

## LE DOSSIER

# Œil et maladies de système

# Uvéites

**RÉSUMÉ:** L'uvéite est une pathologie rare, hétérogène mais une cause importante de cécité dans le monde. La prise en charge de cette affection a beaucoup évolué durant la dernière décennie, aussi bien au plan diagnostique que thérapeutique. Les techniques d'imagerie sont plus précises, et celles de biologie moléculaire améliorent la rentabilité de la PCA.

Les traitements immunomodulateurs sont plus performants et mieux tolérés. Parmi eux, les anti-IL1 et IL6 font leurs preuves dans les uvéites sévères et réfractaires. Les traitements par voie locorégionale se multiplient, avec l'apparition d'un implant intravitréen, permettant d'élargir l'offre thérapeutique. L'acuité visuelle ne permet pas à elle seule la surveillance de l'inflammation et des complications.

Le *flare*, l'OCT et l'angiographie sont indispensables au diagnostic mais également au suivi, et doivent être répétés de manière régulière. Au plan chirurgical, un protocole préventif "allégé" est en cours d'évaluation, permettant une gestion moins lourde et une épargne cortisonique.

Toutes ces innovations favorisent une approche thérapeutique moderne et adaptée à chaque patient. Mais le choix croissant d'exams, de thérapies ciblées est à la fois une opportunité et un défi. Le clinicien ne doit pas perdre de vue qu'il soigne un patient avant tout, et doit évaluer le rapport bénéfice/risque à chacune de ses décisions.



→ A.-L. RÉMOND, P. LE HOANG,  
B. BODAGHI  
Service d'Ophtalmologie  
du Pr Le Hoang,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

**L'**uvéite est une pathologie rare (17-52/100 000 habitants, en Europe et aux États-Unis), mais une cause importante de cécité dans le monde (déficience visuelle fréquente : 2,8-10 %). Très hétérogène, elle est causée par une maladie systémique dans 30 à 45 % des cas.

La normalisation de la nomenclature de 2005 (*Standardization of Uveitis Nomenclature* [SUN]) classe les uvéites selon le site initial d'inflammation : antérieure, intermédiaire, postérieure ou totale (panuvéite) ; le caractère granulomateux ou non, la présence d'une hypertension intraoculaire ; et l'évolution dans le temps : aiguë, récidivante ou chronique.

La prise en charge de cette affection a beaucoup évolué durant la dernière décennie, aussi bien au plan diagnostique que thérapeutique. Le

QuantiFERON et le TDM thoracique sont venus s'ajouter à l>IDR. La biologie moléculaire permet d'identifier de nombreux germes sur le prélèvement d'humeur aqueuse.

La corticothérapie est très efficace mais présente de nombreux effets indésirables. La prescription par voie systémique diminue au profit d'une administration locale, avec un plus grand nombre de formes galéniques.

Le recours aux autres molécules immunosuppressives est plus rapide, et vise deux objectifs : le contrôle de la maladie systémique et l'épargne cortisonique. Les techniques d'imagerie se multiplient et se perfectionnent.

Les progrès biomédicaux, pharmacologiques et chirurgicaux permettent une approche thérapeutique moderne et adaptée à chaque patient.

# LE DOSSIER

## Œil et maladies de système

### Diagnostic

#### 1. Orientations diagnostiques

Il faut caractériser au mieux l'inflammation : uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou totale (panuvéite); granulomateuse ou non; synéchiante ou non; hypertonisante ou non.

- **Uvéite antérieure (fig. 1)**

Le bilan systématique à réaliser comprend donc toujours :

- un bilan biologique : NFS, VS/CRP, EPP, ECA, lysozyme, bilan phosphocalcique, sérologie TPHA-VDRL (un TPHA/VDRL + doit entraîner une sérologie VIH), typage HLA avec surtout recherche de HLAB27;
- un TDM thoracique;
- une IDR à la tuberculine et un QuantiFERON.

- **Uvéite intermédiaire**

Une uvéite intermédiaire se caractérise par une hyalite associée à : des œufs de fourmis, une banquise, une vascularite périphérique, une papillite et/ou un œdème maculaire cystoïde.

Les étiologies, par ordre de fréquence sont : uvéite idiopathique, sarcoïdose, sclérose en plaques et autres (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), toxocarose, toxoplasmose, syphilis, maladie de Whipple, virus HTLV-1, maladie des griffes du chat et pseudo-uvéites).

Il faut éliminer un rétinoblastome chez un jeune enfant et un lymphome oculo-cérébral chez un adulte de plus de 50 ans. Le bilan comprend, en plus de celui précité, certains examens à la recherche de ces étiologies spéci-

ifiques selon le contexte. Il faut toujours réaliser une IRM (cérébrale et orbitaire), une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

- **Choriorétinite (fig. 2 p.25)**

- **Uvéite hypertensive et/ou hypopion (fig. 3 p.25)**

#### 2. Ponction de chambre antérieure (PCA)

La PCA reste un prélèvement essentiel dans la gestion de nombreuses uvéites, en particulier les formes postérieures. Il faut également savoir y penser au cours d'une chirurgie.

- **Rôle diagnostique**, étiologique et différentiel :

- pour éliminer une infection virale herpétique ou parasitaire (à *Toxoplasma*

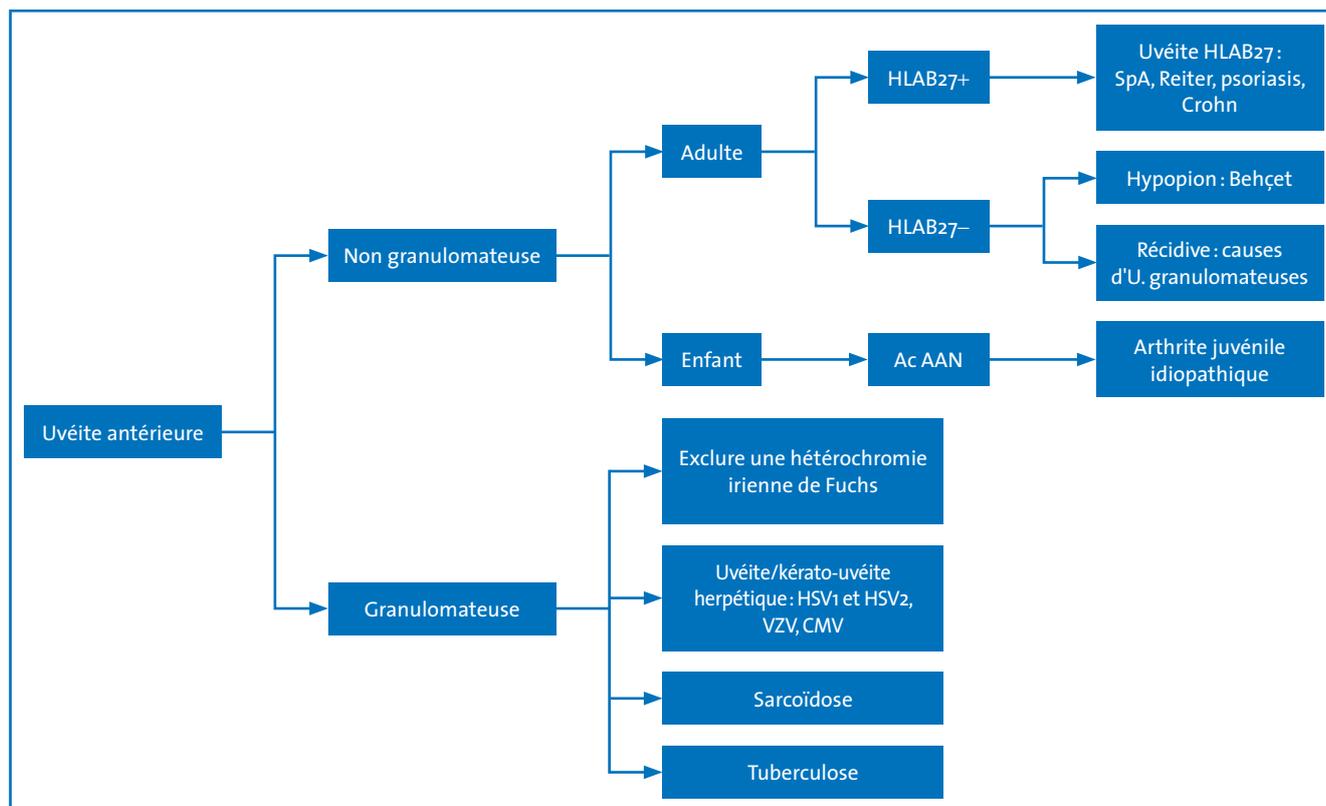


FIG. 1: Orientations diagnostiques devant une uvéite antérieure.

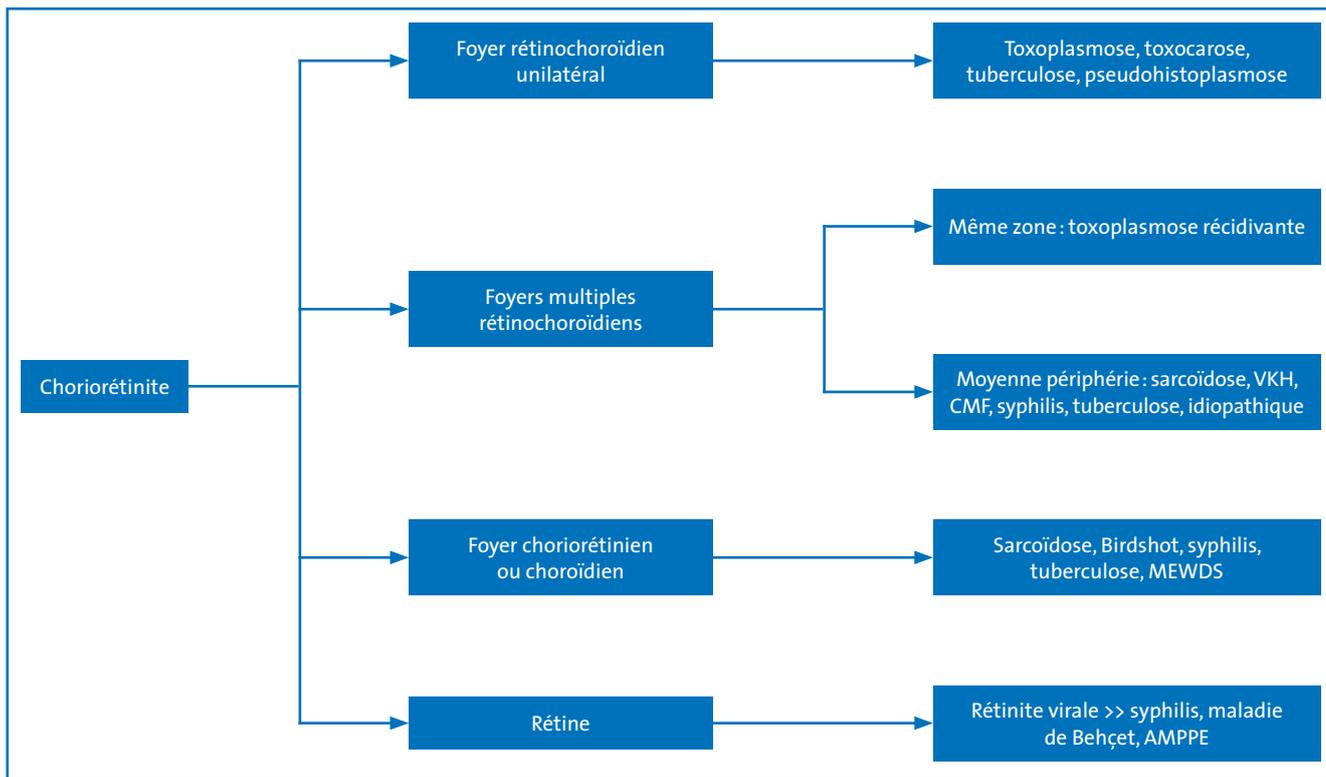


FIG. 2 : Orientations diagnostiques devant une choriorétinite.

Hypertonie	Hypopion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV, VZV, CMV, EBV.</li> <li>• Sarcoïdose.</li> <li>• Tuberculose.</li> <li>• Choriorétinite toxoplasmique aiguë avec atteinte périphérique.</li> <li>• Posner-Schlossman.</li> <li>• Hétérochromie irienne de Fuchs.</li> <li>• Syphilis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spondylarthropathies : SPA HLAB27+, FLR, RP, Crohn.</li> <li>• Maladie de Behçet.</li> <li>• HSV, VZV.</li> <li>• Pseudo-uvéïte : endophtalmie, corps étranger intraoculaire, iatrogénie, tumeur (mélanome, rétinoblastome, leucémie).</li> </ul>

FIG. 3 : Orientations diagnostiques devant une hypertonie et/ou un hypopion.

*gondii*) lorsque le segment postérieur est inaccessible, et ainsi adapter le traitement mis dans l'urgence ;  
 – pour déterminer le type de virus héréditaire dans une nécrose rétinienne ;  
 – pour détecter le virus de la rubéole : la cyclite hétérochromique de Fuchs est une pathologie causée par la persistance du virus de la rubéole [1]. La synthèse d'anticorps est détectée dans l'humeur aqueuse et est plus contribu-

tive que la PCR virale. La PCA permet d'apporter une preuve biologique de cette atteinte dans les cas difficiles, d'éliminer un diagnostic différentiel urgent chez un patient de plus de 60 ans : le lymphome ;  
 – pour rechercher, devant l'échec d'un traitement, des germes plus rares grâce aux techniques de biologie moléculaire : *Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi* ;

– pour éliminer une pseudo-uvéïte ou *mascarade syndrome* avec en particulier le dosage de l'IL10 et le calcul du rapport IL10/IL6 orientant vers un lymphome oculaire et cérébral.

**• Rôle dans le suivi de l'efficacité du traitement :**

– pour doser la charge virale devant une nécrose rétinienne (aiguë [ARN] ou progressive [PRN]), une rétinite à CMV, et adapter le traitement général et local ;  
 – pour doser l'IL10 et juger de l'efficacité de la chimiothérapie dans le lymphome.

**Traitements**

**1. Anti-IL1 et IL6**

IL1 et IL6 sont des interleukines sécrétées en réponse à un stimulus inflammatoire.

## LE DOSSIER

# Œil et maladies de système

### • **Anti-IL1**

Lanakinra est une interleukine recombinante, antagoniste du récepteur de l'IL1. Il existe des preuves expérimentales de l'implication de l'IL1 dans la physiopathologie d'une uvéite [2]. Lanakinra a montré des résultats intéressants en termes d'efficacité dans une petite étude ouverte sur la maladie de Behçet [3]. Les seules données cliniques relatives à un traitement d'une uvéite concernent le cas d'un patient atteint d'un syndrome artériel, cutané, neurologique, infantile, chronique (CINCA), considéré comme une atteinte médiée par l'IL1.

Dans ce rapport, un garçon de 4 ans présentait une panuvéite bilatérale associée au syndrome CINCA, ne répondant ni aux corticoïdes, ni au méthotrexate, ni à l'etanercept. Le traitement par anakinra, à la dose de 1 mg/kg/j a permis d'obtenir une disparition de l'inflammation du segment antérieur, de la hyalite et de la papillite. Son profil d'innocuité est bon et son action rapide, ce qui le rend intéressant pour le traitement de l'uvéite sévère.

### • **Anti-IL6**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé du récepteur IL6 qui inhibe la signalisation en aval. L'IL6 est une cytokine proinflammatoire, sécrétée par les lymphocytes B et T, présente en quantité importante dans l'humeur aqueuse en cas d'inflammation, ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante.

Le tocilizumab a été précédemment utilisé dans le traitement de la PR, et est habituellement administré par voie intraveineuse à une dose allant de 4 à 12 mg/kg, de 2 à 4 fois par semaine. Il est efficace dans le traitement de l'uvéite réfractaire d'étiologies diverses, ou associée à l'AJI, et la maladie de Behçet. La littérature suggère qu'il est aussi

efficace pour réduire l'épaisseur maculaire en cas d'œdème, avec augmentation de l'acuité visuelle. De nombreuses études sont en cours.

Certains épisodes d'**uvéites paradoxales** ont été rapportés chez des patients recevant tocilizumab pour une maladie systémique. Wendling *et al.* ont rapporté un premier épisode d'uvéite chez un homme de 45 ans traité pour une SpA HLAB27+ et un premier épisode de kératite périphérique chez un homme de 65 ans traité pour une PR [4]. Sato *et al.* ont rapporté le cas d'une femme de 72 ans atteinte de PR qui, après l'arrêt du tocilizumab, a développé une uvéite sévère à hypopion nécessitant un traitement par fortes doses de corticoïdes [5].

### 2. **Corticoïdes**

La corticothérapie demeure le traitement de référence. On traite par voie topique la quasi-majorité des uvéites antérieures, par voie locorégionale (injections sous-conjonctivales, péri-bulbaires, sous-ténoniennes ou intravitréennes) les uvéites non infectieuses intermédiaires ou postérieures unilatérales, et par voie générale les uvéites non infectieuses bilatérales, avec quelques exceptions malgré tout.

Les corticoïdes injectables sont sous forme native ou en dispositif intravitréen à libération prolongée. L'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone était couramment utilisée en cas d'œdème maculaire inflammatoire.

Plus récemment est apparu sur le marché un implant intravitréen bioérodable de dexaméthasone. La dexaméthasone est libérée pendant 6 mois (concentrations plus élevées les 6 premières semaines). L'étude initiale (HURON de phase III, en double aveugle) avait comparé l'effet de deux doses d'implant (0,7 et 0,35 mg) à une injection simulée. L'implant à dose

élevée avait une durée d'action plus longue. 47 % des patients traités avec l'implant de 0,7 mg n'avaient plus de hyalite à 8 semaines (contre 12 % pour le groupe d'injection simulée). L'implant était toujours efficace à 6 mois avec peu d'effets secondaires (cataracte : 15 % à 26 semaines mais sans nécessité d'intervention chirurgicale ; PIO > 25 mmHg : 10 %).

Devant une uvéite non infectieuse intermédiaire ou postérieure, on choisira – devant une atteinte unilatérale – plutôt un traitement locorégional (une injection sous-ténonienne de triamcinolone, ou un implant intravitréen de dexaméthasone). Le choix de la voie d'administration dépend aussi de l'expérience de l'ophtalmologiste. Avec l'implant de dexaméthasone, il existe désormais un traitement efficace, bien toléré et possédant l'AMM. Cet implant a montré des résultats similaires chez l'enfant [6].

### 3. **Anti-VEGF**

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular endothelial growth factor* [VEGF]) a été mis en cause dans l'induction de l'inflammation dans les uvéites, raison pour laquelle les anti-VEGF ont été testés dans le traitement de l'œdème maculaire persistant, secondaire à une inflammation [7]. En comparaison, les injections de triamcinolone montrent une diminution de l'épaisseur maculaire et un gain d'acuité visuelle plus important (effet anti-inflammatoire plus important des corticoïdes).

Ces traitements demeurent efficaces en cas de néovaisseau compliquant certaines formes d'uvéites postérieures comme la choroïdite multifocale (CMF), la choroïdite ponctuée interne (PIC), ou parfois l'épithéliopathie en plaques. Il faut toujours rechercher les signes d'une complication néovasculaire et la différencier d'une nouvelle pous-

sée inflammatoire, le traitement étant différent : des anti-inflammatoires pour une nouvelle poussée et une injection d'anti-VEGF pour un néovaisseau.

## Suivi : d'autres critères que l'AV

### 1. Flare

La mesure du *flare* (Tyndall protéique) demeure d'une très grande utilité pour le suivi de l'inflammation. Il permet de limiter les variations interindividuelles et d'apporter un argument supplémentaire dans la décision thérapeutique (normes : 5-10 mg/dL, soit < 10 photons/ms).

### 2. OCT

La tomographie à cohérence optique est non invasive, et peut être répétée de manière très rapprochée pour surveiller l'apparition ou l'évolution d'un œdème maculaire.

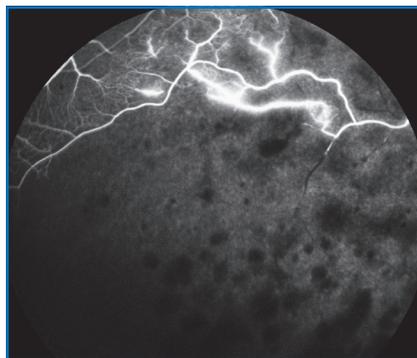
### 3. Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

Pilier de l'imagerie multimodale, c'est un examen dynamique qu'il est préférable de réaliser soi-même dans la mesure du possible, ou par une personne expérimentée. Il est nécessaire de réaliser des clichés sans injection en autofluorescence, et avec injection de fluorescéine et de vert d'indocyanine (*Indocyanine green* [ICG]). Ces deux colorants sont complémentaires. La fluorescéine permet une analyse fine de la rétine et de sa circulation, de la choriocapillaire, de la papille, tandis que le vert d'indocyanine permet plutôt celle de la choroïde. Une hypofluorescence reflète un blocage de la fluorescence transmise, ancien "effet masque", ou un défaut de remplissage vasculaire. Une hyperfluorescence provient d'une vascularisation anormale ou d'une diffusion. Dans les pathologies inflam-

matoires, l'angiographie permet de caractériser une atteinte intermédiaire et/ou postérieure. On doit rechercher absolument :

#### • En fluorescéine :

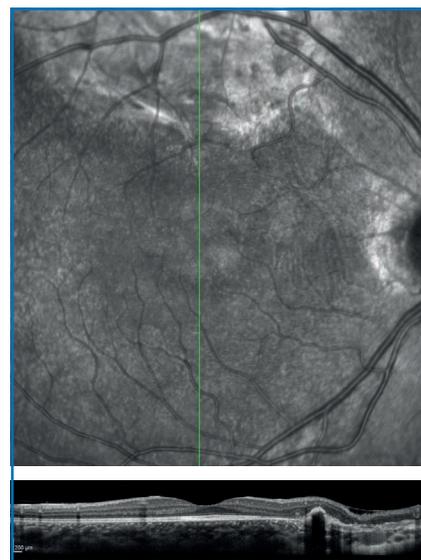
- une atteinte inflammatoire du nerf optique : hyperfluorescence et diffusion ;
- un œdème maculaire cystoïde, mieux caractérisé qu'à l'OCT ;
- un ou des foyers rétinien ;
- des vascularites artérielles, veineuse ou mixtes, avec une hyperfluorescence de la paroi vasculaire suivie d'une légère diffusion de celle-ci. Elles peuvent être localisées ou diffuses, au pôle postérieur et/ou en périphérie. Le caractère occlusif (*fig. 4*) est très important à rechercher, car il possède une forte valeur diagnostique (surtout pour les vascularites artérielles seules) et thérapeutique (intensification, laser) ;
- une néovascularisation rétrofovéolaire, ou périphérique avec une diffusion.



**FIG. 4 :** Vascularite périphérique occlusive : paroi vasculaire hyperfluorescente avec hypofluorescence en aval.

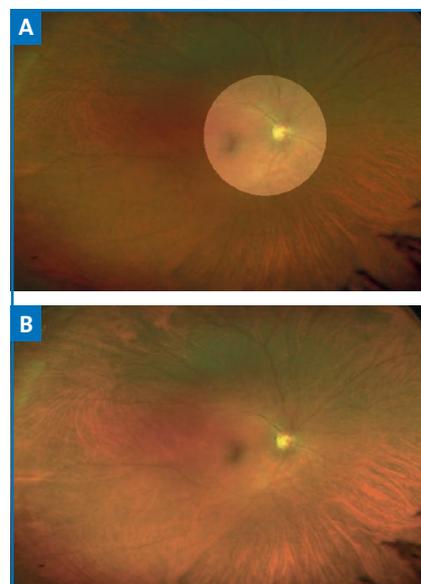
- **En ICG :** des lésions de choroïdite, des granulomes, plutôt hypofluorescents au temps précoce et intermédiaire, à cause des infiltrations inflammatoires (avec quelques exceptions). La réalisation d'un OCT de manière simultanée est désormais possible (*fig. 5*).

Enfin, toutes les zones doivent être analysées, du pôle postérieur jusqu'en



**FIG. 5 :** Cliché infrarouge et OCT réalisés simultanément.

extrême périphérie. Il est nécessaire de réaliser plusieurs clichés avec mobilisation du globe. L'angiographie à champ ultra-large (*Ultra-widefield fluorescein angiography* [UWFFA]) permet de palier cette difficulté. Pour certains, il y a également un gain en surface explorée (*fig. 6*). Kun Hong *et al.* ont montré que la détection et l'étendue des anomalies



**FIG. 6 :** A. Taille d'un cliché conventionnel ; B. Un cliché en champ ultra-large.

## LE DOSSIER

# Œil et maladies de système

vasculaires rétiniennes périphériques s'améliorent avec l'UWFFA [8]. Pour Nicholson *et al.*, l'angiographie grand champ détecte davantage d'anomalies vasculaires périphériques qu'une reconstruction [9].

### Chirurgie : protocole uvéite complet ou allégé

Un antécédent d'uvéite est un facteur de risque important de réactivation de l'inflammation au décours d'une chirurgie. L'intervention doit être réalisée après une période de quiescence absolue, supérieure ou égale à 3 mois. Elle doit être encadrée d'un traitement anti-inflammatoire, variant selon les endroits. Le protocole complet, utilisé dans un centre tertiaire spécialisé, est composé de la reprise ou l'augmentation d'une corticothérapie orale (prednisone) à la dose de 0,5 mg/kg, à commencer 3 jours avant l'intervention et suivie d'une décroissance progressive sur plusieurs semaines, associée à un bolus de méthylprednisolone peropératoire (bolus PO) et une injection sous-conjonctivale (SC) de dexaméthasone en fin d'intervention. Ce traitement est très efficace dans la prévention

des récidives mais non dénué de contraintes. Un protocole "allégé" est en cours d'évaluation. Il comprend un bolus PO et une injection SC en fin d'intervention. Le choix entre ces deux traitements repose sur une évaluation préopératoire du risque de réactivation en postopératoire. Les résultats sont encourageants et permettraient une gestion moins lourde et une épargne cortisonique.

### Conclusion

Le choix croissant d'examen à visée diagnostique et thérapeutique, de traitements immunosuppresseurs, de thérapies plus ciblées sont à la fois une opportunité et un défi. Les cliniciens doivent toujours garder en tête que l'on soigne un patient avant tout. Il est essentiel de peser le rapport bénéfice/risque de chaque décision médicale.

### Bibliographie

1. QUENTIN CD, REIBER H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:46-54.

2. TEOH SCB, SHARMA S, HOGAN A *et al.* Tailoring biological treatment: anakinra treatment of posterior uveitis associated with the CINCA syndrome. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:263-264.
3. EMMI G, SILVESTRI E, CAMELI AM *et al.* Anakinra for resistant Behçet uveitis: why not? *Clin Exp Rheumatol*, 2013;31:152-153.
4. WENDLING D, DERNIS E, PRATI C *et al.* Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol*, 2011;38:2284.
5. SATO T, MINAKUCHI S, MOCHIZUKI M *et al.* Acute anterior uveitis after discontinuation of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2014;8:187-190.
6. BRATTON ML, HE YG, WEAKLEY DR. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014;18:110-113.
7. BARRY RJ, NGUYEN QD, LEE RW *et al.* Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, 2014;8:1891-1911.
8. HONG BK, NAZARI KHANAMIRI H, RAO NA. Role of ultra-widefield fluorescein angiography in the management of uveitis. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*, 2013;48:489-493.
9. NICHOLSON BP, NIGAM D, MILLER D *et al.* Comparison of wide-field fluorescein angiography and 9-field montage angiography in uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:673-677.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.