REVUES GÉNÉRALES
Uvéites

Uvéites et atteintes neurologiques

RÉSUMÉ : Les uvéites peuvent être révélatrices d'affections neurologiques primitives ou de maladies systémiques affectant le système nerveux central. Derrière ces pathologies, dont la porte d'entrée peut parfois sembler bénigne, peuvent donc se cacher des pathologies engageant le pronostic vital ou fonctionnel du patient. Il est donc important pour l'ophtalmologiste de reconnaître les grands types d'uvéites pouvant être associées à des maladies neurologiques et de demander le bilan adapté dans les meilleurs délais.

→ V. TOUITOU, P. LE HOANG
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital La Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Manifestation ophtalmologique, l'uvéite est toutefois souvent révélatrice de pathologies systémiques. Elle peut permettre notamment de diagnostiquer de nombreuses pathologies neurologiques, qu'il s'agisse d'affections systémiques pouvant toucher l'œil et le système nerveux central (SNC), ou de pathologies inflammatoires du système nerveux central associées à une inflammation oculaire (***tableau I***).

Ces affections neurologiques touchant l'œil et le SNC peuvent être classées en trois catégories :

>>> **Les atteintes inflammatoires non infectieuses :** parmi elles, les affections auto-immunes, les connectivites, les vascularites systémiques ou les granulomatoses.

>>> **Les atteintes infectieuses :** en particulier l'infection par le VIH et ses complications, les infections à herpès virus, à *West Nile* virus, les infections bactériennes et fongiques.

>>> **Les atteintes tumorales**, telles que les lymphomes, les tumeurs primitives du SNC ou encore les métastases.

Le diagnostic repose sur l'examen neurologique, l'examen ophtalmologique et l'examen général (médecine interne, infectiologie).

D'après Smith *et al.* [1], sur 1 450 patients atteints d'uvéite, une atteinte associée du SNC était présente dans 7,9 % des cas. Les associations les plus fréquemment retrouvées étaient le syndrome Vagt-Koyanagi-Harada (VKH) (1 %), le lymphome (1 %), la sclérose en plaques (SEP) (1 %), l'herpès (0,7 %), la sarcoïdose (0,3 %), la maladie de Behçet (0,3 %), les collagénoses (0,3 %), la syphilis (0,3 %), le syndrome de Susac (0,2 %), divers autres (0,3 %) et cause inconnue (1,7 %).

Uvéite antérieure aiguë granulomateuse	BBS BK VKH SEP
Uvéite antérieure non granulomateuse	Neuro-Behçet
Panuvéite	BBS BK
Uvéite intermédiaire	SEP Whipple Lyme
Uvéite postérieure, papillite, choroïdite	Syphilis Lyme
Vascularite	BBS Susac Behçet

Tableau I : Étiologies d'uvéites à rechercher en fonction de la présentation clinique ophtalmologique. Les types d'uvéites indiqués dans ce tableau correspondent aux présentations les plus typiques de la maladie. Toutefois, tous les tableaux cliniques sont possibles.

Atteintes inflammatoires non infectieuses

1. Uvéite et sclérose en plaques (SEP)

Les manifestations ophtalmologiques les plus souvent associées à la sclérose en plaques sont la névrite optique rétrobulbaire, puis les paralysies oculomotrices et l'uvéite. Les uvéites représentent, selon les publications [2], de 1 % des patients à 12 % des patients lors des *screenings* systématiques.

Le plus souvent, il s'agit d'une uvéite intermédiaire pauci-inflammatoire, associant éventuellement une uvéite antérieure plutôt chronique, avec des précipités rétrocornéens discrets, plutôt granulomateux. Il existe fréquemment des vascularites veineuses et une discrète inflammation vitréenne. Il n'y a en général pas d'atteinte artérielle dans les uvéites de SEP. Les complications possibles sont les œdèmes maculaires ou les membranes épirétiniennes qui sont rares. La question de la relation entre uvéite et sévérité de l'atteinte neurologique a été posée, mais reste encore très débattue. Il semblerait qu'il n'existe pas, dans la majorité des études réalisées, de lien entre ces deux facteurs [3].

Concernant le risque de SEP chez les patients souffrant d'uvéite intermédiaire, une étude [4] prospective réalisée sur 21 patients atteints de pars planite a mis en évidence des lésions de type "SEP" dans 47,6 % des cas. Au cours du suivi longitudinal sur deux ans de ces patients, les auteurs ont montré que 33 % de ces patients auront un diagnostic de SEP confirmée [5]. Enfin, une étude rétrospective sur 54 patients suivis pendant cinq ans a révélé un risque de SEP de 16 % et un risque de développement d'une névrite optique rétro-bulbaire (NORB) de 20 % [6, 7].

2. Uvéite et neuro-sarcoïdose

La sarcoïdose peut se manifester sur le plan ophtalmologique par l'inflammation de toutes les tuniques de l'œil (épisclérite, sclérite, uvéite, papillite, névrite ou périnévrite…). L'examen clinique général et les examens complémentaires auront pour but de déceler des lésions viscérales associées pouvant conduire à une biopsie pour confirmer le diagnostic. L'examen ophtalmologique recherchera les lésions des annexes ou les lésions intraoculaires orientant le diagnostic. Un examen neuro-ophtalmologique est nécessaire en cas de lésion du nerf optique, des voies optiques, ou de trouble de l'oculomotricité. L'examen neurologique et neuroradiologique permet de localiser les lésions et de préciser la présence de granulomes ou d'une pachyméningite, très évocatrices du diagnostic.

Sa fréquence est de 5 à 20 % des patients, et elle est isolée dans un cas sur deux. Les localisations hypothalamo-pituitaires ou au niveau du chiasma sont assez évocatrices de la maladie. Sur le plan clinique, les manifestations de neurosarcoïdose comprennent des atteintes mimant des pathologies psychiatriques, une épilepsie, une hydrocéphalie, des lésions focales, une méningite associée ou non à une atteinte des nerfs crâniens [1, 8]. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique de l'uvéite (uvéite antérieure aiguë granulomateuse, synéchiante, associée à des vascularites rétiniennes en cire de bougie). Il existe cependant des formes atypiques pouvant être piégeuses, telles qu'un œdème papillaire isolé, une méningite isolée. Il est important de rechercher des granulomes sur les clichés angiographiques au vert d'indocyanine.

Le bilan comporte, selon les cas, un scanner cérébral, une fibroscopie bronchique et un lavement broncho-alvéolaire, une scintigraphie. L'imagerie cérébrale est impérative, car elle aidera au pronostic de la maladie. Dans tous les cas, l'atteinte clinique étant souvent non spécifique, il faudra tenter d'avoir une confirmation histologique du diagnostic (biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsie de glande lacrymale, de conjonctive, etc). Les diagnostics différentiels comportent principalement la tuberculose ou la sclérose en plaques.

Le traitement s'impose dans les formes graves, à base de corticothérapie dans un premier temps. Les uvéites sarcoïdosiques sont en général corticosensibles. En revanche, l'atteinte cérébrale est souvent plus difficile à traiter par corticothérapie seule et nécessite souvent l'ajout d'un immunosuppresseur (azathioprine, Cellcept, méthotrexate).

3. Uvéo-méningites : Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Le VKH est une maladie à critères [9] associant signes cliniques ophtalmologiques, neurologiques et dermatologiques. Parmi les critères, l'absence de traumatisme oculaire est un critère majeur (afin d'exclure une possible ophtalmie sympathique dont la présentation clinique ophtalmologique est proche).

Sur le plan ophtalmologique, le VKH se manifeste, en phase aiguë, par une uvéite granulomateuse et des décollements séreux exsudatifs polylobés et bilatéraux (***fig. 1***). À la phase chronique, une dépigmentation du fond d'œil apparaît et des nodules atrophiques appelés pseudonodules de Dalen-Fuchs apparaissent en périphérie.

Sur le plan neurologique, la phase aiguë est caractérisée par des céphalées, des acouphènes, une méningite lymphocytaire et parfois une hypoacousie et des vertiges par atteinte labyrinthique.

Sur le plan ophtalmologique, une poliose, un vitiligo ou une alopécie sont très évocateurs du diagnostic s'ils sont associés à l'atteinte oculaire. Ce sont le plus souvent des manifestations de la phase chronique de la maladie. Le traitement de l'atteinte oculaire repose sur les bolus de méthylprednisolone (1 g/j pendant 3 jours en

Revues générales
Uvéites

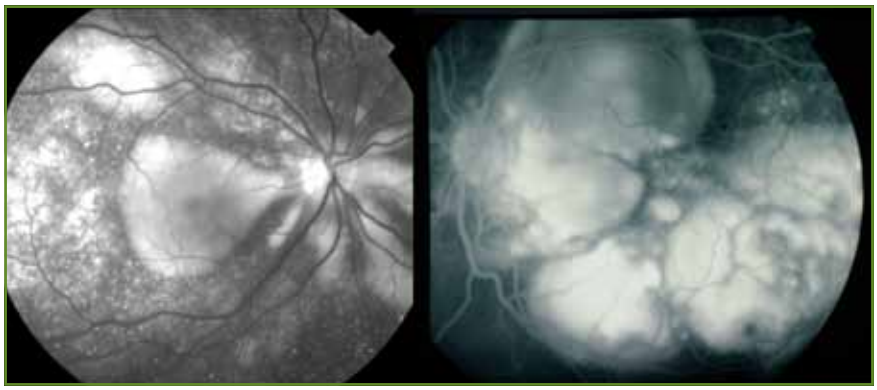

Fig. 1 : Angiographie à la fluorescéine montrant des poches de décollements séreux polylobées dans le cadre d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

intraveineuse), suivis d'une corticothérapie *per os* avec décroissance progressive sur au moins 6 mois. En cas de récidive, les bolus peuvent être répétés et un traitement immunosuppresseur peut parfois être nécessaire dans les formes résistantes ou dépendantes à forte dose de la corticothérapie.

4. Uvéite et neuro-Behçet

La fréquence du neuro-Behçet est évaluée, selon les séries, de 5 à 30 % des patients atteints de maladie de Behçet [10]. Deux formes d'atteintes peuvent être distinguées : l'atteinte des veines de gros calibres (thrombophlébite cérébrale) et l'artérite des petits vaisseaux (atteinte parenchymateuse, du tronc cérébral par exemple). Sur le plan ophtalmologique, l'uvéite antérieure est présente dans 10 % des cas, parfois sérofibrineuse et toujours non granulomateuse. L'uvéite postérieure associe une artérite occlusive avec un aspect en arbre mort, des lésions de rétinites focales, des vascularites veineuses parfois occlusives. Tout patient présentant un œdème papillaire bilatéral doit pouvoir bénéficier d'une imagerie cérébrale en urgence avec temps veineux, afin d'éliminer un processus occupant l'espace, mais également une thrombophlébite cérébrale, qui peut compliquer une maladie de Behçet connue ou révéler la maladie.

5. Syndrome de Susac

L'atteinte oculaire du syndrome de Susac comporte des artérites isolées (plaque de la paroi artérielle rétinienne), avec ou sans thrombose, de localisation migrante, une faible hyalite, et l'absence d'inflammation des veines rétiniennes [13]. L'atteinte ophtalmologique est souvent asymptomatique et difficile à diagnostiquer. L'angiographie à la fluorescéine constitue une aide indispensable au diagnostic. Sur le plan neurologique, le syndrome de Susac se manifeste par une encéphalite subaiguë, des hypersignaux de la substance blanche à l'IRM. Ces hypersignaux affectent principalement le corps calleux (100 % des cas), la substance blanche profonde (70 % des cas) et peuvent s'associer à une prise de contraste méningée dans 9 % des cas.

Atteintes infectieuses

1. Uvéite et syphilis

Encore appelée la "grande simulatrice", la syphilis peut se manifester, du point de vue ophtalmologique, par des présentations très variées (***fig. 2***) (uvéite, sclérite, épisclérite, névrite optique, périnévrite, papillite) [4]. Le diagnostic repose sur la sérologie (TPHA, VDRL), le FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*), et, lorsque cela est possible, le TPHA-VDRL réalisé sur humeur aqueuse (rarement utilisé) ou dans le liquide céphalo-rachidien (plus souvent utilisé). L'atteinte oculaire étant considérée comme une syphilis tertiaire, le traitement doit se faire par voie intraveineuse et être prolongé. Il repose sur l'administration de pénicilline G par voie intraveineuse pendant 2 à 3 semaines. En cas d'allergie, la doxycycline est une alternative satisfaisante. Le diagnostic de syphilis doit bien sûr entraîner le dépistage des partenaires sexuels, ainsi que la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées.

2. Uvéite et maladie de Whipple

La maladie de Whipple se manifeste, sur le plan oculaire, par une uvéite chronique cortico-résistante ou aggravée par la corticothérapie (évolution évocatrice d'une uvéite infectieuse). Elle peut être associée ou non à des signes neurologiques tels qu'un nystagmus, un syndrome

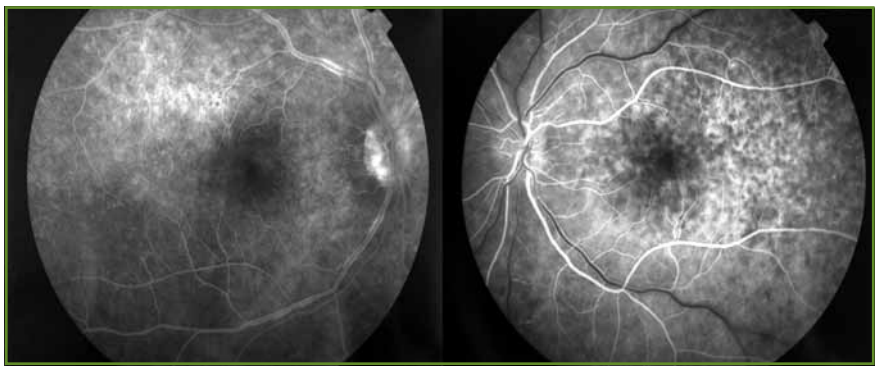

Fig. 2 : Syphilis oculaire. Aspect de choroïdite poivre et sel, papillite bilatérale prédominant à droite et vascularite localisée.

de Parinaud ou encore des myokimies oculomasticatoires, ces dernières étant très évocatrices du diagnostic. Les patients ayant une uvéite en rapport avec la maladie de Whipple peuvent se présenter avec des signes systémiques de l'infection, rendant le diagnostic plus aisé. Parfois, l'uvéite est la seule manifestation de la maladie, ou du moins la seule manifestation symptomatique de la maladie, et le diagnostic chez ces patients peut être difficile. Les signes systémiques le plus souvent retrouvés sont des diarrhées chroniques, des arthralgies, des adénopathies (mésentériques, cœliaques, inguinales), des céphalées chroniques ou des signes de cardiopathie.

Le diagnostic peut être posé grâce à la vitrectomie diagnostique avec analyse cytologique, coloration en PAS (*Periodic Acid Schiff*) à la recherche de macrophages PAS positifs, et analyse en PCR (*Polymerase chair reaction*) à la recherche du génome de *Tropheryma whipplei*. Les mêmes analyses peuvent être réalisées sur le liquide céphalo-rachidien. Un scanner thoraco-abdominal et une endoscopie digestive sont le plus souvent nécessaires dans le bilan ou le diagnostic de la maladie. Le traitement repose sur l'antibiothérapie (triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à de la rifampicine). La durée du traitement n'est pas codifiée pour l'atteinte cérébrale, mais un traitement supérieur à un an est généralement recommandé afin d'éviter les récidives oculaires, mais surtout les atteintes du système nerveux central [11].

3. Toxoplasmose

La toxoplasmose oculaire se présente sous la forme d'un foyer de choriorétinite blanc actif, le plus souvent proche d'un foyer plus ancien inactif et pigmenté. Une hyalite et des vascularites peuvent être associées. Dans le cas de foyers surplombant les vaisseaux rétiniens, des thromboses veineuses ou des occlusions de branches artérielles sont possibles. Une papillite peut également être observée dans les foyers proches du pôle postérieur. Une uvéite antérieure granulomateuse, synéchiante et hypertensive peut être associée. Une atteinte cérébrale associée doit faire rechercher une immunodépression sous-jacente (infection par le VIH, greffe d'organe ou autre). L'atteinte neurologique se manifeste sous la forme de kystes cérébraux, parfois calcifiés, prenant le contraste en "cocarde" sur les clichés d'imagerie cérébrale.

4. Infection à herpès virus

Les infections à herpès virus peuvent associer, dans de rares cas, une atteinte oculaire (généralement sévère, de type nécrose rétinienne) à une méningo-encéphalite. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique du fond d'œil, mais également sur la présence de signes méningés, de troubles de la conscience ou de paralysie oculomotrice. La confirmation repose sur l'analyse du génome viral en PCR dans l'humeur aqueuse ou du liquide céphalorachidien.

Atteinte tumorale : pseudo-uvéite et lymphome oculo-cérébral

Les lymphomes oculo-cérébraux ou les lymphomes vitréorétiniens primitifs peuvent se présenter sous la forme d'uvéites chroniques cortico-dépendantes. Il s'agit le plus souvent d'une pathologie du sujet âgé, mais des cas de lymphomes vitréorétiniens ont été rapportés chez des patients plus jeunes (dans leur troisième décennie). L'aspect clinique évocateur associe une symptomatologie de type corps flottants, des précipités rétrocornéens granulomateux ou stellaires, une hyalite souvent sous la forme d'une condensation en "bouée périphérique", des infiltrats rétiniens blancs ou jaunâtres, diffus ou localisés, et souvent d'âge différent [12]. La ponction de chambre antérieure avec dosage de l'IL-10 présente un intérêt pour augmenter la présomption diagnostique, mais le diagnostic final repose toujours sur la cytologie avec immunohistochimie et l'étude en biologie moléculaire des réarrangements des chaînes légères des immunoglobulines.

Une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension est nécessaire, comportant une IRM cérébrale, un scanner thoraco-abominopelvien et, le cas échéant, une biopsie ostéomédullaire. Le traitement repose sur la chimiothérapie systémique, éventuellement intensifiée par une autogreffe de moelle osseuse. En cas de contre-indication au traitement systémique ou d'échec de plusieurs lignes de traitement systémique, le traitement local peut se discuter (injection intravitréennes de méthotrexate) ou la radiothérapie (cette dernière étant de moins en moins utilisée).

Conclusion

Les uvéites peuvent être révélatrices de nombreuses affections neurologiques nécessitant une prise en charge plus ou moins urgente selon les étiologies et surtout un traitement étiologique spécifique. Pour ces raisons, il est indispensable de demander un bilan neurologique incluant au moins une ponction lombaire et une IRM, devant certaines formes particulières d'uvéites :

>>> **En l'absence de point d'appel neurologique évident**, on demandera un bilan neurologique si le patient présente un œdème papillaire (uni- ou bilatéral) :
> Dans le cas d'un œdème papillaire bilatéral, une IRM cérébrale avec temps veineux est indispensable. En cas d'œdème papillaire unilatéral, on recherchera particulièrement une maladie de Behçet compliquée de thrombophlébite, une sarcoïdose, une syphilis, ou une tuberculose ;
> Dans le cas d'une uvéite intermédiaire (SEP, Lyme) ;
> En cas de suspicion de pseudo-uvéite (lymphome oculocérébral) ;
> En cas de vascularites rétiniennes (Susac, Behçet, BBS…).

Revues générales
Uvéites

>>> En cas de symptôme(s) neurologique(s) évident(s) associé(s) :
> Devant des paresthésies ou des dysesthésies (SEP, BBS), des troubles vésico-sphinctériens (SEP) ;
> Nystagmus (Lyme, Whipple, SEP), myorythmies oculomasticatoires (Whipple) ;
> Acouphènes (VKH), céphalées (VKH, Behçet, BBS, Lyme…).

Les uvéites peuvent être révélatrices de pathologies systémiques avec atteinte neurologique pouvant engager le pronostic vital, soit à moyen terme (lymphome oculocérébral, syphilis, maladie de Lyme), soit à court terme (maladie de Behçet, Susac). La prise en charge de ces patients doit donc être multidisciplinaire, en concertation avec les neurologues, les internistes et les infectiologues si besoin. Le traitement en cas d'uvéite associée à une maladie du SNC est généralement systémique et non pas purement local, on le prolonge souvent en fonction de l'étiologie retrouvée.

POINTS FORTS

- Une uvéite peut révéler une maladie neurologique.
- Le bilan des uvéites postérieures et intermédiaires comporte souvent une imagerie, plus rarement une ponction lombaire.
- Le lymphome oculo-cérébral primitif est une pseudo-uvéite dont le retard diagnostique peut mettre en jeu le pronostic vital.
- L'ophtalmologiste peut être en première ligne pour le diagnostic d'affections mettant en jeu le prinostic vital tel que le syndrome de Susac.

Bibliographie

1. Smith JR, Rosenbaum JT. Neurological concomitants of uveitis. *The British journal of ophthalmology,* 2004; 88: 1498-1499.
2. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E *et al.* Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology*, 1999; 52: 179-181.
3. Maldjian JA, Grossman RI. Future applications of DWI in MS. *Journal of the neurological sciences,* 2001; 186: S55-57.
4. Yang P, Zhang N, Li F *et al.* Ocular manifestations of syphilitic uveitis in Chinese patients. *Retina,* 2012; 32: 1906-1914.
5. Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM *et al.* Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. *Ocular immunology and inflammation,* 2001; 9: 93-102.
6. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology*, 1993; 100: 818-824; discussion 25.
7. Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE *et al.* The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis. *Ophthalmology*, 1993; 100: 1199-1205.
8. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *American journal of roentgenology,* 2004; 182: 289-295.
9. Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *International ophthalmology,* 2007; 27: 195-199.
10. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease : evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain: a journal of neurology*, 1999 ; 122 : 2 171-2 182.
11. Touitou V, Fenollar F, Cassoux N *et al.* Ocular Whipple's disease: therapeutic strategy and long-term follow-up. *Ophthalmology*, 2012; 119: 1465-1469.
12. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE *et al.* Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*, 2011; 16: 1589-1599.
13. Egan RA, Ha Nguyen T, Gass JD *et al.* Retinal arterial wall plaques in Susac syndrome. *American journal of ophthalmology*, 2003; 135: 483-486.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.