

Mémoire de Maîtrise en médecine No 4404

Impact de l'introduction d'un traitement par anti-TNF-alpha sur la pression intraoculaire chez des enfants atteints d'uvéïte

Etudiant

Eloïse Cuvit

Tuteur

Prof. Yan Guex-Crosier
Service universitaire d'ophtalmologie,
Hôpital ophtalmique Jules-Gonin

Co-tuteur

Prof. Michaël Hofer
Dpt femme-mère-enfant, CHUV

Expert

Dr. Pascal Zufferey, Privat Docent Mer
Dpt de l'appareil locomoteur, CHUV

Lausanne, 15 décembre 2017

Table des matières

Abstract.....	3
Introduction.....	4
Méthode.....	6
Population étudiée.....	6
Collecte de données.....	7
Mesures principales.....	8
Méthode et analyses statistiques.....	9
Résultats.....	10
Caractéristiques démographiques et cliniques.....	10
Pressions intraoculaires.....	13
Discussion.....	15
Collectif de patients.....	15
Comparaisons des valeurs de pression intraoculaire.....	16
Limitations de l'étude.....	17
Conclusion.....	18
Remerciements.....	19
Références bibliographiques.....	20

Abstract

Introduction : Les uvéites pédiatriques constituent environ 10% des uvéites (1) et ont, en l'absence de traitement, un sombre pronostic. L'hypertension oculaire, qui se complique parfois d'un glaucome, est un facteur de risque majeur lié à une baisse d'acuité visuelle (2). Des études récentes (3,4,5) ont montré que l'élévation de la tension intraoculaire était directement corrélée à la sévérité de l'inflammation oculaire et à l'utilisation de corticoïdes topiques. Les traitements biologiques, tel les anti-TNF α (principalement l'adalimumab ou l'infliximab) sont utilisés en 3^{ème} ligne, après échec des corticostéroïdes et immunosuppresseurs. Ils permettent un meilleur contrôle de l'inflammation oculaire et une diminution de la quantité de corticostéroïdes donnés au patient (6,7,8). En toute logique, l'introduction d'anti-TNF α devrait donc entraîner une diminution de la pression intraoculaire. C'est cette hypothèse que nous évaluons au travers de ce travail, qui est la phase pilote d'une étude de cohorte multicentrique. Le but est de préciser les paramètres nécessaires pour obtenir une puissance statistique suffisante et d'identifier une éventuelle tendance.

Méthode : La Juvenile Inflammatory Rheumatism cohorte (JIR-cohorte) est constituée d'un groupe de patients atteints de maladies rhumatismales dont les données sont collectées de façon systématique grâce à un dossier spécialisé en ligne. Ce système a été adopté par 59 centres distribués dans 4 pays. Notre étude porte sur les patients de cette cohorte présentant une uvéite et suivis simultanément par le Service de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et par l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin de Lausanne. Vingt-quatre enfants, suivis régulièrement depuis janvier 2008 à l'Hôpital ophtalmique pour une uvéite inflammatoire et ayant commencé un traitement par anti-TNF α , ont été inclus dans notre étude. Les valeurs de pression intraoculaire dans les 4 mois précédant le début des anti-TNF α ainsi qu'à 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) et à 1 an (52 semaines \pm 17 semaines) après leur introduction ont été analysées, en tenant compte des traitements anti-glaucomeux reçus. Les tensions oculaires ont été mesurées par l'Icare[®] (mesure rebond de la pression intraoculaire) ou par le tonomètre de Goldmann d'Haag-Streit.

Résultats : La comparaison des mesures de pression intraoculaire effectuées dans les 4 mois précédant l'introduction des anti-TNF α et à 3 mois de celle-ci n'a pas montré de différence ($p=0,681617$). L'analyse des pressions intraoculaires à 3 mois et à 1 an du début du traitement par anti-TNF α a montré une petite différence, qui reste néanmoins non-significative ($p=0,06$). Il en est de même pour les pressions intraoculaires dans les 4 mois avant et à 1 an des anti-TNF α ($p=0,08$).

Conclusion : L'analyse des valeurs de pression intraoculaire nous a permis de montrer qu'il y a une diminution non-significative de celles-ci qui apparaît un an après l'introduction des anti-TNF α . Afin de pouvoir confirmer cette tendance et d'éviter les biais de confusion, une analyse multivariée serait nécessaire. Une telle analyse nécessiterait un nombre plus important de patients pour obtenir une puissance statistique suffisante.

Il n'existe pas d'autre étude sur ce sujet spécifique. Nous manquons donc de comparatifs pour évaluer nos résultats et la réalisation de nouvelles recherches scientifiques est souhaitable.

Mots-clés : Uvéite, enfants, pression intraoculaire, anti-TNF α .

Introduction

Les uvéites correspondent à une inflammation intraoculaire pouvant toucher soit les enfants soit les adultes. Anatomiquement, l'inflammation peut affecter la chambre antérieure de l'œil, le vitré, la choroïde ou la rétine, causant respectivement une uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure. Si les trois compartiments sont touchés, on parle de panuvéite. L'uvéite peut être de nature granulomateuse ou non-granulomateuse. L'évolution de la maladie peut être aiguë caractérisée par une apparition soudaine et une durée limitée de moins de trois mois, récurrente avec des épisodes survenant tous les trois mois ou plus, ou encore chronique lorsqu'une rechute se produit moins de trois mois après l'arrêt du traitement (9). Les uvéites de l'enfant représentent 5 à 10% de toutes les uvéites et correspondent le plus souvent à une uvéite antérieure, liée à une arthrite juvénile idiopathique (AJI) (1,2,10,11,12). Les uvéites non infectieuses représentent 70% des uvéites pédiatriques (1,2).

Les uvéites pédiatriques, peu communes, sont associées à un sombre pronostic. Avant l'utilisation des médicaments biologiques, une cécité, d'au moins un œil, était observée dans 19% des cas (10). L'AJI représente la cause la plus fréquente d'uvéite pédiatrique. Elle concerne 20 à 33% des uvéites pédiatriques, selon les études (1,2,10,12). Lors d'uvéite liée à l'AJI, le pronostic est plus réservé. D'après une étude de cohorte américaine (13), près d'un quart des enfants se présentent initialement avec une cécité et leur risque de développer une complication pouvant y mener est de 0.4 patient par année. Les principales complications oculaires chez les enfants atteints d'uvéite sont la cataracte, les synéchies, la kératopathie en bandelette, la maculopathie, l'amblyopie, le glaucome et le phthisis bulbi dans les cas extrêmes (1,2,10,12,13).

Le glaucome est un terme regroupant un ensemble de maladies oculaires d'étiologies multifactorielles ayant en commun une neuropathie optique avec des modifications progressives visibles de la tête du nerf optique, telles qu'un amincissement focal ou généralisé de l'anneau neurorétinien avec une augmentation de la profondeur et de la taille de l'excavation (augmentation du « cup/disc » ou C/D ratio). Dans les stades précoces, les altérations correspondantes du champ visuel ne sont pas détectables mais leur progression peut mener à une perte complète de la vision par atteinte du champ visuel. La pathogénèse du glaucome est mal comprise, ainsi le diagnostic est posé sur la constellation de signes cliniques (14). Un glaucome est plus fréquemment retrouvé chez les enfants atteints d'uvéite associée à l'AJI qu'avec d'autres uvéites, son incidence étant de 38% dans une étude américaine récente (15). Une élévation de la pression intraoculaire est un facteur de risque majeur pour le développement et la progression du glaucome (3,4). En effet environ un quart des personnes atteintes d'uvéite et ayant une augmentation de la pression intraoculaire de 10mmHg ou plus, développeront un glaucome dans les deux ans qui suivent (3). Lors d'uvéite associée à l'AJI, l'hypertension intraoculaire apparaît précocement. Selon Stroh et al. (4), la majorité des hypertensions intraoculaires nouvelles, chez les patients

atteints d'uvéite liée à l'AJI, se développent dans les trois premières années. Le processus inflammatoire lié à l'uvéite accroît le risque d'élévation de la pression intraoculaire. Il en est de même pour les corticostéroïdes locaux, constituant la base du traitement des uvéites (3,4,5). Les enfants sont particulièrement à risque, car il y a une réponse hypertensive aux corticostéroïdes plus importante et plus rapide chez eux que chez les adultes (16).

Selon une revue récente d'Heiligenhaus et al. (6) sur le traitement des uvéites liées à l'AJI, il existe à ce jour trois paliers de traitement des uvéites non-infectieuses. Le premier palier se caractérise par l'utilisation de corticostéroïdes topiques (collyres) ou par voie générale. Cependant, en raison du risque secondaire de cataracte, une limite maximale de trois gouttes par jour durant 3 mois a été proposée. L'usage des corticoïdes systémiques doit également être limité dans le temps afin d'éviter leurs nombreux effets secondaires. Le second palier additionne aux corticostéroïdes un immunosuppresseur, de préférence un antimétabolite tel que le méthotrexate. Enfin le troisième niveau comporte, en plus du deuxième, un autre immunomodulateur, comme par exemple la ciclosporine A, ou un médicament biologique. Au sein de cette dernière classe, ce sont essentiellement les inhibiteurs du TNF α qui sont utilisés (6,7,8).

Les inhibiteurs du TNF α ou anti-TNF α sont produits par technologie de l'ADN recombinant (génie génétique). Ce sont des anticorps ou des fragments d'anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines de fusion se comportant comme des récepteurs solubles. Leur action est ciblée contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), qui est une cytokine jouant un rôle important dans les processus inflammatoires ; permettant ainsi la neutralisation de son activité biologique. A ce jour, cinq inhibiteurs du TNF α sont commercialisés : l'adalimumab ; l'infliximab ; l'étanercept ; le certolizumab pégol et le golimumab. Tous s'administrent par injection sous-cutanée, à l'exception de l'infliximab qui existe uniquement sous forme de perfusion intraveineuse (17). Le certolizumab pégol et le golimumab, plus récemment mis sur le marché, ont été peu étudiés dans les uvéites et leur efficacité reste à démontrer (18). Quant à l'adalimumab et l'infliximab, ils ont montré une bonne efficacité dans le traitement des uvéites. En revanche, l'étanercept semble moins efficace (6,7,8). Parmi ces trois anti-TNF α , seul l'adalimumab a obtenu une accréditation pour le traitement des uvéites et uniquement chez les adultes, grâce aux études VISUAL I et II (19,20). Une étude récente du SYCAMORE Study Group (21) a également pu démontrer le contrôle de l'inflammation oculaire chez 73% des enfants traités par adalimumab versus 40% dans le groupe contrôle.

L'introduction d'un traitement par anti-TNF α doit permettre un meilleur contrôle de l'inflammation oculaire et une diminution de la quantité de corticostéroïdes donnés au patient (6,7,8). En se basant sur les connaissances actuelles, précédemment exposées, et en toute logique, ceci devrait entraîner secondairement une diminution de la pression intraoculaire. C'est cette hypothèse que nous souhaitons évaluer au travers de cette étude.

Les anti-TNF α sont des médicaments prometteurs pour le traitement des uvéites pédiatriques. Ce travail doit permettre d'apprécier leur impact sur la pression intraoculaire, un des principaux facteurs de risque susceptible de conduire au glaucome, pouvant lui-même mener à la cécité. La population ciblée, à savoir les enfants atteints d'uvéite, est particulièrement à risque.

De plus, à ce jour, il n'existe pas de littérature scientifique s'intéressant spécifiquement à l'influence des anti-TNF α sur la pression intraoculaire, que ce soit chez les enfants ou les adultes. L'intérêt de cette étude est donc également de pallier au manque de recherches scientifiques sur ce sujet et de tester par une étude pilote lausannoise cette hypothèse qui pourra être vérifiée par la suite sur un plus grand collectif multicentrique.

Ce travail, phase pilote d'une étude de cohorte multicentrique suivie de façon prospective, se base sur les données d'enfants atteints d'uvéïte issues de la Juvenile Inflammatory Rheumatism cohorte (JIR-cohorte). L'objectif primaire, de déterminer l'impact de l'introduction d'un traitement par anti-TNF α sur les pressions intraoculaires, est accompli en comparant celles-ci avant et après son introduction. Le but de cette phase pilote est aussi de permettre d'évaluer le nombre de patients nécessaires pour obtenir une puissance statistique suffisante, lors de l'étude complète de la cohorte multicentrique.

Méthode

Population étudiée

Pour cette étude de cohorte prospective, les données des patients ont été extraites du module uvéïte de la plateforme de la JIR-cohorte, décrite ci-après.

La période d'extraction des données était comprise entre janvier 2008 et août 2017. Les données de la dernière visite dans les 4 mois précédant le début du premier traitement par anti-TNF α ainsi qu'à 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) et à 1 an (52 semaines \pm 17 semaines) après son introduction ont été analysées pour les patients sélectionnés.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Être suivi à l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin de Lausanne
- Avoir un diagnostic d'uvéïte unilatérale ou bilatérale d'origine inflammatoire
- Être âgé de moins de 17 ans révolus lors de la première visite
- Avoir bénéficié d'un traitement par anti-TNF α
- Avoir signé le consentement de participation à la JIR-cohorte (préalablement approuvé par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud)
- Avoir un suivi suffisant avec une mesure de la tension intraoculaire au moins 4 mois avant l'introduction de l'anti-TNF α et au contrôle à 3 mois ou à une année.

Les patients ne répondant pas à ces critères, déjà sous anti-TNF α à leur première visite ou ayant eu une injection sous-ténonienne postérieure et/ou intravitréenne de triamcinolone acétate ou la pose d'un implant de fluocinolone acétonide ou de dexaméthasone dans les trois mois ayant précédé l'introduction d'anti-TNF α ont été exclus de l'étude. En effet, plusieurs études (3,5,15) ont montré que les patients ayant reçu un implant ou une injection périoculaire ou intraoculaire de corticostéroïdes ont un risque élevé de développer une hypertension intraoculaire.

L'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin est un centre tertiaire de référence pour le canton de Vaud, comptant une population d'environ 220'000 enfants de moins de 16 ans (2).

L'uvéite a été définie, selon les recommandations du groupe de travail Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) (9) par la présence de cellules et/ou d'un effet Tyndall en chambre antérieure visualisés à la lampe à fente ou la présence de cellules et/ou d'opacités vitréennes visualisées à l'ophtalmoscope indirecte.

L'adalimumab, l'infliximab, l'étanercept, le certolizumab pégol et le golimumab sont les médicaments anti-TNF α pris en considération.

Le suivi a été estimé insuffisant lorsqu'aucune consultation avec une mesure de la tonométrie n'était disponible dans les 4 mois précédant l'introduction du traitement par anti-TNF α ou dans les 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) et à 1 an (52 semaines \pm 17 semaines) après son introduction.

Collecte de données

Cette étude a été menée en accord avec les principes de la Déclaration de Helsinki. L'approbation de la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (CER-VD) a été obtenue pour la JIR-cohorte, dont proviennent les données de cette étude (no de validation : PB 2016-00868).

La Juvenile Inflammatory Rheumatism cohorte (JIR-cohorte) est constituée d'un groupe de patients atteints de maladies rhumatismales dont les données sont collectées de façon systématique grâce à un dossier spécialisé en ligne permettant également de les exporter sous forme anonyme pour une analyse. Les consultations sont remplies en ligne par le médecin qui dispose d'une clef d'accès électronique personnelle, garantissant la confidentialité des données. Actuellement, ce système a été adopté par 52 centres distribués dans 4 pays : la Belgique, la France, le Maroc et la Suisse. Il permet de développer des projets de recherche via une plateforme modulaire contenant les données spécifiques au patient en fonction du diagnostic. Différents modules existent, dont un pour la collecte des données des patients atteints d'uvéite. Chaque enfant (ou son représentant légal, en fonction de l'âge de l'enfant), après avoir été informé du projet, a signé le consentement éclairé autorisant la collecte de ses données et leur utilisation à des fins de recherche scientifique avant leur inclusion dans la JIR-cohorte (22). Le taux d'adhésion au programme est de plus de 98%.

À Lausanne, les patients atteints d'uvéite sont suivis conjointement par l'Unité d'immuno-infectiologie oculaire de l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin et par le Service de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) depuis 1999. En 2008, une fiche de collecte standardisée des données a été instaurée. La version en ligne, c'est-à-dire le module uvéite de la plateforme JIR, est disponible depuis 2016. Les données ont donc été entrées dans le module pour chaque visite entre janvier 2008 et aujourd'hui. Ces données incluent

les déterminants démographiques du patient, les caractéristiques de l'uvéïte, les traitements médicamenteux et chirurgicaux ainsi que les mesures des acuités visuelles et des pressions intraoculaires. Le module est partagé et les données peuvent être saisies à la fois par les secrétaires médicales, les optométristes, les infirmiers et les infirmières ainsi que les médecins. Ces données sont validées par le chef d'unité (respectivement Prof. Michaël Hofer ou Prof. Yan Guex-Crosier) avant de générer automatiquement un rapport de consultation. Dans certains centres, dont celui de Lausanne, le système est utilisé comme dossier médical. Cela a un effet positif sur les données manquantes et sur la qualité des données car elles sont saisies en présence du patient.

Certaines données ont dû être corrigées ou même entrées dans le module car elles étaient inexactes ou manquaient par rapport aux données contenues dans les dossiers manuscrits. D'autres données étaient également mal transcrites lors de leur extraction et une modification de la forme sous laquelle elles étaient inscrites, sur la plateforme JIR, a été nécessaire. Cette procédure correspond au processus de monitoring et d'audit de l'étude (contrôle qualité des données).

Mesures principales

L'évolution des valeurs de pression intraoculaire suite à l'introduction d'un premier traitement par anti-TNF α a été évaluée. Pour cela, la dernière valeur de pression intraoculaire mesurée au plus tôt 4 mois avant le commencement d'anti-TNF α a été comparée aux valeurs trouvées à 13 semaines et à 52 semaines du début du traitement, avec respectivement une marge de 6 et 17 semaines. La survenue d'une hypertension intraoculaire a été définie comme une pression intraoculaire ≥ 21 mm Hg ou une augmentation ≥ 10 mm Hg par rapport à la tension initiale.

Les pressions intraoculaires ont été mesurées par des médecins diplômés, grâce à un tonomètre à rebond (Icare[®] TAO1i tonometer, revenio group corporation, Finland) ou par un tonomètre par aplanation de Goldmann (AT900 tonometer, Haag-Streit, Switzerland). Le tonomètre par aplanation de Goldmann est généralement considéré comme le gold standard pour la mesure de la pression intraoculaire. Cependant son usage est difficile chez les enfants, du fait de la nécessité d'administrer un collyre anesthésiant au patient et d'utiliser une lampe à fente. Un tonomètre du type de l'Icare[®] permet aisément des mesures chez le jeune enfant. Des études (23,24), chez les adultes comme chez les enfants, ont montré une faible différence entre les mesures réalisées par ces deux instruments. L'Icare[®] sous-estime de 0,4 à 0,8 mm Hg en moyenne la pression intraoculaire chez les adultes (24) et la surestime de 1,53 mm Hg chez les enfants (24), par rapport au tonomètre par aplanation de Goldman. Ces études (23,24) arrivent en revanche à une même conclusion, à savoir qu'il y a une bonne corrélation entre les mesures faites par les deux tonomètres. Toutes deux relèvent également que l'Icare[®], contrairement au tonomètre par aplanation de Goldman, ne compense pas les effets d'une épaisseur cornéenne centrale augmentée et que par conséquent la différence entre les deux méthodes de mesures augmente plus l'épaisseur cornéenne centrale augmente.

Le nombre de collyres antihypertenseurs et d'anti-glaucomeux systémiques administrés ainsi que la nécessité d'une chirurgie du glaucome, durant la période précédant chacune des trois dates de consultation, ont été pris en considération car ils sont susceptibles d'impacter les résultats de la mesure de la pression intraoculaire et sont des marqueurs indirects de l'amélioration ou de la péjoration d'une hypertension intraoculaire. Selon l'article scientifique de Hartenbaum (25), l'administration d'une bithérapie de collyres antihypertenseurs fait baisser la pression intraoculaire de 4 à 6 mm Hg. Cette règle a été appliquée dans cette étude afin de prendre en compte les traitements anti-glaucomeux locaux.

Les traitements de corticostéroïdes, systémiques et topiques, n'ont en revanche pas été analysés. Ceux-ci, spécialement lorsqu'ils sont administrés localement et à haute fréquence, sont susceptibles d'élever la pression intraoculaire (4,5). Pour cette raison, il est possible que cette étude soit sujette à un biais de confusion.

L'administration de médicaments immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclosporine et cyclophosphamide) n'a pas non plus été prise en compte. Cependant, contrairement aux corticostéroïdes, leur prise ne semble pas être associée à une augmentation de la pression intraoculaire mais plutôt à une réduction du risque de développer une hypertension intraoculaire (4,5). Ainsi ceci ne devrait pas conduire à un potentiel biais.

Méthode et analyses statistiques

Les valeurs de pression intraoculaire, à comparer, mesurées lors des différentes visites sélectionnées n'ayant pas une distribution normale, un test paramétrique non libre de distribution, tel qu'un test de Student, n'était pas réalisable. Un test non-paramétrique, moins puissant statistiquement, a donc été utilisé. Les valeurs à analyser provenant des mêmes patients mais à différents moments, un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés (Wilcoxon two-sample signed rank test) a été choisi. La grandeur de l'échantillon, c'est-à-dire le collectif de patients, dépassant le nombre de quatre, des résultats statistiquement significatifs étaient possibles à obtenir. Un intervalle de confiance de 95 % et une valeur-p de 0,05 ont été choisis comme références.

Pour établir une corrélation entre l'œil droit et l'œil gauche lorsque les deux yeux d'un patient étaient atteints d'uvéïte, une analyse de la variance à un facteur (one-way ANOVA) a été effectuée.

Ces deux tests ont été réalisés à l'aide du programme Microsoft Excel. Les données à analyser ont été reportées manuellement dans une feuille de calcul puis un tableau croisé dynamique a été construit pour permettre la réalisation des tests.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques

De janvier 2008 à août 2017, trente-quatre patients âgés de moins de 17 ans lors de leur première visite, pour lesquels un consentement de participation à la JIR-cohorte a été signé, ont été suivis à l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin pour une uvéite inflammatoire et traités avec un anti-TNF α . Au sein des 34 enfants, 7 (4 filles et 3 garçons) ne répondaient pas au dernier critère d'inclusion pour cette étude car ils présentaient un suivi insuffisant. Aucun suivi avec une tonométrie n'était disponible aux trois moments clés, à savoir dans les 4 mois précédant le traitement par anti-TNF α ainsi que dans les 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) et à 1 an (52 semaines \pm 17 semaines) après son introduction, pour 3 d'entre eux. Pour les 4 autres, il manquait une consultation avec une mesure de la pression intraoculaire dans les 4 mois avant la prise d'anti-TNF α pour pouvoir les inclure. Les données des vingt-sept patients restants ont été analysées.

Parmi ces 27 patients, 3 étaient déjà sous anti-TNF α (une fille et un garçon sous étanercept ainsi qu'un garçon sous infliximab) à leur première visite. Ils ont donc été exclus de l'étude. Aucun patient n'a bénéficié d'un implant de fluocinolone acétonide (Retisert[®], Bausch and Lomb, USA), d'un implant de dexaméthasone (Ozurdex[®], Allergan, USA) ou d'une injection sous-ténonienne postérieure et/ou intravitréenne de triamcinolone acétate avant l'introduction d'anti-TNF α . Au final, vingt-quatre patients ont été inclus dans cette étude.

Dans les vingt-quatre patients inclus, la moitié (50%) était composée de filles et l'autre (50%) de garçons. Leur âge moyen lors de la première visite était de $9,86 \pm 3,5$ années (extrêmes 4,48 ; 16,90). La durée moyenne de l'uvéite avant l'introduction d'anti-TNF α était de $2,28 \pm 2,12$ ans (extrêmes 0,33 ; 9,61). Les caractéristiques démographiques et cliniques des vingt-quatre patients inclus sont résumées dans le *tableau 1*. Vingt-deux (91,7%) ont eu un suivi complet, c'est-à-dire avec des visites accompagnées de mesures de la pression intraoculaire aux trois moments clés. Un patient (4,2%) n'a pas eu de visite à 3 mois de l'introduction de l'anti-TNF α . Un autre (4,2%) avait commencé son traitement d'anti-TNF α depuis moins d'une année et n'avait pas encore eu de consultation de suivi à 1 an. Vingt-un patients (87,5%) sur les vingt-quatre avaient leurs deux yeux atteints par une uvéite, deux patientes (8,3%) avaient uniquement leur œil droit touché et un patient (4,2%) seulement son œil gauche. Au total, quarante-cinq yeux, soit vingt-trois yeux droits (OD) et vingt-deux yeux gauches (OS), ont donc été inclus dans l'étude.

Le processus de sélection des patients est résumé à la *figure 1*, ci-dessous.

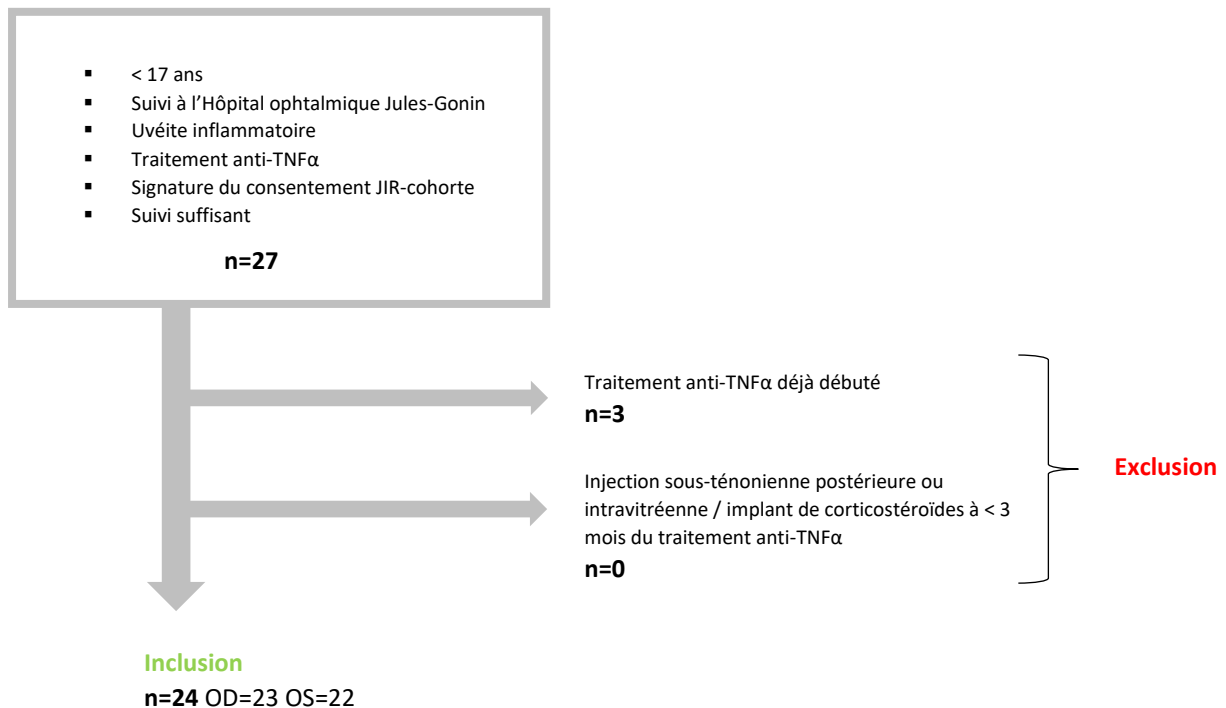


Figure 1 : Sélection des patients

Vingt yeux (44,4%) étaient atteints d'une uvéite intermédiaire et pour dix-sept yeux (37,8%) la localisation de l'uvéite était antérieure. Les huit yeux restants (17,8%) étaient touchés par une panuvéite. Aucun patient ne souffrait d'uvéite uniquement postérieure. Les données quant à l'évolution de la maladie n'étaient pas disponibles pour quatre yeux (8,9%). Dans deux yeux (4,4%), l'uvéite était aigüe et pour tous les autres yeux, soit trente-neuf (86,7%), elle évoluait chroniquement.

Concernant l'étiologie des uvéites, neuf (37,5%) parmi les vingt-quatre patients inclus souffraient d'AJI.

Les traitements par anti-TNF α étaient pour dix-sept enfants (70,8%) de l'adalimumab, pour 25% (cinq filles et un garçon) de l'infliximab et une fille (4,2%) a été mise sous étanercept. Le traitement d'anti-TNF α a été adapté au poids du patient, selon les recommandations des rhumatologues pédiatres.

L'acétazolamide (appelé Diamox® ou Glau-pax®), seul anti-glaucomeux utilisé par voie systémique, n'a pas été prescrit aux patients dans l'intervalle de temps entre la visite précédant l'introduction des anti-TNF α et celle 1 an après. En ce qui concerne les médicaments anti-glaucomeux topiques, seul un collyre (appelé Cosopt®) composé de timolol 0,5% et de dorzolamide 2% était administré à quatre patients (16,7%), soit six yeux (13,3% des yeux), aux moments des visites clés. Deux patients (8,3%) en ont reçu dans leurs deux yeux atteints, respectivement avant et à 3 mois du traitement anti-TNF α et à 3 mois uniquement ; ce traitement ayant été stoppé par la suite. Un autre patient (4,2%) en mettait

dans son œil atteint d'uvéïte lors de sa consultation de suivi à 1 an. Le quatrième patient (4,2%), avec les deux yeux touchés par une uvéïte, en administrait dans son œil gauche à la dernière visite précédant l'introduction des anti-TNF α . Enfin aucun patient n'a eu besoin d'un traitement chirurgical du glaucome avant ou après le début des anti-TNF α . Cependant on note qu'un patient a eu une vitrectomie postérieure sur son œil droit atteint d'uvéïte, un peu moins de 6 mois avant l'introduction des anti-TNF α .

		Patients n = 24 (100%)	Yeux n = 45 (100%)
Âge à la première visite	<6 ans	4 (16,7%)	7 (15,5%)
	6-12 ans	16 (66,6%)	30 (66,7%)
	13-17 ans	4 (16,7%)	8 (17,8%)
	Moyenne	9,86 \pm 3,5 ans	
Sexe	Féminin	22 (50%)	22 (48,9%)
	Masculin	22 (50%)	23 (51,1%)
Localisation de l'uvéïte	Antérieure		17 (37,8%)
	Intermédiaire		20 (44,4%)
	Postérieure		0 (0%)
	Panuvéïte		8 (17,8%)
Evolution de l'uvéïte	Aigue	1 (4,2%)	2 (4,4%)
	Chronique	21 (87,5)	39 (86,7%)
	Indisponible	2 (8,3%)	4 (8,9%)
Etiologie de l'uvéïte	AJI	9 (37,5%)	16 (35,6%)
	Behçet	5 (20,8%)	10 (22,2%)
	Autres	10 (41,7%)	19 (42,2%)
Durée de l'uvéïte avant traitement anti-TNFα	Moyenne	2,28 \pm 2,12 ans	
Traitement anti-TNFα	Adalimumab	17 (70,8%)	33 (73,3%)
	Infliximab	6 (25%)	11 (24,5%)
	Etanercept	1 (4,2%)	1 (2,2%)
Collyre anti-glaucomeux	Oui (Cosopt®)	4 (16,7%)	6 (13,3%)
	Non	20 (83,3%)	39 (86,7%)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

Pressions intraoculaires

Les valeurs de pression intraoculaire étaient disponibles pour 100% des yeux avant l'introduction des anti-TNF α et pour 95,6% des yeux (43/45, soit 22 OD et 21 OS) à 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) et à 1 an (52 semaines \pm 17 semaines) après le début des anti-TNF α .

Les moyennes des pressions intraoculaires pour les yeux droits étaient de $16,7 \pm 4,64$ mm Hg, $16,64 \pm 4,15$ mm Hg et $14,86 \pm 4,51$ mm Hg, respectivement avant, à 3 mois et à 1 an de l'introduction des anti-TNF α et pour les yeux gauches, elles étaient de $14,91 \pm 3,37$ mm Hg, $15,57 \pm 2,96$ mm Hg et $14,48 \pm 2,98$ mm Hg.

La pression intraoculaire moyenne sur les trois moments clés s'élevait donc à $16,07 \pm 2,94$ mm Hg pour les yeux droit et $14,98 \pm 2,18$ mm Hg pour les yeux gauches.

La médiane des pressions intraoculaires pour tous les yeux, droits et gauches confondus, était de 15 mm Hg aux trois moments clés. Les valeurs au premier quartile se montaient à 12,5 mm Hg, 14 mm Hg et 11 mm Hg et celles au troisième quartile à 18 mm Hg, 18 mm Hg et 17 mm Hg, respectivement dans les 4 mois précédant, à 3 mois et à 1 an du début du traitement par anti-TNF α .

La distribution des valeurs de pression intraoculaire est visible sur la *figure 2*, ci-dessous.

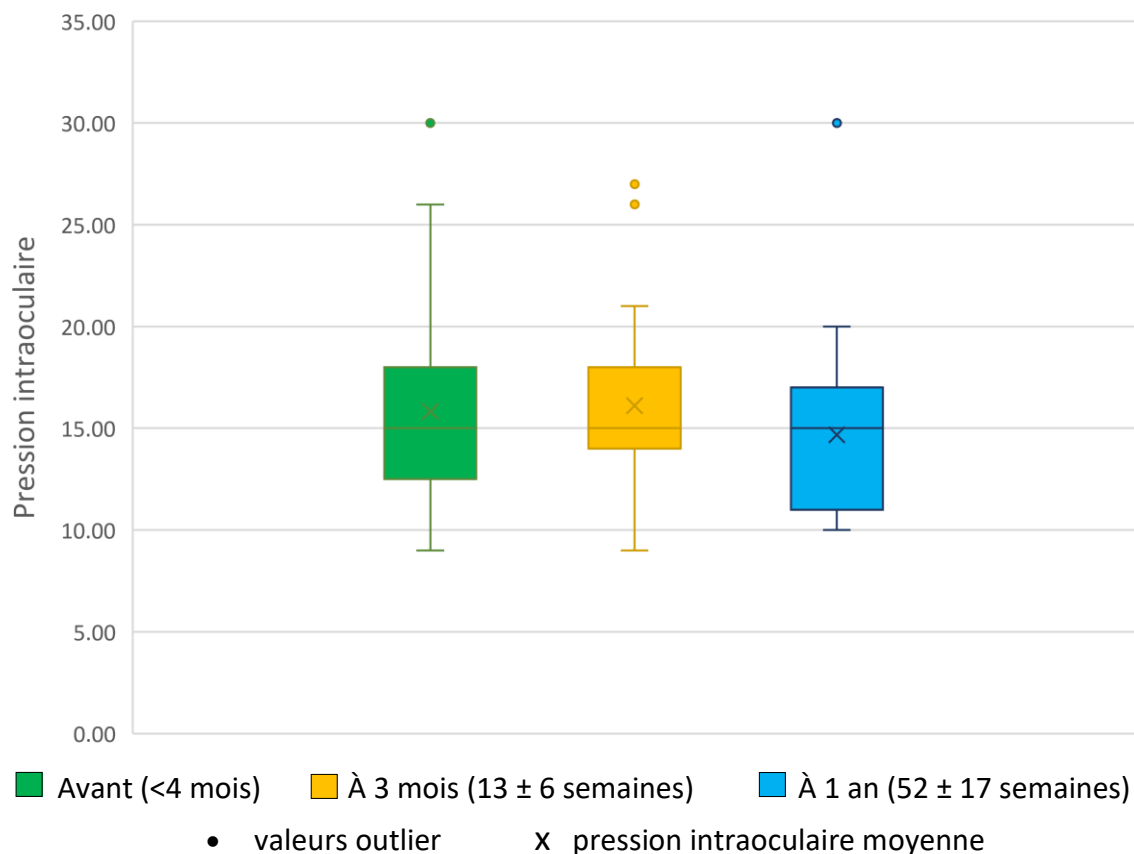


Figure 2 : Distribution des valeurs de pression intraoculaire

La comparaison, par le test des rangs signés de Wilcoxon, des mesures de pression intraoculaire effectuées dans les 4 mois précédant l'introduction des anti-TNF α et à 3 mois de celle-ci n'a pas montré de différence ($p=0,681617$). En revanche, l'analyse des valeurs de pression intraoculaire à 3 mois et à 1 an du début du traitement par anti-TNF α a montré une petite différence, qui reste néanmoins non-significative ($p=0,06$). Il en est de même pour la comparaison des pressions intraoculaires entre les valeurs dans les 4 mois avant et à 1 an des anti-TNF α ($p=0,08$).

Le *tableau 2*, ci-dessous, donne un aperçu des valeurs de pression intraoculaire aux 3 moments clés.

	Avant (<4 mois)	À 3 mois (13 \pm 6 semaines)	À 1 an (52 \pm 17 semaines)
Médiane	15.00	15.00	15.00
Premier quartile	12.50	14.00	11.00
Troisième quartile	18.00	18.00	17.00
P-value (comparaison aux valeurs à 3 mois)	0.681617		0.06
P-value (comparaison aux valeurs à 1 an)	0.08	0.06	

Tableau 2 : Valeurs de pression intraoculaire aux 3 moments clés

En ce qui concerne l'hypertension intraoculaire, définie comme une pression intraoculaire ≥ 21 mm Hg ou une augmentation ≥ 10 mm Hg par rapport à la tension initiale, sept yeux (15,6%) dont cinq OD et deux OS ont en souffert à un moment donné. Quatre yeux (trois OD et un OS) en avaient avant l'introduction des anti-TNF α , trois yeux (deux OD et un OS) en étaient atteints à la consultation de suivi à 3 mois et un des deux yeux droits touchés à 3 mois en souffrait toujours à la visite de suivi à 1 an. Cinq yeux sur les sept, soit 71,4% des yeux ayant présentés une hypertension intraoculaire, avaient un diagnostic d'uvéïte associée à l'AJI. Ces cinq yeux appartenaient à quatre patients différents. Autrement dit quatre patients sur les neuf souffrant d'AJI, soit 44,4% de ceux-ci, ont expérimenté une hypertension intraoculaire dans au moins un de leurs yeux atteints d'uvéïte.

Le *tableau 3*, ci-dessous, est un résumé des patients et des yeux présentant une hypertension intraoculaire.

	Patients n = 24 (100%)	Yeux n = 45 (100%)	Patients avec AJI n = 9 (100%)
Avant (<4 mois)	3 (12,5%)	4 (8,9%)	1 (11,1%)
À 3 mois (13 ± 6 semaines)	3 (12,5%)	3 (6,7%)	3 (33,3%)
À 1 an (52 ± 17 semaines)	1 (4,2%)	1 (2,2%)	1 (11,1%)
À ≥ une visite	6 (25%)	7 (15,6%)	4 (44,4%)

Tableau 3 : Présentation d'une hypertension intraoculaire

Discussion

Collectif de patients

On remarque que les patients inclus dans notre recherche représentent un petit collectif en comparaison à la population étudiée dans de nombreux autres travaux scientifiques (1,2,4,5,10,12,13,15), récents et portant sur les uvéites pédiatriques comme le nôtre (entre 75 et 916 patients inclus dans les autres études). Le but de ce travail était de réaliser une étude pilote avec un collectif de patients suivi à Lausanne (Hôpital ophtalmique Jules-Gonin et CHUV) de façon à concevoir par la suite une étude multicentrique randomisée en prenant tous les patients de la JIR-cohorte (comprenant 52 centres).

Notre collectif comporte 37,5% de patients atteints d'uvéite liée à l'AJI. Dans d'autres publications (1,2,10,12), la prévalence de cette étiologie est un peu plus basse puisque les chiffres vont de 20 à 33%. Notre centre étant un centre de référence secondaire et tertiaire pour les maladies inflammatoires oculaires et rhumatismales de l'enfant, ce type de recrutement augmente la sévérité et la complexité des cas pris en charge. En ce qui concerne la localisation et l'évolution des uvéites pédiatriques, une étude suisse romande (2) montre qu'une atteinte du segment antérieur et une évolution chronique, indifféremment de la localisation de l'uvéite, sont plus fréquemment rencontrées. Or notre étude retrouve plutôt une majorité de patients avec une uvéite intermédiaire, même s'il y a certes un bon nombre d'enfants souffrant d'uvéite antérieure dans notre collectif. Un caractère chronique est effectivement trouvé chez la plupart de nos patients. Par contre le

nombre d'uvéites aiguës, proportionnellement au nombre d'uvéites chroniques que nous comptons, est bien moindre par rapport aux résultats de l'étude romande précédemment citée (2). Les traitements de type biologiques (anti-TNF α) étant réservés aux patients présentant une uvéite sévère de type non-infectieux, cela explique nos résultats. En effet, pour rappel, les anti-TNF α font partie du troisième pilier de traitement contre les uvéites non-infectieuses. Si une cause infectieuse est identifiée alors l'uvéite se soigne avec une thérapie spécifique appropriée (7). L'exclusion des étiologies infectieuses explique aussi l'absence de patients atteints d'uvéites postérieures dans notre étude, puisque celles-ci sont principalement dues, chez l'enfant, à des infections selon les résultats de diverses recherches (1,2,10).

Sans aucune surprise, les anti-TNF α administrés à nos patients sont ceux qui ont fait leurs preuves en termes d'efficacité dans le traitement des uvéites, tels que l'adalimumab et l'infliximab. Le certolizumab pégol et le golimumab, nouvellement arrivés sur le marché et peu étudiés (18), n'ont été prescrits à aucun de nos patients et un seul enfant a reçu de l'éta nercept, qui semble moins efficace que l'adalimumab ou l'infliximab au regard de plusieurs études (6,7,8). Ce traitement avait été introduit au début de l'apparition des anti-TNF α , avant que son efficacité moindre ait été rapportée.

Comparaisons des valeurs de pression intraoculaire

Dans notre étude, aucune différence n'a été retrouvée entre les valeurs de pression intraoculaire mesurées avant le début du traitement par anti-TNF α , au plus tôt 4 mois avant, et à 3 mois (13 semaines \pm 6 semaines) de celui-ci. Il est possible que le délai entre l'introduction des anti-TNF α et la visite à 3 mois soit trop court pour voir un impact des médicaments. L'intervalle de temps de 13 semaines \pm 6 semaines comme premier point de comparaison a été choisi de manière arbitraire et parce que les données de pressions intraoculaires étaient disponibles pour un maximum de patients. Lors de la suite de cette étude de cohorte au niveau de plusieurs centres, il serait judicieux de choisir également une consultation à environ 6 mois comme point de comparaison des pressions intraoculaires, afin de déterminer si à ce moment-là les anti-TNF α ont une influence sur celles-ci.

A l'inverse, les comparaisons des pressions intraoculaires entre les visites à 3 mois et à 1 an ainsi qu'entre les valeurs dans les 4 mois avant l'introduction des anti-TNF α et à la consultation à 1 an ont montré des petites différences proches d'être significatives. Le fait qu'elles ne soient juste pas significatives peut être expliqué par la faible grandeur de la population étudiée et donc la moindre puissance de cette analyse. Il est néanmoins très intéressant de constater qu'il y a là une tendance. Cette hypothèse pourra être vérifiée par l'étude multicentrique.

En observant la distribution des valeurs de pression intraoculaire (*figure 2*), on remarque qu'il y a toujours une ou deux valeurs outlier aux trois moments clés mais que globalement

les pressions intraoculaires deviennent plus homogènes au fur et à mesure du traitement par anti-TNF α .

En ce qui concerne l'hypertension intraoculaire (*tableau 3*), on note qu'il y a progressivement moins d'yeux qui en sont atteints après l'instauration des anti-TNF α . En effet, un seul œil présente une hypertension intraoculaire une année après le début du traitement par anti-TNF α , contre quatre avant ce traitement.

Ces deux constatations parlent plutôt pour un effet bénéfique des médicaments anti-TNF α sur les pressions intraoculaires.

Pour ce qui est de la survenue d'une hypertension intraoculaire, on constate également que les patients atteints d'uvéite liée à l'AJI en développent plus facilement que les autres. Cela corrèle avec les observations faites par une étude de cohorte américaine (13) montrant un nombre important de complications dans cette population-là.

Au vu du manque de recherches scientifiques sur ce sujet spécifique, il est difficile de faire de plus amples comparaisons de nos résultats avec ceux d'autres études.

Un commentaire que l'on peut faire est qu'il serait intéressant, dans l'étude multicentrique qui suivra, d'analyser les valeurs de pression intraoculaire mesurées au-delà d'une année après l'introduction du traitement par anti-TNF α afin de regarder si la tendance d'une réduction des pressions intraoculaires perdure.

Limitations de l'étude

Notre étude comporte des biais dus à la contribution de multiples collaborateurs à la saisie des données dans le module uvéite de la plateforme JIR et par le fait que les mesures de la pression intraoculaire ont été effectuées par différents examinateurs. L'utilisation d'un tonomètre du type de l'Icare[®] (tonomètre à rebond) permet de minimiser les différences grâce à la prise automatisée de la tension intraoculaire. Son usage est plus aisé, permettant des mesures mêmes chez le jeune enfant. Cependant certaines études ont montré une faible différence entre les mesures réalisées par le tonomètre à aplanation de Goldman et l'Icare[®](23,24). Certaines mesures n'ont également pas pu être effectuées chez tous les patients avant le recours systématique à la mesure de la tonométrie par l'Icare[®].

Ce travail pilote a également permis de tester l'outil qu'est la plateforme de la JIR-cohorte. Les points suivants ont été soulevés :

- Des oublis et erreurs de lecture/retranscription lors de la saisie des données à partir des dossiers manuscrits des patients
- Des mauvaises transcriptions de données lors de leur extraction (dues à un procédé de saisie non-uniformisé).

Ces points ont pu être corrigés par la création d'un didacticiel sur la manière d'effectuer le suivi et le report des données ophtalmologiques dans la JIR-cohorte. Un système de

demandes d'informations cliniques (« queries ») a été introduit depuis lors dans le système pour les questions nécessitant une vérification.

Le report manuel des données à analyser dans une feuille de calcul du programme Microsoft Excel a aussi pu conduire à des erreurs. L'idéal aurait été d'effectuer les analyses statistiques directement sur les fichiers contenant les données exportées de la plateforme JIR. Cette solution sera privilégiée pour l'étude multicentrique programmée ultérieurement. Un tri et une exportation automatique des données seront effectués par le data manager de la JIR-cohorte qui exportera les données grâce à une programmation Python.

L'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin et le CHUV étant tous les deux des centres de référence tertiaire, des cas plus compliqués ont été sélectionnés. La proportion de cas plus sévèrement atteints peut induire un biais de sélection. Mais en principe cela n'impacte pas l'effet du traitement sur la tension oculaire sauf si des dégâts irréversibles sont produits par une uvéite avec une longue évolution.

Enfin, une des plus importantes limitations de notre étude est que certains facteurs confondants n'ont pas été pris en considération. C'est le cas des traitements de corticostéroïdes systémiques et topiques ainsi que des médicaments immunosuppresseurs. Ce travail est donc sujet à un potentiel biais de confusion. Pour y pallier, il serait nécessaire d'effectuer une analyse multivariée dans le continuum de cette étude. Cette approche pourra être réalisée lors de l'étude multicentrique planifiée. Notre étude étant une phase pilote sur un petit collectif de patients, nous avons renoncé à effectuer une analyse multivariée.

Comme déjà mentionné, seuls vingt-quatre patients, soit quarante-cinq yeux, ont été inclus dans notre étude ce qui représente un petit collectif. Pour pouvoir établir si les tendances que nous observons sont bien statistiquement significatives, il faudrait réunir un plus grand collectif de patients. Une analyse statistique a estimé à environ huitante le nombre de patients nécessaires pour obtenir une puissance statistique. Pour cela, il faudrait prolonger l'étude sur une période plus étendue que dix ans et/ou élargir la sélection des patients aux modules uvéite de tout le réseau JIR-cohorte, ce qui est prévu avec l'étude de cohorte multicentrique.

Conclusion

Entre janvier 2008 et août 2017, vingt-quatre enfants suivis régulièrement à l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin de Lausanne pour une uvéite inflammatoire ont débuté un traitement par anti-TNF α . L'analyse de leurs valeurs de pression intraoculaire nous a permis de montrer qu'il y a une tendance vers une diminution non-significative de celles-ci, une année après l'introduction des anti-TNF α . Cette tendance doit encore être confirmée par

d'autres recherches portant sur un nombre plus important de patients et donc plus puissantes.

Ce travail nous a permis également de formuler quelques remarques en vue de l'étude de cohorte multicentrique, qui s'inscrit dans le continuum de cette phase pilote.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres études s'intéressant spécifiquement à la relation entre les pressions intraoculaires et les traitements par anti-TNF α dans le cadre d'uvéites pédiatriques. Nous manquons donc de comparatifs pour évaluer nos résultats et la réalisation de nouvelles recherches scientifiques sur ce sujet est souhaitable.

Remerciements

En premier lieu, je remercie le Prof. Yan Guex-Crosier pour sa grande disponibilité et pour m'avoir guidé en tant que tuteur tout au long de mon travail.

Je remercie également Catherine Guex-Crosier et François Hofer pour leur aide précieuse lors de la collecte et de l'extraction des données, ainsi que Ciara Bergin pour la réalisation des analyses statistiques.

Je tiens aussi à remercier le Prof. Michaël Hofer, co-tuteur de cette recherche ainsi que le Dr. Pascal Zufferey, expert de ce mémoire.

Enfin, je remercie tous les cliniciens qui ont participé à la saisie des données sur la plateforme de la JIR-cohorte et qui ont rendu cette recherche possible.

Références bibliographiques

- (1) Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology*. déc 2004;111(12):2299-306.
- (2) Clarke LA, Guex-Crosier Y, Hofer M. Epidemiology of uveitis in children over a 10-year period. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4): 633–7.
- (3) Friedman DS, Holbrook JT, Ansari H, et al. Risk of elevated intraocular pressure and glaucoma in patients with uveitis: results of the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2013;120:1571–9.
- (4) Stroh IG, Moradi A, Burkholder BM, Hornbeak DM, Leung TG, Thorne JE. Occurrence of and Risk Factors for Ocular Hypertension and Secondary Glaucoma in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 22 mars 2016;1-10.
- (5) Kothari S, Foster CS, Pistilli M, Liesegang TL, Daniel E, Sen HN, et al. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Non-infectious Uveitis. *Ophthalmology*. oct 2015;122(10):1987-2001.
- (6) Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T et al. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32(5): 1121–33.
- (7) Gupta A, Ramanan AV. Uveitis in Children: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. janv 2016;83(1):71-7.
- (8) Kim SJ. Diagnosis and management of noninfectious pediatric uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(1):129-45.
- (9) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. sept 2005;140(3):509-16.
- (10) De Boer J, Wulffraat N, Rothova A: Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 879-84.
- (11) Perkins ES. Pattern of uveitis in children. *Br J Ophthalmol*. avr 1966;50(4):169-85.
- (12) Kump LI, Castañeda RAC, Androudi SN, Reed GF, Foster CS. Visual Outcomes in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Ophthalmology*. oct 2006;113(10):187
- (13) Thorne JE, Woreta F, Kedhar SR, Dunn JP, Jabs DA. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Incidence of Ocular Complications and Visual Acuity Loss. *American Journal of Ophthalmology*. mai 2007;143(5):840-846.e2.

- (14) Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Experiment Ophthalmol.* juin 2012;40(4):341-9.
- (15) Sijssens KM, Rothova A, Berendschot TTJM, de Boer JH. Ocular hypertension and secondary glaucoma in children with uveitis. *Ophthalmology.* mai 2006;113(5):853-859.e2.
- (16) Kwok AKH, Lam DSC, Ng JSK, Fan DSP, Chew S-J, Tso MOM. Ocular-hypertensive Response to Topical Steroids in Children. *Ophthalmology.* 1 déc 1997;104(12):2112-6.
- (17) Information sur le médicament [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.swissmedicinfo.ch/>
- (18) Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* déc 2015;60(6):575-89.
- (19) Jaffe GJ, Dick AD, Brézin 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.
- (20) 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.
- (21) Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 27 2017;376(17):1637-46.
- (22) JIRcohort | Rhumatismes enfants suisses [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.fondationres.org/fr/jircohort>
- (23) Grigorian F, Grigorian AP, Li A, Sattar A, Krishna R, Olitsky SE. Comparison of the Icare rebound tonometry with the Goldmann applanation tonometry in a pediatric population. *J AAPOS.* déc 2015;19(6):572-4.
- (24) Pakrou N, Gray T, Mills R, Landers J, Craig J. Clinical comparison of the Icare tonometer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma.* févr 2008;17(1):43-7.
- (25) Hartenbaum D. The efficacy of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, in combination with timolol in the treatment of patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ther.* juin 1996;18(3):460-5.