Revues générales

Classification et diagnostic des uvéites infectieuses

RÉSUMÉ : Les uvéites infectieuses sont redoutées car elles ont un pronostic visuel sévère en cas de retard diagnostique et thérapeutique, et doivent faire rechercher une infection systémique avec un risque contagieux et parfois vital. Elles doivent être recherchées de façon systématique, surtout en cas d'uvéite unilatérale, corticorésistante ou dépendante.
Le bilan minimal des uvéites comprend la recherche de la syphilis et de la tuberculose. La ponction d'humeur aqueuse permet d'affirmer facilement le diagnostic en cas d'uvéite bactérienne, herpétique, mycologique ou liée à la toxoplasmose ou toxocarose. Les uvéites infectieuses sont classées soit suivant la localisation primaire de l'inflammation, soit suivant l'agent infectieux pathogène.

A. TOUTÉE, B. BODAGHI
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les uvéites regroupent environ 60 étiologies différentes, de la maladie auto-immune à l'infection, qui ont une manifestation soit systémique soit purement oculaire. Les uvéites non infectieuses ont une prévalence plus élevée aux États-Unis (90,7 %) [1]. Néanmoins, le taux des uvéites infectieuses augmente car elles sont mieux diagnostiquées grâce à l'amélioration des techniques moléculaires.

Les uvéites infectieuses ont une prévalence plus élevée dans les pays en voie de développement (11,9-50 % des uvéites) que dans les pays développés [1, 2]. Elles sont redoutées car elles ont un pronostic sévère en cas de retard diagnostique et thérapeutique ou en cas de traitement anti-inflammatoire inapproprié aggravant l'infection. Une uvéite infectieuse mal ou non traitée peut aussi devenir corticorésistante ou corticodépendante. Elles peuvent révéler une maladie infectieuse systémique, telle une syphilis ou une méningite herpétique, nécessitant un traitement en urgence ou avec un risque de contagion de l'entourage.

Classification des uvéites infectieuses

Il n'y a pas de classification spécifique pour les uvéites infectieuses. Elles peuvent être classées suivant la localisation primaire de l'inflammation [3] (***tableau IA***). Il est aussi intéressant de les classer suivant l'agent infectieux incriminé (***tableau IB***).

Diagnostic des uvéites infectieuses

Les uvéites infectieuses doivent toujours être recherchées lors du bilan étiologique. L'interrogatoire recherche des facteurs de risque d'immunodépression, des signes en faveur d'une infection systémique ou de contage infectieux, des voyages, des animaux. L'épidémiologie des uvéites infectieuses dépend de la localisation géographique, des conditions climatiques, des habitudes de vie rurales ou urbaines [2, 4].

La prise de sang orientée permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic grâce aux

Revues générales

A) Classement suivant la localisation de l'inflammation		B) Classement suivant l'agent infectieux	
Uvéite antérieure	– Herpétique – Fuchs – CMV, Posner-Schlossman – Tuberculose – Syphilis	**Bactérienne**	– Syphilis – Tuberculose – Lyme, bartonellose – Rickettsiose, leptospirose, brucellose, Whipple – Chlamydiose
Uvéite intermédiaire	– Syphilis – Lyme – Toxocarose – HTLV-1	**Parasitaire**	– Toxoplasmose – Toxocarose – Onchocercose, cysticercose
Uvéite postérieure ou panuvéite	– Toxoplasmose – Syphilis – Tuberculose – Rétinite virale : ARN/PORN – Candidose – Endophtalmie endogène ou exogène – DUSN	**Virale**	– Herpès : HSV, VZV ; CMV – Fuchs – HTLV-1, dengue – Virus West-Nile, fièvre de la vallée du Rift, chikungunya, Zika – VIH
Vascularite rétinienne	– Syphilis, tuberculose – Toxoplasmose – Herpès, CMV	**Mycotique**	– Candidose, aspergillose, histoplasmose, cryptococcose

Tableau I : Étiologies des uvéites infectieuses suivant la localisation de l'inflammation (**A**) et suivant l'agent infectieux responsable (**B**). CMV : cytomégalovirus ; ARN : nécrose rétinienne aiguë ; PORN : nécrose rétinienne progressive externe ; DUSN : neurorétinite subaiguë diffuse unilatérale.

sérologies. Les prélèvements oculaires permettent d'affirmer définitivement le diagnostic.

La ponction d'humeur aqueuse (PCA) est un geste chirurgical simple et primordial car il permet d'effectuer un diagnostic précis devant une uvéite suspectée infectieuse. La PCA est utile pour le diagnostic de virus du groupe herpès, toxoplasmose et toxocarose en amplifiant leur ADN par *polymerase chain reaction* (PCR) et aussi pour rechercher des bactéries ou champignons par culture et PCR. Elle permet aussi de rechercher une synthèse intra-oculaire d'anticorps dirigés contre le virus de la rubéole, *Toxoplasma gondii* ou le cytomégalovirus (CMV) en calculant un coefficient de charge immunitaire (CCI).

La vitrectomie diagnostique est réservée aux cas de panuvéites sévères évoluant défavorablement afin d'identifier l'agent infectieux et éliminer les diagnostics différentiels comme le lymphome.

Principales uvéites infectieuses suivant l'agent causal

1. Infection bactérienne

>>> Syphilis

La syphilis est une maladie sexuellement transmissible (MST) liée au spirochète *Treponema pallidum*. Il y a une augmentation des cas de syphilis depuis 2000, associés à une co-infection VIH [5]. La syphilis est surnommée "la grande simulatrice" car elle mime de nombreuses maladies et présente une grande variété de manifestations ophtalmologiques. La syphilis progresse en 3 phases chronologiques : primaire (primo-infection avec le chancre d'inoculation), secondaire (phase de dissémination septicémique avec roséole et syphilides) et tertiaire (cicatrisation exacerbée avec des manifestations systémiques comme la gomme et le tabès). La syphilis oculaire survient le plus souvent en phase tertiaire, parfois secondaire voire même primaire, et est considérée comme une neurosyphilis.

Le tableau le plus caractéristique est l'uvéite postérieure sous forme de choriorétinite en plaques (***fig. 1***) : le patient présente des plaques jaunes associées ou non à des zones de rétinites d'aspect crémeux, avec une hyalite d'intensité variable. La choriorétinite en plaques est très bien mise en évidence par une angiographie rétinienne à l'ICG (***fig. 1***). La syphilis oculaire survient habituellement en phase primaire sous forme de chancre des paupières ou conjonctival. En phase secondaire, elle donne des kératites, des nodules iriens, des uvéites antérieures, des épisclérites, des sclérites, une choriorétinite.

La syphilis doit être recherchée de façon systématique dans le bilan minimal étiologique de toute uvéite. Le diagnostic sérologique nécessite la combinaison

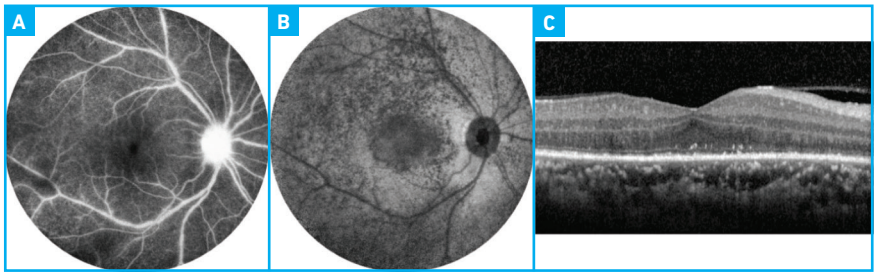

Fig. 1 : Patient souffrant d'une panuvéite de l'œil droit. **A :** l'angiographie à la fluorescéine au temps intermédiaire montre une vascularite et une papillite. **B :** l'angiographie en ICG au temps tardif met en évidence la choriorétinite en plaques qui est hypofluorescente surtout au stade tardif, au niveau du pôle postérieur. **C :** OCT maculaire montrant des irrégularités de la ligne ellipsoïde et des dépôts hyperréflectifs au niveau de l'épithélium pigmentaire.

d'un test tréponémique (TPHA, FTA) et d'un test non tréponémique (VDRL, RPR). Une ponction lombaire doit rechercher une neurosyphilis dès qu'il y a une atteinte oculaire [6]. Le *T. pallidum* peut être mis directement en évidence sur des biopsies de lésions cutanées, d'un chancre ou d'un ganglion par des colorations argentiques ou immunofluorescence, lors de la phase primaire et avant que les sérologies ne deviennent positives.

>>> Tuberculose

La tuberculose (TB) est une cause majeure de morbidité, atteignant un tiers de la population mondiale. La prévalence d'uvéite tuberculeuse est estimée entre 1-50 % parmi les patients atteints de TB pulmonaire. Les uvéites présumées liées à la TB représentent 5 % des étiologies des uvéites. La TB oculaire est liée soit à l'invasion directe après une dissémination hématogène du bacille *Mycobacterium tuberculosis*, soit à une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV aux antigènes de la TB, alors que l'inoculum bactérien local reste très faible [7]. Comme pour les autres TB extra-pulmonaires, une atteinte pulmonaire est souvent absente dans la TB oculaire.

La TB oculaire se présente le plus souvent sous forme d'uvéites dont tous les types sont possibles, uni ou bilatéral. Classiquement, l'uvéite antérieure est granulomateuse, volontiers synéchiante, avec des précipités rétrocornéens (PRC) granulomateux en graisse de mouton et des nodules iriens de Busacca ou Koeppe. La dissémination hématogène, liée à une TB généralisée, se manifeste par une atteinte choroïdienne, avec des granulomes choroïdiens ou tubercules disséminés proches du pôle postérieur (***fig. 2***). La TB peut entraîner des atteintes choroïdiennes de type choroïdite serpigineuse (***fig. 3***) ou choroïdite multifocale [8].

La TB doit être évoquée devant toute inflammation intraoculaire granulomateuse ou non, d'évolution chronique ou aiguë récidivante, surtout si corticodépendante ou corticorésistante. Une classification de la TB intra-oculaire (IOTB) est proposée suivant les degrés de certitude diagnostique : IOTB confirmée, IOTB probable et IOTB possible [9]. Cette classification est basée sur les signes cliniques suggestifs d'une IOTB, sur les examens complémentaires et si possible sur l'identification de *M. tuberculosis*.

En pratique courante, le diagnostic de TB repose sur un faisceau d'arguments avec la recherche d'un contage, la réalisation d'un test IDR (intradermoréaction à la tuberculine), un Quantiferon, la recherche d'une atteinte pulmonaire par un scanner thoracique et la réponse à 4-6 semaines après un traitement. Le diagnostic définitif nécessite d'isoler *M. tuberculosis* en culture soit sur des prélèvements oculaires, ce qui n'est pas réalisable la plupart du temps, soit sur des prélèvements pulmonaires. L'analyse anatomopathologique recherche un granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec une nécrose caséeuse centrale.

Fig. 2 : Rétinophotographie de l'œil gauche montrant un tubercule choroïdien actif dans une tuberculose miliaire (image d'Annamalai *et al.* [10]).

2. Infection parasitaire

>>> Toxoplasmose oculaire

La toxoplasmose oculaire est liée au parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*. Le parasite infecte 13-50 % de la population mondiale [11]. Elle se manifeste par une uvéite postérieure ou une panuvéite granulomateuse hypertone avec un foyer de rétinite localisé. La lésion caractéristique est un foyer de nécrose rétinienne blanc-gris localisé à proximité d'une cicatrice pigmentée choriorétinienne, avec une hyalite importante. Le foyer est visible comme "un phare dans le brouillard" (***fig. 4***). Les présentations atypiques sont les vascularites rétiniennes, la neurorétinite, la hyalite ou la papillite [12].

Le diagnostic est essentiellement clinique. La sérologie a une faible spécificité car la prévalence des anticorps est élevée en France, mais a une sensibilité de 100 %. L'étude des taux d'IgM et

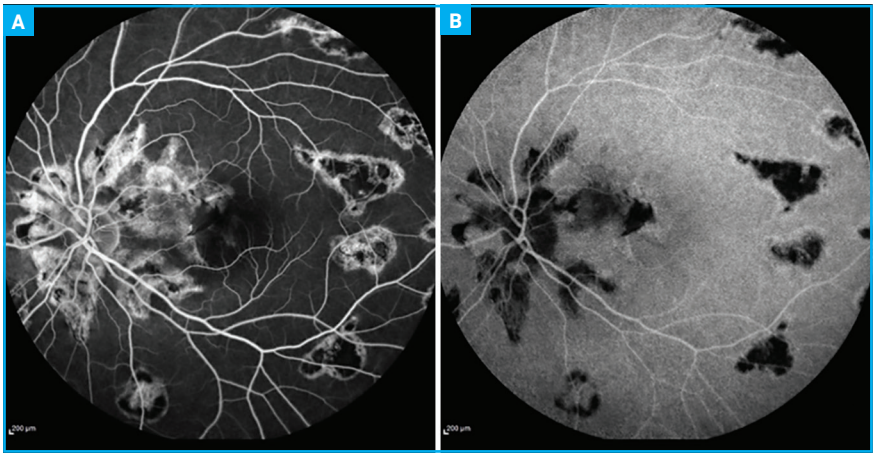

Fig. 3 : Angiographie rétinienne à la fluorescéine (**A**) et ICG (**B**) d'une choroïdite pseudo-serpigineuse liée à la tuberculose.

Revues générales

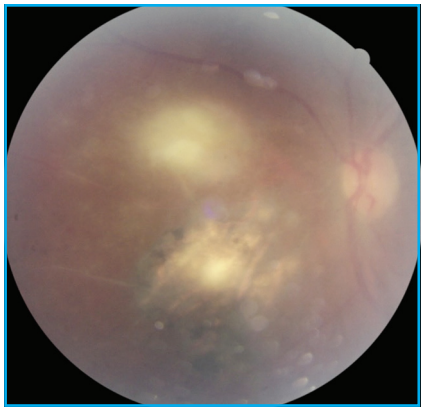

Fig. 4 : Panuvéite granulomateuse de l'œil gauche avec hyalite et présence au fond œil en supéronasal de la papille d'un foyer actif de toxoplasmose, situé au-dessus d'un ancien foyer pigmenté cicatriciel de toxoplasmose.

d'IgG dans le sang permet d'apprécier le caractère respectivement récent ou ancien de l'infection. La PCA apporte la preuve diagnostique de la toxoplasmose oculaire et est utile pour les rétinochoroïdites atypiques. La PCA recherche une synthèse intraoculaire des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* par le calcul du coefficient de Desmonts (infection prouvée si rapport > 3), utile chez les patients immunocompétents. Le coefficient de Desmonts est l'examen de référence avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100 %. L'amplification de l'ADN du parasite par PCR est réalisable sur la PCA. La PCR est plus sensible chez les patients immunodéprimés [13].

>>> Toxocarose

La toxocarose oculaire est liée à *Toxocara canis* ou moins fréquemment à *Toxocara catis*. La transmission humaine arrive après l'ingestion d'œufs ou de larves. Ces larves migrent à travers les parois intestinales, ont une dissémination hématogène, atteignent divers organes comme l'œil et induisent une réaction inflammatoire. La toxocarose oculaire est une cause importante de baisse visuelle chez l'enfant.

La toxocarose est typiquement unilatérale avec un granulome focal du pôle postérieur ou de la périphérie (***fig. 5***), avec une masse inflammatoire blanche sous- ou intrarétinienne et un degré variable de hyalite secondaire. Les granulomes peuvent être connectés avec la papille ou le pôle postérieur par une prolifération vitréo-rétinienne avec risque de décollement de rétine tractionnel. Les granulomes de la toxocarose migrent, de façon continue ou discontinue. Le diagnostic sérologique a une sensitivité de 32-78 %. L'ADN de *Toxocara* peut aussi être recherché dans l'humeur aqueuse et le vitré.

3. Uvéites virales

>>> Uvéites antérieures virales

Les virus sont responsables de plus de 10 % des uvéites antérieures [14]. Les uvéites herpétiques sont représentées par les virus de la famille de l'herpès : herpès simplex virus (HSV 1 et HSV 2), virus de la varicelle et du zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Les uvéites herpétiques regroupent des uvéites antérieures, des sclérites, des rétinites nécrosantes. Les uvéites antérieures herpétiques sont classiquement unilatérales, granulomateuses, avec une atrophie irienne diffuse ou sectorielle, peu ou pas de synéchies (***fig. 6***). Une hypertonie importante est présente, due à une trabéculite. Une kératite associée oriente fortement vers une origine herpétique mais peut être absente. L'uvéite à VZV survient habituellement dans les 10 jours après un zona et peut devenir chronique. La présence d'un zona touchant l'aile du nez (signe de Hutchinson) doit systématiquement faire rechercher une atteinte oculaire associée car le zona atteint le territoire du V1. Le syndrome de Posner-Schlossman est une uvéite antérieure avec des PRC numulaires centraux, une inflammation modérée et des accès d'hypertonie importante récidivante (50-60 mmHg) due au CMV.

Le diagnostic est clinique. La PCA permet d'avoir le diagnostic formel en recherchant l'ADN viral par PCR (positive dans 80-95 % dans les rétinites alors que seulement dans 30 % des cas d'uvéite antérieure herpétique) ou en recherchant une production oculaire d'anticorps spécifiques avec mesure du CCI. La séroprévalence virale est

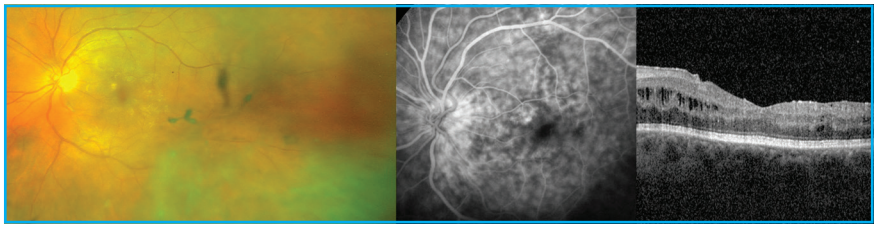

Fig. 5 : Uvéite intermédiaire unilatérale de l'œil gauche corticorésistante, compliquée d'œdème maculaire et papillaire, avec présence de condensations vitréennes centrales et périphériques. La PCA a confirmé le diagnostic de toxocarose oculaire.

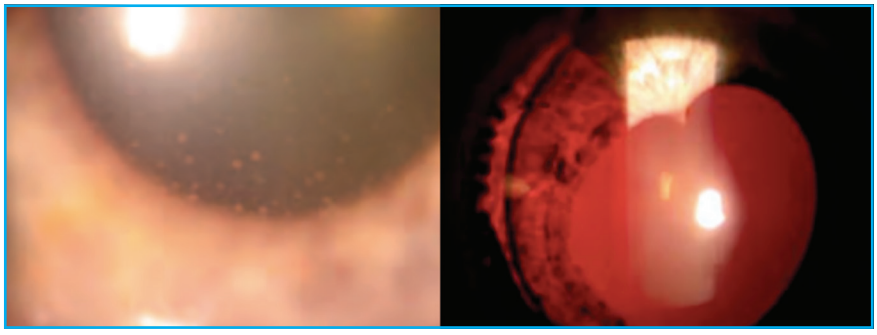

Fig. 6 : Uvéite antérieure granulomateuse herpétique avec atrophie du stroma irien.

présente dans la population jusqu'à 80 % pour HSV et 90 % pour VZV, la sérologie n'est donc utile que pour éliminer le diagnostic si elle est négative.

L'uvéite de Fuchs est une uvéite antérieure unilatérale, avec des PRC granulomateux blancs stellaires dispersés sur toute la cornée, des nodules de Koeppe ou Busacca et une hypertonie fréquente avec un risque de glaucome [15] (***fig. 7***). L'atrophie diffuse du stroma irien entraîne une hétérochromie irienne sur l'œil atteint. Il peut y avoir une hyalite mais jamais d'œdème maculaire ni de synéchie. L'uvéite de Fuchs ne répond pas aux corticoïdes. Le diagnostic est clinique et sa confirmation repose sur la PCA, qui recherche le génome viral CMV et rubéole par PCR et mesure du CCI.

>>> Rétinite nécrosante

Les rétinites virales regroupent différentes présentations suivant le statut immunitaire du patient : la nécrose rétinienne aiguë (ARN), la nécrose rétinienne progressive externe (PORN), la rétinite à CMV et des rétinopathies non nécrosantes. Les rétinites nécrosantes sont dues aux virus de l'herpès (VZV, HSV 1-2) et plus rarement CMV ou virus Epstein-Barr (EBV). L'ARN atteint généralement des patients immunocompétents alors que le PORN et la rétinite à CMV atteignent des patients immunodéprimés.

La triade classique est une hyalite modérée à sévère, des zones de nécroses rétiniennes jaunâtres destructives multifocales, associées à des vascularites occlusives. La nécrose progresse de façon confluente, de manière fulgurante en l'absence de traitement. L'extension de la nécrose démarre en périphérie et évolue de manière centripète dans l'ARN, et démarre au pôle postérieur et évolue de façon centrifuge dans le PORN. L'ARN est unilatérale dans 65 % des cas et se bilatéralise dans 30 % des cas en 1-6 semaines [16] (***fig. 8***). Les rétinites nécrosantes ont un pronostic péjoratif en cas de retard ou d'absence de traitement, avec un risque de cécité et de décollement de rétine rhegmatogène. En cas de rétinite nécrosante, surtout si bilatérale, une méningite herpétique doit être éliminée.

Les critères de l'ARN ont été définis par Takase *et al.* [18] et se basent sur la clinique, l'évolution et la confirmation virologique par PCA (mesure par PCR ou CCI). La PCA permet aussi d'éliminer les diagnostics différentiels comme la toxoplasmose extensive.

>>> Virus émergents

Certains virus émergents, tels que la dengue, le chikungunya ou le Zika, entraînent des uvéites. Ce sont des infections des régions tropicales, mais qui sont en expansion dans le monde avec un risque de morbi-mortalité. Ces virus nécessitent un interrogatoire minutieux

POINTS **FORTS**

- Devant une uvéite unilatérale, corticorésistante ou corticodépendante : évoquer une uvéite infectieuse.
- La PCA est indispensable pour affirmer le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels.
- Une kérato-uvéite et une atrophie irienne doivent faire évoquer une uvéite herpétique.
- Une panuvéite unilatérale doit faire éliminer en priorité une uvéite herpétique ou toxoplasmique.
- La syphilis est à rechercher par une sérologie de façon systématique devant toute uvéite.

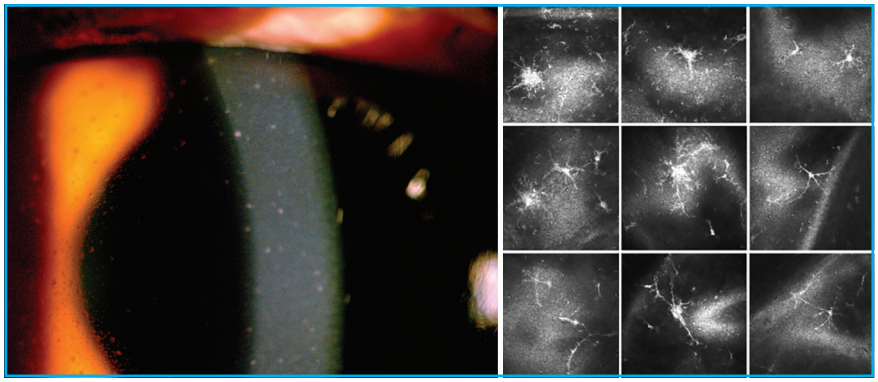

Fig. 7 : Uvéite de Fuchs avec présence des précipités rétrocornéens spiculés sur toute la hauteur de la cornée. **À gauche**, image de lampe à fente. **À droite**, images de microscopie confocale *in vivo* de Labbé *et al.* [17].

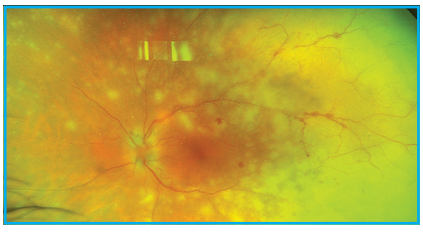

Fig. 8 : Rétinite nécrosante (ARN) très sévère de l'œil gauche liée au virus de la varicelle (VZV) chez un patient de 50 ans immunocompétent, avec de multiples foyers confluents de nécroses rétiniennes. L'œil controlatéral est normal.

Revues générales

Dengue	– Hémorragie sous-conjonctivale – Uvéite antérieure ou intermédiaire ou panuvéite – Maculopathie : œdème maculaire, fovéolite – Occlusion vasculaire rétinienne – Choroïdite multifocale – Rétinite, choriorétinite, neurorétinite
Chikungunya	– Conjonctivite, kératite, épisclérite – Uvéite antérieure – Rétinite, choriorétinite, neurorétinite – Décollement de rétine exsudatif
Virus West-Nile	– Choroïdite, choriorétinite, hyalite – Neuropathie optique
Fièvre de la vallée du Rift	– Rétinite maculaire ou paramaculaire – Hémorragie rétinienne – Hyalite – Œdème papillaire

Tableau II : Manifestations cliniques d'entités infectieuses émergentes peu fréquentes.

pour les évoquer. Leurs manifestations sont décrites dans le ***tableau II*** [4].

Conclusion

Les uvéites infectieuses se révèlent par de multiples manifestations. Elles peuvent être classées soit suivant la localisation primaire de l'infection, soit par le pathogène infectieux. Tout bilan étiologique d'uvéite doit éliminer une infection, surtout en cas d'uvéite unilatérale et corticodépendante, ou de foyer actif rétinien. Le recours à la PCA voire à la vitrectomie diagnostique est primordial pour affirmer rapidement le diagnostic et suivre l'évolution de l'uvéite.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thorne JE, Suhler E, Skup M *et al.* Prevalence of noninfectious uveitis in the United States: a claims-based analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:1237-1245.
2. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*, 2007;55:173-183.
3. Deschenes J, Murray PI, Rao NA *et al.*; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2008;16:1-2.
4. Majumder PD, Ghosh A, Biswas J. Infectious uveitis: An enigma. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2017;24:2-10.
5. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H; Centers for Disease control and Prevention. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014;63:402-406.
6. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 2015;61:S759-S762.
7. Garip A, Diedrichs-Möhring M, Thurau SR *et al.* Uveitis in a patient treated with Bacille-Calmette-Guérin: possible antigenic mimicry of mycobacterial and retinal antigens. *Ophthalmology*, 2009;116:2457-2462. e1-2.
8. Dutta Majumder P, Biswas J, Gupta A. Enigma of serpiginous choroiditis. *Indian J Ophthalmol*, 2019;67:325-333.
9. Gupta A, Sharma A, Bansal R *et al.* Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23:7-13.
10. Annamalai R, Biswas J. Bilateral choroidal tuberculoma in miliary tuberculosis - report of a case. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2015;5:4.
11. Petersen E, Kijlstra A, Stanford M. Epidemiology of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2012;20:68-75.
12. Park YH, Nam HW. Clinical features and treatment of ocular toxoplasmosis. *Korean J Parasitol*, 2013;51:393-399.
13. Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F *et al.* Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2008;46:1965-1967.
14. Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 2000;40:85-109.
15. Touhami S, Vanier A, Rosati A *et al.* Predictive factors of intraocular pressure level évolution over time and glaucoma severity in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:2399-2405.
16. Wong RW, Jumper JM, McDonald HR *et al.* Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Postgrad Med J*, 2013;89:478-485.
17. Labbé A, Dupas B, Offret H *et al.* Evaluation of keratic precipitates and corneal endothelium in Fuchs' heterochromic cyclitis by in vivo confocal microscopy. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:673-677.
18. Takase H, Okada AA, Goto H *et al.* Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol*, 2015;59:14-20.

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