professionnelles et engagements et J'espère être digne de la confiance
que vous m'accordez*

*Veillez accepter, chère Maître, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect*

Aux membres du jury,

*Je tiens à vous remercier chaleureusement d'avoir accepté
de juger notre travail et d'avoir dégagé du temps pour vous y consacrer.*

*J'ai été touchée que vous ayez répondu si rapidement, et avec
enthousiasme, à ma demande... Je souhaiterais remercier...*

Notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Tachfouti Samira

Professeur en Ophtalmologie

Hôpital des Spécialités de Rabat

*Je ne saurais exprimer tout l'honneur que vous
me faites en acceptant de juger mon travail,*

Ma gratitude est grande pour l'intérêt que vous y portez

*Vous m'avez toujours marquée non seulement par votre
professionnalisme, vos qualités scientifiques, pédagogiques, mais aussi
par vos qualités humaines*

et votre dévouement pour vos patients.

*Je ne saurais décrire la profonde admiration et respect
que je vous porte,*

À notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Maamar Mouna

Professeur en Médecine Interne

Hôpital Ibn Sina

*Nous sommes particulièrement touchées par la spontanéité
et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter
de juger ce travail.*

*Veuillez accepter nos sincères remerciements
et notre admiration pour vos qualités d'enseignante
et votre compétence*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Bensouda Yahya

Professeur en Pharmacologie

Hôpital des Spécialités

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir
parmi les membres de notre jury.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect*

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : anatomie de l'œil (3)	7
Figure 2 : anatomie macroscopique de l'iris (2).....	14
Figure 3 : anatomie macroscopique du corps ciliaire (2).....	19
Figure 4 : Structure Du Corps Ciliaire (5).....	19
Figure 5 : image au me d'une section transverse du corps ciliaire (5) montrant les differents composants du corps ciliaire : la supra-ciliaire, le muscle ciliaire, le stroma ciliaire et les deux couches de l'epithelium ciliaire	22
Figure 6 : schema montrant les fibres longitudinales externes -1-, radiales -2-, et circulaires internes -3- du corps ciliaire (5).....	23
Figure 7 : coupe histologique montrant les deux couches epitheliales du corps ciliaire (5).....	23
Figure 8 : image au me montrant la continuite entre les epitheliums ciliaires et retiniens (5)	24
Figure 9 : situation de la choroïde (5)	25
Figure 10 : structure microscopique de la choroïde (5)	27
Figure 11 : schema representant les differentes couches de la membrane de bruch (5).....	28
Figure 12 : action des systemes sympathique et parasympathique sur la pupille (5)	32
Figure 13 : mecanismes du privilege immunologique de l'œil (3)	39
Figure 14 : representation schematique de l'activation des lymphocytes t-helper dans les uveites auto-immunes (3).....	41
Figure 15 : principales etapes de la physio-pathogenie des uveites (3)	42

Figure 16 : role des lymphocytes cd4 dans l’uveite autoimmune (3)	43
Figure 17 : classification anatomique des uveites (17).....	47
Figure 18 : precipites retrocorneens blanchatres « en graisse de mouton » chez une patiente de 40 ans presentant une uveite anterieure granulomateuse	56
Figure 19 : image montrant un hypopion au cours d’une uveite anterieure aiguë	57
Figure 20 : image montrant des nodules de busacca (6).....	58
Figure 21 : image montrant des nodules de koeppe	59
Figure 22 : image montrant des synechies iridocristalliniennes « en trefle »...	60
Figure 23 : aspect en « snowball » d’un amas de cellules inflammatoires du vitre chez un patient atteint de pars planite (6)	62
Figure 24 : image du fond d’œil montrant un engainement vasculaire chez un patient atteint d’une uveite posterieure idiopathique (photographie: toni venckus).....	66
Figure 25 : angiographie a la fluoresceine montrant la diffusion perifoveolaire du colorant correspondant a la presence d’un œdeme maculaire (45)	68
Image 26 : coupe oct montrant un œdeme maculaire cystoïde chez un patient atteint d’une uveite (45)	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : principaux criteres de classification des uveites (6).....	45
Tableau 2 : Classification anatomique des uveites (Sun) (6).....	47
Tableau 3 : quantification du tyndall cellulaire en chambre anterieure selon le sun (standardization of uveitis nomenclature) (6).....	57
Tableau 4 : principales uveites severes en fonction de l'atteinte anatomique (34)	73
Tableau 5 : nomenclature des anticorps monoclonaux (6)	92
Tableau 6 : principales classes d'anti-tnf utilisees dans le traitement des uveites severes	95
Tableau 7 : etude de l'effet de l'infliximab dans le traitement des uveites non infectieuses refractaires (162-170).....	104
Tableau 8 : Principales etudes portant sur le recours a l'adalimumab dans le traitement des uveites non infectieuses.....	110
Tableau 10 : posologie, voie d'administration et principaux effets secondaires des anti-interleukines dans le traitement des uveites severes	136

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACAID	: Anterior chamber associated immune deviation
ADAs	: Anti-Drugs Antibodies
ADN	: Acide Désoxyribunocléique
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	: Alanine amino transférase
ARN	: Acide Ribonucléique
ASAT	: Aspartate amino transférase
ATCD	: Antécédent
AZOOR	: Acute Zonal Outer Retinopathy
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRP	: Protéine réactive C
CsA	: Ciclosporine A
EIU	: Uvéite induite à l'endotoxine
ELAM	: Endothelial leucocyte adhesion molecule
FDA	: Food and drug administration
HLA	: Human Leucocyte Antigen
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
IL	: Interleukine
IUSG	: International Uveitis Study Group

IVT	: Injection intravitréenne
LT	: Lymphocyte T
MICI	: Maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin
MMF	: Mycophénolate mofétil
MST	: Maladies sexuellement transmissibles
OCT	: Tomographie par cohérence optique
OMC	: Œdème maculaire cystoïde
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEG	: Polyéthylène glycol
SEP	: Sclérose en plaques
SA	: Spondylarthrite axiale
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UA	: Uvéite antérieure
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VKH	: Vogt Kayanagi Harada

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES	5
I. GENERALITES :	6
II. L'UVÉE :	8
A) EMBRYOLOGIE DE L'UVÉE :	8
1) Iris :	8
2) Corps ciliaire :	9
3) Choroïde :	10
B) ANATOMIE DE L'UVÉE :	10
1) Iris :	10
a) Anatomie macroscopique :	11
b) Anatomie microscopique :	14
c) Vascularisation et innervation :	16
2) Le corps ciliaire :	18
a) Anatomie macroscopique :	18
b) Anatomie microscopique :	20
c) Vascularisation et innervation :	24
3) La choroïde	25
a) Anatomie macroscopique :	25
b) Anatomie microscopique :	26
c) Vascularisation et innervation :	29

III. PHYSIOLOGIE DE L'UVEE :	31
A) IRIS :	31
B) CORPS CILIAIRE :	33
C) LA CHOROÏDE :	33
D) LES BARRIERES HEMATO-OCULAIRES :	34
LES UVEITES	36
I. GENERALITES :	37
II. PHYSIOPATHOLOGIE :	39
A) PRIVILEGE IMMUNOLOGIQUE :	39
B) PROCESSUS IMMUNO-PATHOLOGIQUE :	
III. CLASSIFICATION : (12)	45
A) CLASSIFICATION ANATOMIQUE :	46
B) CLASSIFICATION CLINIQUE :	48
C) CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE :	49
D) CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE :	49
IV. EPIDEMIOLOGIE :	51
V. DIAGNOSTIC POSITIF	53
A) CLINIQUE :	53
1. Anamnèse :	53
2. Signes physiques :	54
a. Les uvéites antérieures :	54
b. Les uvéites intermédiaires :	61
c. Uvéites postérieures :	64
B) PARACLINIQUE : (46)	69
1. Bilan biologique :	69

2. Recherche d'antigènes HLA :	70
3. Examens radiologiques :	70
4. Ponction de la chambre antérieure :	71
5. Vitrectomie à visée diagnostique :	71
6. Biopsies chorio-rétiniennes :	71
7. Autres examens complémentaires :	71
VI. DIAGNOSTIC DE SEVERITE :	72
MODALITES THERAPEUTIQUES	85
I. BUT ET PRINCIPES THERAPEUTIQUES :	75
II. MOYENS THERAPEUTIQUES :	76
1. Les cycloplégiques :	76
2. Corticothérapie :	77
3. Les immunosuppresseurs :	80
a. Les anti-métabolites :	80
a.1 Méthotrexate :	80
a.2 Azathioprine :	82
a.3 Mycophénolate mofétil :	83
b. Les inhibiteurs des cellules T :	85
b.1 La ciclosporine :	85
b.2 Tacrolimus et Sirolimus :	87
c. Les agents alkylants :	88
c.1 Le cyclophosphamide :	89
c.2 Le chlorambucil :	90

4. Les biothérapies :	91
a. Généralités :	91
b. Les anti-TNF- α :	92
b.1 Définition :	92
b.2 Classification :	93
b.3 Les anti-TNF- α dans les uvéites sévères :	97
b.3.1 L'infliximab :	97
b.3.2 L'adalimumab :	105
b.3.3 L'étanercept :	115
b.3.4 Golimumab :	119
b.3.5 Certolizumab :	124
b.4 Les injections intravitréennes (IVT) d'anti-TNF- α :	126
b.5 Recommandations sur l'utilisation des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites sévères :	127
b.6 Perspectives d'avenir des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites sévères :	131
c. Les anti-interleukines :	132
c.1 Anakinra :	132
c.2 Canakinumab :	133
c.3 Gevokizumab :	133
c.4 Tocilizumab :	134
c.5 Daclizumab :	135
d. Les interférons :	137
e. Anti- CD20 :	138
f. Anti- CD25 :	139

g. Autres biothérapies :.....	140
h. Prescription d'une biothérapie :.....	141
CONCLUSION	145
RESUMES	147
BIBLIOGRAPHIE	151



Introduction

Les uvéites représentent un groupe hétérogène d'affections oculaires inflammatoires, cause majeure de cécité dans la population mondiale active.

Classiquement définies comme une inflammation du tractus uvéal, on distingue anatomiquement les uvéites antérieures, intermédiaires, postérieures, et les panuvéites.

Les uvéites peuvent être infectieuses ou non-infectieuses, bien qu'il s'agisse dans la majorité des cas d'une cause auto-immune.

L'iridocyclite hétérochromique de Fuchs, la choroïdopathie serpiginieuse, choroïdite multifocale, uvéite intermédiaire, et l'ophtalmie sympathique semblent être d'origine auto-immune. Par ailleurs, les uvéites peuvent s'intégrer dans le cadre d'une maladie de système, comme notamment la sarcoïdose, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthropathie ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, maladie de Behçet, lupus érythémateux systémique, et de nombreuses autres pathologies vasculaires.

Le traitement des uvéites non infectieuses repose sur 3 axes : diminuer l'activité inflammatoire, préserver l'intégrité de l'architecture oculaire, et éventuellement supprimer tout stimuli à l'origine de cette inflammation, et ce, avec le minimum d'effets secondaires possibles.

Le recours aux immunosupresseurs systémiques, notamment la corticothérapie, cyclosporine A, méthotrexate, azathioprine, chlorambucil, cyclophosphamide, et colchicine, reste la base du traitement des uvéites. (1)

La prise en charge des uvéites sévères est difficile, nécessitant des traitements plus agressifs, non dénués de morbi-mortalité surajoutée et pourvoyeurs d'effets délétères non négligeables.

Développées à partir d'ADN recombinant et basées sur une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire ainsi que la régulation de l'immunité adaptative, les biothérapies s'inscrivent dans le cadre d'une importante avancée dans la prise en charge des uvéites sévères.

Elles regroupent plusieurs entités d'agents biologiques : les interférons, les anticorps monoclonaux, et les protéines de fusion, ciblant les médiateurs de l'inflammation ainsi que leurs récepteurs.

Majoritairement en cours d'étude, elles permettraient d'obtenir des résultats prometteurs sur le long terme avec un allongement de la période de rémission, une amélioration de l'acuité visuelle, avec de moindres complications.

L'objectif de ce travail est faire une revue des différentes modalités thérapeutiques des uvéites graves, des différentes molécules utilisées, et de leur impact dans notre contexte clinique.

Une collaboration étroite entre médecins généralistes, internistes et ophtalmologistes reste fondamentale dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'uvéite. (2)

Elle vise à :

- Faire le diagnostic de la pathologie systémique ou infectieuse
- Mettre en évidence et réduire les effets indésirables oculaires et extra oculaires des différentes thérapies
- Assurer un suivi étroit des soins prodigués
- Considérer la possibilité d'une uvéite induite par les médicaments.

La prescription et l'administration de traitements immunosuppresseurs, corticostéroïdes, nécessitent un contrôle rapproché et une surveillance étroite, basée sur les dernières recommandations des sociétés savantes, et exigent une prise en charge multidisciplinaire, comportant médecins généralistes, ophtalmologistes, pédiatres, rhumatologues, et internistes.



Rappels anatomo-physiologiques

I. GENERALITES :

L'œil, organe de la vision, a la forme d'une sphère d'environ 24 mm de diamètre, de faible volume (6.5 cm^3), et pèse 7 grammes. Il est complété vers l'avant par une autre demi-sphère de 8 mm de rayon, la cornée.

L'œil est constitué de :

➤ **3 tuniques ou enveloppes**

- La sclérotique (tunique périphérique) : elle se transforme en avant en une paroi transparente : la cornée.
- L'uvée (tunique intermédiaire) : tunique vasculaire nourricière de l'œil, dont l'atteinte inflammatoire, ou uvéite, constituera l'objet de cette étude. Elle est formée en arrière par la choroïde qui se prolonge en avant par l'iris et le corps ciliaire.
- La rétine (tunique profonde) : c'est la tunique sensorielle.

➤ **3 milieux transparents**

- Le vitré, en arrière, le plus important en volume ($2/3$ du volume du globe oculaire, 4mL)
- Le cristallin ;
- L'humeur aqueuse, (dont le volume est de 0,25 ml) synthétisée en continu au niveau des procès ciliaires, et dont le passage de la chambre postérieure vers la chambre antérieure se fait à travers l'aire pupillaire.

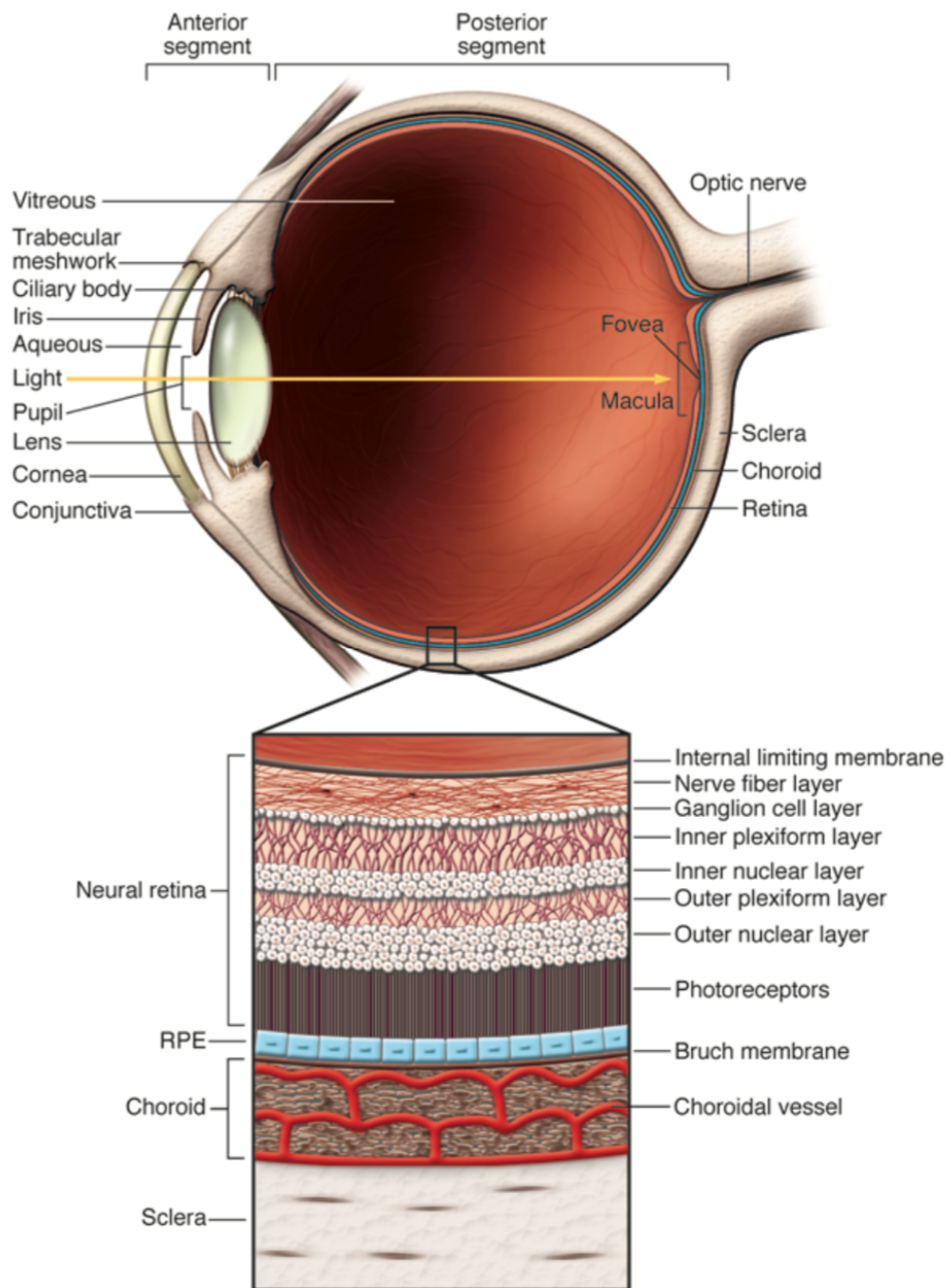


Figure 1 : Anatomie de l'œil (3)

II. L'UVÉE :

A) Embryologie de l'uvée :

1) Iris :

L'embryologie de l'iris fait appel à deux des trois feuillets embryologiques fondamentaux :

- Mésoblastique, qui donne le stroma de l'iris ;
- Ectoblaste, qui donne naissance à l'épithélium postérieur et aux muscles de l'iris.

Lors du processus de neurulation, l'ectoblaste se différencie en deux tissus : le neuroblaste et l'ectoblaste.

Le tube neural émet une expansion de chaque côté, ce qui formera la vésicule optique, qui sera à l'origine de la cupule optique, à deux feuillets lesquels donneront naissance à la rétine et à une partie de l'iris.

Le mésoblaste autour de la cupule optique sera colonisé par des cellules issues des crêtes neurales formant alors le méssectoderme.

Cette étape se déroulera en plusieurs phases au cours des 6^{ème}, 7^{ème}, et 8^{ème} semaines de développement embryonnaire, et conduira à la formation du stroma irien et de la membrane pupillaire.

Le neuroblaste, issu de l'ectoblaste, est constitué de deux feuillets, interne et externe.

Les cellules épithéliales du feuillet externe (antérieur) sont pigmentées (équivalent de l'épithélium pigmentaire rétinien). Celles du feuillet interne (postérieur), non pigmentées initialement, se chargent de pigments vers le 5^{ème} mois, de manière centrifuge, de la pupille vers la périphérie.

Ces deux feuillets, accolés, formeront à la naissance l'épithélium irien postérieur et pigmenté.

Pendant les 3^{ème} et 4^{ème} mois, certaines cellules épithéliales du feuillet externe se différencient en myofibrilles et deviennent le sphincter de l'iris qui se sépare de l'épithélium par interposition de mésenchyme (6^{ème} mois).

Durant les 5^{ème} et 6^{ème} mois, d'autres cellules épithéliales du feuillet externe du bord de la cupule optique se différencient également en périphérie de l'iris.

Cette différenciation en myofibrilles aboutit à la constitution du muscle dilatateur de l'iris.

2) Corps ciliaire :

Le corps ciliaire apparaît à la fin du 3^{ème} mois par la formation d'un plissement en arrière de la cupule optique, première ébauche des procès ciliaires.

Les procès ciliaires s'accroissent et atteignent presque le cristallin.

A la fin du 5^{ème} mois, l'ora serrata est distincte et l'orbiculus ciliaris qui se distingue facilement entre l'ora et les procès ciliaires. Au 7^{ème} mois, la portion radiaire est bien développée, mais le développement de la portion annulaire n'est terminé qu'après la naissance.

3) Choroïde :

La choroïde dérive du mésenchyme qui entoure la cupule optique. Elle se différencie juste au contact de la cupule.

La première ébauche de la choroïde est un réseau capillaire qui apparaît précocement au contact de l'épithélium neural, tant à la surface de l'ébauche cérébrale que de la vésicule optique.

Les mélanocytes n'apparaissent qu'au 5^{ème} mois.

B) Anatomie de l'uvée :

1) Iris :

Véritable diaphragme situé dans un plan frontal, en avant du cristallin, en arrière de la cornée, perforée en son centre d'un orifice circulaire, la pupille, l'iris représente la partie la plus antérieure de l'uvée, constituée en arrière par le corps ciliaire et la choroïde.

Fine structure, l'iris contient en son sein deux muscles lisses, les muscles sphincter et dilatateur de l'iris, innervés par le système nerveux autonome, le sphincter par le système parasympathique, le dilatateur par le système sympathique. Cette double innervation permet de modifier le diamètre de la pupille.

Ces modifications du diamètre pupillaire, en particulier sous l'effet de l'intensité lumineuse, peuvent être reproduites par des substances pharmacologiques permettant d'obtenir une mydriase ou un myosis.

Comme beaucoup de structures oculaires, l'iris a une vascularisation et une innervation importantes. Sa face postérieure, prolongeant en avant la rétine, noire, sert d'écran.

Ainsi, par le jeu de la pupille et cette fonction d'écran, l'iris module l'entrée des rayons lumineux à l'intérieur de l'œil. Enfin, par sa partie périphérique, il participe à la constitution de l'angle irido-cornéen. (4)

a) Anatomie macroscopique :

Situé dans un plan frontal, l'iris, perforé en son centre par un orifice, la pupille, sépare les deux chambres antérieure et postérieure du segment antérieur de l'œil, remplies par l'humeur aqueuse. Il bombe légèrement en avant.

Le diamètre de l'iris est de 12 à 13 mm. Son épaisseur varie selon la région considérée : dans sa partie médiane au niveau de la collerette : 0,6 mm ; son épaisseur diminue progressivement vers la pupille et vers la périphérie où elle est la plus mince et la plus fragile (0,1 mm).

On lui décrit 2 bords : externe (périphérique), s'insérant sur le corps ciliaire et interne (central), délimitant la pupille et 2 faces, antérieure et postérieure.

➤ Face antérieure :

Bien visible, surtout en biomicroscopie, elle correspond à un relief très irrégulier.

Elle se divise en 2 zones : la zone pupillaire, interne et la zone ciliaire, externe ou périphérique, séparées par la collerette irienne.

➤ **La collerette irienne :**

C'est une ligne brisée saillante à l'union du 1/3 interne et des 2/3 externes de la face antérieure. Elle correspond à la zone de résorption de la membrane pupillaire existant dans la période anténatale.

➤ **La zone pupillaire ou interne :**

Etendue entre le bord pupillaire (pigmenté) et la collerette, elle mesure 2mm de large et présente 3 zones en allant de la pupille vers la collerette :

- Le bord pupillaire, dont la pigmentation diminue avec l'âge
- La zone du sphincter, bande circulaire, plus marquée sur les iris clairs
- La zone des cryptes de Fuchs ou stomates, déhiscences plus ou moins profondes.

➤ **La zone ciliaire ou externe :**

Plus large, 3 à 4 mm, elle comporte également 3 zones :

- Une zone interne, plate, contiguë à la collerette,
- Une zone moyenne, formée de plis circulaires, concentriques, délimitant les « sillons de contraction » qui sont d'autant plus nombreux que la pupille est en mydriase.
- Une zone externe, constituée d'anfractuosités ou cryptes ciliaires peu profondes.

La face antérieure de l'iris est en rapport, par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse, avec l'endothélium et la membrane de Descemet de la cornée.

En périphérie, l'iris se rapproche de la cornée sans l'atteindre, se portant légèrement en arrière pour venir s'insérer sur le muscle ciliaire.

➤ **Face postérieure :**

De couleur brune, uniforme, elle présente 3 sortes de plis :

- Plis de contraction de Schwalbe (près de la pupille, minces lignes ra-diaires) ;
- Plis structuraux radiaires (plus en périphérie, radiaires), correspondant à des vaisseaux
- Plis circulaires, concentriques à la pupille, liés à des différences d'épaisseur de l'épithélium pigmenté.

La face postérieure de l'iris est en rapport avec la chambre postérieure, remplie d'humeur aqueuse, et par son intermédiaire, avec les fibres zonulaires, tendues des procès ciliaires au cristallin.

Au niveau du bord pupillaire, l'iris se rapproche du cristallin pour venir s'appuyer sur la cristalloïde par son liseré pigmentaire.

➤ **Bord pupillaire (ou petite circonférence de l'iris) :**

Limitant la pupille, légèrement décentré en bas et en dedans par rapport au centre de la cornée.

Le diamètre pupillaire moyen est de 4 à 5 mm, 1,5 mm dans les myosis très serrés et 9 mm lors des mydriases totales.

L'iris contient deux groupes de fibres musculaires lisses :

- Autour de la pupille : le sphincter ;
- À l'intérieur de l'iris, des fibres plus minces, radiaires : le dilatateur de Grynfelt.

➤ **Bord périphérique ou ciliaire (ou grande circonférence de l'iris) :**

Mince, il forme la racine de l'iris inséré sur le corps ciliaire.

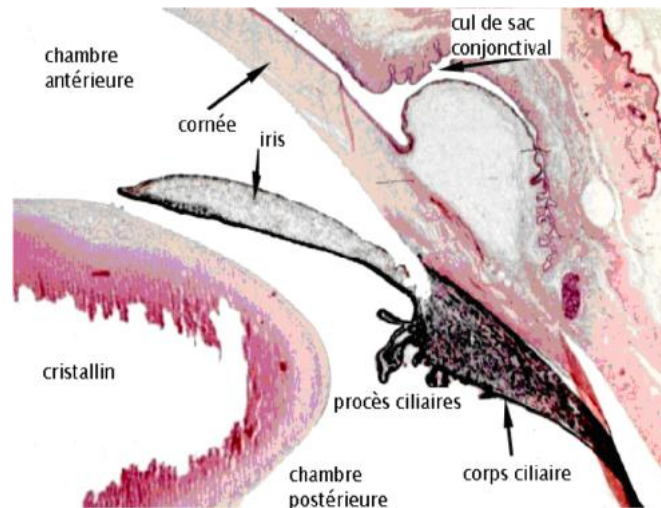


Figure 2 : Anatomie macroscopique de l'iris (2)

b) Anatomie microscopique :

La double origine embryologique de l'iris permet de décrire une partie antérieure, le stroma d'origine mésoectoblastique, et une partie postérieure, l'épithélium pigmentaire d'origine neuroblastique.

➤ **Le stroma irien :**

Recouvert en avant par une couche cellulaire, il est formé d'un tissu conjonctif vascularisé contenant le muscle sphincter de l'iris.

- *La couche cellulaire antérieure* : (autrefois appelée endothélium)

Formée par une couche unicellulaire de fibroblastes recouvrant des mélanocytes disposés en une ou plusieurs couches irrégulières.

- *Stroma irien proprement dit* :

Il est constitué de différents types de cellules au sein d'une trame conjonctive de collagène, faite de fibrilles de collagène enchevêtrées de façon lâche, permettant la libre circulation de l'humeur aqueuse en son sein.

Les principales cellules retrouvées sont :

- Des fibroblastes, plus nombreux autour des nerfs, des vaisseaux et des éléments musculaires
- Des mélanocytes à différents stades de différenciation
- Des chromatophores
- Des clump cells de Koganey, macrophages chargés de pigment, souvent très noir, peu nombreux, et situés plus profondément que les mélanocytes.
- Des mastocytes, situés autour des vaisseaux, avec une éosinophilie marquée.

Trois couches sont classiquement décrites à ce stroma :

- Antérieure, présentant les cryptes
- Moyenne, contenant surtout l'humeur aqueuse
- Postérieure, contenant le muscle sphincter.

- *Le sphincter de l'iris* :

Muscle lisse, annulaire, plat, situé à la partie postérieure de l'iris, près du bord pupillaire.

Il est constitué de cinq à huit cellules musculaires lisses contenant des myofibrilles, disposés concentriquement à la pupille.

Entre les fibres musculaires, on trouve des fibres nerveuses le plus souvent myélinisées.

Ce muscle répond en avant aux structures constituant le stroma proprement dit et en arrière à l'épithélium postérieur dont il se rapproche dans sa partie interne.

➤ **L'épithélium irien :**

Partie la plus antérieure, non fonctionnelle, de la rétine, il est formé de deux couches : une antérieure, musculaire, et une postérieure, pigmentée.

- Couche antérieure : formée par le muscle dilatateur de l'iris, tendu depuis le bord périphérique de l'iris jusqu'au sphincter, sans toutefois atteindre le bord pupillaire.
- Couche postérieure : Formée d'une couche de cellules très pigmentées, elle tapisse toute la face postérieure de l'iris de la périphérie au bord pupillaire, qu'elle dépasse pour former le liseré pigmentaire.

c) Vascularisation et innervation :

L'iris est une structure richement vascularisée.

➤ **Artères :**

Elles prennent naissance au niveau du grand cercle artériel de l'iris, formé par les branches terminales supérieure et inférieure des artères ciliaires longues.

De ce cercle partent des collatérales :

- Les artères récurrentes pour la partie antérieure de la choroïde.
- Les artères ciliaires pour le corps ciliaire.
- Les artères iriennes qui se dirigent vers la pupille. Ces branches s'anastomosent entre elles, l'anastomose la plus importante formant, au niveau de la collerette, le petit cercle artériel de l'iris.

➤ **Veines :**

Plus profondément situées, elles sont disposées comme les artères avec lesquelles elles s'anastomosent souvent.

Elles gagnent le corps ciliaire puis cheminent dans la supra-choroïde pour se jeter dans les veines vorticeuses. Pour certains auteurs, le petit cercle de l'iris est constitué par des anastomoses artério-veineuses.

➤ **Innervation :**

Les deux muscles de l'iris aux actions antagonistes sont innervés par les deux composants moteurs du système nerveux autonome.

L'innervation dépend du trijumeau, du nerf moteur oculaire commun et du sympathique. L'iridoconstriction est sous la dépendance du nerf moteur oculaire commun (III) : système parasympathique.

L'iridodilatation est sous la dépendance du sympathique. L'innervation sensitive dépend du rameau nasal du V.

2) Le corps ciliaire :

a) Anatomie macroscopique :

Segment intermédiaire de l'uvée, le corps ciliaire a une structure en forme d'anneau saillant, avec une largeur de 5,9mm du côté nasal, et de 6,7mm du côté temporal.

Il est grossièrement triangulaire à la coupe sagittale, et comprend :

- Un apex, qui se poursuit par la choroïde en arrière au niveau de l'ora serrata
- Une base, qui reçoit la racine de l'iris
- Une face antéro-externe, plaquée contre la sclérotique
- Une face postéro-interne, regardant vers l'intérieur du globe oculaire, possédant deux portions :
 - Une région saillante, en avant : la pars plicata, ou corona ciliaris
 - Une portion lisse, en arrière : la pars plana, ou orbicularis ciliaris.

La pars plicata, plus large, contient approximativement 70 à 80 procès ciliaires, s'étendant à la chambre postérieure, délimitant des espaces appelés « vallées de Kuhnt ».

La pars plana est, comme son nom l'indique, la portion la plus plane du corps ciliaire, et s'étend de la pars plicata à l'ora serrata, région de transition entre le corps ciliaire et la choroïde.

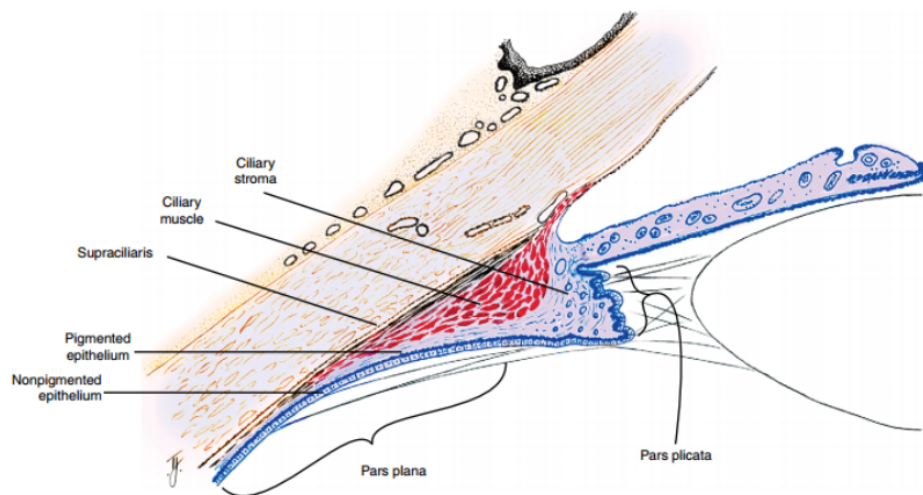


Figure 3 : Anatomie macroscopique du corps ciliaire (2)

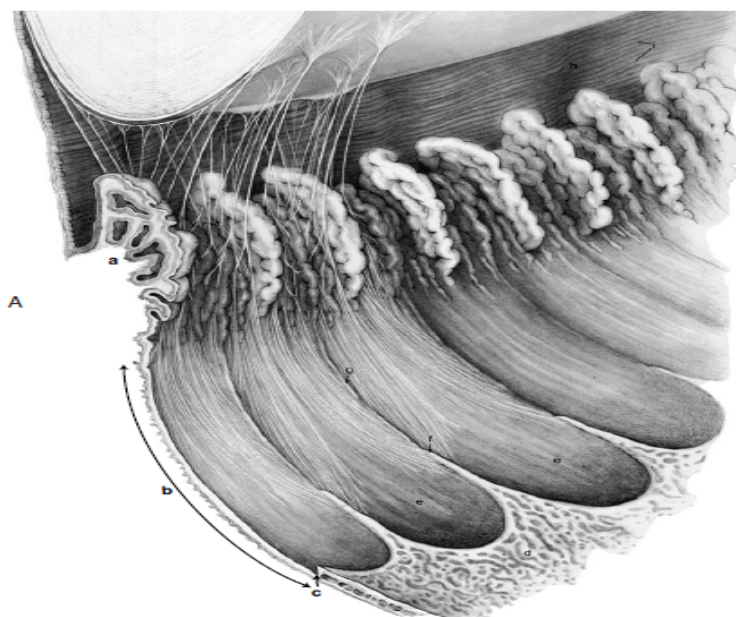


Figure 4 : Structure du corps ciliaire (5)

(a) Pars plicata ; (b) Pars plana ; (c) Ora serrata

b) Anatomie microscopique :

L'étude microscopique du corps ciliaire permet de distinguer :

- La supra-ciliaire : zone la plus externe du corps ciliaire, adjacente à la sclère, elle prolonge la supra-choroïde.

Constituée de tissu conjonctif lâche, disposé en couches (ruban) renfermant mélanocytes, fibroblastes, et bandes de collagènes. Cette ultrastructure permet au corps ciliaire de glisser contre la sclère sans se détacher ni détériorer le tissu, ainsi qu'une accumulation de liquide dans ses espaces.

- Le muscle ciliaire : Constitué de fibres longitudinales, radiales et circulaires.

Les fibres musculaires longitudinales, dites de Brücke, reposent sur la supra-ciliaire et sont disposées parallèlement à la sclérotique. Elles s'insèrent sur l'éperon scléral et sur le réseau trabéculaire. La terminaison de ses fibres se fait au niveau du tiers antérieur de la choroïde, et lui donne un aspect stellaire. (à la terminaison des fibres)

En dessous des fibres longitudinales, les fibres musculaires radiales trouvent également leur origine au niveau de l'éperon scléral et se termine au niveau du tissu conjonctif à proximité de la base des procès ciliaires. Cette couche sépare les fibres longitudinales des circulaires.

Ces dernières, également appelées fibres musculaires de Müller, ont une disposition similaire à un sphincter, intervenant dans l'accommodation et sont majoritaires au niveau du grand cercle de l'iris.

Le muscle ciliaire est sous le contrôle du système nerveux autonome, où une stimulation parasympathique sera à l'origine d'une contraction du muscle, tandis qu'une stimulation sympathique entraînera un relâchement de ce dernier.

- Le stroma ciliaire : richement vascularisé, tissu conjonctif lâche, il sépare le muscle de l'épithélium ciliaires.

Le stroma ciliaire se continue avec le stroma irien en avant, et avec le stroma choroïdien en arrière. Le grand cercle artériel de l'iris est situé au niveau du stroma ciliaire en avant du muscle ciliaire, et à proximité de la racine de l'iris. Ce cercle artériel est formé par l'anastomose des artères ciliaires longues postérieures et des artères ciliaires antérieures.

Les capillaires du stroma ciliaire sont larges, fenêtrés, en particulier au niveau des procès ciliaires et sont recouverts par l'épithélium ciliaire, duquel ils sont séparés par la lame basale.

- L'épithélium ciliaire : comporte deux couches cellulaires réunies par leur pôle apical :

- Couche externe pigmentée, couche unicellulaire de cellules cubiques fortement pigmentées, unies par des desmosomes et des jonctions de type gap. de Bruch de la choroïde.
- Couche interne claire, reposant sur la chambre postérieure, non pigmentée, est constituée de cellules cylindriques au niveau de la pars plana, et de cellules cuboïdes au niveau de la pars plicata.

Les cellules non pigmentaires de cette couche de l'épithélium ciliaire sont impliquées dans la sécrétion active de constituants de l'humeur aqueuse, et contribuent à la constitution de la barrière hémato aqueuse.

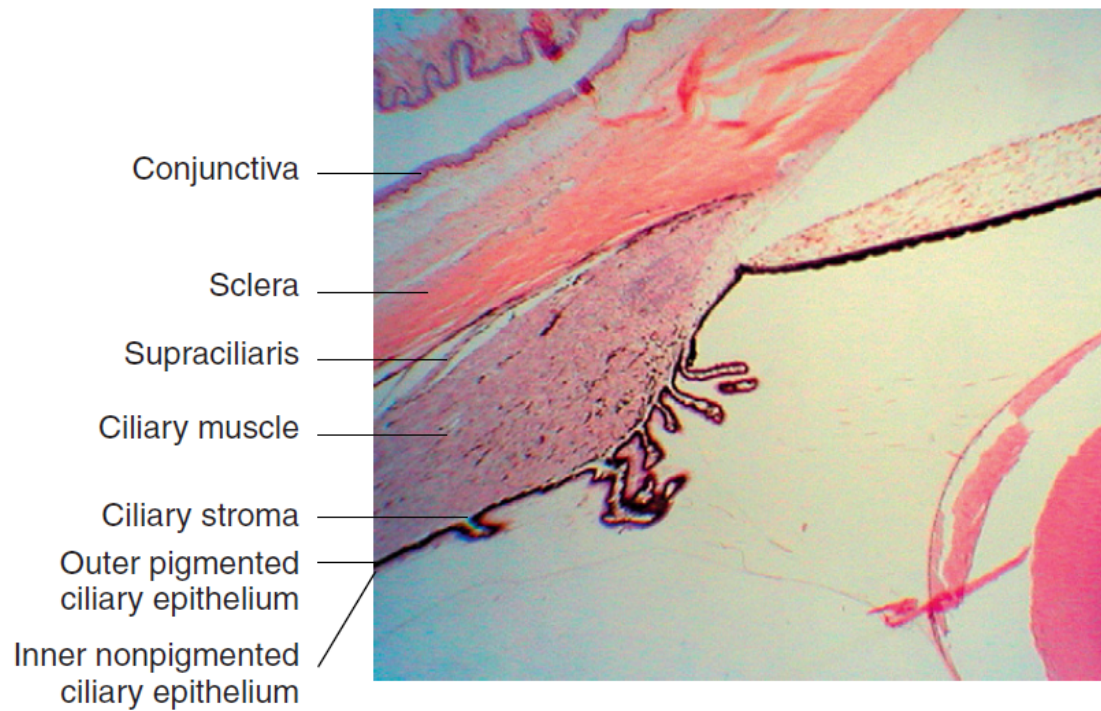


Figure 5 : Image au ME d'une section transverse du corps ciliaire (5) montrant les différents composants du corps ciliaire : la supra-ciliaire, le muscle ciliaire, le stroma ciliaire et les deux couches de l'épithélium ciliaire

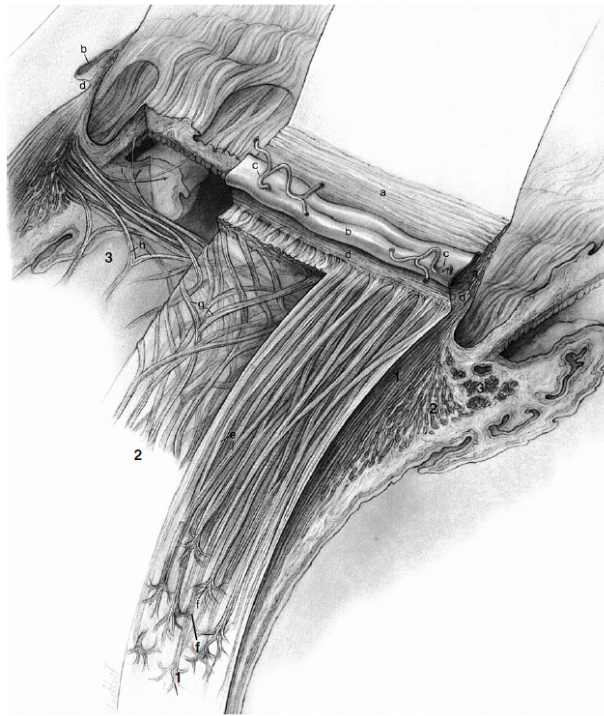


Figure 6 : Schéma montrant les fibres longitudinales externes -1-, radiales -2-, et circulaires internes -3- du corps ciliaire (5)

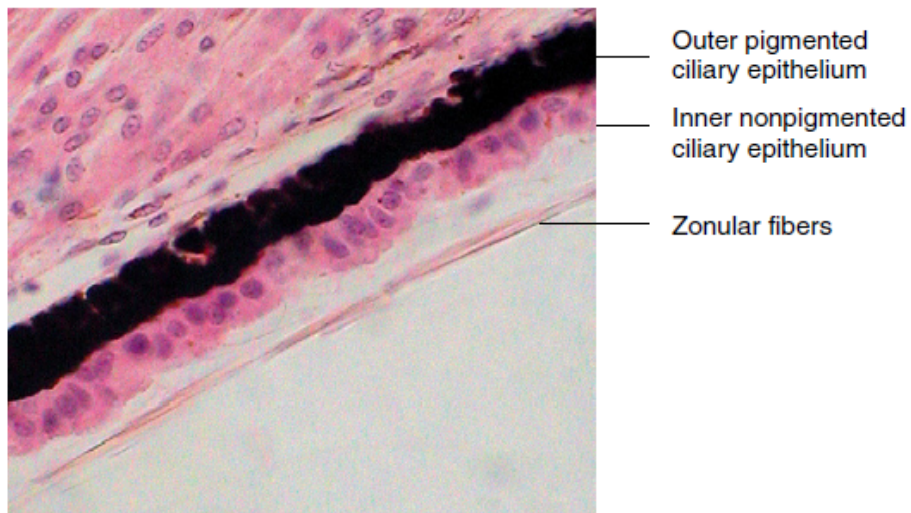


Figure 7 : Coupe histologique montrant les deux couches épithéliales du corps ciliaire (5)

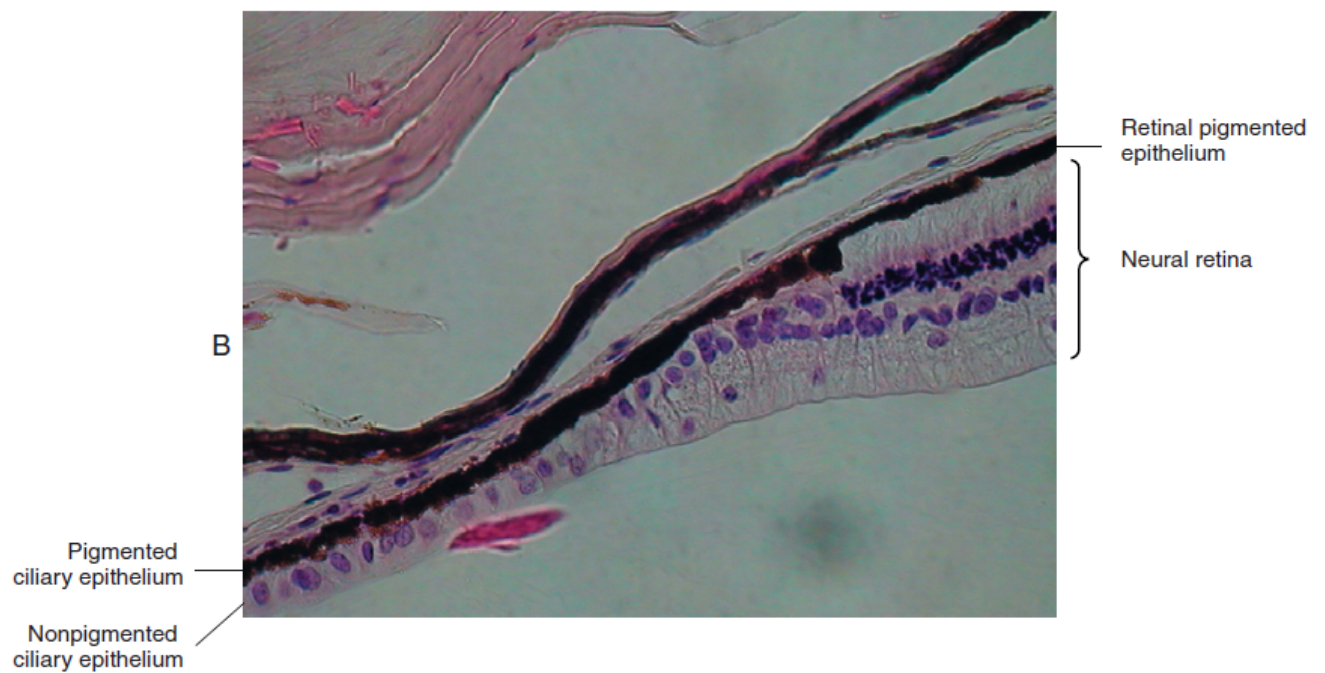


Figure 8 : Image au ME montrant la continuité entre les épithéliums ciliaires et réiniens (5)

c) Vascularisation et innervation :

Le corps ciliaire reçoit sa vascularisation essentiellement du grand cercle artériel de l'iris.

Son innervation provient du plexus ciliaire situé au niveau de la supra-ciliaire, et formé par les nerfs ciliaires longs et courts.

3) La choroïde

a) Anatomie macroscopique :

Située entre la sclère et la rétine, la choroïde est riche en cellules pigmentées, en éléments vasculo-nerveux lui conférant l'appellation de « membrane nourricière de l'œil ».

Véritable éponge vasculaire à la forme des 2/3 d'une sphère de 12mm de rayon, elle s'étend de l'ora serrata au nerf optique et constitue un des éléments essentiels de l'uvée postérieure. Son épaisseur varie en fonction du degré de remplissage des vaisseaux et de la zone considérée. (Elle est en effet plus épaisse au niveau de la papille qu'au niveau de l'ora serrata)

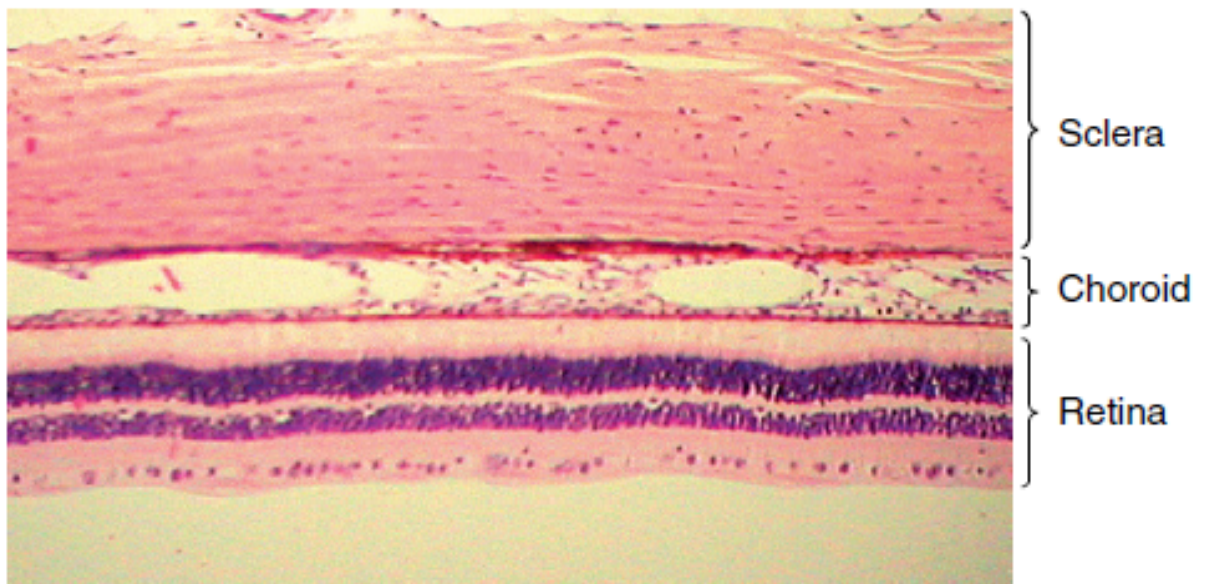


Figure 9 : Situation de la choroïde (5)

b) Anatomie microscopique :

La choroïde est constituée de trois parties :

- La supra-choroïde ou lamina fusca :

Fine, pigmentée, en forme de ruban, composée de tissu conjonctif, la lamina fusca, est un espace virtuel péri-choroïdien, entre la sclère et les vaisseaux choroïdiens. Cette couche contient d'une part des éléments de la sclère (fibres de collagène et fibroblastes), et d'autre part des composants du stroma choroïdien (mélanocytes).

Une partie de la supra-choroïde adhère à la sclère, tandis qu'une autre partie reste attachée à la choroïde. La nature lâche du tissu permet une bonne vascularisation de ce dernier.

- Le stroma choroïdien :

Le stroma choroïdien est constitué d'une trame conjonctive lâche, pigmentée, vascularisée, riche en mélanocytes, fibroblastes, macrophages, lymphocytes et mastocytes.

Les fibrilles de collagène sont disposées de façon concentrique autour des branches des artères ciliaires courtes postérieures.

Ses vaisseaux sont répartis en plusieurs couches :

- La couche de Haller, correspondant aux vaisseaux de gros calibre
- La couche de Sattler, occupée par les vaisseaux de moyen calibre
- La chorio-capillaire qui forme un réseau vasculaire très riche particulièrement développé au niveau de la macula.

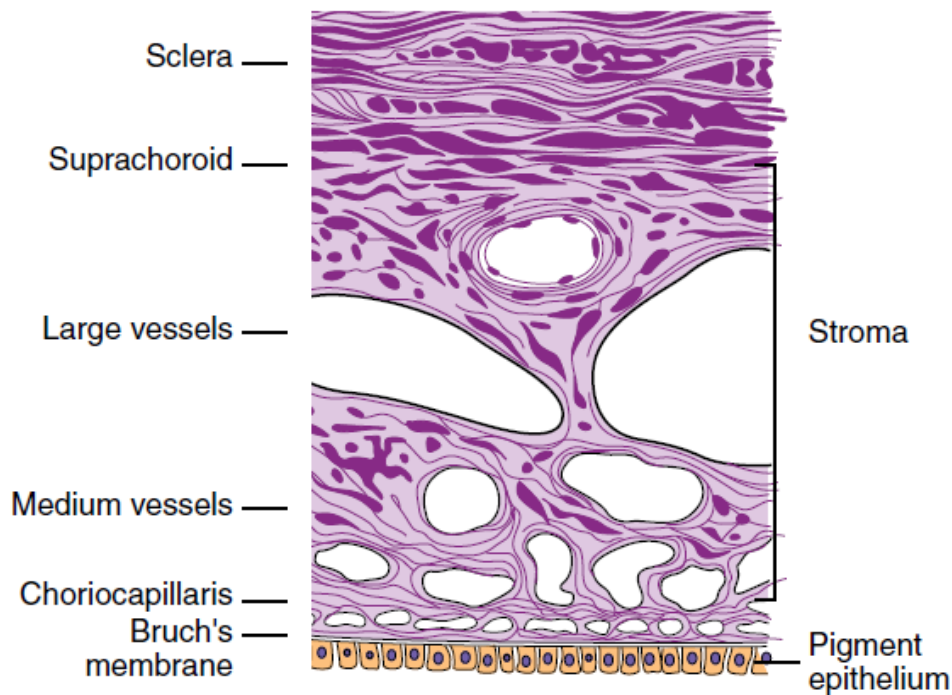


Figure 10 : Structure microscopique de la choroïde (5)

- La membrane de Bruch:

Egalement appelée lame vitrée, elle correspond à la couche la plus interne de la choroïde, adhérant intimement à l'épithélium pigmentaire rétinien. La membrane de Bruch s'étend du nerf optique à l'Ora Serrata, où elle subit quelques modifications avant de se continuer au niveau du corps ciliaire.

La membrane de Bruch est une membrane acellulaire qui peut être divisée en cinq couches :

- la membrane basale de l'épithélium pigmentaire qui forme la couche la plus interne
- une couche collagène interne

- une couche élastique
- une couche collagène externe
- la couche la plus externe, la membrane basale élaborée par les cellules endothéliales de la choriocapillaire

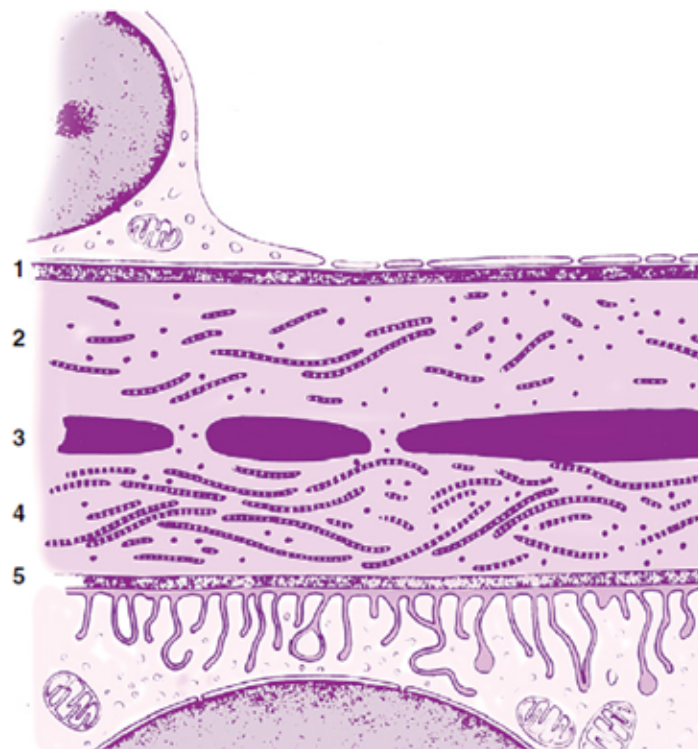


Figure 11 : Schéma représentant les différentes couches de la membrane de Bruch (5)

- 1) membrane basale de la choriocapillaire
- 2) couche collagène externe
- 3) couche élastique
- 4) couche collagène interne
- 5) membrane basale de l'épithélium pigmenté rétinien

c) Vascularisation et innervation :

➤ Les artères ciliaires

Les artères ciliaires postérieures, nées de l'artère ophtalmique, sont en nombre limité, classiquement au nombre de 2 ou 3.

Ces gros troncs se divisent en branches qui s'organisent en deux groupes :

- les artères ciliaires courtes postérieures para-optiques.
- les artères ciliaires courtes postérieures distales.

Au total, la vascularisation choroïdienne se fait selon des territoires : Les artères para-optiques assurent la vascularisation du nerf optique et de la région péripapillaire.

- Les artères ciliaires distales, anastomosées aux artères ciliaires antérieures récurrentes assurent la vascularisation du pôle postérieur et la choroïde équatoriale.
- La choroïde périphérique est vascularisée par les artères ciliaires antérieures et les artères ciliaires postérieures courtes avec lesquelles elles s'anastomosent.
- La choroïde pré-équatoriale sur les méridiens de 3 heures et 9 heures est drainée par les artères récurrentes des artères ciliaires longues postérieures.

➤ **Les veines**

La vascularisation veineuse de la choroïde est assurée par la réunion d'afférents de la choriocapillaire et des procès ciliaires, qui se constitue en forme de palme, au niveau de la périphérie et de la partie externe de la choroïde.

Quatre systèmes vortiqueux sont décrits, leur configuration et leur nombre restent très variables.

➤ **La choriocapillaire**

Séparée de l'épithélium pigmenté par la membrane de Bruch, d'une épaisseur de 10 à 30 μ la choriocapillaire irrigue les couches externes de la rétine, sauf au niveau de la macula, où elle assure la vascularisation de l'ensemble des couches de la rétine.

➤ **Les nerfs**

La choroïde est aussi riche en nerfs qu'en vaisseaux. L'innervation de la choroïde est assurée par les nerfs ciliaires. Ceux-ci, après avoir pénétré la sclère autour du nerf optique, se ramifient vers l'avant, dans la supra-choroïde. Des filets nerveux se distribuent dans la choroïde et vers le muscle ciliaire.

III. PHYSIOLOGIE DE L'UVÉE :

A) Iris :

L'iris a deux rôles essentiels :

- Ecran protecteur grâce à la pigmentation de l'épithélium postérieur
- Diaphragme permettant la régulation de l'intensité lumineuse pénétrant le globe oculaire, assuré par le jeu pupillaire grâce au système nerveux autonome et selon la loi de l'innervation réciproque de Sherrington.

Le sphincter de l'iris est sous le contrôle du parasympathique, assurant la contraction pupillaire, tandis que le muscle dilatateur de la pupille est sous le contrôle du système sympathique.

De nombreux facteurs influencent le diamètre pupillaire, à savoir, l'illumination, l'état de veille, l'intégrité des deux composantes du système nerveux végétatif, l'attention visuelle.

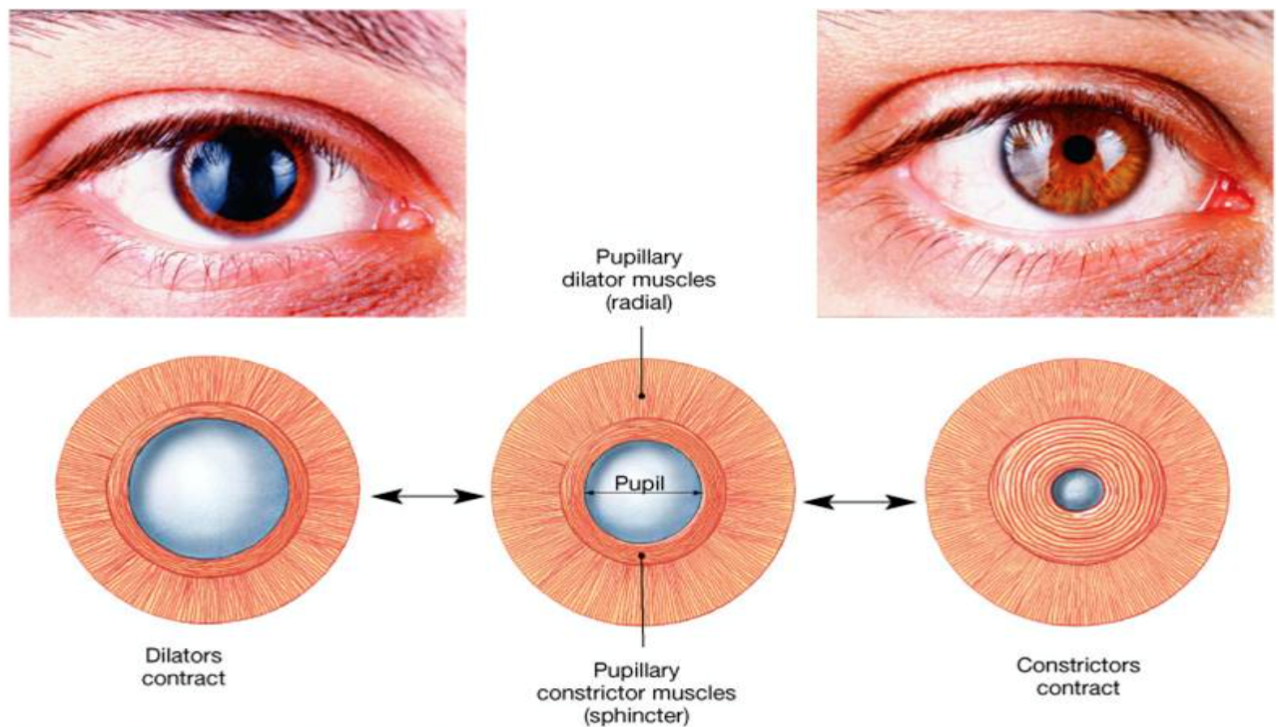


Figure 12 : Action des systèmes sympathique et parasympathique sur la pupille (5)

L'irritation du segment antérieur est également responsable d'un myosis. L'information est amenée à la région prétectale en suivant le nerf trijumeau.

De même, on a décrit des réflexes de mydriase lors d'excitation d'un nerf sensitif (hormis le trijumeau) et lors de sensation gustative, tactile ou auditive désagréable.

B) Corps ciliaire :

Le corps ciliaire joue un rôle important dans l'accommodation en modifiant la réfraction du cristallin qui lui est attaché par les fibres zonulaires.

Le corps ciliaire est responsable de la production et de la sécrétion de l'humeur aqueuse par l'intermédiaire des procès ciliaires. Sa composante musculaire est à l'origine du phénomène d'accommodation par la modification de la rétraction du cristallin grâce aux fibres zonulaires ciliaires.

- La production de l'humeur aqueuse :

Les couches épithéliales ainsi que les capillaires du corps ciliaire jouent un rôle actif dans la production et la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Le caractère fenêtré des capillaires du corps ciliaire facilite les échanges, par un transport actif et la sécrétion de substances du stroma vers l'épithélium, en particulier au niveau de celui non pigmenté, qui sécrète de manière active les composants de l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure.

- Production de l'humeur vitrée :

Des études récentes ont suggéré que l'épithélium de la pars plana aurait un rôle significatif dans la production et la sécrétion de plusieurs macromolécules du tissu conjonctif retrouvées au niveau du corps vitré.

C) La choroïde :

La choroïde joue un rôle immunitaire, elle contient relativement peu de cellules immunologiquement compétentes, ses vaisseaux représentent une source importante de cellules effectrices (lymphocytes) et de substances humorales immunologiquement actives qui permettent une réaction immunitaire locale intraoculaire.

Grâce à sa richesse vasculaire, la choroïde joue un rôle important dans la régulation thermique en transformant l'énergie lumineuse en chaleur notamment dans la région maculaire, elle évacue hors du globe, la chaleur oculaire secondaire à la transformation de l'énergie lumineuse par l'épithélium pigmentaire et les pigments de la rétine, elle permet ainsi de maintenir l'homéothermie de la rétine maculaire et des structures environnantes.

La choroïde assure la vascularisation externe de la rétine, et permet un maintien de l'adhérence de la rétine à la choroïde par l'existence d'une pression oncotique plus élevée dans la choroïde que dans la rétine ce qui crée un gradient osmotique qui entraîne un flux liquidien de la rétine vers la choroïde.

D) Les barrières hémato-oculaires :

Les barrières hémato-oculaires sont constituées de :

- La barrière hémato-aqueuse, au niveau de l'épithélium non pigmenté du corps ciliaire, contrôle de manière sélective la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Les capillaires du corps ciliaire fenêtrés sont perméables aux molécules de haut poids moléculaire. Cependant, les jonctions serrées zonulaires de l'épithélium non pigmenté empêchent les molécules de traverser les espaces intercellulaires, les forçant ainsi à passer à travers les cellules pour atteindre la chambre postérieure.

La concentration des protéines au niveau de l'humeur aqueuse est minime en comparaison à celle au niveau plasmatique. Les protéines traversent facilement les vaisseaux ciliaires, mais ne parviennent pas à la chambre postérieure à cause des jonctions serrées et de l'épithélium non pigmenté.

La rupture de la barrière hémato-aqueuse est responsable de l'inflammation de la chambre antérieure, et par conséquent de la présence de cellules inflammatoires de nature différente, variable en fonction de l'étiologie de l'uvéite.

- La barrière hémato-rétinienne est localisée au niveau de l'endothélium vasculaire rétinien et de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Elle comporte la barrière hémato-rétinienne externe (BHRE), constituée par l'épithélium pigmenté. Il sépare les couches externes de la rétine de la choroïde.

La microvascularisation issue des artères rétiniennes, d'origine mésodermique, forme la barrière hémato-rétinienne interne (BHRI). Elle se situe à l'intérieur même de la rétine.

La présence de ces deux barrières hémato-oculaires est à l'origine de l'absence de drainage lymphatique au niveau de l'œil. Elles s'opposent au passage des protéines plasmatiques dans le milieu extracellulaire extravasculaire. L'épithélium non pigmentaire est siège d'une activité métabolique importante, par la présence de ses nombreuses mitochondries et des replis membranaires. Il constitue une véritable barrière au passage des liquides.



Les uvéites

I. GENERALITES :

Étymologiquement, l'uvéite est une inflammation de la tunique vasculaire de l'oeil. Aujourd'hui, le terme d'uvéite s'applique à la plupart des manifestations inflammatoires intra-oculaires.

L'incidence des uvéites est estimée dans les pays de l'hémisphère Nord à un peu plus de 50 cas sur 100 000 habitants par an et leur prévalence à un peu plus de 100 cas sur 100 000 habitants. (7)

Les uvéites représentent une cause non négligeable de cécité dans le monde.

Elles forment un large spectre hétérogène de pathologies, de part leurs multiples étiologies, que de l'atteinte anatomique proprement dite.

L'inflammation peut être limitée à l'œil, comme elle peut s'intégrer dans le cadre d'une pathologie systémique.

La pierre angulaire de la prise en charge des uvéites est historiquement gravée sur la corticothérapie, incontournable dans le contrôle immédiat de l'inflammation, mais qui reste cependant inappropriée pour l'usage à long terme, en particulier dans les uvéites chroniques sévères, pour cause leur large panel d'effets délétères.

En parallèle aux investigations concernant la physiopathologie des uvéites, il est à noter que de nombreux progrès dans la prise en charge thérapeutique sont en cours.

Ces nouvelles approches se rapportent à l'emploi d'agents immunomodulateurs permettant une épargne cortisonique et ont permis de les élargir à ces pathologies qui mettent en jeu le pronostic visuel.

Elles permettent le contrôle des manifestations oculaires et extra-oculaires, de façon adaptée en fonction du patient, et permet d'atteindre une rémission, en évitant toute corticothérapie au long cours.

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

A) Privilège immunologique :

L'œil fait partie des organes dotés d'un privilège immunologique, au même titre que le système nerveux central. Cette particularité immunitaire est principalement située au niveau de la chambre antérieure, de la cavité vitrénne, et de l'espace sous-rétinien. Ces barrières permettent une protection de l'œil des processus immuns et inflammatoires.

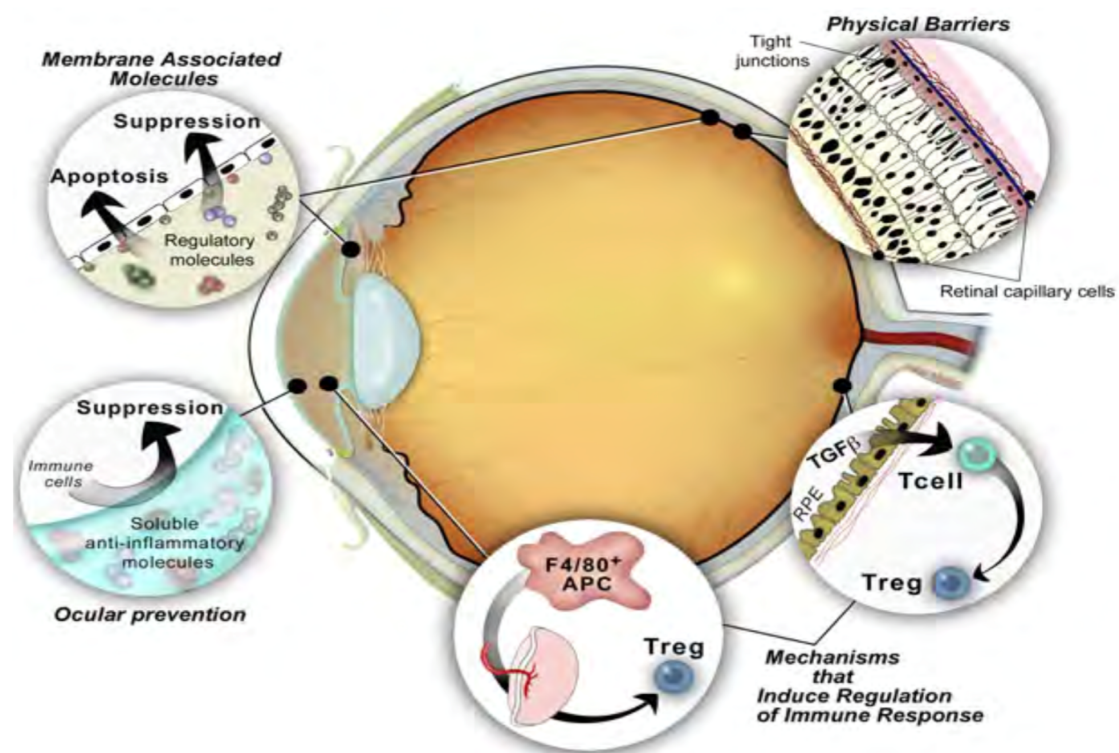


Figure 13 : Mécanismes du privilège immunologique de l'œil (3)

Il implique plusieurs phénomènes :

- L'absence de drainage lymphatique :
- La présentation des antigènes intraoculaires se fait par conséquent grâce à la circulation sanguine et non par voie lymphatique.
- La faible expression des CMH de type II, responsable d'une immunosuppression locale
- La présence des barrières hémato-oculaires :

Les échanges intraoculaires sont possibles grâce à l'existence et l'importance des deux barrières hémato-oculaires au niveau desquelles les zonula occludens permettent de souder les cellules des différents tissus, limitant ainsi l'accès de tous les constituants plasmatiques, facilitant le passage des métabolites, et en réabsorbant les produits de l'activité des neurones et des substances toxiques.

- Le phénomène ACAID (Anterior chamber associated immune deviation), qui conduit à la production de molécules anti-inflammatoires en cas de présence d'antigène, notamment au niveau splénique
- L'expression de ligands immunomodulateurs à la surface de cellules oculaires
- La présence de facteurs immunosuppresseurs au niveau de l'humeur aqueuse.

Les manifestations cliniques des uvéites non infectieuses seraient dues à différentes réactions auto-immunes au sein de la cascade inflammatoire.

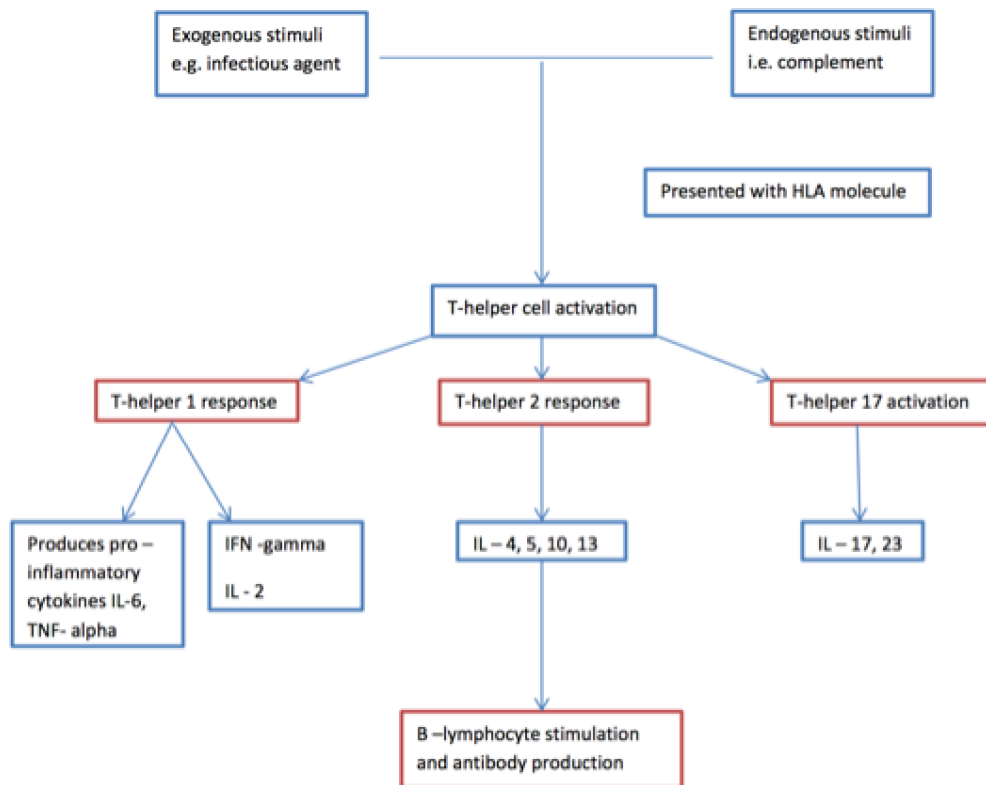


Figure 14 : Représentation schématique de l’activation des lymphocytes T-helper dans les uvéites auto-immunes (3)

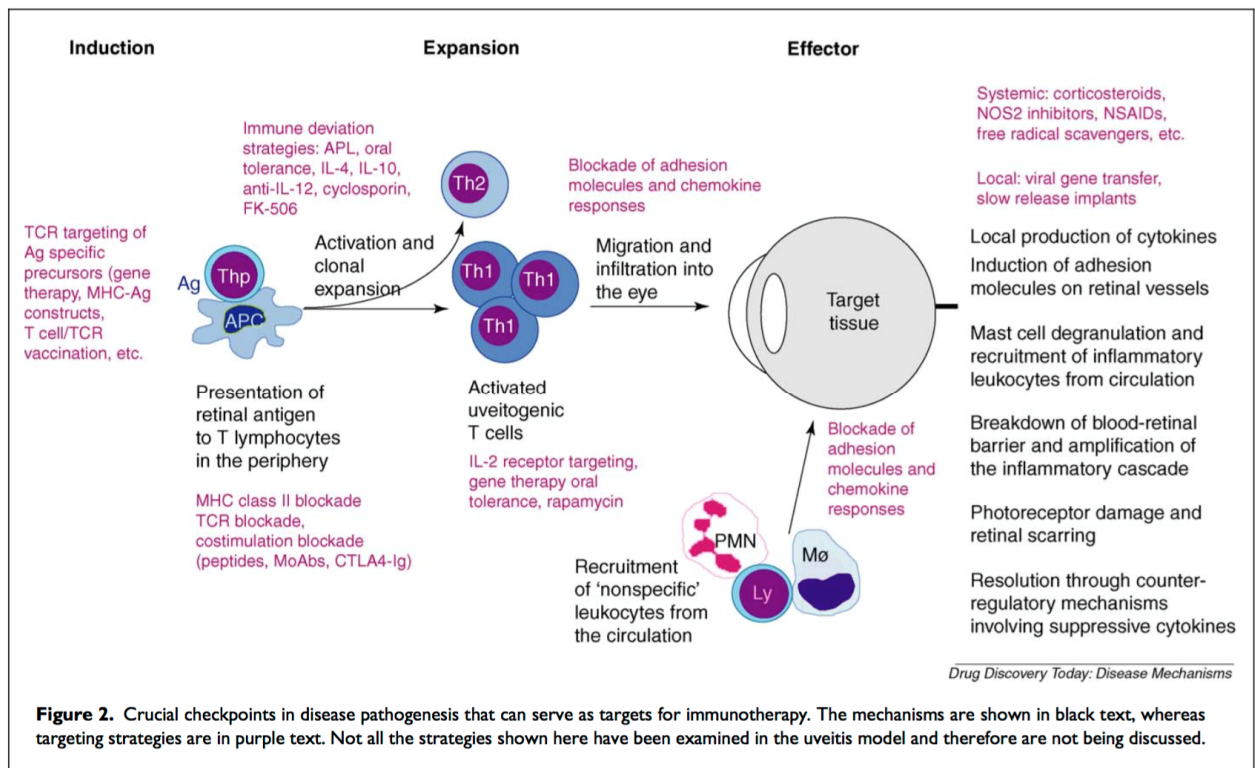


Figure 15 : Principales étapes de la physio-pathogénie des uvéites (3)

B) Processus immuno-pathologique :

L'œil dispose d'une immunité locale, essentiellement assurée par l'uvée et le limbe cornéo-scléral, (8) en tant que ganglions lymphatiques accessoires.

Le modèle de l'uvéite auto-immune expérimentale a permis de mieux comprendre les phénomènes immunologiques à l'origine des uvéites.

En effet, il a contribué à la mise en évidence du rôle crucial des lymphocytes T de type CD4 auxiliaires, qui présentent deux voies de différenciation :

- Th1, dont le rôle est surtout pathogène : responsables de la sécrétion de cytokines pro inflammatoires : l'interféron γ (IFN- γ), le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α),
- Th2, ayant un rôle protecteur des lymphocytes, assurent la sécrétion des interleukines IL-4, IL-10, qui protègent contre l'inflammation. (8,9,10,11)

C'est sur cette physiopathologie qu'a été basé le développement des biothérapies (anti-TNF- α , interférons, et anti-interleukines)

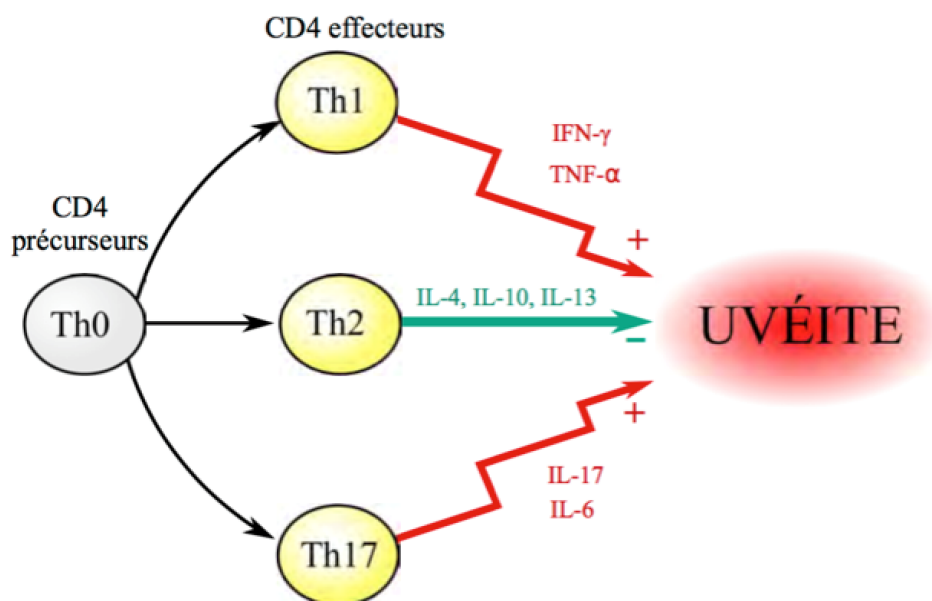


Figure 16 : Rôle des lymphocytes CD4 dans l'uvéite autoimmune (3)

Le processus pathologique se déroule en trois phases :

- a) Phase d'induction : présentation de l'antigène rétinien aux LT périphériques
- b) Phase d'expansion caractérisée par :
 - L'activation des LT et l'expansion clonale des LT uveitogéniques
 - La migration et l'infiltration intraoculaire des LT,
 - Le recrutement de leucocytes « non spécifiques » dans la circulation
- c) Phase effectrice durant laquelle il y a :
 - Production de cytokines au niveau de la rétine,
 - Induction d'une adhésion aux vaisseaux rétiens,
 - Dégranulation mastocytaire
 - Recrutement des leucocytes à partir de la circulation,
 - Puis rupture de la barrière hémato-rétinienne et amplification de la cascade inflammatoire, responsable des manifestations cliniques oculaires
 - Lésion des photorécepteurs
 - Résolution par contre régulation impliquant des cytokines suppressives.

III. CLASSIFICATION : (12)

Les différentes classifications des uvéites, ont pour but de les classer en fonction de leur localisation, leur mode évolutif, intensité, étiologie.

La classification et la standardisation des uvéites sont capitales, elles permettent d'améliorer la qualité et la pertinence des différentes études cliniques.

Classification selon le terrain	Age du patient	Uvéites de l'enfant, de l'adulte et du sujet âgé
Classification selon l'étiologie	Infection, et/ou inflammation	
	Maladies de système ou uvéite isolée	
Classification selon l'examen ophtalmologique	Localisation	Antérieure, intermédiaire, postérieure, panuvéite
		Uni ou bilatérale (concomitante ou à bascule)
	Mode évolutif	Aigu ou chronique
	Intensité	Chambre antérieure : Tyndall cellulaire et flare Vitré : Haze et cellularité vitrénne
	Caractère « granulomateux »	Précipités rétrodescemetiques Autres éléments granulomateux
	Complications anatomiques	Synéchies, hypertonie, œdème papillaire ± maculaire
	Complications fonctionnelles	Retentissement de l'uvéite sur la vision

Tableau 1 : Principaux critères de classification des uvéites (6)

A) Classification anatomique :

En 1987, l'International Uveitis Study Group (IUSG) avait mis en place une classification distinguant les uvéites en fonction de la localisation anatomique de l'inflammation.

Cette classification comprend les uvéites antérieures, (iritis, iridocyclite, et cyclite antérieure), les uvéites intermédiaires (pars planites, cyclites postérieures, et hyalite), ainsi que les uvéites postérieures (choroïdites diffuse, focale ou multifocale, chorioretinite, rétinite, ou neurorétinite). De plus, les panuvéites y ont aussi été décrites.

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group a développé un système de classification anatomique des uvéites en 2005, et reste fréquemment utilisée de nos jours. (13)

En 2008, l'International Uveitis Study Group (IUSG) a mis en œuvre un système de classification clinique simplifié, basé sur des critères étiologiques, comprenant trois catégories :

- Infectieuses, (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires)
- Non infectieuses (associées ou non à des maladies de système),
- Et infiltratives (néoplasiques ou non néoplasiques) (14)

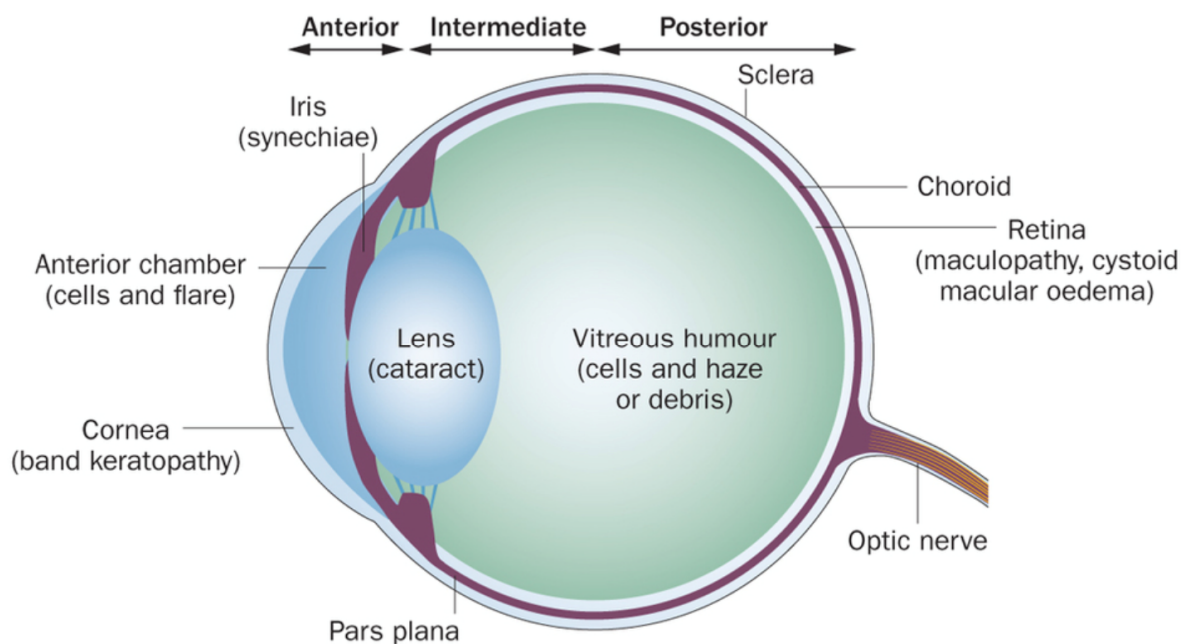


Figure 17 : Classification anatomique des uvéites (17)

Type	Site primaire de l'inflammation	Nomenclature
Antérieure	Chambre antérieure	Iritis Iridocyclite Cyclite antérieure
Intermédiaire	Vitré	Pars planite Cyclite postérieure Hyalite
Postérieure	Choroïde ou rétine	Choroïdite focale, multifocale, ou diffuse Choriorétinite Rétinochoroïdite Rétinite Neurorétinite
Panuvéite	Chambre antérieure, vitré, rétine et choroïde	

Tableau 2 : Classification anatomique des uvéites (SUN) (6)

B) Classification clinique :

Cette classification est basée sur plusieurs éléments. (15,16)

- Les éléments de l'examen clinique :
 - L'irido-cyclite exsudative traduisant la présence d'un fin tyndall cellulaire
 - L'irido-cyclite plastique avec de la fibrine en chambre antérieure et dans le vitré quand l'exsudation est massive
 - L'uvéite séreuse
 - L'uvéite suppurée
 - L'uvéite hypertensive (atteinte souvent herpétique), à laquelle s'associe une hypertension oculaire
 - L'uvéite à hypopion : sédimentation de Tyndall massif dans la partie déclive de la chambre antérieure.
- Le profil clinique de l'uvéite, c'est-à-dire son mode de survenue et sa durée :

Une uvéite est dite aiguë lorsque les signes inflammatoires durent depuis moins de 3 mois. Elle est de survenue généralement brutale.

Une uvéite est dite chronique lorsque l'inflammation persiste depuis 3 mois ou plus. Elle est de survenue habituellement insidieuse et peut être asymptomatique.

Les inflammations chroniques peuvent cependant se compliquer de poussées aiguës.

Une uvéite récurrente se définit par deux ou plusieurs épisodes inflammatoires séparés par un intervalle libre, sans signes inflammatoires.

C) Classification étiologique :

L'origine exogène ou endogène définit l'uvéite :

- Uvéite exogène : due à une agression extérieure qui peut être un agent infectieux, un agent toxique ou un acte traumatique ou chirurgical.
- Uvéite endogène : due à un agent infectieux ou toute autre agression provenant du patient.

On les subdivise en plusieurs types :

- Les uvéites associées aux maladies systémiques
- Les uvéites strictement oculaires : comme le syndrome de Fuchs, la maladie de Birdshot, la choroïdopathie multifocale, l'épithéliopathie en plaque.
- Les uvéites infectieuses: toxoplasmose oculaire, tuberculose, candidose ; elles restent à éliminer avant d'entamer toute biothérapie.

D) Classification pathologique :

L'aspect de l'inflammation endoculaire permet de classer les uvéites selon leur caractère granulomateux ou non granulomateux.

➤ Les uvéites granulomateuses (18,19,20) :

Ces uvéites sont caractérisées par la présence de précipités de cellules inflammatoires de grande taille ou d'agglomérats sur l'endothélium cornéen réalisant un aspect en « graisse de mouton », des nodules de Koeppe, gris ou blancs, situés au bord pupillaire en général de petite taille, résultant de

l'infiltration du parenchyme irien par des lymphocytes et des polynucléaires, des nodules de Busacca situés, à distance de la pupille et plus volumineux, dans le stroma irien avec souvent un épaississement ou une atrophie de l'iris. La sarcoïdose et l'herpès intraoculaire en sont les étiologies les plus fréquentes.

➤ **Les uvéites non granulomateuses (18,19,20) :**

Elles se caractérisent par la présence de précipités inflammatoires sous forme de poussière sur l'endothélium cornéen, appelés aussi précipités rétrocornéens (PRC). Ils réalisent dans certains cas un hypopion, exsudation puriforme aseptique collectée dans la partie inférieure de la chambre antérieure. Ces précipités proviennent des cellules inflammatoires présentes dans l'humeur aqueuse qui sédimentent par gravitation en rétrocornéen.

La deuxième caractéristique de l'uvéite non granulomateuse est la formation de fibrine, en cas d'inflammation importante, à partir de la grande quantité de protéines présentes dans l'humeur aqueuse et qui sont également à l'origine de synéchies postérieures (entre le bord pupillaire et la surface antérieure du cristallin).

Le caractère granulomateux de l'uvéite permet de limiter et ou d'orienter la recherche de son étiologie à une liste restreinte. Toutefois, sur le plan pratique, cette différence n'est pas toujours aisée d'autant plus que le caractère granulomateux s'estompe avec le temps lorsque la phase aigue disparaît.

IV. EPIDEMIOLOGIE : (21)

Les uvéites sont considérées comme une entité pathologique rare, avec une incidence estimée entre 17 et 52 sur 100 000 habitants en Europe et aux Etats Unis (22,23,24,25).

Bien que rares, les uvéites représentent néanmoins la 4ème cause non négligeable de cécité dans la population active des pays développés. (26,27,28).

Les uvéites peuvent survenir à tout âge, mais restent toutefois l'apanage du sujet jeune, avec une moyenne d'âge autour de 40 ans. (28)

Les données épidémiologiques concernant les uvéites ont longtemps été rares et incomplètes, et il est difficile d'avoir une idée globale sur leur répartition, de multiples facteurs intervenant dans cette variabilité, notamment le site géographique, le contexte génétique, les facteurs environnementaux, le mode de recrutement des patients, ainsi que les critères diagnostiques de l'enquête étiologique.

Les atteintes sont potentiellement graves, avec en conséquent 10% de cécité dans les pays industrialisés, et jusqu'à 20% dans les pays en voie de développement.

Les uvéites antérieures représentent au moins la moitié des cas d'uvéites, (29), dont 50% sont idiopathiques. (30) Les uvéites antérieures les plus fréquentes sont les uvéites associées à HLA B27, spondylarthrite ankylosante, Fuchs, et l'iridocyclite hétérochromique.(31)

La prévalence des uvéites antérieures est moins élevée dans les populations asiatiques, ce qui pourrait être expliqué par une fréquence moins importante de HLA B27 dans la spondylarthrite ankylosante. (32)

Dans les pays occidentaux, l'uvéite postérieure est la 2^{ème} uvéite la plus fréquente.

Les uvéites postérieures constituent 15-30% des uvéites, et la cause la plus fréquente est la toxoplasmose, suivie des causes idiopathiques. (31, 32, 33). Les uvéites postérieures sont plus fréquentes dans les pays développés, avec une prévalence élevée des étiologies infectieuses en comparaison avec les autres formes anatomo-cliniques des uvéites. (34) Les uvéites liées à la maladie de Behçet et à la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sont deux causes non infectieuses importantes d'uvéites postérieures sévères. (35,36)

Les uvéites intermédiaires représentent les formes d'uvéites les moins fréquentes, avec une incidence estimée à 1,5-2,08 pour 100000 habitants en Occident. (31)

Il est difficile d'estimer la prévalence des panuvéites, très variable. En effet, une large étude épidémiologique sur les panuvéites rapporte une prévalence de 1 à 69%, en fonction de la situation géographique. (31)

Dans notre contexte, les uvéites les plus fréquentes sont secondaires à la maladie de Behçet, à la sarcoïdose, au VKH, et aux maladies rhumatismales (Arthrite juvénile idiopathique et Spondylarthrite ankylosante).

V. DIAGNOSTIC POSITIF

A) Clinique :

1. Anamnèse :

L'interrogatoire est une étape importante pour un diagnostic précis de l'uvéïte.

Il permettra de recueillir les données concernant l'âge, la profession, l'origine ethnique et géographique, notion de voyages récents, de contact avec les animaux, de contagion familiale, contexte génétique d'HLA-B27, mode de vie, éventuelles notions de MST ou de toxicomanie, ou de prise médicamenteuse.

Il permettra également de rechercher des manifestations extra-ophtalmologiques, notamment :

- dermatologiques : pseudo-folliculite, hyperréactivité cutanée, aphtose buccale et génitale (Behçet), érythème noueux (sarcoïdose, Behçet), vitiligo, poliose (VKH)...
- rhumatologiques : douleurs inflammatoires pelvi-rachidiennes et/périphériques, enthésopathies (SPA)
- neurologiques : céphalées intenses, méningite lymphocytaire (VKH, Behçet, sarcoïdose)
- digestifs : diarrhées, présence de sang dans les selles, douleurs abdominales (RCH, Maladie de Crohn)
- pulmonaires : dyspnée (sarcoïdose), ATCD de tuberculose pulmonaire
- signes généraux : fièvre, précédant ou suivant une uvéïte, doit faire évoquer une étiologie infectieuse.

L'étude clinique détaillée peut parfois mener à elle seule au diagnostic étiologique de l'uvéite. Il sera alors essentiel de préciser le signe d'appel motivant la consultation, son mode d'installation, son intensité, sa localisation (uni ou bilatéralité).

Parmi les signes fonctionnels les plus fréquemment rapportés par les patients, on retrouvera une baisse de l'acuité visuelle, rougeur oculaire, douleur oculaire, larmoiement, blépharospasme, photophobie, scotome, myodésopsies, photopsies, ainsi que des métamorphopsies.

2. Signes physiques :

a. Les uvéites antérieures :

Les uvéites antérieures se définissent par l'inflammation de l'iris et du corps ciliaire, et se caractérisent par la présence de cellules ou protéines inflammatoires au niveau de la chambre antérieure, associée ou non à des précipités rétrocornéens, des synéchies et parfois des zones d'atrophie irienne.

Elles constituent la forme anatomo-clinique la plus fréquente des uvéites, (35 % à 76 %) (37, 38) peuvent être granulomateuses ou non, et survenir selon un mode aigu ou chronique.

D'apparition le plus souvent brutale, elles se manifestent classiquement par un tableau d'œil rouge douloureux, associé à une baisse de l'acuité visuelle, dont l'intensité est corrélée au degré de l'inflammation. A ceci peuvent s'ajouter un larmoiement et/ou une photophobie.

L'examen clinique ophtalmologique doit être complet, bilatéral et comparatif, et comprend :

i. Mesure de l'acuité visuelle :

De loin et de près et l'appréciation de la gravité de sa baisse.

ii. Examen du segment antérieur et des annexes :

Il permet de préciser la localisation et l'intensité de la rougeur oculaire.

Un cercle péri-kératique témoignant de la dilatation des vaisseaux limbiques est souvent noté.

Il est important de s'assurer de la perméabilité des voies lacrymales.

L'examen du segment antérieur :

➤ La cornée :

- Présence de précipités rétro-cornéens, dont il faut préciser le type, la taille (petits, fins, ou épais en « graisse de mouton », le siège (diffus, ou en triangle à base inférieure), la couleur (blancs, translucides, brunâtres, ou pigmentés).



Figure 18 : Précipités rétrocornéens blanchâtres « en graisse de mouton » chez une patiente de 40 ans présentant une uvéite antérieure granulomateuse

- Ulcération superficielle
- Epaississement stromal cornéen
- Etude de la sensibilité cornéenne
- La chambre antérieure :
 - Evaluer le tyndall cellulaire et/ou protéique « flare », et traduit la rupture de la barrière hématoaqueuse (39)

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

Tableau 3 : Quantification du tyndall cellulaire en chambre antérieure selon le SUN
(Standardization of Uveitis Nomenclature) (6)

- Présence d'un hypopion au niveau de la chambre antérieure, de taille variable. (parfois minime, visible alors en gonioscopie)

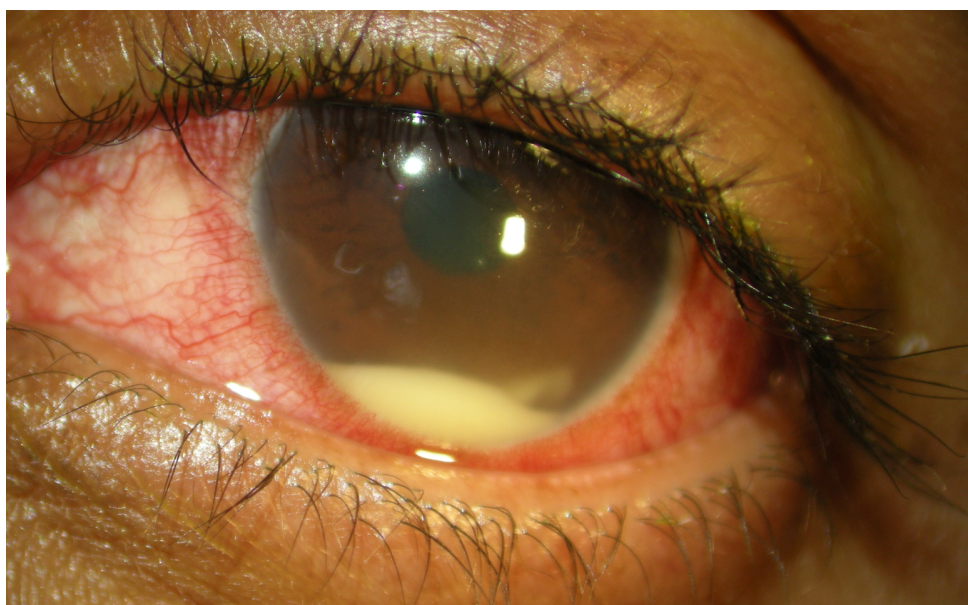


Figure 19 : Image montrant un hypopion au cours d'une uvéite antérieure aiguë

➤ L'iris :

- Siège de deux types de nodules : Nodules de Koeppe (au niveau du bord pupillaire) et les nodules de Busacca (au niveau du stroma irien)

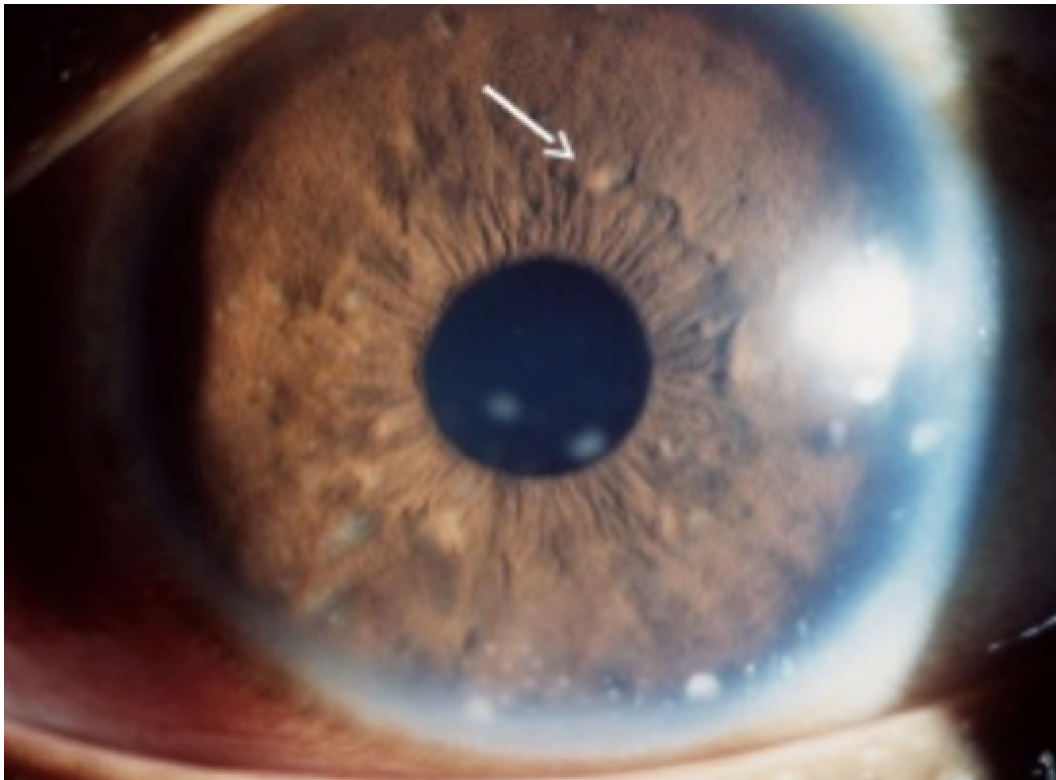


Figure 20 : Image montrant des nodules de Busacca (6)

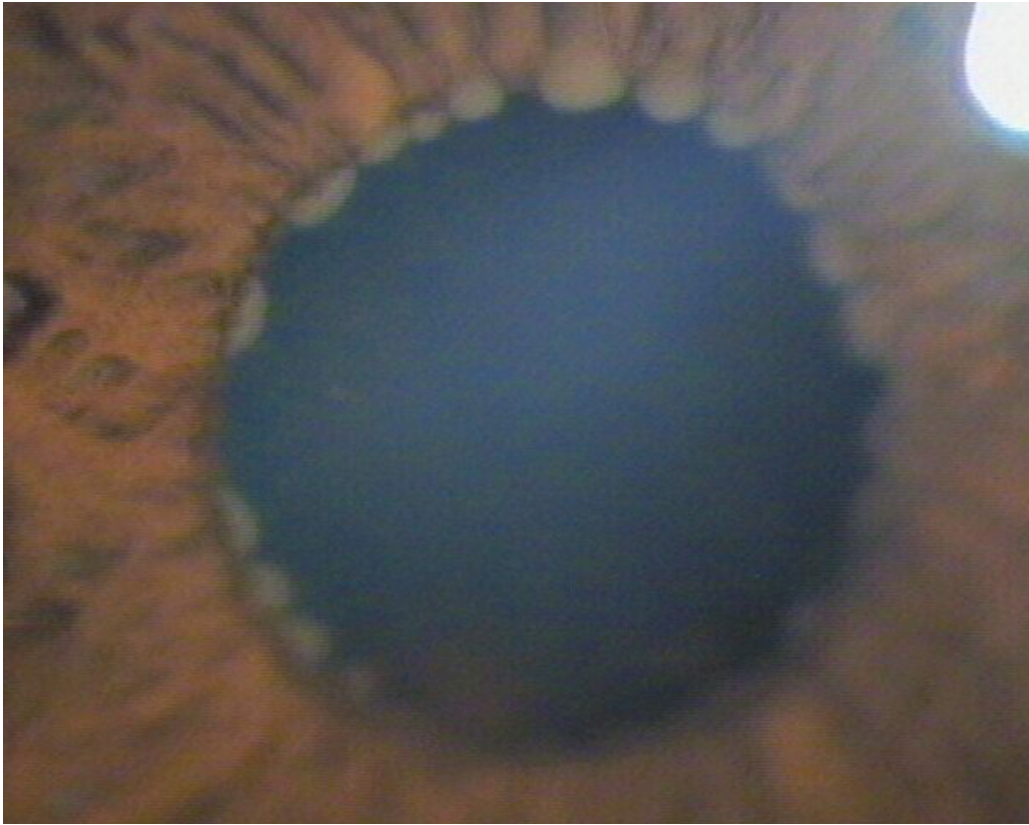


Figure 21 : Image montrant des nodules de Koepe

- Une atrophie irienne doit être recherchée, elle peut être sectorielle (virale) ou diffuse (hétérochromie irienne)
- Synéchies, ou zones d'adhérence post-inflammatoires, antérieures (entre l'iris et l'angle iridocornéen) ou postérieures (entre l'iris et la cristalloïde antérieure) parfois responsables de déformations considérables de la pupille, allant jusqu'à la séclusion pupillaire.

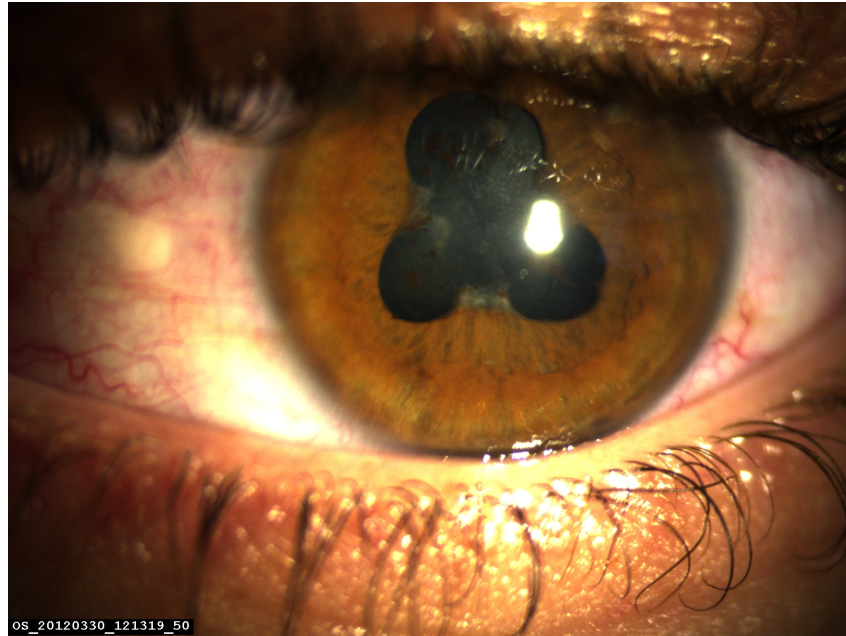


Figure 22 : Image montrant des synéchies iridocristalliniennes « en trèfle »

iii. Mesure du tonus oculaire :

Une hypertonie oculaire peut être retrouvée, et peut avoir plusieurs origines souvent associées : inflammatoire (trabéculite), mécanique (séclusion pupillaire) ou iatrogène (cortisonique).

De même, une hypotonie oculaire peut être présente en cas d'inflammation du corps ciliaire associée ou non à un décollement de rétine.

iv. Examen du segment postérieur après dilatation pupillaire:

Une réaction vitréenne associée peut être identifiée sous la forme de tyndall cellulaire du vitré, souvent secondaire à l'UA. L'examen du fond d'œil doit s'assurer de l'absence de foyers rétiniens ou chorioretiniens, d'œdème maculaire ou papillaire et d'engainements vasculaires. Il doit être complété par un examen de la périphérie rétinienne.

b. Les uvéites intermédiaires :

Les uvéites intermédiaires sont définies par l'IUSG comme étant une inflammation des procès ciliaires ou de la rétine antérieure.

Cette zone intermédiaire est située entre les corps ciliaires et la chorioretine périphérique.

Toute uvéite intermédiaire est caractérisée par l'inflammation du vitré, ou hyalite (ou encore vitrite).

Le patient rapporte souvent des myodésopsies, « mouches volantes » et une vision trouble d'installation progressive, et plus rarement une baisse d'acuité visuelle brutale témoignant d'une hémorragie intravitréenne ou d'un décollement de rétine.

Un grand nombre d'uvéites intermédiaires restent cependant asymptomatiques, de découverte fortuite lors d'un examen systématique.

A l'examen clinique,

- Une baisse de l'acuité visuelle peut être retrouvée (en cas de maculopathie oedémateuse) mais l'acuité visuelle est souvent normale
- Inflammation de la chambre antérieure (tyndall protéique, cellulaire, et PRC) souvent discrète ou inexistante, sauf en cas d'uvéite intermédiaire associée à une SEP ou chez l'enfant, et cette inflammation est alors souvent associée à des synéchies postérieures et/ou à une kératopathie en bandelettes

Il est important de rechercher lors de l'examen du vitré, après dilatation pupillaire maximale :

- Cellules inflammatoires du vitré, qui correspondent à des amas de leucocytes, (lymphocytes principalement des LT, macrophages et cellules épithélioïdes et géantes). Elles peuvent former l'aspect d' « œufs de fourmi » ou « snowballs », de localisation déclive dans le vitré inférieur. On parle de « tyndall cellulaire ».

Le caractère individualisable des cellules permet, en appréciant le nombre de cellules présentes dans la largeur de la fente lumineuse, une évaluation semi-quantitative.

Il n'existe cependant pas de consensus international pour la cotation de la cellularité vitréenne.

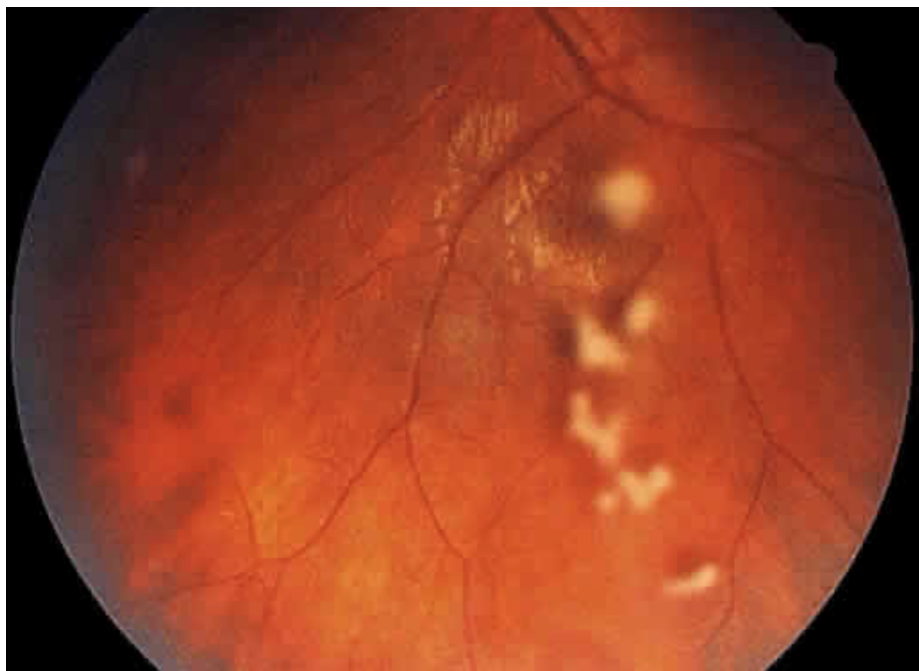


Figure 23 : Aspect en « snowball » d'un amas de cellules inflammatoires du vitré chez un patient atteint de pars planite (6)

- Tyndall vitréen : concentration anormalement élevée de protéines plasmatiques dans le vitré, secondaire à une rupture de la barrière hématorétinienne interne.

C'est un élément qui traduit fidèlement le degré de l'inflammation au niveau du vitré.

- Remaniements du vitré : organisation en bandes fibreuses avec agrégation des cellules inflammatoires sur les fibrilles de collagène formant des cylindres, parfois une liquéfaction du vitré et décollement postérieur du vitré.

La présence de banquise, mieux vue en s'aidant d'une indentation, n'est pas constante et caractérise la pars planite.

L'examen clinique s'attache à rechercher des signes cliniques accompagnant ou compliquant cette inflammation du vitré : (40)

- œdème maculaire plus ou moins cystoïde présent dans 28 % à 64 % des cas ;
- périphlébites présentes dans 20 % à 60 % des cas ;
- œdème papillaire présent dans 10 % à 50 % des cas ;
- déchirure rétinienne et/ou rétinosischisis périphérique dans 2 % à 11 % des cas ;
- décollement de rétine (rhegmatogène, exsudatif ou tractionnel) dans 5 % des cas ;
- néovascularisation de la base du vitré ou néovascularisation prépapillaire et/ou prérétinienne.

c. Uvéites postérieures :

➤ Les vasculites rétinienne

Les vasculites rétinienne sont caractérisées par une inflammation des vaisseaux rétiniens pour laquelle Ben Ezra a distingué trois mécanismes d'atteinte vasculaire (41,42) :

- la réaction inflammatoire n'est pas dirigée directement contre les structures vasculaires, la cascade inflammatoire a lieu dans la lumière vasculaire avec deux conséquences : facilitation de la formation de thrombus et un appel avec séquestration des cellules inflammatoires sur le site, avec des conséquences ischémiques sur le tissu irrigué ;
- l'inflammation est dirigée contre des antigènes spécifiques des cellules endothéliales vasculaires et de leurs jonctions intercellulaires, provoquant une rupture de la barrière hématorétinienne et un œdème rétinien. Lorsque la réaction immune est induite par un stimulus spécifique, l'extravasation cellulaire est surtout composée de cellules immunocompétentes;
- la réponse immunitaire est médiée par des complexes immuns qui ont une forte affinité avec les cellules endothéliales, selon une réaction qui peut être spécifique ou aspécifique. Ces complexes immuns peuvent être circulants ou formés in situ dans les vaisseaux rétiniens. Une fois fixés aux parois vasculaires, ces complexes immuns activent la voie du complément et provoquent des lésions pariétales vasculaires (43).

Concernant les vasculites oculaires, la classification des vasculites systémiques a été appliquée à la sphère oculaire.

On distingue ainsi les vasculites primitives, où le vaisseau est la cible première de la réaction inflammatoire, des vasculites secondaires, où l'inflammation du vaisseau est secondaire à un autre phénomène inflammatoire, infectieux, auto-immun ou d'origine tumorale. Une classification reposant sur les bases issues de la conférence de consensus de Chapel Hill en 1992 et de ses applications ophtalmologiques a été proposée par Carl Herbort et al (44).

Le terme de vasculites oculaires s'applique aux phénomènes de vasculites de la sphère oculaire incluant épisclérite, sclérite, kératite ulcéranse périphérique, vasculites rétinienne, choroïdiennes, du nerf optique et de l'orbite.

➤ **Vascularites rétinienne :**

A la différence des uvéites intermédiaires où l'atteinte vasculaire est périphérique et veineuse, dans les uvéites postérieures, elle est peut être artérielle, veineuse, ou mixte.

Les uvéites postérieures sont caractérisées et diagnostiquées par la présence d'engainements vasculaires blanchâtres, réduisant la lumière des vaisseaux de la rétine.

On parlera de phlébite lorsque l'inflammation atteint toute l'épaisseur de la paroi veineuse, et de périphlébite lorsque celle ci prédominera sur la paroi externe.

Ces engainements peuvent être focaux, diffus, segmentaires, ou disposés en longs manchons. Ils peuvent être actifs ou cicatriciels.

Un œdème intercellulaire diffus le long des vaisseaux atteints est à l'origine d'une exsudation plasmatique, en règle absents. Elle peut parfois être maculaire, et s'organise alors en logettes.

Dans certains cas, les vascularites rétiniennes ne peuvent être visibles que par angiographie à la fluorescéine, la paroi s'imprégnant progressivement de colorant (*staining*), ce dernier diffusant alors dans l'espace périvasculaire (*leakage*).



Figure 24 : Image du fond d'œil montrant un engainement vasculaire chez un patient atteint d'une uvéite postérieure idiopathique (Photographe: Toni Venckus)

L'intensité des vascularites rétiniennes est variable. Leur traduction angiographique peut aller d'une simple hyperfluorescence des parois vasculaires aux temps tardifs à des diffusions massives s'étendant à distance des vaisseaux.

Cependant, à ce jour, aucun consensus international ne permet de standardiser une cotation de l'intensité des vascularites rétiniennes. Un œdème maculaire peut être la conséquence directe de diffusions intenses à partir de vascularites intéressant les gros vaisseaux du pôle postérieur.

➤ **Lésions rétiniennes ou chorio-rétiniennes spécifiques :**

Les uvéites postérieures sont parfois diagnostiquées par un simple examen du fond d'œil auquel sera obligatoirement associé un examen de la périphérie rétienne.

➤ **L'œdème maculaire :**

L'œdème maculaire est l'élément essentiel engageant le pronostic visuel au cours des uvéites. Celui-ci peut survenir lors d'une atteinte primitive de la macula par un processus lésionnel ou par contiguïté, autour de vascularites du pôle postérieur, d'une inflammation vitréenne ou même d'une uvéite antérieure avec rupture prolongée de la barrière hémato-aqueuse.

La quantification standardisée de l'œdème maculaire peut être réalisée grâce à l'angiographie à la fluorescéine, en quantifiant le degré de diffusion périfovéolaire du colorant.

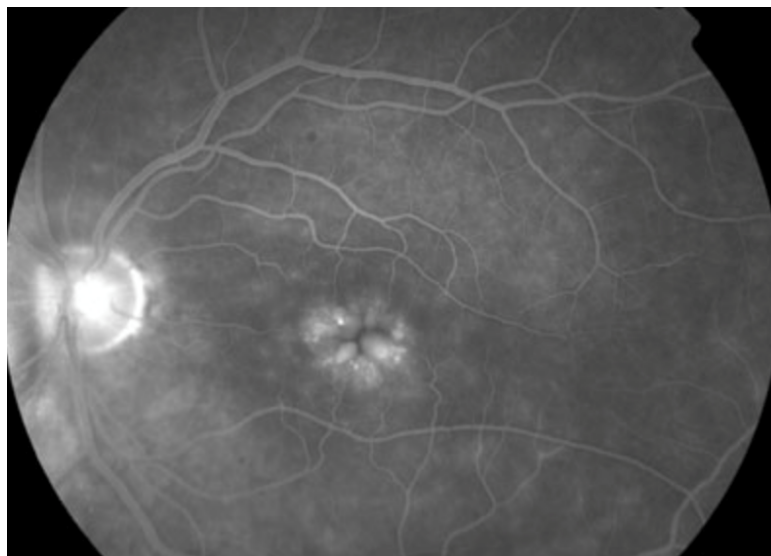


Figure 25 : Angiographie à la fluorescéine montrant la diffusion périfovéolaire du colorant correspondant à la présence d'un œdème maculaire (45)

Le recours à la tomographie par cohérence optique (OCT) permet la mesure de l'œdème maculaire selon l'épaisseur de la rétine au point de fixation, l'épaisseur moyenne dans 1mm centraux ou dans les autres zones analysées, ainsi que par le volume maculaire (exprimé en mm^3) estimé dans les 6mm centraux.

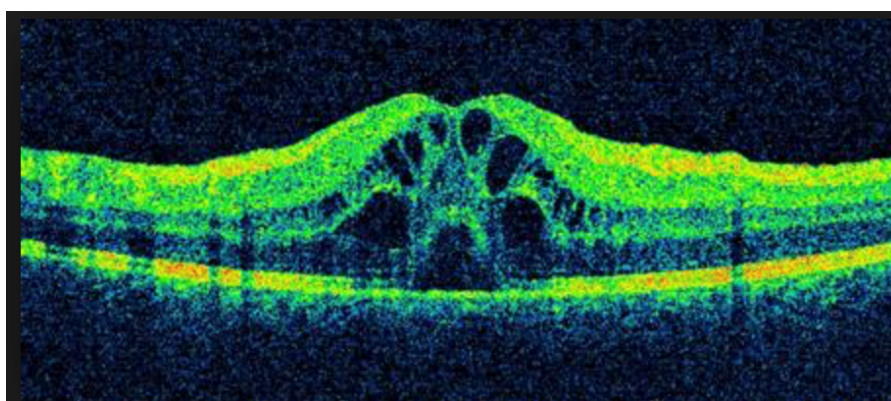


Image 26 : Coupe OCT montrant un œdème maculaire cystoïde chez un patient atteint d'une uvéite (45)

➤ **L'atrophie maculaire :**

Tout processus inflammatoire du segment postérieur peut aboutir à une diminution de l'épaisseur maculaire, ou atrophie maculaire.

Cette atrophie est associée à un pronostic visuel défavorable avec une chute irréversible de l'acuité visuelle correspondant à des dégâts structuraux définitifs au niveau maculaire.

➤ **Néovascularisation sous-rétinienne maculaire :**

Complication potentielle des uvéites postérieures, elle reste de fréquence variable.

➤ **Membranes épi maculaires :**

Favorisées par une inflammation intravitréenne prolongée, elles correspondent à une prolifération de tissu fibro-cellulaire à la surface de la macula, et sont fréquemment retrouvées dans les uvéites intermédiaires, constituant une des principales complications de cette dernière.

B) Paraclinique : (46)

La diversité des étiologies des uvéites impose de cibler les examens complémentaires.

Dans certains cas, le diagnostic étiologique est purement clinique.

1. Bilan biologique :

Le bilan biologique repose principalement sur la réalisation d'un bilan inflammatoire comportant une numération formule sanguine, VS, CRP, fibrinogène, de sérologies syphilitique (TPHA-VDRL), toxoplasmose, cette dernière n'ayant de valeur que si négative, permettant ainsi d'éliminer le diagnostic.

Une intradermoréaction à la tuberculine sera également demandée, voire un dosage de quantiféron, au vu de notre contexte endémique, et de son actuelle recrudescence en association au VIH dans les pays occidentaux.

2. Recherche d'antigènes HLA :

La recherche de l'antigène HLA B27 est un des examens indispensables à demander devant toute uvéite antérieure aiguë. Son typage peut être réalisé de manière isolée, mais sa fiabilité n'étant pas absolue, il est préférable de réaliser un typage complet HLA A et B, malgré son coût qui reste élevé.

En cas de suspicion de la maladie de Birdshot, la recherche de l'antigène HLA A29 devra être effectuée.

La recherche de l'antigène HLA B51 orientera vers une maladie de Behçet, celle des antigènes HLA DR4, HLA DRB1/DQA1, ou encore HLA B1*0405 orientera vers la maladie de Vogt Koyanagi Harada.

3. Examens radiologiques :

Lorsque l'antigène HLA B27 est mis en évidence, une spondylarthropathie suspectée, la réalisation d'un scanner à la recherche d'une sacro-iliite est justifiée.

Il en est de même pour la sarcoïdose, où la recherche d'une adénopathie médiastinale ou d'un syndrome interstitiel explique le recours au scanner thoracique.

4. Ponction de la chambre antérieure :

Geste à visée diagnostique, la ponction de la chambre antérieure est indiquée si :

- Doute diagnostique,
- Possibilité d'analyse fiable du prélèvement
- Décision thérapeutique envisagée, selon les résultats de l'analyse effectuée.

5. Vitrectomie à visée diagnostique :

Elle peut être indiquée pour la recherche par PCR de l'ADN d'un agent infectieux, bactérien (maladie de Whipple) ou viral, comme dans les nécroses rétiniennes aiguës.

6. Biopsies chorio-rétiniennes :

Exceptionnellement réalisées, elles peuvent être proposées en cas de bilatéralisation d'une uvéite, avec perte fonctionnelle du premier œil.

7. Autres examens complémentaires :

D'autres examens complémentaires pourront être réalisés, orientés en fonction de l'étiologie, notamment le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), la biopsie d'une adénopathie (ou d'autres organes atteints), une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire, ou un scanner thoracique dans le cadre de la recherche d'une sarcoïdose, une IRM cérébrale recherchant des hypersignaux de la substance blanche en cas de suspicion de sclérose en plaques, une IRM du bassin à la recherche d'une sacro-iliite (spondylarthrite ankylosante), ...

VI. DIAGNOSTIC DE SEVERITE :

Les uvéites sévères occupent une place importante au sein des inflammations oculaires.

En effet, elles mettent potentiellement en jeu aussi bien le pronostic visuel que le pronostic vital dans certaines étiologies, comme par exemple la maladie de Wegener.

Elles nécessitent alors la plus grande rigueur dans la mise en œuvre du bilan diagnostique et de la conduite thérapeutique.

Selon Bodaghi et al. (6), les critères définissant une uvéite sévère et nécessitant par conséquent la sollicitation de l'interniste sont les suivants :

- une acuité visuelle inférieure à 20/100,
- la chronicité de l'atteinte,
- l'absence d'étiologie après deux bilans étiologiques successifs
- et enfin, la nécessité d'un traitement anti- inflammatoire ou immunosuppresseur par voie systémique.

La collaboration entre internistes et ophtalmologistes reste également fortement recommandée en cas de présence d'œdème maculaire, en cas de suspicion de maladie systémique, et chez les patients monophthalmes.

Les principales causes d'uvéites sévères non infectieuses associées à une maladie systémique comprennent : la sarcoïdose (6,4 %), la maladie de Behçet (6,1 %), les spondylarthropathies (5 %), l'arthrite juvénile idiopathique (2,7 %), le syndrome de Vogt- Koyanagi-Harada (1,7 %) et la sclérose en plaques (1,7 %). (47)

Dans certaines uvéites sévères, devant une situation de corticodépendance, définie par la réapparition, le plus souvent insidieusement, des signes cliniques lors de la dégression de la corticothérapie, et malgré l'augmentation de la dose de la corticothérapie, la corticodépendance devenant alors patente, et nécessitera l'introduction d'une thérapeutique d'épargne cortisonique.

Dans d'autres cas, une corticorésistance peut se manifester. Elle ne sera retenue que si la dose d'attaque a été suffisante et que l'observance thérapeutique a été parfaite. Le diagnostic devra être rediscuté avant d'envisager d'autres traitements.

Uvéites antérieures	Infections virales herpétiques Arthrite juvénile idiopathique
Uvéites intermédiaires	Tuberculose Sarcoïdose Sclérose en plaques « Idiopathique »
Uvéites postérieures	Toxoplasmose Rétinochoroïdopathie de Birdshot Tuberculose Choroïdite serpigneuse Syphilis
Uvéites totales	Maladie de Behçet Tuberculose Vogt-Koyanagi-Harada Ophtalmie sympathique Sarcoïdose Toxoplasmose Nécrose rétinienne aiguë virale

Tableau 4: Principales uvéites sévères en fonction de l'atteinte anatomique (34)

*Modalités
thérapeutiques*

I. BUT ET PRINCIPES THERAPEUTIQUES :

L'uvéite est une affection potentiellement grave, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel.

Le but du traitement des uvéites est d'assurer le contrôle de l'inflammation endoculaire, de traiter l'étiologie, de prévenir et traiter les complications, d'éviter les récurrences, afin de maintenir le pronostic visuel.

L'hétérogénéité des uvéites rend difficile la définition de règles thérapeutiques applicables à toutes les formes d'inflammation intraoculaire.

Certains principes peuvent cependant être définis :

- a) Il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices/risques de tout traitement
- b) Ne pas traiter une uvéite qui ne nécessite pas de traitement
- c) Retarder autant que possible le traitement par voie orale, en attendant les résultats de la recherche étiologique
- d) Privilégier un traitement local à un traitement par voie systémique
- e) Viser un traitement d'épargne cortisonique
- f) Toujours guetter les effets secondaires des thérapeutiques, par une surveillance rapprochée et une prise en charge multidisciplinaire
- g) Ajuster le traitement en fonction de la réponse thérapeutique observée

II. MOYENS THERAPEUTIQUES :

A) Traitement médical :

1. Les cycloplégiques :

Le recours aux cycloplégiques s'avère nécessaire afin de diminuer la photophobie liée au spasme ciliaire, de prévenir et ou lever les synéchies postérieures, et de réduire le débit sanguin de l'iris.

L'agent mydriatique associé aux traitements anti-inflammatoires dépendra de la nature de l'uvéite, de son type, de sa sévérité ainsi que de son ancienneté.

En effet, pour une uvéite antérieure modérée, le recours au tropicamide 0,5% (Mydriaticum) sera préconisé à raison de deux à quatre fois par jour.

Son action anti-cholinergique est à l'origine d'une mydriase en 30 à 60 minutes, et d'une cycloplégie en 25-75 minutes.

Cependant, l'atropine 1% reste nécessaire en cas d'uvéite antérieure plastique associée à une spondylarthropathie.

Afin de permettre la levée des synéchies postérieures, un mélange de Néosynéphrine 10% et d'atropine 1% sera instillé toutes les 5 min pendant 1h puis toutes les 15 min pendant 2h.

La fréquence des incidents sous cycloplégiques reste très faible, et on comptera parmi les principaux effets secondaires une tachycardie (en particulier sous atropine), une sécheresse cutanéomuqueuse, une agitation ou au contraire une somnolence chez l'enfant, glaucome aigu par fermeture de l'angle...

L'obturation des points lacrymaux immédiatement après l'instillation permet de diminuer le passage vers la muqueuse nasale, et donc le passage systémique.

2. Corticothérapie :

Les corticoïdes sont considérés comme un pilier essentiel du traitement des uvéites. Sous différentes présentations, notamment la prédnisone par voie orale, et la méthylprédnisolone par voie intraveineuse.

Des traitements locaux à base d'injections sous conjonctivales, sous ténoniennes, et intravitréennes ont l'avantage d'éviter certaines complications systémiques. Les indications des différentes présentations diffèrent en fonction du siège de l'uvéite. L'introduction des corticostéroïdes par voie orale a révolutionné le traitement des pathologies inflammatoires, notamment de la polyarthrite rhumatoïde.

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement de l'inflammation intraoculaire depuis les années 50, ils permettent de stabiliser la barrière hémato-rétinienne (48).

Dans les uvéites sévères, les corticoïdes sont débutés à des doses d'01 mg/kg pendant un mois, ou jusqu'à obtention d'un contrôle de l'inflammation. (49)

Dans les poussées aiguës sévères avec présence de « flare » et menace du pronostic visuel, tel que dans les rétinites liées à la maladie de Behçet, (50) un bolus de méthylprednisone de 10mg/kg/jr pendant 3 jours par voie IV est préconisé, puis un relai per os à raison d'01 mg/kg/jr.

Le recours à la corticothérapie par voie orale est limité par ses effets secondaires, notamment cushingoïdes, troubles de l'humeur, diabète secondaire, hypertension artérielle, ainsi que glaucome et cataracte... Ils nécessitent la mise en route de mesures adjuvantes, telles que le régime désodé, la limitation de l'apport de sucres d'absorption rapide, la supplémentation calcique et potassique, ainsi que la protection gastrique.

Chez l'enfant, elle peut être à l'origine d'un retard de croissance. Les préparations topiques de glucocorticoïdes présentent un intérêt supérieur dans les uvéites antérieures ainsi que dans les épisclérites, avec une efficacité qui reste tout de même limitée au niveau du segment postérieur.

Leurs effets secondaires sont limités à des effets locaux oculaires, notamment une hypertonie et une cataracte. (51,52) Les corticoïdes administrés en péri-oculaire offrent l'avantage d'une concentration plus importante et plus localisée au niveau de l'œil, et sont indiqués dans les uvéites intermédiaires, l'œdème maculaire dans le cadre d'une uvéite, et dans les uvéites postérieures.

Ils sont usuellement administrés à des doses de 40mg de triamcinolone en injection sous-ténonienne, ou au niveau du plancher orbitaire.

Dans une série de patients présentant une uvéite intermédiaire, 67% ont répondu au traitement péri-oculaire avec une amélioration de l'acuité visuelle de 2 degrés. Les effets secondaires rapportés étaient similaires aux patients ayant reçu un traitement local, et 30% des patients ont présenté une hypertonie oculaire ainsi qu'une cataracte cortisoniques (53).

L'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone permet un accès direct au segment postérieur et par conséquent une meilleure pénétration de la molécule et une meilleure efficacité dans l'œdème maculaire cystoïde uvéitique et les uvéites postérieures. (54)

La dose des corticoïdes par IVT est de 1 à 4 mg. Young et al. a constaté dans certaines séries d'études que malgré l'amélioration de l'œdème maculaire cystoïde uvéitique, il y avait une récurrence chez la majorité des patients au bout de 6 mois.(48) Parmi les complications oculaires du traitement par corticoïdes, une hypertension, cataracte, des endophtalmies septiques ou non.(55-57)

La supériorité des implants de dexaméthasone par rapport aux injections intravitréennes est due à la fréquence moins importante d'effets toxiques, secondaires au contact prolongé d'une concentration élevée de corticoïdes avec la rétine en cas d'IVT, ainsi qu'une libération corticoïde mieux contrôlée.

L'Ozurdex® est un implant stéroïde biodégradable, dosé à 0,7mg de dexaméthasone, est placé en intravitréen, avec une action pendant 6 mois, et trouve sa principale indication dans le traitement des uvéites non infectieuses intermédiaires et postérieures, notamment dans l'ophtalmie sympathique, l'arthrite juvénile idiopathique, et la sarcoïdose. (58)

Il est également recommandé dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques, et ceux secondaires à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.

Les implants permettent une libération prolongée de corticoïdes, évitant par ailleurs les complications systémiques, mais peuvent être à l'origine d'hypertension oculaire et de risque d'endophtalmie.

Les traitements épargneurs cortisoniques sont indiqués quand le contrôle de l'inflammation endoculaire requiert des doses élevées de corticoïdes (en général une dose supérieure à 60mg), une dose continue de 7,5mg, ou des effets secondaires nécessitant l'arrêt de la corticothérapie. (49)

Les patients sont alors mis sous épargneurs cortisoniques en parallèle à une dégression progressive de la corticothérapie. De nombreuses classes d'agents sont utilisées, notamment les anti-métabolites, les inhibiteurs des cellules T, les agents alkylants, puis plus récemment les agents biologiques.

3. Les immunosuppresseurs :

a. Les anti-métabolites :

Les anti-métabolites agissent en inhibant la synthèse de l'acide nucléique et donc de la prolifération cellulaire. (60)

Les principales molécules utilisées dans le traitement des uvéites sont le méthotrexate, l'azathioprine, et le mycophénolate mofétil.

a.1 Méthotrexate :

Introduit en 1948 comme agent antinéoplasique, analogue structural des folates, il agit en inhibant la dihydratofolate réductase et, ainsi, la synthèse de la thymidine et donc de l'ADN durant la phase S des mitoses cellulaires. Il agit par ailleurs, même à faible dose, comme un anti-inflammatoire dont le mécanisme supposé est une accumulation d'adénosine qui se lie aux récepteurs A2 inhibant l'activité des polynucléaires (60).

Il a été approuvé par la FDA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 1988 et a été utilisé pour la première fois dans le traitement de l'inflammation endoculaire en 1965. (61)

Il est administré à une posologie variant de 7,5mg à 25mg par semaine en association avec l'acide folique. Lorsqu'il est administré par voie orale, jusqu'à 35% est métabolisée au niveau de l'intestin, mais lorsqu'il est administré par voie parentérale, l'absorption atteint les 100%.(48)

Cependant, de sévères effets secondaires liés au traitement par méthotrexate sont rapportés, notamment une hépatotoxicité, cytopénie, pneumopathies interstitielles. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est donc nécessaire durant toute la durée du traitement. Ses effets tératogènes le contre indiquent durant la grossesse.

Le méthotrexate est utilisé dans le traitement des inflammations intraoculaires pour sa facilité d'administration et sa traçabilité.

Selon l'étude de cohorte rétrospective SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases) qui avait inclus 384 patients, le méthotrexate était modérément efficace avec un succès thérapeutique global de 66% à 12 mois de contrôle, et de 58,4% pour les épargneurs de cortisone ($\leq 10\text{mg}$).

Selon les données, le méthotrexate semblerait plus efficace dans le traitement des uvéites antérieures.

Il est aussi employé dans le traitement des formes réfractaires, lors des rechutes d'uvéites, ou à visée d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéites de la maladie de Behçet ou de la sarcoïdose, ainsi que chez l'enfant. (62-64)

Le méthotrexate serait également efficace dans le traitement des uvéites associées à l'arthrite juvénile idiopathique de l'enfant (AJI) ainsi que les uvéites antérieures et intermédiaires chroniques. (65)

L'injection intravitréenne de méthotrexate a été tentée avec succès dans certains cas d'uvéïtes et d'œdème maculaire cystoïde uvéitique.(66,67) En effet, quinze yeux atteints d'œdème maculaire cystoïde uvéitique, après traitement par méthotrexate, ont connu une amélioration significative de leurs acuités visuelles (amélioration de 4 à 4,5 degrés) à 3 et 6 mois d'évolution, sans différence d'amélioration de l'acuité visuelle statistiquement significative en comparaison aux traitements usuels par corticothérapie ou IVTA.

a.2 Azathioprine :

L'azathioprine est un anti-métabolite qui agit en inhibant la synthèse des purines (guanine et adénine) et bloque les divisions cellulaires (en particulier celles des lymphocytes B et T), et ceci en interrompant la réplication de l'ADN et de l'ARN.

Il est largement utilisé dans les transplantations d'organe, dans les pathologies inflammatoires du tube digestif, lupus érythémateux systémique, et dans d'autres atteintes auto-immunes.

Dans le traitement des uvéïtes, la dose initiale est d'un mg/kg/jr, progressivement augmentée de 2mg par jour. Les principaux effets secondaires de l'azathioprine sont une intolérance digestive, une hépatotoxicité dans 2% des cas, et une myélosuppression. Un suivi biologique par numération-formule sanguine et bilan hépatique est nécessaire durant toute la durée du traitement (49).

L'évaluation de l'efficacité de l'azathioprine dans les pathologies inflammatoires n'est recensée que dans un nombre limité d'essais cliniques randomisés.

L'étude SITE portant sur 145 patients traités par l'azathioprine a montré un succès modéré avec une accalmie inflammatoire chez 62%, et le contrôle de l'épargne cortisonique chez 47% des patients.

Les résultats ont été très satisfaisants dans le traitement des uvéites intermédiaires. D'autres études concernant le recours à l'azathioprine dans les uvéites antérieures ainsi que dans les uvéites de la maladie de Behçet. (68,69)

En association à une corticothérapie, l'azathioprine est fréquemment utilisé dans notre formation, dans le traitement de la maladie de Behçet et dans les uvéites dûes à la maladie de VKH.

a.3 Mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est dérivé de produits de fermentation de différentes espèces de *Penicillium* et est essentiellement utilisé dans la prévention du rejet de greffe rénale (70,71) ou d'autres organes solides, ainsi que dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques. Il trouve également d'autres indications telles les myosites inflammatoires (72), la fibrose pulmonaire secondaire à certaines maladies systémiques ou en traitement d'entretien de la maladie de Wegener ainsi que d'autres vascularites systémiques. (73)

En ophtalmologie, il a été utilisé avec quelques succès dans le traitement des uvéites (74-78), dans la chorioretinopathie de Birdshot (76), et dans les sclérites idiopathiques (77,79).

Il s'agit d'une prodrogue devenant active après hydrolyse hépatique et prend la forme d'acide mycophénolique, qui inhibe sélectivement l'iosine-5-monophosphate déhydrogénase dans la synthèse de novo de purines, et inhibe par conséquent de façon sélective les lymphocytes B et T.

La posologie administrée est de 500mg à raison de 2 fois par jour, avec une dose maximale de 1500mg deux fois par jour.

Les effets secondaires les plus souvent constatés sont de nature digestive, d'autres effets moins communs sont rapportés, tels que la leucopénie, la lymphopénie, et une élévation des enzymes hépatiques (80). Par ailleurs, un cas de leucoencéphalopathie progressive multifocale a été décrit chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale et mis sous MMF en association à d'autres immunosuppresseurs. (81)

Le MMF a montré son efficacité aussi bien en monothérapie qu'en association avec une corticothérapie ou avec un autre traitement immunomodulateur. (82-86) notamment dans la panuvéite de la maladie de Behçet (87) et dans les uvéites antérieures sévères (88).

En monothérapie, il a été démontré qu'un contrôle de l'inflammation oculaire avait été obtenu chez 65% des patients d'une étude cohorte menée sur 54 patients. (84)

Une étude plus large portant sur 236 patients a montré que le contrôle de l'inflammation a été obtenu chez 53% des patients au bout de 6 mois, et chez 73% des patients au bout d'un an, tandis que le traitement par épargneur cortisonique obtenait des résultats de 41% à 6 mois, et de 55% à l'issue d'une année de traitement. (89)

b. Les inhibiteurs des cellules T :

Cette classe thérapeutique comprend la ciclosporine, le tacrolimus, et le sirolimus. La ciclosporine est la molécule la plus utilisée et a été introduite en 1978 chez les patients ayant fait l'objet d'une transplantation rénale ainsi que dans le modèle d'uvéites auto-immunes expérimentales avant de les appliquer chez les patients atteints d'uvéite, et ce, en 1983 dans un travail réalisé par Nussenblatt et al.. (90,91)

b.1 La ciclosporine :

La ciclosporine A (CsA) est un polypeptide immunosuppresseur puissant appartenant à la classe des inhibiteurs de la calcineurine qui agit en inhibant la calcineurine, protéine phosphatase activatrice de la transcription du gène de l'IL-2, après association avec la cyclophiline. Elle agit principalement sur les lymphocytes T, notamment les LT CD4+, dont elle réduit l'activation.

La CsA par voie systémique est indiquée dans la prévention du rejet des allogreffes de limbe (92) et dans le traitement des uvéites sévères auto-immunes (93)

La ciclosporine A est administrée par voie orale à une posologie de 2 à 5mg/kg/j, répartie en deux prises. Les concentrations sanguines résiduelles sont à surveiller afin d'obtenir une valeur comprise dans la fourchette thérapeutique, entre 200 et 400 µg/L.

Les principaux effets secondaires qui ont été rapportés suite à un traitement par ciclosporine A regroupent une néphrotoxicité sévère, des troubles digestifs, des perturbations métaboliques, paresthésies, trémor, hypertrophie gingivale, et un hirsutisme.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la ciclosporine dans le traitement de l'inflammation oculaire. En effet, dans l'étude SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases), portant sur 373 patients atteints d'une uvéite non infectieuse où un seul immunosuppresseur a été utilisé, un contrôle de l'inflammation a été obtenu chez 33,4% des patients au bout de 6 mois, et chez 51,9% à l'issue d'une année de suivi. (94)

Quatre études randomisées en double-aveugle ont visé à comparer les efficacités respectives de la ciclosporine, de la prednisolone, colchicine, chlorambucil, avec placebo. (95-98) L'efficacité de la ciclosporine a été démontrée équivalente à celle de la prédnisolone chez les patients suivis pour des uvéites intermédiaires sévères ainsi que pour les uvéites postérieures avec un taux de succès global à 46% caractérisé par une amélioration de l'acuité visuelle ainsi que du haze vitréen dans chaque groupe étudié. (95)

Dans la maladie de Behçet, la ciclosporine a démontré sa supériorité aux traitements conventionnels basés sur la corticothérapie, le chlorambucile, et la colchicine. (96,97)

La ciclosporine A est également utilisée dans le traitement des panuvéites, de la chorioretinite de Birdshot, la choroïdite serpigineuse, l'ophtalmie sympathique, la choroïdite multifocale, dans les sclérites ainsi que dans le pemphigoïde cicatriciel oculaire.

b.2 Tacrolimus et Sirolimus :

Le tacrolimus est, comme la ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine et donc de la production d'IL-2 et de l'activation des lymphocytes T, mais il reste plus puissant que la ciclosporine.

Le sirolimus agit lui aussi en s'associant à la FKBP12, mais il inhibe la *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), aussi dénommée FRAP pour *FKBP-Rapamycin-Associated Protein*, ou RAFT pour *Rapamycin and FKBP Target*, qui est un facteur d'activation lymphocytaire T et B. L'action du sirolimus utilise donc une autre voie que celle de l'inhibition de la synthèse d'IL-2.

Ces deux molécules sont administrées par voie orale, le Tacrolimus à une dose de 0,03 à 0,1 mg/kg/j, voire jusqu'à 0,3 mg/kg/j et le Sirolimus après une dose de charge de 6mg, puis 2 à 4 mg/j, progressivement augmentée jusqu'à 6 à 12 mg/j.

Les indications du tacrolimus dans le traitement de l'inflammation oculaire sont plus limitées que celles de la ciclosporine. Dans une étude rétrospective portant sur 62 patients, ce dernier a permis dans 85% des cas d'arrêter le traitement par prédnisone à l'issue de 14 mois. (98)

Les études concernant l'application du sirolimus dans les uvéites sévères restent peu nombreuses. Le cas d'un patient étudié par Nussenblatt et al., et présentant une choroïdopathie ponctuée associée à une néovascularisation choroïdienne a été traité par sirolimus et une diminution des signes d'atteinte rétinienne à l'OCT et un contrôle de l'inflammation a pu être obtenu à l'issue d'un suivi de 9 mois. (99)

Dans une étude prospective portant sur 8 patients atteints d'uvéïte non-infectieuse sévère, 5 des 8 patients ont répondu avec succès au traitement par sirolimus, et une dégression voire un arrêt de la corticothérapie a pu être réalisé. (95)

Les effets secondaires du tacrolimus sont similaires à ceux de la ciclosporine. Dans un essai randomisé comparant les deux molécules, le tacrolimus s'est avéré être d'une efficacité équivalente à celle de la ciclosporine, non dénué d'effets indésirables tels qu'une hypertension artérielle, ainsi qu'une élévation de la créatinine au bout de 3 mois de traitement. (100)

Quant au sirolimus, les principaux effets secondaires rapportés à ce jour par la littérature comportent des complications hématologiques, hypercholestérolémie, arthralgies, œdème des extrémités, troubles de la cicatrisation. Ainsi, le taux de lipides doit être surveillé au cours du traitement.

c. Les agents alkylants :

Les agents alkylants, comme le cyclophosphamide et le chlorambucil, sont plus puissants que les anti métabolites (101). Initialement développés pour le traitement des cancers, ils trouvent actuellement de nombreuses indications en rhumatologie.

A cause des graves complications qu'ils peuvent engendrer, leur utilisation est limitée aux uvéïtes sévères menaçant le pronostic visuel, et n'ayant pas répondu à des traitements moins agressifs. Une surveillance biologique rapprochée est recommandée. (102)

c.1 Le cyclophosphamide :

Il interagit avec l'ADN et empêche sa séparation lors de la division cellulaire, aboutissant à la mort cellulaire.

En ophtalmologie, il est indiqué dans le traitement des sclérites nécrosantes ou non nécrosantes, l'ophtalmie sympathique, les uvéites réfractaires, les uvéites intermédiaires et la choroïdite serpiginieuse. (103,104,105)

La posologie est de 40 à 50mg/kg par voie IV, ou d'un à 5mg/kg en per os, suivie d'un traitement d'entretien une fois que la leucopénie se normalise avec une dose d'1 à 5mg/kg per os (10 à 15mg/kg en IV) chaque 7 à 10 jours ou de 3 à 5mg/kg en IV deux fois par semaine (106).

Le cyclophosphamide présente de nombreux effets secondaires, dont le principal est son potentiel carcinogénique. Parmi les autres effets délétères, on compte entre autres, l'apparition de tumeurs malignes secondaires, de troubles digestifs, leucopénie, thrombocytopénie. cystite hémorragique, azotémie, alopecie, anémie, dysfonction gonadienne, atrophie testiculaire, fibrose interstitielle pulmonaire.

Ainsi, une étroite surveillance de l'hémogramme est préconisée, et ce durant toute la durée du traitement, (avant chaque cycle thérapeutique). Il sera réalisé à raison d'une fois tous les 5 à 7 jours avec comme objectif un taux de leucocytes supérieur à 3000/mm³. En cas de traitement au long cours, l'hémogramme pourra être réalisé toutes les 2 semaines.

Afin de prévenir la cystite hémorragique, une bonne hydratation du patient devra être assurée.

Rosenbaum (105) a rapporté que la majorité des patients avec des uvéites sévères réfractaires, traités par Endoxan, n'ont pas obtenu un bénéfice durable et conclurent que ce traitement était inefficace pour l'induction et la maintenance d'une rémission dans l'uvéite.

Le cyclophosphamide reste toutefois d'une efficacité supérieure à celle des corticoïdes.

Au vu de sa tératogénicité, un moyen de contraception doit être utilisé par les femmes en âges de procréer.

c.2 Le chlorambucil :

Dérivé des moutardes azotées comme le cyclophosphamide, le chlorambucil était initialement utilisé dans le traitement des hémopathies malignes, notamment des lymphomes, puis dans certaines maladies inflammatoires systémiques, et glomérulopathies chroniques.

Il agit principalement sur les lymphocytes B.

En ophtalmologie, il a été employé dès 1970 dans le traitement des manifestations oculaires de la maladie de Behçet, puis dans d'autres formes d'uvéites résistantes ou à rechute (107-110), le traitement de l'ophtalmie sympathique, des sclérites de diverses origines, de l'uvéoméningite de Vogt-Harada-Koyanagi, ou de la rétinopathie auto-immune. (108,109,111,112)

Le chlorambucil est administré par voie orale à la dose usuelle de 0,1 à 0,2mg/kg/jr, en une seule prise le matin à jeun. La dose initiale peut être augmentée en fonction de la réponse clinique. Une surveillance biologique par le biais d'une numération-formule sanguine et d'un ionogramme- fonction rénale) est indispensable au début du traitement, puis tous les 1 à 2 mois.

Parmi les effets secondaires, on compte la myélosuppression, les infections opportunistes, dysfonction gonadique, stérilité et sa tératogénicité le contre-indique chez la femme enceinte. (113)

Etant donnés les risques associés au chlorambucil, il reste généralement limité aux uvéites sévères engageant le pronostic visuel, comme dans la maladie de Behçet et dans l'ophtalmie sympathique. (114,115)

4. Les biothérapies :

a. Généralités :

Les biothérapies désignent l'ensemble des thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules synthétisées à partir d'un organisme vivant ou de ses produits. Elles agissent de façon ciblée contre un acteur de la réponse immunitaire.

Elles regroupent :

- les thérapies cellulaires (cellules souches ou différenciées),
- les thérapies tissulaires (différentes greffes de tissus vivants),
- les thérapies géniques (transfert de gènes, intervention sur les gènes)
- les thérapies utilisant des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain et synthétisés par des bactéries ou des cellules, tels que des anticorps, des protéines bioactives (facteurs de croissance, IL, protéines recombinants)

Préfixe	Maladie ou cible thérapeutique	Origine	Suffixe
Libre	ba[c]- *	(bactérien)	-mab (monoclonal antibody)
	ci[r]-	(cœur/circulation)	
	le[s]-	(lésions inflammatoires)	
	li[m]-	(immunomodulateur)	
	os-	(os)	
	vi[r]-	(viral)	
	co[l]-	(tumeurs de l'intestin)	
	go[t]-	(tumeurs des testicules)	
	go[v]-	(tumeurs des ovaires)	
	ma[r]-	(tumeurs du sein)	
	me[l]-	(mélanome)	
	pr[o]-	(tumeurs de la prostate)	
	tu[m]-	(diverses tumeurs)	

* Pour des raisons de prononciation, la dernière lettre peut être enlevée

Tableau 5 : Nomenclature des anticorps monoclonaux (6)

Ces biothérapies comprennent les anticorps monoclonaux, dont les noms comportent le suffixe « -mab », les protéines de fusion « -cept », les anti-Tumor Necrosis Factor (TNF), les anti-interleukines, et les anti-lymphocytes B et T.

Actuellement les biothérapies font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique déployé dans les uvéites réfractaires ou chez les patients ne répondant pas aux traitements usuels.

Bien que les molécules n'aient pas toutes encore obtenu l'AMM dans le traitement des uvéites, il reste indispensable de connaître leurs mécanismes d'action, indications, effets secondaires, et contre indications majeures, afin de mieux y avoir recours.

b. Les anti-TNF- α :

b.1 Définition :

Le TNF- α ou Tumor Necrosis Factor est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle primordial dans les cascades inflammatoires à l'origine de nombreuses uvéites non infectieuses.

Le TNF- α est principalement synthétisé par les lymphocytes T helper et les macrophages.

Cette cytokine est synthétisée comme protéine de membrane de surface (membrane bound surface molecule), tandis que sa forme soluble est issue du clivage protéolytique de la surface cellulaire.

La liaison aux récepteurs TNF-R1 et TNF-R2 est à l'origine de ses différents effets cellulaires et pathologiques.

Ils permettent la régulation de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et stimulent l'immunité à médiation cellulaire. (116,117)

Bien que les uvéites constituent un groupe phénotypiquement hétérogène d'états inflammatoires intraoculaires, ils ont en commun un taux élevé de TNF- α (118,119), retrouvé au niveau de l'humeur aqueuse et du sérum des patients atteints d'uvéites. (120,121)

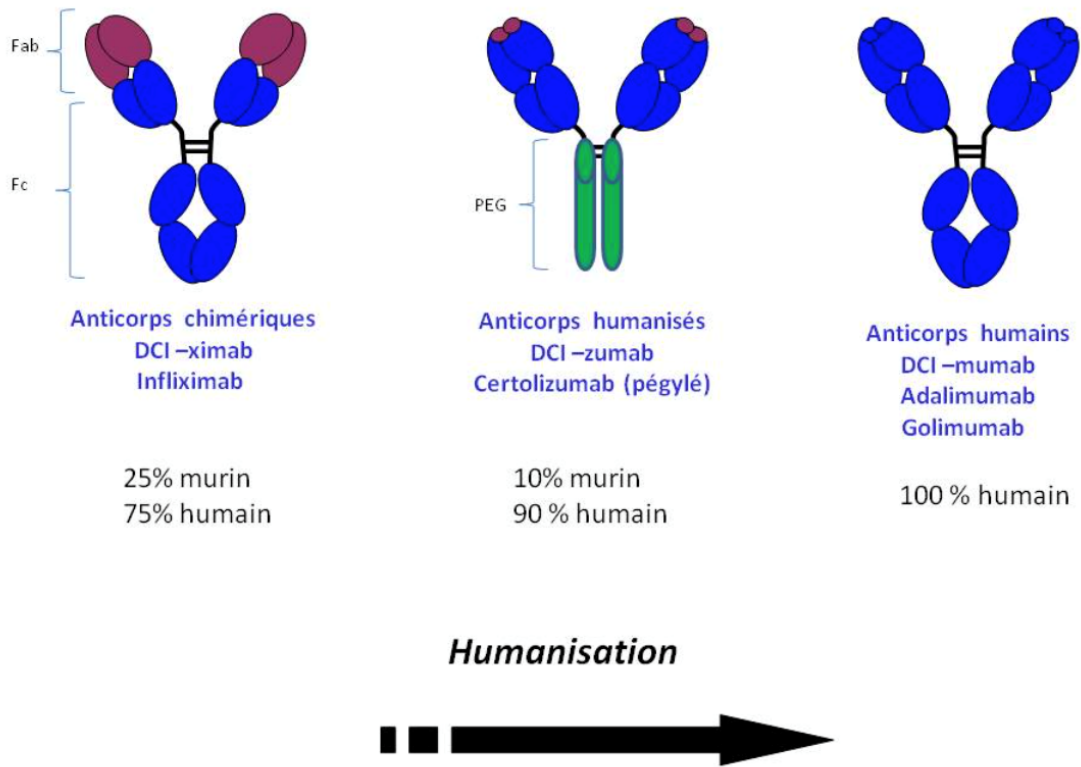
Les anti-TNF- α représentent une alternative thérapeutique attractive dans les uvéites sévères résistantes aux immunosuppresseurs, en particulier dans la maladie de Behçet. (122)

b.2 Classification :

Actuellement, l'arsenal biothérapeutique des uvéites comprend de nombreuses classes d'anti-TNF- α :

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">- L'infliximab- L'adalimumab- L'éta nercept | } | constituant les molécules de première génération, |
|---|---|---|

- Le golimumab
 - Le certolizumab
- } celles de seconde génération.



	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pégylé	Golimumab
Type	Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α Anticorps chimérique	Protéine de fusion recombinante du récepteur soluble du TNF- α	Anticorps monoclonal anti-TNF- α Anticorps monoclonal recombinant	Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α	Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α
Origine	Humaine et murine	Humaine	Humaine	Humaine	Humaine
Mécanisme d'action	Liaison au récepteur du TNF- α	Liaison au récepteur du TNF- α et du TNF- β	Liaison au récepteur du TNF- α	Liaison au récepteur du TNF- α	Liaison au récepteur du TNF- α
Posologie	3-10 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 4-8 semaines	5 à 10 mg une à deux fois par semaine	40 mg toutes les 1 à 2 semaines	400 mg par semaine	50 mg par mois
Mode d'administration	Intraveineux	Sous-cutané	Sous-cutané	Sous-cutané	Sous-cutané

Tableau 6 : Principales classes d'anti-TNF utilisées dans le traitement des uvéites sévères

Ces anticorps anti-TNF- α ont une action anti-inflammatoire rapide et leur efficacité doit être évaluée précocement dans les 15 à 21 jours qui suivent l'instauration du traitement.

L'action est suspensive, ce qui requiert une prescription prolongée ou le relais par un autre immunosuppresseur une fois l'inflammation contrôlée.

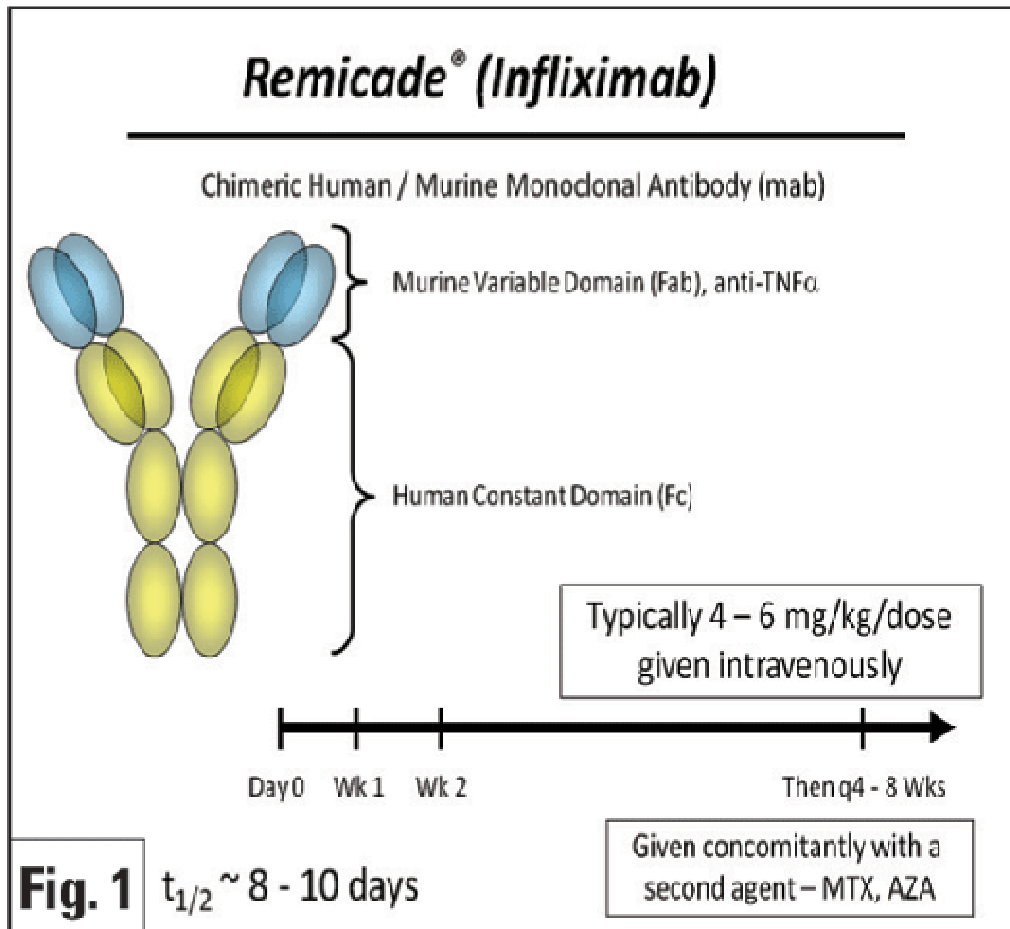
De nombreux effets secondaires peuvent survenir ce qui limite leur utilisation aux atteintes oculaires sévères (avec risque de cécité à court terme) ou réfractaires à un ou plusieurs immunosuppresseurs. Les réactions de type anaphylactiques survenant immédiatement après l'injection sont fréquentes, de même que les infections (respiratoires hautes et urinaires) pouvant conduire à des sepsis parfois graves. La tuberculose et les infections opportunistes sont également rapportées.

Il est nécessaire de surveiller le risque de réactivation virale B, un traitement préventif pouvant être préconisé. D'autres effets secondaires ont également été rapportés : lupus induit, maladies démyélinisantes, cancers, lymphomes, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante. (122)

b.3 Les anti-TNF- α dans les uvéites sévères :

b.3.1 L'infliximab :

➤ Forme et présentation :



L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal anti-TNF- α dont plusieurs études ont montré son remarquable effet dans le traitement d'affections extra et intra oculaires. (123,124)

La dose habituellement utilisée est de 3 à 5mg/kg par voie intraveineuse, mais des doses de 10 à 20 mg/kg peuvent être utilisées chez les enfants dans des cas d'uvéites associées à une arthrite juvénile idiopathique, réfractaires ou fortement actives. (125)

➤ **Mode d'action :**

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain/souris) qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α .

Le mode d'action de l'infliximab est l'inhibition du TNF- α .

L'infliximab est à l'origine d'une mort cellulaire programmée du TNF- α exprimé par les lymphocytes T.

Par son action, il diminue la synthèse de l'interleukine-6, de chimiokines, de la protéine 1 chimio-attractrice de macrophages, ainsi que des molécules d'adhésion. (126)

➤ **Propriétés pharmacologiques :**

L'infliximab est commercialisé sous forme de poudre stérile, de couleur blanche, devant être reconstituée avec 10mL de sérum stérile pour perfusion intraveineuse.

La demi-vie de l'infliximab est de 10 jours et l'effet biologique de la molécule persiste jusqu'à 60 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas temps-dépendants.

Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées.

➤ Indications dans les uvéites sévères :

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée dans de nombreuses pathologies oculaires inflammatoires, parmi elles la panuvéite et la vascularite rétinienne de la maladie de Behçet, les uvéites associées à l'arthrite juvénile idiopathique, à HLA-B27, dans la chorioretinopathie de Birdshot.(127)

Selon Suhler et al. (128), dans une étude prospective (phase II) sur les uvéites auto immunes réfractives, l'infliximab était administré à des doses intraveineuses de 3 à 5mg/kg à S0, S2, et S6 avec une évaluation clinique à la 10^{ème} semaine de l'essai clinique.

Plusieurs études cliniques rapportent que l'une des principales indications des anti-TNF- α était l'uvéite dans la maladie de Behçet.

Une étude rétrospective de 43 patients présentant une rétinopathie vasculaire dans le cadre de la maladie de Behçet démontre le faible taux de récurrences ainsi qu'une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients traités par l'infliximab à la différence de ceux traités de manière standard. (1,2 versus 6,3 rechutes en 2 ans). (129)

L'infliximab est indiqué dans les uvéites postérieures de la maladie de Behçet chez les patients où le traitement par au moins un immunosuppresseur a échoué. D'après Niccoli et al., dans une série de 12 patients, 9 (75%) ont connu une rémission complète au 12ème mois de suivi. (130)

L'uvéite dans le cadre de la sarcoïdose est également une indication du traitement par infliximab. Cruz et al. (131) ont démontré l'efficacité de ce dernier chez deux patients atteints d'une vascularite rétinienne associée à une sarcoïdose multisystémique.

Une série rétrospective de 22 cas atteints de chorioretinopathie de Birdshot traités par infliximab (4-5 mg/kg à 4-8 semaines d'intervalle) après échec du traitement par immunosuppresseurs a pu démontrer l'obtention d'un contrôle de l'inflammation dans 81,8% à 6 mois, 88,9% à un an. Le degré d'œdème maculaire cystoïde avait diminué et l'acuité visuelle s'est vue améliorée.

Ceci suggère donc l'efficacité de l'infliximab dans le contrôle de l'inflammation dans certains cas de chorioretinopathie de Birdshot réfractaires. (132)

L'infliximab est également indiqué dans les uvéites associées à l'arthrite juvénile idiopathique (133,134). Richards et al. (134) a rapporté un contrôle de l'inflammation intraoculaire chez 6 patients sur 6 traités par l'infliximab en association avec de faibles doses d'immunosuppresseurs.

Ainsi, ceci suggère le rôle de l'infliximab comme un traitement adjuvant dans l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique.

Rajaraman et al. (133) a également évalué l'indication de l'infliximab dans de multiples uvéites chez l'enfant. Tous les patients se sont améliorés sous infliximab, et 5 des 6 patients ont pu bénéficier d'un sevrage complet de la corticothérapie à la fin de la période d'étude. (suivi de l'évolution de 48 semaines)

Par ailleurs, Kahn et al. (135) ont rapporté l'utilisation de fortes doses de l'infliximab, (10-20mg/kg) dans les uvéites réfractaires de l'enfant.

L'infliximab a également pu être utilisé avec succès dans le traitement des sclérites (études prospectives et rétrospectives), ainsi que dans les kératites périphériques d'étiologies diverses, dont la granulomatose de Wegener, la polyarthrite rhumatoïde, la polychondrite atrophiante.(136-143)

L'efficacité de l'infliximab a été démontrée dans la prise en charge thérapeutique des uvéites évoluant dans le cadre de diverses pathologies, notamment la sarcoïdose, (144,145-148) la maladie de Vogt Koyanagi Harada, (145) les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI),(145,149-151) spondylarthrite ankylosante,(152) psoriasis,(152) et maladie de Takayasu.(153).

Au Japon, l'infliximab a récemment été approuvé dans le traitement de l'uvéite postérieure de la maladie de Behçet. Dans une large étude rétrospective portant sur 88 patients traités pour uvéites réfractaires par l'infliximab, une rémission a pu être obtenue chez 81,8% des patients. (154)

➤ **Posologie et mode d'administration :**

L'infliximab est administré par voie intraveineuse à une posologie habituelle de 3 à 5 mg/kg durant la S0, S2, et S6, puis la dose de 3-5mg/kg est maintenue toutes les 4 à 8 semaines.

La posologie maximale administrée est de 20mg/kg, chez l'enfant.

➤ **Effets secondaires :**

Le traitement par infliximab n'est pas dénué d'effets secondaires, aussi bien oculaires qu'extra oculaires.

Bien que rarement décrites, les complications oculaires du traitement par infliximab regroupent les kératites herpétiques (153) hémorragies vitréennes (128,133), neuropathie optique (155) et tuberculose oculaire (158).

De nombreuses complications systémiques ont également été rapportées, notamment la réactivation d'une tuberculose latente, exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive, manifestations dysimmunitaires (cytopénies, hépatites, lupus, démyélinisation), développement d'une auto-immunité anti-infliximab.

Par ailleurs, le risque de survenue de lymphomes chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous infliximab ou autres anti-TNF- α reste un sujet de controverse, dans la mesure où il reste impossible de déterminer si la survenue de lymphomes est imputable au traitement ou la sévérité de la maladie, car une polyarthrite rhumatoïde active, indépendamment du traitement, augmente le risque de lymphome B. (155)

En pédiatrie, des cas de lymphomes hépatospléniques à cellules T dans le cadre du traitement de la maladie de Crohn. (156,157)

➤ Mise en garde et précautions d'emploi :

Un panel d'expert a défini en 2006 des recommandations pour l'utilisation des anti-TNF- α au cours de la maladie de Behçet.(160)

Les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés seulement en cas d'atteinte du segment postérieur :

- En phase active, en cas d'atteinte unilatérale avec une baisse de l'acuité visuelle $< 0,2$ ou en cas d'atteinte bilatérale ;

- Dans les formes réfractaires, en cas d'intolérance ou d'échec (défini par 2 poussées par an) à un traitement par azathioprine, corticostéroïdes ou interféron- α .

L'EULAR recommande d'utiliser l'infliximab en cas de baisse d'acuité visuelle $<0,2$ ou d'atteinte rétinienne (vasculaire ou maculopathie), ceci en association avec l'azathioprine et les corticostéroïdes. (161)

Ainsi, les différents auteurs concluent à une efficacité rapide et importante de l'infliximab, permettant une réduction de la dose d'immunosuppresseurs, et de la corticothérapie en particulier.

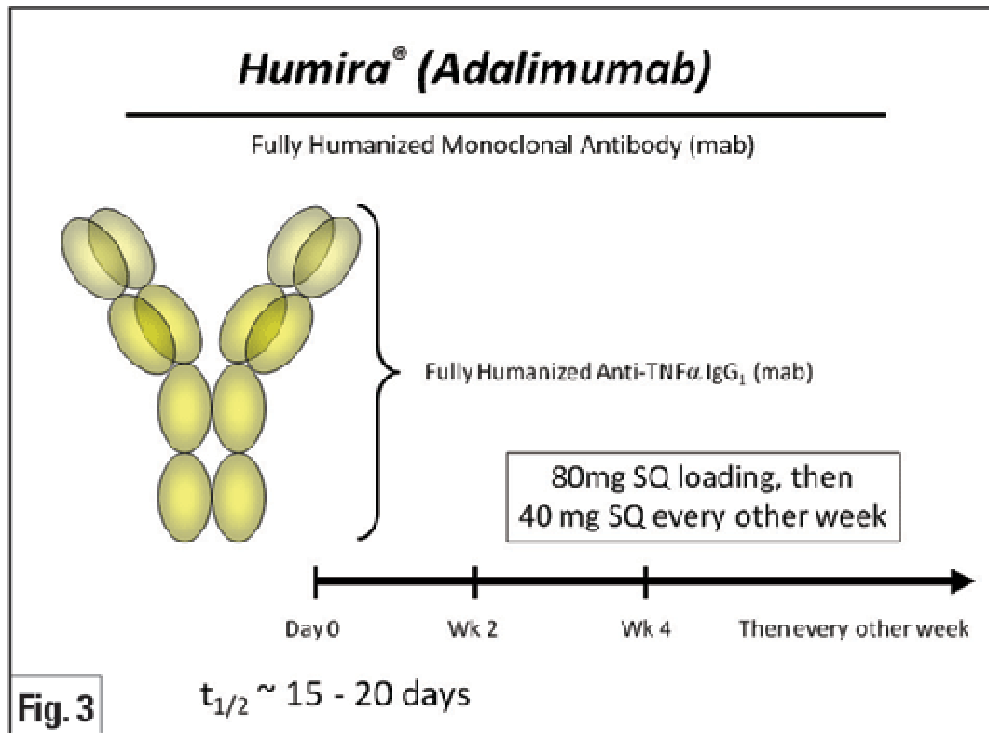
Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Sfikakis (2004)	Ouverte Prospective non comparative n=25 réfractaires aux immuno-suppresseurs (25 Behçet)	Infliximab : 5mg/kg en dose unique puis pour 15 patients : 1 injection à S4, S8, S16 et S24	32 semaines	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Amélioration rapide de l'inflammation aiguë : n=25/25 Rémission totale : 36% (n=9/25) Rémission partielle : 24% (n=6/25)
Suhler (2005)	Ouverte Prospective non comparative n=23 réfractaires aux corticoïdes et à ≥ 1 immuno-suppresseur (4 Behçet)	Infliximab : 5 mg/kg (n=3) ou 3 mg/kg (n=20) à S0, S2 et S6 Si succès à S10 : 1 inj à S14 puis 1 inj/8S	10 semaines Puis, si succès, 50 semaines (60 % des patients)	Critère composite : - inflammation oculaire - acuité visuelle - dose autres traitements - œdème maculaire cystoïde	78 % de succès à 10 semaines. 20% d'arrêt de traitement pour effet indésirable Maintien de l'efficacité chez 30% des patients traités pendant un an

Auteurs	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Linstedt (2005)	Ouverte rétrospective non comparative n=13 réfractaires aux immuno-suppresseurs (6 Behçet)	Infliximab: 3 mg/kg (200 mg) Dose unique; répétée en fonction de la réponse clinique	1 à 12 semaines	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Rémission de l'inflammation : 100% Patients atteints de Behçet : - stabilisation ou amélioration de l'acuité visuelle : 83% (n=5/6)
Tugal-Tutkun (2005)	Ouverte prospective non comparative n=13 réfractaires aux corticoïdes, azathioprine et cyclosporine. (13 Behçet)	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2, S6 et S14	54 semaines au total - phase de traitement (S0 à S22) - phase d'observation (S23 à S54)	Rémission = absence de crise d'uvéite pendant la phase de traitement	Rémission : 30% (n=4/13) ↓ significative du nombre de crise pendant la phase de traitement Réponse non maintenue pendant la phase d'observation.
El-Shabrawi (2002)	Ouverte prospective non comparative n=7	Infliximab : 10 mg/kg dose unique	17 mois	Inflammation oculaire	Rémission épisode : 100% Rechute : 57% (n=4/7)
Bodaghi (2005)	Ouverte rétrospective non comparative n=12 (5 Behçet) réfractaires aux corticoïdes et immuno-suppresseurs	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2 et S6 puis 1 inj/ 8S et après 6 mois, 1 inj/ 10-12 S	8-30 mois	Inflammation oculaire	Rémission rapide : 100% Rechute : 33% (n=4/12)
Murphy (2004)	Ouverte rétrospective non comparative n=7 uvéite (3) ; sclérite (4) réfractaires aux immuno-suppresseurs	Infliximab : 200 mg/injection toutes les 4-8 semaines	4-22 mois	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Amélioration clinique : 85% (n=6/7) Rémission : 71% (n=5/7)
Richards (2005)	Ouverte rétrospective non comparative n=6 (enfants avec arthrite chronique juvénile) Réfractaires aux immuno-suppresseurs	Infliximab : 5 à 10 mg/kg à S0, S2, S4 puis toutes les 6 à 8 semaines.		Inflammation oculaire Pression oculaire	Amélioration : 100%
Joseph (2002)	Ouverte rétrospective non comparative n=5 (3 Behçet)	Infliximab: 5 mg/kg à S0, S2 et S6 + si rechute	6 mois	Inflammation oculaire Acuité visuelle	Rémission à S6 : 80% (n=4/5) Rechutes : n=2 (à M4 et M5)

Tableau 7 : Etude de l'effet de l'infliximab dans le traitement des uvéites non infectieuses réfractaires (162-170)

b.3.2 L'adalimumab

➤ **Forme et présentation :**



L'adalimumab (Humira®) est le premier anticorps monoclonal IgG1 recombinant totalement humain qui agit en inhibant le TNF- α .

L'adalimumab a une structure et fonction très similaires à l'IgG1 humain, et a une demi-vie identique, de 2 semaines.

L'adalimumab a les propriétés suivantes :

- Une haute sélectivité et affinité pour le TNF

- Une bonne tolérance pour une administration chronique avec un faible pouvoir d'immunogénicité, avec ou sans administration concomittante de méthotrexate
- Un faible risque de réactions allergiques
- Une demi-vie comparable aux IgG1 humains

Il se présente sous forme de :

- Solution injectable en seringue unidose préremplie de 0,8 mL contenant 40 mg d'adalimumab ou de 0,4 ml contenant 40 mg d'adalimumab,
- Solution injectable en seringue unidose préremplie avec protège-aiguille de 0,8 ml contenant 40 mg d'adalimumab,
- Solution injectable en stylo unidose prérempli de 0,8 ml contenant 40 mg d'adalimumab ou de 0,4 ml contenant 40 mg d'adalimumab.

➤ **Mode d'action :**

L'adalimumab est hautement spécifique du TNF- α , auquel il se lie et neutralise ainsi l'activité biologique de cette cytokine en bloquant son interaction avec ses récepteurs de surface TNF-RI/II et les récepteurs de surface cellulaire p55 et p75 (171). Il n'a cependant aucune action inhibitrice sur le TNF- β , produit par les lymphocytes.

L'adalimumab est produit par technique de « recombinaison ADN » appelée « phage display », et est classé comme anticorps entièrement humanisé.

Ces mécanismes biologiques sont intimement liés à l'expression de la molécule d'adhésion endothéliale leucocytaire ELAM-1, molécule d'adhésion vasculaire (VCAM-1), molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1), les trois impliquées dans la migration leucocytaire.

➤ **Propriétés pharmacologiques :**

Chez l'adulte sain, une dose de 40mg d'adalimumab en sous cutané peut atteindre une biodisponibilité de 64%. (172)

La concentration sérique maximale d'adalimumab est de $4,7 \pm 1,6$ mg/mL, ce pic étant atteint 131 ± 56 h après une injection de 40mg d'adalimumab. (173)

Il est rapporté que le temps de demi-vie de l'adalimumab est d'approximativement de 2 semaines, avec une variation de 10 à 20 jours selon les différentes études. Il a récemment démontré que la concentration de l'adalimumab dans le liquide synovial correspondait à 31-96% de sa concentration sérique. (174)

Aucune différence entre les sexes n'a été observée dans l'étude pharmacocinétique de l'adalimumab. Son utilisation en pédiatrie est toujours en cours d'étude, mais des rapports sont encourageants concernant sa sécurité d'emploi chez ce groupe de patients. (175)

➤ **Indications non ophtalmologiques :**

L'adalimumab a récemment été introduit dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante (SpA), et dans le rhumatisme psoriasique (PsA).

En effet, certaines études ont montré que l'utilisation de l'adalimumab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peut être efficace dans la mesure où il permettrait un contrôle des symptômes et de l'inflammation.

Récemment, Wiens et al. (176) ont évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en se basant sur des essais cliniques randomisés. L'adalimumab a été utilisé avec succès dans le traitement du rhumatisme psoriasique, et a été indiqué dans les atteintes dermatologiques modérées à sévères, et dans l'arthrite psoriasique.

Des preuves ont été rapportées quant aux effets, à l'efficacité clinique, la sécurité d'emploi, et le rapport coût-efficacité du traitement du psoriasis par l'adalimumab : Schmitt et Wozel (177) ont montré ainsi l'efficacité de ce dernier dans les formes modérées à sévères de plaques psoriasiques et du rhumatisme psoriasique.

Dans la pratique courante, les patients n'ayant pas répondu à un anti-TNF répondraient à un autre type. De plus, l'adalimumab a un rapport coût-efficacité similaire, voire meilleur que les autres agents biologiques, bien qu'il semble moins efficace que le méthotrexate et la ciclosporine dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

Par ailleurs, les anti-TNF ont démontré leur efficacité dans le traitement des séquelles secondaires aux maladies de système, telles que la PR, PsA, SpA, AJI, et la maladie de Crohn.

Alors qu'il n'était utilisé auparavant en monothérapie et en association avec le méthotrexate (178-181) pour la PR, l'adalimumab a permis d'obtenir à lui seul un succès thérapeutique dans le prise en charge de l'arthrite juvénile associée à HLA B27 débutante et sévère, dans l'enthésopathie du talon d'Achille, ainsi que dans la myosite orbitaire (182).

➤ **Utilisation dans les uvéites sévères :**

Le TNF- α joue un rôle important dans les uvéites. Un taux élevé de TNF- α a en effet été retrouvé dans l'humeur aqueuse et dans le sérum dans un modèle d'uvéite induite par endotoxine (EIU) chez le rat (182), d'autant plus qu'une injection intra-vitréenne de TNF- α chez des souris (183) et des rats (184) a permis d'induire une uvéite aigue avec infiltrat inflammatoire polymorphe.

Santos Lacomba et al. (185) ont analysé les taux de TNF- α dans l'humeur aqueuse et dans le sérum de patients atteints d'uvéites et ont conclu à une corrélation entre ce taux et la récurrence des uvéites.

Pour cela, les anti-TNF- α semblent avoir un rôle prometteur dans le contrôle de la progression de l'uvéite. (186,187)

Authors/ reference	Uveitis type	No. of patients	Dosage	Primary outcome measures	Results	Level of evidence [40]
Rudwaleit et al. [44]	Anterior uveitis in ankylosing spondylitis	1,250	40 mg SQ every other week	Rates of AU flares per 100 patient years during adalimumab therapy compared with rates of flare in the 12 months before baseline	Rates of AU flares reduced by: 51% in 1,250 patients 58% in 274 patients with a history of AU, 68% in 106 patients with a recent history of AU, 50% in 28 patients with symptomatic AU at baseline 45% in 43 patients with chronic uveitis	2
Takase et al. [46]	Behçet's uveitis	1	40 mg SQ every other week	Uveitis recurrences	No recurrences	3
Diaz-Llopis et al. [47]	Refractory active uveitis	19	40 mg SQ every other week	BCVA Resolution of CME	12/38 (31%) improved BCVA by −0.3 logMAR 1/38 (2.6%) worsened by +0.3 logMAR 18/33 (54.54%) had a complete resolution of CME	2
Tynjälä et al. [49]	Anterior uveitis in JIA	20	40 mg SQ every other week 20 mg SQ (<30 kg weigh) every other week	AC inflammation evaluated according to SUN [41] criteria: Improved = <2 grades or inactive (grade 0) Worsening = >2 grades or maximum grade (grade 4)	7/20 (35%) improved 12/20 (60%) stable 1/20 (5%) worsened	2
Mushtaq et al. [45]	Behçet's uveitis	3	40 mg SQ every other week	Uveitis recurrences	No recurrences	3
Bierster et al. [27]	Anterior uveitis in JIA	18	20–40 mg SQ every 2 weeks, when ineffective every week	Grading for uveitis: (a) effective: no relapse or more than two relapses less than before treatment, (b) mild: one relapse less than before treatment, (c) no response: no change in relapse rate and (d) worsening: more relapses under treatment than before. Grading for arthritis: three out of six parameters of the ACR PED criteria (effective, mild, no response, worsening)	Arthritis (n = 16): 10/16 effective 3/16 mild 3/16 no response Uveitis (n = 18): 16/18 effective 1/18 mild 1/18 no effect	2

Tableau 8 : Principales études portant sur le recours à l'adalimumab dans le traitement des
uvéites non infectieuses.

Mushtaq et al. (188) a décrit, sans précédent, les résultats obtenus chez trois patients atteints de la maladie de Behçet sous adalimumab après un début de traitement par infliximab. Après l'introduction de l'adalimumab, tous les patients ont présenté des récurrences avec des acuités visuelles qui sont par ailleurs restées stables. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse selon laquelle l'adalimumab permettrait le maintien d'une rémission dans la maladie de Behçet. (188) L'adalimumab a également permis de traiter des panuvéites s'associant à un oedème maculaire cystoïde (OMC), et ne répondant pas au classique traitement immunosuppresseur.

Rudwaleit et al. (189) ont évalué l'effet de l'adalimumab sur la fréquence des poussées d'uvéite antérieure sévères chez les patients atteints d'une SpA active.

L'adalimumab paraît particulièrement intéressant pour le traitement des uvéites associées aux AJI.

Simonini et al. ont comparé, chez des enfants présentant une uvéite chronique réfractaire, l'efficacité de l'infliximab à celle de l'adalimumab ; 10 des 17 enfants dans le groupe infliximab et 12 des 16 enfants dans le groupe adalimumab présentaient une AJI (190).

L'adalimumab s'est révélé plus efficace en termes de délai de rémission, d'arrêt de la corticothérapie et de proportion de patients en rémission après 40 mois de suivi.

Les uvéites de l'enfant élargissent le panel d'indications de l'adalimumab : il permet ainsi d'obtenir une stabilisation de l'inflammation et de l'acuité visuelle dans les atteintes chroniques, récurrentes, et en particulier dans les uvéites antérieures nécessitant un traitement précoce et agressif.

Récemment, Tynjälä et al. (191) ont mené une étude consistant en l'évaluation de l'efficacité de l'adalimumab dans l'uvéite associée à l'AJI. Ils ont rapporté que 7 patients sur 20, soit 35% s'amélioraient, tandis qu'aucune amélioration n'a été notée dans 12 cas sur 20 (60%), et une aggravation a été rapportée chez un patient (5%).

La moyenne de poussées par an s'est vue réduite passant de 1,9 à 1,4 après traitement par adalimumab.

De rares effets secondaires ont été notés, non significatifs, pour que l'adalimumab puisse être considéré comme un traitement possible de l'uvéite associée à l'AJI, même chez les patients ne répondant pas à de précédents traitements par anti-TNF.

Néanmoins, sept patients dans cette étude ont arrêté le traitement par adalimumab pendant le suivi : 6 d'entre eux à cause de l'inefficacité du traitement, et le dernier car son uvéite était inactive.

Ces éléments suggèrent l'intérêt de créer des essais contrôlés randomisés pour une meilleure appréciation et évaluation du rôle de cette molécule, en particulier pour son usage en pédiatrie. (192)

Enfin, des résultats encourageants ont été rapportés concernant l'utilisation de l'adalimumab dans certaines atteintes telles que l'Acute Zonal Outer Retinopathy (AZOOR), frosted branch angitis, VKH et la chorioretinopathie de Birdshot. (193-196)

Ainsi, l'adalimumab serait indiqué dans le traitement de l'uvéite non infectieuse, dans ses formes intermédiaires, postérieures et dans les panuvéites chez des patients initialement traités par corticothérapie, mais dont la réponse est restée insuffisante, ainsi que chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie ne peut être indiquée.

➤ **Posologie et mode d'administration :**

L'adalimumab est administré par voie sous-cutanée à une posologie habituelle de 40mg toutes les 1 à 2 semaines.

Si le poids du patient est inférieur à 30kg, une dose de 20mg est préconisée toutes les 2 semaines.

Des doses progressives de 80-160mg sont recommandées dans les atteintes de la maladie de Crohn ainsi que dans le psoriasis.(197)

➤ **Effets secondaires :**

Le recours à l'adalimumab dans le traitement des uvéites non infectieuses sévères n'est pas dénué d'effets secondaires.

En effet, un cas de kératite herpétique a été noté chez une patiente de 5 ans traitée par l'adalimumab pour une uvéite associée à une AJI pauciarticulaire. (199)

Des réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus rapportés dans la littérature et sont constatés chez 10% des patients sous adalimumab.

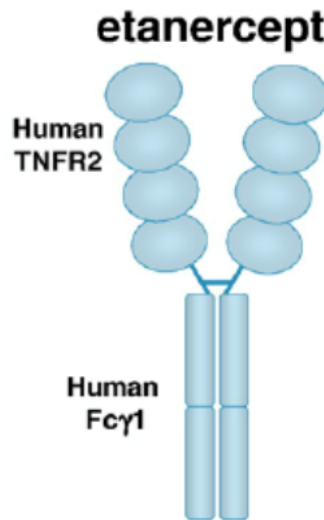
Dans une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'adalimumab dans les spondylarthrites ankylosantes, le nombre d'effets indésirables notés était plus important chez les patients recevant hebdomadairement 40mg d'adalimumab en sous-cutané que chez ceux mis sous placebo.

Contrairement à l'infliximab, aucune réactivation de tuberculose latente, de syndrome lupus-like, d'insuffisance cardiaque congestive, ou de tumeur maligne secondaire n'ont été constatés. (200)

L'incidence des lymphomes ne semblait pas être significativement plus élevée chez les patients traités par adalimumab en comparaison aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et naïfs au traitement anti-TNF- α . (200)

Schiff et al. (201) ont rapporté, dans une étude de pharmacovigilance, que l'utilisation de l'adalimumab semble relativement sécurisée et bien tolérée.

b.3.3 L'étanercept :



➤ **Forme et présentation :**

L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion dimérique constituée d'un récepteur TNF- α et d'un fragment Fc d'IgG humaine. (202,203)

➤ **Mode d'action :**

Le mécanisme supposé de l'étanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF- α à la surface cellulaire. Lorsque l'étanercept fixe le TNF- α , celui-ci devient inactif, bloquant par conséquent la cascade de réactions inflammatoires normalement induite par cette cytokine.

L'étanercept semblerait aussi moduler les réponses biologiques d'autres molécules contrôlées ou régulées, en aval, par le TNF- α . Il faut savoir que ce récepteur dimère soluble présente une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères (TNFR1 et 2). Cela fait de lui un inhibiteur compétitif bien plus puissant que la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires.

➤ **Propriétés pharmacologiques :**

L'étanercept ne peut pas être administré par voie orale compte tenu de sa composition protéique, il est donc administré par voie sous-cutanée.

Lentement absorbé, sa concentration maximale est atteinte en un temps moyen de 46 heures et sa clearance est de 0,066 l/h. Sa demi-vie plasmatique est estimée à 70 heures.

La biodisponibilité de l'étanercept est de l'ordre de 76% avec un volume de distribution d'environ 10,4 litres.

La molécule est largement distribuée à travers l'organisme et notamment au niveau du tissu synovial.

L'étanercept est excrété par voie rénale et/ou biliaire.

Son élimination est en très grande majorité réalisée par le système réticulo-endothélial hépatique ou splénique.

➤ **Indications non ophtalmologiques :**

L'étanercept est indiqué dans certaines pathologies auto-immunes telles que :

- La polyarthrite rhumatoïde (modérée à sévère), seul ou en association au méthothrexate
- Le psoriasis en plaques (modéré à sévère) en dermatologie chez les patients de plus de 18 ans et chez les patients candidats à une photothérapie ou à une thérapie systémique

- Le rhumatisme psoriasique, permettant une amélioration sur le plan fonctionnel. L'étanercept peut alors être associé ou non au méthothrexate.
- La spondylarthrite ankylosante, et permet alors une réduction des symptômes dans les formes en poussée.

Il est à noter que l'étanercept possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active à partir de l'âge de 2 ans.

➤ Utilisation en ophtalmologie et dans les uvéites sévères :

L'efficacité de l'étanercept a été rapportée pour les sclérites menaçant le pronostic visuel. (204)

Smith et al. (205), dans un essai clinique randomisé et contrôlé sur l'administration de l'étanercept dans les uvéites associées à l'AJI, ont rapporté les résultats suivants : concernant les uvéites antérieures sévères, aucune différence n'avait été notée entre les patients traités par l'étanercept et ceux sous placebo.

Une étude rétrospective réalisée par Guignard et al. (206) évaluait l'efficacité de l'étanercept dans la diminution de l'incidence des uvéites sévères avec flare et a permis de montrer une baisse de la fréquence des récurrences d'uvéites associées à la SPA chez les patients traités par anticorps monoclonaux anti-TNF- α (infliximab et adalimumab), mais aucun bénéfice n'a été démontré quant à l'utilisation de l'étanercept.

Galor et al. (207) ont également mené une étude rétrospective dans laquelle ils comparaient l'infliximab et l'éta nercept dans le traitement des uvéites non infectieuses sévères et ont constaté ces mêmes résultats : chez 17 patients sur 18 (soit 94%) traités par infliximab, une diminution de l'inflammation intraoculaire a été notée à la fin du suivi, tandis qu'aucun des 4 patients sous éta nercept n'a connu une évolution similaire.

De récents sondages réalisés par des pédiatres rhumatologues concernant l'efficacité des anti-TNF- α pour les uvéites associées à l'AJI et la prévention des poussées d'uvéites ont conclu à une supériorité de l'infliximab sur l'éta nercept (208).

➤ **Posologie et mode d'administration :**

L'éta nercept (Enbrel®) est administré par voie sous-cutanée à une posologie habituelle chez l'adulte de 50mg par semaine. Cette dose peut cependant être prescrite à raison de 2 fois par semaine dans le rhumatisme psoriasique.

Chez l'enfant, une dose de 0,8mg/kg/semaine reste toutefois préconisée. (avec une dose maximale de 50mg/semaine).

➤ **Effets secondaires :**

Des poussées ou exacerbations d'uvéites ou d'autres pathologies oculaires inflammatoires ont été notées chez des patients traités par éta nercept (209).

Des cas de névrite optique ont également été décrits (210). Un cas de panuvéite tuberculeuse a été rapporté chez un patient traité par éta nercept. (211)

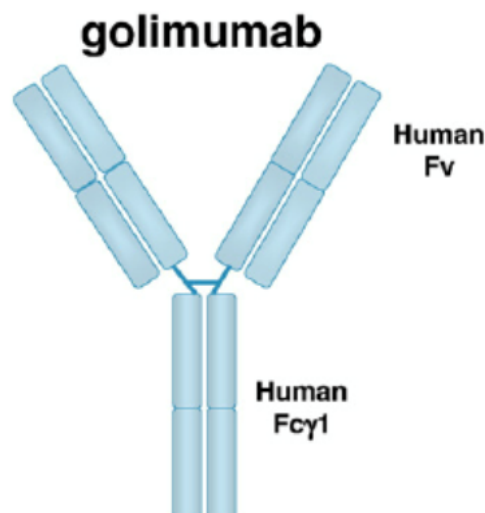
Des infections sévères et des cas de tuberculose ont également été constatés chez des patients sous étanercept.

Certaines études de pharmacovigilance rapportent l'apparition d'auto-anticorps et un syndrome lupus-like. (212)

Les effets secondaires les plus souvent rencontrés sont des réactions au site d'injection, diverses infections, céphalées, rhinites, vertiges. (212)

Des manifestations neurologiques (notamment des atteintes démyélinisantes du SNC et crises épileptiques) et hématologiques ont également été observées.

b.3.4 Golimumab :



➤ Mode d'action:

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain, de type IgG1kappa, produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique d'ADN recombinant.

Le golimumab forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives ; transmembranaire et soluble du TNF- α humain, ce qui empêche la liaison du TNF- α à ses récepteurs. Il a une action cytotoxique. (197)

➤ **Propriétés pharmacologiques :**

Après une administration par voie sous-cutanée de golimumab chez des sujets sains ou chez des patients atteints de PR, le délai médian pour atteindre les concentrations sériques maximum (Tmax) variait de 2 à 6 jours. Une injection sous-cutanée de 50 mg de golimumab à des sujets sains a permis d'obtenir une concentration sérique maximum moyenne (Cmax) $\pm$ écart-type de $3,1 \pm 1,4$ $\mu\text{g/ml}$. Étant donné que le golimumab présente un PK quasi-proportionnel à la dose suite à une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité absolue d'une dose de golimumab 50 mg ou 200 mg devrait être comparable.

Le volume moyen de distribution après une injection de golimumab est de 115 ± 19 ml/kg.

La clearance systémique du golimumab était estimée à $6,9 \pm 2,0$ ml/jour/kg.

La demi-vie terminale était estimée à environ 12 ± 3 jours chez des sujets sains et des valeurs comparables ont été observées chez des patients atteints de PR, de RP, de SA ou de rectocolite hémorragique (RCH).

Les patients ayant développé des anticorps anti-golimumab présentaient généralement de faibles concentrations sériques résiduelles stables de golimumab.

➤ Indications non ophtalmologiques :

Golimumab est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite axiale (SA) et dans le rhumatisme psoriasique.

➤ Utilisation dans les uvéites / ophtalmologique :

De nombres études et séries de cas ont démontré avec succès le contrôle des uvéites sévères associées à l’AJI, (213-215), à la maladie de Behçet (216), à une vascularite rétinienne idiopathique (213), spondylarthropathies (217), et en association à un HLA-B27.(215)

Cordero-Coma et al. ont rapporté un cas d’intolérance à l’infliximab, et une incapacité de l’adalimumab à contrôler l’arthrite. L’inflammation oculaire et articulaire était contrôlée avec succès après avoir commencé l’adalimumab en association avec le méthotrexate (213). Des résultats similaires avaient été observés dans d’autres séries. (214,215)

Miserocchi et al. ont démontré qu’une régression de l’inflammation pouvait être obtenue dès 2 semaines après le début du traitement par golimumab. (215)

Tout comme avec d’autres anti-TNF- α , la réponse initiale peut être rapide, immédiate : les manifestations inflammatoires oculaires et articulaires peuvent cependant devenir résistantes au golimumab après plusieurs mois de succès thérapeutique.(214)

Parfois, des injections plus fréquentes sont requises pour un meilleur contrôle de l'uvéite, comme cela a été décrit chez une jeune fille de 15 ans chez qui une stabilisation de son uvéite a pu être obtenue après 3 injections à une semaine d'intervalle (214).

Faez et al. ont (214) pu démontré l'efficacité du golimumab dans les uvéites associées aux spondylarthropathies. En effet, dans cette série, un patient de 31 ans atteint d'une spondylarthrite ankylosante avec uvéite antérieure bilatérale a pu être traité par golimumab après un suivi d'au moins 30 mois.

Mesquida et al. ont obtenu des résultats positifs chez un patient de 28 ans atteint d'une panuvéite dans le cadre de la maladie de Behçet, avec une vascularite rétinienne occlusive et œdème maculaire cystoïde, n'ayant pas pu être contrôlée de façon adéquate par ciclosporine A, infliximab et prédnisone. Le traitement par golimumab a permis une résolution complète de la hyalite et de l'œdème maculaire 5 semaines après avoir remplacé l'infliximab par le golimumab. (216)

Une situation similaire a été observée dans une autre série chez un patient de 28 ans atteint d'une vascularite rétinienne idiopathique (213).

Comme sus-décrit, le golimumab semblerait être un moyen thérapeutique prometteur dans la prise en charge de différents sous-types d'uvéites non infectieuses sévères, selon cette base de données qui reste toutefois assez restreinte.

Tous ces cas traités par golimumab l'ont été après une réponse non adéquate ou une intolérance aux autres anti-TNF- α .

Considéré comme un traitement de découverte récente, le golimumab n'a été utilisé dans aucun de ces cas en première intention.(127)

➤ **Posologie et mode d'administration :**

La dose recommandée pour le golimumab est de 50mg en sous cutané, à raison d'une fois par mois.

➤ **Effets secondaires :**

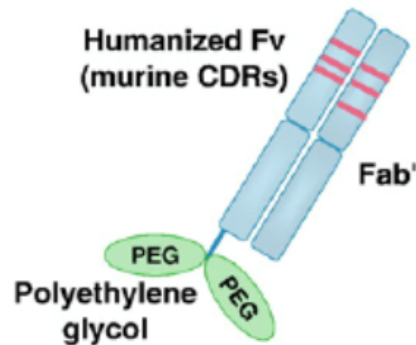
De nombreuses infections sévères ont été diagnostiquées chez des patients sous golimumab, notamment des sepsis, pneumonies, cellulites, gastroentérites, otite moyenne, infections urinaires, abcès diverses, tuberculose, infections mycosiques invasives, et hépatite virale B.

Dans les différents essais cliniques, l'incidence de ces infections n'a pas été rapportée comme significative en comparaison au groupe de patients traités par placebo.

Cependant, les infections du haut appareil respiratoire étaient légèrement plus fréquentes chez les patients sous golimumab en comparaison à ceux sous placebo (218-220).

b.3.5 Certolizumab :

certolizumab pegol



➤ Forme et présentation :

Le certolizumab pegol (CIMZIA®) est un fragment Fab' d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant, doté d'une spécificité pour le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) humain. Le fragment Fab' est synthétisé dans *Escherichia coli*, puis purifié et lié à une molécule de polyéthylène glycol (PEG).

Il diffère des autres anti-TNF- α par la présence de cette molécule de polyéthylène glycol, qui lui confère une plus longue demi-vie.

➤ **Mode d'action :**

Des études in vitro ont montré que le certolizumab pégylé se liait, grâce à des protéines p55 et p75, au récepteur du TNF, et neutralisait ainsi son action.

➤ **Pharmacocinétique :**

Lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, des pics de concentration de certolizumab pégyol ont été atteints de 54 à 171 heures après l'injection. Lors d'une administration sous-cutanée, la biodisponibilité du certolizumab pégyol est d'env. 80% (dispersion: 76%-88%) par rapport à une administration intraveineuse.

➤ **Indications :**

Il a été approuvé pour le traitement des PR sévères, SpA, et maladie de Crohn.

Un unique cas démontrant l'efficacité du certolizumab pégylé dans le traitement d'une PR récalcitrante et d'une sclérite chez un patient présentant une intolérance à l'infliximab et au rituximab.

➤ **Indications dans les uvéites :**

Actuellement, seule une étude rapporte des résultats sur l'efficacité et la tolérance du certolizumab pégylé chez 4 patients présentant une uvéite non infectieuse en poussée. (221)

➤ **Posologie et mode d'administration :**

Une dose de 400mg de certolizumab pégylé est administrée par voie sous-cutanée 2 (S2) puis 4 (S4) semaines après une dose initiale (S0) puis soit une dose de 200mg toutes les 2 semaines, soit une dose de 400mg toutes les 4 semaines. (197)

b.4 Les injections intravitréennes (IVT) d'anti-TNF- α :

➤ **IVT d'infliximab :**

Deux études de cas prospectives ont évalué le traitement d'uvéites sévères chez 22 yeux de 22 patients. (222,223,224)

Dans la première série de patients, une dose de 1,5mg/0,5mL d'infliximab a été employée (222,223), tandis que dans la seconde, la dose utilisée était d'1mg/0,05mL.(224)

Une seule injection IVT d'infliximab a permis d'obtenir, dans les deux études, et ce à l'issue d'un mois de traitement, une amélioration de l'acuité visuelle, une réduction de l'inflammation vitréenne et de l'épaisseur maculaire centrale.

Cependant, ces résultats n'ont pas pu être maintenus à l'issue d'un suivi de 6 mois. Ceci suggère donc l'effet temporaire de cette voie d'administration de l'infliximab, et la nécessité de répéter les injections.

Malgré la crainte d'une rétinotoxicité lors de l'injection IVT de l'infliximab dans le traitement des uvéites non infectieuses (225), aucune toxicité n'a été rapportée dans ces deux études.

➤ IVT d'Adalimumab :

Le recours aux injections IVT d'adalimumab dans le traitement des uvéites sévères (226,227) a fait l'objet, à ce jour, de deux études.

La première étude portait sur des patients présentant un œdème maculaire cystoïde rebelle à de précédentes thérapies. Au total, 8 patients ont fait l'objet de l'étude, et 5 d'entre eux présentaient une maladie de système. Le suivi était de 6 mois.

La dose d'adalimumab initialement injectée en intravitréen était de 0,5mg/0,05mL, et les doses des injections suivantes, au nombre de 3, étaient d'1mg/0,05mL.

Ces 4 injections n'ont pas permis l'obtention d'une amélioration de l'acuité visuelle, ni la réduction de l'œdème maculaire cystoïde.

Cependant, une deuxième série, plus récente, portant sur 12 patients atteints d'une uvéite non infectieuse, rapportait une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins deux lignes, et dans 9 des 10 yeux étudiés, une disparition du haze vitréen avait pu être obtenue à l'issue d'un suivi de 26 semaines de suivi.(227)

b.5 Recommandations sur l'utilisation des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites sévères :

Récemment, un pannel d'expert a mis en place des recommandations quant à l'utilisation des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites non infectieuses (228).

➤ **Choix de la molécule :**

L'infliximab semble faire l'objet de davantage d'études en comparaison avec l'adalimumab et à d'autres anti-TNF- α dans le traitement des uvéites, bien que ces deux molécules sembleraient tout aussi efficace l'une que l'autre.

L'infliximab et l'adalimumab possèdent le même mécanisme d'action, malgré leurs protocoles d'administration, leurs potentiels immunogéniques et leurs coûts différents.

Ces éléments constituent les facteurs qui orienteraient le choix de la molécule à utiliser.

L'étanercept semblerait être moins efficace, et pourrait même être à l'origine d'une inflammation oculaire dans certains cas. (228,229), et rendrait son recours moins recommandé dans le traitement des uvéites sévères de l'adulte.(230)

Les efficacités cliniques respectives du golimumab et du certolizumab sont encore à démontrer et la prescription de ces molécules ne devrait être considérée qu'à la suite d'un échec thérapeutique par infliximab et adalimumab.(229)

a. Principales indications dans le traitement des uvéites :

Une grande partie des uvéites ne nécessitent pas le recours aux anti-TNF- α en 1^{ère} intention.(228)

Des preuves suffisamment solides sur le recours en 2^{ème} intention à l'infliximab et dans un moindre degré à l'adalimumab, permettent leur emploi dans le traitement des manifestations oculaires de la maladie de Behçet.(228)

Il en est de même pour le traitement de l'uvéite réfractaire de l'arthrite juvénile idiopathique, et ce en l'associant au méthotrexate seul, sauf contre indications. (228)

L'infliximab et l'adalimumab sont également préconisés dans le traitement des uvéites chroniques des spondylarthropathies séronégatives.

Les anti-TNF- α sont souvent utiles dans le traitement des uvéites sévères, menaçant le pronostic visuel, corticodépendantes, et chez tout patient atteint d'uvéite dont le traitement de 1ère intention par immunosuppresseur (anti-métabolite ou inhibiteur de la calcineurine) ont échoué. (231-234)

➤ **Ajustement et intervalle d'administration des anti-TNF- α :**

L'infliximab et le certolizumab pégylé nécessitent une administration progressive.(235)

Les posologies de l'adalimumab et de l'éta nercept doivent être ajustées en fonction du poids chez l'enfant.

Le temps nécessaire pour évaluer l'efficacité d'un traitement par anti-TNF- α reste variable en fonction du terrain sous-jacent, de la localisation et de la sévérité de l'atteinte inflammatoire oculaire, de l'agent utilisé, des doses utilisées –progressives ou non-, et de l'éventuel recours à un traitement concomittant.(236,237)

En général, une amélioration est rapportée à l'issue d'une ou 2 injections d'infliximab (234,238) et de 2 injections en ce qui concerne l'adalimumab.(239)

Selon la littérature, un traitement de 2 à 3 mois par anti-TNF- α est généralement nécessaire pour palper une amélioration clinique.

Chez les patients ne répondant pas aux doses maximales de traitement par une molécule anti-TNF- α (10mg/kg/mois d'infliximab ou 40mg/semaine d'adalimumab chez l'adulte), et ce après 2 mois de traitement, il est recommandé de switcher l'agent thérapeutique par une autre molécule ou d'avoir recours à un immunosuppresseur dont le mécanisme d'action différerait.

➤ **Durée du traitement par anti-TNF- α**

Il existe peu de recommandations concernant la durée d'utilisation des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites sévères. Ils peuvent être prescrits de manière indéfinie, et en fonction de l'évolution, il pourrait être interrompu en cas de période d'accalmie.

L'éventuelle survenue d'effets secondaires et le coût de la biothérapie sont deux principales raisons de la discontinuité du traitement par anti-TNF- α .

Peu d'études permettent actuellement d'apprécier le risque de réactivation de l'uvéite après arrêt du traitement (236,237,240). Ainsi, il est nécessaire de maintenir une surveillance rapprochée des patients sous traitement discontinu par anti-TNF- α .

➤ **Situations dans lesquelles ces biothérapies sont à éviter :**

Cette question reste sujette à controverse. En effet, les anti-TNF- α ne sont pas recommandés durant la grossesse, l'allaitement, et chez les patients atteints d'une infection active, d'une néoplasie, d'une pathologie démyélinisante, neuropathie optique, d'insuffisance cardiaque, de pneumopathie interstitielle, ou de cytopénie sévère..

b.6 Perspectives d'avenir des anti-TNF- α dans le traitement des uvéites sévères :

Le recours (off label) aux anti-TNF- α est en plein essor dans le traitement des uvéites sévères au cours de cette dernière décennie, compte tenu de leur efficacité remarquable.

Cependant, leur utilisation soulève quelques questions qui restent parfois et à ce jour sans réponse.

En effet, cette biothérapie pourrait faire l'objet d'une surveillance par dosage de leur concentration plasmatique, ainsi que par le dosage des ADAs (Anti-Drug Antibodies) (241,242,243). Dès lors, ceci permettrait une meilleure optimisation de la prise en charge et une adaptation de la posologie en fonction du patient, minimiserait le risque de survenue d'effets indésirables, et réduirait par ailleurs le coût relatif à leur utilisation.

L'identification d'un polymorphisme génétique associé à la réponse aux anti-TNF- α contribuerait à une meilleure gestion du traitement.

Ainsi, le dosage de biomarqueurs de la réponse clinique et du risque de rechute, basés sur la quantification des lymphocytes T régulateurs, dont la concentration est inversement corrélée au risque de rechute de l'uvéite (244).

Enfin, de nombreux points sont encore à explorer concernant le recours aux anti-TNF- α dans le traitement des uvéites non infectieuses sévères et doivent faire l'objet d'études randomisées dont le suivi inclurait un groupe plus homogène de patients.

c.Les anti-interleukines :

Les interleukines (IL) sont des petites molécules synthétisées par les leucocytes, responsables de l'activation, de la prolifération, et de la migration de différentes cellules immunitaires. Le blocage de ces molécules ou de leurs récepteurs s'offre comme une alternative à l'échec du traitement de l'inflammation par les anti-TNF- α .

L'étude du modèle d'uvéite auto-immune expérimentale et d'autres formes de pathologies auto-immunes a permis l'identification de l'implication de plusieurs interleukines pro-inflammatoires, notamment les IL-1, IL-6 et IL-7.

Une méta-analyse réalisée sur 50010 patients dans 163 essais cliniques randomisés a démontré l'équivalence entre le traitement par les anti-TNF- α et les anti-IL, sans risque plus important d'infections (245).

c.1Anakinra :

L'Anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1, administré quotidiennement par voie sous-cutanée à une posologie de 100mg.

Son efficacité dans le contrôle de l'uvéite auto-immune expérimentale a été démontrée avec succès. (246)

L'application clinique de cette molécule est limitée à un cas d'uvéite réfractaire aux anti-TNF et rentrant dans le cadre d'un syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire (CINCA) (247).

Dans ce cas, la rémission a été obtenue par l'anakinra (1 mg/kg/jr) et une dégression jusqu'à arrêt de la prédnisolone.

Un essai clinique à la phase III est actuellement en cours concernant l'application de l'anakinra dans la maladie de Behçet.

c.2 Canakinumab :

Le Canakinumab est un anticorps anti-IL-1 β entièrement humain indiqué dans les AJI et les syndromes périodiques associés à la cryopirine (CAPS).

Son application dans les uvéites reste limitée à quelques cas rapportés, notamment dans l'étude de Ugurlu et al., qui décrit le succès du traitement par canakinumab dans un cas de panuvéite sévère bilatérale avec hypopion et vascularite rétinienne dans le cadre de la maladie de Behçet (248).

Simoni et al. rapporte également l'efficacité de la molécule chez un garçon de 16 ans diagnostiqué d'un syndrome de Blau, présentant une uvéite avec œdème maculaire cystoïde réfractaire aux traitements immunosuppresseurs conventionnels et à certaines biothérapies. (249)

c.3 Gevokizumab :

Anticorps anti-IL-1 β monoclonal humanisé, il a fait l'objet d'une étude pilote de 7 patients présentant une uvéite avec vascularite rétinienne associée à la maladie de Behçet, ne répondant pas aux immunosuppresseurs usuels.

Ainsi, il a permis une diminution rapide des signes inflammatoires. De plus, l'effet était observé malgré l'arrêt du traitement par immunosuppresseurs et sans nécessité d'augmenter les doses de corticothérapie. Cette même étude n'a pas rapporté de réels effets secondaires. (250)

Une étude multicentrique à la phase III est toujours en cours, évaluant l'efficacité du gevokizumab dans le traitement des uvéites non-infectieuses, en poussée (EYEGUARDTM-A) et chroniques (EYEGUARDTM-C), ainsi que dans les uvéites associées à la maladie de Behçet. (EYEGUARDTM-B)

c.4 Tocilizumab :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, cette dernière étant produite par les lymphocytes B et T, et est à l'origine de la régulation de la production des lymphocytes T, de la sécrétion des Ig, et du recrutement leucocytaire lors de l'inflammation. (251)

Cette molécule a initialement été utilisée dans la PR à une posologie de 4 à 12 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines. (252)

Dans un essai randomisé contrôlé, le tocilizumab a prouvé son efficacité dans le traitement des AJI sévères. Un certain nombre d'effets secondaires a été rapporté, notamment une augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT, une neutropénie, ainsi que l'apparition de diverses infections. (253)

L'efficacité du tocilizumab a été rapportée dans la prise en charge des uvéites associées à la maladie de Behçet et à l'AJI (254,255)

Récemment, il a été également étudié dans le traitement de l'œdème maculaire dans les uvéites postérieures de différentes étiologies, réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels et à une ou plus biothérapie.

Des études de l'efficacité, la tolérance, et de bioactivité de la molécule sont actuellement en cours chez des patients présentant des uvéites non infectieuses.

Une inflammation endoculaire paradoxale a cependant été rapportée chez un patient traité pour maladie de système par tocilizumab, qui n'avait pourtant pas d'antécédents d'atteinte oculaire. (256,257)

c.5 Daclizumab :

Anti-interleukine-2, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type Ig G1, se fixant sur l'antigène CD25, sous unité α du récepteur de l'interleukine IL-2, sécrétée par les lymphocytes B, T et cellules NK, et jouant un rôle crucial dans la tolérance périphérique. (258,259).

Il peut être administré par voie intraveineuse ou par voie sous cutanée, à une dose d'1 à 2 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines.(260,261)

Dans une étude portant sur 39 patients traités par daclizumab et suivis durant 40 mois, 29 ont reçu le traitement par voie intraveineuse, tandis que 5 ont reçu des injections sous cutanées.

Une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 2 lignes a été rapportée chez 7 patients, mais 6 patients ont également ressenti une baisse de leur acuité d'au moins 2 lignes.

Pendant le traitement, le nombre d'immunosuppresseurs prescrits s'est vu réduit, passant d'une moyenne d'1,89 par patient au début du traitement par daclizumab, à 1,17 par patient à l'issue du suivi thérapeutique.

Ainsi, le daclizumab a démontré sa contribution à la réduction des doses d'immunosuppresseurs administrés, dans la stabilisation de l'acuité visuelle, ainsi que dans la réduction de l'inflammation intraoculaire.

Les principaux effets secondaires du daclizumab selon la littérature, sont de nature cutanée (eczéma, fibrose, psoriasis et folliculite), bien que selon Faia et al (262), certains patients ont développé des tumeurs solides malignes.

	Anakinra	Canakinumab	Gevokizumab	Tocilizumab
Type	Anti-IL-1 receptor Binds IL-1 receptor Preventing IL-1 effects	Anti-IL-1 β Binds IL-1 β Preventing receptor interaction	Anti-IL-1 β Binds IL-1 β Preventing receptor interaction	Anti-IL-6 receptor Binds IL-6 receptor Preventing IL-6 effects
Composition	Recombinant form of endogenous IL-1 receptor antagonist	Humanized monoclonal antibody	Humanized monoclonal antibody	Humanized monoclonal antibody
Dose and route	100 mg daily Subcutaneous injection	4 mg/kg every 4 weeks Intravenous infusion	60 mg every 4 weeks Subcutaneous injection	4–8 mg/kg every 4 weeks Intravenous infusion
Systemic indications	RA (FDA approved)	Cryopyrin-associated periodic syndromes, RA and gout (FDA approved)	Severe acne vulgaris, type 1 and 2 diabetes (phase III trials – not commercially available)	FDA approved for JIA and moderate RA
Ophthalmic indications	Case report: posterior uveitis associated with CINCA syndrome [60] BD-associated posterior uveitis (phase III trials)	Case report: 8-week remission from a single dose in BD-associated posterior uveitis refractory to anti-TNF and anakinra [62]	Pilot study: 7 patients with BD uveitis: 7/7 less ocular inflammation; 5/7 required 2nd infusion to achieve this [63] Noninfectious scleritis (phase II trial recruited at the National Eye Institute)	Case series: 2/3 patients with chronic JIA-associated anterior uveitis (refractory to anti-TNF) achieved remission [64] Case report: in BCR refractory to anti-TNF, inflammation and macular edema reduced after 8x monthly infusions [65]
Complications and toxicity	Injection site reaction, nausea, diarrhea, upper respiratory tract infection, neutropenia [61]	Headache, nausea, diarrhea, upper respiratory tract infection	No drug-related adverse events reported	Rash, nausea, elevated liver enzymes, leukopenia, neutropenia

BD = Behçet's disease; CINCA syndrome = chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome.

Tableau 10 : Posologie, voie d'administration et principaux effets secondaires des anti-interleukines dans le traitement des uvéites sévères

d. Les interférons :

Les interférons IFN- α (IFN- α -2a, IFN- α -2B) et l'IFN- β (IFN- β -1a et IFN- β -1b) constituent une option thérapeutique intéressante dans la prise en charge des uvéites sévères. Ils sont habituellement administrés par voie sous cutanée à une dose de 3 à 6 millions d'UI/jour, 1 à 3 fois par semaine. (263)

Kötter et al., dans l'analyse de 36 études cliniques portant sur le traitement par interférons de l'uvéite sévère dans le cadre de la maladie de Behçet, rapportent qu'une rémission complète ou partielle a pu être obtenue chez 94% des patients après 2 à 4 semaines de traitement (264).

Le traitement des uvéites par IFN- α s'est révélé équivalent à celui par les anti-TNF- α , notamment dans l'action rapide sur l'inflammation intra-oculaire et l'obtention d'un contrôle de l'uvéite réfractaire. Les IFN- α -2a et β -1a ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde, avec une légère supériorité de l'IFN- α -2a par rapport au second, qui s'est avéré plus efficace dans le maintien d'une rémission après dégression thérapeutique (265,266).

Le succès thérapeutique de l'IFN- α dans la prise en charge des uvéites associées à la maladie de Behçet a été estimé à 83-92% après un mois de traitement. Ce dernier a été arrêté 6 à 12 mois après l'obtention d'un contrôle de la pathologie.

Tugal-Takkun I et al. ont montré que 20% de ces patients sont restés en rémission pendant plus de 24 mois après l'arrêt du traitement.(267)

Le principal effet secondaire, rapporté par la totalité des patients, est un syndrome pseudo-grippal (fait de fièvre et d'arthralgies), et ce durant la première semaine de traitement. Par ailleurs, une dépression, alopecie, neutropénie et diarrhée ont causé l'arrêt du traitement chez 4 à 7,5% des patients. (267,268)

Le rôle de l'IFN- β a été établi dans le traitement de la sclérose en plaques, ainsi que dans la neuropathie optique lui étant associée. D'après Becker et al., dans une étude rétrospective non randomisée à propos de 13 patients atteints d'une uvéite associée à une sclérose en plaque, une amélioration de l'acuité visuelle, de l'inflammation oculaire, et une régression de l'œdème maculaire cystoïde ont pu être obtenus. (269)

L'IFN- β a également été efficace dans le traitement des uvéites associées à la choroïdopathie interne ponctuée. (270)

e. Anti- CD20 :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20, située à la surface des lymphocytes B. Il a été approuvé en 1997 par la FDA et utilisé avec succès dans le traitement du lymphome non-Hodgkinien. Il est également indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la granulomatose de Wegener.

Malgré son action principalement anti-lymphocytaire B, son efficacité dans des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T suggère son éventuel emploi dans le traitement des uvéites réfractaires.

Il est actuellement considéré comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge des uvéites réfractaires, ne répondant pas aux autres traitements immunosuppresseurs. (271)

Sadreddini et al. (272) ont rapporté le cas d'un patient suivi pour maladie de Behçet et présentant une vascularite rétinienne, et ayant été traité avec succès par deux injections intraveineuses de 1000mg de rituximab, à deux semaines d'intervalle. La rémission a été maintenue après 24 mois de suivi. (273)

Selon la littérature, le rituximab serait également une option thérapeutique dans le traitement de l'uvéite associée à l'arthrite juvénile idiopathique, réfractaire aux immunosuppresseurs conventionnels et aux anti-TNF- α (274)

Tappeiner et al. (275) ont rapporté le cas d'une patiente de 49 ans traitée avec succès par rituximab pour une uvéite non infectieuse chronique bilatérale avec œdème maculaire cystoïde. Le traitement par rituximab a permis une amélioration de l'acuité visuelle, une diminution de l'œdème maculaire, et une stabilisation de l'inflammation à l'issue d'un suivi de 12 mois.

f. Anti- CD25 :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre les antigènes « pan-lymphocytes anti-CD 25).

L'alemtuzumab est administré quotidiennement par voie IV pendant 5 jours consécutifs, entraînant une lymphopénie profonde pendant plusieurs semaines.

Dans un rapport réalisé en 2000 (276), l'efficacité de cette molécule a été démontrée dans dix cas traités pour inflammation intra-oculaire, et dont 6 présentaient une uvéite, et a permis d'obtenir une rémission dans 80% des cas.

Le fait que cet agent soit traditionnellement considéré comme ayant une action prédominant sur les maladies auto-immunes à médiation LT, (comme la PR et la maladie de Wegener) suggère son éventuel rôle dans le traitement des uvéites.

Aucune nouvelle étude n'a été réalisée sur son utilisation dans les uvéites, car d'autres molécules ont démontré leur supériorité grâce à leurs différents modes d'action, moins agressifs, et ont permis de la même manière une diminution de la morbi-mortalité.

g. Autres biothérapies :

Les anti-VEGF tels que le bevacizumab (277), le ranibizumab (278) et l'aflibercept (279) semblent être une alternative promettante dans la prise en charge des uvéites non infectieuses sévères.

Cependant, injectés en intra-vitréen, ils seraient à l'origine d'une inflammation immédiate, modérée et transitoire dans les modèles d'animaux. (280)

Des études sont toujours en phases d'essais cliniques.

h. Prescription d'une biothérapie :

La prescription d'une biothérapie dépend de plusieurs facteurs qui sont liés à :

- leur voie d'administration (galénique SC ou IV, préférences patient/médecin prescripteur, et possibilités d'éducation thérapeutique lors de l'administration...)
- le cadre de la prescription (AMM, association/monothérapie, première ligne, deuxième ou nième ligne, coût...)
- le patient (observance, comorbidités, mode de vie...)
- la molécule utilisée (efficacité/tolérance, court terme, long terme, adaptation de la posologie...).

De plus, de nombreuses prédispositions doivent être prises avant de démarrer un traitement par agent biologique, et nécessitent la collaboration étroite entre médecins spécialistes et généralistes.

Des examens complémentaires visant à rechercher et éliminer toute contre indication absolue ou relative des biothérapies sont nécessaires :

En 1ère intention, seront réalisés :

- un hémogramme,
- une électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur),

- un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et le typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab) ;
- un dépistage d'anomalies des immunoglobulines dont les gammopathies dites "de signification indéterminée",
- une sérologie de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti- HBs, anticorps anti-Hbc) et de l'hépatite C (inférieure à cinq ans, sauf si situation particulière dans l'intervalle).
- la sérologie HIV avec l'accord du patient,
- une radiographie du thorax,
- – une intradermoréaction à la tuberculine 5 unités (de type Tubertest), complétée et/ou remplacée dans l'avenir (déjà pour de nombreuses équipes hospitalières) par les IGRA (Quantiféron ou T-Spot. TB),
- un bilan lipidique initial paraît logique, plus particulière- ment en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides),
- les anticorps anti-nucléaires et, si positifs, les anticorps anti- ADN natifs (à l'initiation d'un anti-TNF-alpha).

En seconde intention et en fonction de la clinique, un dépistage de pathologies néoplasiques pourra être réalisé :

- un dépistage du cancer colorectal particulièrement après 50 ans et chez les patients prédisposés),

- un dépistage individuel du cancer de la prostate,
- un dépistage des cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal si inférieur à trois ans) et mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de susceptibilité individuelle,
- un bilan ORL qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme associé ou de métier à risque (menuisier par exemple),
- un bilan pulmonaire qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et/ou d'exposition professionnelle, mais qui est nécessaire en cas de pathologie pulmonaire connue
- un examen dermatologique paraît justifié s'il existe des facteurs de risque .

En fonction de l'orientation clinique et des éventuels signes d'appels, **la recherche de foyers infectieux** peut s'avérer nécessaire :

- un examen bucco-dentaire, complété éventuellement de soins après un panoramique si le stomatologiste ou le dentiste le juge nécessaire ;
- un interrogatoire sur les risques infectieux ORL et pneumologiques, voire une expertise spécialisée, tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme ;
- une bandelette urinaire initiale, complétée éventuellement d'un ECBU, peut se révéler utile ;
- un antécédent de diverticulose ou de diverticulite (tout particulièrement si choix du tocilizumab) ;

Un bilan cardiologique (ECG, échographie cardiaque transthoracique) pourra également être envisagé.

Une mise à jour de la vaccination doit être réalisée, (intérêt de la vaccination antigrippale annuelle et du rappel anti-pneumococcique tous les cinq ans).

La prescription d'une biothérapie se doit d'être prudente, en tenant compte des effets secondaires graves qu'elle occasionnerait, et un suivi rapproché des patients sous biothérapies doit être instauré.

Le suivi des patients sous biothérapie doit être rigoureux, avec **un suivi clinique** régulier en vue d'évaluer l'efficacité des traitements et dépister d'éventuels événements indésirables, en particulier infectieux.

Le suivi biologique systématique visant à évaluer la surveillance de la tolérance du ou des traitements (hémogramme, transaminases et créatinine + clairance). La fréquence du suivi et les paramètres biologiques à surveiller sont déterminés en partie par les caractéristiques du patient (âge, comorbidités associées...) et surtout par la présence d'un traitement conventionnel associé à la biothérapie.



L'évolution du traitement des uvéites sévères, et en particulier le recours aux agents biologiques s'est beaucoup développé au cours de cette décennie. Leur succès se base sur leur mode d'action, soulignant le rôle capital des cytokines inflammatoires dans la pathogénie des uvéites non infectieuses, et principalement celui des TNF- α , IL-1, et IL-6.

De nombreux patients bénéficient actuellement d'un traitement à large spectre médiant ces biothérapies, en particulier lors d'un échec thérapeutique ou d'une mauvaise tolérance des immunosuppresseurs conventionnels et ne sont cependant pas indiqués en 1^{ère} intention.

De nos jours, peu nombreuses sont encore les séries d'étude de cas rapportant leur efficacité et leur sécurité d'emploi dans le domaine de l'inflammation intraoculaire.

L'usage des biothérapies en ophtalmologie a été limité aux uvéites réfractaires aux agents immunosuppresseurs conventionnels, et leur recours reste à ce jour pour la plupart off label et très coûteux.

Les études contrôlées sont encore rares à ce jour, et ne permettent par conséquent pas de dégager un niveau de preuve élevé dans le recours à ces biomédicaments dans les uvéites, mais les avantages liés à ces molécules, issues de ressources vivantes, leur pouvoir d'épargne cortisonique semble être prometteur et pourvoyeur d'espoir dans la prise en charge précoce des formes les plus sévères d'uvéites non infectieuses.

Leur accessibilité dans notre contexte reste très limitée, et une meilleure connaissance de ces agents permettraient une meilleure épargne cortisonique et un espoir dans la prise en charge, qui reste difficile, de cette pathologie.



RESUME

Titre : Biothérapies dans les uvéites sévères : revue de la littérature

Auteur : El Kaïssoumi Loubna

Mots-clés : Uvéites sévères, immunosuppresseurs, biothérapies, anti-TNF- α , interférons.

Les uvéites non infectieuses sévères de l'adulte représentent un véritable challenge dans leur prise en charge, qui nécessite une étroite collaboration entre médecins généralistes, internistes, et ophtalmologistes.

A l'heure où la corticothérapie est considérée comme la pierre angulaire du traitement des uvéites non infectieuses, elle reste toutefois insuffisante dans les uvéites sévères, rebelles au traitement et menaçant le pronostic visuel.

Le but de ce travail est de réaliser une revue des différentes modalités thérapeutiques des uvéites graves, des différentes molécules utilisées, et de leur impact dans notre contexte clinique.

Le recours aux immunosuppresseurs a permis une épargne cortisonique et une amélioration du pronostic fonctionnel à moyen et long terme. Non dénués d'effets secondaires, ils restent à employer avec précaution, et nécessitent une surveillance étroite.

Les biothérapies constituent une option thérapeutique récente et prometteuse dans la prise en charge des uvéites sévères, réfractaires aux traitements usuels. Les biothérapies les plus couramment employées sont les anti-TNF- α , les anti-interleukines, les interférons, ainsi que les anti-CD20, anti-CD25, dirigés contre les lymphocytes B et T.

La majorité de ces molécules n'ont pourtant toujours pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des uvéites. Leur coût reste élevé et les études contrôlées sont encore rares à ce jour, et ne permettent par conséquent pas de dégager un niveau de preuve élevé dans le recours à ces bio-médicaments dans les uvéites.

ABSTRACT

Title : Biologics in the treatment of sight threatening uveitis : literature review

Author : El Kaïssoumi Loubna

Key words : Sight-threatening uveitis, immunosuppressant drugs, biologics, anti-TNF- α , interferons.

The treatment of sight-threatening uveitis represents a real challenge, and needs a close collaboration between ophthalmologists, internists, and practitioners.

Meanwhile corticosteroids is considered as the cornerstone in the treatment of non-infectious uveitis, it is still insufficient in severe, corticoreistant, and sight-threatening uveitis.

The aim of this work is to make a review of different therapeutic modalities, the molecules used, and their impact on our clinical context.

Immunosuppressant drugs contribute to achieve corticoid spare, and to improve functional prognosis in medium and long term. However, they carry serious risks of side effects, may be used with precaution and need a close monitoring.

Biologics have increased the treatment options for sight threatening uveitis and refractory to immunosuppression. The most common molecules used are anti-tumor necrosis factor- α , anti-interleukines, interferons, anti-CD20 and anti-CD25, against lymphocytes B and T.

Most of these molecules still doesn't have the approval to be used in the treatment of uveitis. Actually, their high cost and due to the lack of evidence by randomized controlled studies, their use is often reserved for uveitis refractory to traditional immunosuppressants.

ملخص

العنوان : العلاجات البيولوجية في معالجة التهابات العنيفة الحادة: استعراض الأدبيات
من طرف : القيسومي لبنى

الكلمات الأساسية: التهابات العنيفة الحادة، ، أدوية القامعة للمناعة، العلاجات البيولوجية
مضادات TNF α -مضادات الانتروكين ،

تشكل التهابات العنيفة الحادة والاعتقنية تحديا كبيرا حيث تتطلب تطافر جهود أطباء الطب
العام و الطب الباطني و أخصائي طب العيون .

في الوقت الراهن يشكل العلاج بالكورتيزون حجر الأساس في علاج التهابات العنيفة الاعتقنية،
إلا أنه يظل غير كافي بالنسبة للحالات الحادة، المستعصية، و التي تضع بصر المريض على المحك.
هدف دراستنا المنجزة هو وصف مختلف طرق العلاج المتواجدة، و دراسة آثارها على مختلف
الحالات

إستعمال الأدوية القامعة للمناعة منحنا القدرة على استبعاد الكورتيزون، وايضا تحسين امال
الابصار على المدى المتوسط. والبعيد.الا انه لا يمكن غض النظر على المضاعفات الجانبية التي
تتطلب استعماله بحيطه وحذر، والمراقبة الدقيقة عن قرب للمرضى.

العلاج البيولوجي يشكل دواء جديدا لالتهابات العنيفة الحادة، المقاومة للعلاجات الرائجة
. والانواع ، CD25 و CD20 مضادات TNF α الاكتر استخداما هي مضادات الانتروكين مضادات
T و B الموجهة ضد الكوريات للمفاوية

و أغلبية هذه المواد لم تمنح بعد الموافقة للطرح في سوق الأدوية من اجل الاستخدام لعلاج.
التهاب العنيفة ثمنهم يظل جد مرتفع والدراسات المنجزة بهذا الخصوص جد قليلة ولا تمكننا من
استخلاص براهين قاطعة في اللجوء لهذا النوع من الأدوية لعلاج مثل هذه الالتهابات الحادة



Bibliographie

- [1] Tamesis RR, Rodriguez A, Christen WG, Akova YA, Messmer E, Foster CS. Systemic drug toxicity trends in immunosuppressive therapy of immune and inflammatory ocular disease. *Ophthalmology* 1996; Vol. xxi: 103: pp. 768- 75.
- [2] Uveitis. Dunn, James P. Primary Care: Clinics in Office Practice, Volume 42 , Issue 3 , 305 – 323
- [3] Caspi RR (2010) A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest* 120: 3073-3083.
- [4] Ducasse A. Anatomie et physiologie de l'iris. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Ophtalmologie, 21-024-A-10, 2002, 7p.
- [5] Clinical Anatomy of Visual System (Lee Ann Remington)
- [6] Mise au point sur les uvéites de Brézine *Presse Med.* 2012; 41: 10–20
- [7] Alio JL, Chipont E, BenEzra D, Fakhry MA. International Ocular Inflammation Society Study Group of Uveitic Cataract Surgery. Comparative performance of intraocular lenses in eyes with cataract and uveitis. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:2096e108
- [8] Kuchroo V, Sarvetnick N, Hafler D et al. Cytokines and autoimmune diseases. Humana press, Totowa, 2002.
- [9] Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 2003, 74 : 179-185.

- [10] Xu H, Chen M, Reid DM et al. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48 : 2162-2171.
- [11] Camelo S, Shanley A, Voon AS et al. The distribution of antigen in lymphoid tissues following its injection into the anterior chamber of the rat eye. *J Immunol* 2004, 172 : 5388-5395.
- [12] *Surv Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;61(1):1-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.07.001. Epub 2015 Jul 9.
- [13] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509e16
- [14] Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. Jan-Feb 2008. 16:1-2.
- [15] BLOCH-MICHEL E, NUSSENBLATT RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-5.
- [16] ZIERHUT M. Uveitis. Differential diagnose and therapie. Band 1 and 2. Kohlhammer, Stuttgart 2002.

- [17] B Bodaghi, B Wechsler, L.T.H Du-Boutin, N Cassoux, P LeHoang, J.-C Piette
Uvéites chroniques sévères : classification, démarche diagnostique et principes thérapeutiques
La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 12, Pages 794-802
- [18] BREZIN A. Examen clinique et explorations complémentaires en présence d'une uvéite, éléments d'orientation diagnostique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-220-A-20, 1998, 15p.
- [19] BLOCH-MICHEL E, NUSSENBLATT RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103:234-5.
- [20] ROTTOVA A, SUTTORP-VAN SCHULTEN MS, FRITS TREFFERS W, KIJLSTRA A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:332-336.
- [21] Barry RJ, Nguyen QD, Lee RW, Murray PI, Denniston AK. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clinical Ophthalmology* 2014;8: 1891–1911
- [22] Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:502–514.
- [23] Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):521–529.

- [24] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004;111(3):491–500.
- [25] Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):890–896.
- [26] Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(9):844–848.
- [27] Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):647–652.
- [28] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine*. 2001;80(4):263–270.
- [29] Wakeled D, Chang J. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1–13.
- [30] Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis-a rare disease often associated with systemic diseases and infections-a systematic review of 2,619 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:57.
- [31] Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5): 705–717.

- [32] Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002;10(4):263–279.
- [33] Wakefield D, Chang J. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1–13.
- [34] London NJ, Rathinam SR, Cunningham ET Jr. The epidemiology of uveitis in developing countries. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(2):1–17.
- [35] Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res*. 2005; 30(11):943–948.
- [36] Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3):173–183.
- [37] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine* 2001;**80**:263-70.
- [38] Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007;**55**: 173-83.
- [39] Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959;**47**:155-70.
- [40] C. Turpin : Interne, M. Weber : Uvéites intermédiaires [21-225-D-20] -
Doi : 10.1016/S0246-0343(10)54199-6

- [41] BenEzra D, Dreifuss S, Petropoulos IK. Atteintes vasculaires inflammatoires. In: Pournaras CJ, editor. *Pathologies vasculaires oculaires*. Paris: Société Française d'Ophtalmologie; 2008. p. 447-475.
- [42] LeHoang P, Sterkers M, Thillaye B, de Kozak Y, Coscas G, Faure JP. Primate model of uveoretinitis and vasculitis/experimental autoimmune uveoretinitis induced in cynomolgus monkeys by retinal S antigen. *Ophthalmic Res* 2008;**40**:181–8.
- [43] Ben Ezra D. Vascularites rétinienne et données étiopathogéniques. In: Meunier I, editor. *Les vascularites rétinienne*. Paris: Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France; 2000. p. 23-28
- [44] Herbort CP. Posterior uveitis: new insights provided by indocyanine green angiography. *Eye* 1998;**12**:757–9.
- [45] Ocular Surgery News U.S. Edition, June 10, 2010 Bryan K. Monson, MD; Jay S. Duker, MD)
- [46] Published in final edited form as: Expert Opin Emerg Drugs. 2011 June ; 16(2): 309–322. doi:10.1517/14728214.2011.537824. Emerging Drugs for Uveitis Theresa Larson, MD, Robert B. Nussenblatt, MD, MPH, and H. Nida Sen, MD, MHSc*
National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- [47] La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 12, Pages 794-802 B Bodaghi, B Wechsler, L.T.H Du-Boutin, N Cassoux, P LeHoang, J.-C Piette

- [48] Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 2008 Mar-Apr; 53(2):139–49. [PubMed: 18348879]
- [49] Jabs DA, Rosenbaum JT. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2001 May.131(5):679. [PubMed: 11354352]
- [50] Reed JB, Morse LS, Schwab IR. High-dose intravenous pulse methylprednisolone hemisuccinate in acute Behcet retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1998 Mar; 125(3):409–11. [PubMed: 9512170]
- [51] Becker B, Mills DW. Elevated Intraocular Pressure Following Corticosteroid Eye Drops. *JAMA.* 1963 Sep 14.185:884–6. [PubMed: 14043096]
- [52] Urban RC Jr, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1986 Sep-Oct; 31(2): 102–10. [PubMed: 3541262]
- [53] Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1995 Jul; 120(1):55–64. [PubMed: 7611330]
- [54] Roesel M, Gutfleisch M, Heinz C, Heimes B, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res.* 2009; 42(2):81–6. [PubMed: 19478546]

- [55] Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jan; 87(1):24–7. [PubMed: 12488256]
- [56] Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, Kaiser RS, Maturi RK, Sears JE, et al. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005 Jan-Feb; 36(1):24–9. [PubMed: 15688968]
- [57] Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov; 136(5): 791–6. [PubMed: 14597028]
- [58] J AAPOS. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. 2014 Apr;18(2):110-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.11.014.
- [59] Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin*. 2006 Spring;46(2):141– 64. [PubMed: 16770160]
- [60] Riksen NP, Barrera P, Van den Broek PH *et al*. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum Dis* 2006, 65 : 465-470.
- [61] Wong VG, Hersh EM. Methotrexate in the therapy of cyclitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1965; 69:279 – 93.

- [62] Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999, *106* : 111-118.
- [63] Davatchi F, Shahram F, Chams H *et al.* High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol* 2003, *528* : 579-584.
- [64] Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I *et al.* Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003, *11* : 131-139.
- [65] Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jul; *89*(7):806–8. [PubMed: 15965154]
- [66] Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC, Baratz KH, Buettner H. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Nov; *142*(5):883–5. [PubMed: 17056381]
- [67] Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2009 Apr; *116*(4):797–801. [PubMed: 19344827]
- [68] Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990 Feb 1; *322*(5):281–5. [PubMed: 2404204]

- [69] Mathews JD, Crawford BA, Bignell JA, Mackay IR. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53:327–33. [PubMed: 4890826]
- [70] Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005, 80 : S181-S190.
- [71] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995, 345 : 1321-1325.
- [72] Walsh M, James M, Jayne D *et al*. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2 : 968-975.
- [73] Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004, 51 : 278-283.
- [74] Schatz CS, Uzel JL, Leininger L *et al*. Immunosuppressants used in a steroid-sparing strategy for childhood uveitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007, 44 : 28-34.
- [75] Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N *et al*. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007, 91 : 180- 184.

- [76] Siepmann K, Huber M, Stubiger N *et al.* Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, 244 : 788-794.
- [77] Baltatzis S, Tufail F, Yu EN *et al.* Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2003, 110 : 1061-1065.
- [78] Lau CH, Comer M, Lightman S . Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003, 31 : 487-491.
- [79] Sen HN, Suhler EB, Al-Khatib SQ *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology* 2003, 110 : 1750-1755.
- [80] Vonmoos F, Messerli J, Moser HR *et al.* [Immunosuppressive therapy in serpiginous choroiditis – Case report and brief review of the literature.] *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001, 218 : 394-397.
- [81] Akpek EK, Baltatzis S, Yang J *et al.* Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001, 9 : 153-167.
- [82] Vianna RN, Ozdal PC, Deschenes J *et al.* Combination of azathioprine and corticosteroids in the treatment of serpiginous choroiditis. *Can J Ophthalmol* 2006, 41 : 183-189.

- [83] Becker MD, Wertheim MS, Smith JR *et al.* Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm* 2005, 13 : 289-293.
- [84] Kiss S, Ahmed M, Letko E *et al.* Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with corticosteroid-sparing systemic immunomodulatory therapy. *Ophthalmology* 2005, 112 : 1066-1071.
- [85] Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007, 15 : 381-387. [47] Nagy F, Molnar T, Makula E *et al.* A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine. *World J Gastroenterol* 2007, 13 : 316-319.
- [86] Mayo JM, Colmenarejo MB, Vaquerizo PJ *et al.* Hypersensitivity reaction to azathioprine in a patient with ulcerative colitis. Infrequent manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2004, 10 : 700. [49] Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005, 80 : S181-S190.
- [87] Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:487–491.

- [88] Siepmann K, Huber M, Stubiger N, Deuter C, Zierhut M. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:788–794.
- [89] Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005, 80 : S181-S190.
- [90] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995, 345 : 1321-1325.
- [91] Walsh M, James M, Jayne D et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic re
- [92] Chen W, Cao L, Hara K, Yoshitomi T. Effect of immunosuppression on survival of allograft limbal stem cells. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:440—7.
- [93] Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2002;105:301—12.
- [94] Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Mar; 117(3):576–84. [PubMed: 20031223]

- [95] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991 Aug 15; 112(2):138–46. [PubMed: 1867297]
- [96] Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet*. 1989 May 20; 1(8647):1093–6. [PubMed: 2566048]
- [97] de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jun; 74(6):344–9. [PubMed: 2198928]
- [98] BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988 Jun; 20(3 Suppl 4):136–43. [PubMed: 3381269]
- [99] Nussenblatt RB, Coleman H, Jirawuthiworavong G, Davuluri G, Potapova N, Dahr SS, et al. The treatment of multifocal choroiditis associated choroidal neovascularization with sirolimus (rapamycin). *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Mar; 85(2):230–1. [PubMed: 17305748]
- [100] Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2005 May; 123(5): 634–41. [PubMed: 15883282]

- [101] Benezra D. – Immunosuppressive treatment of uveitis. *Int. Ophthalmol. Clin* 1990; 30:309-313.
- [102] Kurup SK, Chan CC. Immunotherapeutic approaches in ocular inflammatory diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2005 Nov-Dec; 53(6):484–96. [PubMed: 16407781]
- [103] Buckley C.E. III, Gills J.P. Jr. – Cyclophosphamide therapy of peripheral uveitis. *Arch Intern Med* 1969; 124:29-35.
- [104] Kendeg ,Sirkin.R.,ThomasPR.R.,FREE- MAN A.I. – Blurring of vision: A previously undescribed complication of cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1979; 44:69-71.
- [105] Rosenbaum J.T. – Treatment of severe refractory uveitis with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1994; 21:123-125.
- [106] Fraunfelder F.T., Roy F.H. – Current Ocular Therapy. Philadelphia Saunders Co, 1995, pp 824-917.
- [107] Godfrey WA, Epstein WV, O'Connor GR et al. The use of chlorambucil in intractable idiopathic uveitis. *Am J Ophthalmol* 1974, 78 : 415-428.
- [108] Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S et al. Long-term follow-up of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology* 2002, 109 : 370-377.
- [109] Miserocchi E, Baltatzis S, Ekong A et al. Efficacy and safety of chlorambucil in intractable noninfectious uveitis: the Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience. *Ophthalmology* 2002, 109 : 137- 142.

- [110] Palmer RG, Kanski JJ, Ansell BM. Chlorambucil in the treatment of intractable uveitis associated with juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1985, 12 : 967-970.
- [111] Jennings T, Tessler HH. Twenty cases of sympathetic ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1989, 73 : 140-145.
- [112] Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Curr Eye Res* 2008, 33 : 517-523.
- [113] Jabs DA, Rosenbaum JT. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2001 May.131(5):679. [PubMed: 11354352]
- [114] Tessler HH, Jennings T. High-dose short-term chlorambucil for intractable sympathetic ophthalmia and Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jun; 74(6):353–7. [PubMed: 2378842]
- [115] O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med*. 1984 Jan; 76(1):75–84. [PubMed: 6691363]
- [116] Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 411-52.
- [117] Heiligenhaus A, Thureau S, Hennig M, et al. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 Nov; 248(11): 1531-51.

- [118] Khera TK, Dick AD, Nicholson LB. Mechanisms of TNF α regulation in uveitis: focus on RNA-binding proteins. *Prog Retin Eye Res* 2010 Nov; 29(6): 610-21.
- [119] Richard WL, Lindsay B, Nicholson H, et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(5): 581-94.
- [120] Perez-Guijo V, Santos-Lacombe M, Sanchez-Hernandez M, et al. Tumor necrosis factor- α levels in aqueous humor and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 155-7.
- [121] Ahn JK, Yu HG, Chung H, et al. Intraocular cytokine environment in active Behcet uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 429-34
- [122] E. Feurer, P. Bielefeld, D. Saadoun, P. Sève et al., Uvéites et biothérapies. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 107–116
- [123] Kruh JN, Yang P, Suelves AM, et al. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2014 Jan; 121(1): 358-64.
- [124] Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012 Dec; 28(6): 628-31
- [125] Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, et al. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013 Oct; 40(10): 1749-55

- [126] Recent advances in Ophthalmology- volume 12, HV Nema, Nitin Nema, JP Medical Ltd, 10 mai 2015, 280 pages, chapitre 7 Parthopratin Dutta Majumdar, Jyotirmay Biswas)
- [127] Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): Retinal Pharmacotherapeutics.

Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 252–264 (DOI: 10.1159/000431201)
- [128] Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al: Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. Arch Ophthalmol 2009; 127: 819–822.
- [129] Tabbara KF, Al-Hemidal A: Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. Am J Ophthalmol 2008; 146: 845–850.
- [130] (130) Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al: Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1161–1164.
- [131] Cruz BA, Reis DD, Araujo CA: Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. Rheumatol Int 2007; 27: 1181–1183.
- [132] Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, et al: Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. Ophthalmology 2013; 120: 588–592.

- [133] Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, et al: Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology* 2006; 113: 308–314.
- [134] Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, et al: Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 461–468.
- [135] Kahn P, Weiss M, Imundo LF, et al: Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 860.e2–864.e2.
- [136] Sen HN, Sangave A, Hammel K, et al: Infliximab for the treatment of active scleritis. *Can J Ophthalmol* 2009; 44:e9–e12.
- [137] Doctor P, Sultan A, Syed S, et al: Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 579–583.
- [138] Sobrin L, Huang JJ, Christen W, et al: Daclizumab for treatment of birdshot chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 186–191.
- [139] Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, et al: Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111:352–356.
- [140] El-Shabrawi Y, Hermann J: Anti-TNF alpha therapy in chronic necrotizing scleritis resistant to standard immunomodulatory therapy in a patient with Wegener's granulomatosis. *Eye (Lond)* 2005; 19: 1017–1018.

- [141] Cazabon S, Over K, Butcher J: The successful use of infliximab in resistant relapsing polychondritis and associated scleritis. *Eye (Lond)* 2005; 19: 222–224.
- [142] Thomas JW, Pflugfelder SC: Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. *Cornea* 2005; 24: 742–744.
- [143] Weiss K, Rieger R, Keitzer R, et al: Successful infliximab treatment of posterior scleritis in a 13-year-old child refractory to other immunosuppressive therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1735–1737.
- [144] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*.2005;123(7):903–912.
- [145] Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(1):7–11.
- [146] Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):318–320.
- [147] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(3):1064–1071.
- [148] Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye (Lond)*. 2005;19(8):841–845.

- [149] Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):499–500.
- [150] (Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, et al. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(5):387–391.
- [151] Ally MR, Veerappan GR, Koff JM. Treatment of recurrent Crohn's uveitis with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2150–2151.
- [152] Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):962–964.
- [153] Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, et al: Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 191–196.
- [154] Schwartzman S, Advancements in the management of uveitis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.005>
- [155] Sibia J, Duzanski MO, Varoquier C, Sordet C, Chatelus E, Gottenberg JE. Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2012;7(4):1-11 [Article 7-1210].

- [156] Nahar IK, Shojania K, Marra CA, et al: Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1256–1265.
- [157] Mackey AC, Green L, Liang LC, et al: Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265–267.
- [158] Tran TH, Milea D, Cassoux N, et al: Optic neuritis associated with infliximab. *J Fr Ophtalmol* 2005; 28: 201–204.
- [159] Joseph A, Raj D, Dua HS, et al: Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449–1453.
- [160] Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease: review and basis for recommendations. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46: 736–41.
- [161] Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656–62.
- [162] Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, Tran TH, Cassoux N, Le Thi Huong D, Chosidow O, Herson S, Piette JC, LeHoang P. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6): 962–4.

- [163] El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis Factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2342- 46.
- [164] Joseph A, Dev R, Harminder HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110(7): 1449-53.
- [165] Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van-Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 533-6.
- [166] Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111(2):352-6.
- [167] Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin and Experim Ophthalmol* 2005; 33: 461-468.
- [168] Sfikakis PP, Kakhamanis PH, Elezoglou A. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Annals of internal medicine* ; 140(5) : 404-6.
- [169] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 903-12.

- [170] Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2478-84.
- [171] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 117(2):244–279
- [172] Adalimumab (Humira TM): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology Piergiorgio Neri, Manuela Zucchi, Pia Allegri, Marta Lettieri, Cesare Mariotti, Alfonso Giovannini. *Int Ophthalmol* (2011) 31:165–173
- [173] Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P et al (2009) Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 36(4):801–808
- [174] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al (2008) Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 117(2):244–279
- [175] Biester S, Deuter C, Michels H et al (2007) Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 91(3):319–324
- [176] Schmitt J, Wozel G (2009) Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics* 3:303–31

- [177] van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M et al (2004) Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 63:508–516
- [178] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthr Rheum* 5:1400–1411
- [179] Inblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthr Rheum* 1:35–45
- [180] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al (2006) Long-term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4-year extended study. *Ann Rheum Dis* 65:753–759
- [181] Olivieri I, Scarano E, Gigliotti P et al (2006) Successful treatment of juvenile-onset HLA-B27-associated severe and refractory heel thesitis with adalimumab documented by magnetic resonance imaging. *Rheumatology* 45(10): 1315–1317
- [182] de Vos AF, van Haren MAC, Verhagen C et al (1994) Kinetics of intraocular tumor necrosis factor and interleukin-6 in endotoxin-induced uveitis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1100–1106

- [183] de Vos AF, van Haren MAC, Verhagen C et al (1995) TNF-induced uveitis in the Lewis rat is associated with intraocular interleukin 6 production. *Exp Eye Res* 60:199–207
- [184] Rosenbaum JT, Howes EL, Rubin RM et al (1988) Ocular inflammatory effects of intravitreally-injected tumor necrosis factor. *Am J Pathol* 133:47–53
- [185] Santos Lacomba M, Marcos Martin C et al (2001) Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 33:251–255
- [186] Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M (2004) Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 17(1):59–67
- [187] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT (2005) Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 140:509–516
- [188] Koizumi K, Poulaki V, Doehmen S et al (2003) Contribution of TNF- α to leukocyte adhesion, vascular leakage, and apoptotic cell death in endotoxin-induced uveitis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:2184–2191

- [189] Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P et al (2009) Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 68(5):696–701
- [190] Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, et al Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 2011;63:612–8.
- [191] Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P et al (2008) Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 47(3):339–344
- [192] Neri P, Lettieri M, Fortuna C, et al. Adalimumab (Humira™) in Ophthalmology: A Review of the Literature. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2010;17(4):290-296. doi:10.4103/0974-9233.71588.
- [193] Piergiorgio Neri, Ilir Arapi, Michele Nicolai, Vittorio Pirani, Andrea Saitta, Michele M. Luchetti, Alfonso Giovannini and Cesare Mariotti in *Biologic Therapy in Inflammatory Eye Conditions (Ophthalmology): Safety Profile Current Drug Safety*, 2016, 11, 47-54
- [194] Neri P, Ricci F, Giovannini A, et al. C. Successful treatment of an overlapping choriocapillaritis between multifocal choroiditis and acute zonal occult outer retinopathy (AZOOR) with adalimumab (Humira™). *Int Ophthalmol* 2014 Apr; 34(2): 359-64.

- [195] Hedayatfar A, Soheilian M. Adalimumab for treatment of idiopathic frosted branch angiitis: a case report. *J Ophthalmic Vis Res* 2013; 8(4): 372-5.
- [196] Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4): 481-6.
- [197] Sirichai Pasadhika, James T Rosenbaum et al., Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis , *Biologics: Targets and Therapy* 2014;8 67–81 .
- [198] Biester S, Deuter C, Michels H, et al: Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91: 319–324.
- [199] Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al: Adalimumab effectively re- duces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218–1221.
- [200] Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 252–264 (DOI: 10.1159/000431201)
- [201] Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al: Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of pa- tients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889–894.

- [202] Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-8.
- [203] Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, et al. Influence of a recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type II collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1993; 151: 6602-7.
- [204] Hernandez-Illas M, Tozman E, Fulcher SF, et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein (etanercept): experience as a therapy for sight-threatening scleritis and sterile corneal ulceration. *Eye Contact Lens* 2004;30:2–5.
- [205] Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al: A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53: 18–23.
- [206] Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al: Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1631–1634.
- [207] Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al: Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113:2317–2323.
- [208] Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, et al: Tumor necrosis factor- α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34:1146–1150.

- [209] Reddy AR, Backhouse OC: Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925
- [210] Tauber T, Turetz J, Barash J, et al: Optic neuritis associated with etanercept therapy for juvenile arthritis. *J AAPOS* 2006; 10:26–29.
- [211] Fonollosa A, Segura A, Giralt J, et al: Tuberculous uveitis after treatment with etanercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1397–1399.
- [212] Culy CR, Keating GM: Spotlight on etanercept in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2003;17:139–145.
- [213] Cordero-Coma M, Salom D, Diaz-Llopis M, Lopez-Prats MJ, Calleja S. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1892. e3–e4.
- [214] William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic In amm Infect*. 2012;2(4):231–233.
- [215] Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):320–321.
- [216] Mesquida M, Victoria Hernandez M, Llorenc V, et al. Behcet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol In amm*. 2013;21(2):160–162.

- [217] Faez S, Lobo AM, Sobrin L, Papaliodis GN. Treatment of seronegative spondyloarthropathy-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. Epub September 11, 2013.
- [218] Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, et al: Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:90–95
- [219] Storage SS, Agrawal H, Furst DE: Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2010;25:1–17.
- [220] Simsek I, Yazici Y: Safety and clinical efficacy of golimumab in the treatment of arthritides. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2:169–180.
- [221] Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- α in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 17: 1-6.
- [222] Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H. Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010;30:1530-5. 47.
- [223] Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S. Long-term effects of intravitreal infliximab for treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:628-31.
- [224] Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Sfikakis PP. Intravitreal infliximab for sight-threatening relapsing uveitis in Behcet disease: a pilot study in 15 patients. *Am J Ophthalmol* 2012;154:534-41 e1.

- [225] Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Schartman J, Falk N. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina* 2010;30:71-80.
- [226] Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, Theodoridou A, Brazitikos P. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1612-6.
- [227] Hamam RN, Barikian AW, Antonios RS, et al. Intravitreal Adalimumab in Active Noninfectious Uveitis: A Pilot Study. *Ocul Immunol Inflamm* 2014:1-8.
- [228] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785-96 e3.
- [229] Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S. Systematic review of anti-tumor necrosis factor- alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:19- 27.
- [230] Reiff A, Takei S, Sadeghi S, et al. Etanercept therapy in children with treatment- resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1411-5.
- [231] Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol* 2007;125:895- 900.

- [232] Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013;97:481- 6.
- [233] Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127:819-22. 132.
- [234] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903-12.
- [235] Rubin DT, Panaccione R, Chao J, Robinson AM. A practical, evidence-based guide to the use of adalimumab in Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1803-13.
- [236] Calvo-Rio V, Blanco R, Beltran E, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behcet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2223-31.
- [237] Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2014;121:358-64.
- [238] Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-8

- [239] Calleja S, Cordero-Coma M, Rodriguez E, Llorente M, Franco M, Ruiz de Morales JG. Adalimumab specifically induces CD3(+) CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) CD127(-) T- regulatory cells and decreases vascular endothelial growth factor plasma levels in refractory immuno-mediated uveitis: a non-randomized pilot intervention study. *Eye (Lond)* 2012;26:468-77.
- [240] Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-84.
- [241] Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
- [242] Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol* 2012;31:1713-21.
- [243] Sugita S, Yamada Y, Mochizuki M. Relationship between serum infliximab levels and acute uveitis attacks in patients with Behcet disease. *Br J Ophthalmol* 2011;95:549-52.
- [244] Chen L, Yang P, Zhou H, et al. Diminished frequency and function of CD4+CD25high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3475-82.

- [245] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2: CD008794
- [246] Lim WK, Fujimoto C, Ursea R, et al. Suppression of immune- mediated ocular inflammation in mice by interleukin 1 receptor antagonist administration. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 957-63.
- [247] Teoh SC, Sharma S, Hogan A, et al. Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(2): 263-4.
- [248] Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, et al. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(9): 1589-91.
- [249] Simonini G, Xu Z, Caputo R, et al. Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthr Rheum* 2013; 65(2): 513-8.
- [250] Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1beta- regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open- label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(4): 563-6.
- [251] Romano M, Sironi M, Toniatti C, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997; 6(3): 315-25.

- [252] Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics* 2014; 8: 67-81.
- [253] De Benedetti F1, Brunner HI, Ruperto N, et al.; PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2385-95.
- [254] Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, et al. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2012; 39(6): 1294-5.
- [255] Hirano T, Ohguro N, Hohki S, et al. A case of Behçet's disease treated with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012; 22(2): 298-302.
- [256] Wendling D, Dernis E, Prati C, et al. Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2284.
- [257] Sato T, Minakuchi S, Mochizuki M, et al. Acute anterior uveitis after discontinuation of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 187-90.
- [258] Wuest, S.C.; Edwan, J.H.; Martin, J.F.; Han, S.; Perry, J.S.; Cartagena, C.M.; Matsuura, E.; Maric, D.; Waldmann T.A.; Bielekova, B. A role for interleukin-2 trans-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy. *Nat. Med* 2011, 17, 604–609.

- [259] Kosmaczewska, A. Low-dose interleukin-2 therapy: A driver of an imbalance between immune tolerance and autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 18574–18592.
- [260] Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, et al. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun* 2008 Sep;31(2):91e7. PubMed PMID: 18571896. Pubmed Central PMCID: 2742388.
- [261] Nussenblatt RB, Peterson JS, Foster CS, et al. Initial evaluation of subcutaneous daclizumab treatments for noninfectious uveitis: a multicenter noncomparative interventional case series. *Ophthalmology* 2005 May;112(5):764e70. PubMed PMID: 15878055.
- [262] Faia LJ, Wroblewski KJ, Yeh S, et al. Dermatologic Manifestations of Daclizumab for Ocular Inflammatory Disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4725.
- [263] Barry RJ, Nguyen QD, Lee RW, et al. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol* 2014 Sep 22; 8: 1891-911.
- [264] Kötter I, Gunaydin I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 2004; 33(5): 320-35.
- [265] Deuter C, Stubiger N, Zierhut M. Interferon-alpha therapy in noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol* 2012; 51: 90-7. 265

- [266] Mesquida M, Molins B, Llorenc V, et al. Current and future treatments for Behcet's uveitis: road to remission. *Int Ophthalmol* 2014; 34(2): 365-81.
- [267] Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1692-5.
- [268] Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423- 31.
- [269] Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1254-7.
- [270] Cirino AC, Mathura JR Jr, Jampol LM. Resolution of activity (choroiditis and choroidal neovascularization) of chronic recurrent punctate inner choroidopathy after treatment with interferon B-1A. *Retina* 2006; 26: 1091-2.
- [271] Miserocchi, E.; Modorati, G. Rituximab for noninfectious uveitis. *Dev. Ophthalmol.* 2012, 51, 98–109.
- [272] Sadreddini, S.; Noshad, H.; Molaeeefard, M.; Noshad, R. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod. Rheumatol.* 2008, 18, 306–308.

- [273] 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). *Rheumatology* 2011, 50, 1390–1394.
- [274] Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology* 2011; 50: 1390-4.
- [275] Tappeiner C, Heinz C, Specker C, Heilighenhaus A: Rituximab as a treatment option for refractory endogenous anterior uveitis. *Ophthalmic Res* 2007; 39:184–186.
- [276] Dick A, Meyer P, James T, et al. Campath-1H therapy in refractory ocular inflammatory diseases. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:107–109.
- [277] D’Ambrosio, E.; Tortorella, P.; Iannetti, L. Management of uveitis-related choroidal neovascularization: From the pathogenesis to the therapy. *J. Ophthalmol.* 2014, 450428, 1–6.
- [278] Balaskas, K.; Rehman S.U.; D’Souza, Y. Long-term ranibizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to serpiginous choroiditis. *Can. J. Ophthalmol.* 2012, 47, e15–e17.
- [279] Hernández-Martínez, P.; Dolz-Marco, R.; Alonso-Plasencia, M.; Abreu-Gonzalez, R. Aflibercept for inflammatory choroidal neovascularization with persistent fluid on intravitreal ranibizumab therapy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014, 252, 1337–1339.
- [280] Sancho-Tello, M.; Johnsen-Soriano, S.; Muriach, M.; Bosch-Morell, F.; Díaz-Llopis, M.; Palacios-Pozo, E.; Navea, A.; Romero, F.J. Transient bevacizumab (avastin)-induced alterations in rat eyes. *Ophthalmic Res.* 2009, 41, 28–35.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 179

سنة : 2017

العلاجات البيولوجية في معالجة التهابات العنيفة الحادة: استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: لبنى القيسومي

المزودة في 24 نونبر 1989 بمولان (فرنسا)

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهابات العنيفة الحادة – الأدوية القامعة للمناعة – العلاجات البيولوجية –
مضادات $TNF-\alpha$ – مضادات الانترلوكين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة و مشرفة

أعضاء

السيدة: وفاء الشرقاوي اتركي

أستاذة في طب العيون

السيدة: سميرة تشفوتي

أستاذة في طب العيون

السيدة: منى معمر

أستاذة في الطب الباطني

السيد: يحيى بنسودة

أستاذ في علم الصيدلة