UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019 2019 TOU3 1609

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thomas SALES de GAUZY

le 07 Octobre 2019

EFFET DES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS ET IMMUNOMODULATEURS SUR LA FREQUENCE DE RECIDIVE DES UVEITES ASSOCIEES A LA SCLEROSE EN PLAQUES

Directeur de thèse : Dr Damien BIOTTI

JURY

Monsieur le Professeur François MALECAZE	Président
Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent SOLER	Assesseur
Madame le Docteur Priscille OLLE	Assesseur
Monsieur le Docteur Damien BIOTTI	Suppléant
Monsieur le Professeur Bahram BODAGHI	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III

au 1er septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

DECEMBRE 2018

Remerciements

A mon Maître,

Monsieur le Professeur François MALECAZE

Professeur des Universités Praticien Hospitalier en Ophtalmologie,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir initié à la chirurgie réfractive et aux pathologies cornéennes.

Votre dynamisme et votre savoir de renommée mondiale forcent l'admiration.

Merci de m'avoir toujours conseillé et soutenu dans mon projet professionnel.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE

Professeur des Universités Praticien Hospitalier en ophtalmologie

Merci de m'avoir enseigné une partie de vos grandes connaissances en médecine et en chirurgie depuis mon premier semestre. Je suis profondément reconnaissant de la disponibilité que vous m'avez accordé tout au long de ma formation.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Vincent SOLER

Professeur des Universités Praticien Hospitalier en Ophtalmologie,

Merci de m'avoir initié à la chirurgie vitréo-rétinienne et aux pathologies rétiniennes. Votre sens de la pédagogie et votre savoir-être professionnel sont un exemple pour moi. Vous m'avez guidé et formé depuis mes débuts en « rétine » et je vous en suis très reconnaissant. J'espère pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

Que ce travail soit l'expression de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Priscille OLLE,

Praticien Hospitalier en Ophtalmologie,

Je vous remercie d’avoir accepté de siéger à ce jury de thèse. Votre expertise dans le sujet est un atout essentiel pour son évaluation. Merci de m’avoir transmis votre enthousiasme pour l’inflammation oculaire et pour la bienveillance que vous m’accordez.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Damien BIOTTI,

Praticien Hospitalier en Neurologie,

Merci de m'avoir encadré avec patience et disponibilité au cours de cette thèse. Votre rigueur et vos conseils pertinents sont une aide précieuse.

Que ce travail soit l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bahram BODAGHI,

Professeur des Universités Praticien Hospitalier en Ophtalmologie,

Vous me faites le grand honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci de m'avoir accepté en stage d'inter CHU et de m'avoir fait confiance. Les 6 mois passés à vos côtés ont surpassé mes attentes et ont conforté ma volonté de me spécialiser dans l'inflammation oculaire. Apprendre à vos côtés est un privilège.

Merci d'avoir toujours été à mon écoute et pour votre humanité.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

A ma famille,

A mes parents,

Qui m'ont toujours soutenu et guidé dans mon parcours. Merci pour tout l'amour que vous me donnez.

A Mamie,

Merci pour l'amour inconditionnel que tu me donnes.

A mes cousins,

Qui sont finalement comme mes frères et sœurs à mes yeux.

A Jérôme,

Merci pour tous tes précieux conseils depuis le début de mon parcours. Merci de m'avoir permis de venir avec toi à Saigon et y faire mes premiers pas au bloc.

A Marie-Pascale,

Merci de toujours avoir été présente depuis ma naissance.

A Constance,

Dont je suis si fier.

Aux seniors et équipes paramédicales,

A l'équipe de rétine du CHU de Toulouse,

Qui m'a tant appris et su me former. Merci particulièrement au Docteur Véronique Pagot-Mathis qui m'a toujours soutenu dans mon parcours et donné de précieux conseils (« se répéter la chirurgie avant comme un pilote de formule 1 se visualise le parcours avant »). Merci pour tout.

A l'équipe de cornée du CHU de Toulouse,

Qui m'a vu débuter en ophtalmologie, m'a appris à être plus autonome et me retrouve à la fin de mon internat, merci.

A l'équipe de la Pitié-Salpêtrière,

Qui m'a permis de m'épanouir en inflammation oculaire mais aussi en neuro-ophtalmologie. Merci particulièrement au Professeur Touitou qui m'a tant appris et au Docteur Fardeau pour sa disponibilité de toute heure.

A l'équipe d'ophtalmologie du CH de Tarbes,

Merci pour votre gentillesse et votre accueil sympathique. Merci particulièrement au Docteur Stéphane Jaulerry pour sa bienveillance envers moi. A chaque opération j'entends toujours dans un coin de ma tête « reste au centre, relâche les épaules ». J'ai été très honoré d'avoir pu être son interne.

A l'équipe de diabétologie et de neurochirurgie,

A mes co internes qui sont devenus mes chefs,

Merci à tous pour votre patience et votre formation dans la bonne humeur dont vous avez fait preuve envers moi. Merci particulièrement au Dr Fanny Varenne qui a recueilli les données au CHU de Nîmes et pour ses conseils pertinents dans la réalisation de cette étude. Merci au Dr Kevin Pierné qui dès jeune interne m'a fait partager son expérience et m'a soutenu sans hésitation ; en outre son amitié sincère m'est très précieuse, merci pour tout.

A mes co internes, de promo et plus jeunes,

Aux Toulousains qui m'ont permis de travailler dans la bonne humeur. Plus particulièrement à Saleh et Alex avec qui j'ai le sentiment d'avoir « grandi » durant ces cinq années et à Lucie et Gisèle dont le soutien et l'entraide durant cette dernière année avec les révisions, les fous rires, les doutes personnels et les « notching » ont été si importants pour moi.

A « l'équipe de choc » de la Pitié, merci d'avoir su m'accepter malgré mon accent toulousain et mon obstination à vouloir montrer mon fond d'œil aux externes. Travailler avec des amis est une chance, merci pour ces bons moments entre staff chir' « RAS », vidéos, muffins au relais H, ménag', félicita, concert…et bientôt neoness les fratés !

A Saloua Charni merci pour ton aide dans les statistiques pour la réalisation de cette étude

A mes amis,

A mon ami de toujours Ghislain,

Avec qui j'ai grandi, voyagé, pleuré, rigolé. Avoir un tel ami est une chance. Merci pour tout.

A Sylvie,

Merci pour ton soutien inconditionnel depuis qu'on se connaît.

A Laurent,

Avec qui j'ai le sentiment d'avoir survécu à tout : MAM à 5500m, perte de papiers de voiture et planche de surf cassée au Costa Rica, chute à moto, sans logement au Laos. Merci d'être un ami « scandaleux ».

A mes amis carabins Hélène, Amazigh, Emma, Anne-Sophie et Mathilde,

Entre soirées, révisions, voyages, session vidéo, thèses, mariages, votre amitié est précieuse. Merci d'être là pour moi.

Table des matières

I. LISTE DES ABREVIATIONS 12

II. INTRODUCTION 13

III. Matériel et Méthodes 14

1. Population étudiée 14

2. Données recueillies 15

2.1. Caractéristiques démographiques des patients 15

2.2. Caractéristiques de la SEP 15

2.3. Caractéristiques des uvéites 15

2.4. Traitements reçus 18

3. Critère de jugement principal 19

4. Critères de jugement secondaire 19

5. Analyse statistique 20

IV. RESULTATS 21

1. Caractéristiques de la population 21

1 .1 Caractéristiques démographiques 23

1.2. Caractéristiques de la SEP 25

1.3. Caractéristiques des uvéites 27

2. Traitements reçus 30

3. Critère de jugement principal : Taux annualisé d'épisodes d'uvéite 33

3.1. Comparaison entre les patients jamais traités pour la SEP et les patients ayant reçu au moins un traitement spécifiquement pour la SEP 33

3.2. Comparaison entre les périodes avant et pendant traitement de fond 33

4. Critères de jugement secondaires 37

4.1. Statut visuel en fin de traitement 37

4.2. Récidive d'uvéite 39

4.3. Œdème maculaire cystoïde 39

4.4. Traitements des uvéites 39

4.5. Tolérance 40

V. DISCUSSION 42

1. Caractéristiques des patients atteints d'uvéite associée à la sclérose en plaques 42

2. Traitement des uvéites associées à la SEP 44

VI. CONCLUSION : 50

VII. BIBLIOGRAPHIE 51

VIII. ANNEXE 54
IX. ABSTRACT 61

I. LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

Anti-TNF alpha : anti-tumor necrosis factor

BOC : bande oligo clonale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CP : cyclophosphamide

DIS : dissémination spatiale

DIT : dissémination temporelle

DMF : diméthyl-fumarate

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EI : effet indésirable

ET : ecart type

FAME : Fingolimod associated macular edema

GA : acétate de glatiramère

INF β : interféron béta

IRM : imagerie par résonnance magnétique

IS : immunosuppresseur

LogMAR Logarithme décimal de l'angle de résolution minimum

MMF : mycophénolate mofétil

NORB : neuropathie optique rétro bulbaire

NT : non traités

OMC : œdème maculaire cystoïde

P : valeur-p

PPR : panphotocoagulation

SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP : sclérose en plaques

SUN : Standardisation of Uveitis Nomenclature

II. INTRODUCTION

Bien que rare, l'association entre la sclérose en plaques (SEP) et l'uvéite est bien reconnue avec une prévalence variant de 0,4% à 12% selon les études [1]. En effet il a été démontré que les patients atteints de SEP présentaient un risque plus élevé d'uvéite. Ainsi environ 1% des uvéites sont dues à la SEP et 1% à 12% des patients atteints de SEP vont développer une uvéite [2]**.** Cette association indique que les deux entités partageraient des mécanismes physiopathologiques communs et que, par conséquent, les deux maladies pourraient répondre au même traitement [3]. Cependant il n'y a pas de recommandations claires sur la prise en charge des uvéites associées à la SEP.

La SEP est une maladie inflammatoire de la substance blanche du système nerveux central d'étiologie indéterminée. Son diagnostic repose sur des critères radio-cliniques de dissémination temporo-spatiale de McDonald. Plusieurs traitements sont disponibles avec des molécules de première et de deuxième ligne comprenant des immunomodulateurs avec les interferon β (INF β), l'acétate de glatiramère, le diméthyl-fumarate et des bio thérapies par anticorps monoclonaux avec le natalizumab, les anti-CD-20 comme le rituximab ou encore des immunosuppresseurs de type fingolimod, tériflunomide, cyclophosphamide ou mitoxantrone [4].

Au cours de l'uvéite associée à la sclérose en plaques, le pronostic visuel est le plus souvent favorable avec une acuité visuelle qui fluctue peu dans le temps et le recours à un traitement n'est pas systématique. Il s'agit le plus souvent d'une uvéite intermédiaire, bilatérale et chronique. Des complications sont possibles tel que l'œdème maculaire cystoïde et une vascularite des gros troncs ou occlusive nécessitant alors un traitement plus agressif [5].

L'algorithme de traitement de ces uvéites répond au schéma habituel en utilisant une corticothérapie locale, péri oculaire ou générale en fonction de la localisation et de la sévérité de l'uvéite. En cas d'atteinte sévère ne permettant pas un sevrage suffisant de la corticothérapie un traitement d'épargne cortisonique est alors nécessaire (Annexe 1) [6].

Peu d'études ont cependant évalué l'efficacité des immunosuppresseurs conventionnels dans ces cas-là. Ainsi, une seule étude rétrospective sur 15 patients

est en faveur d'une efficacité du mycofénolate mofétil (MMF) [7] et une étude sur 19 patients a montré l'infériorité du méthotrexate par rapport à l'interféron β [8].

Les traitements de la SEP ont aussi été peu étudiés dans leur impact sur les uvéites associées à la SEP. Les données de la littérature sont contradictoires pour l'interféron β avec 3 études en faveur d'une amélioration [8–10], une autre en sa défaveur [5]. Concernant les anticorps monoclonaux, le natalizumab a montré des résultats convaincants lors de case report [11] mais n'a pas encore été évalué dans une étude spécifiquement dédiée. Les autres immunosuppresseurs et immunomodulateurs n'ont pas été évalués dans cette indication spécifique. De manière globale, en 2016, Jouve *et al* [5] n'a pas trouvé de différence dans la sévérité ni dans le nombre de récidive si les patients étaient traités par les traitements de fond de la SEP ou non. Cependant, un seul patient était traité par natalizumab et aucun par diméthyl-fumarate, tériflunomide ou anti-CD20. Or, le nombre de patients traités pour la SEP est en augmentation, notamment avec ces dernières options thérapeutiques plus récentes [12,13].

Le but de cette étude est donc d'évaluer l'impact des traitements de fond de la SEP et des immunosuppresseurs conventionnels sur la survenue et l'évolution des uvéites chez les patients atteints d'uvéites associées à la SEP. Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques démographiques, de la SEP, des uvéites et leur prise en charge dans cette population.

III. Matériel et Méthodes

1. Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle, bicentrique au CHU de Toulouse (France) et au CHU de Nîmes (France) en conformité avec la méthodologie de référence MR-004 définie par le CNIL.

Les données ont été recueillies via les dossiers des patients et les logiciels ORBIS® (Agfa Healthcare) et SOFTALMO® (Corilus, Belgique) pour les données ophtalmologiques et EDMUS® (the European Database for Multiple Sclerosis, system 5.7.1, France) pour les données neurologiques.

Nous avons inclus les patients ayant présenté une uvéite et répondant aux critères diagnostiques de SEP, basés sur les résultats cliniques et sur les IRM selon les critères révisés de McDonald de 2017 [14] (Annexe 2) entre 1980 et Mai 2019 sur la base de données des patients du CHU de Toulouse (France) et du CHU de Nîmes (France). La décision de traiter la SEP était prise par le neurologue.

Pour chaque patient les autres causes d'uvéites ont été écartées après évaluation des antécédents, de l'examen clinique, d'un scanner ou d'une radiographie thoracique, et d'analyses de laboratoire.

Nous avons exclu les patients présentant une autre cause d'uvéite et les patients dont le suivi sous traitement était inférieur à 12 mois

Nous avons divisé les patients en 2 groupes : n'ayant jamais été traités et ayant reçu au moins un traitement spécifiquement pour la SEP.

2. Données recueillies

2.1. Caractéristiques démographiques des patients

Nous avons relevé les caractéristiques des patients : âge, sexe ; l'origine ethnique ; antécédents médicaux ; l'âge de début des premiers symptômes neurologique, du diagnostic d'uvéite et du diagnostic de SEP.

2.2. Caractéristiques de la SEP

Nous avons relevé pour chaque patient le type de SEP : rémittente récurrente (SEP-RR), primairement progressive ou secondairement progressive (Annexe 2), le nombre de poussée de SEP ; handicap causé par la SEP évalué par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Annexe 3) ;

2.3. Caractéristiques des uvéites

Chaque uvéite a été classée selon les critères du groupe d'étude international sur l'uvéite SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) (Annexe 4) [15].

Une nouvelle poussée de l'uvéite était définie par une augmentation ≥ 2 échelons de l'inflammation (chambre antérieure ou flou vitréen) ou par un passage du

grade 3+ à 4+ selon la classification du SUN ou lorsque cette donnée manquait par la conclusion de l'observation de l'ophtalmologiste.

L'uvéite était traitée par corticothérapie topique et/ou systémique selon la sévérité et l'atteinte anatomique. En cas de corticodépendance supérieure à 7,5mg par jour ou de corticorésistance, des immunosuppresseurs conventionnels étaient rajoutés dans le but d'une épargne cortisonique selon les recommandations (annexe 1).

La meilleure acuité visuelle corrigée a été comparée entre le début et la fin du suivi (échelle de Monoyer reconvertie en Logarithme décimal de l'angle de résolution minimum (LogMAR)).

L'uvéite sévère était définie par une meilleure acuité visuelle corrigée <20/40 en utilisant l'échelle de Snellen (soit LogMAR +3,0), la présence d'un œdème maculaire cystoïde ou la nécessité d'utilisation de corticostéroïdes par voie intraveineuse ou des médicaments immunosuppresseurs pour contrôler l'inflammation intraoculaire.

L'uvéite chronique a été définie comme une uvéite persistante avec rechute dans les 3 mois après arrêt du traitement et/ou nécessitant des corticostéroïdes oraux au long cours (≥ 3 mois) et / ou avec un œdème maculaire persistant.

Le statut visuel au début et à la fin de chaque période de traitement a été relevé en fonction des définitions du tableau 1 [16].

Nous avons recueilli pour chaque patient le nombre d'épisodes d'uvéite.

Tableau 1 : Définition des catégories de statut visuel

Catégorie	Définition
Inflammation contrôlée	Guérison+ rémission complète +naïf + rémission partielle
Aucune inflammation	Guérison+ rémission complète +naïf
Naïf	Jamais déclaré d'uvéite
Guérison	Rémission complète > 5 ans Après arrêt d'un traitement cortisonique et/ou autre immunosuppresseur et /ou autre immunomodulateur
Rémission complète	Aucun signe inflammatoire intraoculaire : • Pas d'inflammation de CA : Pas de iritis, iridocyclites, cyclites antérieures • Pas d'inflammation du vitré : Pas de pars planites, cyclites postérieures, hyalites • Pas d'inflammation postérieure : Pas d'œdème papillaire, pas de vascularite, pas de foyer. • Pas d'œdème maculaire Après 3 mois d'arrêt d'un traitement cortisonique et/ou autre immunosuppresseur et /ou autre immunomodulateur à visée ophtalmologique
Rémission partielle ou Quiescence	Acuité visuelle stabilisée (< 1 ligne perdue) Pas d'œdème maculaire Pas de vascularite active occlusive ET une des deux conditions : • Soit uvéite quiescente : aucun signe inflammatoire intraoculaire sous traitement cortisonique local, intra vitréen, ou systémique < 7,5 mg/jour ou autre traitement immunosuppresseur à visée oculaire • Soit persistance d'une inflammation chronique acceptable : o Hyalite minime à modérée o Capillarite minime à modérée non occlusive
Détérioration	Détérioration clinique qui ne correspond à aucune autre catégorie

CA : Chambre antérieure

2.4. Traitements reçus

Nous avons recueilli les traitements de fond reçus pour chaque patient. Compte tenu du faible effectif de patients à prévoir, nous avons regroupé les traitements en 3 groupes (Tableau 2) :

Groupe 1 : Traitement de première ligne de la SEP ;

Groupe 2 : Traitement de deuxième ligne de la SEP ;

Groupe 3 : Traitements immunosuppresseurs conventionnels (hors AMM pour le traitement de la SEP).

Chaque groupe est constitué de traitement d'efficacité comparable pour la SEP [12,13,17].

Tableau 2 : Groupe de traitement

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Interféron β Acétate de glatiramère Dimethyl-fumarate Teriflunomide	Natalizumab Rituximab	Azathioprine Mycophénolate Mofétil Méthotrexate Cyclophosphamide

Nous avons analysé le fingolimod indépendamment compte tenu du fait qu'il est déconseillé chez les patients avec un antécédent d'uvéite à cause du risque d'apparition d'œdème maculaire significativement augmenté (fingolimod-associated macular edema (FAME)) [18].

Pour chaque groupe de traitement nous avons relevé l'indication, la durée de suivi avant et pendant le traitement.

La tolérance des traitements a été évaluée en recueillant le taux d'effets indésirables et le taux d'arrêt du traitement à cause d'un effet indésirable.

3. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux annualisé d'épisodes d'uvéite. Compte tenu du fait que la période de suivi avant et pendant traitement est différente pour chaque patient, nous avons unifié l'échelle de mesure afin d'obtenir des périodes comparables :

Taux annualisé d'épisodes d'uvéite = nombre d'épisodes d'uvéite / années de suivi.

Nous avons comparé le taux annualisé d'épisode d'uvéites entre le groupe jamais traité pour la SEP et le groupe ayant déjà reçu un traitement spécifiquement pour la SEP à partir du premier épisode d'uvéite jusqu'à la fin du suivi.

Afin d'évaluer quel groupe de traitement est le plus susceptible d'influencer ce résultat, nous avons évalué si ce taux annualisé évoluait plus dans un groupe de traitement qu'un autre. Dans chaque groupe de traitement, nous avons comparé le taux annualisé d'épisodes d'uvéite sous traitement versus avant traitement.

4. Critères de jugement secondaire

Nous avons étudié les caractéristiques démographiques, de la SEP et de l'uvéite, relevé le taux d'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, le taux de patients en rémission ou en détérioration à la fin du suivi, le taux de complications oculaires et l'acuité visuelle initiale et finale dans notre population en les comparant entre les groupes jamais traités versus ayant reçu un traitement spécifique de la SEP.

Pour chaque patient nous avons également comparé le statut visuel entre détérioration et inflammation contrôlée, au début (statut initial) et à la fin (statut final) de chaque période de traitement ; le taux d'œdème maculaire cystoïde, de prise de corticothérapie locale, systémique avant et pendant traitement ; et la tolérance des traitements.

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs ou pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec leur écart type (±ET).

La comparaison des taux annualisés d'épisodes d'uvéites entre les groupes jamais traités et ayant reçu un traitement spécifique de la SEP a été réalisé avec le test de de Mann-Whitney.

La comparaison des taux annualisés d'épisodes d'uvéites avant et pendant traitement a été réalisée avec le test de Wilcoxon pour échantillons appariés (chaque patient était son propre témoin).

Pour l'analyse de l'évolution du statut visuel, nous avons comparé le statut initial et le statut final pour chaque période de traitement en utilisant le test de McNemar pour variables catégorielles appariées.

Pour les données qualitatives, la recherche d'association avec les facteurs d'intérêt a été réalisée par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher selon les conditions de validité.

Une valeur $p<0,05$ était considérée comme significative.

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 11.2® (StataCorp, Texas).

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

Nous avons identifié 47 patients éligibles répondant aux critères de SEP et d'uvéites. Cependant, nous avons exclu trois patients : un patient avait un diagnostic de rétinochoroïdite de Birdshot associée, un patient avait un diagnostic de maladie de Behçet associée et enfin un troisième patient avait déclaré la sclérose en plaques sous Anti-TNF alpha instauré dans le cadre d'une rectocolite hémorragique.

Nous avons donc inclus un total de 78 yeux de 44 patients (38 patients du CHU de Toulouse et 6 patients du CHU de Nîmes, 26 femmes et 18 hommes).

Neuf patients n'avaient jamais été traités pour la SEP et 35 patients avait déjà reçu un traitement de fond de la SEP (Figure 1).

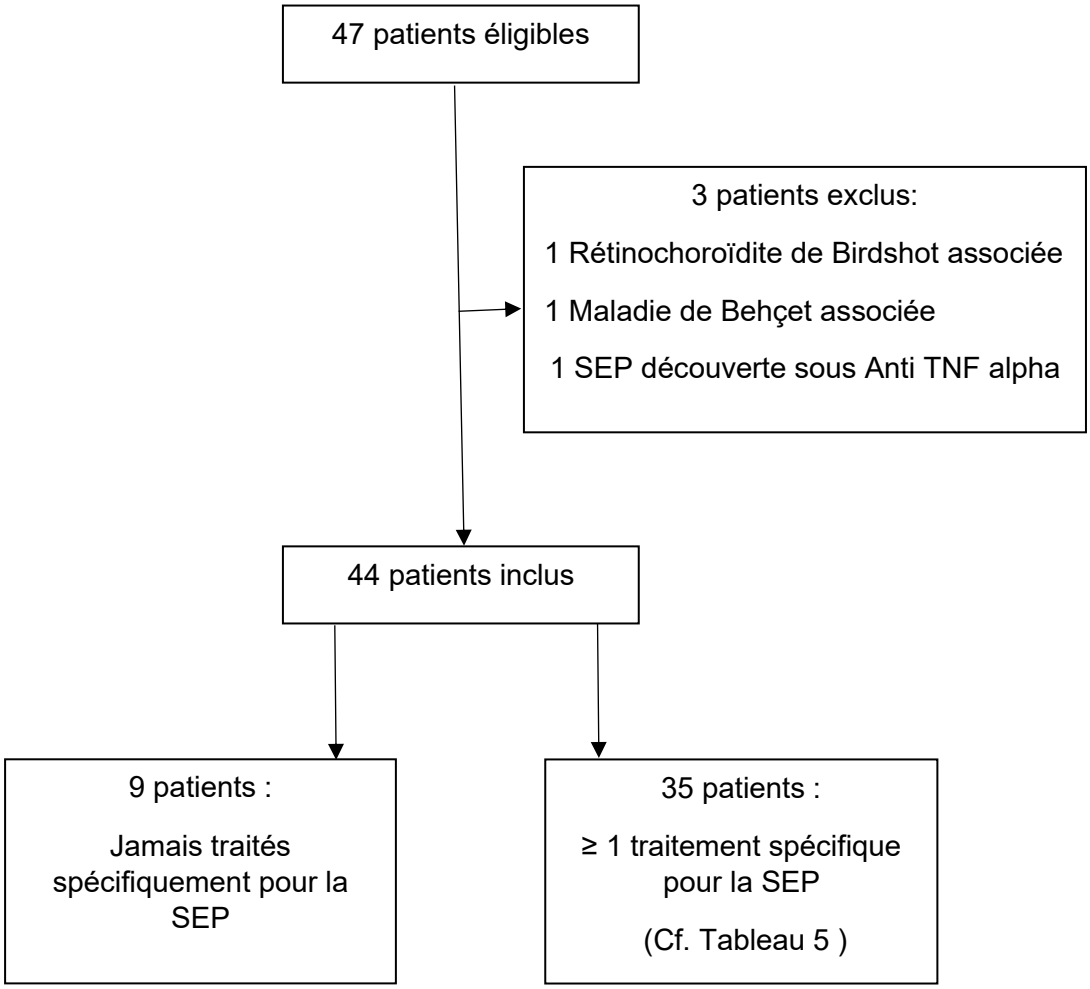


Figure 1 : Diagramme de flux de la population étudiée. SEP : sclérose en plaques

1 .1 Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables dans les deux groupes (Tableau 3).

L'âge moyen (moyenne, ± écart type) était de 46,0 ± 13,02 ans (extrêmes : 21–72 ans). Le suivi moyen était de 10,67 ±9,73 ans. Six patients (14%) avaient des antécédents familiaux de SEP et 7 patients (14%) avaient des comorbidités auto-immunes (AIC).

L'âge moyen au début des symptômes neurologiques était de 32,7 ± 13,1 ans (extrêmes : 14,9-62,8 ans). L'âge moyen au début de l'uvéite était de 34,7 ± 14,8 ans (extrêmes : 8-69 ans). L'âge moyen de diagnostic de SEP était de 39,0 ± 13,1 ans (extrêmes : 16-69 ans).

En moyenne l'uvéite est survenue 2,7 ans (médiane : 0,21) après le premier symptôme neurologique et 1,4 ans (médiane : 1,16) avant le diagnostic de SEP.

Des symptômes neurologiques sont survenus en moyenne 11,77 ans (0,25 - 40 ans) avant l'apparition de l'uvéite chez 21 patients (48%). Inversement, l'uvéite était survenue 8,06 ans (0,08 – 25 ans) avant les symptômes neurologiques chez 18 patients (41%).

L'uvéite est apparue la même année que le diagnostic de SEP et que le premier symptôme neurologique rapporté respectivement chez 10 patients (23%) et 9 patients (20%) (Figures 2 et 3).

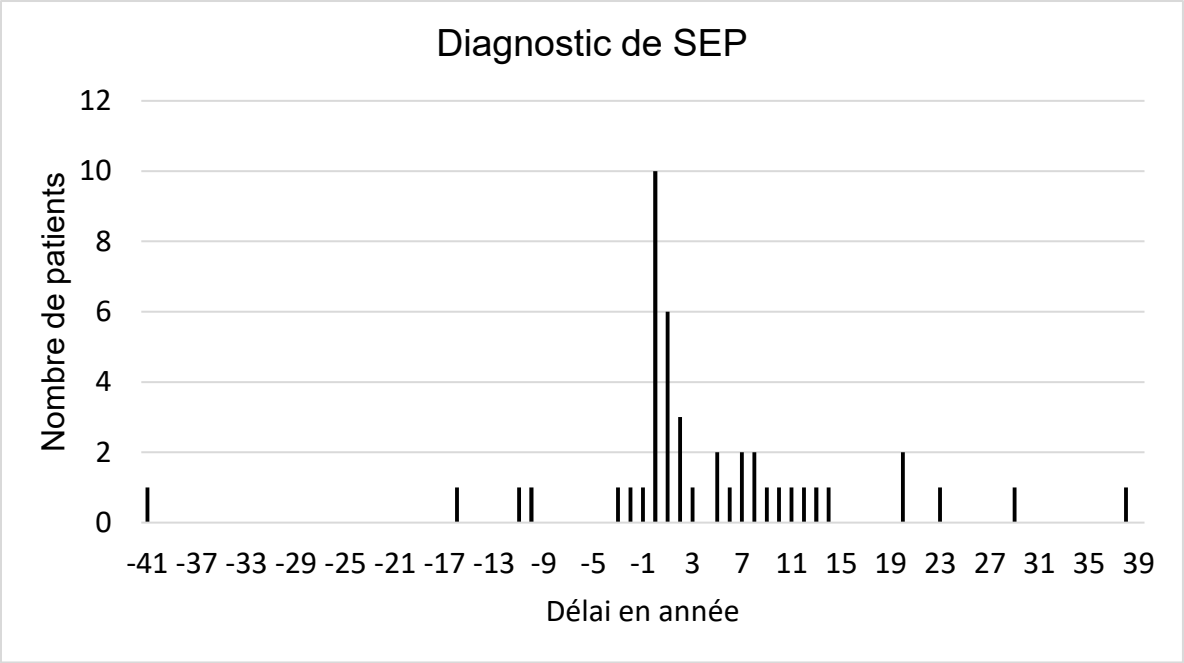


Figure 2 : Nombre de patients par délai d'apparition du diagnostic de la SEP par rapport à la première uvéite en années. An 0 : diagnostic de la première uvéite.

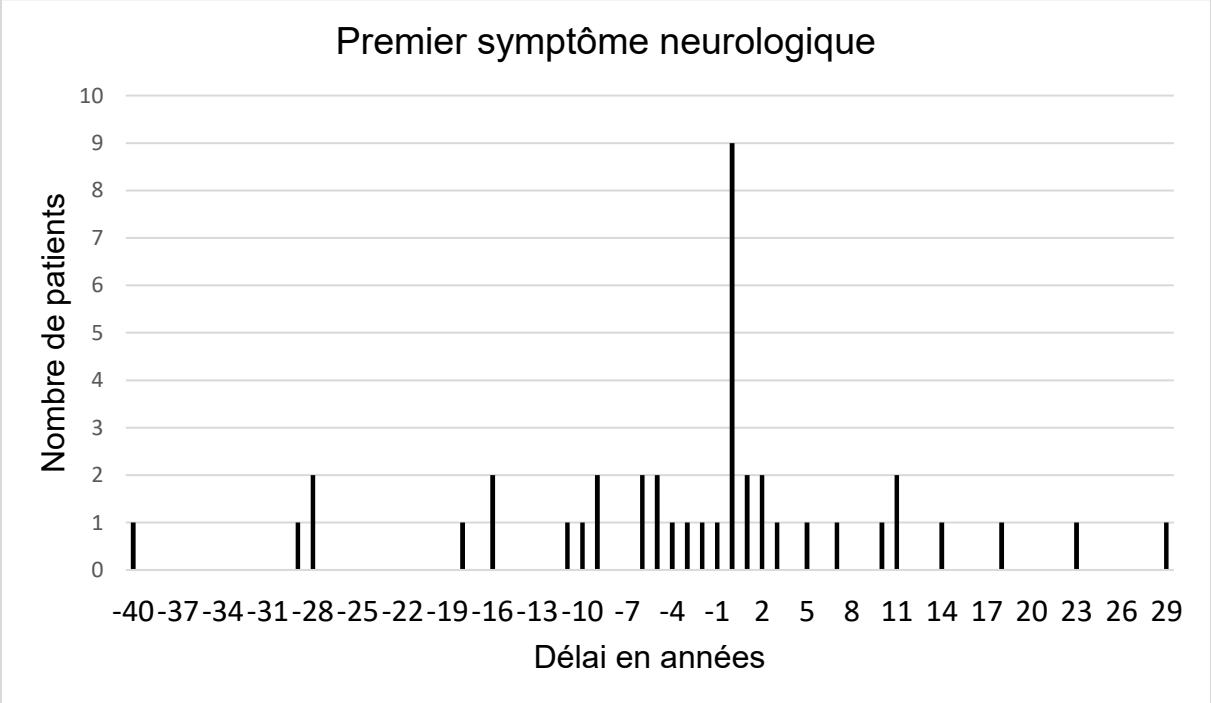


Figure 3 : Nombre de patients par délai d'apparition du premier symptôme neurologique par rapport à la première uvéite en années. An 0 : diagnostic de la première uvéite.

1.2. Caractéristiques de la SEP

Le nombre de poussées de SEP était en moyenne de 3,85 (extrêmes : 1-18). La moyenne du score EDSS était de 1,1 au moment de la première uvéite ; il n'était connu que pour 1 seul patient dans le groupe non traité pour la SEP et était de 0, pour le groupe traité il était en moyenne de 1,17±2,30. Le score EDSS le plus élevé pour chaque patient était en moyenne de 3,1±2,5. Trente-neuf patients (89%) présentaient une forme rémittente-récurrente de la SEP ; 4 patients (4%) présentaient une forme secondairement progressive et 1 patient (2%) avait une forme primitive progressive (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et de la sclérose en plaques de la population étudiée.

	Non traites (*n* = 9)	Traites (*n*= 35)	Total (*n* =44)	Valeur *p*
Age (années) (moyenne ± ET)	42,8 ± 11,58	48,1 ± 13,4	46 ± 13,02	0,41
Sexe (*n*, %)				
Homme	2(22)	16(46)	18 (41)	0,27
Femme	7 (78)	19(54)	26 (59)	0,27
Origine ethnique (*n*, %)				
Européen	8 (90)	29 (83)	37(84)	1,00
Afrique du Nord	1 (1)	6(17)	7(16)	1,00
Age (années) (moyenne ± ET)				
Au diagnostic de SEP	41,4 ± 12,1	39,6 ± 13,5	39,0 ± 13,1	0,41
Au diagnostic d'uvéite	31,3 ± 10,9	36,3 ± 15,7	34,7 ± 14,8	0,57
Au symptôme neurologique	32,0 ± 13,4	32,8 ± 13,1	32,7 ± 13,1	0,82
CAI avant le diagnostic (*n*, %)	0 (0)	7(20)	7(16)	0,31
SEP				
Poussées de SEP (moyenne ±ET)	2 ± 1	4,2 ± 4,4	3,8 ± 4,1	0,30
EDSS score (moyenne ±ET)	0	3,3 ±2,5	3,1 ± 2,5	0,03
Antécédent de NORB (*n*, %)	3 (33)	17 (49)	20 (45)	0,48
Rémittente-récurrente (*n*, %)	9 (100)	30 (85)	39 (89)	0,57
Antécédent familial de SEP (*n*, %)	02 (22)	04 (11)	06 (14)	0,59
Meilleure AVC (moyenne ±ET)				
Œil droit	0,01 (0,03)	0,26 (0,63)	0,26 (0,58)	0,08
Œil gauche	0,07 (0,14)	0,16(0,41)	0,14 (0,38)	0,74

SEP : Sclérose en plaques ; EDSS, Expanded Disability Severity Scale; CAI : Comorbidités auto immunes ; AVC : Acuité visuelle corrigée ; NORB : Nérite optique rétro-bulbaire ET : Ecart-Type ; *n*,% : Nombre de patient (pourcentage).

1.3. Caractéristiques des uvéites

Les caractéristiques de l'uvéite étaient comparables entre les patients jamais traités et ceux traités au moins une fois spécifiquement pour la SEP (Tableau 4).

L'uvéite était chronique chez 30 des 44 patients (68%). Le taux de récidive était en moyenne de 2,52 (0-11). L'uvéite était bilatérale chez la plupart des patients (77%). Le taux d'uvéite sévère était de 50%.

Le type le plus courant d'uvéite était l'uvéite intermédiaire (80%). Des périphlébites rétiniennes ont été observées chez 28 des 44 patients (64%) ; des lésions en banquise étaient présentes chez deux patients (2%) ; et des œufs de fourmis chez 19 patients (43%).

Une uvéite postérieure a été observée chez 26 des 44 patients (59%). On retrouvait des œdèmes maculaires (30%), membranes épirétiniennes (27%) et œdèmes papillaires (36%).

Enfin, l'uvéite antérieure isolée était rare et n'a été observée que chez un seul patient (2%). Une atteinte antérieure était présente chez 25 patients (57%). L'uvéite était granulomateuse dans 30% des cas avec possibilité de synéchies postérieures (20%) et d'hypertonie oculaire (14%).

Douze patients ont présenté une cataracte dont 9 ont été opérés. Quatre patients ont développé un glaucome dont 3 patients ont bénéficié d'une chirurgie filtrante.

Sur les 28 patients présentant une vascularite rétinienne, 3 ont présenté une vascularite occlusive avant tout traitement de fond et ont bénéficié d'une panphotocoagulation rétinienne (PPR) au laser Argon. Un seul patient a développé une néovascularisation pré-rétinienne qui a bien évolué après la PPR et la reprise d'une corticothérapie orale

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives sur l'utilisation de la corticothérapie entre les patients jamais traités et ceux ayant reçu au moins un traitement spécifique de la SEP (p=1,00). La corticothérapie était nécessaire chez 25 (80%) patients. Elle était principalement utilisée de manière locale pour 32 (73%)

patients, puis par voie systémique orale chez 20 patients (57%). Neuf (20%) patients ont bénéficié d'une corticothérapie par voie intraveineuse.

Six (14%) patients ont reçu une injection périe ou intraoculaire, parmi lesquels une patiente a présenté une cataracte induite nécessitant une chirurgie par phakoémulsification, une patiente a développé un glaucome sévère nécessitant une chirurgie filtrante et une patiente a développé une hypertonie oculaire bien contrôlée par hypotonisants locaux.

Onze patients (25%) ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique seulement pour le traitement de l'uvéite. Huit patients ont reçu l'azathioprine, 2 le mycophénolate mofétil et 1 le méthotrexate puis l'azathioprine.

Quarante patients (91%) avaient une inflammation contrôlée à la fin du suivi sans différence entre les deux groupes (p= 0,18).

L'acuité visuelle est restée stable dans les 2 groupes, en moyenne de 0,20 à 0,23 (p=0,54). L'acuité visuelle finale était plus basse au début et à la fin du suivi chez les patients traités pour la SEP par rapport aux patients non traités (respectivement à la fin du suivi 0,28 et 0,025)

Tableau 4 : Caractéristiques des uvéites et stratégies thérapeutiques dans la population étudiée.

	Non traités (*n*=9)	Traités (*n*=35)	Total (*n*=44)	P value
Caractéristiques (*n*, %)				
UA isolée	0 (0)	1(3)	1(2)	1
UA	4(44)	21(60)	25(57)	1
Granulomateuse	2(22)	11(31)	13(30)	0,7
SIC	0(0)	9(26)	9(20)	0,17
HTO	1(11)	5(14)	6(14)	1
Uvéite intermédiaire	6(67)	29(83)	35(80)	0,36
Banquise	1(11)	1(3)	2(5)	0,37
Œufs de fourmis	6(67)	13(37)	19(43)	0,11
Hyalite	7(78)	30(83)	37(84)	0,62
Périphlébite	7(78)	21(60)	28(64)	0,45
Uvéite postérieure	7(78)	19(54)	26(59)	0,27
MER	2(22)	10(29)	12(27)	1
OMC	4(44)	9(26)	13(30)	0,41
Œdème papillaire	4(44)	12(34)	16(36)	0,7
Panuvéite	1(11)	12(34)	13(30)	0,24
Bilatérale	6(67)	28(80)	34(77)	1,00
Sévère	4(44)	18(51)	22(50)	1,00
Chronique	6(67)	24(69)	30(68)	1,00
Récidives (moy ± ET)				
Nombre de récidives	2,77 ± 2,99	3,13 ± 3,32	2,52 ± 3,12	0,14
Durée de suivi	9,53 ±8 ,81	11,84 ± 10,06	10,67 ± 9,73	0,49
Episodes d'uvéites par année	0,83 ± 0,78	0,57 ± 0,68	0,60 ± 0,71	0,05
Statut visuel final (*n*, %)				
Inflammation contrôlée	7 (78)	33 (94)	40 (91)	0,18
Détérioration	2 (22)	2 (6)	4 (9)	0,18
Evolution AV				
Au diagnostic (moy ±ET)	0,04 ± 0,11	0,26 ± 0,56	0,20 ± 0,49	0,08
A la fin du suivi (moy ±ET)	0,03 ± 0,20	0,29 ± 0,61	0,23 ± 0,54	0,01
Wilcoxon signed rank test	0,71	0,97	0,97	
Complications				
Cataracte	1(11)	11(31)	12(27)	0,41
Glaucome	1(11)	3(9)	4(9)	1,00
Ischémie rétinienne	1(11)	2(5)	3(6)	0,50
Néovascularisation	0 (0)	1(2)	1(2)	1,00
Traitement de l'uvéite				
Corticothérapie	7(78)	28(80)	25(80)	1,00
Locale	7(78)	25(71)	32(73)	1,00
Orale	5(56)	20(57)	25(57)	1,00
IV	1(11)	8(23)	9(20)	0,66
Périoculaire/intracoculaire	1(11)	5(14)	6(14)	1,00
IS	2(22)	9(26)	11(25)	1,00

UA : uvéite Antérieure SIC : synéchies irido-cristalliniennes HTO : hypertonie oculaire MER : membrane epirétinienne OMC :oedème maculaire cystoïde AV : acuité visuelle IV : intra veineux IS : immunosuppresseur ; moy ± ET : moyenne ±Ecart Type.

2. Traitements reçus

Vingt-quatre (54%), 17 (38%) et 14 (31%) patients ont reçu au moins un traitement respectivement du groupe 1, 2 et 3 (Tableau 5).

Les traitements du groupe 1 ont été prescrits à visée neurologique chez 23 patients (96%). Un patient a reçu le tériflunomide à visée oculaire (hors AMM (autorisation de mise sur le marché)) et neurologique.

Les traitements du groupe 2 ont été prescrits pour le traitement spécifique de la SEP pour tous les patients dont 4 (24 %) pour une forme progressive.

Les traitements du groupe 3 ont été prescrits à visée oculaire chez 8 patients (57 %) et chez 3 patients (21%) à visée oculaire et neurologique. Trois patients (21%) ont reçu du cyclosphosphamide à visée uniquement neurologique.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement concomitant par acétate de glatiramère et azathioprine.

La durée de suivi pendant traitement était de 2,07 ± 2,02 ans ; 2,92 ± 2,57 ans et 3,13 ± 5,02 ans respectivement pour le groupe 1, 2 et 3 sans différence significative (p = 0,23) (Tableau 6).

Tableau 5 : Effectif, séquences de traitement et durée moyenne de suivi en années pendant traitement des groupes 1, 2, 3 et des patients traités par fingolimod.

Traitement reçu	Nombre de patients	Durée de suivi (Moyenne ± ET)
Groupe 1		
Interféron β	6	2,13 ± 1,34
Acétate de glatiramère	2	2,50 ± 2,12
DMF	5	2,20 ± 2,10
Tériflunomide	5	1,98 ± 1,32
Interféron β, acétate de glatiramère	5	2,86 ± 3,31
Acétate de glatiramère, DMF	1	6,33 ± 0,00
Total	24	2,07 ± 2,02
Groupe 2		
Natalizumab	6	3,27 ± 3,15
Rituximab	7	2,62 ± 2,06
Natalizumab, Rituximab	4	6,20 ± 1,02
Total	17	2,92 ± 2,57
Groupe 3		
Azathioprine	5	2,63 ± 2,56
MMF	3	5,36 ± 9,50
CP	2	1,00 ± 0,00
MTX, CP, MMF, Azathioprine	1	5,25 ± 0,00
Azathioprine, MMF, MTX	1	6,00 ± 0,00
Azathioprine, MTX	1	1,33 ± 0,00
MTX, azathioprine	1	1,33 ± 0,00
Total	14	3,13 ± 5,02
Fingolimod	5	2,48±2,44

DMF : diméthyl-fumrarate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CP : cyclophosphamide ; MTX : méthotrexate ; ET : Ecart type

Tableau 6 : Indication thérapeutique, durée de suivi et taux d'épisodes d'uvéites par année, d'œdème maculaire cystoïde, de d'utilisation de la corticothérapie avant et pendant traitement dans les groupes 1, 2 et 3.

	Groupe 1 n=24	Groupe 2 n=17	Groupe 3 n=14
Indication (*n*, %)			
SEP	23 (96)	17 (100)	3 (21)
RR	23 (96)	13 (76)	2 (14)
SP/PP	0 (0)	4 (24)	1 (7)
Uvéite	0 (0)	0	8 (57)
SEP+uvéite	1 (4)	0	3 (21)
Durée de suivi (moy ± ET)			
Avant traitement	8,62 ± 10,28	7,91 ± 10,61	8,31 ± 10,72
Pendant traitement	2,07 ± 2,02	2,92 ± 2,57	3,13 ± 5,02
Exposition antérieure au traitement (*n*, %)			
Au groupe 1		6 (35)	3 (20)
Au groupe 3	5 (21)	2 (12)	
Au groupe 1 et 3		4 (24)	
Episodes d'uvéites par année (moy ± ET)			
Dernière année avant traitement	0,57± 0,72	0,31± 0,46	1,20± 1,16
Première année sous traitement	0,28± 0,63	0,12± 0,33	0,50± 0,79
Wilcoxon signed rank test	0,32	0,30	0,10
Récidive sous traitement			
Nombre de patient (*n*, %)	6 (25)	4(24)	7 (50)
Délais de première récidive (moy ± ET)	9,25 ± 9,08	24,50 ± 16,13	5,43 ± 5,02
OMC (*n*, %)			
Avant traitement	5 (21)	6 (35)	6 (43)
Pendant traitement	2 (8)	2 (12)	4 (29)
Corticothérapie (*n*, %)			
Avant traitement	14 (58)	9 (53)	11 (79)
Pendant traitement	7 (29)	2 (12)	11 (79)
Corticothérapie locale (*n*, %)			
Avant traitement	14 (58)	9 (53)	10 (71)
Pendant traitement	5 (21)	2 (12)	10 (71)
Corticothérapie systémique (*n*, %)			
Avant traitement	10 (42)	9 (53)	11 (79)
Pendant traitement	3 (13)	1 (6)	11 (79)

OMC : œdème maculaire cystoïde ; n, % : Nombre de patient (pourcentage) ; moy ± ET : moyenne ±Ecart type.

3. Critère de jugement principal : Taux annualisé d'épisodes d'uvéite

3.1. Comparaison entre les patients jamais traités pour la SEP et les patients ayant reçu au moins un traitement spécifiquement pour la SEP

Le taux annualisé d'épisodes d'uvéite était plus élevé chez les patients non traités spécifiquement pour la SEP comparativement à ceux qui ont reçu au moins un traitement (*p*= 0.0494) avec respectivement une moyenne de 0,91 ±0,73 et 0,57 ± 0,68. La durée de suivi était plus courte pour le groupe des patients non traités mais pas de manière significative (*p*= 0.494) avec respectivement un taux de 9,53 ±8,81 ans (extrême : 1,67 - 34,33) contre 11,84 ±10,06 ans (extrême : 1,00 - 38,25).

Le taux annualisé d'épisodes d'uvéite a diminué significativement de 1,04±1,58 à 0,13 ±0,31 respectivement pour les périodes avant et pendant traitement chez les patients ayant reçu un traitement spécifiquement pour la SEP (p = 0.003).

En outre, le taux annualisé d'épisodes d'uvéite pendant traitement était significativement plus bas que celui des patients jamais traités pour la SEP (*p*= 0,01).

3.2. Comparaison entre les périodes avant et pendant traitement de fond

3.2.1. Selon les groupes de traitement

Nous constatons une diminution du taux annualisé d'épisodes d'uvéite sous traitement de première ligne de la SEP (groupe 1) de 0,82±1,07 à 0,12±0,36 (*p*=0,0002) et de deuxième ligne (groupe 2) de 0,77±0,52 à 0,09±0,34 (*p*= 0,0008) ainsi que pour les traitements immunosuppresseurs conventionnels (groupe 3) de 1,58±2,36 à 0,14±0,27. (*p*= 0,009) (Figure 4).

Cependant, en analysant les 10 patients ayant bénéficié de la première ligne de traitement pour la SEP puis de la deuxième ligne, nous n'avons pas retrouvé de réduction de manière significative sous traitement de deuxième ligne par rapport à la période sous traitement de première ligne avec des taux respectivement de 0,02±0,08 et 0,07±0,13 (*p*= 0,50).

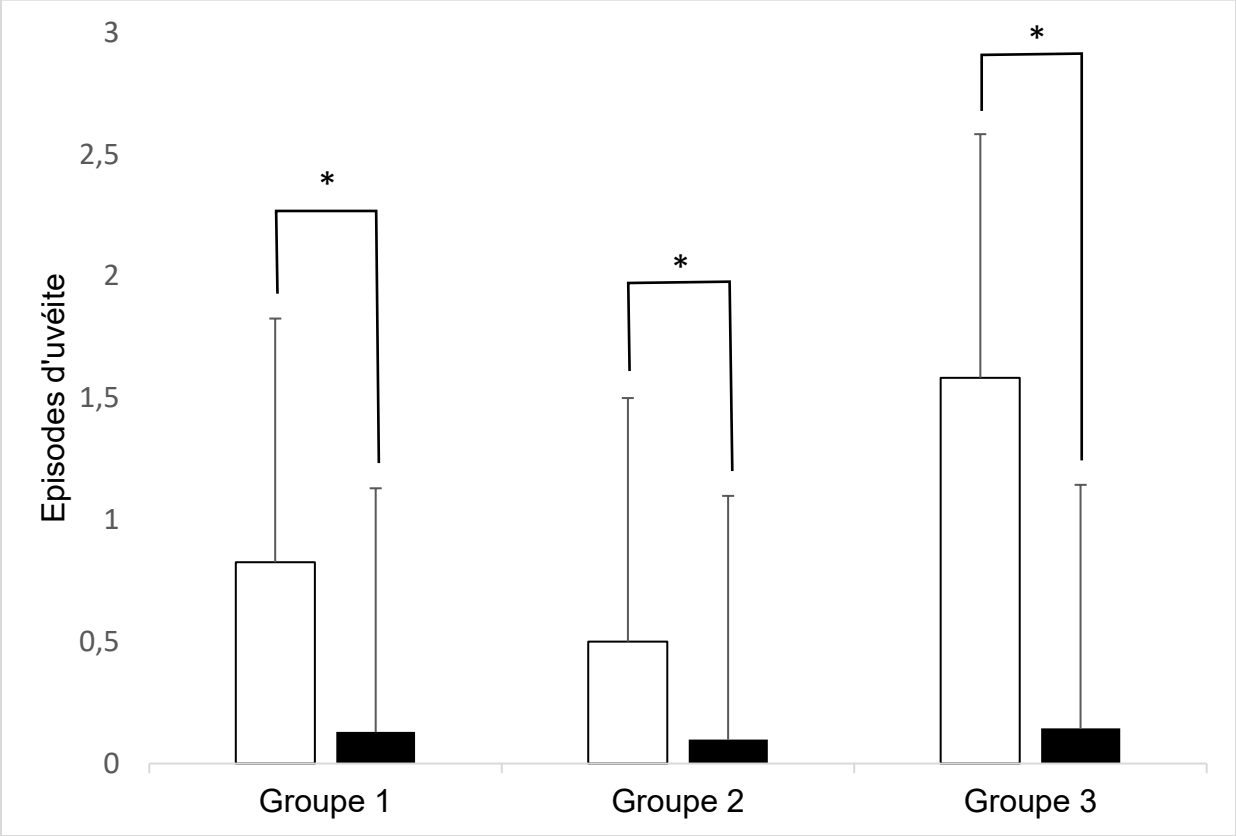


Figure 4 : Fréquence moyenne des épisodes d'uvéites par an avant traitement (barre blanche) et pendant traitement (barre noire) dans les groupes 1, 2 et 3. * Différence significative p <0,05. La barre d'erreur indique les écarts-types.

3.2.2. Selon chaque traitement : analyse en sous-groupe

Nous avons retrouvé une diminution statistiquement significative du taux annualisé d'épisodes d'uvéite durant les périodes de traitements par interféron β (p= 0,008), azathioprine (*p*=0,01), natalizumab (*p*=0,02) et rituximab (*p*=0,008). Les autres traitements n'ont pas permis une réduction du taux annualisé de manière significative. (Figure 5).

Le mycofénolate mofétil était le traitement qui présentait le plus haut taux annualisé d'épisodes d'uvéite à 1,36 cependant sans augmentation significative par rapport à la période avant traitement (*p* =0,28).

Le taux annualisé d'épisodes d'uvéite sous fingolimod était élevé à 0,72 sans augmentation significative par rapport à la période sans traitement (*p*=0,59).

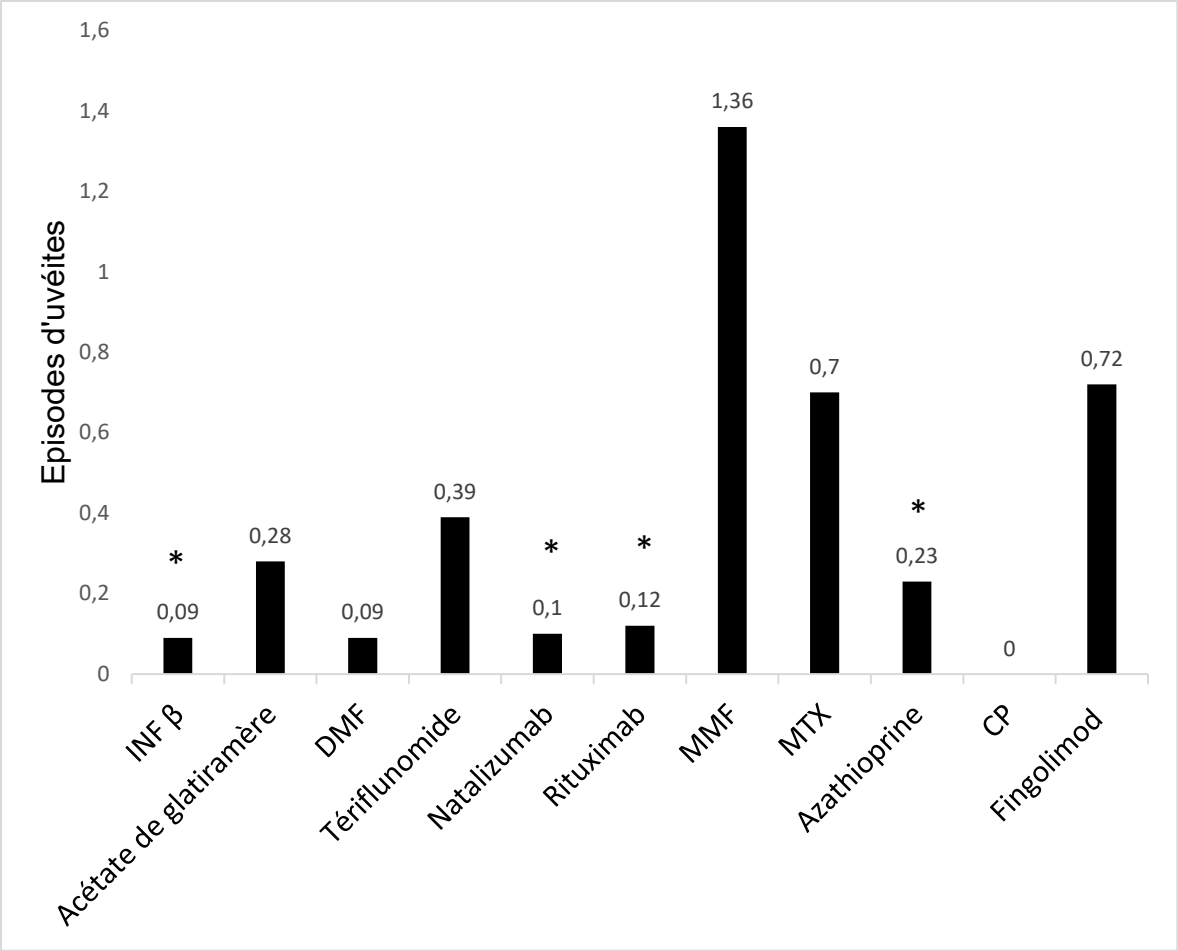


Figure 5 : Fréquence moyenne des épisodes d'uvéites par an pendant traitement par interféron β, acétate de glatiramère, diméthyl-fumarate, tériflunomide, natalizumab, rituximab, MMF, MTX, azathioprine, cyclophosphamide, et fingolimod dans la population étudiée. * Différence significative p <0,05 par rapport à la fréquence des épisodes d'uvéites par an avant traitement. Le taux annualisé d'épisodes d'uvéite par an est indiqué au-dessus de chaque barre noire. INF β : interféron β ; DMF : diméthyl-fumarate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CP : cyclophosphamide.

4. Critères de jugement secondaires

4.1. Statut visuel en fin de traitement

Soixante-dix pour cent des patients présentaient une inflammation contrôlée à la fin de la période sans traitement. Quatre-vingt-seize pour cent des patients du groupe 1, 94% du groupe 2 et 79 % du groupe 3 présentaient une inflammation oculaire contrôlée en fin de période de traitement.

En comparant le statut de l'inflammation oculaire au début et à la fin de la période de suivi, nous retrouvons une amélioration significative lors de périodes sans traitement de fond et lors de périodes sous immunosuppresseurs conventionnels (groupe 3) (Tableau 7).

Parmi les traitements immunosuppresseurs conventionnels le seul traitement permettant une amélioration significative du statut visuel était l'azathioprine avec 8 patients (89%) en détérioration au début du traitement contre 1 seul (11%) à la fin du traitement *(p* =0,04).

Il n'y a pas eu de différence sur le contrôle de l'inflammation entre le statut initial et final pour les groupes 1 et 2.

Tableau 6 : Statut du contrôle de l'inflammation oculaire en début et fin de traitement en fonction des groupes 1,2, 3 et pendant la période sans traitement dans la population étudiée. *p* : comparaison du statut initial et final par test de McNemar entre statut « détérioration » et « inflammation contrôlée ».

	NT (n=44)		Groupe 1 (n=24)		Groupe 2 (n=17)		Groupe 3 (n=14)	
	Initial	*Final*	*Initial*	*Final*	*Initial*	*Final*	*Initial*	*Final*
Inflammation contrôlée	18(41)	31(70)	22 (92)	23 (96)	16 (94)	16 (94)	5 (36)	11 (79)
Aucune inflammation	0(0)	14(32)	12 (50)	19 (79)	11 (65)	14 (82)	4 (29)	6 (43)
Naïf	4(9)	4(9)	4 (17)	4 (17)	2 (12)	0 (0)	2 (14)	1 (7)
Cure	0(0)	2(5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)
Rémission complète	0(0)	8(18)	8 (29)	15 (63)	9 (53)	13 (76)	2 (14)	5 (36)
Rémission partielle	14(32)	17(39)	10 (42)	4 (17)	5 (29)	2 (12)	1 (7)	6 (43)
Détérioration	26(59)	13(30)	2 (8)	1 (4)	1 (6)	1 (6)	9 (64)	3 (21)
p value		0,0009		1		1		0,0133

NT : Non Traité, période sans traitement de fond

4.2. Récidive d'uvéite

Le taux de patients ayant récidivé sous traitement était de 25% dans le groupe 1, de 24% dans le groupe 2 et 50% dans le groupe 3 (Tableau 7).

Quatre patients ont eu leur premier épisode d'uvéite sous traitement de fond : un patient sous mycophénolate mofétil à 8 mois du début du traitement, un sous rituximab et biotine à 4 mois du début des deux traitements, un sous natalizumab à 22 mois du début du traitement et un sous fingolimod à 1 mois du début du traitement non étiqueté FAME.

Un seul patient sur 11 (9%) a récidivé sous interféron β et 3 patients sur 5 (60%) ont récidivé sous fingolimod.

Le seul patient ayant récidivé sous rituximab était traité de manière concomitante par biotine.

4.3. Œdème maculaire cystoïde

Le taux d'œdème maculaire cystoïde a diminué de 21% à 8% dans le groupe 1, de 35% à 12% dans le groupe 2 et de 43% à 29% pour le groupe 3 (Tableau 7).

Aucun patient n'a eu d'œdème maculaire sous interféron β.

Un patient (20%) sur les 5 traités par fingolimod a présenté un œdème maculaire à 4 mois du début du traitement qui a régressé à l'arrêt du fingolimod

4.4. Traitements des uvéites

Le taux de traitement par corticothérapie orale a diminué de 42% à 13% dans le groupe 1 et de 53% à 6% dans le groupe 2 (Tableau 7).

Les patients sous immunosuppresseurs (groupe 3) ont tous pu diminuer la dose de corticothérapie orale à une dose inférieure à 7,5mg/jour et 4 patients (28%) ont pu arrêter la corticothérapie sans récidive.

Les 2 patients ayant reçu de manière concomitante de l'acétate de glatiramère et l'azathioprine n'ont pas récidivé pendant la période de traitement, un patient n'a plus jamais récidivé et un autre a récidivé 9 mois après l'arrêt de l'azathioprine.

L'inflammation oculaire du patient traité par tériflunomide à visée oculaire s'est améliorée sous traitement associé à une injection intra vitréenne d'un implant de dexaméthasone permettant l'arrêt de la corticothérapie orale.

4.5. Tolérance

Le taux d'arrêt de traitement à cause d'EI (effet indésirable) était significativement plus important lorsque les patients étaient traités par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs conventionnels par rapport aux traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne, (respectivement p= 0.01 et p= 0.02) (Figure 6). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'arrêt de traitement à cause d'EI entre le groupe 1 et le groupe 3 (p=0.76)

Trois patients (33 %) traités par Natalizumab ont cependant dû arrêter le traitement en raison d'une séroconversion au JC virus. Aucun patient n'a contracté de leuco encéphalopathie multifocale progressive. Aucun patient n'a arrêté un traitement du groupe 2 pour un effet indésirable. Le seul effet indésirable rapporté dans le groupe 2 était une tentative de suicide sous rituximab.

Un patient sous fingolimod a présenté un FAME et un patient a eu des troubles digestifs.

Les détails des EI des groupes 1 et 3 sont répertoriés dans l'annexe 5.

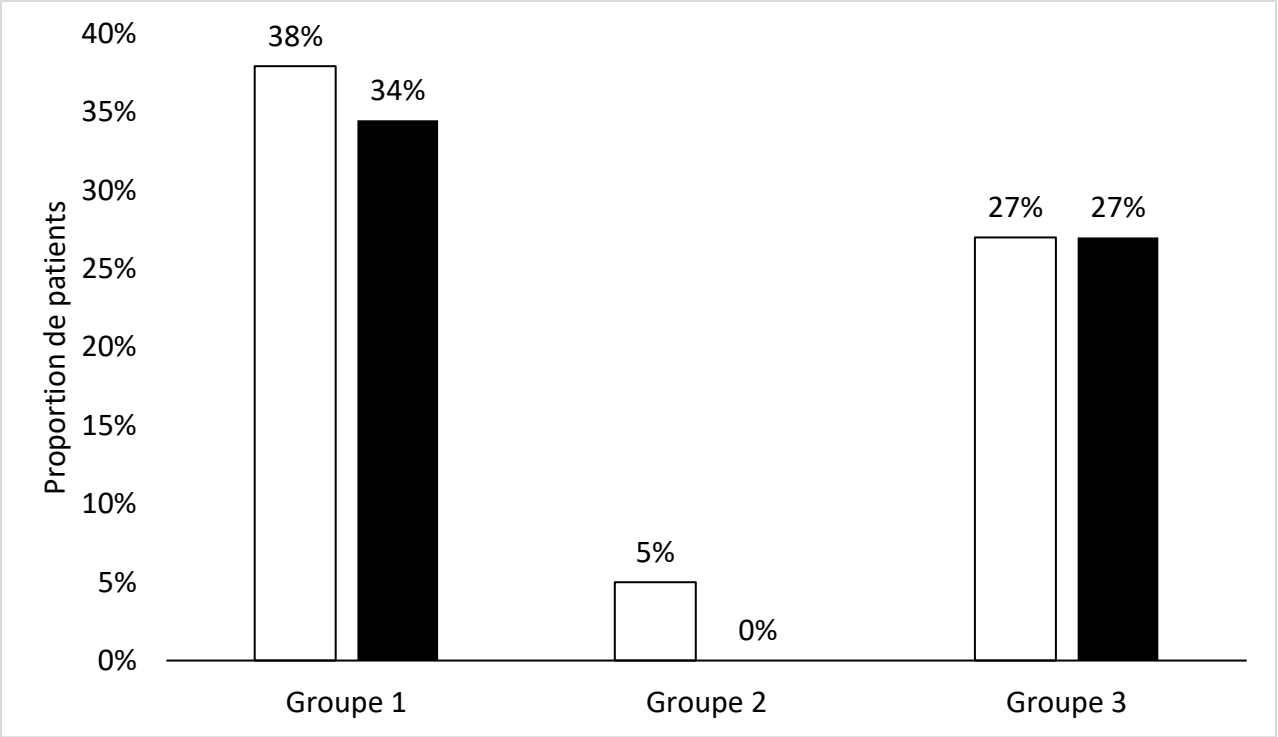


Figure 6 : Proportion de patients ayant déclaré un EI (Effet indésirable) (barre blanche) et proportion de patients ayant arrêté le traitement à cause de l'EI (barre noire) dans les groupes 1,2 et 3. La proportion de patient est indiqué au-dessus des barres.

V. DISCUSSION

Notre étude retrouve un taux annualisé d'épisodes d'uvéites plus bas pendant les périodes sous traitement de fond de la SEP dans une population rassemblant 44 patients atteints d'uvéites associées à la sclérose en plaques. Bien que cette association soit connue depuis 1965 [19], elle demeure rare et peu d'études ont évalué un nombre plus important de patients que la présente étude [2] .

1. Caractéristiques des patients atteints d'uvéite associée à la sclérose en plaques

Les données démographiques et les caractéristiques de notre population sont similaires à celles rapportées dans la littérature. Les patients étaient principalement des femmes (59%) caucasiennes (84%) d'âge moyen avec une SEP de forme Récurrente Rémittente (89%). Le score EDSS était en moyenne de 3,15 (SD 2,53) correspondant à un handicap modéré dû à la SEP. Ce score est proche de celui rapporté dans l'étude de Lim *et al* qui était de 2,8 (±1,5) [20]. Dans leur étude, Lim *et al* a comparé les patients atteints de SEP sans et avec uvéites et n'a pas retrouvé de différence dans le score EDSS. Cependant ils retrouvaient que le temps de première rechute de poussée de SEP était significativement plus court et le taux annualisé de poussée de SEP environ 50% plus élevé dans le groupe uvéite que dans le groupe sans uvéite (respectivement, 2,11 ± 0,06 vs 8,12 ± 0,03 ans ; P = 0,047 et 0,31 contre 0,21 ; P = 0,025). Ils concluaient alors que l'uvéite devrait être considérée comme un facteur de risque d'activité de la sclérose en plaques.

Le score EDSS au moment du diagnostic était en moyenne de 1,1 (SD 2,24) de l'uvéite donc très proche de celui de Jouve qui était de 1,2 [5]. Ces résultats sont compatibles avec l'observation que l'uvéite semble se produire tôt dans l'évolution de la maladie. Ainsi comme dans la littérature, une grande majorité des patients (75%) ont contracté une uvéite avant le diagnostic de SEP. Ce taux est proche de celui de Jouve à 78%. D'un autre côté l'uvéite n'est apparue avant les premiers symptômes neurologiques que pour 41%. Ce taux se rapproche de celui rapporté par Biousse *et al* (39%) [21]. Zein *et al* [22] a rapporté que l'uvéite est survenue en moyenne dans les 5 ans précédant les symptômes neurologiques chez 63% des patients. Cependant des disparités demeurent entre les patients, avec un patient dans notre étude qui a déclaré

sa première uvéite 41 ans après le diagnostic de SEP et un autre à l'inverse qui aurait contracté son premier épisode neurologique 28 ans après sa première uvéite. Finalement, la majorité des patients ont contracté le premier symptôme neurologique, l'uvéite et la SEP dans un intervalle de moins de 9 ans. Le rôle de l'ophtalmologiste a donc une part importante dans le diagnostic de SEP puisque l'uvéite peut être un signe d'entrée dans la maladie inflammatoire et il est donc important de connaître les caractéristiques des uvéites associées à la SEP.

L'uvéite intermédiaire était l'expression la plus courante dans la présente série (80%) , conformément aux conclusions de la majorité des séries d'uvéites et de sclérose en plaques[23]. Roux *et al* [24] ont montré que 50% des patients atteints de pars planites avaient une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. De plus, Malinowski *et al* [25] a montré que 16,2% des patients atteints de pars planite allaient développer une SEP et 20% une NORB, et a considéré l'uvéite intermédiaire comme véritable facteur de risque de SEP. La deuxième caractéristique principale était la présence de périphlébites (64%) qui sont un facteur de risque de poussée de SEP dans les 2 ans [1] , puis l'uvéite postérieure et enfin nous rapportons un seul cas d'uvéite antérieure isolée. L'uvéite était le plus souvent chronique (68%) et bilatérale (77%).

Au final, compte tenu de la prévalence relativement faible de la SEP chez les patients avec une uvéite (environ 1% à 12% [1]), réaliser une IRM en première ligne du bilan chez les patients atteints d'uvéite sans symptômes neurologiques n'a pas de sens [26,27]. Cependant on pourra retenir qu'une IRM cérébrale sera justifiée pour exclure la SEP, devant une preuve de premier symptôme neurologique (déficit sensitivo-moteur)[28], ou en cas de bilan de première ligne non concluant (uvéite « idiopathique »), et ce même en l'absence de symptômes neurologiques, d'autant plus s'il s'agit d'une uvéite intermédiaire avec périphlébite, chronique, bilatérale chez une femme caucasienne entre 30 et 40 ans.

2. Traitement des uvéites associées à la SEP

Les résultats de notre étude montrent que les corticoïdes par voie adaptée à la forme topographique de l'uvéite permettent un bon contrôle des poussées d'uvéite associées à la SEP avec 75% des patients ne nécessitant pas de traitement d'épargne cortisonique. L'acuité visuelle au début du suivi et à la fin est cependant plus basse chez les patients traités spécifiquement pour la SEP. Ceci est probablement dû au fait que les patients traités aient contracté plus d'épisodes neurologiques en particulier plus de NORB et était plus âgés avec un taux de cataracte plus important que les non traités, bien que ces résultats ne soient pas significatifs. Au final, l'acuité visuelle moyenne de notre population est à 0,23 logMAR et est plus basse que dans l'étude de Jouve *et al* [5]qui était à 0,1 mais plus haute que celle de Messenger *et al* [23] à log MAR 0,28. Les principales complications conduisant à la diminution de la vision étaient l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde (30%); une cataracte (27%); et un glaucome réfractaire (7 %) nécessitant une chirurgie filtrante. Le taux de vascularite occlusive était de 5%, 1 seul patient a développé une néovascularisation rétinienne. Aucun n'a développé de glaucome néovasculaire. Ces complications sont compatibles avec le taux rapporté dans la littérature[1].

Pour le traitement à visée d'épargne cortisonique, Jouve *et al* a conseillé des immunosuppresseurs et notamment l'azathioprine [5]. En effet dans leur étude, 50% des patients traités par azathioprine ont pu diminuer puis arrêter les corticoïdes sans aucune rechute. De la même manière dans notre étude, nous avons observé une diminution de la fréquence de récidive d'uvéite et une amélioration du contrôle de l'inflammation oculaire chez 89% des patients traités par azathioprine à visée oculaire, permettant de diminuer la corticothérapie orale chez 67% des patients et leur arrêt dans 23% des cas sans récidive ultérieure. Ceci est donc en faveur de son efficacité pour le traitement des uvéites associées à la SEP.

Nous n'avons pas trouvé de si bons résultats avec le MMF. En effet, le taux annualisé d'uvéite est resté élevé en moyenne pour les 5 patients traités par MMF et pour les 2 patients traités à visée oculaire aucun n'a été en rémission complète. Cependant ces résultats sont à tempérer avec ceux de Hedayaftar *et al* [7] qui a récemment publié des données sur l'efficacité du MMF en tant que traitement d'appoint de l'uvéite associée à la SEP en ajoutant du MMF chez 15 patients avec

corticodépendance ou mauvaise tolérance. A 6 mois aucun patient n'avait d'œdème maculaire cystoïde ni d'inflammation oculaire et les corticoïdes ont pu être diminués progressivement chez 69% des patients à une dose <7,5mg. Cependant 33% des yeux ont dû bénéficier d'injection sous ténonienne et 12 patients bénéficiaient d'un traitement par interféron β de manière concomitante, suggérant un certain niveau d'inefficacité en lui-même du MMF. Ces résultats sont donc à évaluer avec d'autre études afin d'affirmer que le MMF est une option thérapeutique pour les uvéites associées à la SEP.

Le cyclophosphamide, agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées, n'a jamais été testé spécifiquement dans le traitement des uvéites associées à la SEP mais a montré des résultats prometteur pour le traitement des uvéites non infectieuses [1] ainsi que pour le traitement de la SEP [29]. Nous rapportons le cas de 3 patients en rémission complète pour l'uvéite avant le début du traitement donc on ne peut conclure sur son efficacité pour contrôler une inflammation oculaire active. Néanmoins, bien que l'effectif soit faible, aucun des patients n'a récidivé pendant la prise de ce traitement ce qui plaide donc en faveur qu'au minimum ce traitement n'a pas eu d'effet néfaste au niveau oculaire chez ces patients. Il serait intéressant d'évaluer aussi ce traitement spécifiquement dans l'uvéite associée à la SEP mais son profil de tolérance médiocre, notamment par son impact sur la fertilité semble cependant de plus en plus limité son indication [1].

Le méthotrexate, un anti-métabolite inhibiteur de l'acide dihydrofolique réductase, est un médicament de premier choix de traitement d'épargne cortisonique pour le traitement des uvéites non infectieuses [6]. Il a été testé spécifiquement dans l'uvéite associée à la SEP par Mackensen *et al* [8] en le comparant à l'interféron β dans un essai prospectif randomisé pour le traitement de l'uvéite intermédiaire avec œdème maculaire cystoïde. 19 patients atteints d'uvéite intermédiaire idiopathique ou uvéite associée à la SEP avec une réponse insuffisante aux stéroïdes systémiques ont été inclus. Au recul de 3 mois, une nette supériorité de l'IFN-β sur le MTX a été observée avec un gain d'acuité visuelle plus important et une réduction significative de l'OMC (-206 µm avec INF versus +47 µm avec MTX). Nous retrouvons de même une efficacité modérée avec un taux annualisé assez haut à 0,7 pour les 4 patients traités par MTX. Trois ont été traités à visée oculaire, un patient a remplacé le MTX par

l'azathioprine car l'uvéite récidivait trop souvent, ce dernier traitement a alors permis de diminuer puis de stopper les récidives d'uvéite. Un autre a dû bénéficier d'un ajout de l'azathioprine et de l'injection intravitréenne de dexaméthasone afin de contrôler l'inflammation oculaire et enfin un dernier a arrêté le traitement pour l'interféron β pour le traitement de la SEP sans récidive d'uvéite. Bien qu'encore une fois l'effectif soit réduit et ces résultats confirmés par de plus grands effectifs, le méthotrexate ne paraît pas être le plus efficace pour le contrôle de l'inflammation oculaire associée à la SEP.

Les interférons β (IFN β) sont des glycoprotéines de bas poids moléculaires possédant des propriétés antivirales, antiprolifératives, pro- ou anti-apoptotiques et immunomodulatrices. On distingue les interférons de type I regroupant plusieurs protéines appelées IFN aplha et une protéine unique, l'IFN β , de l'interféron de type II (IFN gamma) qui se lie sur de multiples récepteurs L'interféron alpha a montré son efficacité dans les uvéites non infectieuses mais seuls les interferons β ont montré leur efficacité dans le traitement de la SEP et sont donc utilisés dans ce cas-là [30]. Tout comme les résultats prometteurs de Mackensen *et al* sur l'efficacité de l'interféron β dans le traitement des uvéites associées à la SEP, Becker *et al* [9] ont mis en évidence un effet bénéfique de l'Iinterféron β chez 13 patients atteints d'uvéite associés à la SEP réfractaires aux corticoïdes, en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et activité inflammatoire intraoculaire. Velazquez *et al* [10] ont retrouvé une réduction statiquement significative du nombre d'épisodes d'inflammation chez les patients traités par interféron β ou l'acétate de glatiramère, comparés aux mêmes patients avant traitement immunomodulateur. Nous retrouvons ces mêmes observations dans notre étude chez les 11 patients traités par interfréon β et devant les résultats de ces différentes études il paraît alors licite de conseiller l'utilisation de l'Interféron β dans les cas d'uvéites réfractaires au traitement corticosonique. Cependant, il faut prendre en considération l'étude de Jouve *et al* [5] qui a montré que l'utilisation de l'IFN β pour contrôler la SEP chez les patients atteints d'uvéite peut être associée à une évolution médiocre de l'uvéite. En effet dans leur étude les patients traités par IFN β ont développé des pourcentages plus élevés d'uvéite chronique. Le nombre limité de patients dans les deux études, ainsi que sa nature rétrospective ne permettent pas de conclusions définitives sur ce traitement. Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires avec des nombres de patients pour obtenir des

preuves supplémentaires de l'efficacité dans le traitement des patients atteints d'uvéite associée à la SEP avec les IFN β.

L'acétate de glatiramère est un autre immunomodulateur peu étudié dans la littérature pour traiter les uvéites associées à la SEP. On retrouve seulement 3 patients dans l'étude de Velazquez *et al* [10] qui n'a pas eu de récidive d'uvéite sous ce traitement. Dans notre étude nous retrouvons en moyenne une baisse du taux annualisé d'uvéite sur les 8 patients traités. Si son mécanisme d'action n'est pas totalement compris, son activité immunomodulatrice le rapproche de l'interféron β et à ce titre pourrait être tester également sur de plus grands nombres de patients.

Nous rapportons également l'impact de deux autres traitements avec une activité immunodulatrice de première intention de première ligne de traitement de la SEP sur la survenue d'uvéite : le diméthyl-fumarate et le tériflunomide. Ces 2 traitements ont permis une baisse du taux annualisé d'uvéite (non significative) et un statut de contrôle inflammatoire à la fin du traitement satisfaisant. Concernant le diméthyl-fumarate une étude pilote de Heinz [31] sur 3 uvéites intermédiaires et 1 choriorétinite de Birdshot a montré une bonne efficacité sur le contrôle de l'inflammation oculaire et une amélioration de l'acuité visuelle à 1 an. Le tériflunomide n'a pas été rapporté à notre connaissance dans le traitement des uvéites associées à la SEP. Fait intéressant dans notre étude, il a été introduit chez un patient dont l'inflammation oculaire était réfractaire aux corticoïdes. Dans le cadre du bilan étiologique la SEP avait été dépistée et après une décision collégiale le tériflunomide a été introduit à double visée oculaire et neurologique. Il n'y a pas eu de nouvelle poussée de SEP et l'inflammation a été contrôlée avec des injections d'implant de dexaméthasone ce qui est en faveur d'une probable efficacité synergique sur l'inflammation oculaire et neurologique. Bien que ces résultats doivent être confirmés par d'autres études, ils plaident pour la possibilité d'utilisation de ces traitements de la SEP en cas d'antécédent uvéite.

En raison de son taux d'œdème maculaire augmenté, le fingolimod est déconseillé en cas d'antécédents d'uvéite [18]. Sur les 5 patients de notre cohorte traités par fingolimod, 3 ont récidivé dont un a développé un œdème maculaire à 4 mois de l'introduction du traitement. Dans notre effectif le taux annualisé d'uvéite était le plus élevé parmi les traitements de la SEP avec AMM. Ces résultats sont en accord

avec la littérature sur le fait d'utiliser le fingolimod avec prudence en cas d'antécédent d'uvéite, d'autant plus en cas d'antécédent d'œdème maculaire.

Nous n'avons trouvé seulement deux autres cas de patients atteints d'uvéite associé à la SEP traité par un immunosuppresseur de 2ème ligne de la SEP dans la littérature. Ces 2 patients étaient traités par le natalizumab et ont répondu favorablement au traitement avec un arrêt des corticoïdes [5,11]. Des résultats d'une étude expérimentale sont prometteurs pour son utilisation dans les uvéites [32]. Cependant il est pourvoyeur d'effets indésirables potentiellement graves (leucoencéphalopathie multiple progressive [12], nécrose rétinienne aigue [33]) et il n'est pas recommandé en première intention. Le rituximab n'a pas été testé dans l'uvéite associé à la SEP bien qu'il paraît efficace dans un contexte d'uvéite [30] .Notre étude est, à ce jour et à notre connaissance, la première rassemblant plusieurs cas de traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne dans un contexte d'uvéite associée à la SEP. Ces résultats montrent la baisse la plus importante du taux annualisé d'uvéite parmi les traitements étudiés. Sur les 17 patients, le seul patient ayant évolué défavorablement était traité par rituximab mais en même temps la biotine avait été introduite. La biotine, molécule utilisée dans les formes progressives de la SEP, a fait l'objet de description de cas de réactivation inflammatoire neurologique sous traitement et une étude est en cours pour évaluer son efficacité et sa sécurité. Elle pourrait en effet être responsable paradoxalement de poussées inflammatoires. Ainsi la biotine semble être à utiliser avec prudence dans un contexte d'uvéite. Un biais évident est que les traitements de 2ème ligne sont utilisés après d'autres traitements de fond et qu'un effet de rémanence des traitements antérieurs ne peut être éliminé. Sur les patients traités par première ligne puis deuxième ligne nous n'avons pas trouvé de réduction significative avec des effectifs réduits. Finalement, nous ne retrouvons pas d'alerte particulière à leur utilisation dans un contexte de SEP avec un antécédent d'uvéite et ces résultats sont même encourageants pour de futures études pouvant tester leur efficacité à visée oculaire.

Les résultats de la présente étude démontrent une réduction significative du nombre d'épisodes d'inflammation oculaire chez les patients traités pour la SEP, comparés aux mêmes patients avant traitement de la SEP. Cela semble indiquer l'existence de facteurs antigèniques avec expressions ophtalmologiques et neurologiques. Entre autre, l'arrestine, une protéine de liaison au calcium qui est

exprimée à la fois dans le cerveau (β-arrestine) et dans la partie proximale du segment externe de la tige de la rétine (antigène rétinien S), serait en cause. Cet effet bénéfique pourrait être particulièrement intéressant pour les patients réfractaires aux corticoïdes systémiques ou aux immunosuppresseurs conventionnels. Ce, d'autant plus que les anti TNF alpha, habituellement utilisés dans les uvéites non infectieuses à visée d'épargne cortisonique, sont contre indiqués dans la SEP. Le profil de tolérance indique que les immunossuppresseurs de deuxième intention sont mieux tolérés par les patients mais leurs effets indésirables potentiellement graves est à considérer.

3. Limites et perspectives

Les limites de la présente étude sont le caractère rétrospectif, le nombre limité de cas pour chaque groupe de traitement et le fait que l'amélioration de l'activité inflammatoire spontanée pourrait ne pas avoir été reconnue. Considérant que la SEP peut présenter une évolution récurrente et que l'uvéite peut parfois suivre le schéma de la SEP sous-jacente, les patients pourraient avoir été améliorés quel que soit le traitement qu'ils recevaient. En outre, il faut être prudent lors de l'interprétation du présent résultat parce que, en étudiant un nombre limité de cas et période de suivi différente avant et pendant le traitement de fond, de légers changements dans le nombre d'épisodes d'inflammation pourraient avoir des répercussions sur l'analyse statistique. Pour cette raison, même si cette étude a révélé une réduction statistiquement significative de la moyenne des épisodes d'uvéites par année de suivi au cours du traitement de la SEP hors fingolimod, cette découverte n'a qu'une valeur exploratoire et devra être confirmée par des études avec un nombre de cas plus élevé et de plus longues périodes de suivi. De plus, bien que les traitements de chaque groupe aient une efficacité comparable dans le traitement de la SEP, leur mécanisme d'action demeure différent, et le faible effectif n'a pas permis de comparer les traitements entre eux séparément.

La conception de l'étude ne permet pas une évaluation des effets des traitements spécifiques de la SEP (groupe 1 et 2) sur une uvéite active puisque la très grande majorité des patients étaient en rémission au début de la mise en place des traitements. Néanmoins ces résultats peuvent servir de base pour de prochaines études qui pourraient tester l'efficacité des traitements de la SEP lors d'une uvéite active en cas de besoin d'épargne cortisonique.

VI. CONCLUSION :

Les uvéites associées à la SEP répondent majoritairement à la corticothérapie et l'azathioprine paraît être efficace en cas de nécessité d'épargne cortisonique. Les différents traitements de la sclérose en plaques hors fingolimod sont associés à une diminution de la fréquence de récidive des uvéites dans notre population. Ceci plaide en faveur de leur potentiel effet synergique sur l'inflammation oculaire et neurologique.

Professeur François MALECAZE
Service OPHTALMOLOGIE
CHU PURPAN - Hôpital Pierre Paul Riquet
31059 TOULOUSE

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

19-09-2019

VII. BIBLIOGRAPHIE

[1] Vadboncoeur J, Biernacki K, Prat A, Jaworski L. Multiple sclerosis-associated uveitis. Expert Review of Ophthalmology 2017;12:57–67.

[2] Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. Surv Ophthalmol 2017;62:89–95.

[3] Gordon LK, Goldstein DA. Gender and Uveitis in Patients with Multiple Sclerosis. Journal of Ophthalmology 2014;2014:1–5.

[4] Hacohen Y, Brownlee W, Mankad K, Chong WK "Kling," Thompson A, Lim M, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. Mult Scler 2019:1352458519863781.

[5] Jouve L, Benrabah R, Héron E, Bodaghi B, Le Hoang P, Touitou V. Multiple Sclerosis-related Uveitis: Does MS Treatment Affect Uveitis Course? Ocul Immunol Inflamm 2017;25:302–7.

[6] Touhami S, Diwo E, Sève P, Trad S, Bielefeld P, Sène D, et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. Expert Opin Biol Ther 2019;19:477–90.

[7] Hedayatfar A, Falavarjani KG, Soheilian M, Elmi Sadr N, Modarres M, Parvaresh MM, et al. Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Multiple Sclerosis-associated Uveitis. Ocular Immunology and Inflammation 2017;25:308–14.

[8] Mackensen F, Jakob E, Springer C, Dobner BC, Wiehler U, Weimer P, et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial. Am J Ophthalmol 2013;156:478-486.e1.

[9] Becker MD. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. British Journal of Ophthalmology 2005;89:1254–7.

[10] Velazquez-Villoria D, Macia-Badia C, Segura-García A, Pastor Idoate S, Arcos-Algaba G, Velez-Escola L, et al. Eficacia del tratamiento inmunomodulador con interferón-β o acetato de glatirámero en las uveítis asociadas a esclerosis múltiple. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 2017;92:273–9.

[11] Roemer S, Bissig A, Rocca A, Du Pasquier R, Guex-Crosier Y. Efficacy of Natalizumab in Intermediate Uveitis Related to Multiple Sclerosis: A Case Report. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2018;235:476–7.

[12] Biotti D, Ciron J. First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. Revue Neurologique 2018;174:419–28.

[13] Maarouf A, Boutière C, Rico A, Audoin B, Pelletier J. How much progress has there been in the second-line treatment of multiple sclerosis: A 2017 update. Revue Neurologique 2018;174:429–40.

[14] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162–73.

[15] 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;140:509–16.

[16] Touhami S, Fardeau C, Vanier A, Zambrowski O, Steinborn R, Simon C, et al. Birdshot Retinochoroidopathy: Prognostic Factors of Long-term Visual Outcome. Am J Ophthalmol 2016;170:190–6.

[17] Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. Am J Manag Care 2016;22:s159-170.

[18] Cugati S, Chen CS, Lake S, Lee AW. Fingolimod and macular edema: Pathophysiology, diagnosis, and management. Neurol Clin Pract 2014;4:402–9.

[19] Archambeau PL, Hollenhorst RW, Rucker CW. POSTERIOR UVEITIS AS A MANIFESTATION OF MULTIPLE SCLEROSIS. Mayo Clin Proc 1965;40:544–51.

[20] Lim LL, Silva DG, Lo TC, Pimentel RS, Butzkueven H, Hall AJ. Uveitis in Patients with Multiple Sclerosis in Clinical Trials of Fingolimod. Ophthalmology 2019;126:438–44.

[21] Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. Neurology 1999;52:179–81.

[22] Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2004;12:137–42.

[23] Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F, Suhler E, Becker M, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. Br J Ophthalmol 2015;99:205–9.

[24] Le Roux K, Kodjikian L, Marignier R, Bancel J, Broussolle C, Sève P. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in patients with unexplained intermediate uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2011;19:26–31.

[25] Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. Ophthalmology 1993;100:818–24; discussion 825.

[26] Petrushkin H, Kidd D, Pavesio C. Intermediate uveitis and multiple sclerosis: to scan or not to scan. Br J Ophthalmol 2015;99:1591–3.

[27] Stübiger N, Ruprecht K, Pleyer U. Intraokulare Entzündung bei multipler Sklerose. Der Ophthalmologe 2018;115:531–42.

[28] Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. Prise en charge diagnostique des uvéites : recommandations d'un groupe d'experts. La Revue de Médecine Interne 2018;39:676–86.

[29] Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. Ther Adv Neurol Disord 2009;2:50–61.

[30] Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P. Uvéites et biothérapies. La Revue de Médecine Interne 2015;36:107–16.

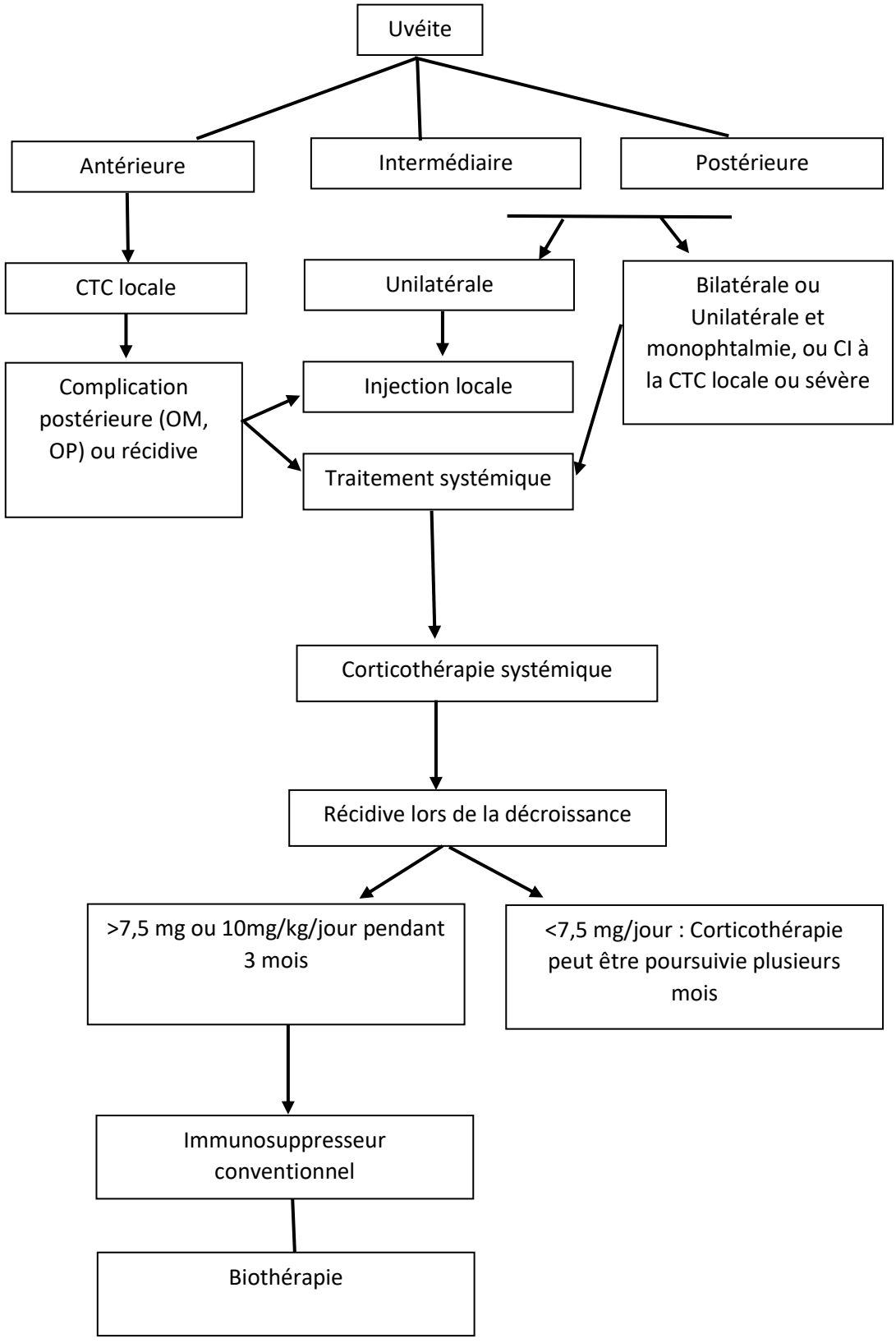
[31] Heinz C, Heiligenhaus A. Improvement of noninfectious uveitis with fumaric acid esters: results of a pilot study. Arch Ophthalmol 2007;125:569–71. doi:10.1001/archopht.125.4.569.

[32] Chawla R, Nath M, Moksha L, Nag TC, Velpandian T. An experimental study to evaluate safety/toxicity of intravitreal natalizumab. Indian J Ophthalmol 2018;66:1441–5. doi:10.4103/ijo.IJO_425_18.

[33] Saraiva VS. Acute retinal necrosis and immune reconstitution inflammatory syndrome in a natalizumab-treated patient with multiple sclerosis. Retin Cases Brief Rep 2015;9:195–7.

[34] Nadime hoballah. La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles [ressource électronique]. Sous la direction de Christian Drouet université Grenoble alpes UFR de pharmacie de Grenoble Thèse Doctorat : Pharmacie : Grenoble : 2018 .
Disponible sur https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01863495/document

VIII. ANNEXE

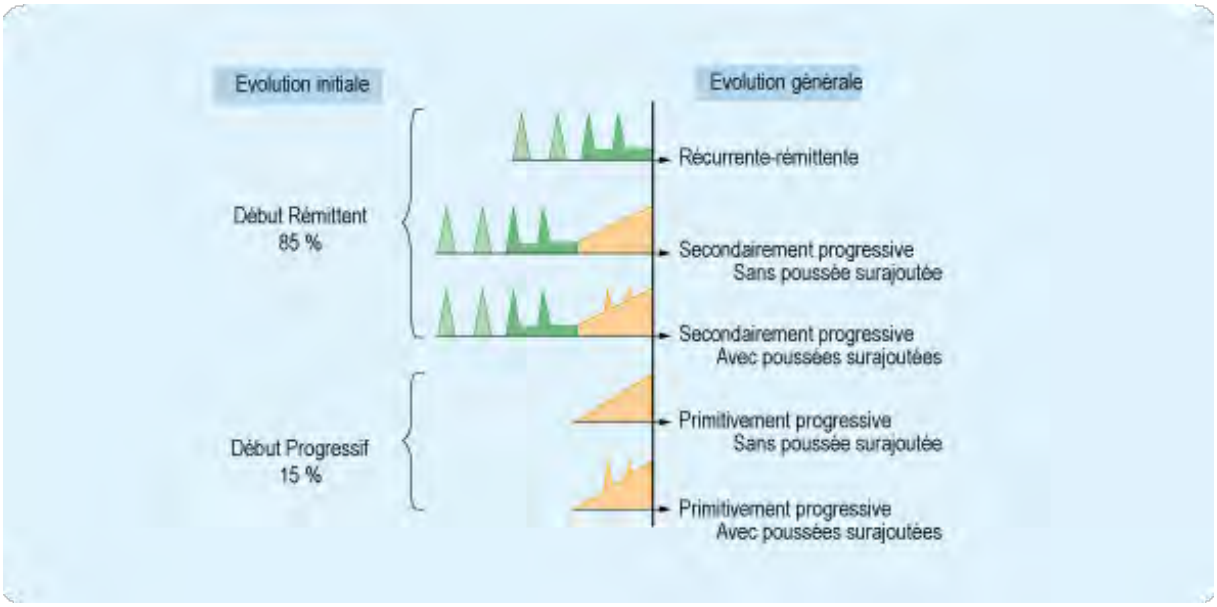


Annexe 1 : Algorithme de prise en charge des uvéites [6].
OM : œdème maculaire ; OP : œdème papillaire ; CTC : corticothérapie.

Annexe 2a : Critères diagnostics révisés de McDondald de 2017 [14].

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
>2 poussées cliniques et preuve clinique objective de >2 lésions	Aucune
>2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de >2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

DIS : dissémination spatiale ; DIS : dissémination temporelle ; BOC : bandes oligo clonales ;



Annexe 2b : Formes de sclérose en plaque [34].

Annexe 3 Définition du score EDSS [34] :

0.0 Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).

1.0 Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).

1.5 Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).

2.0 Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).

2.5 Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).

3.0 Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.

3.5 Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF

2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).

4.0 Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.

4.5 Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.

5.0 Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

5.5 Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

6.0 Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

6.5 Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant 127plus de 2 SF 3+).

7.0 Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).

7.5 Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil

roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer luimême son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).

8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10 Décès lié à la SEP.

Annexe 4 : Classification des uvéites selon le SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) [15].

Classification anatomique des uvéites selon le SUN

Type	Site primaire de l'inflammation	Inflammations
UA	Chambre antérieure (CA)	Iritis, iridocyclites, cyclites antérieures
UI*	Vitré	Pars planites**, cyclites postérieures, hyalites
UP	Rétine et/ou Choroïde	Choroïdoites focales, multifocales ou diffuses; choriorétoinites; retinochoroïdites; rétinites; neuroorétinites
Panuvéite***	CA + Vitré + Rétine et/ou Choroïde	

*La présence d'un œdème maculaire ou de diffusions vasculaires périphériques ne modifie pas le diagnostic
***L'inflammation touche les trois sites décrits sans prédominance
UA : uvéite antérieure ; UI : uvéite intermédiaire ; UP : uvéite postérieure

Caractérisation des uvéites selon le début, la durée et l'évolution selon le SUN

Catégorie	Description	Commentaire
Début	Soudain	
	Insidieux	
Durée	Limitée	≤ 3 mois
	Persistante	> 3 mois
Evolution	Aigue	Episode caractérisé par une début soudain et une durée limitée
	Récurrente	Episodes répétés séparés par des périodes d'inactivité sans traitement > 3 mois
	Chronique	Uvéite persistante avec rechutes dans les 3 mois après arrêt du traitement

Terminologie de l'activité d'une uvéite selon le SUN

Terme	Définition
Inactive	Grade 0 du tyndall cellulaire de CA
Aggravation	Augmentation ≥ 2 échelons de l'inflammation (CA ou flou vitréen) ou passage du grade 3+ à 4+
Amélioration	Diminution ≥ 2 échelons de l'inflammation (CA ou flou vitréen) ou passage du grade 0,5+ à 0
Rémission	Inactivité de la maladie depuis ≥ 3 mois après arrêt de tous les traitements à visée ophtalmologique

Gradation du tyndall cellulaire de CA selon le SUN

Grade	Cellules par champs*
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

*Champs lumineux de 1 mm sur 1 mm en lampe à fente. La présence ou l'absence d'un hypopion est à coter à part

Gradation du tyndall protéique (Flare) de CA selon le SUN

Grade	Description
0.	Absent
1+	Faible
2+	Modéré (détails iriens visibles)
3+	Marqué (détails iriens flous)
4+	Intense (Fibrine)

Gradation du tyndall vitréen

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

Annexe 5 : Effets indésirables en fonction des traitement des groupes 1 (Tableau a) et 3 (Tableau b)

Tableau a : Effets indésirables en fonction des traitements du groupe 1

	Interféron Béta	GA	DMF	Tériflunomide
EI	AEG (n=2) Troubles digestif Irritabilité Hépatite	AEG	AEG	Décompensation cardiaque

EI : Effet indésirable ; GA : acétate de glatiramère ; DMF : diméthyl-fumarate AEG : altération de l'état général

Tableau b : Effets indésirables en fonction des traitements du groupe 2

	Azathioprine	MMF	MTX	Cyclophosphamide
EI	AEG (n=2) Troubles digestifs Aplasie	AEG	Aucun	AEG

EI : Effet indésirable ; MMF : mycophénolate mofétil ; MTX : méthotrexate ; AEG : altération de l'état géné

IX. ABSTRACT

SALES de GAUZY Thomas 2019 TOU3 1609

IMPACT OF IMMODULATIVE AND IMMUNOSUPRESSIVE DRUGS ON RECURRENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS-RELATED UVEITIS

ABSTRACT :

Introduction : The aim of this study is to evaluate the impact of multiple sclerosis (MS) treatment and conventional immunosuppressive therapies on the recurrence rate of uveitis associated with MS.

Method : Observational, retrospective, bicentric study. The patients were divided into three treatment groups: group 1: interferon β, glatiramer acetate, dimethyl-fumarate, teriflunomide; group 2: natalizumab, rituximab; group 3: azathiorpine, mycophenolate mofetil, methotrexate, cyclophosphamide. The primary endpoint was the number of ocular attacks per year during treatment compared to the pre-treatment period.

Results : Forty-four patients were included. Twenty-four patients received at least one treatment in group 1, 17 in group 2 and 14 in group 3. The frequency of ocular attacks per year decreased in the 3 groups during the treatment period of 0.82 ± 1.07 0.12 ± 0.36 in group 1; from 0.77 ± 0.52 to 0.09 ± 0.34 in group 2; from 1.58 ± 2.36 to 0.14 ± 0.27 in group 3 (all p <0.05).

Conclusion : The MS treatment, excluding fingolimod, are associated with a decrease frequency of uveitis recurrence.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.

SALES de GAUZY Thomas 2019 TOU3 1609

EFFET DES TRAITEMENTS IMMUNOSSUPRESSEURS ET IMMUNOMODULATEURS SUR LA FREQUENCE DE RECIDIVE DES UVEITES ASSOCIEES A LA SCLEROSE EN PLAQUES

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Le but de cette étude est de d'évaluer l'impact des traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP) et des immunosuppresseurs conventionnels sur la fréquence de récidive des uvéites associées à la SEP.

Méthode : Etude observationnelle, rétrospective, bicentrique. Les patients ont été divisés en trois groupes de traitement : groupe 1 : interféron β, acétate de glatiramère, diméthyl-fumarate, tériflunomide ; groupe 2 : natalizumab, rituximab ; groupe 3 : azathiorpine, mycophénolate mofétil, méthotrexate, cyclophosphamide. Le critère de jugement principal était le taux annualisé d'épisodes d'uvéites pendant traitement comparé à la période avant traitement.

Résultats : Quarante-quatre patients ont été inclus. Vingt-quatre patients ont reçu au moins un traitement du groupe 1, 17 du groupe 2 et 14 du groupe 3. Le taux annualisé d'épisodes d'uvéites a diminué dans les 3 groupes pendant la période sous traitement de 0,82±1,07 à 0,12±0,36 dans le groupe 1 ; de 0,77±0,52 à 0,09±0,34 dans le groupe 2 ; de 1,58±2,36 à 0,14±0,27 dans le groupe 3 (tous $p < 0,05$).

Conclusion : Les traitements de la SEP hors fingolimod sont associés à une diminution de la fréquence de récidive d'uvéite. Ceci plaide en faveur de leur potentiel effet synergique sur l'inflammation oculaire et neurologique.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of immodulative and immunosupressive drugs on recurrence of multiple sclerosis-related uveitis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : sclérose en plaques , uvéites, immunomodulateur, immunosuppresseurs, azathioprine

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Damien BIOTTI