

Année 2025/2026

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Alexandre CHOUZENOUX

Étude du profil évolutif des uvéites chroniques inflammatoires traitées par immunosuppresseurs

Présentée et soutenue publiquement le lundi **20 octobre 2025** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne & Immunologie
Clinique, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sophie LEDUCQ, Dermatologie-Vénéréologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marie-Laure LE LEZ, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours

Docteur Stéphanie JOBARD, Médecine Interne & Immunologie Clinique, PH, CHU – Tours

**Directrice de thèse : Docteur Julie MAGNANT, Médecine Interne & Immunologie
Clinique, PH, CHU – Tours**

Résumé

Introduction : Le traitement des uvéites inflammatoires chroniques sévères repose le plus souvent sur une corticothérapie associée à des thérapeutiques immunomodulatrices afin d'obtenir une rémission prolongée. Les indications de mise en route d'une telle stratégie thérapeutique sont bien codifiées et font l'objet de consensus. En revanche, le profil évolutif après rémission et les modalités de sevrage et d'arrêt des traitements sont peu décrits dans la littérature et les recommandations des sociétés savantes sont incertaines.

Objectif : L'objectif de ce travail est d'étudier, au sein de la cohorte de patients suivis pour une uvéite sévère sous immunomodulateurs au CHRU de Tours, les modalités de sevrage des différentes thérapeutiques ainsi que de rechercher des facteurs prédictifs de rechute après mise en rémission.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique de patients suivis pour uvéite chronique sévère avec indication à une mise sous immunomodulateurs au sein des services de Médecine Interne et d'Ophtalmologie du CHRU de Tours entre janvier 2013 et janvier 2023. Une analyse descriptive puis une comparaison statistique entre les groupes « rechute » et « absence de rechute » ont été réalisées.

Résultats : Cent vingt-trois dossiers de patients ont été analysés et 64 d'entre eux ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen de la population est de 44 ans. Elle se compose de 51,5 % d'hommes et de 48,5 % de femmes. Le temps moyen de suivi est de 7 ans. Les uvéites principalement rencontrées sont les uvéites postérieures (34,3 %), les panuvéites (32,8 %) et les uvéites intermédiaires et postérieures (21,8 %). Il existe 3 étiologies majoritaires : chorioretinopathie de birdshot (31,2 %), sarcoïdose (26,5 %) et formes idiopathiques (21,8 %). Tous les patients bénéficient d'un premier traitement immunomodulateur instauré en moyenne à 23,7 mois du diagnostic de l'uvéite. A l'issue de la 1^e ligne d'immunomodulateur, 50 % des patients sont en rémission et 50 % sont en échec de rémission. Une 2^e ligne d'immunomodulateur est introduite chez 31 patients (48,4 %) permettant la mise en rémission de 29 patients soit un taux de rémission globale de 95,3 %. Trente-cinq patients (57,3 %) sont en rémission complète alors que 26 patients (42,6 %) sont en état de rémission partielle. Concernant la désescalade thérapeutique après rémission, 18 % (n=11) des patients sont en sevrage complet, 60,6 % (n=37) des patients sont en sevrage partiel et 16,3% (n=10) des patients n'ont pas initié de sevrage au terme du suivi. Le temps entre la mise en rémission et le début du sevrage thérapeutique est en moyenne de 19,7 mois. Le temps nécessaire à l'arrêt complet du traitement est de 17,5 mois en moyenne. Le temps moyen entre le diagnostic et l'arrêt des traitements est de 6 ans et 10 mois. Une rechute est survenue chez 23 patients sur 61 patients soit 37,7 % de la population. Dix patients (16,3 %) sont dans un état de rémission persistante sans traitement ni rechute. En comparant les groupes de patients rechuteurs et non rechuteurs, nous n'avons identifié qu'un seul facteur prédictif de rechute statistiquement significatif suivant le type de rémission partielle ou complète (p=0,025). Une rémission complète est significativement associée à une absence de rechute au cours du suivi.

Conclusion : Dans notre cohorte, le traitement des uvéites inflammatoires sévères s'est révélé long, nécessitant une association de 3 thérapeutiques pour la moitié des patients afin d'obtenir une rémission, atteinte cependant dans 95 % des cas. Après mise en rémission, une rechute survient dans 37 % des cas et seuls 16 % des patients atteignent une rémission persistante à l'arrêt des traitements. Nous ne mettons en évidence qu'un seul facteur de risque de rechute selon le type de rémission partielle ou complète mais notre faible effectif ne permet pas d'obtenir de résultats plus probants. Aussi, il pourrait être intéressant de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de raccourcir la durée de traitement et d'améliorer le taux de rémission à long terme des uvéites inflammatoires chroniques sévères pour au final améliorer l'adhésion thérapeutique des patients.

Abstract

Introduction : The treatment of severe chronic inflammatory uveitis is most often based on corticosteroid therapy combined with immunomodulatory agents in order to achieve prolonged remission. The indications for initiating such a therapeutic strategy are well established and subject to consensus. However, the disease course after remission and the modalities of tapering and discontinuing treatment are poorly described in the literature and remain vague in expert recommendations.

Objective : The objective of this study was to evaluate, within a cohort of patients followed for severe uveitis treated with immunomodulators at Tours University Hospital, the tapering and discontinuation strategies of different therapies, as well as to identify predictive factors for relapse after remission.

Methods : We conducted a retrospective, single-center, observational study of patients followed for severe chronic uveitis requiring immunomodulatory therapy in the Departments of Internal Medicine and Ophthalmology at Tours University Hospital between January 2013 and January 2023. A descriptive analysis was performed, followed by a statistical comparison between the “relapse” and “no relapse” groups.

Results : A total of 123 patient records were reviewed, and 64 patients were included in our study. The mean age of the population was 44 years, with 51.5% men and 48.5% women. The mean follow-up duration was 7 years. The most frequent forms of uveitis were posterior uveitis (34.3%), panuveitis (32.8%), and intermediate and posterior uveitis (21.8%). The three main etiologies were birdshot chorioretinopathy (31.2%), sarcoidosis (26.5%), and idiopathic forms (21.8%). All patients received a first immunomodulatory treatment initiated on average 23.7 months after uveitis diagnosis. At the end of the first line of immunomodulatory therapy, 50% of patients achieved remission, while 50% failed to achieve remission. A second line of immunomodulators was introduced in 31 patients (48.4%), leading to remission in 29 patients, yielding an overall remission rate of 95.3%. Thirty-five patients (57.3%) achieved complete remission, while 26 patients (42.6%) remained in partial remission. Regarding therapeutic tapering after remission, 18% (n=11) of patients achieved complete withdrawal, 60.6% (n=37) were undergoing partial tapering, and 16.3% (n=10) had not initiated tapering by the end of follow-up. The mean time from remission to initiation of tapering was 19.7 months. The mean time to complete discontinuation of treatment was 17.5 months. The mean time from diagnosis to treatment discontinuation was 6 years and 10 months. A relapse occurred in 23 out of 61 patients (37.7%). Ten patients (16.3%) remained in sustained remission without treatment and without relapse. Comparison of relapsing versus non-relapsing groups identified only one statistically significant predictive factor for relapse: the type of remission (partial versus complete) ($p=0.025$). Complete remission was significantly associated with a lower risk of relapse during follow-up.

Conclusion : In our cohort, the treatment of severe inflammatory uveitis proved to be prolonged, with half of the patients requiring a combination of three therapeutic agents to achieve remission, which was nevertheless obtained in 95% of cases. After remission, relapse occurred in 37% of cases, and only 16% of patients reached sustained remission after treatment withdrawal. We identified only one predictive factor for relapse, namely the type of remission (partial versus complete), but the limited sample size prevented more robust conclusions. Therefore, new therapeutic strategies should be considered to shorten treatment duration and improve long-term remission rates in severe chronic inflammatory uveitis, ultimately enhancing patient adherence.

Abréviations utilisées

SUN : *Standardization of Uveitis Nomenclature*

AMM : Autorisation de mise sur le marché

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins

HAS : Haute autorité de santé

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

IM : Immunomodulateur

IM 1 : Immunomodulateur numéro 1

IM 2 : Immunomodulateur numéro 2

TNF : *Tumor necrosis factor*

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor..... | Anatomie |
MALLET Donatien	Soins palliatifs
SAMKO Boris.....	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....	Praticien Hospitalier
-------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
GLAIE Axelle.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier.....	Orthophoniste
SIZARET Eva.....	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny.....	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui.....	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur François MAILLOT :

Je suis honoré que vous ayez accepté d'être mon président de jury. Merci pour votre apprentissage, votre gentillesse et votre présence tout au long de mon internat.

Madame le Docteur Julie MAGNANT :

Merci de m'avoir proposé un sujet sur une thématique que j'affectionne, merci également pour votre écoute, vos nombreuses relectures et votre temps passé à encadrer mon travail de thèse.

Madame le Professeur Sophie LEDUCQ :

Merci Sophie. Mon semestre dans ton service a été l'un des plus agréables de mon internat et ta présence ici est pour moi un grand honneur.

Madame le Docteur Marie-Laure LE LEZ :

Merci pour votre présence et votre regard avisé sur mon travail. Je tiens à vous remercier pour la clarté et la précision de vos comptes-rendus, qui m'ont été d'une aide précieuse.

Madame le Docteur Stéphanie JOBARD :

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

A tous les soignants croisés lors de mes études :

Merci à tous les internistes du CHU de Tours qui ont su me transmettre leur savoir et leur amour de cette spécialité passionnante : Pr Maillot, Dr Diot, Alexandra, Nicole, Adrien, Benjamin, Anne, Marie-Charlotte, Hélène, Yanis, Kim et Alexandre. Merci à toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires pour votre bonne humeur, votre compétence et les soirées arrosées.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Dermatologie du CHU de Tours pour votre accueil chaleureux. Merci à Diane, Sophie, Marion, Emmanuelle, Jordan, Anne, Pr Machet et Pr Samimi pour votre enseignement et votre bienveillance.

Merci à l'équipe médicale du service de Rhumatologie du CHU d'Orléans pour ce semestre réconfortant. Merci à Isabelle et Claudine pour nos discussions et nos pauses café au secrétariat.

Merci au Dr Jacquier pour ta gentillesse et ta bonne humeur dans ce semestre si particulier en Réanimation.

Merci au Dr Beltran, Dr Piegay et au Dr Doghri de m'avoir enseigné les bases de la neurologie.

Merci à Mathilde, Marion, Sophie, François, Catherine, Nicole et Sandrine de l'équipe mobile de Soins Palliatifs de m'avoir soutenu dans la dernière ligne droite et de me partager vos réflexions et vos questionnements éthiques, si fondamentaux dans notre pratique médicale.

Merci à tous les internes et séniors croisés au cours de mon externat qui ont pris le temps de m'enseigner leur savoir et font de moi le médecin que je suis actuellement.

A mes amis et co-internes tourangeaux :

Merci à Antoine, Yannick, Pierre-Antoine, Paul, Camille, Suzel et Alexandra pour ce Co-DES mémorable.

Merci à tous les internistes, les vieux comme les plus jeunes, pour les souvenirs qui resteront.

Merci à Mathilde et Tracy pour notre trio immuable depuis 4 ans.

Merci à Camille, pour notre formidable coloc et notre amour commun pour le jardinage.

Merci à Inès, ma mentor interniste depuis le début.

Merci à François pour ton aide précieuse et ta disponibilité lors des alarmes et des KT qui ne sont définitivement pas ma tasse de thé.

Merci à Louis, Cécilia, Sarah, Simon, Arnaud, Thomas, Alice, Elina, Matthieu, Paul, Camille, Corentin, Nicolas, Tala et Marie pour les bons (et moins bons) moments passés à vos côtés.

Merci à tous pour cette relation unique qui se crée chaque semestre. Un lien invisible nous unit et nous rassemble pour le reste de notre carrière.

A mes amis parisiens :

Merci à Arnaud, Estelle et Ameline de m'accompagner depuis presque 15 ans maintenant. Notre amitié profonde et sincère perdurera encore longtemps je l'espère. J'ai hâte de partager avec vous les joies à venir et de célébrer ensemble chaque instant de bonheur.

Merci à toute la tribu cristolienne : Louise, Fanny, Oriane, Hugo, Juliette, Samuel, Marine, Manon, Pauline, Louis et Marie. Notre amitié est née dans l'insouciance et la joie de la P2, et je suis fier et ému de tous vous voir vous épanouir dans vos domaines respectifs. Tous nos souvenirs et nos vacances passées ensemble sont essentiels pour moi. Fanny, merci à toi pour ta bonne humeur sans faille et pour tous les *Happy Life* que nous avons dégustés. Merci à toi Oriane pour ton écoute et ta présence dans les moments difficiles.

Merci à Sibylle d'avoir fait un petit bout de chemin avec moi. Je te souhaite de trouver le bonheur que tu mérites.

A ma famille :

Merci à mes parents, pour votre amour et votre soutien indéfectible depuis tant d'années. Sans vous, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Je vous souhaite de tout cœur de trouver la paix et le bonheur dans vos vies respectives. Je vous aime.

Merci à mon petit frère, Matthieu, d'être présent depuis 26 ans. Je suis fier et profondément heureux de t'avoir dans ma vie, et je te souhaite plein de joie et de projets aux côtés d'Élodie. Je t'aime mon bro.

Merci à papy Claude et mamie Janine pour votre présence et votre amour. Merci à papy Bernard et mamie Danièle pour les beaux souvenirs manosquins qui perdureront. Merci à mes tantes et mes cousins.

A Jeanne :

Ma plus belle rencontre tourangelle. Même si les mots ne suffisent pas à exprimer tout ce que je ressens, je veux que tu saches combien ton amour, ton soutien et ta présence sont inestimables. Je t'aime profondément.

Aux patients :

Je ne saurais conclure ces remerciements sans exprimer ma reconnaissance à tous les patients que j'ai rencontrés. Par vos histoires de vie, vos peurs et vos doutes, vous m'avez enseigné l'humilité, l'écoute et l'humanité, valeurs qui donnent tout leur sens à la Médecine.

« La Médecine est la science de l'incertitude et l'art de la probabilité »

Dr William Osler, 1892

Table des matières

Préambule : Généralités sur les uvéites	16
Définition	16
Épidémiologie.....	16
Étiologies.....	16
Classification	17
Traitements.....	17
Introduction	19
Matériels et méthodes	20
Design de l'étude.....	20
Objectifs de l'étude	20
Recrutement des patients	20
Recueil des données	20
Analyse statistique	21
Éthique.....	21
Résultats	22
Population de l'étude	22
Description de la population de patients atteints d'uvéites inflammatoires chroniques traitées par immunomodulateurs.....	22
Caractéristiques démographiques et cliniques.....	22
Signes ophtalmologiques	23
Thérapeutiques reçues	23
Profil évolutif des patients mis en rémission après l'introduction des immunomodulateurs	24
Étude de la rémission.....	24
Étude de la désescalade thérapeutique.....	25
Étude de la rechute.....	26
Profil évolutif global des patients	26
Recherche de facteurs prédictifs de rechute	27
Comparaison des données cliniques et démographiques	27
Comparaison des signes ophtalmologiques.....	27
Comparaison des délais d'introduction et de mise en rémission	27
Comparaison des délais de sevrage des traitements.....	27
Discussion	28
Conclusion.....	31
Annexes	32
Bibliographie.....	42

Préambule : Généralités sur les uvéites

I. Définition

L'uvéite est définie par une inflammation de l'uvée, qui est la région anatomique intermédiaire de l'œil composée de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde. Ce terme regroupe plus largement toutes les inflammations oculaires affectant l'iris, le corps ciliaire, le corps vitré, la rétine, la choroïde ainsi que les vaisseaux rétinien.

II. Épidémiologie

En Europe et en Amérique de Nord, l'incidence annuelle des uvéites est de 17 à 52 cas pour 100 000 habitants et leur prévalence de 38 à 284 cas pour 100 000 habitants (1,2).

Les uvéites représentent 5 à 10 % des causes de cécité dans les pays occidentaux et jusqu'à 25 % dans les pays en voie de développement principalement dues aux atteintes menaçant le pronostic visuel (œdème maculaire cystoïde, hypertension oculaire et ischémie rétinienne) (3).

Les uvéites peuvent survenir tout au long de la vie même si plusieurs études mettent en évidence un pic d'incidence entre 20 et 50 ans. Les uvéites chez l'enfant et la personne âgée sont relativement rares. (3,4). Dans la littérature, le sex-ratio semble tendre vers une minime prédominance chez la femme avec environ 55 % des cas (5,6).

III. Étiologies

Les étiologies sont diverses et variées : infectieuses, auto-immunes, auto-inflammatoires, néoplasiques, traumatiques, génétiques, iatrogènes ou idiopathiques. Les uvéites inflammatoires non infectieuses peuvent être liées à des maladies oculaires pures (choriorétinopathie de birdshot, choroïdite serpiginieuse ou ampigineuse, ophtalmie sympathique, iridocyclite hétérochromique de Fuchs...) ou liées à des maladies inflammatoires systémiques (sarcoïdose, maladie de Behçet, lupus érythémateux systémique, vascularites systémiques, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, sclérose en plaques, TINU syndrome, arthrite juvénile idiopathique, entéropathies inflammatoires chroniques, spondylarthropathies, psoriasis...). Il existe également de nombreuses formes idiopathiques (7). Un tableau résumant les principales étiologies se situe à l'annexe 1.

Une étude réalisée dans les pays occidentaux met en évidence une répartition homogène des causes d'uvéites non infectieuses entre des étiologies purement ophtalmologiques, liées à une maladie systémique prouvée, liées à une maladie systémique suspectée, ou restant inexplicée malgré une enquête diagnostique bien conduite (8).

Les caractéristiques cliniques de l'uvéite sont un élément essentiel d'orientation diagnostique. Ainsi, le bilan étiologique est guidé par la description sémiologique et par la localisation anatomique de l'uvéite. Son caractère granulomateux ou synéchiant ainsi que la présence d'un hypopion, d'une vascularite rétinienne ou de granulomes choroïdiens sont des éléments clés.

IV. Classification

La classification des uvéites repose sur une classification standardisée publiée en 2005 par un groupe d'experts internationaux (*SUN working group*) qui catégorise les uvéites en fonction du segment oculaire atteint : uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéite (9).

Classification anatomique des uvéites selon le SUN working group :

Type d'uvéite	Site initial de l'inflammation	Inclus
Antérieure	Chambre antérieure	Iritis Iridocyclite Cyclite antérieure
Intermédiaire	Vitré	Pars planite Hyalite Cyclite postérieure
Postérieure	Rétine ou choroïde	Choroïdite focale ou multifocale Choroïdite diffuse Choriorétinite Rétinite Rétinochoroïdite Neurorétinite
Panuvéite	Chambre antérieure, vitré, rétine et choroïde	-

Les uvéites sont également définies en fonction de leur durée d'évolution. Une uvéite est dite aiguë si la durée de l'inflammation est inférieure à 3 mois ; chronique si cette dernière est supérieure à 3 mois. Une uvéite récidivante est caractérisée par des poussées séparées de période d'inactivité supérieure à 3 mois (9).

V. Traitements

L'objectif du traitement est la préservation du capital visuel et la prévention des complications induites par l'inflammation oculaire prolongée (cataracte, glaucome chronique...). Il doit être efficace aussi bien sur les manifestations ophtalmologiques qu'extra-ophtalmologiques.

A) Corticothérapie

La corticothérapie constitue le traitement de 1^{er} ligne de la majorité des uvéites inflammatoires notamment à la phase active. Elle permet un contrôle rapide de l'inflammation.

En cas d'atteinte du segment antérieur, une corticothérapie locale par collyre ou injection sous-conjonctivale constitue la base du traitement. Les injections intravitréennes se discutent en cas d'œdème maculaire cystoïde (10).

Une corticothérapie systémique est nécessaire en cas d'uvéite unilatérale d'emblée sévère, d'uvéite bilatérale, d'atteinte du segment postérieur ou de panuvéite. Elle peut être intraveineuse sous forme de bolus (250 à 1000 mg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours) ou orale à la dose de 1 mg/kg d'équivalent prednisone (11).

En cas de dose de prednisone supérieure à 7,5 à 10 mg par jour pendant plus de 3 mois ou de rechute en cas de décroissance et qu'une dose inférieure à 7 mg par jour ne peut être atteinte (uvéite corticodépendante), l'introduction d'un traitement immunomodulateur ou d'une biothérapie doit se discuter (11).

Par ailleurs, une corticorésistance doit faire remettre en cause le diagnostic (uvéite infectieuse ou pseudo-uvéite néoplasique).

B) Immunosuppresseurs conventionnels

Les immunosuppresseurs conventionnels sont indiqués en cas d'uvéites corticodépendantes, à visée d'épargne cortisonique ou d'emblée en cas d'uvéite postérieure en lien avec la maladie de Behçet (12).

Ils peuvent également se discuter d'emblée en cas de choroïdites engageant le pronostic visuel (choroïdite serpiginieuse ou multifocale, ophtalmie sympathique, chorioretinopathie de birdshot, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada...) (13).

Les molécules les plus utilisées sont l'azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j), le mycophénolate mofétil (2 à 3 g/j) et le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine). Ils sont initiés pour une durée minimale de 12 mois (14).

C) Biothérapies

L'introduction d'une biothérapie doit se discuter en cas d'échec à 3 mois d'un traitement immunosuppresseur conventionnel (15,16). En cas de pronostic ophtalmologique engagé dès le diagnostic (œdème maculaire cystoïde ou complications oculaires importantes), une biothérapie doit également être envisagée en association avec un traitement immunosuppresseur conventionnel pour son action plus rapide (7,14).

Les anti-TNF α sont les molécules les plus utilisées dans cette indication. Seul l'adalimumab possède l'AMM pour le traitement des uvéites chroniques inflammatoires de l'adulte à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée après une dose de charge. Ses indications sont les uvéites intermédiaires, postérieures ou panuvéites non contrôlées par une corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonique (15).

L'infliximab (5 mg/kg toutes les 6 à 8 semaines) est également régulièrement utilisé, notamment dans les uvéites sarcoïdiques (17,18). L'infliximab et l'adalimumab ont une efficacité assez proche dans les formes d'uvéites réfractaires à un traitement immunomodulateur avec un taux de réponse à 6 mois de 87 % (19).

Le tocilizumab semble posséder une activité importante en cas d'œdème maculaire cystoïde (20,21). D'autres biothérapies telles que le rituximab ou l'anakinra peuvent également être proposées.

Introduction

Les uvéites chroniques inflammatoires regroupent un vaste panel de pathologies allant des maladies ophtalmologiques pures jusqu'aux maladies systémiques. L'uvéite est chronique quand sa durée d'évolution est supérieure à 3 mois. L'atteinte du pôle postérieur de l'œil menace le pronostic visuel et nécessite la mise en route d'un traitement systémique (9).

Les uvéites inflammatoires seraient liées à l'activation lymphocytaire déclenchée par des stimuli microbiens ayant des épitopes communs avec les cellules rétinienne. Les macrophages induiraient des lésions rétinienne lors de leur pénétration au sein du tissu et la libération intraoculaire de cytokines et chimiokines aurait un rôle prépondérant dans le mécanisme et l'entretien de l'inflammation (22,23).

Afin de contrôler ces perturbations immunologiques, des traitements immunomodulateurs constituent la clé de voûte de la prise en charge. La corticothérapie est le traitement de 1^{er} intention de toute uvéite chronique inflammatoire. Il est également possible d'y associer un traitement de 2^e voire de 3^e ligne par un immunosuppresseur conventionnel (azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate) ou une biothérapie (adalimumab ou infliximab) (14,16,24,25).

Si les indications de ces traitements sont relativement bien codifiées, la question de leur durée d'administration et de leur sevrage demeure mal définie. Il n'existe à ce jour aucune recommandation officielle encadrant les modalités de décroissance et d'arrêt de ces thérapeutiques.

La corticothérapie orale débutée à la dose de 1 mg/kg doit être poursuivie pendant 3 à 6 semaines avant de débuter une décroissance progressive, pondérée par la sévérité de l'uvéite et la réponse initiale au traitement (7,14). Les recommandations du PNDS 2020 de la HAS insistent sur l'importance d'une rémission complète prolongée d'environ 18 à 24 mois avant toute tentative d'arrêt des immunomodulateurs (7). Concernant les immunosuppresseurs conventionnels, plusieurs études suggèrent qu'un sevrage est envisageable après une rémission clinique complète d'au moins 24 mois avec un schéma de décroissance progressif. Les biothérapies ont démontré leur efficacité dans les formes sévères ou réfractaires. Cependant, leur interruption reste problématique. A ce jour, les données disponibles, principalement issues d'études telles que VISUAL III, indiquent qu'un sevrage pourrait être tenté après 18 à 24 mois de rémission complète, sans traitement corticoïde associé (24).

A notre connaissance, il n'existe pas de données concernant les pratiques de désescalade et d'arrêt des traitements immunomodulateurs dans la littérature scientifique.

L'objectif de cette étude est donc de décrire le profil évolutif des uvéites chroniques inflammatoires, le sevrage puis l'arrêt des thérapeutiques et d'identifier des facteurs prédictifs de rechute.

Matériels et méthodes

I. Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein des services de Médecine Interne et d'Ophtalmologie du centre hospitalier régional universitaire de Tours. La période de recrutement des patients s'étend sur 10 ans, de janvier 2013 à janvier 2023.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est de décrire le profil évolutif des patients mis en rémission en étudiant spécifiquement les modalités de sevrage et d'arrêt des thérapeutiques des uvéites inflammatoires chroniques non infectieuses. Les objectifs secondaires sont la recherche de facteurs prédictifs de rechute après mise en rémission et l'identification d'une population de patients en rémission persistante.

III. Recrutement des patients

Les critères d'inclusion des patients sont :

- Un diagnostic d'uvéite inflammatoire non infectieuse chronique ou récidivante
- Un traitement immunomodulateur en lien avec la pathologie oculaire introduit entre janvier 2013 et janvier 2023
- Un âge > 18 ans au moment de l'introduction de l'immunomodulateur
- Un suivi régulier au CHRU de Tours

Les critères d'exclusion des patients sont :

- Un diagnostic d'uvéite en lien avec une spondylarthropathie en raison de leur suivi en ville dans la majorité des cas
- D'autres diagnostics ophtalmologiques inflammatoires : sclérite, épisclérite, kératite

IV. Recueil des données

La population cible se compose des patients dont les dossiers ont été discutés à la réunion de concertation pluridisciplinaire « œil et médecine interne » du CHRU de Tours depuis sa création en 2012. Le recueil des données a été réalisé auprès de dossiers de patients suivis au sein des services de Médecine Interne et d'Ophtalmologie du CHRU de Tours. Il a consisté en une lecture des dossiers médicaux issus du *Dossier Patient Partagé (DPP)*. Les patients ont tous été anonymisés.

Les variables étudiées sont l'âge, les antécédents de tabagisme, le nombre d'œil atteint, le type d'uvéite, le diagnostic retenu, les dates d'introduction, de sevrage et d'arrêt des corticoïdes et immunomodulateurs.

Les critères de sévérité définis dans notre étude incluent la présence d'une papillite, d'une vascularite rétinienne, de granulomes choroïdiens, d'une acuité visuelle $\leq 5/10^e$ ainsi qu'un œdème maculaire cystoïde (épaisseur > 300 μm).

L'évènement « rechute » est défini comme une réapparition de signes ophtalmologiques induisant une modification thérapeutique.

L'évènement « rémission complète » est défini par la disparition des signes ophtalmologiques.

L'évènement « rémission partielle » est défini comme la persistance d'anomalies ophtalmologiques non évolutives au cours du suivi et n'engageant pas le pronostic visuel.

Les patients sont classés en 2 groupes : « rechuteur » et « non rechuteur » selon la survenue d'une rechute après la mise en rémission.

V. Analyse statistique

Une description de l'ensemble de la population et dans chaque groupe a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, ces variables ont été décrites à l'aide de la moyenne, de la médiane et des interquartiles.

La comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide des tests de comparaison de moyennes (test de Student ou de Wilcoxon en fonction de la distribution) pour les variables quantitatives et à l'aide d'un test de χ^2 pour les variables qualitatives. Lorsque les conditions de validité du χ^2 n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

VI. Éthique

Cette étude se classe en recherche n'impliquant pas la personne humaine (dite également hors loi Jardé) et est en conformité avec les recommandations de la commission nationale de l'informatique et des libertés (n° 2025_002).

Résultats

I. Population de l'étude

Nous avons analysé 123 dossiers de patients. 59 dossiers ont été exclus en raison de la présence de critères d'exclusion : patiente mineure au moment de l'introduction de l'immunomodulateur (n=1), autres diagnostics ophtalmologiques (n=12), uvéite infectieuse (n=1), absence d'immunomodulateur (n=5) et absence de suivi au CHRU de Tours (n=40). (*Annexe 2*).

II. Description de la population de patients atteints d'uvéites inflammatoires chroniques traitées par immunomodulateurs

A) Caractéristiques démographiques et cliniques

La population comprend 51,5 % d'hommes et 48,5 % de femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 44 ans et s'étend de 15 à 70 ans. Les 3 principaux types d'uvéites rencontrés sont les uvéites postérieures (34,3 %), les panuvéites (32,8 %) et les uvéites intermédiaires et postérieures (21,8 %). L'atteinte est bilatérale dans 79,7 % des cas. (*Annexe 3*). Il existe 3 étiologies principales : la choriorétinopathie de birdshot (31,2 %), la sarcoïdose (26,5 %) et les formes idiopathiques (21,8 %). (*Annexe 4*). Le temps moyen de suivi des patients est de 83,9 mois soit 7 ans (*minimum 23 mois ; maximum 175 mois*).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population de l'étude (n=64)

Données cliniques	N (%)
Sexe	
<i>Homme</i>	33 (51,5)
<i>Femme</i>	31 (48,5)
Âge moyen au diagnostic (<i>en années</i>)	44 [15-70]
Antécédents au diagnostic	
<i>Tabagisme actif</i>	16 (25)
<i>Antécédents ophtalmologiques *</i>	14 (21,8)
Nombre d'œil atteint	
<i>1</i>	13 (20,3)
<i>2</i>	51 (79,7)
Type d'uvéites	
<i>Uvéite postérieure</i>	22 (34,3)
<i>Panuvéite</i>	21 (32,8)
<i>Uvéite intermédiaire et postérieure</i>	14 (21,8)
<i>Uvéite antérieure</i>	4 (6,2)
<i>Uvéite intermédiaire</i>	3 (4,6)
Étiologies	
<i>Chorioretinopathie de birdshot</i>	20 (31,2)
<i>Sarcoïdose</i>	17 (26,5)
<i>Idiopathique</i>	14 (21,8)
<i>Maladie de Behçet</i>	3 (4,7)
<i>Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada</i>	3 (4,7)
<i>Ophthalmie sympathique</i>	2 (3,1)
<i>Sclérose en plaques</i>	1 (1,5)
<i>Choréïdite serpiginieuse</i>	1 (1,5)
<i>Choréïdite ampigineuse</i>	1 (1,5)
<i>Syndrome de Susac</i>	1 (1,5)
<i>Secondaire à un tatouage</i>	1 (1,5)

* *Daltonisme, amblyopie, strabisme convergent, cataracte, choréïdite séreuse*

B) Signes ophtalmologiques

Les 3 principaux signes ophtalmologiques retrouvés au diagnostic sont la présence d'une vascularite rétinienne veineuse (54,6 %), la présence de granulomes choroïdiens (51,5%) et la présence d'une papillite (50%). Cette tendance se retrouve lors de l'introduction de l'immunomodulateur (vascularite veineuse (48,4 %), granulomes choroïdiens (48,4 %) et papillite (42,1%)). L'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10^e dans 31,2 % des cas au diagnostic. Enfin, 28 % des patients sont atteints d'œdème maculaire cystoïde dont 11 % de forme bilatérale. (*Annexes 5 et 6*).

C) Thérapeutiques reçues

1. Corticothérapie

Soixante-trois patients ont reçu une corticothérapie soit 98,4 % de la population. Le seul patient qui n'en a pas bénéficié était contre-indiqué en raison d'un antécédent de choroïdite séreuse.

Soixante patients (93,7 %) ont reçu une corticothérapie orale ; 21 patients (32,8 %) ont reçu des bolus de méthylprednisolone ; 21 patients (32,8 %) ont bénéficié de la pose d'au moins un implant intravitréen de dexaméthasone tandis que 18 patients ont bénéficié d'une corticothérapie locale par collyre (28,1 %).

La corticothérapie a été instaurée avec un délai médian de 6 semaines après le début des symptômes. Au cours du suivi, les patients ont reçu en moyenne 56,4 mois de corticothérapie, dont 18,5 mois avant l'introduction du premier immunomodulateur. La durée moyenne d'exposition à une dose quotidienne supérieure à 10 mg était de 21,9 mois. Chez 19 patients sur 63 (30,1 %), l'arrêt complet de la corticothérapie n'a pas pu être obtenu.

2. Traitement immunomodulateur

Le premier traitement immunomodulateur a été instauré en moyenne à 23,7 mois du diagnostic de l'uvéïte. Trente et un patients (48,4 %) ont nécessité la mise en place d'une 2^e molécule immunosuppressive. Parmi ces patients, 22 l'ont reçu en association à la 1^e ligne tandis que 9 l'ont reçu à la place du traitement de 1^e ligne (relai en raison d'une inefficacité ou d'une intolérance de la 1^e ligne). Six patients (9,3 %) ont reçu ce type de traitement pour une cause extra-ophtalmologique (neurologique, cardiaque ou pulmonaire) alors que 58 (90,6 %) l'ont reçu pour une raison oculaire.

Tableau 2 : Traitements immunomodulateurs reçus

Traitements	Effectif total (n)	N (%)
1 ^{er} immunomodulateur administré		
METHOTREXATE	64	23 (35,9)
MYCOPHENOLATE MOFETIL		22 (34,3)
AZATHIOPRINE		17 (26,5)
CYCLOPHOSPHAMIDE		1 (1,5)
ADALIMUMAB		1(1,5)
2 ^e immunomodulateur administré		
ADALIMUMAB	31	13 (43,3)
INFLIXIMAB		7 (23,3)
AZATHIOPRINE		5 (16,6)
MYCOPHENOLATE MOFETIL		2 (6,4)
METHOTREXATE		2 (6,4)
RITUXIMAB		1 (3,3)
TOCILIZUMAB		1 (3,3)

III. Profil évolutif des patients mis en rémission après l'introduction des immunomodulateurs

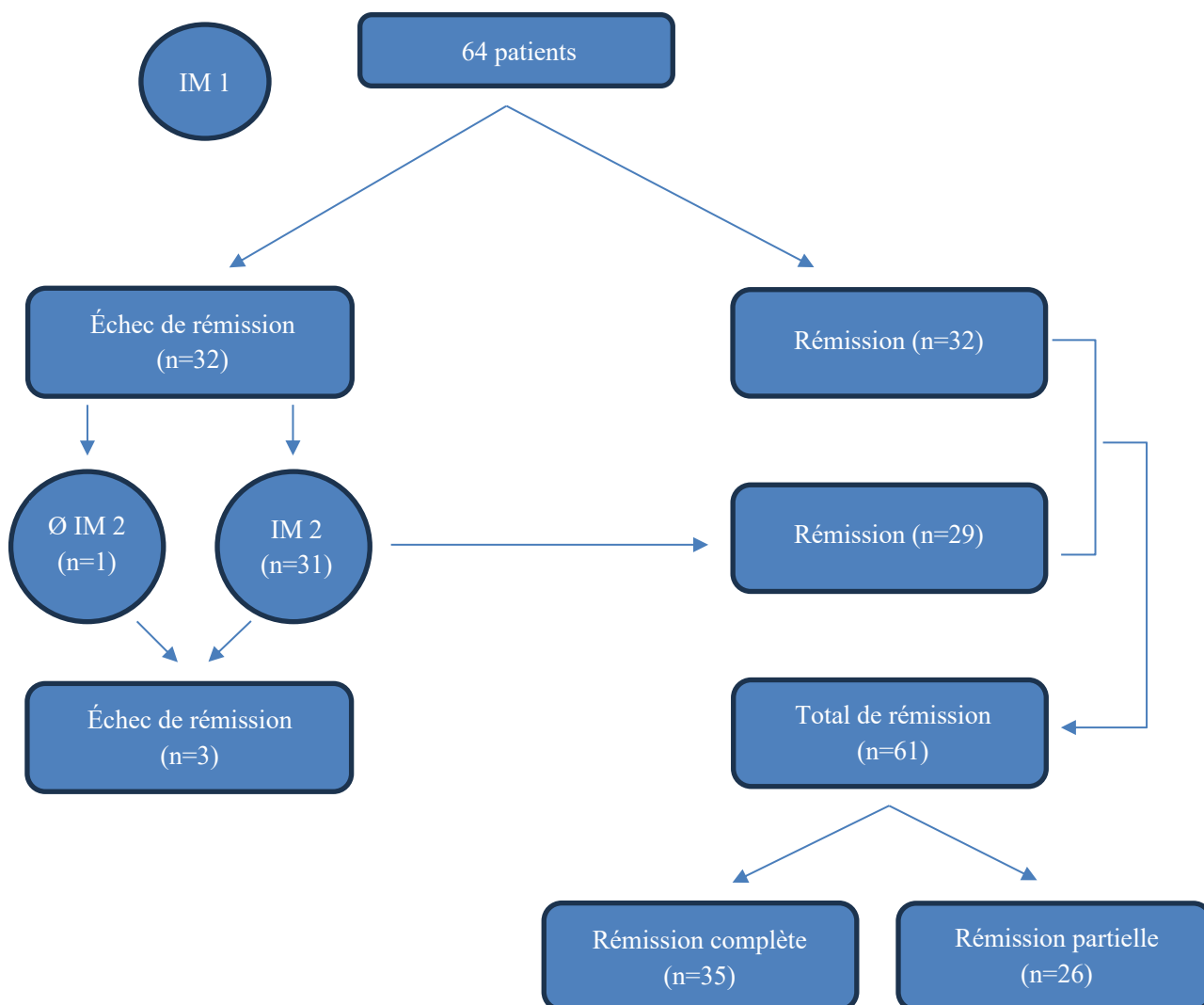
A) Étude de la rémission

Les 64 patients ont bénéficié d'une 1^{re} ligne de traitement immunomodulateur. A l'issue de ce traitement, 50 % (n=32) des patients ont pu être mis en rémission et 50 % (n=32) étaient en échec de rémission. Une 2^e ligne d'immunomodulateur a donc été introduite chez 31 patients permettant la mise en rémission de 29 patients. Au total, 3 patients sont restés en échec de mise en rémission : 2 patients malgré 2 lignes d'immunomodulateurs et 1 patient n'a pas pu bénéficier de 2^e ligne en raison de la découverte d'un cancer.

Parmi les 61 patients en rémission, 35 (57,3 %) sont en rémission complète alors que 26 (42,6 %) sont en état de rémission partielle.

Le taux de rémission globale est donc de 95,3 %. Le délai moyen de mise en rémission depuis l'introduction du 1^{er} immunomodulateur est de 21 mois. Le délai moyen de mise en rémission depuis l'introduction du 2^e immunomodulateur est de 13,2 mois.

Figure 1 : Évolution après mise en place d'un traitement immunomodulateur



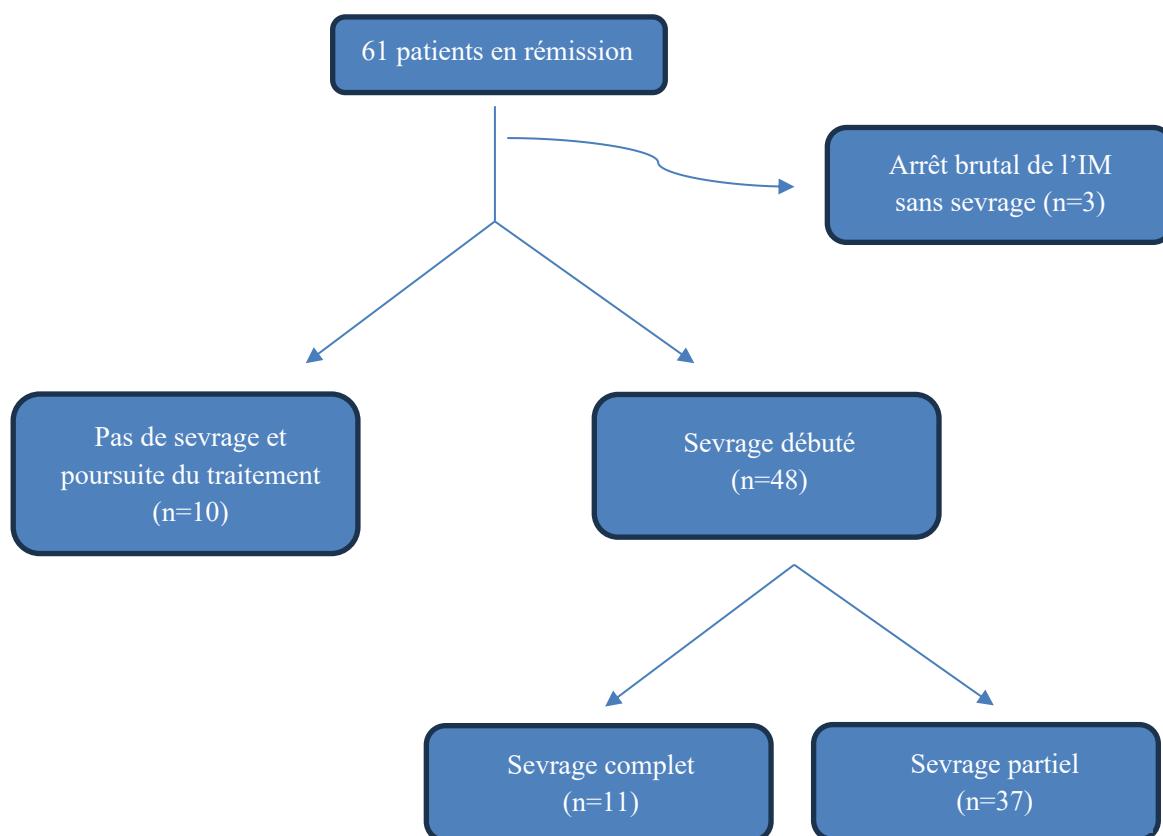
B) Étude de la désescalade thérapeutique

Trois patients ont eu un arrêt brutal d'immunomodulateur sans relai par une autre ligne (projet de grossesse ou effets secondaires).

Le sevrage thérapeutique correspond à la phase de réduction progressive des traitements immunomodulateurs, visant soit leur arrêt complet, soit le maintien d'une dose minimale d'entretien. Dans notre cohorte, 11 patients sur 61 (18 %) ont atteint un sevrage complet, défini par l'arrêt de l'ensemble des traitements. Trente-sept patients (60,6 %) étaient engagés dans un sevrage partiel, correspondant à une phase de désescalade thérapeutique avec persistance d'une dose réduite de corticothérapie ou d'immunomodulateur. Enfin, 10 patients (16,3 %) n'avaient pas initié de sevrage à la date de fin du recueil des données.

Le délai entre l'obtention de la rémission et l'initiation du sevrage thérapeutique correspond à une période d'observation visant à s'assurer de la stabilité de la rémission. Dans notre cohorte, ce délai était en moyenne de 19,7 mois. Par ailleurs, la durée nécessaire pour parvenir à un arrêt complet du traitement, définie comme l'intervalle entre le début du sevrage et la dernière prise, était en moyenne de 17,5 mois.

Figure 2 : Évolution après mise en rémission

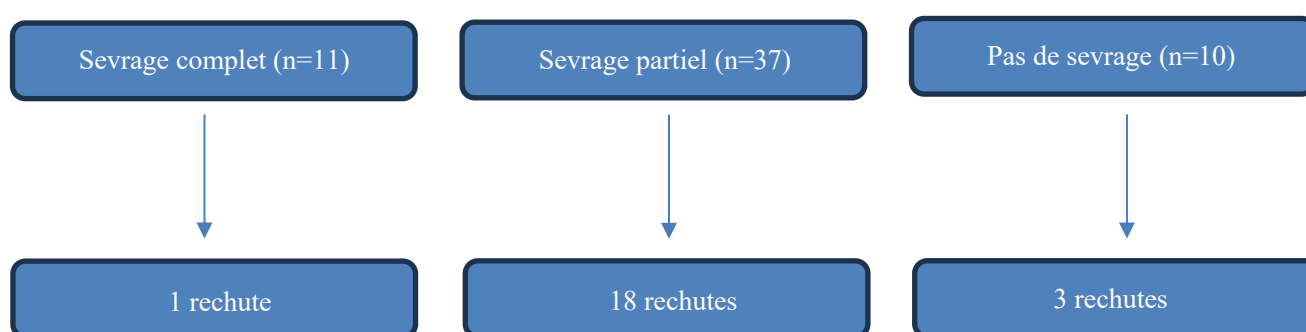


C) Étude de la rechute

La rechute est survenue chez 23 patients sur 61 patients soit 37,7 % de la population ; 62,3 % de la population n'a donc pas rechuté.

La rechute est survenue avant la décision de désescalade thérapeutique chez 3 patients (13 %) avec un délai moyen de 10 mois depuis la mise en rémission. La rechute est survenue lors de la période de sevrage chez 18 patients (78,2%) avec un délai moyen de 27,3 mois depuis la mise en rémission et 13,8 mois depuis le début du sevrage. La rechute est survenue après l'arrêt du traitement chez 1 patient (4,3 %) avec un délai de 82 mois depuis la mise en rémission et 63 mois après l'arrêt de tout traitement. Une rechute est survenue chez un des trois patients ayant arrêté brutalement son immunomodulateur sans sevrage.

Figure 3 : Répartition des rechutes entre les groupes



Au total, on peut considérer que 10 patients (16,3 %) sont dans un état de rémission persistante sans traitement ni rechute avec un temps moyen de suivi de 111 mois soit 9 ans.

D) Profil évolutif global des patients

Nous avons repris les différents temps moyens entre les événements survenus au cours du suivi d'un patient ayant une uvéite inflammatoire chronique. Ce parcours se décompose en quatre étapes : un délai moyen de 23,7 mois entre le diagnostic et l'introduction d'un immunomodulateur, 21 mois pour obtenir la rémission, 19,7 mois de rémission stable avant d'entamer la décroissance thérapeutique, puis 17,5 mois supplémentaires pour parvenir à l'arrêt complet. Au total, il faut en moyenne 6 ans et 10 mois entre la date de diagnostic et la date d'arrêt des traitements. (*Annexe 7*)

IV. Recherche de facteurs prédictifs de rechute

A) Comparaison des données cliniques et démographiques

Nous avons comparé les données d'âge, de sexe, d'antécédents, du type d'uvéïte, d'étiologie, de la 1^{re} ligne d'immunomodulateur reçue et du type de rémission entre le groupe « rechuteur » (n=23) et « non rechuteur » (n=38). Nous avons mis en évidence une différence significative entre les 2 groupes concernant le type de rémission (*9 rémission complète dans le groupe « rechute » et 26 dans le groupe « non rechuteur » ; 14 rémission partielle dans le groupe « rechute » et 12 dans le groupe « non rechuteur » ; $p = 0,025$*). En effet, il semble qu'une rémission complète initiale soit significativement associée à une absence de rechute au cours du suivi. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les autres données ($p > 0,05$). (Annexe 8)

B) Comparaison des signes ophtalmologiques

Nous avons comparé les données d'acuité visuelle, de papillite, d'œdème maculaire cystoïde, d'œdème maculaire cystoïde bilatéral, de vascularite rétinienne artérielle et veineuse et de granulomes choroïdiens au diagnostic et à l'introduction de l'immunomodulateur entre le groupe « rechuteur » (n=23) et « non rechuteur » (n=38). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes ($p > 0,05$). (Annexe 9)

C) Comparaison des délais d'introduction et de mise en rémission

Nous avons comparé les délais moyens d'introduction de l'immunomodulateur et les délais de mise en rémission entre le groupe « rechuteur » (n=23) et « non rechuteur » (n=38). Les délais sont relativement similaires entre les groupes. Le délai d'introduction de l'immunomodulateur par rapport à la date de diagnostic ne semble pas influencer sur la survenue d'une rechute avec un délai moyen de 27,3 mois chez les rechuteurs et de 21,8 mois chez les patients non rechuteurs ($p=0,614$). De plus, le délai de mise en rémission depuis l'introduction du premier immunomodulateur est de 20 mois dans le groupe « rechuteur » et de 21,6 mois dans le groupe « non rechuteur » ($p=0,819$). (Annexe 10)

D) Comparaison des délais de sevrage des traitements

Nous avons comparé les durées moyennes de sevrage des traitements immunomodulateurs entre le groupe « rechuteur » (n=23) et « non rechuteur » (n=38). En moyenne, le sevrage du premier immunomodulateur survient 21,1 mois après la date de rémission dans le groupe rechute et 18,5 mois dans le groupe sans rechute ($p=0,65$). De plus, le sevrage du deuxième immunomodulateur survient en moyenne 20,4 mois après la date de rémission dans le groupe rechute et 19,8 mois dans le groupe sans rechute ($p=0,95$). (Annexe 10)

Discussion

Notre étude apporte des données nouvelles sur le profil évolutif des patients atteints d'uvéïtes inflammatoires chroniques sous traitement immunomodulateur. Près de la moitié des patients ont nécessité deux lignes d'immunomodulateurs. Un délai moyen de 21 mois de traitement était nécessaire avant d'atteindre une rémission stable. Le sevrage thérapeutique débutait en moyenne un an et demi après le début de la rémission, et l'arrêt complet du traitement nécessitait un an et demi supplémentaire pour une minorité de patients. Dans notre étude, 18 % des patients ont pu interrompre leur traitement, et un tiers a présenté une rechute, principalement lors de la décroissance thérapeutique. Finalement, 16,3 % des patients ont pu maintenir une rémission persistante sans traitement ni rechute.

Les caractéristiques initiales de notre cohorte sont globalement comparables à celles rapportées dans la littérature. L'âge moyen au diagnostic est de 44 ans, en accord avec plusieurs cohortes espagnoles, italiennes et américaines (26–28). Une revue systématique de la littérature américaine, couvrant la période 1971–2021, retrouve également un âge moyen et des étiologies proches de ceux de notre population (4). Dans notre étude, 28 % des patients présentent un œdème maculaire cystoïde au diagnostic, un chiffre concordant avec le taux de 30 % rapporté dans une revue de la littérature publiée en 2019 (29). Enfin, les uvéïtes antérieures et intermédiaires représentent respectivement 6,2 % et 4,6 % des cas. Leur faible proportion s'explique par leur meilleur pronostic, qui ne justifie que rarement le recours à un traitement immunomodulateur (30).

Dans notre cohorte, la moitié des patients a atteint la rémission sous une seule ligne d'immunomodulateur. Ces résultats sont en accord avec la littérature : une cohorte américaine rapporte un taux de rémission à 12 mois variant de 20,7 à 41,3 % avec le méthotrexate, et de 49,2 à 60,3 % avec le mycophénolate mofétil, selon le type d'uvéïte (31). Le sevrage thérapeutique a été initié en moyenne 19,7 mois après l'obtention de la rémission, ce qui concorde avec les recommandations du PNDS 2020 et de l'étude VISUAL III de Suhler et al., qui suggèrent un délai compris entre 18 et 24 mois (7,24,32). Les recommandations françaises issues du PNDS 2020, fondées sur celles de l'EULAR 2018, préconisent dans le cadre de la maladie de Behçet d'envisager une diminution du traitement immunomodulateur après au moins 2 ans de rémission ophtalmologique (33). Pour les autres formes d'uvéïtes inflammatoires chroniques, le traitement est généralement maintenu deux ans avant d'engager une discussion collégiale concernant une éventuelle décroissance thérapeutique (7).

Le taux de rechute observé dans notre étude est de 37,7 %. Ce chiffre est comparable à ceux rapportés par les essais VISUAL I et II, qui retrouvent un taux de rechute de 39 % sous adalimumab (15,16), ainsi que par l'étude de Ali et al de 2024 qui objective un taux de 36,5 % (34). Nous avons formulé l'hypothèse qu'un délai prolongé avant l'introduction de l'immunosuppresseur pouvait contribuer à un risque accru de rechute. Dans notre cohorte, le délai moyen d'introduction est plus long chez les patients ayant rechuté (27,3 mois) que chez ceux n'ayant pas rechuté (21,8 mois), bien que cette différence ne soit pas significative ($p = 0,614$). Néanmoins, l'étude de Androudi et al montre qu'une introduction précoce de l'immunosuppresseur, dans les trois ans suivant le début de la maladie, réduit significativement le risque de récurrence chez les patients atteints d'uvéïtes chroniques inflammatoires liées à l'HLA-B27 (35).

Nous avons par ailleurs recherché des facteurs prédictifs de rechute en comparant les patients avec et sans rechute. La littérature souligne l'association entre la présence d'un œdème maculaire cystoïde et un risque accru de rechute (34,36), ainsi que l'effet délétère du tabagisme actif, notamment dans les

uvéites associées à la maladie de Behçet (37). Dans notre cohorte, aucune donnée significative n'a été retrouvée concernant le type d'uvéite, l'étiologie ou les signes ophtalmologiques, probablement en raison de la taille limitée de l'échantillon. Cependant, nous avons observé une différence significative entre les groupes en fonction du type de rémission obtenu. Une rémission complète initiale est associée à une probabilité plus faible de rechute au cours du suivi. À notre connaissance, cette distinction entre rémission complète et rémission partielle comme facteur pronostique n'a pas encore été rapportée dans la littérature.

Nos résultats soulignent la nécessité d'un traitement et d'un suivi prolongés et nous interrogent sur l'observance thérapeutique. La durée prolongée du traitement constitue effectivement un facteur limitant, pouvant affecter l'adhésion des patients. Une étude américaine de 2024 a rapporté un taux d'adhésion de 70 % à 6 mois et de 58 % à 2 ans chez des patients atteints d'uvéites chroniques inflammatoires, avec une probabilité significativement plus élevée de contrôle de la maladie chez les patients adhérents (OR = 1,86 ; IC 95 % : 1,09–3,20) (38). Afin de réduire cette durée globale, plusieurs stratégies pourraient être envisagées, telles qu'une introduction plus précoce de l'immunomodulateur, un sevrage anticipé ou l'application de protocoles de décroissance accélérés.

Au-delà de l'efficacité clinique, l'impact des traitements sur la qualité de vie constitue une dimension importante. Une étude menée chez 80 patients atteints d'uvéites chroniques n'a pas mis en évidence de différence de qualité de vie entre les patients traités par immunomodulateurs systémiques et ceux traités par voie locale. Ces résultats suggèrent que, malgré leurs contraintes, les traitements systémiques n'altèrent pas la qualité de vie des patients par rapport aux traitements locaux (39).

La durée prolongée de traitement nous amène également à nous interroger sur les effets secondaires indésirables en lien avec les traitements immunomodulateurs pris pendant plusieurs années. Nous n'avons pas renseigné dans notre étude les effets secondaires en lien avec les traitements compte tenu de l'incertitude de recueil inhérent à ce travail rétrospectif. Une étude publiée en 2017 a comparé, sur un suivi de sept ans, la tolérance d'un implant intravitréen de corticoïdes à celle d'un traitement systémique et donne un aperçu des événements secondaires indésirables d'une telle thérapeutique. Ainsi les auteurs ne retrouvent qu'un taux faible d'événements indésirables (moins de 10 %) sauf pour les dyslipidémies (11,2%), l'hypertension artérielle (18,4%), les fractures osseuses (18,6%), (3 effets secondaires possiblement plus liés aux corticoïdes qu'aux immunomodulateurs), et les infections relevant d'un antibiotique (72,3%) avec des fréquences significativement supérieures par rapport au traitement local (40).

Enfin, des données très récentes de 2025 ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'administration d'adalimumab par voie sous-conjonctivale ou intravitréenne apparaît bien tolérée, avec un signal d'efficacité dans les uvéites inflammatoires chroniques réfractaires, tout en réduisant les effets indésirables systémiques (41,42). Cette voie d'administration pourrait représenter une piste intéressante pour améliorer l'adhésion au traitement et limiter les effets secondaires généraux.

Cette étude présente plusieurs atouts. Elle s'intéresse spécifiquement au sevrage et à l'arrêt des thérapeutiques immunomodulatrices, un aspect rarement exploré dans la littérature scientifique et pour lequel il n'existe pas ou peu de recommandations officielles émanant des sociétés savantes. Elle fournit ainsi des données originales sur le profil évolutif des patients. De plus, la faible variabilité inter-opérateurs dans la réalisation des examens ophtalmologiques et la prise en charge homogène des patients, liée au nombre restreint de praticiens impliqués au sein du CHRU de Tours, renforcent la cohérence des observations. Néanmoins, plusieurs limites doivent être soulignées. Tout d'abord, cette

étude est exposée à des risques d'erreur aléatoire liés à la fluctuation d'échantillonnage et présente les biais classiques d'un travail observationnel rétrospectif monocentrique, incluant des biais de sélection, d'information et de confusion. La détermination de la date de rémission constitue une autre limite : elle peut être difficile à établir de manière objective et dépend d'une interprétation fine des examens ophtalmologiques, ce qui peut introduire une variabilité. Par ailleurs, la durée de suivi des patients est hétérogène, du fait d'une période d'inclusion étalée sur dix ans, exposant à un risque de sous-estimation des rechutes chez les patients les plus récemment inclus. Enfin, la rareté des uvéites inflammatoires chroniques se traduit par un effectif limité dans un centre unique, ce qui réduit la puissance statistique et limite la généralisation des résultats.

Conclusion

Cette étude correspond à la première description du profil évolutif des patients atteints d'uvéites inflammatoires chroniques traitées par immunomodulateurs. Dans notre cohorte, le traitement des uvéites inflammatoires sévères s'est révélé long, nécessitant une association de 3 thérapeutiques pour la moitié des patients afin d'obtenir une rémission. Une rechute survient dans un tiers des cas et seuls 16 % des patients atteignent une rémission persistante à l'arrêt des traitements. Nous ne mettons en évidence qu'un seul facteur de risque de rechute selon le type de rémission partielle ou complète mais notre faible effectif ne permet pas d'obtenir de résultats plus probants.

L'adhésion thérapeutique sur plusieurs années représente un défi majeur et reste souvent difficile à évaluer en consultation. L'optimisation de l'observance est essentielle pour assurer un contrôle durable de la maladie et réduire le risque de rechute. Des stratégies ciblées, telles que la mise en place de séances d'éducation thérapeutique, pourraient renforcer l'implication des patients dans leur suivi et améliorer la compréhension des traitements prescrits. Ces interventions favorisent non seulement l'adhésion aux prescriptions médicamenteuses, mais permettent également de détecter précocement les difficultés rencontrées par les patients et d'adapter le suivi.

Une consultation conjointe interniste-ophtalmologiste pourrait être instaurée dès le diagnostic afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'uvéites chroniques inflammatoires. Ce suivi coordonné permettrait de mieux informer les patients sur le profil évolutif prévisible de la maladie, sur la réponse attendue au traitement, la nécessité d'une bonne observance pour des maladies difficiles à contrôler, d'anticiper d'éventuels effets indésirables liés aux traitements et de détecter précocement toute complication. La mise en place d'un suivi régulier et conjoint entre ces deux spécialistes apparaît ainsi indispensable pour maintenir un haut niveau d'adhésion et favoriser le contrôle à long terme de la maladie.

Enfin, il serait pertinent d'explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à réduire la durée globale du traitement, en particulier en raccourcissant le délai entre le diagnostic et l'introduction du traitement immunomodulateur ou le temps de la désescalade thérapeutique. Une telle approche pourrait permettre d'atteindre plus rapidement la rémission et d'améliorer les résultats à long terme chez les patients atteints d'uvéites inflammatoires chroniques sévères. L'optimisation du calendrier thérapeutique pourrait également contribuer à limiter les effets indésirables liés à un traitement prolongé et à renforcer l'adhésion des patients, en réduisant les contraintes liées au suivi. Des études spécifiques seront toutefois nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de schémas thérapeutiques plus courts.

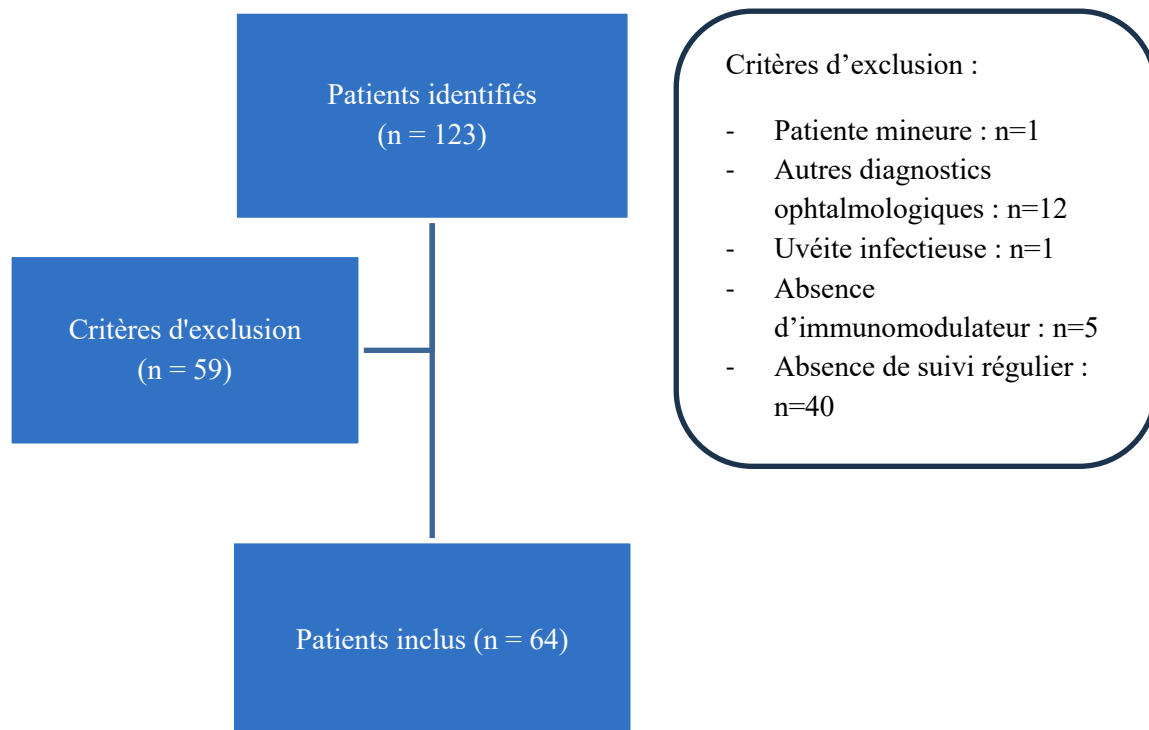
Annexes

Annexe 1 :

Principales étiologies d'uvéites inflammatoires non infectieuses de l'adulte selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins de 2020	
Maladies inflammatoires systémiques	- Sarcoïdose - Maladie de Behçet - Uvéites associées à l'HLA B27 (spondylarthropathies) - Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada - Entérocolopathies inflammatoires chroniques - Arthrite juvénile idiopathique - Sclérose en plaques - TINU syndrome - Maladie cœliaque - Lupus érythémateux systémique - Vascularites systémiques - Syndrome de Blau - Cryopyrinopathies - Déficit immunitaire commun variable
Maladies inflammatoires oculaires	- Cyclite hétérochromique de Fuchs - Pars planite - Choroïdite multifocale et ponctuée interne - Chorioretinopathie de birdshot - Syndrome de Possner-Schlossman - Syndrome des taches blanches - Ophtalmie sympathique - Uvéite phaco-antigénique
Uvéites iatrogéniques	- Rifabutine - Biphosphonates - BCG thérapie - Interféron α ou β - Inhibiteurs du checkpoint
Pseudo-uvéites	- Traumatismes oculaires - Corps étranger intraoculaire - Lymphome oculaire - Mélanome choroïdien - Métastases de cancers solides - Rétinoblastome

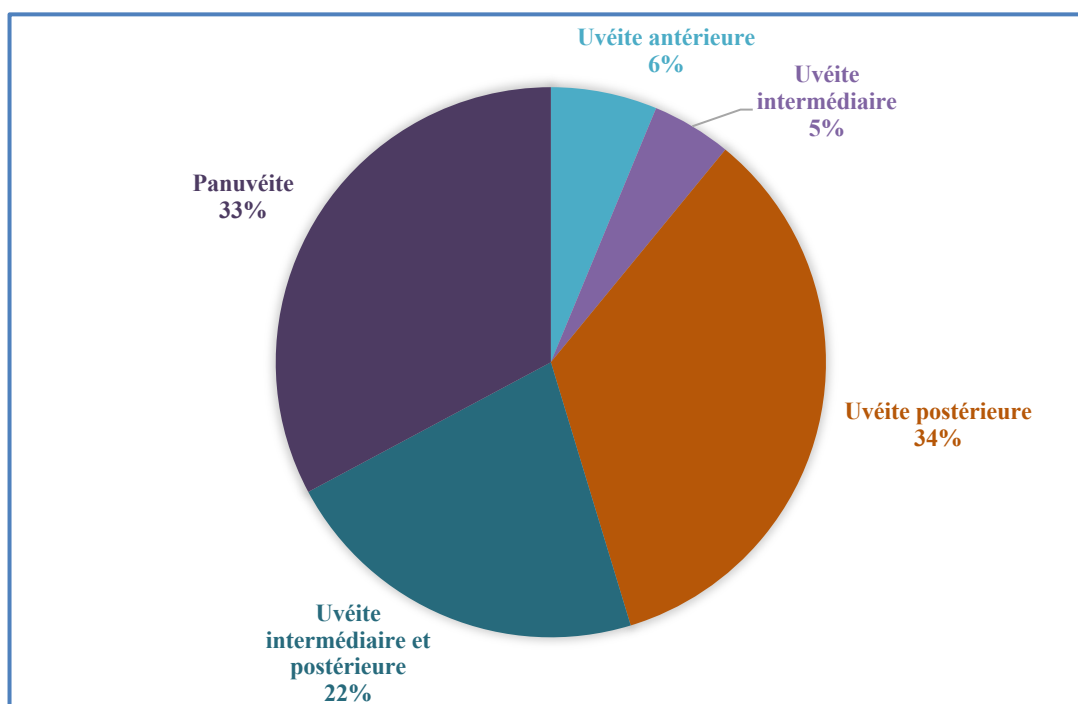
Annexe 2 :

Diagramme de flux



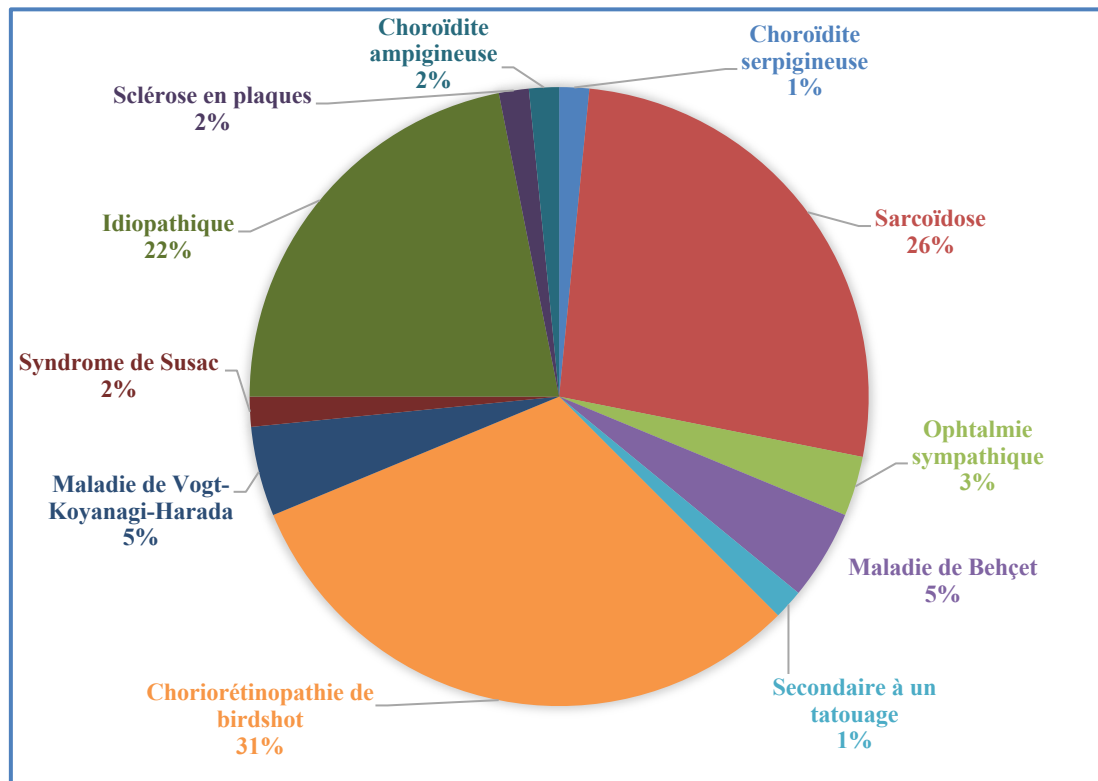
Annexe 3 :

Répartition du type d'uvéïtes dans la population (n=64)



Annexe 4 :

Répartition du type d'étiologies dans la population (n=64)



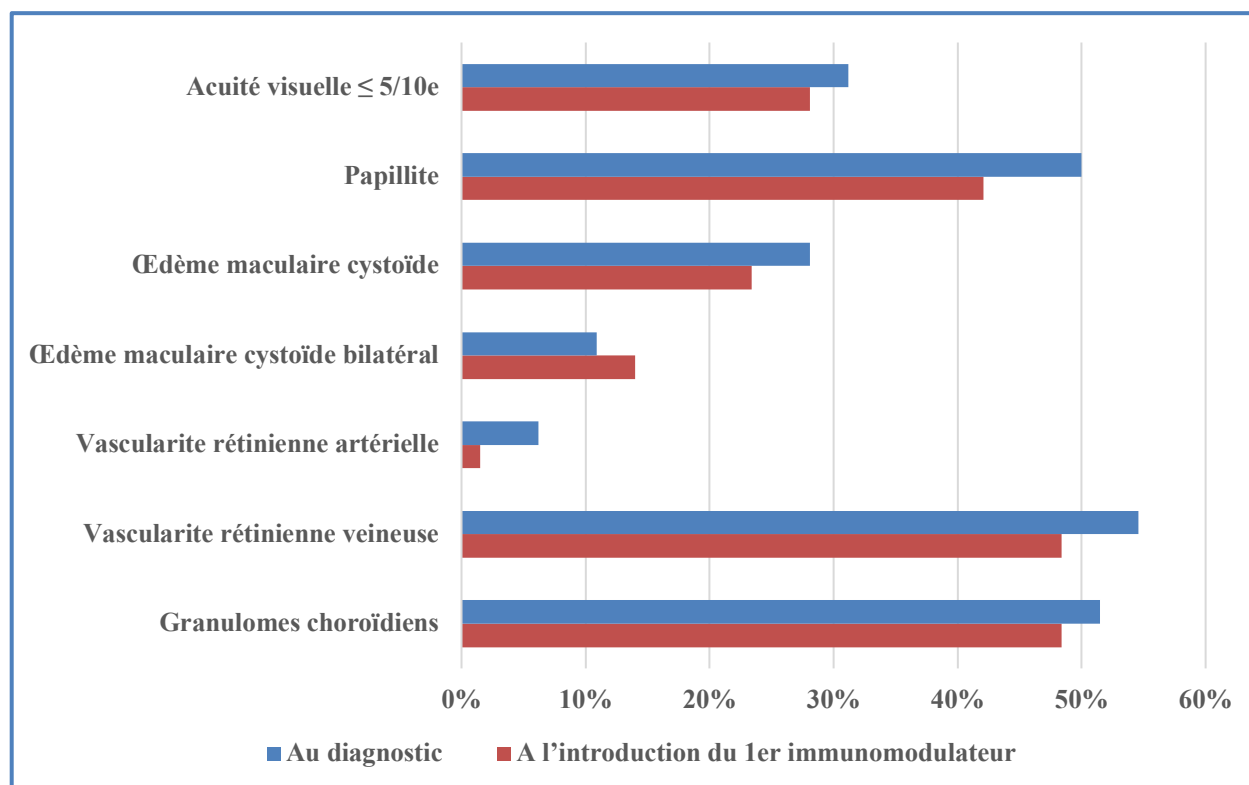
Annexe 5 :

Détails des patients avec signes ophtalmologiques au diagnostic et à l'introduction du 1^{er} immunomodulateur (n=64)

Signes cliniques	Au diagnostic	A l'introduction du 1 ^{er} immunomodulateur
Acuité visuelle $\leq 5/10^e$	20 (31,2)	18 (28,1)
Papillite	32 (50)	27 (42,1)
Œdème maculaire cystoïde $> 300 \mu\text{m}$	18 (28,1)	15 (23,4)
Œdème maculaire bilatéral	7 (10,9)	9 (14)
Vascularite rétinienne artérielle	4 (6,2)	1 (1,5)
Vascularite rétinienne veineuse	35 (54,6)	31 (48,4)
Granulomes choroïdiens	33 (51,5)	31 (48,4)

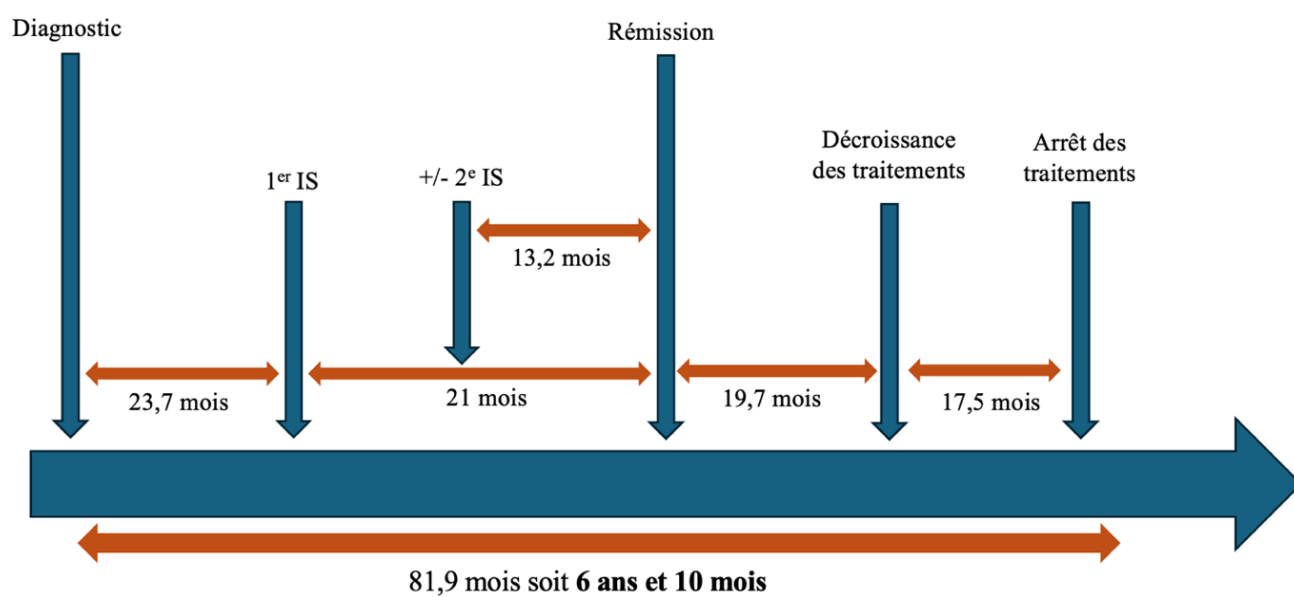
Annexe 6 :

Signes ophtalmologiques au diagnostic et à l'introduction du 1^{er} immunomodulateur



Annexe 7 :

Profil évolutif global des patients



Annexe 8 :

Comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques entre les patients rechuteurs et non rechuteurs

Données cliniques	Effectif total (n)	Groupes		P-value
		Rechuteur (n=23) (%)	Non rechuteur (n=38) (%)	
Sexe	61			0,105
<i>Homme</i>		9 (39,1)	23 (60,5)	
<i>Femme</i>		14 (60,2)	15 (39,5)	
Âge moyen au diagnostic (<i>en années</i>)	61	45	42,7	0,59
Antécédents au diagnostic	61			0,561
<i>Tabagisme actif</i>		7 (30,4)	9 (23,6)	
<i>Antécédents ophtalmologiques</i>		7	6	0,208
Type d'uvéïtes	61			0,502
<i>Uvéïte antérieure</i>		2 (8,7)	2 (5,2)	
<i>Uvéïte intermédiaire</i>		1 (4,3)	2 (5,2)	
<i>Uvéïte postérieure</i>		6 (26,1)	16 (42,1)	
<i>Uvéïte intermédiaire et postérieure</i>		6 (26)	7 (18,4)	
<i>Panuvéïte</i>		8 (34,7)	11 (28,9)	
Etiologies	61			0,294
<i>Sarcoïdose</i>		6 (26)	10 (26,3)	
<i>Maladie de Behçet</i>		0	3 (7,9)	
<i>Choriorétinopathie de birdshot</i>		7 (30,4)	12 (31,5)	
<i>Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada</i>		1 (4,35)	1 (2,6)	
<i>Ophtalmie sympathique</i>		2 (8,7)	0	
<i>Idiopathique</i>		5 (21,7)	9 (23,6)	
<i>Sclérose en plaques</i>		0	1 (2,63)	
<i>Choroïdite serpigneuse</i>		0	1 (2,63)	
<i>Choroïdite ampigneuse</i>		0	1 (2,63)	
<i>Syndrome de Susac</i>		1 (4,35)	0	
<i>Secondaire à un tatouage</i>		1 (4,35)	0	
Type de rémission	61			0,025
<i>Rémission complète</i>		9 (39,1)	26 (68,4)	
<i>Rémission partielle</i>		14 (60,8)	12 (31,5)	
1 ^e ligne thérapeutique reçue	61			0,990
<i>METHOTREXATE</i>		9 (39,1)	14 (36,8)	
<i>AZATHIOPRINE</i>		6 (26)	10 (26,3)	
<i>MYCOPHENOLATE MOFETIL</i>		8 (34,7)	13 (34,2)	
<i>ADALIMUMAB</i>		0	1	

Annexe 9 :

Comparaison des signes ophtalmologiques au diagnostic et lors de l'introduction du 1^{er} immunomodulateur entre les patients rechuteurs et non rechuteurs

Signes	Au diagnostic (%)			A l'introduction du 1 ^{er} immunomodulateur (%)		
	Rechuteur	Non rechuteur	P-value	Rechuteur	Non rechuteur	P-value
Acuité visuelle $\leq 5/10^e$	8 (34,7)	10 (26,3)	0,482	8 (34,7)	9 (23,6)	0,349
Papillite	11 (47,8)	20 (52,6)	0,716	9 (39,1)	17 (44,7)	0,668
Œdème maculaire cystoïde	5 (21,7)	12 (31,5)	0,406	3 (13)	11 (28,9)	0,152
Œdème maculaire cystoïde bilatéral	2 (8,7)	5 (13,1)	0,7	2 (8,7)	7 (18,4)	0,462
Vascularite rétinienne artérielle	2 (8,7)	2 (5,2)	0,628	1 (4,3)	0	0,377
Vascularite rétinienne veineuse	14 (60,8)	20 (52,6)	0,53	9 (39,1)	21 (55,2)	0,222
Granulomes choroïdiens	14 (60,8)	17 (44,7)	0,222	10 (43,4)	18 (47,3)	0,768

Annexe 10 :

Comparaison des valeurs moyennes de délai (en mois) entre les groupes

Variable	Groupes		P-value
	Rechuteur (n=23)	Non rechuteur (n=38)	
Délai d'introduction du 1 ^{er} immunomodulateur par rapport au début de la corticothérapie	20,3	17,2	0,826
Délai d'introduction du 2 ^e immunomodulateur par rapport au début de la corticothérapie	36,3	47,5	0,125
Délai d'introduction du 1 ^{er} immunomodulateur par rapport au diagnostic	27,3	21,8	0,614
Délai de mise en rémission depuis l'introduction du 1 ^{er} immunomodulateur	20	21,6	0,819
Délai de mise en rémission depuis l'introduction du 2 ^e immunomodulateur	15,5	12,2	0,397
Délai du début de sevrage du 1 ^{er} immunomodulateur par rapport à la date de rémission	21,1	18,5	0,650
Délai du début de sevrage du 2 ^e immunomodulateur par rapport à la date de rémission	20,4	19,8	0,950

Bibliographie

1. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 1 mars 2004;111(3):491-500.
2. Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med*. 1 mai 2016;16(2):125-36.
3. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2 janv 2018;26(1):2-16.
4. Joltikov KA, Lobo-Chan AM. Epidemiology and Risk Factors in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 10 sept 2021;8:695904.
5. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, et al. Incidence and Prevalence of Uveitis: Results From the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 1 nov 2013;131(11):1405-12.
6. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, et al. Prevalence of Noninfectious Uveitis in the United States: A Claims-Based Analysis. *JAMA Ophthalmol*. 1 nov 2016;134(11):1237-45.
7. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. 2020;
8. Bertrand PJ, Jamilloux Y, Ecochard R, Richard-Colmant G, Gerfaud-Valentin M, Guillaud M, et al. Uveitis: Autoimmunity... and beyond. *Autoimmunity Reviews*. 1 sept 2019;18(9):102351.
9. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. sept 2005;140(3):509-16.
10. LeHoang P. The Gold Standard of Noninfectious Uveitis: Corticosteroids. 20 avr 2012 [cité 30 août 2025]; Disponible sur: <https://karger.com/books/book/2774/chapter/5800190/The-Gold-Standard-of-Noninfectious-Uveitis>
11. Traitements systémiques des uvéites. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2018;39:A37-44.
12. Li B, Li H, Huang Q, Zheng Y. Optimizing glucocorticoid therapy for Behçet's uveitis: efficacy, adverse effects, and advances in combination approaches. *Int Ophthalmol*. nov 2023;43(11):4373-81.
13. Yargi-Ozkocak B, Altan C, Kemer-Atik B, Balci AS, Basarir B. Long-Term Outcomes of Adalimumab Treatment in Conventional Treatment-Resistant Serpiginous Choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. avr 2025;33(3):358-66.
14. Diwo E, Sève P, Trad S, Bielefeld P, Sène D, Abad S, et al. Avis d'experts pour le traitement des uvéites non infectieuses. *La Revue de Médecine Interne*. sept 2018;39(9):687-98.
15. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2016;388(10050):1183-92.

16. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med.* 8 sept 2016;375(10):932-43.
17. Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmunity Reviews.* 1 mai 2013;12(7):774-83.
18. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1 déc 2015;45(3):361-8.
19. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Journal of Autoimmunity.* 1 août 2015;62:67-74.
20. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* nov 2017;183:71-80.
21. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernández MV, Espinosa G, Sainz de la Maza M, et al. TWENTY-FOUR MONTH FOLLOW-UP OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR REFRACTORY UVEITIS-RELATED MACULAR EDEMA. *RETINA.* juill 2018;38(7):1361.
22. Kerr EC, Copland DA, Dick AD, Nicholson LB. The dynamics of leukocyte infiltration in experimental autoimmune uveoretinitis. *Prog Retin Eye Res.* sept 2008;27(5):527-35.
23. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest.* sept 2010;120(9):3073-83.
24. Suhler EB, Adán A, Brézín AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 1 juill 2018;125(7):1075-87.
25. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the Treatment of Refractory Noninfectious Uveitis: A Study of 88 Patients with Long-term Follow-up. *Ophthalmology.* 1 janv 2014;121(1):358-64.
26. Dick AD, Tundia N, Sorg R, Zhao C, Chao J, Joshi A, et al. Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 1 mars 2016;123(3):655-62.
27. Llorenç Bellés V, Adán Civera A, Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, González Martínez J, Pelegrín Colás L, et al. [Uveitis diagnosis characterization at a referral centre in the area of Barcelona, Spain]. *Med Clin (Barc).* 24 mars 2012;138(7):277-82.
28. Triggianese P, Fatica M, Caso F, Costa L, D'Antonio A, Tasso M, et al. Rheumatologist's Perspective on Non-Infectious Uveitis: Patterns from Tertiary Referral Rheumatologic Clinics in Italy. *Int J Mol Sci.* 2 juin 2023;24(11):9690.
29. Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(2):169-80.
30. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, Diehl N, Hodge D. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am J Ophthalmol.* déc 2007;144(6):812-7.

31. Knickelbein JE, Kim M, Argon E, Nussenblatt RB, Sen NH. Comparative efficacy of steroid-sparing therapies for non-infectious uveitis. *Expert Rev Ophthalmol*. 2017;12(4):313-9.
32. Azzopardi M, Chong YJ, Sreekantam S, Barry RJ, Poonit N, Rauz S, et al. Real-World Experience in the Use of Immunosuppression for the Management of Inflammatory Eye Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*. 9 août 2025;33(7):1119-28.
33. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. juin 2018;77(6):808-18.
34. Ali N, Sims J, Niederer R. Uveitic Macular Edema: Clinical Outcomes in Real-World Practice. *Ocul Immunol Inflamm*. nov 2024;32(9):2105-13.
35. Androudi S, Brazitikos P, Iaccheri B, Fiore T, Christen W, Meniconi M, et al. Outcomes of early and late immunomodulatory treatment in patients with HLA-B27-associated chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. déc 2003;241(12):1000-5.
36. The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial: Rationale, Design and Baseline Characteristics. *Am J Ophthalmol*. avr 2010;149(4):550-561.e10.
37. Therapeutic Approaches and Predictive Factors of Relapse in Severe Ocular Involvement in Behçet's Disease: A Multicentre Retrospective Study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 7 sept 2025]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/therapeutic-approaches-and-predictive-factors-of-relapse-in-severe-ocular-involvement-in-behcets-disease-a-multicentre-retrospective-study/>
38. Bharadwaj AD, Kravets S, Hallak J, Bhat P, Lobo-Chan AM. Patient Adherence to Immunosuppressive Therapy in Treatment of Chronic Inflammatory Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. janv 2024;32(1):5-10.
39. Gui W, Dombrow M, Marcus I, Stowe MH, Tessier-Sherman B, Yang E, et al. Quality of Life in Patients with Noninfectious Uveitis Treated with or without Systemic Anti-inflammatory Therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. avr 2015;23(2):135-43.
40. Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group. Association Between Long-Lasting Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *JAMA*. 16 mai 2017;317(19):1993-2005.
41. Hassoun MM, Mahfoud ZR, Istambouli R, Mansour AM, Salti H, Allam S, et al. Intravitreal versus Subcutaneous Adalimumab in Active Non-Infectious Uveitis: A Randomized Non-Inferiority Trial. *Ocular Immunology and Inflammation*. 0(0):1-10.
42. Basu S, Ireni S, Tyagi M, Dohlman TH, Paschalis EI. Subconjunctival Adalimumab for Noninfectious Uveitis: A Prospective Pilot Study. *Ocular Immunology and Inflammation*. 0(0):1-3.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'Z' or 'S' shape with a horizontal line extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

CHOUZENOUX Alexandre

46 pages – 8 tableaux – 5 figures – 3 graphiques

Résumé :

Contexte : Le traitement des uvéites inflammatoires chroniques sévères repose le plus souvent sur une corticothérapie associée à des thérapeutiques immunomodulatrices afin d'obtenir une rémission prolongée. Les indications de mise en route d'une telle stratégie thérapeutique sont bien codifiées. En revanche, le profil évolutif après rémission et les modalités de sevrage et d'arrêt des traitements sont peu décrits dans la littérature. **Objectif :** L'objectif de ce travail est d'étudier au sein de la cohorte de patients suivis au CHRU de Tours les modalités de sevrage des différentes thérapeutiques ainsi que de rechercher des facteurs prédictifs de rechute après mise en rémission. **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique de patients suivis pour uvéite chronique sévère traités par immunomodulateurs au sein des services de Médecine Interne et d'Ophthalmologie du CHRU de Tours entre janvier 2013 et janvier 2023. Une analyse descriptive puis une comparaison statistique entre les groupes « rechute » et « absence de rechute » ont été réalisées. **Résultats :** L'âge moyen de la population est de 44 ans. Elle se compose de 51,5 % d'hommes et de 48,5 % de femmes. Les uvéites principalement rencontrées sont les uvéites postérieures (34,3 %), les panuvéites (32,8 %) et les uvéites intermédiaires et postérieures (21,8 %). Il existe 3 étiologies majoritaires : chorioretinopathie de birdshot (31,2 %), sarcoïdose (26,5 %) et formes idiopathiques (21,8 %). Tous les patients bénéficient d'un premier traitement immunomodulateur instauré en moyenne à 23,7 mois du diagnostic de l'uvéite. A l'issue de la 1^{re} ligne d'immunomodulateur, 50 % des patients sont en rémission et 50 % sont en échec de rémission. Une 2^e ligne d'immunomodulateur est introduite chez 31 patients (48,4 %) permettant la mise en rémission de 29 patients soit un taux de rémission globale de 95,3 %. Trente-cinq patients (57,3 %) sont en rémission complète alors que 26 patients (42,6 %) sont en état de rémission partielle. Concernant la désescalade thérapeutique après rémission, 18 % (n=11) des patients sont en sevrage complet, 60,6 % (n=37) des patients en sevrage partiel et 16,3% (n=10) des patients n'ont pas initié de sevrage au terme du suivi. Le temps entre la mise en rémission et le début du sevrage thérapeutique est en moyenne de 19,7 mois. Le temps nécessaire à l'arrêt complet du traitement est de 17,5 mois en moyenne. Le temps moyen entre le diagnostic et l'arrêt des traitements est de 6 ans et 10 mois. Une rechute est survenue chez 23 patients sur 61 patients soit 37,7 % de la population. Dix patients (16,3 %) sont dans un état de rémission persistante sans traitement ni rechute. En comparant les patients rechuteurs et non rechuteurs, nous n'avons identifié qu'un seul facteur prédictif de rechute statistiquement significatif suivant le type de rémission partielle ou complète (p=0,025). Une rémission complète est significativement associée à une absence de rechute au cours du suivi. **Conclusion :** Dans notre cohorte, le traitement des uvéites inflammatoires sévères s'est révélé long, nécessitant une association de 3 thérapeutiques pour la moitié des patients afin d'obtenir une rémission, atteinte cependant dans 95 % des cas. Après mise en rémission, une rechute survient dans 37 % des cas et seuls 16 % des patients atteignent une rémission persistante à l'arrêt des traitements. Nous ne mettons en évidence qu'un seul facteur de risque de rechute selon le type de rémission partielle ou complète. Aussi, il pourrait être intéressant de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de raccourcir la durée de traitement et d'améliorer le taux de rémission à long terme des uvéites inflammatoires chroniques sévères.

Mots clés : uvéite chronique, immunomodulateurs, suivi thérapeutique

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse :	Docteur Julie MAGNANT
Membres du Jury :	Professeur Sophie LEDUCQ
	Docteur Marie-Laure LE LEZ
	Docteur Stéphanie JOBARD

Date de soutenance : 20 octobre 2025