

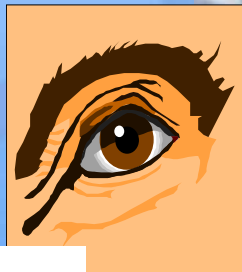
Uvéites - Antigène HLA-B27 Et Spondylarthropathies

Club Oeil et Médecine Interne
Paris

FMC du 26 Septembre 2014

Pr Dominique MONNET

dominique.monnet@cch.aphp.fr



Hôpital
Cochin

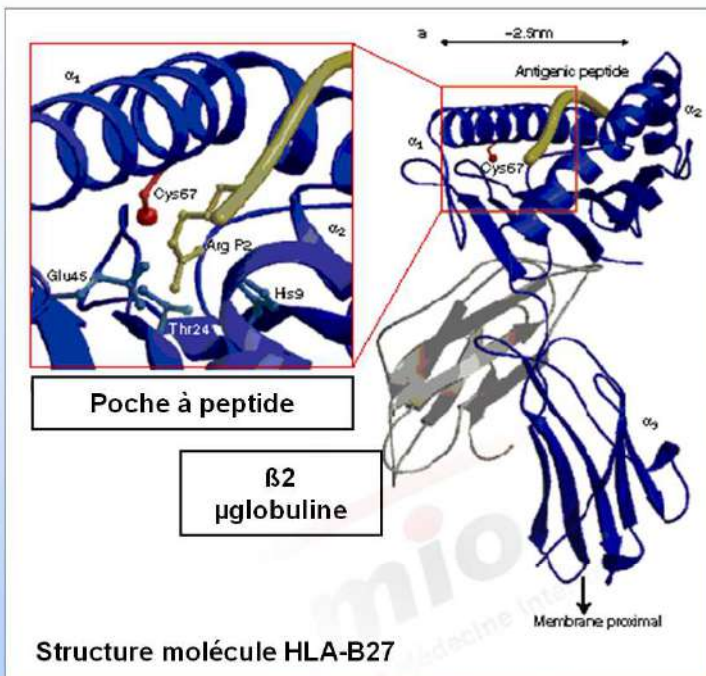


TABLE 2
Causes of Anterior Uveitis

Non-Infectious Causes	Associated Systemic Disease	Infectious Causes
Predominant Ocular Involvement		
HLA-B27 AAU	HLA-B27 AAU - Ankylosing spondylitis - Reactive arthritis/Reiter's syndrome - Inflammatory bowel disease - Psoriatic arthropathy - Undifferentiated spondyloarthropathy Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) / Juvenile chronic arthritis (JCA)	Endophthalmitis - bacterial - fungal
Idiopathic HLA-B27 negative anterior uveitis		Herpetic uveitis - HSV - VZV Epstein-Barr virus Cytomegalovirus HIV HTLV-1 Onchocerciasis (Onchocerca volvulus)
Fuchs' heterochromic iridocyclitis Posner-Schlossman syndrome Lens-associated uveitis	Sarcoidosis Behcet's disease Kawasaki disease TINU	

*The common causes of anterior uveitis are displayed in **bold**.

HSV = Herpes simplex virus; HIV = Human immunodeficiency virus; HTLV 1 = Human T-cell lymphotropic virus type 1; TINU = Tubular interstitial nephritis and uveitis; VZV = Varicella zoster virus.



Rappel
du fondamental...

Système HLA
Physiopathologie : HLA-B27
maladies



Systeme HLA

- Complexe Majeur d'Histocompatibilité ou CMH



Chromosome 6 (6p21.3)

– Région classe I => HLA A, B, C

– Molécule de classe I = Dimère chaîne lourde = alpha,
chaîne légère invariante = β_2
 μ globuline (codée chr 15)

Nomenclature : typage HLA

- Analyse sérologique : Réactivité définie par un AC

A2 A24

B44 B27

Nombre de variants 10^* > à cette analyse,
risque d'erreur +++ (réactivité croisée)

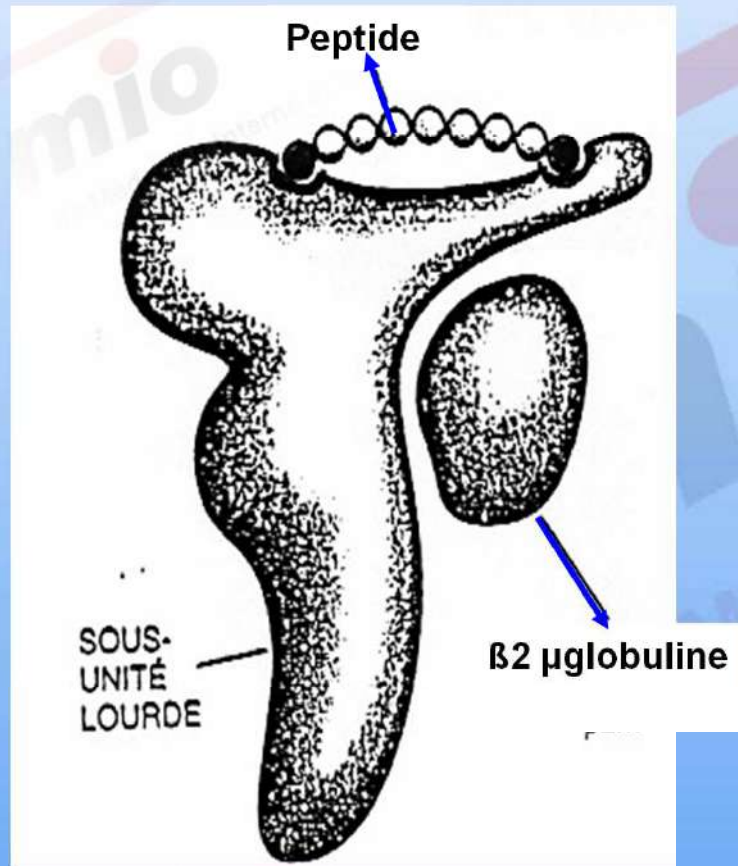
- Analyse moléculaire : > 1132 variants HLA

A*0201=>A*0246 A*2409N

B*4402 B*2705 (50 ≠)

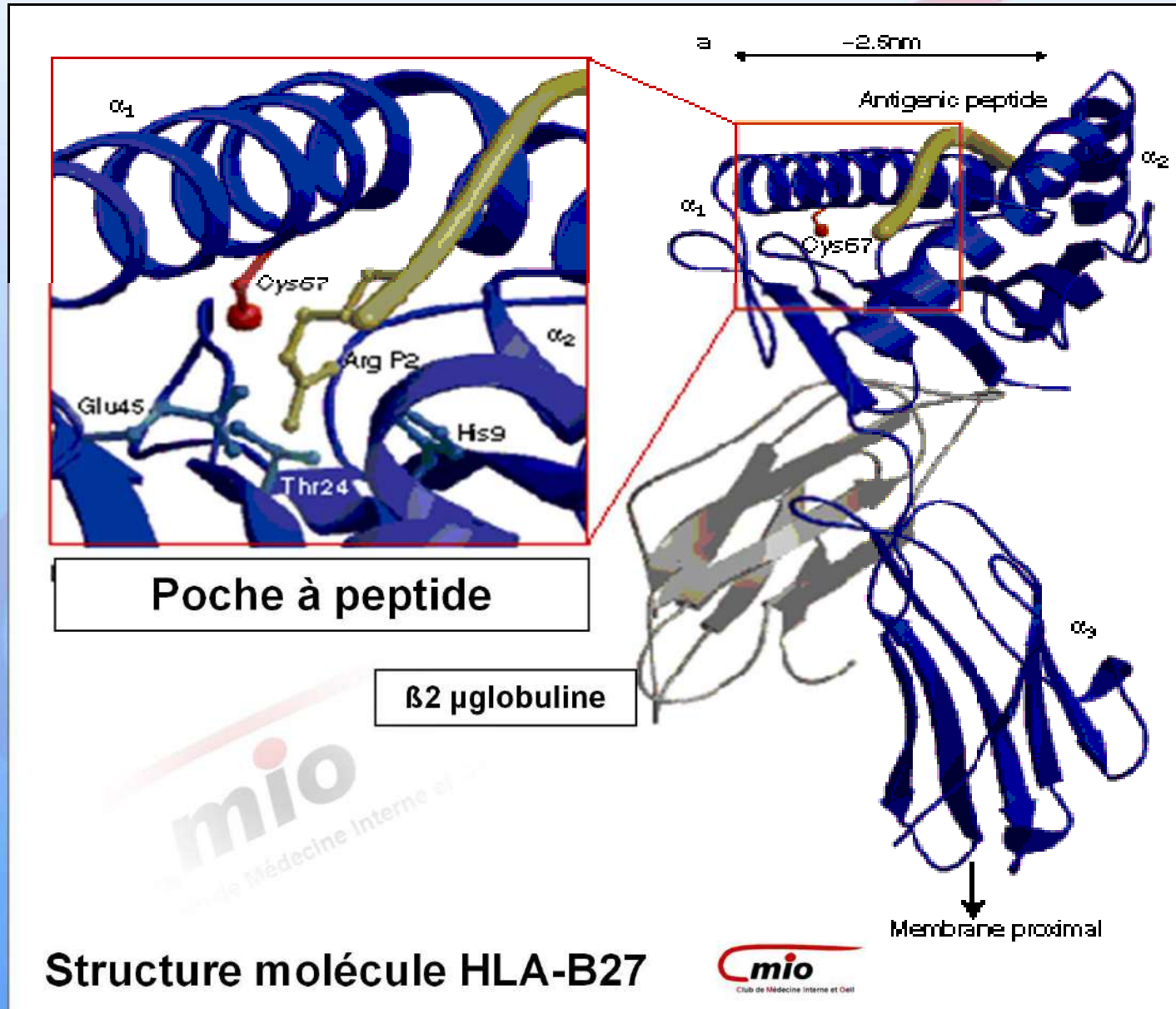
2 derniers chiffres = variants alléliques

Molécules de classe I



- Exprimées sur toutes les cellules de l'organisme
- Présentent des peptides provenant du compartiment intracellulaire aux LT CD8+
- Peptides 8-9 acides aminés
- Nombre et nature des peptides présentés varient selon les allèles du CMH

HLA-B27



Influence des sous-types

TABLE 3

The Ethnic Distribution and Disease Associations of the Common HLA-B27 Subtypes

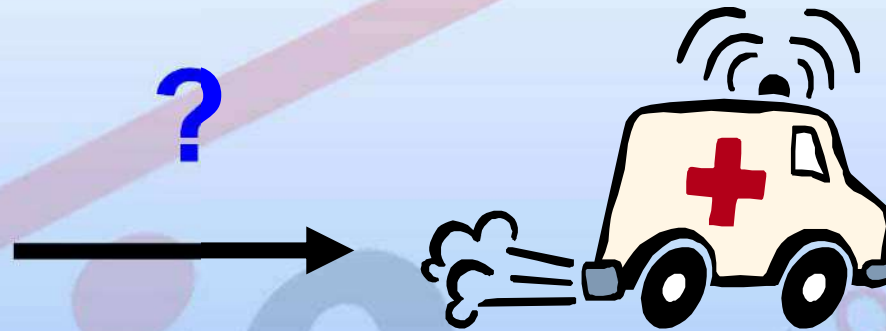
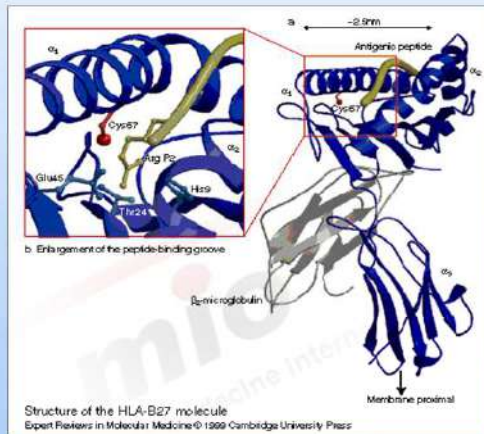
HLA-B27 Subtype	Ethnic Distribution (subtype prevalence as a percentage of the total HLA-B27 in the relevant population)	Disease Associations	
		AAU	AS and Related SpA
B*2705	Euro-caucasoid ^{51,91} (90–96%)	++	++
	Asian ^{65,93,103} (15–20% in Japan, 51% in India)	++	++
	West Africa ⁹³ (65%)	?	?
B*2702	Euro-caucasoid ^{51,91} (4–10%)	++	++
B*2703	West Africa ⁹³ (35%)	?	-/+
B*2704	Asia ^{65,93,103} (Chinese, 80–82% in Japanese)	-/+	++
	Thailand ⁹³ (~50%)	?	?
	Northern India ⁹³ (40%)	?	?
B*2706	Southeast Asia ⁹³ (Thailand ~50%)	?	-/+
B*2709	Italians on the island of Sardinia ⁹³	?	-/+

AAU = Acute anterior uveitis; AS = Ankylosing spondylitis; SpA = Spondyloarthropathy.

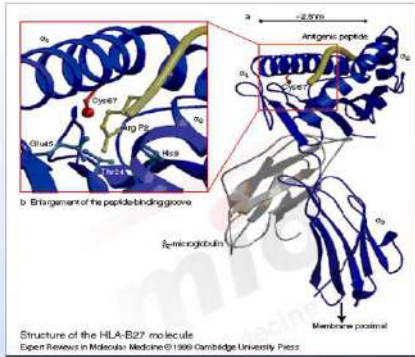
HLA-B27-related disease association – The particular HLA-B27 subtype has been shown to be associated (++) with disease; weakly associated or not associated (-/+) with disease; or disease association is unknown (?).

The presence of at least one case of AS or related SpA has been documented in individuals possessing any of the first 10 HLA-B27 subtypes (B*2701 to B*2710), but only the relatively more common subtypes among them (eg. B*2705, B*2704, B*2702) are thus far known to be definitely disease-associated by proper epidemiological studies.⁹³ The most recently described subtypes (B*2711 to B*2725) are extremely rare and have not been studied for any disease associations.

Physiopathologie



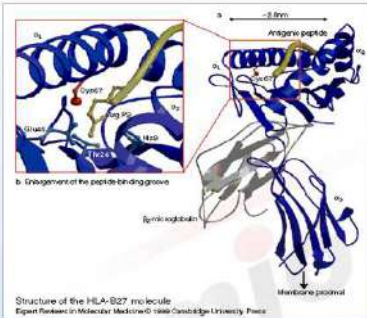
- Association découverte depuis 40 ans 1973 Brewerton
- Lien entre HLA-B27 et maladies reste obscur !
- Hypothèses proposées



HLA-B27 impliqué directement

- 1 : Peptide arthritogénique ou uvéïtogénique
 - B27 capable de présenter spécifiquement un Ag du soi et/ou dérivé d'une bactérie (CTL)
 - Explique spécificité tissulaire
 - B*2706 et B*2709 jamais associé avec SPA, P2 = Arginine
 - Sélection Thymique => B27 impliqué dans la sélection du répertoire des LT

Mais peptide non formellement identifié jusqu'à présent !



- 2 : Biologie cellulaire anormale / autres HLA classe I

- Cys 67 affecte l'assemblage de B27
- HLA-B27 vide à la surface cellulaire (Ag exogènes)
- Capable de présenter peptides > 10 Ac aminés

- 3 : « soi modifié » :
modification de Cys 67 => stimulation
immunitaire

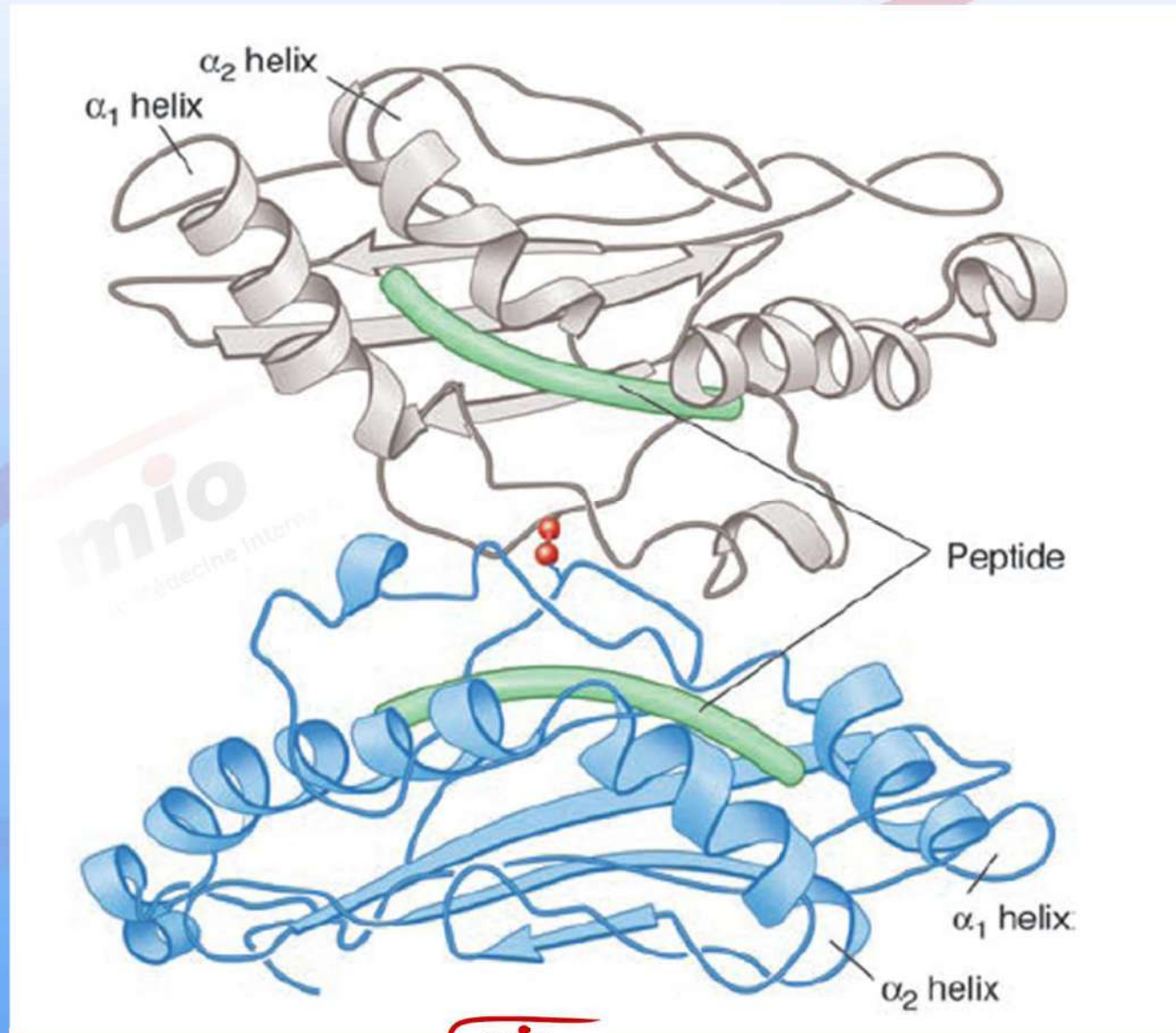


Rats transgéniques B27

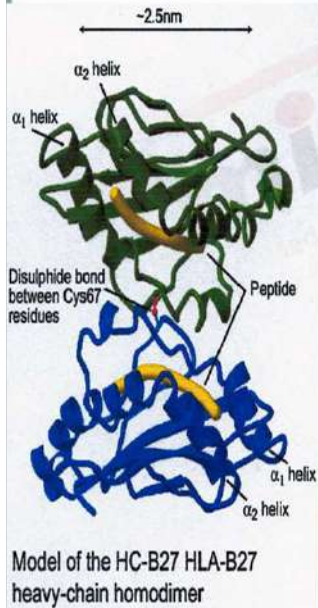
- **Modèle implique HLA-B27 :**
 - Susceptibilité à la maladie proche des SPA, conditionné par le niveau d'expression du transgène
- **Rôle de l'environnement :**
 - Flore bactérienne indispensable au développement de la maladie
- **Uvéites : peu étudiées, spontanément rares**
 - Uvéite expérimentale pas plus fréquente chez les rats Tg (IRBP, endotoxines)
 - Notion de privilège immun



Homodimers HLA-B27



HLA-B27 capable d'homodimères



- 2 chaînes lourdes sans $\beta 2$ microglobuline (HC-B27)
- Capable de présenter un peptide
- Capable de présenter des peptides longs aux CD4+
- Expliquerait souris transgéniques B27 sans $\beta 2$ microglobuline, malades
- N'apparaîtraient que dans certaines conditions
- Thérapeutique = AC anti HC-B27 ?

Modélisation Génétique des SpA

- Risque apparenté SA

- 1^{er} degré (8,2%/0,1%) : $\lambda_R = 80$ / 2^{ième} degré $\lambda_R = 10$
- Parents = germains \Rightarrow Modèle en partie dominant
- Décroissance 1^{er} / 2^{ème} \Rightarrow Maladie polygénique

- Études de jumeaux :

- MZ : 50 à 63% VS DZ 12.5% - 27%

- Poids génétique des gènes non-HLA

- $\lambda_{\text{non-HLAB27}}$ = fréqce maladie apparentés B27+ = 15-21%
/ fréqce maladie B27+ populations = 1,2% = 12-16
- **Modèle « multiplicatif » : HLA-B27 (5-6) x (autres gènes : 3-9 gènes)**

Breban M, Miceli-Richard C, Zinovieva E, Monnet D, Said-Nahal R. The genetics of spondyloarthropathies. Joint Bone Spine. 2006 Jul;73(4):355-62.

Non-MHC Genes and AS

- Family study :
 - < 50% of the overall genetic risk is due to HLA-B27
- GWAS : Genome Wide Association study
 - WTCCC : wellcome Trust Case Control Consortium (14500 SNPs)
 - ERAP1 (ARTS1, trimming peptides) – IL-23R (TH17) - IL1
 - TASC : Australo-Anglo-American Spondylorthritis Consortium
 - Same genes + Gene deserts 2p15, 21q22, IL1R2, ANTXR2

EXTENDED REPORT

Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis

Dominique Monnet,¹ Amir Kadi,² Brigitte Izac,² Nicolas Lebrun,² Franck Letourneur,² Elena Zinovieva,² Roula Said-Nahal,³ Gilles Chiochia,² Maxime Breban^{2,3,4}

¹Department of Ophthalmology, Institut Cochin (INSERM U1016, CNRS UMR8104 and Université Paris Descartes, Paris, France

²Institut Cochin (INSERM U1016, CNRS UMR8104 and Université Paris Descartes, Paris, France

³Department of Rheumatology, Ambroise Paré Hospital AP-HP, Boulogne-Billancourt, France

ABSTRACT

Objective Spondyloarthritis is a group of articular disorders sharing a genetic background. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster have previously been associated with ankylosing spondylitis (AS), a subset of spondyloarthritis. This study examined the association between several of these polymorphisms and the whole spondyloarthritis. Particular attention was devoted to genotype–phenotype correlations.

is the most important genetic factor predisposing to spondyloarthritis. However, half of the genetic susceptibility to spondyloarthritis is predicted to depend on genetic factors lying outside of the major histocompatibility complex (MHC) region.¹ Recent breakthrough in the identification of other genetic factors predisposing to spondyloarthritis came from several case–control genome-wide association studies (GWAS) that identified several

Facteurs Génétiques

Formes familiales, tx
concordance
jumeaux, héritabilité...

HLA-B27+++ 16-37%
Autres gènes: 16q, 9q...;
cluster IL1

Facteurs Immunitaires

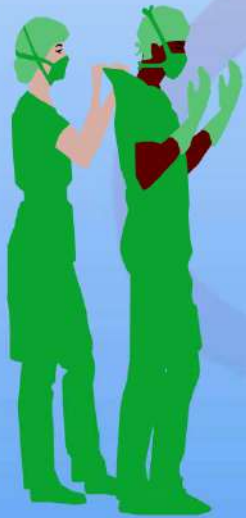
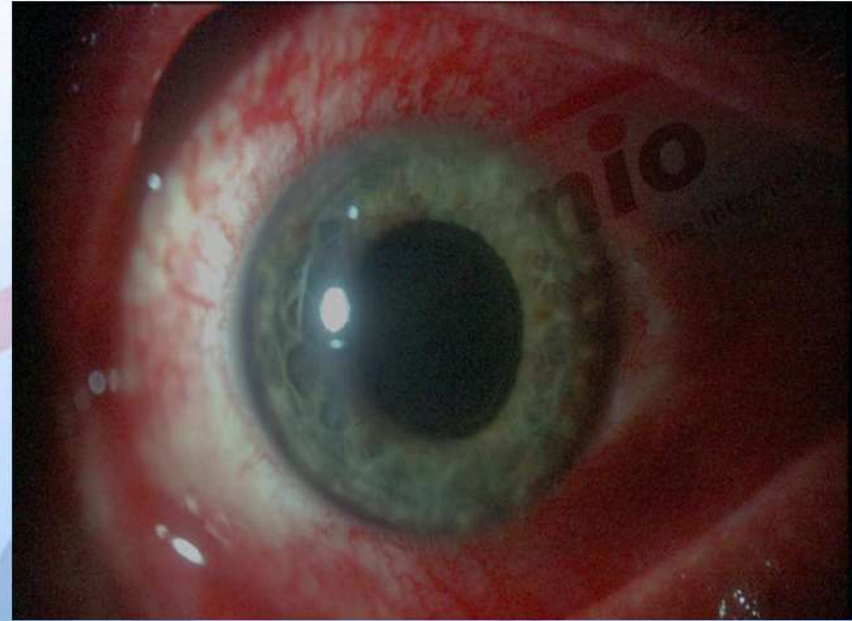
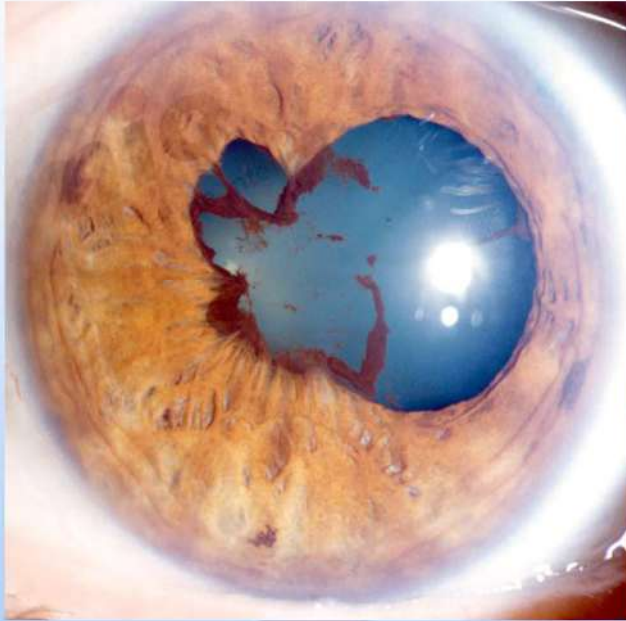
Particularités biologiques:
B27(homodimères, mauvais
repliement..)

Rôle des L T CD4+, CPA.

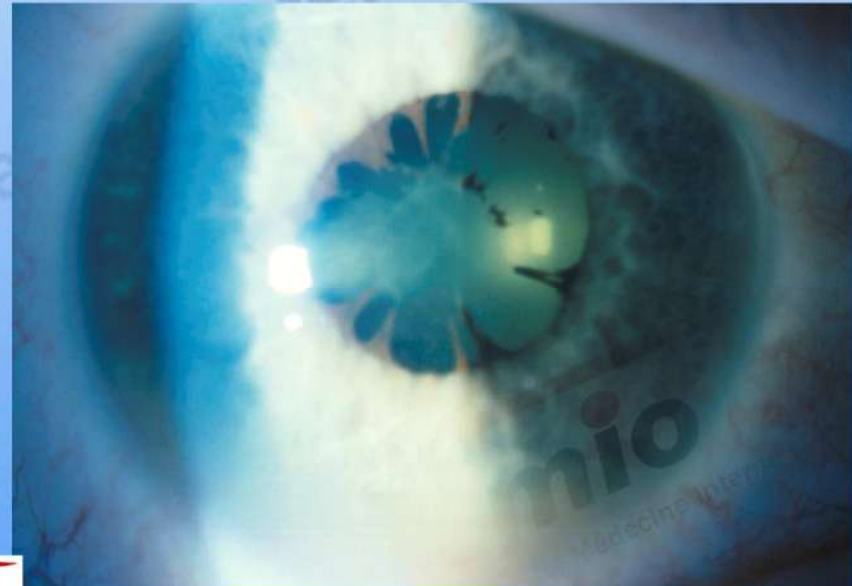
Immunités innées: TLR, M

Facteurs Environnements

Agents bactériens déclenchant
Arthrites Réactionnelles



à la clinique

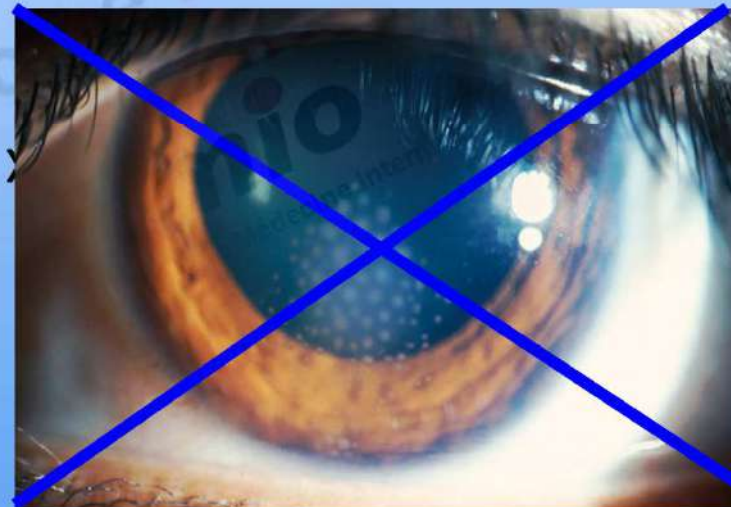


Uvéites HLA-B27+

- Uvéites : incidence admise de 17-50/100 000
 - Uvéites antérieures 50 à 60% de l'ensemble des uvéites
 - Uvéites B27 + = première cause, 50% des UAA
 - 1-2% des porteurs de B27 feront une uvéite
 - 15% à 20% chez les apparentés B27
- (60% de concordance chez les jumeaux pour la SA)

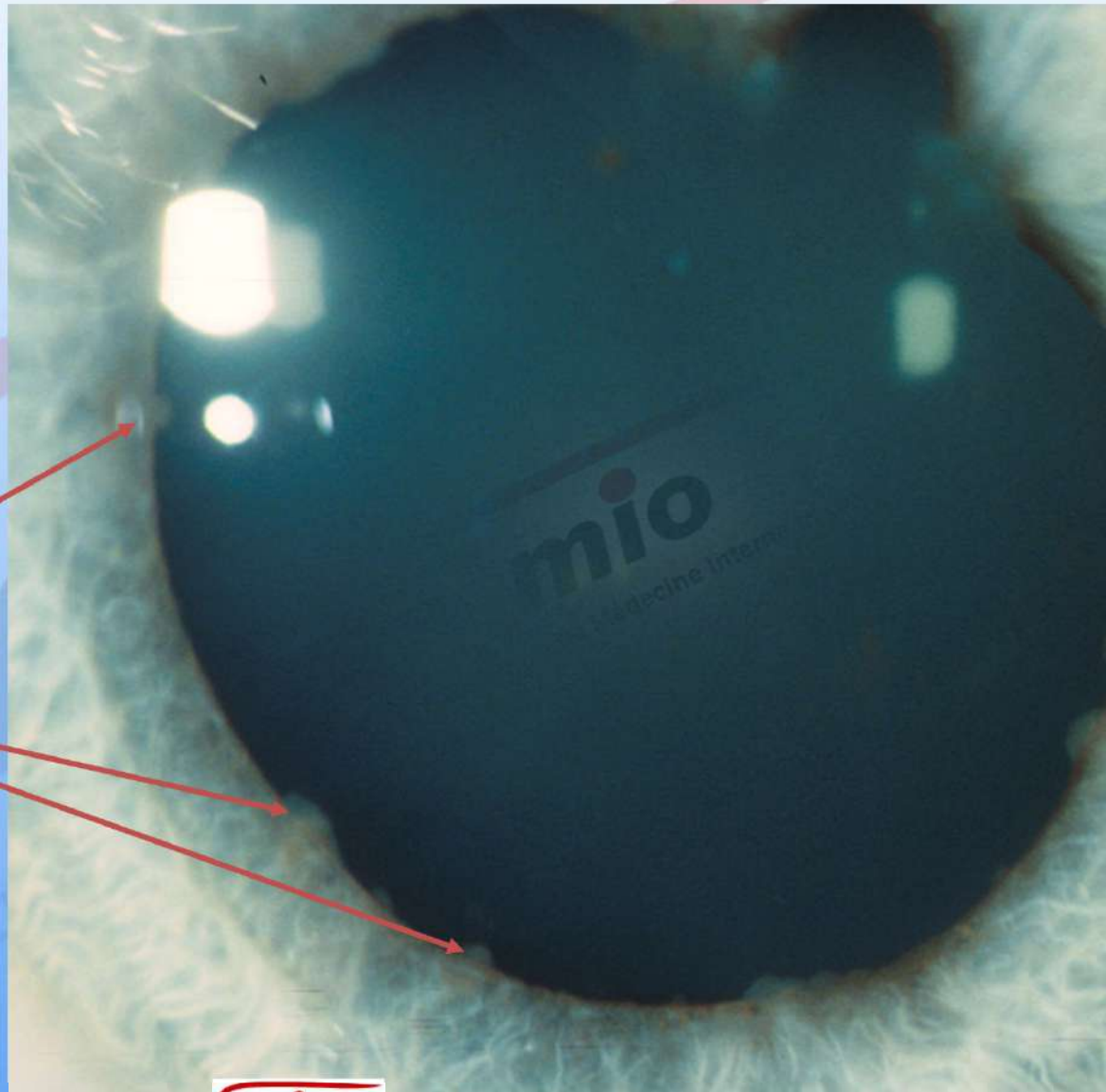
Caractéristiques sémiologiques

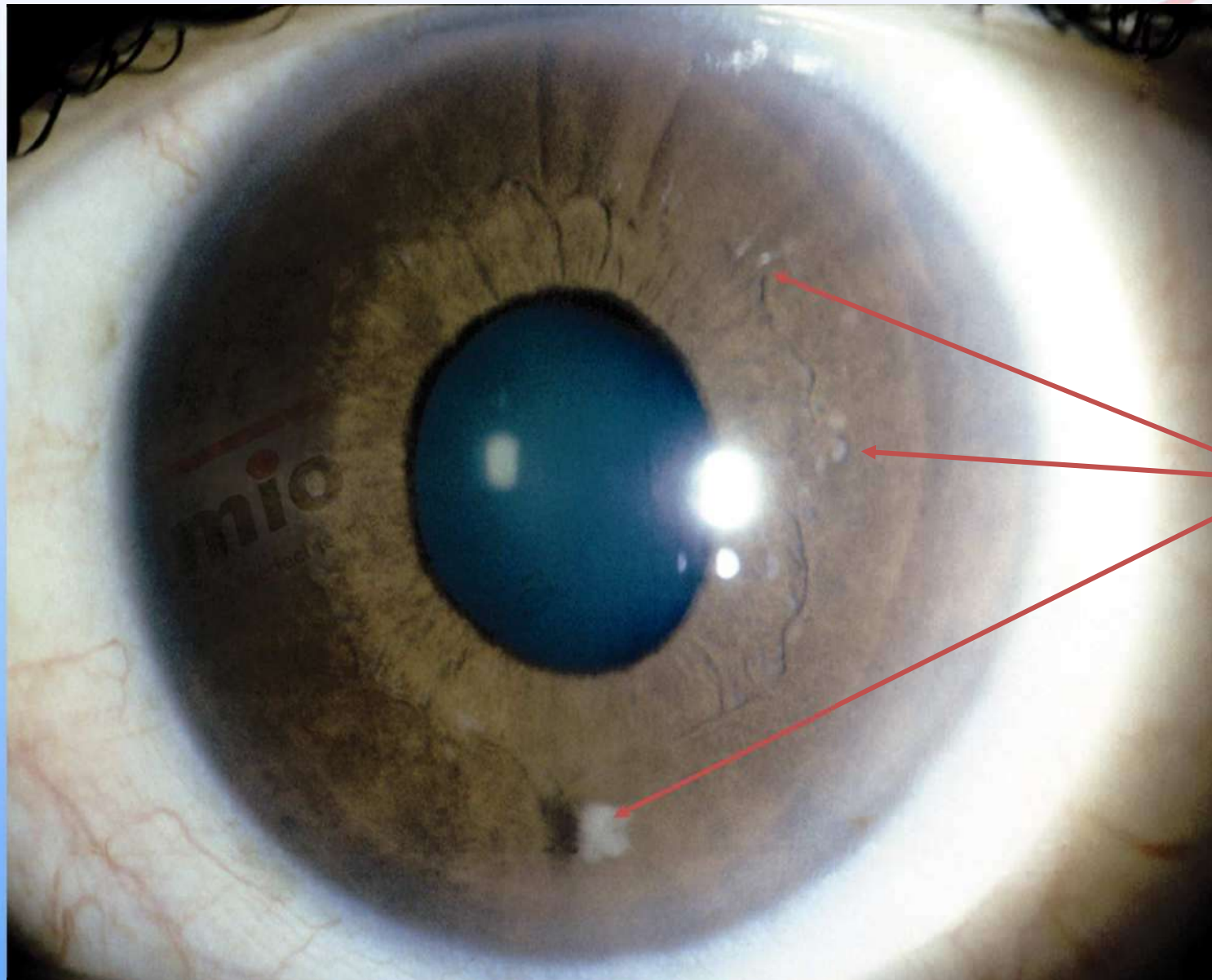
- Antérieure
- Début brutal
- Unilatérale
- Mode aigu
- Récurrences à « bascule »
- Non granulomateuse
- Hypopion ++



Nodules Iriens

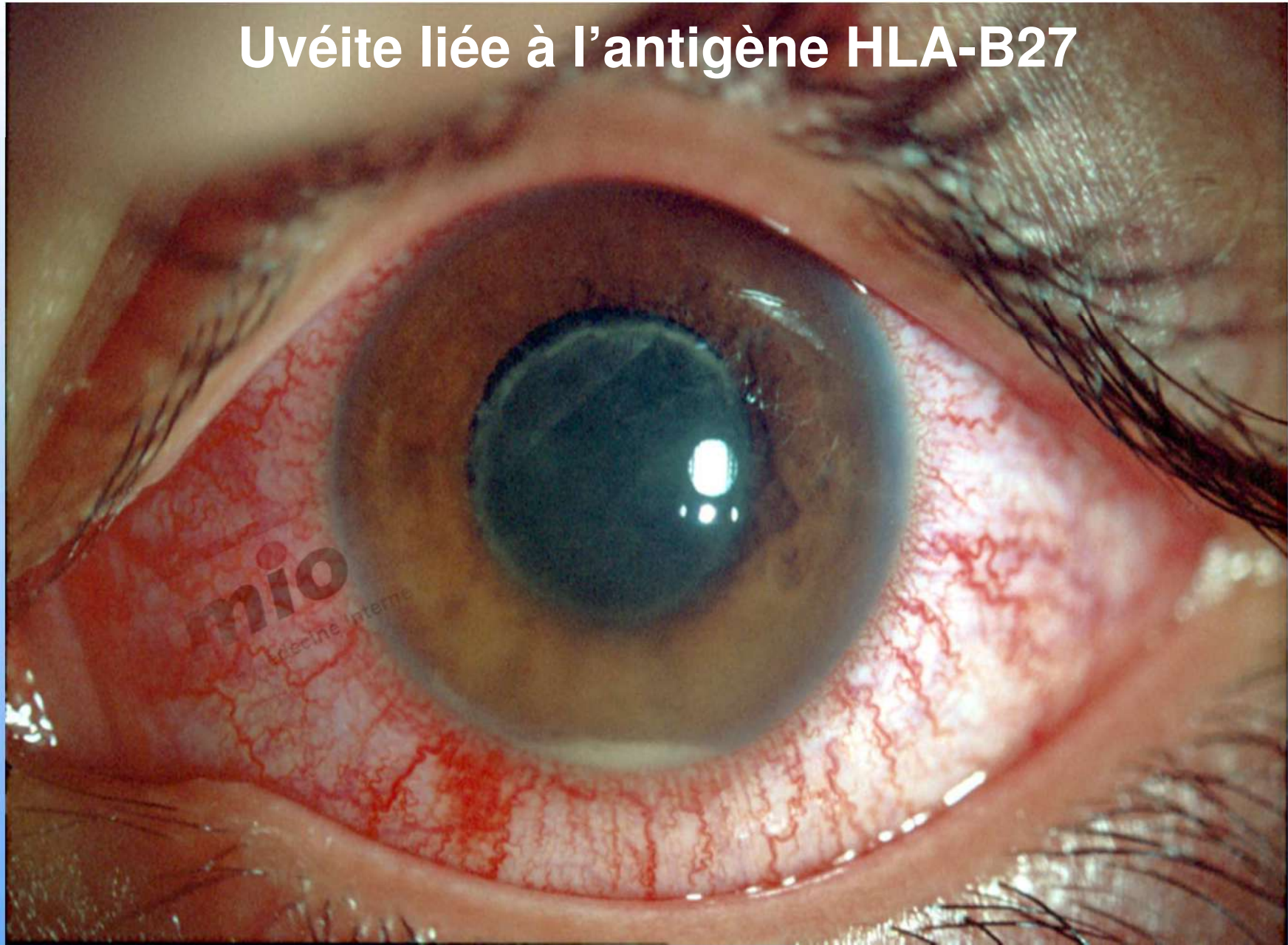
Koeppe



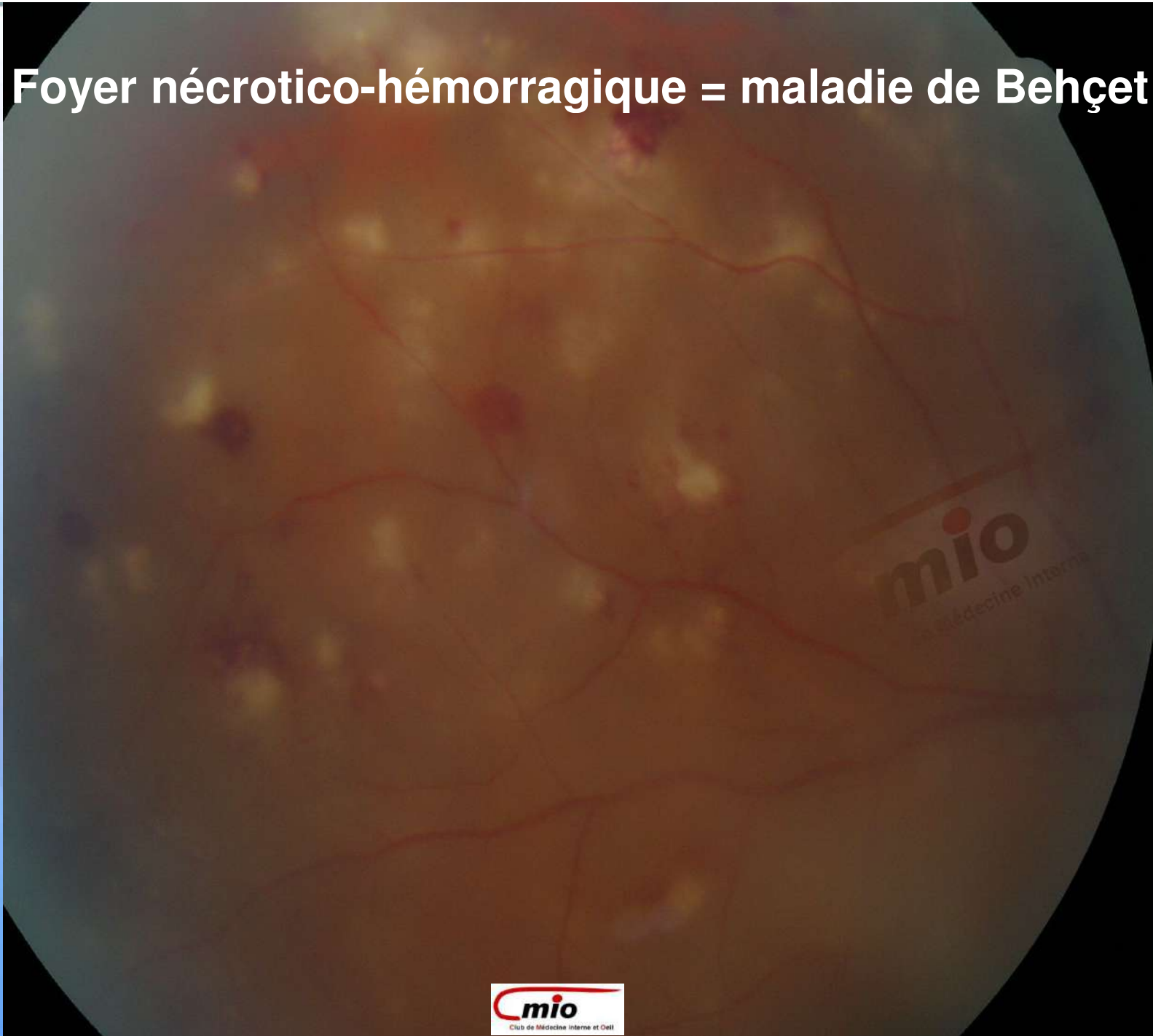


Busacca

Uvéite liée à l'antigène HLA-B27



Foyer nécrotico-hémorragique = maladie de Behçet



Human Leukocyte Antigen B27 and B51 Double-Positive Behçet Uveitis

Jae Kyoun Ahn, MD; Yeoung Geol Park, MD

Objectives: To describe the clinical characteristics of human leukocyte antigen (HLA) B27 and B51 double-positive Behçet uveitis and to determine whether the coexistence of HLA-B27 can affect Behçet uveitis.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients with Behçet uveitis and patients with HLA-B27-associated non-Behçet uveitis who underwent HLA-B27 and HLA-B51 typing and were followed up for more than 3 years. We divided the patients into 3 groups according to HLA-B27/B51 status and compared the clinical outcomes. Main outcome measures were demographic features, uveitis characteristics, complications, treatments, and visual prognosis.

Results: Fourteen patients with HLA-B27(+)B51(+) Behçet uveitis, 43 patients with HLA-B27(-)B51(+) Behçet uveitis, and 41 patients with HLA-B27(+)B51(-) non-

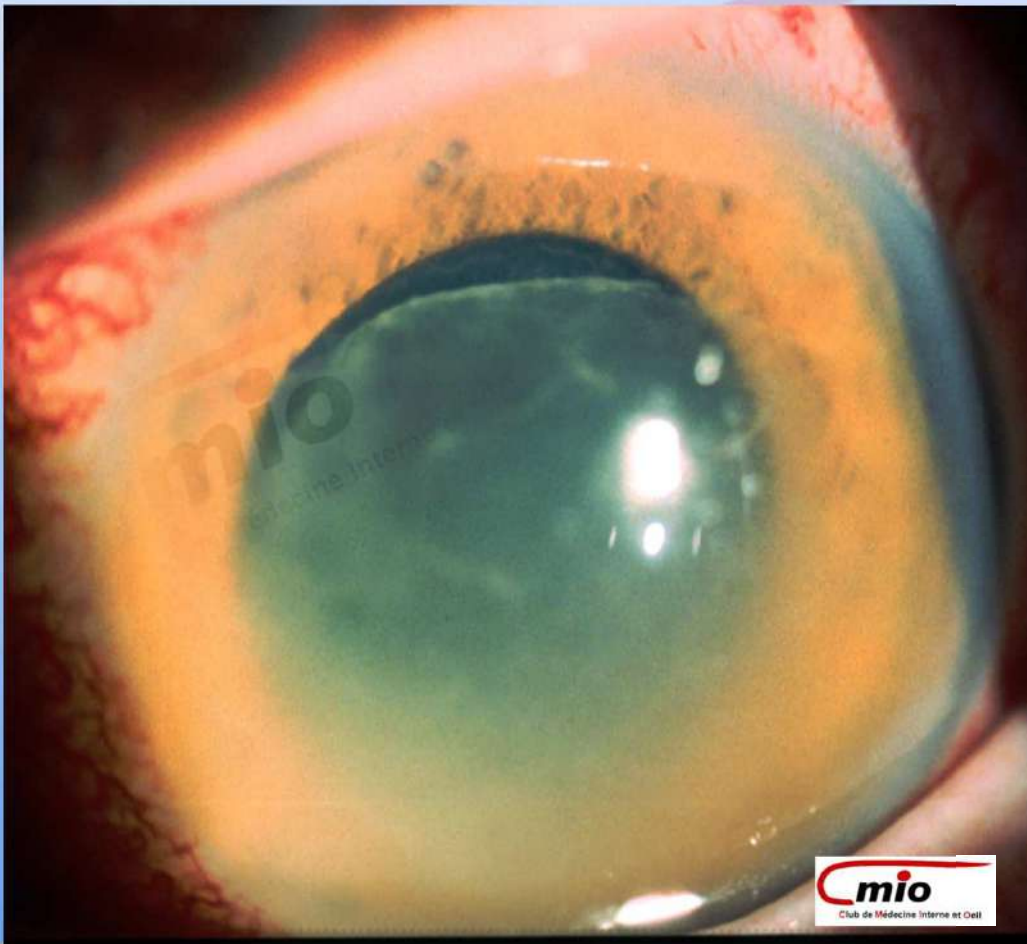
Behçet uveitis were identified. HLA-B27(+)B51(+) Behçet uveitis showed the demographic features similar to HLA-B27(-) counterparts. However, HLA-B27(+)B51(+) Behçet uveitis showed less involvement of posterior segments, a less chronic course, fewer complications in posterior segments, and less use of systemic medication or surgical intervention for inflammatory control, similar to HLA-B27(+)B51(-) non-Behçet uveitis. The long-term vision prognosis of HLA-B27(+)B51(+) Behçet uveitis was more favorable than that of HLA-B27(-)B51(+) Behçet uveitis.

Conclusions: Our results indicate that HLA-B27(+)B51(+) Behçet uveitis is a benign subgroup of Behçet uveitis. The positivity of HLA-B27 may be a good prognostic factor in Behçet uveitis.

Arch Ophthalmol. 2007;125(10):1375-1380

Caractéristiques sémiologiques (suite)

Fibrineuses, caractère dit plastique

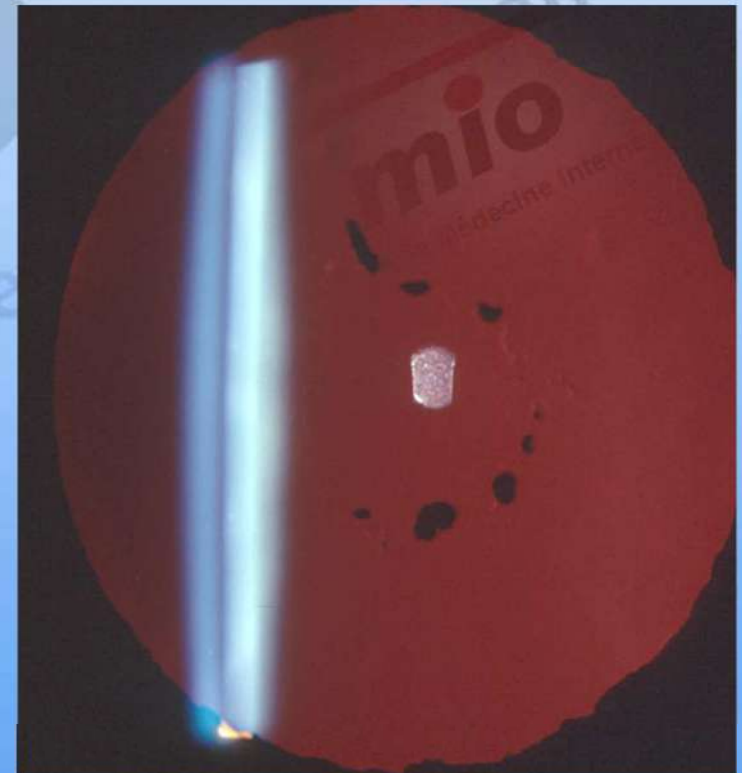
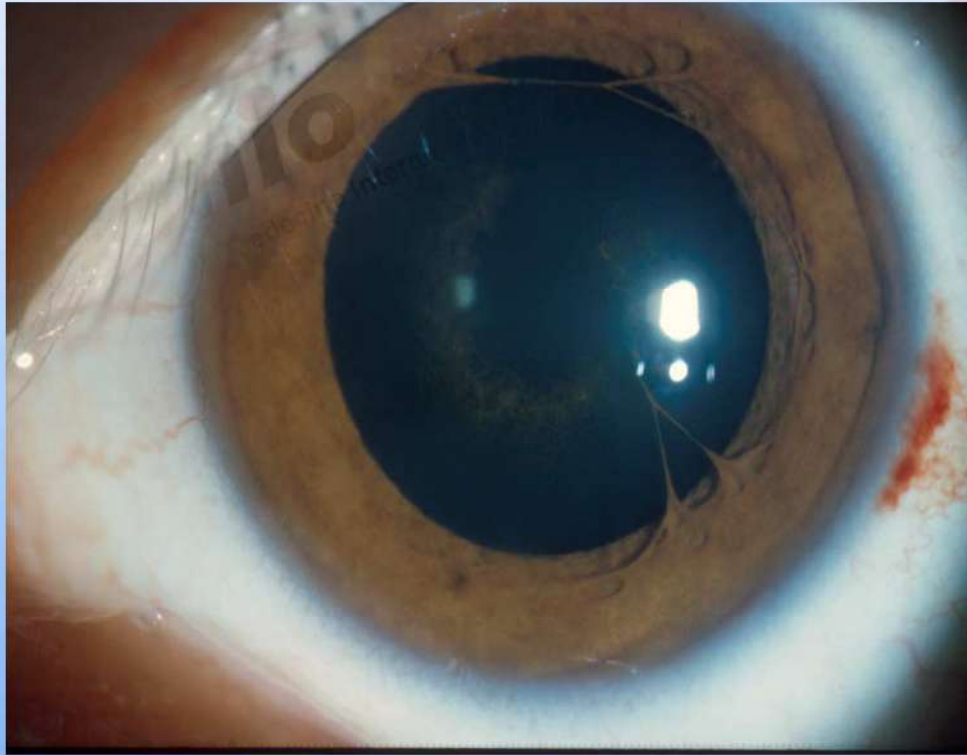


Flare 4+

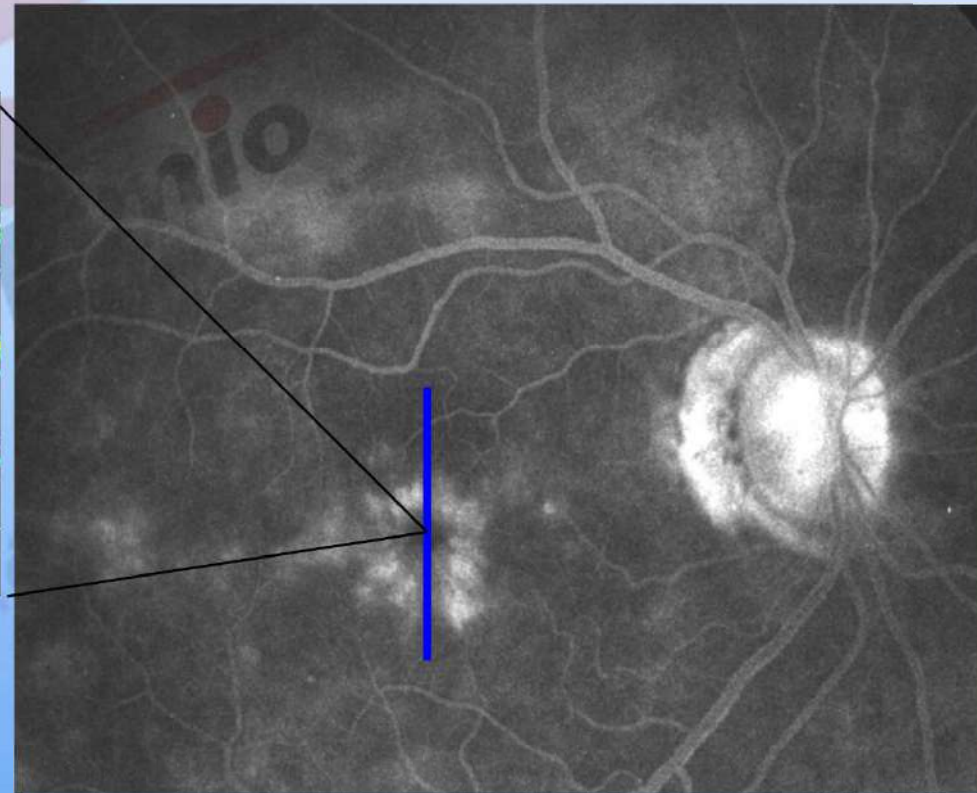
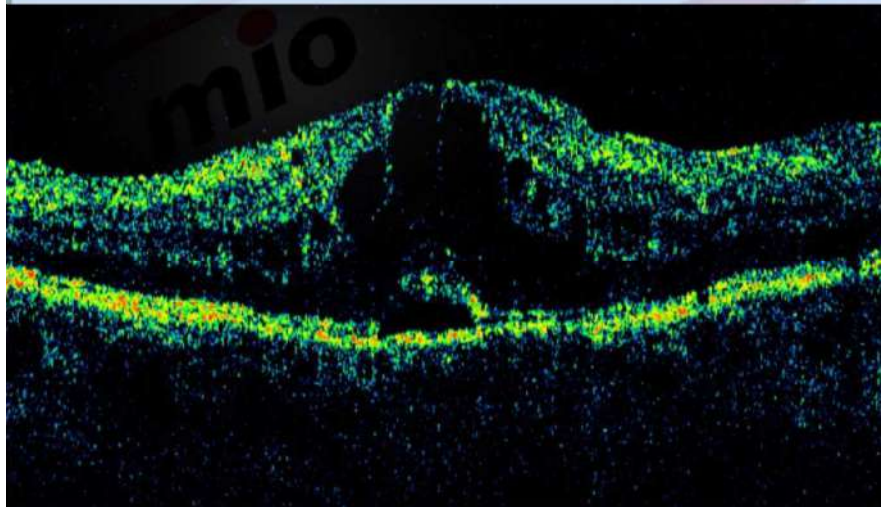
Principale complication:
Synéchies irido-cristaliniennes fréquentes



Automédication ?



Principale Complication impliquant pronostic
fonctionnel: **Œdème maculaire cystoïde**



Caractéristiques sémiologiques (suite)

- Associées aux spondylarthropathies
- Risque de développer une uvéite pour un patient SpA bien connu:
 - 40-50 % SA
 - 7% Rhumatisme psoriasique
 - 3-11% Maladies Inflammatoires Intestinales
- Risque d'être atteint d'une SpA pour un patient atteint d'uvéite est très variable dans la littérature variant de 30 à 90 %
- Pronostic controversé

Pathologies associées aux Uvéites antérieures aiguës HLA-B27+

TABLE 1

HLA-B27-Related Inflammatory Diseases and Their Association with Acute Anterior Uveitis (AAU)

HLA-B27-Related Inflammatory Disease	HLA-B27 Prevalence ⁹² (%)	Proportion of Patients with the Systemic Disease Developing AAU (%)	Proportion of AAU Patients Developing the Systemic Disease (%)
Ankylosing spondylitis	90	20–30	15–50 55–90 in HLA-B27 AAU
Reactive arthritis (including Reiter's syndrome)	40–80	12–37	2–25 8–21 in HLA-B27 AAU
Psoriatic arthritis	40–50	7–16	0–2 3–4 in HLA-B27 AAU
Enteropathic arthropathy	35–75	2–9	2–3 1–7 in HLA-B27 AAU
Undifferentiated spondyloarthropathy	70	–	4–12 5–21 in HLA-B27 AAU

Based on data from several references.^{10,15,37,92,113–116,126,137,153,156,158,169,177,182,200}

Ophthalmic Findings and Frequency of Extraocular Manifestations in Patients with HLA-B27 Uveitis

A Study of 175 Cases



Dominique Monnet, MD,¹ Maxime Breban, MD, PhD,² Christophe Hudry, MD,² Maxime Dougados, MD,² Antoine P. Brézin, MD, PhD¹

Objective: To analyze ocular and extraocular manifestations in patients with HLA-B27-associated uveitis.

Design: Large, observational case series.

Participants: One hundred seventy-five consecutive patients with HLA-B27-associated uveitis seen in a single center between January 1996 and March 2001.

Methods: Features of uveitis were noted and patients were referred systematically to rheumatologists. The history of previous uveitis attacks and extraocular manifestations of spondyloarthritis was recorded. Assessments of spondyloarthropathies were based on criteria established by the European Spondyloarthritis Study.

Main Outcome Measures: Percentage of patients with extraocular manifestations. The time between the first episode of uveitis and symptoms or diagnosis of extraocular disease was estimated. Characteristics of uveitis were analyzed.

Results: The male-to-female ratio was 1.3 to 1, and the median age at the time of the first attack of uveitis was 31 years. An HLA-B27-associated extraocular disorder was seen in 136 cases (77.7%). Of these, ankylosing spondylitis was diagnosed in 81 patients (46.3%) and presumed in 17 (9.7%). Undifferentiated spondyloarthritis was observed in 21 patients (12%) and other HLA-B27-associated diseases in 17 patients (9.7%). The onset of extraocular symptoms occurred at a younger age (mean \pm standard deviation [SD], 26.4 \pm 11.1 years) than the first attack of uveitis (mean \pm SD, 34.0 \pm 14.1 years; $P < 0.0001$). The diagnosis of an extraocular disease was made only after the appearance of ophthalmic manifestations in 88 of 136 patients. Among 117 patients (66.9%) with more than 1 episode of uveitis, same eye attacks were observed in 48 of 117 patients (41.0%), more than the expected percentage than attacks of a random eye ($P < 0.0001$). The median \pm SD frequency of active episodes of uveitis was 0.8 \pm 0.6 per year and decreased as the duration of the disease lengthened ($P < 0.0001$). Patients with extraocular disease had a greater total number of attacks of uveitis ($P = 0.02$), but other ophthalmic findings did not differ between patients with and without an extraocular disorder.

Conclusions: Uveitis is frequently the first indication of a previously undiagnosed HLA-B27-associated extraocular disease. The most common of these diseases are spondyloarthropathies. *Ophthalmology* 2004;111:802-809 © 2004 by the American Academy of Ophthalmology.

Etude Cochin

- Etude prospective
- Série de patients consécutifs
- HLA-B27 positif, autres étiologies éliminées
- Signes fonctionnels étudiés et retenus selon les critères de l'ESSG *
- Consultation en médecine interne ou en rhumatologie systématique

* Dougados M, Van der Linden S, Juhlin Rea.

The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.

Critères de l'ESSG

Rachialgies inflammatoires

ou

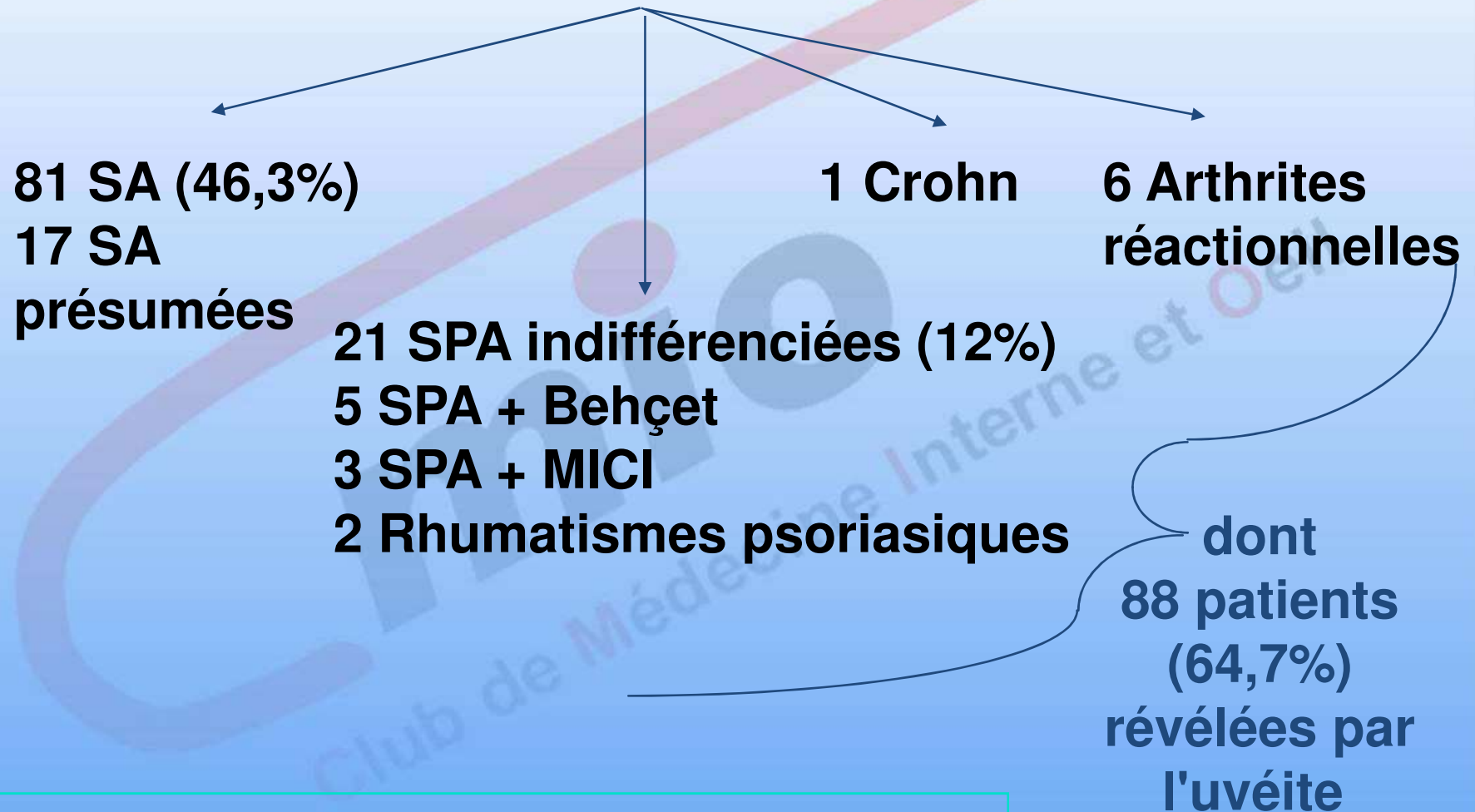
Synovites

(asymétrique, prédominant aux mbres <)

+ Au moins un des critères suivants

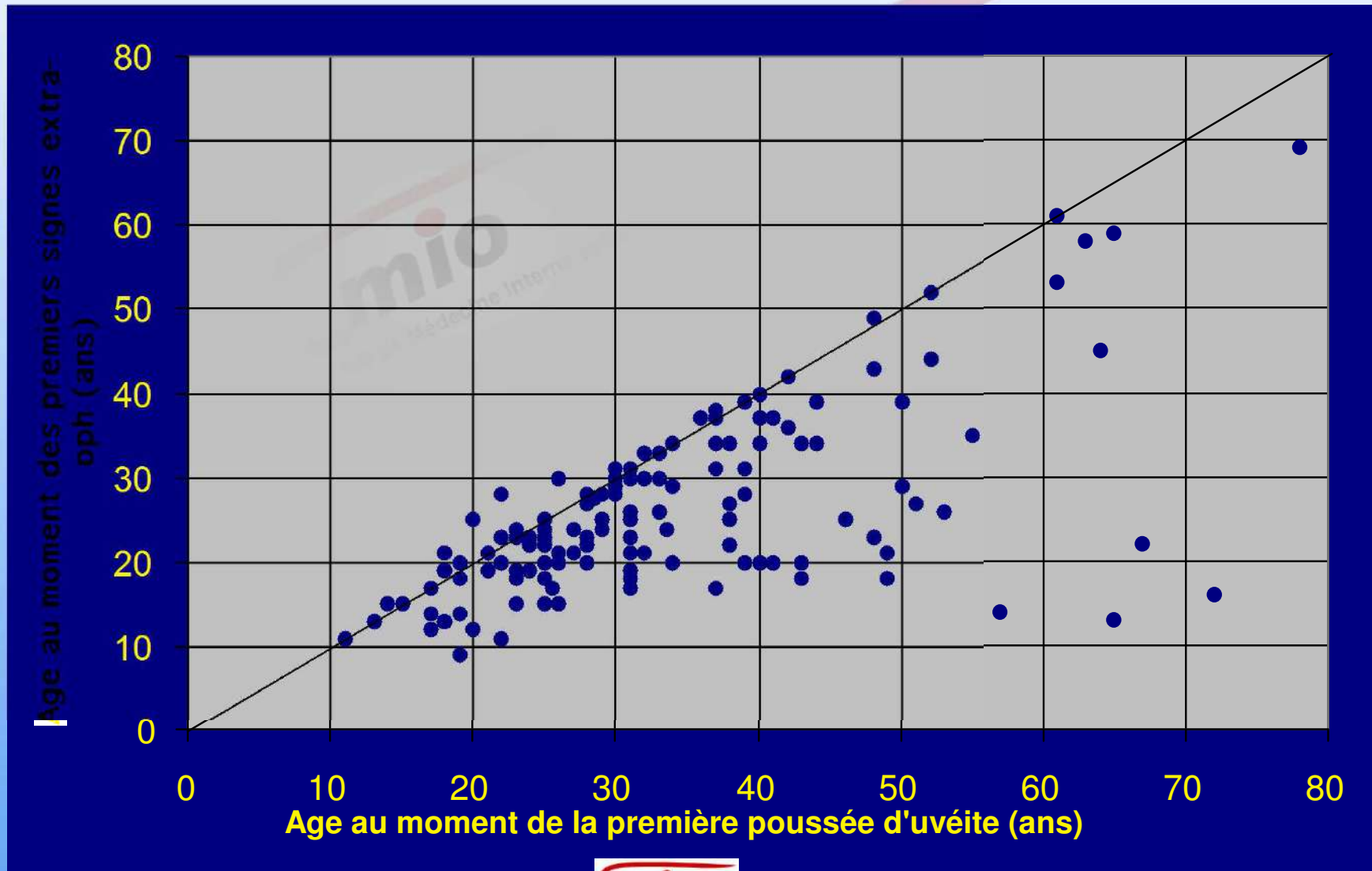
- Antcds familiaux : Spathie, ou d'uvéite, ou entérocolopathie
- Psoriasis
- Entérocolopathie inflammatoire
- Urétrite et/ou diarrhée 1 mois avant arthrite
- Douleurs fessières à bascule
- Enthésiopathie
- Sacro-iliite radiologique

Manifestations associées 136 patients (77,7%)



Uvéites isolées chez 39 patients (22,3%)

Age de début des signes extra-oph / âge au moment de la première poussée d'uvéïte



Age au moment du diagnostic / âge au moment de la première poussée d'uvéïte

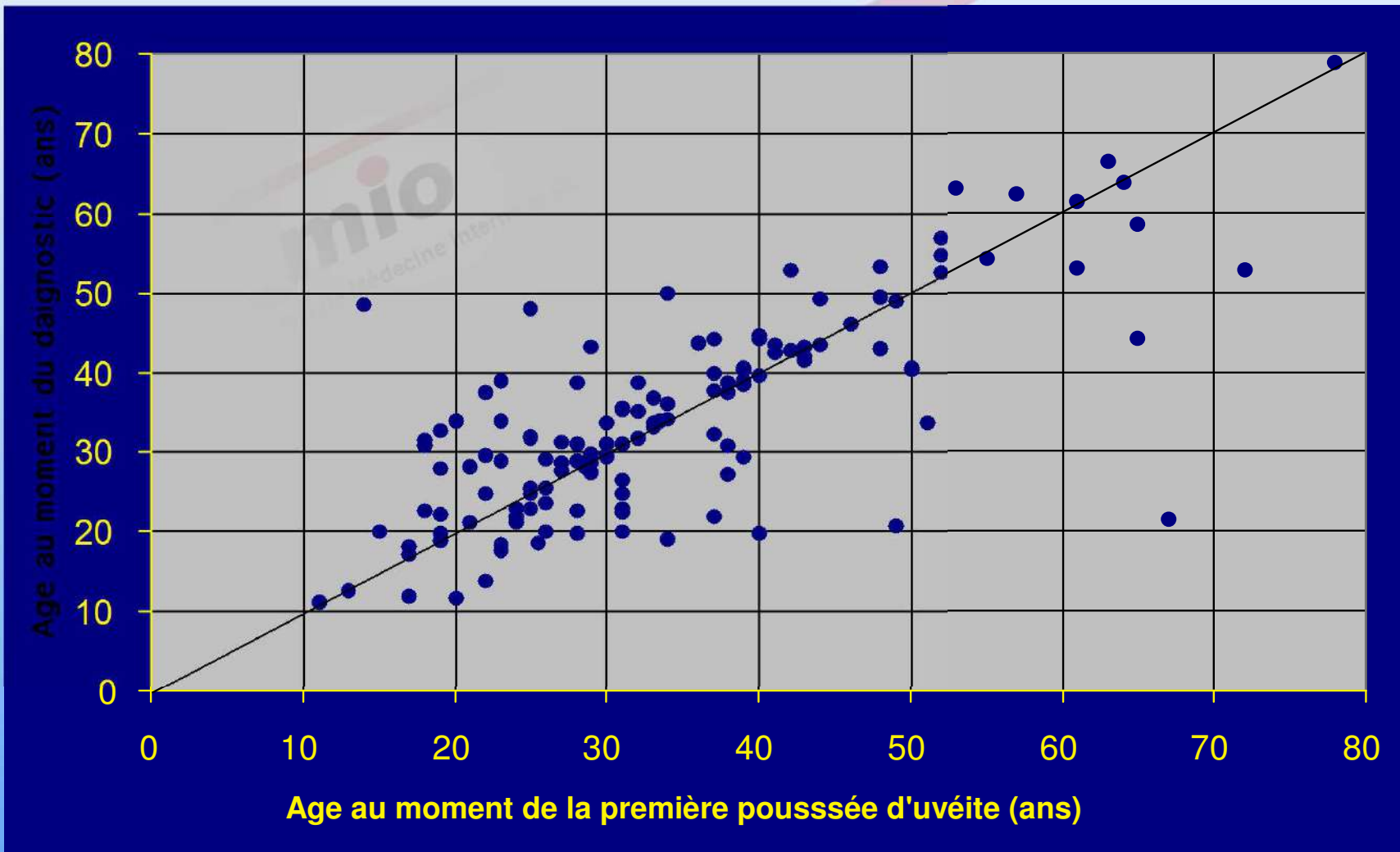


Table 7. Characteristics of Uveitis and Treatment Methods

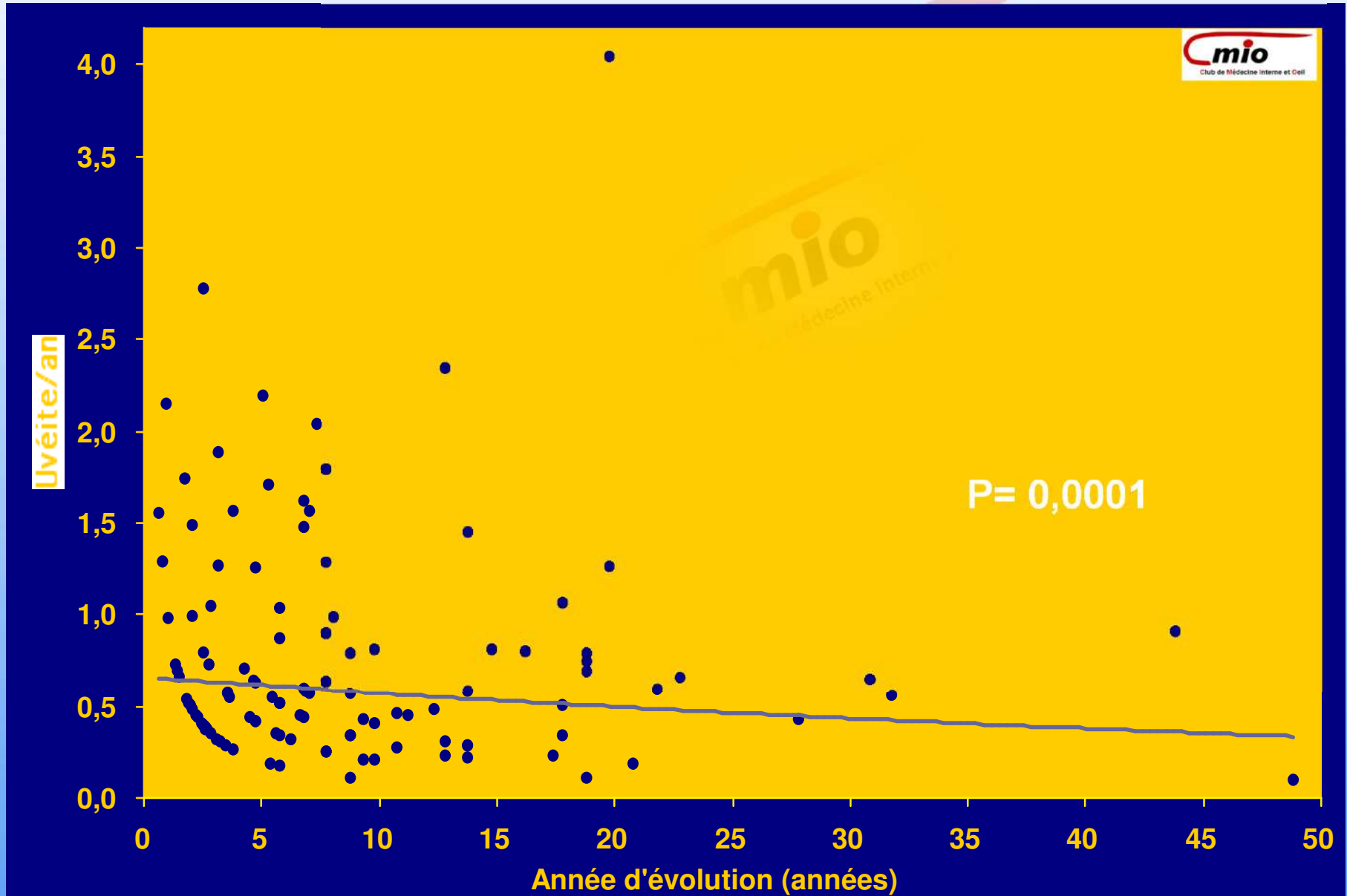
	Total (%)	Male	Female	P Value [†]
Patient population	175 (100%)	99	76	
Course of uveitis				
Acute only	166 (94.8%)	97	69	0.04
Acute, then chronic	9 (5.1%)	2	7	
Hypopyon	16 (9.1%)	7	9	0.61
Definitive posterior synechiae	23 (13.1%)	14	9	0.82
Cataract	13 (7.4%)	6	7	0.56
Intraocular pressure (IOP)*				
<10 mmHg	41 (29.5%)	23	18	1
10-20	84 (60.4%)	8	6	
>21 mmHg	14 (10.0%)	22	22	0.31
Posterior segment involvement				
Vitritis	18 (10.3%)	11	7	0.8
Papillitis	8 (4.6%)	2	6	0.08
Cystoid macular edema	22 (12.6%)	11	11	0.65
Final visual acuity				
No visual loss	127 (72.6%)	73	58	0.73
Loss of ≤1-2 decimal lines	35 (20.0%)	19	13	0.84
Loss of >2 decimal lines	12 (6.9%)	7	5	1.00
Treatment of uveitis since first attack				
Topical steroids	175 (100%)	99	76	—
Topical steroids only	88 (50.3%)	45	43	0.17
Periocular steroids	87 (49.7%)	54	33	0.17
Systemic steroids	42 (24.0%)	19	23	0.11
Sulfasalazine	34 (19.4%)	17	17	0.44

*Data available for 139 patients.

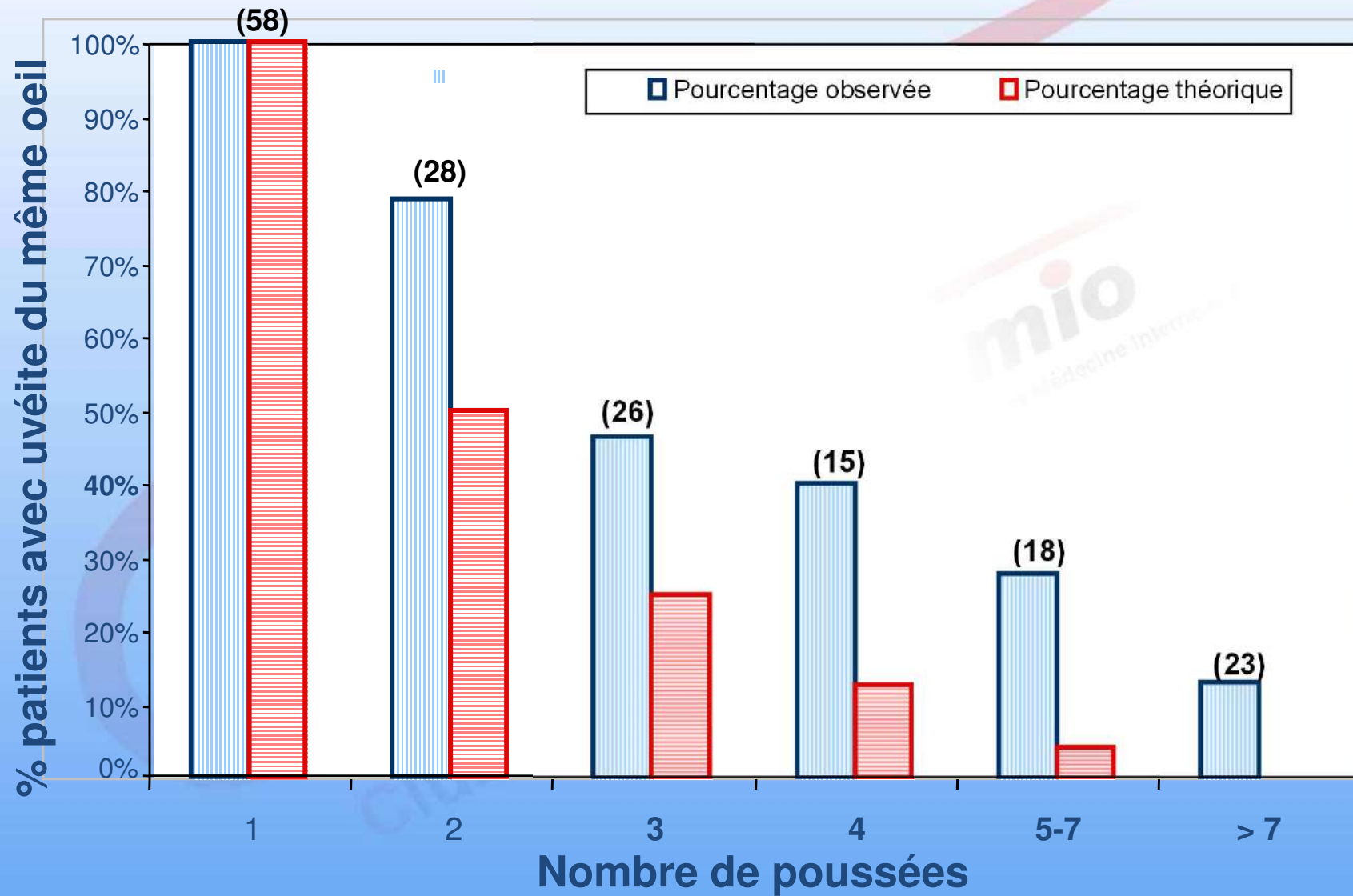
†Fisher exact test for comparison of male and female patients



Fréquence des crises / durée d'évolution



Uvéite B27 à bascule ?



Commentaire Étude Cochin

- Uvéite rarement inaugurale des SPA
 - Age moyen de la première poussée d'uvéite > âge des SF généraux
- Age tardif première poussée d'uvéite <=> prévalence de l'uvéite
- Allèle B27: 7-8 % population occidentale
- Diminution de la fréquence des rechutes œil préférentiellement atteint

Human Leukocyte Antigen-B27-Associated Uveitis: Long-term Follow-up and Gender Differences

ARTHUR M. D. BRAAKENBURG, HAROLD W. DE VALK, JOKE DE BOER, AND ANIKI ROTHOVA

- **PURPOSE:** To evaluate clinical features and gender differences in human leukocyte antigen (HLA)-B27-associated acute anterior uveitis (AAU) in long-term follow-up.
- **DESIGN:** Retrospective cohort study.
- **METHODS:** The clinical records of 177 HLA-B27-positive patients (96 males [54%] and 81 females [46%]) who sought treatment for acute anterior uveitis (AAU) at the University Medical Center Utrecht between January 1995 and December 2005 were evaluated. All patients had a minimum follow-up of at least one year. The clinical data were analyzed at standardized intervals (one, five, and 10 years after the onset of uveitis).
- **RESULTS:** Average age at onset of AAU was 36 years, with no differences between males and females. HLA-B27-associated systemic disease developed earlier in males than in females (31 vs 37 years; $P = .021$). Consequently, at onset of AAU, HLA-B27-associated systemic disease was more frequent in males than in females (25/75 [33%] males vs nine/54 [17%] females; $P = .030$); however over time, males and females were at equal risk of developing a HLA-B27-associated systemic disease. Bilateral uveitis developed more frequently in females (6/45 [13%] of males vs 11/35, [31%] of females; $P = .05$). In none of the patients did bilateral uveitis recur or less than 65 days after the follow-up of 10 years.
- **CONCLUSIONS:** The long-term visual prognosis of HLA-B27-associated AAU was favorable, despite the frequent attacks of severe AAU. At the onset of AAU, the prevalence of HLA-B27-associated systemic disease was more frequent in males, but after the onset of uveitis, the risk of developing a HLA-B27-associated systemic disease is similar for both males and females. (Am J Ophthalmol 2008;145:472-479. © 2008 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA)-B27-ASSOCIATED acute anterior uveitis (AAU) is the most common type of uveitis in Western Europe and the United States, with an approximate percentage of 30% in the uveitis population.¹⁻⁴ In the surveys of uveitis, the prevalence of HLA-B27-associated AAU varies from 1.5% to 80% of all cases with anterior uveitis.^{1,2,4-8} This percentage varies with the population studied and is approximately 50% in United States and Western Europe.^{5,9,10}

HLA-B27-associated AAU has distinct clinical characteristics, including a young age of onset; unilateral or unilaterally alternating attacks; frequent synechiae formation; the presence of fibrin or hypopyon, or both in the anterior chamber; together with an absence of mutton fat keratic precipitates.¹¹⁻¹⁷

HLA-B27-associated AAU has a strong association with ankylosing spondylitis (AS), which is more frequently diagnosed in males.¹⁸⁻²¹ In addition, males commonly have a more severe course of AS characterized by more spinal radiographic changes.^{22,23} It has been reported repeatedly that AS in females usually follows a milder course and frequently is associated with less typical features such as peripheral arthritis.^{18,23,24}

We hypothesized that HLA-B27-associated AAU also may be associated with gender differences, and in this study, we report on a long-term follow-up of 177 HLA-B27-positive AAU patients, with an emphasis on gender differences.

METHODS

IN THIS RETROSPECTIVE STUDY, THE CLINICAL RECORDS OF ALL 288 PATIENTS WITH HLA-B27-ASSOCIATED AAU SEEN AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER IN UTRECHT BETWEEN JANUARY 1995 AND DECEMBER 2005 WERE EVALUATED. IN THE

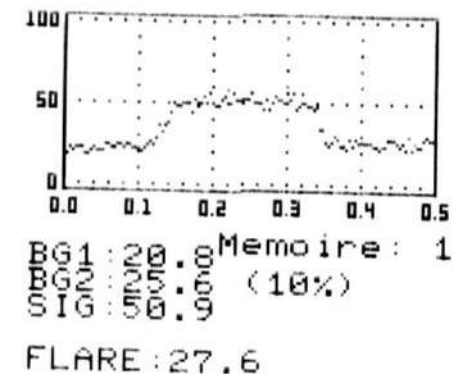


Cas clinique

Jeune Fille 28 ans
Premier épisode d'UAA
Douleur lombaire depuis
age de 24 ans

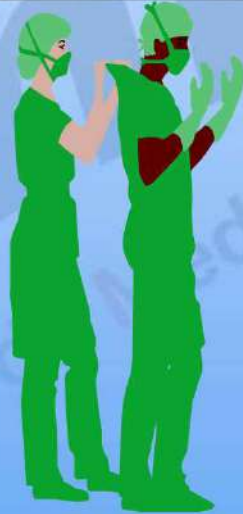
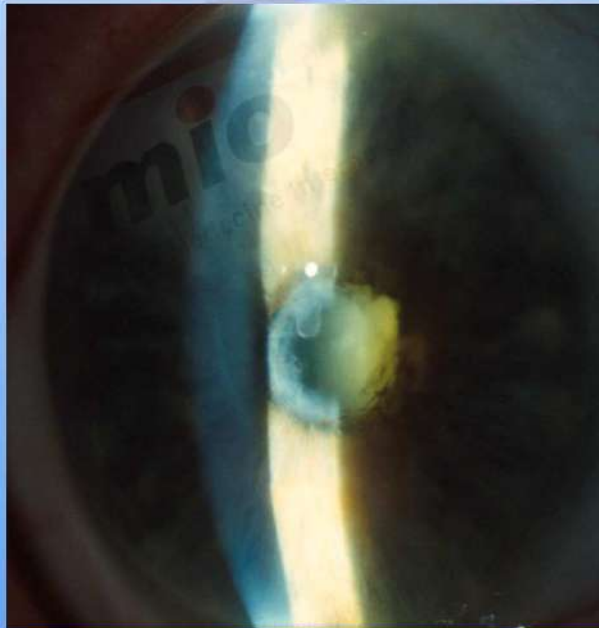
B27+

Corticoïdes locaux 60 gouttes/ jour
Mydriatiques +++
Latérobulbaire de corticoïde
Adressée au Interniste ou rhumatologue +++
Contrôle à 48 heures
Décroissance adaptée clinique \pm Flare meter





- Mr C. 61 ans
- BAV 1/10 ODG.
- Pas de pb diagnostic sur le plan extra-OPH !
- Cataracte bilatérale compliquant des synéchies



Chirurgie > 3 mois après la dernière poussée uvéite
Couverture périopératoire avec corticoïdes
Implantation IOL hépariné

↓
Selon l'âge

Prévention des récurrences



- Patient de 39 ans
- 4 à 7 crises d'uvéites / an
- Dernière poussée déclenchée par un traumatisme
- Spa connue

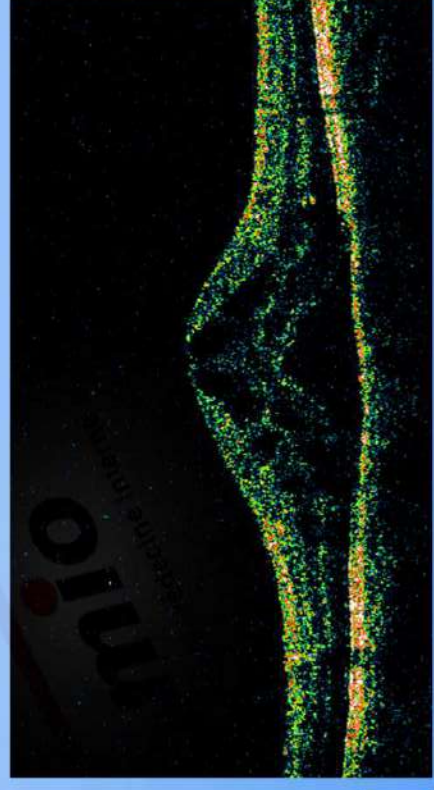
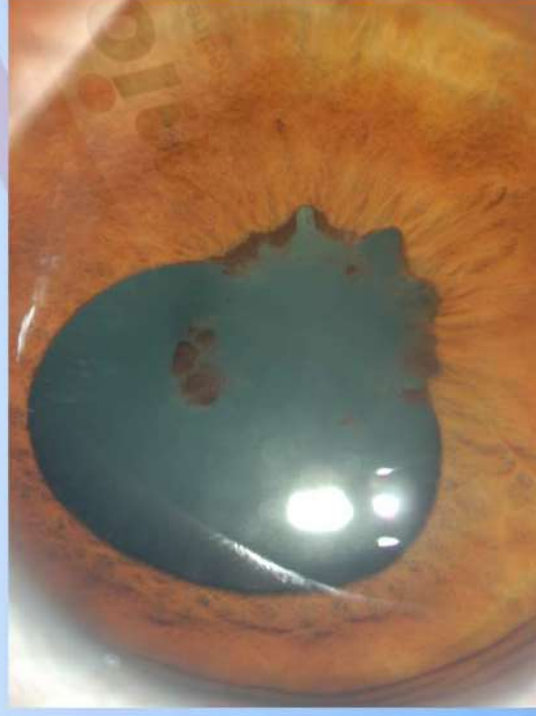
Traitement classique des poussées
+ automédication
Salazopyrine
(pas d'étude randomisée)
Anti-TNF

Braun J *et al.* (2005) Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52: 2447–2451

Benitez-Del-Castillo JM *et al.* (2000) Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 14(Pt 3a): 340–343

Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis

Dominique Monnet, Laurence Moachon, Maxime Dougados and Antoine P Brézin*



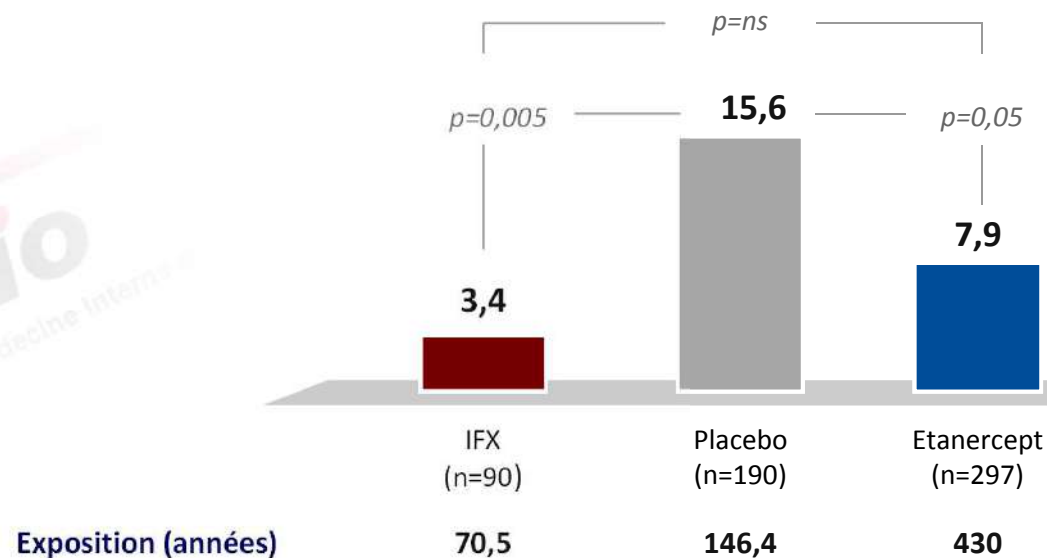
Données de l'etanercept dans l'uvéïte de la SA

Etude Braun *J et al*

- Analyse des données des essais publiés (Etanercept/Infliximab)
- 717 patients répertoriés
 - 387 patients sous anti-TNF
 - ATCD d'uvéïtes : 29 à 36% des patients

● Résultats

Nombre de poussées d'uvéïtes/100 patients-année



➔ Sous ETN, diminution significative de 50% nb poussées d'uvéïtes

Braun *J et al*. Arthritis Rheum 2005;52(8):2447-2451.

Données de l'etanercept dans l'uvéite de la SA

Etude Sieper J *et al*

Concise report

Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials

J Sieper,¹ A Koenig,² S Baumgartner,³ C Wishneski,² J Foehl,² B Vlahos,² B Freundlich²

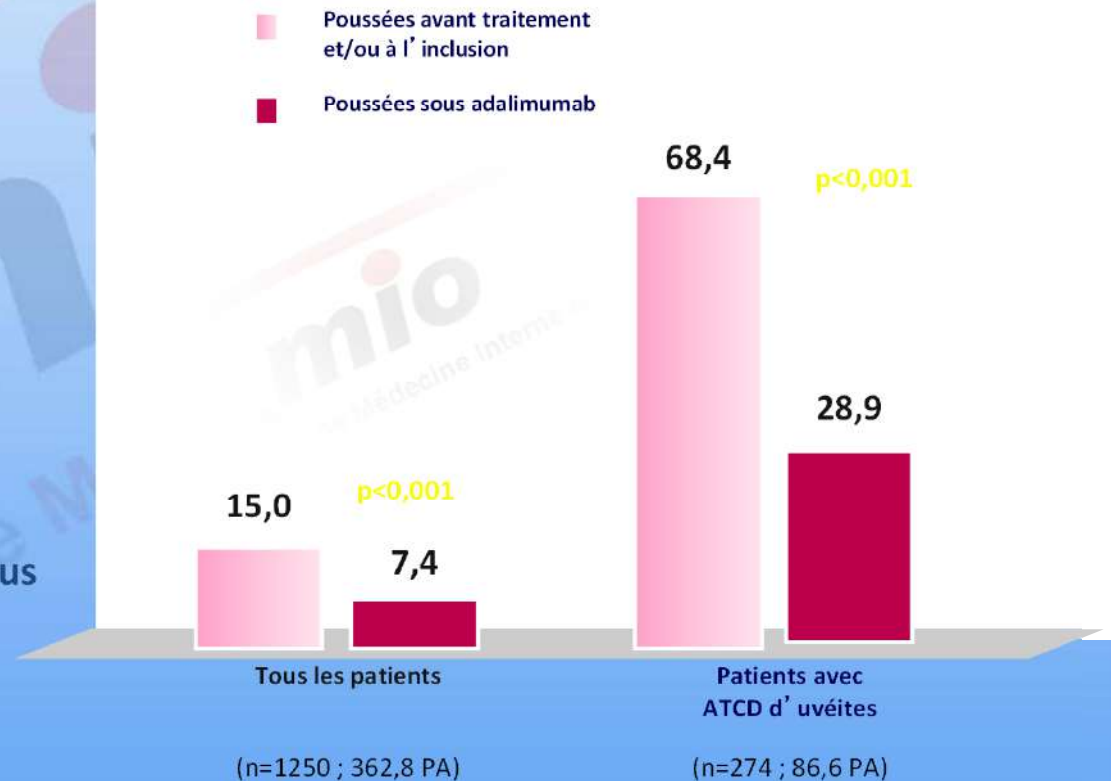
- Analyse poolée des essais cliniques avec etanercept publiés dans la SA (ETN *versus* placebo et leurs extensions en ouvert, ETN *versus* SSZ)
- 8 études cliniques :
 - 4 études randomisées contrôlées vs placebo : Gorman JD *et al.*, Davis JC *et al.*, Calin A *et al.*, Van der Heijde D *et al.*
 - 1 étude *versus* salazopyrine : ASCEND
 - 3 extensions en ouvert : Gorman JD *et al.*, Davis JC *et al.*, Calin A *et al.*
- 1323 patients : avec ATCD d'uvéites
 - 12,8% (SSZ)
 - 15,3% (ETN)
 - 21,7% (placebo)

Sieper J *et al.* Ann Rheum Dis 2010;69:226-229.

Données de l'adalimumab dans l'uvéite de la SA Etude Rudwaleit M *et al*

- Etude Rhapsody :
 - Prospective, ouverte, non contrôlée,
 - 211 centres, 15 pays
 - 1250 patients souffrants de SA
 - 12 semaines de traitement par adalimumab (ou 20 semaines si patient avec ATCD d'uvéite)
 - Objectif :
 - Comparer le taux d'uvéites dans l'année précédant la mise sous anti-TNF, à celui APRES traitement
- ➔ Sous adalimumab, réduction de plus de 50% de l'incidence des uvéites

Nombre de poussées d'uvéites/100 patients-année (PA) AVANT et PENDANT le traitement par adalimumab



Références Type étude	Traitement	Nombre de patients	Frqce Uv. avant ttt (100 Pts/année)	Frqce Uv. après ttt (100 Pts/année)
Braun et coll 2005, Arthritis Rheum Métaanalyse 4 études contrôlées/placebo 3 études ouvertes	Étanercept Infliximab Placebo	717 Uvéites 297 90 190	NA NA 15.6	7,9 3,4 NA
Guignard et coll Ann Rheum Dis, 2006 Rétrospective Observationnelle	Anti-TNF Infixi / adalimumab Etanercept	46 Uvéite 33 (25 / 8) 13	51.8 50.6 54.6	21.4 p=0.03 6.8 p=0.001 58.5 p=0.92
Rudwaleit et coll. Ann Rheum Dis, 2009 Multinationale ouverte, non contrôlée	Adalimumab	1250 SA 274 : Uv 106 : Uv < 1 an 28 : Uv aiguë 43 : Uv chronic	15,0 68,4 176,9 192,9 129,1	7,4 , - 51%, p<0.001 28,9 , - 58%, p<0.001 56 , - 68%, p<0.001 96,2 , - 50%, p=0.001 71,4 , - 45%, p=0.002
Munoz-Fernandez et coll J Rheumatol 2003, Prospective, ouverte Longitudinale (1 an)	Sulfasalazine	10 Patients Uv (> 3 Uvéites/an)	3,4 ± 0.5	0.9 ± 1.1 p=0.007
Benitez et coll. Prospective randomisée (3 ans)	Sulfasalazine	22 patients Uv 10 SSZ/12 placebo		p=0.016

Survenue d'uvéites *de novo* sous anti-TNF. Etude Wendling D *et al*

New Onset of Uveitis During Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment for Rheumatic Diseases

Daniel Wendling, MD, PhD,* Julien Paccou, MD,[†]
Jean-Marie Berthelot, MD,[‡] René-Marc Flipo, MD,[‡]
Séverine Guillaume-Czitrom, MD,[§] Clément Prati, MD,*
Emmanuelle Dernis, MD,[¶] Guillaume Direz, MD,^{||}
Véronique Ferrazzi, MD,** and Jean-Michel Ristori^{††} and CRI^{‡‡}

- Objectifs de l'étude
 - Recenser le nombre de cas d'uvéite apparus *de novo* sous anti-TNF
 - Méthodologie
 - Etude française rétrospective, descriptive, basée sur du déclaratif
 - Recensement des cas d'uvéite apparus *de novo* sous anti-TNF entre 2008 et 2010, auprès de 866 rhumatologues, pédiatres, médecins internistes membres du CRI, sur la base du volontariat
 - Diagnostic d'uvéite confirmé par un ophtalmologiste et recueil d'informations sur le patient, la maladie, l'anti-TNF, le type d'uvéite...

Wendling D. *et al*. Semin Arthritis Rheum 2011, 41:503-10.

Survenue d'uvéites *de novo* sous anti-TNF

Etude Wendling D *et al*

- **Durée moyenne d'exposition à l'anti-TNF = 19,5 mois**

Uvéite *de novo* selon l' anti-TNF et la maladie

Nb de cas	SA	RPso	PR	AJI	Total
Etanercept	12	4	5	2	23
Infliximab	4	0	1	0	5
Adalimumab	3	0	0	0	3
Total	19	4	6	2	31

- **Informations complémentaires sur ces 31 cas**

- ▶ **Type d'uvéite parmi ces 31 cas :**

- 27 UAA (uvéite antérieure aiguë)
- 2 uvéites chroniques bilatérales (AJI)
- 1 uvéite antérieure et intermédiaire
- 1 uvéite postérieure

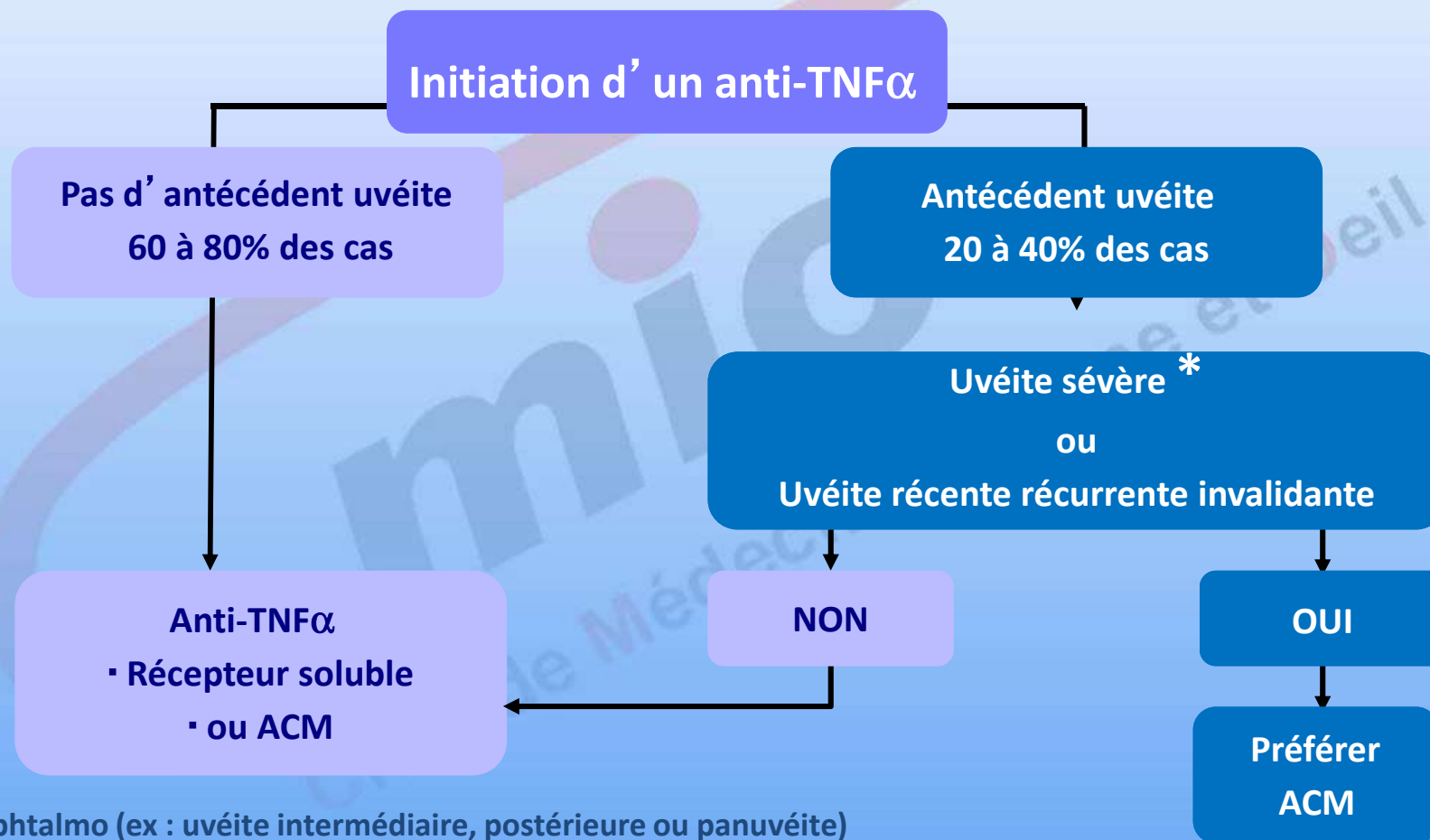
- ▶ **Traitements - Evolution :**

- 26 cas d'uvéite traités localement
- Les cas d'UAA se sont résolus en 1 mois sous traitement
- Durant l'épisode d'uvéite, l' anti-TNF a été arrêté dans 6 cas (tous sous etanercept)

Wendling D. *et al*. Semin Arthritis Rheum 2011, 41:503-10.

Stratégie d'initiation d'un anti-TNF pour un patient SA avec ou sans antécédent d'uvéïte

Proposition d'arbre décisionnel



* Avis ophtalmo (ex : uvéïte intermédiaire, postérieure ou panuvéïte)

RCP des anti-TNFα. D'après Munoz-Fernandez S *et al.* Best Pract Res Clin Rheum 2006;20(3):487-505.

Ce que disent les recommandations CRI-HAS

Recommandations

Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de

Manifestations oculaires

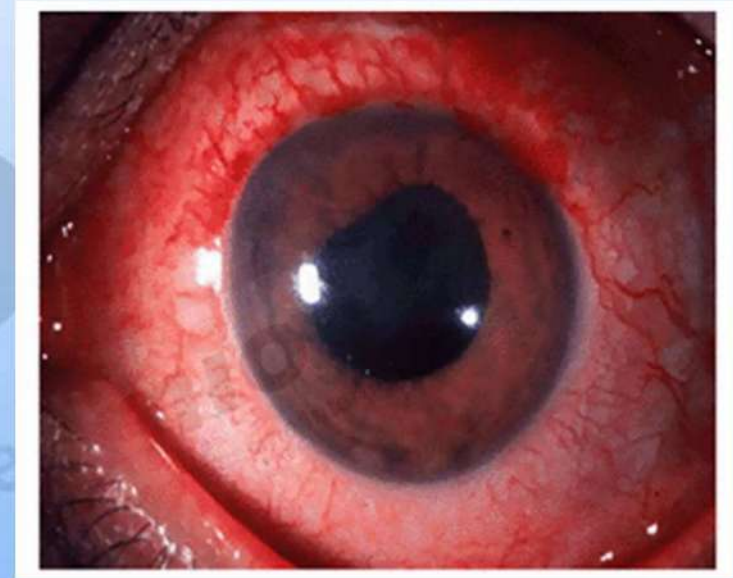
- En cas de survenue d'un premier épisode d'uvéite sous anti-TNF sans signe de gravité ophtalmologique, et sous couvert d'un traitement local efficace, l'anti-TNF, y compris l'etanercept, pourra être poursuivi (grade C).
- En cas de premier épisode d'uvéite sous etanercept avec signe de gravité ophtalmologique ou répondant mal au traitement local, ou en cas de rechute après un premier épisode d'uvéite, il est recommandé que le récepteur soluble soit définitivement remplacé par un anticorps monoclonal anti-TNF (grade C).

Cas clinique n° 4 : Mme Del. Mar. 63 ans

- Patiente suivie dans le service pour une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis 5 ans
- Facteur rhumatoïde et ACPA négatifs
- Traitement par methotrexate 15 mg/semaine
- Pas de corticothérapie associée
- Bon contrôle de la maladie (DAS28 2,6)
- Association à une ostéoporose cortisonique traitée par acide zolédronique (Perfusion il y a qq jours)
- Consulte pour œil rouge douloureux avec BAV

Quel est votre diagnostic ?

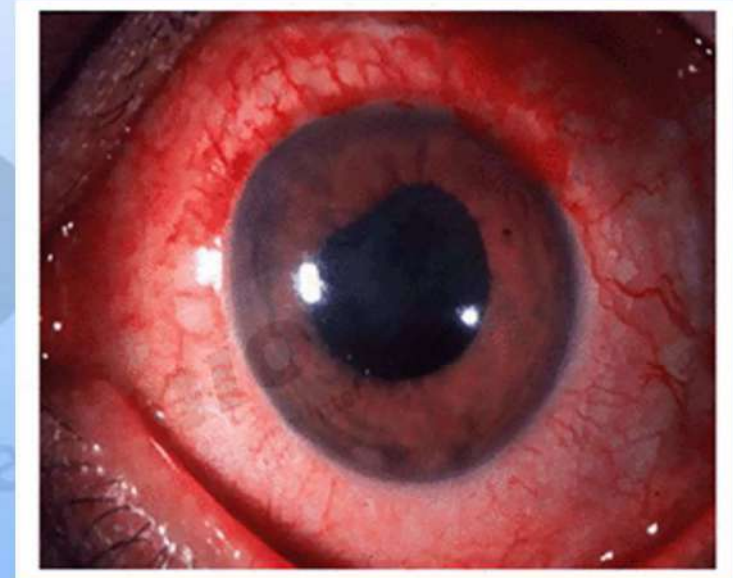
- Une uvéite
- Une conjonctivite
- Une hémorragie sous conjonctivale
- Une sclérite
- Une épisclérite



Œil rouge douloureux avec BAV

Quel est votre diagnostic ?

- Une uvéite
- Une conjonctivite
- Une hémorragie sous conjonctivale
- Une sclérite
- Une épisclérite



Œil rouge douloureux avec BAV

Quelles sont les propositions correctes ?

- Cette uvéite remet en question le diagnostic de PR
- Il faut introduire un traitement par anti-TNF
- Cette uvéite a été induite par les bisphosphonates
- La poursuite du bisphosphonate est définitivement contre-indiquée
- Il faut évoquer une origine infectieuse de cette uvéite

Quelles sont les propositions correctes ?

- Cette uvéite remet en question le diagnostic de PR (**oui et non**)
- Il faut introduire un traitement par anti-TNF
- Cette uvéite a été induite par les bisphosphonates
- La poursuite du bisphosphonate est définitivement contre-indiquée
- Il faut évoquer une origine infectieuse de cette uvéite

Drugs That Induce Uveitis

Naranjo's Seven Criteria for Causality^{#60}

	1	2	3	4	5	6	7
Systemic drugs							
1. Rifabutin	+	+	+	Á	+	-	+
2. Biphosphonates	+	+	+	+	+	+	+
3. Sulfonamides	+	+	+	-	+	-	+
4. Diethylcarbamazine	+	-	+	-	+	-	-
5. Oral contraceptives	Á	-	+	-	+	-	+
6. Trifluoperazine	-	-	-	-	+	-	-
7. Quinidine	+	-	+	-	+	-	-
8. Ibuprofen	Á	+	+	-	+	-	-
9. Reserpine	+	-	-	-	+	-	-
Topical medications							
1. Metipranolol	+	+	+	+	+	Á	+
2. Corticosteroids	+	+	+	-	+	+	+
3. Miotics	+	+	+	-	+	-	-
Intracameral drugs							
1. Antibiotics	+	NA	+	?	+	Á	?
2. Urokinase	+	NA	+	?	+	?	+
3. Cidofovir	+	Á	-	+	+	-	+
Vaccines							
1. BCG	+	NA	+	NA	+	NA	NA
2. PPD Skin Test	+	NA	+	NA	+	NA	NA
3. Influenza	Á	NA	+	NA	+	NA	NA
4. Measles	Á	NA	+	NA	+	NA	NA

+ = reported, well documented; Á = reported, not well documented; - = not reported; NA = not applicable;

? = unknown; BCG = Bacille Calmette-Guérin; PPD = Purified protein derivative.

*The seven criteria to establish causality of a drug-induced side effect are⁶⁰

- 1) A frequently described event that is well documented.
- 2) The event improves upon withdrawal of the drug.
- 3) Other possible causes for the event have been excluded.
- 4) The event becomes more severe when the dose of the drug is increased.
- 5) The adverse event is documented by objective evidence.
- 6) Similar effects should occur in a given patient with similar drugs.
- 7) The event should recur on rechallenge with the suspected drug.

Uvéite postérieure B27+ ?



- Mr D. 33 ans, HLA-B27+
- Spondylarthrite ankylosante depuis 17 ans
- Premier cas d'uvéite postérieure?



Rétinopathie hypertensive maligne
secondaire

à une néphropathie à IGA des Spa