

Diagnostic des uvéites non infectieuses de l'enfant

Journée C3 : « Œil et Maladies Systémiques »
Paris, le 13 Octobre 2017

I Koné-Paut
Rhumatologie pédiatrique
Hôpital Bicêtre, université de Paris Sud



European Reference Network

for rare or low prevalence complex diseases

Network

Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA)

Member

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre — France

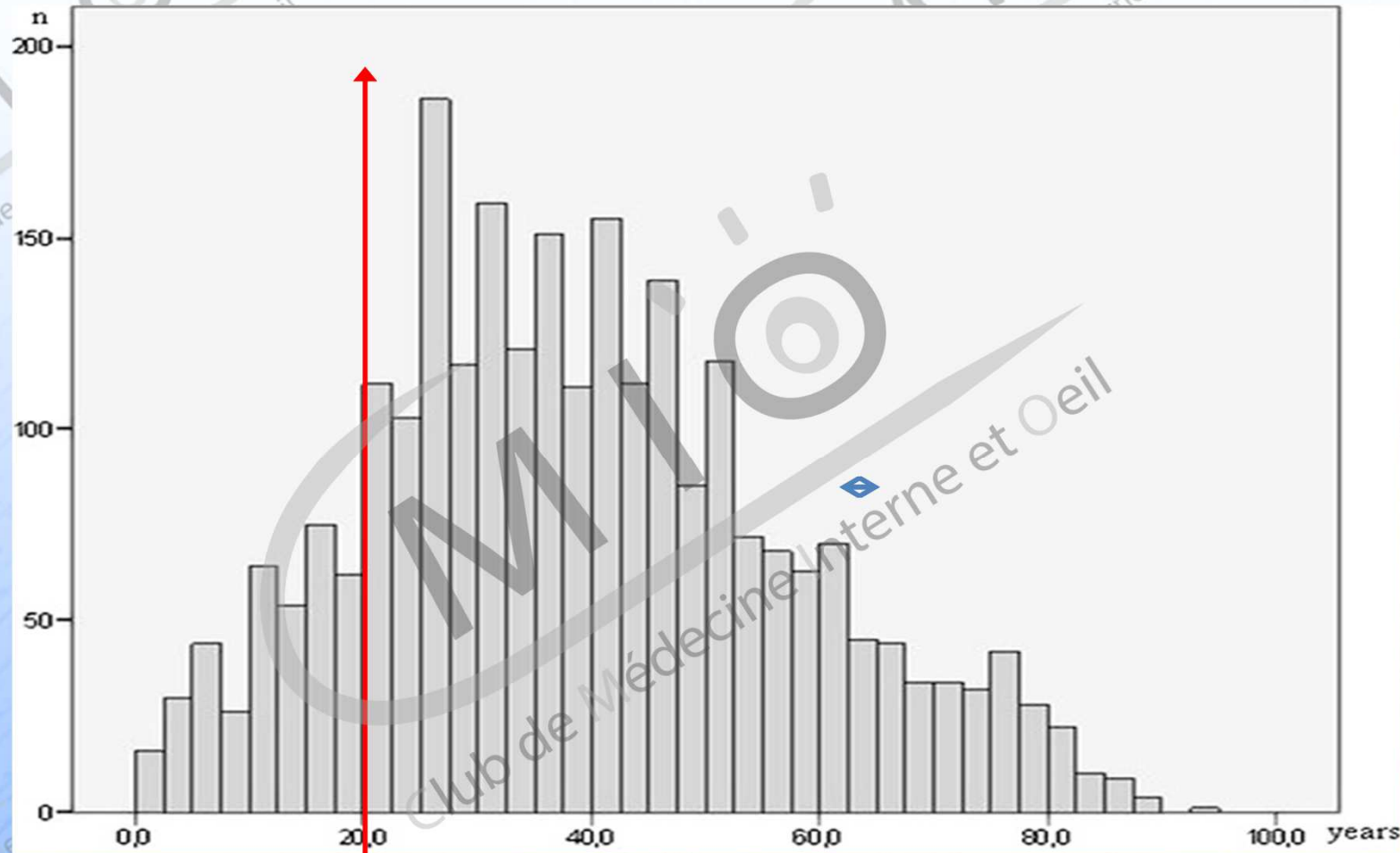


Caractéristiques épidémiologiques des uvéites

- L'uvéite est ¹
 - Une maladie rare: prévalence 8 /100.000
 - Une pathologie du sujet jeune (médiane 40 ans)
 - Une cause majeure de cécité (4^e cause dans les pays industrialisés
 - Le retard diagnostic est fréquent++

1. [Barisani-Asenbauer T](#), Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. [Orphanet J Rare Dis.](#) 2012 Aug 29;7:57.

Pyramide des âges au diagnostic des uvéites



1. [Barisani-Asenbauer T](#), Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. [Orphanet J Rare Dis.](#) 2012 Aug 29;7:57.

Epidémiologie des uvéites de l'enfant

- **Uvéites pédiatriques : 2 à 14% des uvéites** ¹
 - Incidence 3,15 pour 100 000 enfants ² par an
 - Prévalence 28 pour 100 000 enfants ²
- **Chronique et sévère**
 - Causes de cécité (20%)
 - Amblyopie
- **Causes variées**
 - Idiopathique (sans maladie systémique)
 - Arthrite juvénile idiopathique (20-25%)
 - Maladies systémiques (Behçet, Sarcoïdose)

Epidémiologie des uvéites de l'enfant

- **Uvéites pédiatriques : 2 à 14% des uvéites** ¹

- Incidence 3,15 pour 100 000 enfants ² par an
- Prévalence 28 pour 100 000 enfants ²

- **Chronique et sévère**

- Causes de cécité (20%)
- Amblyopie

- **Causes variées**

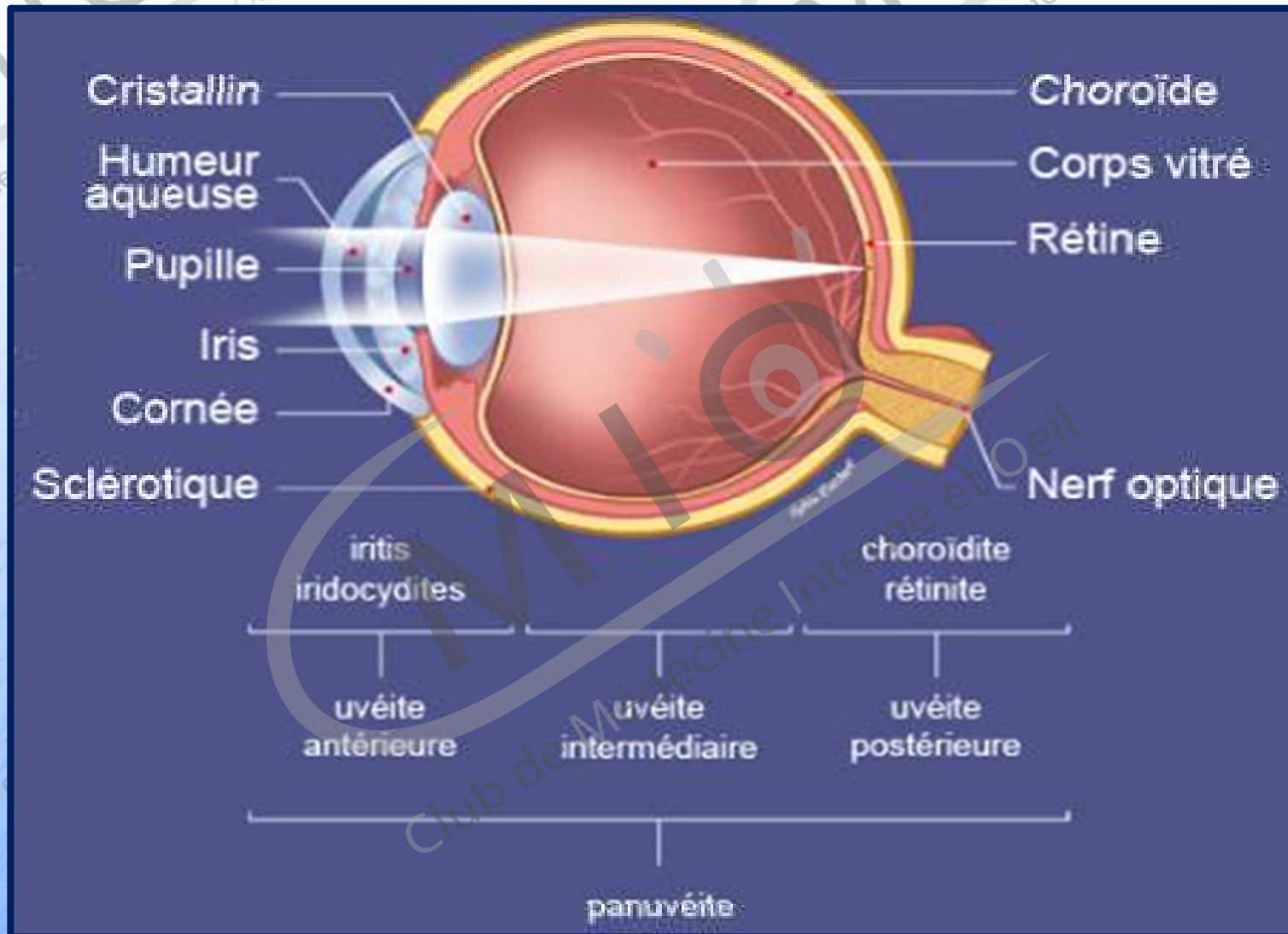
- Idiopathique (sans maladie systémique)
- Arthrite juvénile idiopathique (20-25%)
- Maladies systémiques (Behçet, Sarcoidose)

- **Traitement difficile**



Challenge diagnostique et thérapeutique

Anatomie de l'uvée et des uvéites



Les symptômes visuels d'appel

Uvéites antérieures (30-50%)

- Rougeur et douleur oculaire, cercle périkératique
- Photophobie, Larmoiement
- Myosis

– Découverte fortuite (uvéites chroniques AJI, œil blanc)

• Uvéites intermédiaires (pars planites) 10-25%

- Mouches volantes: Myodésopsies
- Scotomes

• Uvéites postérieures 20-30%

- Myodésopsies
- Vision déformée: Métamorphopsies
- Baisse de l'acuité visuelle

Les symptômes visuels d'appel

Uvéites antérieures (30-50%)

- Rougeur et douleur oculaire, cercle périkératique
- Photophobie, Larmoiement
- Myosis

– Découverte fortuite (uvéites chroniques: 40), œil blanc)

• Uvéites intermédiaires (pars planites) 10-25%

– Vouches volantes: Myodésopsies

- Scotomes

• Uvéites postérieures 20-30%

- Myodésopsies
- Vision déformée: Métamorphopsies
- Baisse de l'acuité visuelle

Parfois vues au stade de complications

Complications des uvéites de l'enfant



LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE UVEITE DE L'ENFANT

Une collaboration étroite entre le
pédiatre et l'ophtalmologiste est
indispensable !

Fiche de liaison Pédiatrie/Ophthalmos

Formulaire Uveite.pdf

Outils Signer Commentaire

1 / 2 139%

Evaluation de l'uvéite

Consensus Groupe Suisse de Travail
En Rhumatologie Pédiatrique- Commission des
Maladies Oculaires Inflammatoires de la
Société Suisse d'Ophthalmologie

Nom : _____
Prénom : _____
Date de naissance : _____

Diagnostic : JIA Toxoplasmose Pars planite HLA-B27 Idiopathique Autre : _____

Date : _____ Œil atteint : OD OG ODG Absence uvéite

Rhumatologue Péd _____ Pédiatre _____
Ophtalmologue _____ Autre _____

Résumé : _____

Traitement systémique	Actuel	Nouveau
Prednisone (mg/j)		
Azathioprine (mg/j)		
Méthotrexate (mg/sem) sc/im		
Mycophénolate mofétil (mg/j)		

Fiche de liaison Pédiatrie/Ophthalmos

Formulaire Uveite.pdf

1 / 2 139%

Outils Signer Commentair

1. Site primaire de l'inflammation

OD :	<input type="checkbox"/> Uvéite antérieure	OG :	<input type="checkbox"/> Uvéite antérieure
	<input type="checkbox"/> Uvéite intermédiaire		<input type="checkbox"/> Uvéite intermédiaire
	<input type="checkbox"/> Uvéite postérieure		<input type="checkbox"/> Uvéite postérieure
	<input type="checkbox"/> Panuvéite		<input type="checkbox"/> Panuvéite

2. Cours de l'uvéite

Début OD :	<input type="checkbox"/> subit	<input type="checkbox"/> insidieux	Début OG :	<input type="checkbox"/> subit	<input type="checkbox"/> insidieux
Date du 1 ^{er} épisode	OD :	_____	OG :	_____	
Durée	OD :	<input type="checkbox"/> ≤ 3 mois	OG :	<input type="checkbox"/> ≤ 3 mois	
		<input type="checkbox"/> > 3 mois		<input type="checkbox"/> > 3 mois	
Mode d'évolution	OD :	<input type="checkbox"/> aigu	OG :	<input type="checkbox"/> aigu	
		<input type="checkbox"/> récidivant		<input type="checkbox"/> chronique	
		<input type="checkbox"/> chronique		<input type="checkbox"/> récidivant	
Type	OD :	<input type="checkbox"/> granulomateux	OG :	<input type="checkbox"/> granulomateux	
		<input type="checkbox"/> non-granulomateux		<input type="checkbox"/> non-granulomateux	

3. Acuité Visuelle

<input type="checkbox"/> ETDRS	OD :	_____	OG :	_____
<input type="checkbox"/> Snellen		_____ sph _____ cyl _____ axis		_____ sph _____ cyl _____ axis
<input type="checkbox"/> Polaphor				




RC de base pour le diagnostic étiologique de l'uvéïte

- Type de l'uvéïte
 - Segment touché
 - Uni ou bilatéralité
 - Granulomateuse ou pas
- Contexte
 - Signes extra oculaires oui ou non (Interrogatoire et examen clinique++)
 - ATCD familiaux
 - Enquête infectieuse (BK+ si granulomateuse)

Bilan uvéites standardisé

Bilan Uvéite.pdf

Outils Signer Commentaire

Centre de référence des maladies auto- inflammatoires  CeRéMAI	BILAN D'UVEITE SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU KREMLIN BICÊTRE Pr KONE-PAUT	 Hôpitaux universitaires Paris-Sud Antoine-Bécère Bicêtre Paul-Brousse ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS	 CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES CHV
NOM : Prénom : Date de naissance :	Adresse :		
Date de demande :	Date d'hospitalisation :		
Motif d'hospitalisation : <input type="checkbox"/> Bilan d'uvéite <input type="checkbox"/> Bolus de solumédrol sur 3 jours <input type="checkbox"/> Mise en place d'un TTT de fond			
Contexte : Poids :Kg			
Bilan de base :		Bilan immunologique:	

Bilan uvéite standardisé

Bilan Uvéite.pdf

Outils Signer Commentaire

<p>Bilan de base :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> NFS, VS, CRP, fg<input type="checkbox"/> Ionogramme sanguin, urée, créatinine<input type="checkbox"/> Calcémie, phosphorémie, 25OHD, PTH<input type="checkbox"/> Bilan hépatique complet, lipase<input type="checkbox"/> EPP<input type="checkbox"/> TP, TCA<input type="checkbox"/> Dosage pondéral des IgG, A et M <p>Bilan infectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Quantiféron, IDR<input type="checkbox"/> PCR HSV, VZV, CMV, EBV<input type="checkbox"/> Sérologie VZV, HSV, CMV, EBV<input type="checkbox"/> Sérologie toxoplasmose, toxocorose<input type="checkbox"/> Sérologie leptospirose<input type="checkbox"/> Ponction lombaire avec prise de pression	<p>Bilan immunologique:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> FAN<input type="checkbox"/> HLAB27, HLAB51<input type="checkbox"/> ASCA, ANCA <p>Si granulomateuse :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Calprotectine fécale<input type="checkbox"/> TPHA-VDRL<input type="checkbox"/> Sérologie de Lyme<input type="checkbox"/> S. Bartonella Henselae (griffe du chat), coxiella Burnettii<input type="checkbox"/> PCR whipple sang et salive<input type="checkbox"/> Enzyme de conversion, lysozyme<input type="checkbox"/> Sd Blau <p>Thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Activité TPMT/ Dosage 6TGN<input type="checkbox"/> Dosage anti-TNF et AC anti-TNF
<p>Examens complémentaires:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> RX thorax<input type="checkbox"/> IRM cérébrale +/- angio-IRM<input type="checkbox"/> Bilan vascularite<input checked="" type="checkbox"/> Echographie cardiaque	

Uvéites liées à l'arthrite juvénile idiopathique

- Concerne environ 10 à 20% des enfants avec une AJI
- Les facteurs de risque¹
 - Présence d'AAN+
 - Age ≤ 6 ans au début de l'arthrite
 - Maladie ≤ 4 ans d'évolution
 - Forme oligo ou polyarticulaire sans FR
 - Présence du HLA-DRB1*11 and *13 (risques x9) et HLAB27²
- Surveillance systématique tous les 3 mois les 5 premières années d'évolution³

1. Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile Idiopathic Arthritis and JIA-associated Uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:19.

2. Giannini EH, Malagon CN, Van Kerckhove C, et al. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1394-1397

3. American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 1993;92(2):295-296

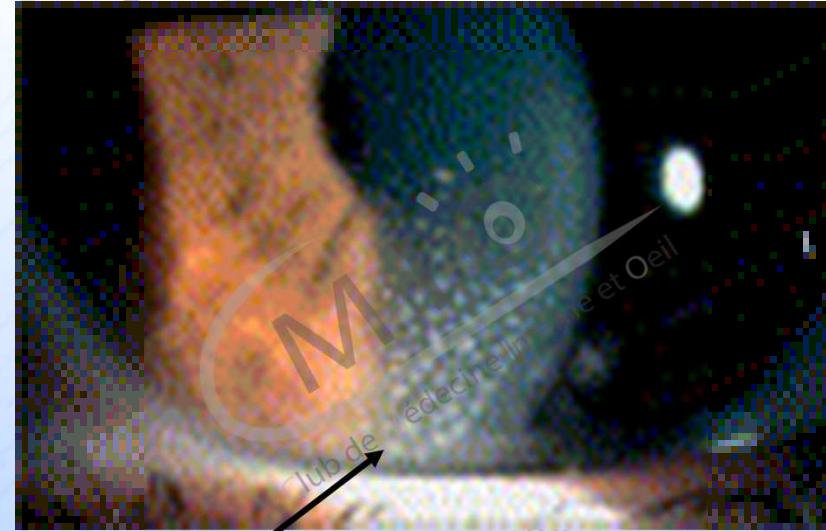
Facteurs de sévérité des uvéites liées à l'AJI

- Délai court entre l'apparition de l'arthrite et celle de l'uvéite
- Jeune âge au début de l'uvéite
- Garçon
- Uvéite diagnostiquée avant l'arthrite
- Présence d'une baisse de l'acuité visuelle ou de complications dès l'évaluation ophtalmologique initiale
- Aux états unis, uvéites plus sévères chez les Afro-américains
- Facteurs d'élévation de la pression intraoculaire¹
 - >1 goutte de prednisolone acétate 1% ou équivalent
 - PO élevée dans l'œil controlatéral
 - Utilisation de corticoïdes intraoculaires

1. Kothari S, Foster CS, Pistilli M, et al. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2015;122(10):1987–2001

Iridocyclite

- Atteinte insidieuse, souvent bilatérale: œil blanc+++, indolore
- Atteinte de l'iris, du corps ciliaire: risque visuel important
- LAF: permet de voir le flare
- Age moyen d'apparition 6-8 ans

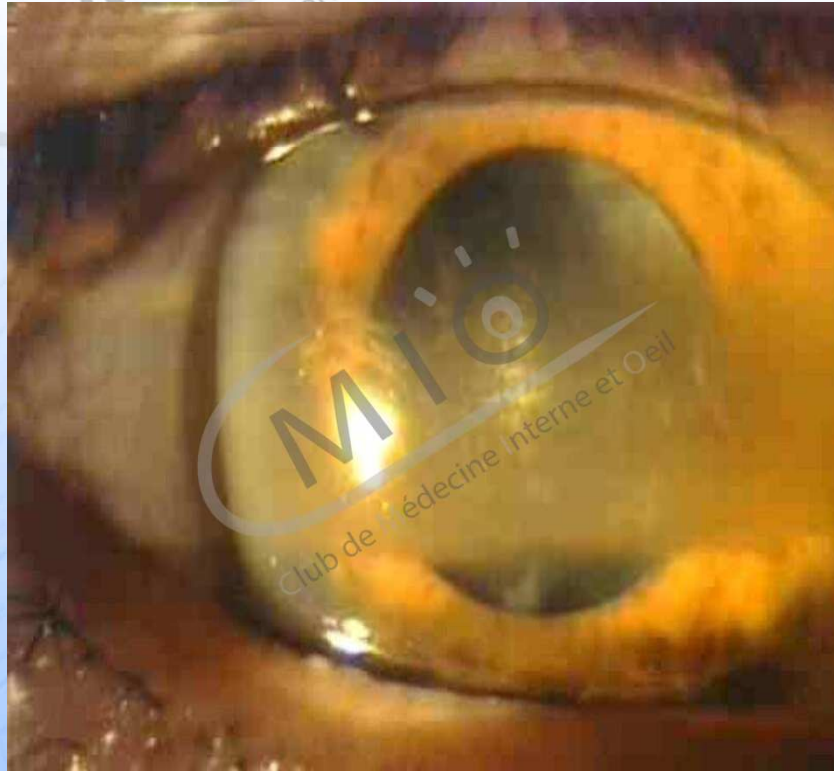


Fréquence: 30%; 6% avant l'atteinte articulaire

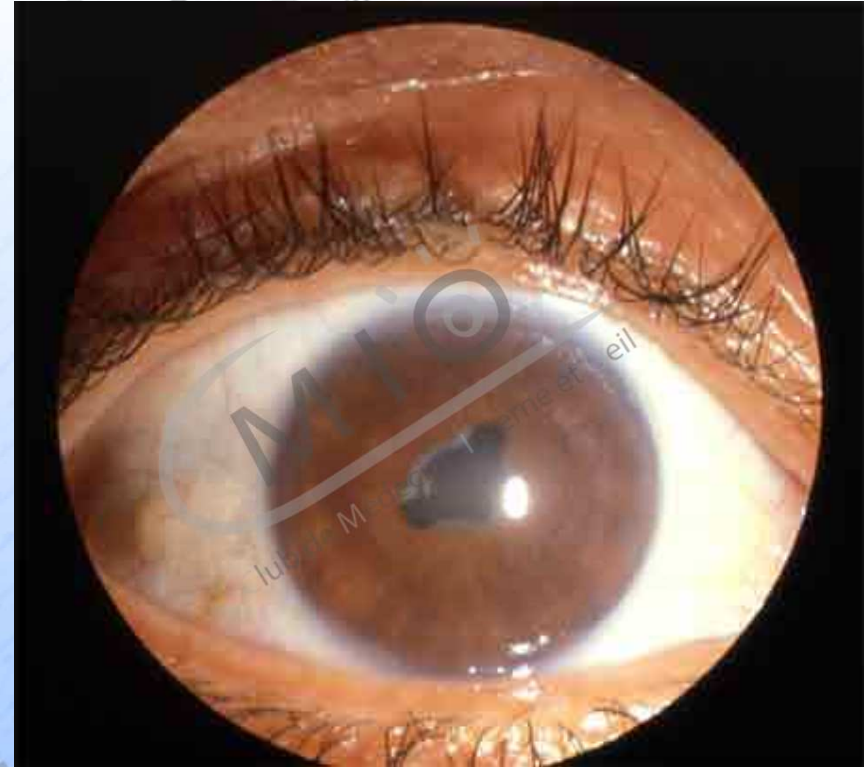
Son évolution est indépendante de l'arthrite

1. Oray M, Tuğal-Tutkun İ. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. [Turk J Ophthalmol.](#) 2016 Apr;46(2):77-82. Epub 2016 Apr 5.

Séquelles de l'iridocyclite



Kératopathie en bandelette



Synéchies

Mais aussi: Cataracte, glaucome, œdème maculaire cystoïde

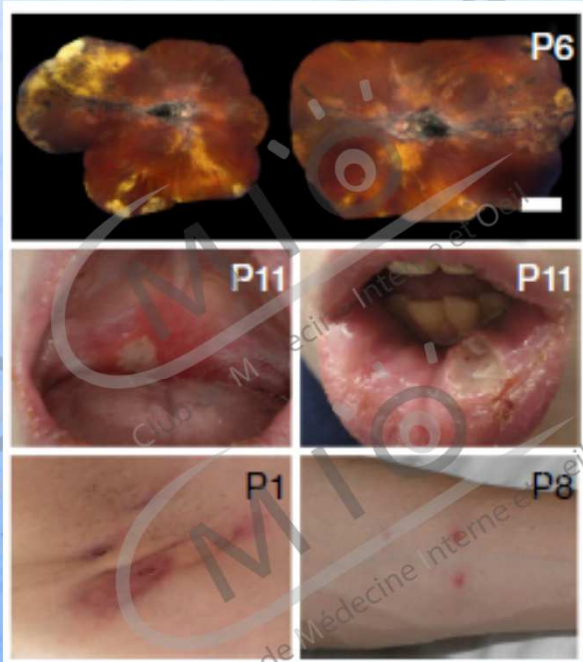
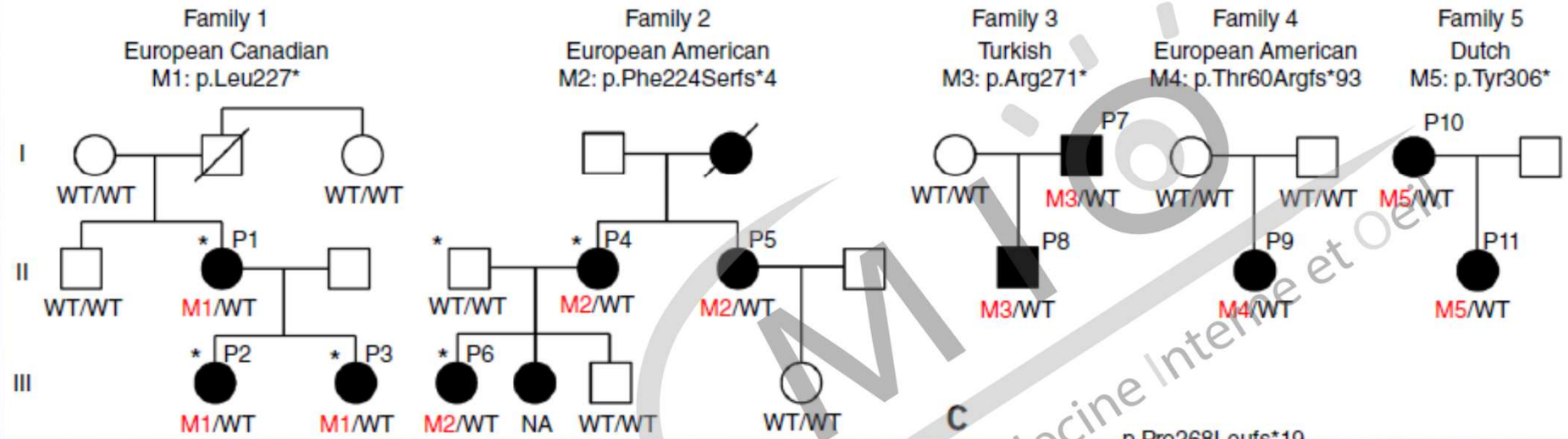
Loss-of-function mutations in *TNFAIP3* leading to A20 haploinsufficiency¹

- Six unrelated families with early onset systemic inflammation
- Age of onset 7mo. to 16 years; 1-3 affected relatives
 - Oral ulcers 11/11, genital ulcers 10/11, skin rash 4/11, ant uveitis 3/11 with Ret Vasc 1/11, CNS vasculitis 1/11, GI 5/11, arthritis 5/11
 - 2/4 HLAB51

No notable difference with Behçet's disease

- 5 heterozygous truncating mutations in *TNFAIP3* in five families resulting in A20 haploinsufficiency
- Enhanced signaling in the NFκB pathway, increase of a number of proinflammatory cytokines: TNF, d' IL1b, d' IL9, IL17 et IP10
 - Reduced recruitment of mutant A20 to the TNFR signaling complex
 - Insufficient A20 deubiquitinase activity

a



CLINICAL FEATURES:

- Majority of anterior uveitis
- Recurrent buccal aphthae
- axillar cutaneous abscess
- Positive PATHERGY TEST

UVEITES NON LIEES A L'AJI

Caractéristiques de l'uvéïte

➤ Uvéïte symptomatique : 90% patients (54/60)

- Œil rouge : 60% (36/60)
- Baisse de l'acuité visuelle : 57% (34/60)
- Œil douloureux : 40% (24/60)

➤ Signes généraux : 60% patients (37/60)

- Céphalées : 25% (15/60)
- Aphtes : 23% (14/60)
- Arthralgies : 16% (9/60)

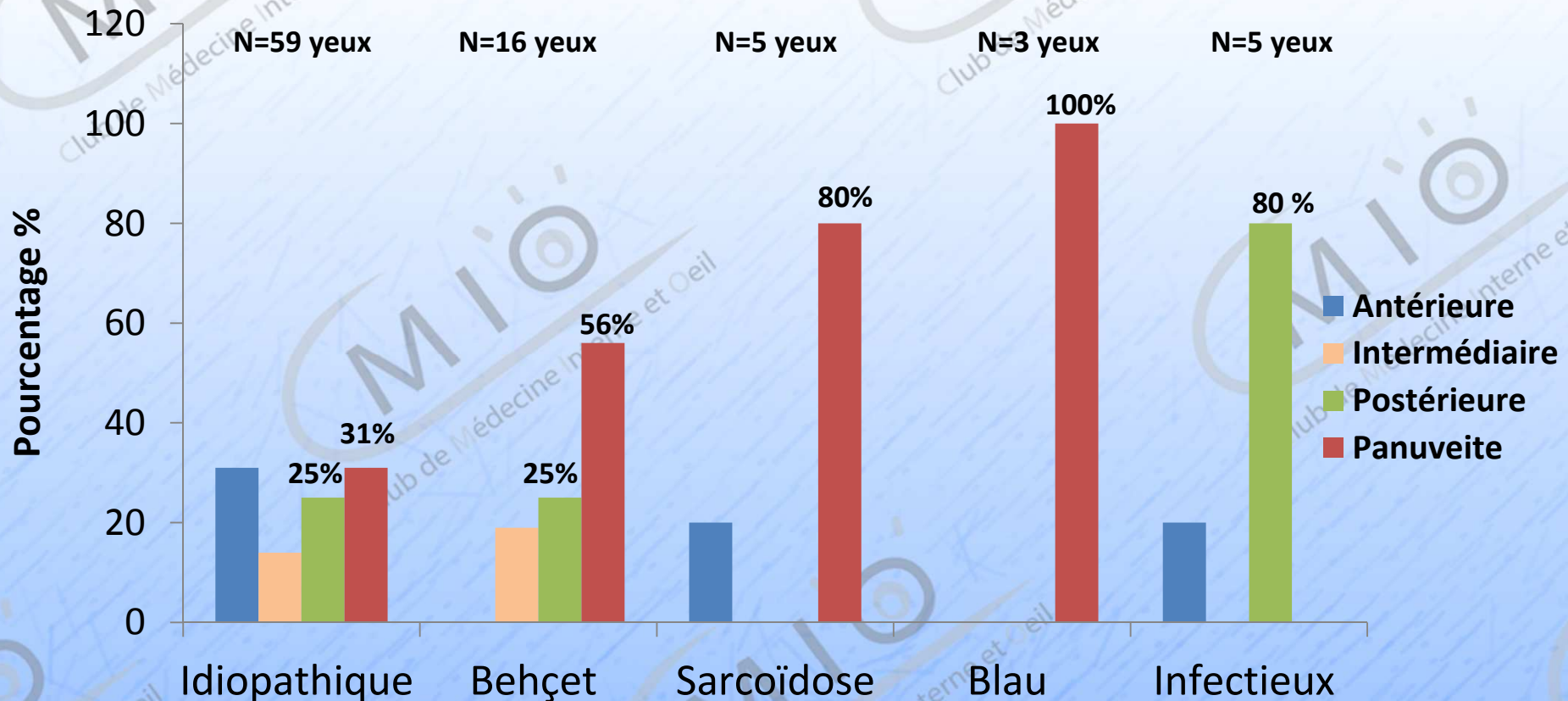
➤ Antécédents familiaux : 6% d'uvéïte dans la famille

Sardar E, Dusser P, Rousseau A, Bodaghi B, Labetoulle M, Koné-Paut I. [Retrospective Study Evaluating Treatment Decisions and Outcomes of Childhood Uveitis Not Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis](#). J Pediatr. 2017 Jul;186:131-137.

Caractéristiques démographiques population

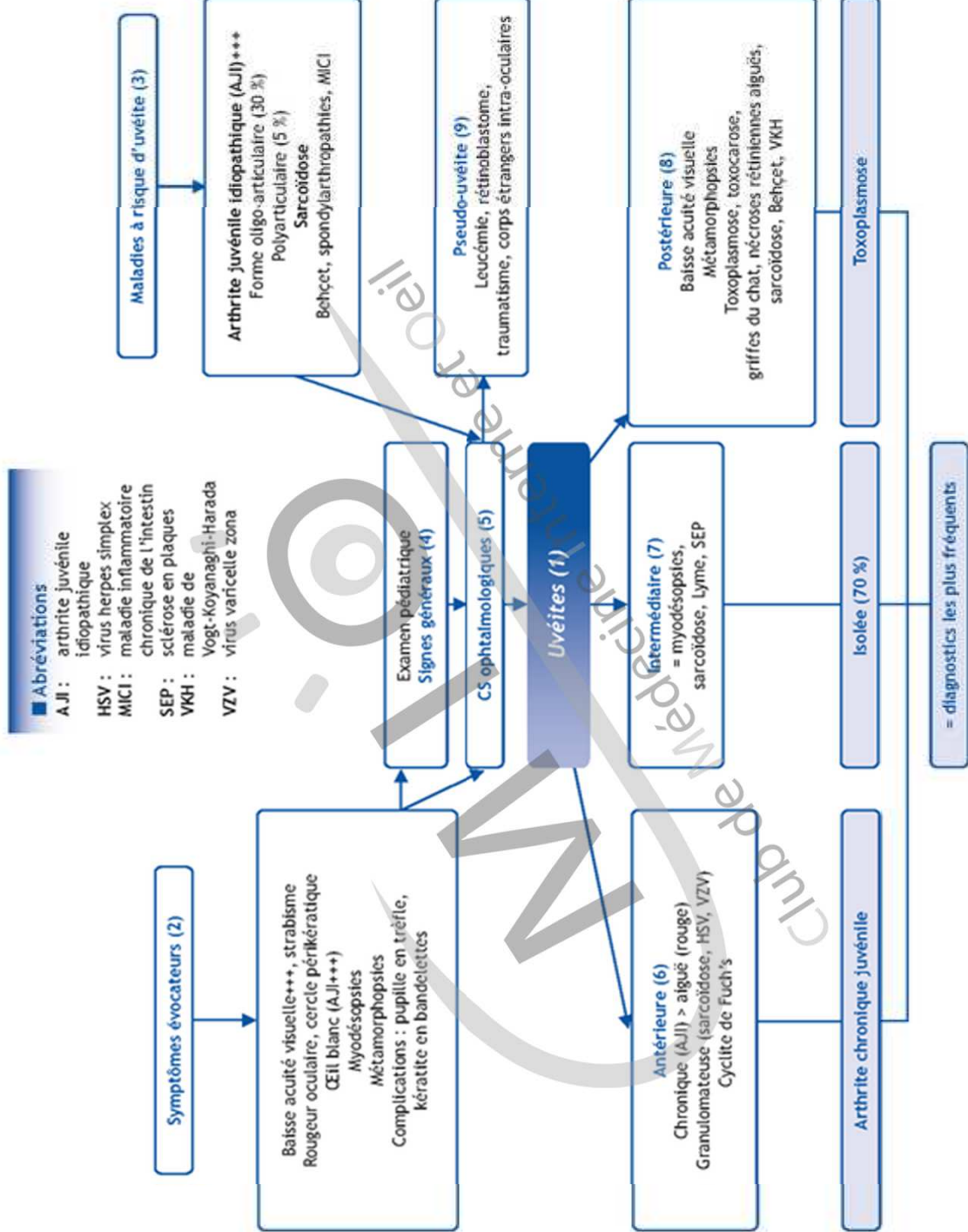
Étiologies		Cohorte n=60 (%)	Idiopathique n=33 (%)	Behçet n=9 (%)	Sarcoïdose n=4 (%)	Infectieuse n=4 (%)
Sexe (%)	Male	25 (42)	13 (39)	6 (67)	1 (25)	0
	Femelle	35 (58)	20 (60)	3 (33)	3 (75)	4 (100)
Age moyen au diagnostic (moyenne ; écart-type)		10 ± 3	9,5 ± 3	11,5 ± 2,5	8,5 ± 4	13 ± 1,5
Ethnie (%)	Maghreb	15 (25)	7 (20)	6 (67)	0	2 (50)
	Europe	30 (50)	17 (50)	0	1 (25)	2 (50)
	Afrique noire	7 (12)	4 (12)	0	1 (25)	0
	DOM-TOM	3 (5)	2 (6)	0	2 (50)	0
	Orient	3 (5)	0 (0)	3 (33)	0	0
Délai diagnostic (jours) (moyenne ; écart type) (min-max)		85 ± 25 (0-1296)	45 ± 17 (1-210)	264 ± 516 (0-1296)	22 ± 8 (15-30)	80 ± 100 (0-210)

Localisation anatomique de l'uvéite selon l'étiologie



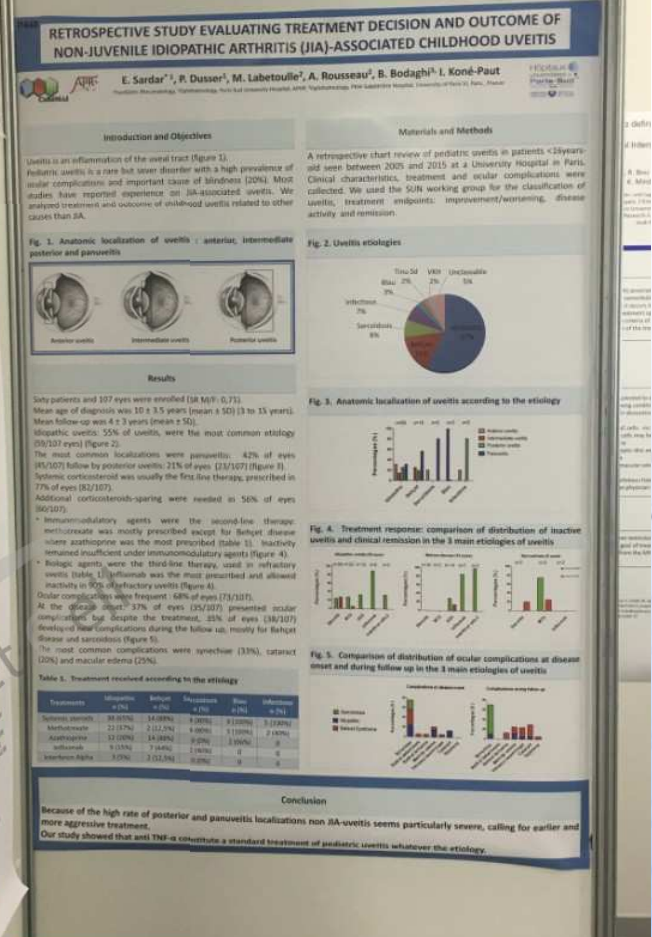
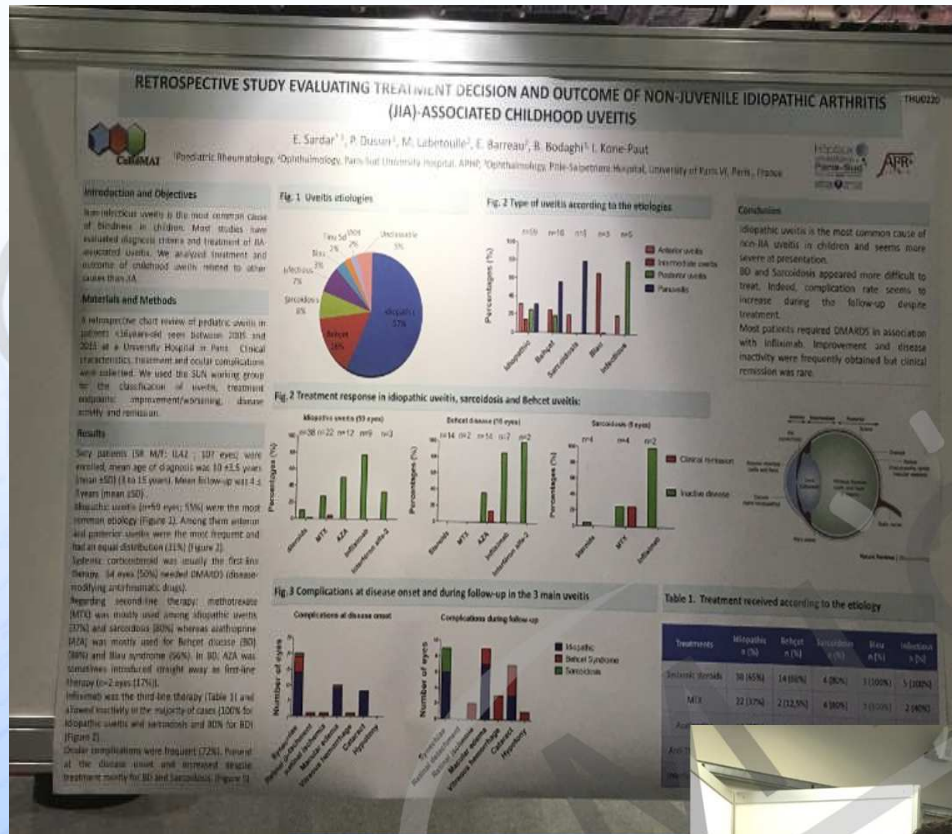
Panuvéites + uvéites postérieures : 65% des uvéites

Sardar E, Dusser P, Rousseau A, Bodaghi B, Labetoulle M, Koné-Paut I
 J Pediatr. 2017 Jul;186:131-137.



Causes des uvéites pédiatriques

Types	Maladies systémiques	Infections
Antérieures	Arthrite juvénile idiopathique (chronique) AJI/SPA (aigues) MICI HA20 Sarcoïdose (BLAU)	Coxiella Burnetti CMV HSV, VZV
Intermédiaires	Idiopathiques SEP Sarcoïdose	
Postérieures	Behçet Sarcoïdose VKH	Toxoplasmose Toxocarose Griffes du chat Lyme Syphilis, BK HSV, VZV
Totales	Behçet Idiopathiques	Leptospirose



Back up

Traitements des uvéites (2)

- **Pas de consensus thérapeutique**

- **Corticothérapie**

- Première ligne thérapeutique
- Effets secondaires majeurs
- Particularités pédiatriques

- **DMARDS**

- Deuxième ligne thérapeutique
- Effets secondaires
- Surveillance clinico-biologique rapprochée ++

- **Agents Biologiques**

- Troisième ligne thérapeutique

- **Études pédiatriques**

- Faibles effectifs
- Uvéites dans le cadre d'arthrites juvéniles idiopathiques



Traitement des uvéites liées à l'AJI

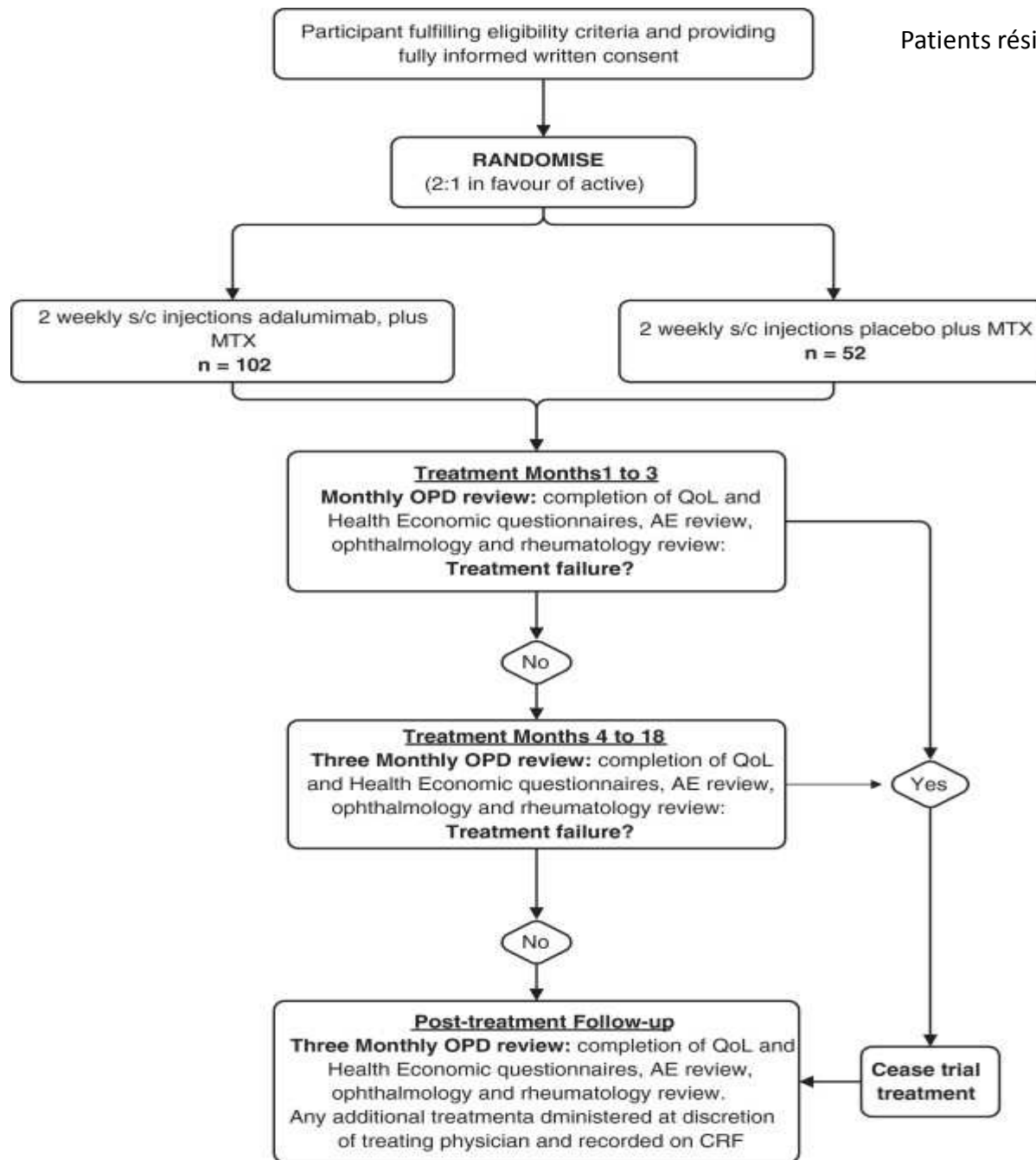
Iridocyclites

- Traitements de première ligne
 - Antiinflammatoires et corticoïdes topiques+ mydriatiques (tracer la quantité de gouttes appliquées)
 - Corticothérapie intraoculaire (rare?) ou systémique si atteinte réfractaire
- Traitements de seconde ligne
 - Essentiellement le Méthotrexate (>0.5 mg/kg/dose or 10-15 mg/m²); efficacité environ 60% ¹
- Traitements de troisième ligne
 - Infliximab: 5-20mg/kg ²
 - Adalimumab: 20-40mg/7-14 jours (efficacité environ 80%)³

1. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ. Rheumatology (Oxford). 2013 May; 52(5):825-31.

2. Horneff G. Expert Opin Biol Ther. 2013;13:361-376

3. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. J Pediatr. 2006 Oct; 149(4):572-5.



Patients résistants au méthotrexate et ayant une uvéite ant active: SUN ≥1+

Etude de l'efficacité clinique et de l'impact médico économique de l'adalimumab pour les uvéites de L'AJI Etude SYCAMORE

18 mois de traitement au moins et suivi de 3 ans

Réponse thérapeutique (SUN)

Amélioration	Diminution de 2+ l'intensité de l'inflammation	Ou absence d'inflammation
Aggravation	Augmentation de 2 croix l'intensité de l'inflammation	Ou intensité 3 ou 4 +
Inactive	Rare ou absence de cellules inflammatoires	
Rémission	Inactivité au delà de 3 mois sans traitement	

Traitements des uvéites (1)

Corticothérapie

1950

- Collyre
- Orale
- Intra veineuse
- Injection intra ou péri oculaire (1970)

DMARDS

1950

- Méthotrexate (1950)
- Azathioprine (1960)
- Mycophénolate
Mofétil
- Cyclosporine ...

Biothérapies

1990

- Interféron alpha
- Les anticorps monoclonaux inhibiteurs du facteur alpha de nécrose tumoral (anti TNF- α) ...