

Vascularites rétinienne

RÉSUMÉ : Manifestations relativement fréquentes au cours des uvéites intermédiaires, postérieures et totales, les vascularites rétinienne (VR) se définissent comme une atteinte inflammatoire des vaisseaux rétiniens. Le diagnostic repose sur l'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine, notamment en imagerie grand champ. Des maladies systémiques peuvent être associées aux VR, les plus fréquentes étant la maladie de Behçet, la sarcoïdose ou la sclérose en plaques qui se caractérisent par des atteintes plutôt veineuses, et le lupus érythémateux ou les artérites systémiques qui sont associés à une VR plutôt artérielle ou mixte sans hyalite. Les autres causes sont infectieuses, tumorales, génétiques et iatrogènes, notamment après injection d'anti-VEGF de nouvelle génération. Le bilan est orienté par les examens oculaires et extra-oculaires.

Les conséquences de l'ischémie rétinienne pour le pronostic visuel peuvent être graves en cas d'atteinte maculaire ou de néovascularisation. Le traitement, orienté selon la pathologie causale et la sévérité de l'atteinte oculaire, repose notamment sur la corticothérapie générale, les immunosuppresseurs, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes locaux et la chirurgie.

→ T. SALES DE GAUZY, A. TOUTÉE,
S. TOUHAMI, B. BODAGHI

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié Salpêtrière,
PARIS.

Les vascularites rétinienne se définissent comme une atteinte inflammatoire des vaisseaux rétiniens. Carl Herborn a adapté la classification des vascularites de Chapel Hill de 1992 à la pratique ophtalmologique [1]. Ainsi, une **vascularite rétinienne primitive** concernera directement la paroi vasculaire, alors qu'une **vascularite rétinienne secondaire** correspondra à une projection inflammatoire d'un granulome actif localisé au niveau de la rétine ou de la choroïde sous-jacente. Par ailleurs, pour chacune des situations, il est important de différencier les atteintes purement oculaires des affections associées à une maladie inflammatoire systémique.

Les vascularites rétinienne sont des manifestations relativement fréquentes au cours des uvéites intermédiaires, postérieures et totales. On distingue :

- les phlébites ou périphlébites : inflammations intéressant les veines ;

- les artérites : inflammations des artères ;
- les capillarites : inflammations du lit capillaire.

■ Diagnostic

1. Sémiologie clinique

Plusieurs aspects cliniques peuvent être décrits au cours des vascularites.

L'**engainement vasculaire** est une des manifestations les plus précoces et est la plus caractéristique de la vascularite rétinienne. Elle apparaît sous forme d'aspect blanc jaunâtre des bords des vaisseaux, avec une constriction variable de la lumière vasculaire qui apparaît rouge. Les engainements sont le plus souvent périphériques et peuvent être segmentaires ou diffus. L'atteinte veineuse est fréquente et aspécifique, bien qu'un aspect en "taches de bougies" soit évocateur de sarcoïdose.

Les **modifications vasculaires du calibre** dues à l'engainement et la restriction partielle de la lumière vasculaire donnent

un aspect moniliforme "en chapelet" très typique des vascularites rétinienne [2].

Les **vaisseaux fantômes** dus à l'engainement total de la paroi vasculaire donnent un blanchiment du vaisseau avec un aspect déshabité. Ce phénomène indique une infiltration étendue de la paroi vasculaire par les cellules inflammatoires et une constriction majeure de la lumière.

L'**angéite givrée** est une forme particulière de vascularite touchant à la fois les artères et les veines, et donnant l'aspect de branches gelées d'un arbre. Cette manifestation se voit au cours des vascularites ischémiques sévères associées à une infiltration importante ou non du vitré par des cellules inflammatoires. On peut citer comme diagnostics différentiels les artérites de Kyrieleis et certaines occlusions de la veine centrale de la rétine.

2. Examens complémentaires

>>> Angiographie à la fluorescéine

C'est l'examen complémentaire le plus important pour confirmer le diagnostic de

vascularite. Elle permet parfois de mettre en évidence une atteinte plus étendue que celle observée à l'examen clinique. Toute altération de l'intégrité de la paroi vasculaire se manifeste par une imprégnation progressive (*staining*) puis une diffusion du colorant (*leakage*) dans les parois vasculaires (**fig. 1**). Les diffusions vasculaires peuvent être focales ou diffuses. L'angiographie reste essentielle pour mettre en évidence l'atteinte capillaire. Au cours des capillarites, on observe une diffusion importante à partir des capillaires, qui peut être associée à des zones d'ischémie ou de non-perfusion. L'angiographie permet également de montrer certaines complications, comme l'œdème maculaire cystoïde, la papillite ou les néovaisseaux qui peuvent être périphériques, échappant à l'examen du fond d'œil.

>>> Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Elle permet d'analyser au mieux une atteinte choroïdienne associée à la vascularite en complément de l'angiographie à la fluorescéine. La visualisation de granulomes hypofluorescents aux temps précoces en ICG, s'imprégnant progressivement et devenant isofluorescents, est en faveur de granulomes inflammatoires actifs. Les principales étiologies sont la chorioretinopathie de Birdshot et la sarcoidose.

>>> Tomographie rétinienne en cohérence optique (OCT)

En mesurant l'épaisseur rétinienne et choroïdienne, l'OCT permet de mettre en évidence les exsudations intrarétiniennes et un œdème maculaire.

>>> Examens grand champ

Les examens du fond d'œil en ultra-grand champ (UWF) en imagerie pseudo couleur et en angiographie (**fig. 1 et 2A**) permettent d'améliorer la détection des hémorragies, des engainements vasculaires, des néovascularisations et des zones de non-perfusion rétinienne [3].

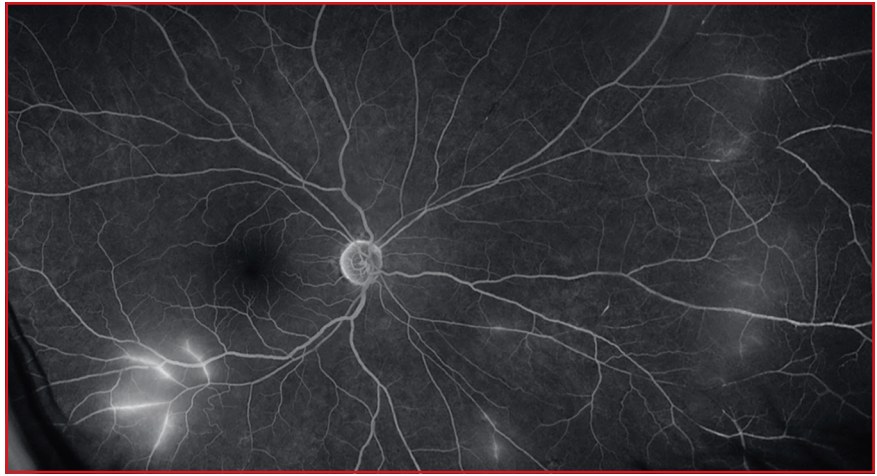


Fig. 1 : Angiographie à la fluorescéine en imagerie ultra-grand champ montrant des diffusions des parois vasculaires artérielles dans le cadre d'un syndrome de Susac.

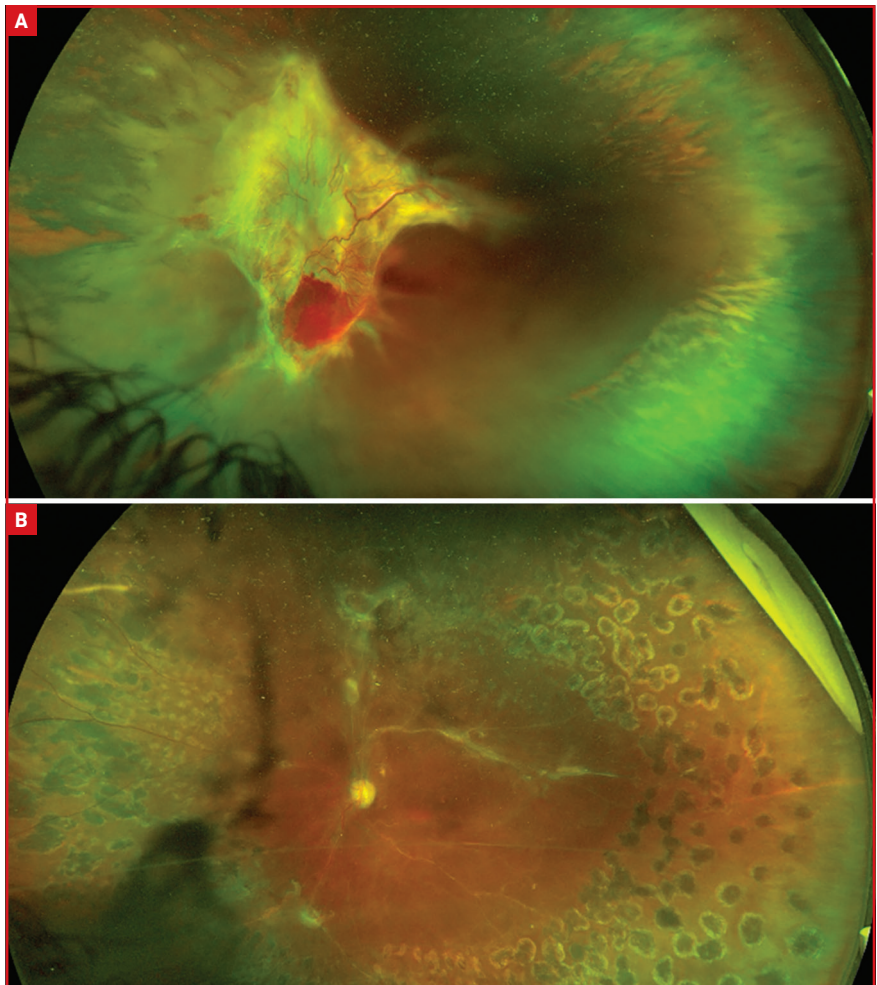


Fig. 2 : Vascularite mixte occlusive sévère dans le cadre d'une connectivite mixte (syndrome de Sharp) compliquée de décollement de rétine tractionnel. Aspect préopératoire (A) et postopératoire (B).

3. Étiologies

Les vascularites rétinienne s'intègrent dans le cadre des uvéites intermédiaires (atteinte périphérique et veineuse), postérieures (atteinte veineuse et/ou artérielle) et enfin totales. Les principales étiologies des vascularites se répartissent en cinq catégories, on peut les classer en fonction de l'atteinte artérielle et/ou veineuse (**tableaux I et II**).

Comme pour toute uvéite, l'enquête étiologique devant une vascularite rétinienne doit être complète, intégrant un interrogatoire exhaustif, un examen clinique minutieux et bilatéral, complétés par des avis spécialisés selon les signes d'orientation clinique. Ainsi, l'association de certains signes de l'examen ophtalmologique peut être très évocatrice de l'étiologie. De même, certains signes physiques peuvent guider le diagnostic. Concernant les signes ophtalmologiques, le vitré est souvent clair au cours des vascularites systémiques (lupus, granulomatose avec polyangéite, Takayasu..., **tableau III**).

Les étiologies principales des vascularites rétinienne veineuses sont la maladie de Behçet, la sarcoïdose et les infections oculaires. Lorsque les périphlébites sont associées à une uvéite intermédiaire, elles doivent faire rechercher en priorité une sclérose en plaques et une sarcoïdose. L'atteinte artérielle est évocatrice de certaines maladies et notamment les infections (herpès virus, toxoplasmose, syphilis, tuberculose), les maladies de système (maladie de Behçet, lupus, angéite nécrosante, syndrome de Susac (**fig. 1**) ou le syndrome d'IRVAN (*idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms and neuroretinitis*). L'association à un foyer rétinien oriente vers une rétinite à herpès virus, une toxoplasmose associée à des cicatrices pigmentées anciennes ou une maladie de Behçet volontiers associée à des hémorragies. Une angéite givrée devra faire rechercher en priorité les infections oculaires graves (cytomégalovirus, VIH, herpès virus),

Maladies systémiques inflammatoires

Maladie de Behçet
Sarcoïdose
Sclérose en plaques
Connectivite (lupus érythémateux disséminé)
Maladie de Crohn

Maladies infectieuses

Virales : HSV, VZV, CMV (associée aux rétinites nécrosantes), EBV, HHV6-7-8, HTLV-1
Bactériennes : syphilis, Lyme, tuberculose, bartonellose, rickettsies, Whipple, leptospirose, brucellose
Parasitaires : toxoplasmose, toxocarose
Mycotique : candidose

Maladies oculaires

Choriorétinopathie de type Birdshot
Ophtalmie sympathique
Pars planite
Maladie d'Eales

Iatrogènes

Anti-VEGF de nouvelle génération
Immunothérapies anti-cancéreuses (*Anti-Programmed Death-Ligand 1*)

Maladies génétiques

Vasculopathie rétinienne avec leucodystrophie cérébrale (mutations de la protéine TREX1)
Vitrorétinopathie inflammatoire néovasculaire autosomique dominante (mutations du gène de la calpaïne 5)
Mutations de la protéine TNFAIP3

Pseudo-uvéites tumorales

Lymphome vitéo-rétinien
Métastases
Leucémie aiguë

Idiopathiques

Tableau I : Principales étiologies des vascularites rétinienne veineuses.

Maladies infectieuses

Herpès virus
Maladie de Lyme
Tuberculose

Maladies systémiques inflammatoires

Maladie de Behçet
Connectivite (lupus, sclérodermie)
Angéites nécrosantes (panartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite)
Angéites systémiques (maladie de Takayasu, syndrome de Susac (**fig. 1**))

Maladies oculaires

Artérites ectasiantes (syndrome d'IRVAN)

Iatrogènes

Anti-VEGF de nouvelle génération
Immunothérapies anti-cancéreuses (*Anti-Programmed Death Ligand 1*)

Tableau II : Principales étiologies des artérites rétinienne.

POINTS FORTS

- Le diagnostic des vascularites rétinienne, définies comme une atteinte inflammatoire des vaisseaux rétinien, repose sur l'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluoresceïne.
- Toute vascularite rétinienne impose une enquête étiologique orientée par les examens oculaires et extra-oculaires. Il est important de séparer, d'une part, les vascularites artérielles des vascularites veineuses et, d'autre part, les vascularites à vitré clair plus souvent secondaires à une artérite systémique de celles associées à une inflammation du vitré.
- Les vascularites rétinienne peuvent se compliquer d'ischémie rétinienne aux conséquences potentiellement graves sur le pronostic visuel en cas d'atteinte maculaire ou de néovascularisation.
- Le traitement, orienté selon la pathologie causale et la sévérité de l'atteinte oculaire, repose notamment sur la corticothérapie générale, les immunosuppresseurs, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes locaux et la chirurgie.
- Les vascularites rétinienne après traitement anti-VEGF de nouvelle génération sont associées à un risque de baisse de vision et nécessitent un diagnostic précoce basé sur la surveillance rapprochée, afin de mettre en place un traitement anti-inflammatoire adapté.

Troubles du vitré	Vitré clair
Sarcoïdose Maladie de Behçet Sclérose en plaques Tuberculose Syphilis	Lupus érythémateux disséminé Panartérite noueuse Maladie de Takayasu Maladie de Crohn Polymyosite Polyangéite avec granulomatose Churg-Strauss Polychondrite

Tableau III : Principales étiologie des vascularites rétinienne selon l'aspect du vitré.

les hémopathies et le lupus érythémateux disséminé. Les capillarites diffuses sont non spécifiques, elles peuvent être observées au cours de plusieurs pathologies comme la maladie de Behçet et la chorioretinopathie de Birdshot.

4. Bilan complémentaire

Le bilan minimal devant toute uvéite comprend une numération formule san-

guine, un bilan rénal et hépatique, un bilan phosphocalcique avec une enzyme de conversion de l'angiotensine, un test immunologique de la tuberculose (Quantiferon, intradermoréaction à la tuberculine), une sérologie de la syphilis et une imagerie thoracique. Au-delà de ce bilan, la réalisation d'examens complémentaires non orientés n'est pas recommandée pour le bilan étiologique des uvéites en raison de leur très faible

rentabilité dans cette situation [4]. Ainsi, l'examen clinique orientera la poursuite des investigations. Par exemple, une uvéite intermédiaire indiquera la réalisation d'une IRM cérébrale à la recherche d'une sclérose en plaques. L'association d'une vascularite veineuse à des lésions choroïdiennes multiples indiquera un typage HLA-A29 pour la recherche de la chorioretinopathie de Birdshot [5].

■ Complications

1. Ischémie maculaire

Elle se voit principalement au cours de la maladie de Behçet et des rétinites herpétiques. L'angiographie (ou l'OCT-angiographie) [3] est primordiale pour le diagnostic, en montrant une rupture de la maille capillaire anastomotique et un élargissement de la zone avasculaire centrale. Elle constitue un élément de mauvais pronostic visuel.

2. Œdème maculaire

Il est fréquent au cours de la chorioretinopathie de type Birdshot, de la sarcoïdose, des pars planites et de certaines uvéites infectieuses. L'œdème maculaire est souvent associé à une baisse de l'acuité visuelle.

3. Papillite

Elle peut être retrouvée au cours des uvéites totales, postérieures ou intermédiaires. Elle est le plus souvent bénigne sans séquelles visuelles, sauf dans les neuropathies herpétiques qui peuvent être rapidement cécitantes ou lorsqu'il y a un foyer de toxoplasmose adjacent à la papille, donnant une choroïdite de Jensen.

4. Néovascularisation

Il est important de distinguer deux types de néovascularisation au cours des vascularites :

- les néovaisseaux inflammatoires non liés à une ischémie capillaire : ils relèvent du traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur de la pathologie causale ;
- les néovaisseaux secondaires aux vascularites occlusives ischémiques : ils doivent être traités en réalisant une photocoagulation au laser des zones d'ischémie rétinienne associée au traitement médical.

Ces néovaisseaux peuvent se compliquer d'hémorragies intravitréennes ou de décollements de rétine tractionnels, nécessitant une prise en charge chirurgicale (fig. 2).

■ Traitement

Le traitement sera orienté en fonction de la pathologie causale. Dans les pathologies infectieuses, un traitement spécifique sera prescrit, auquel une corticothérapie générale peut être associée après 48 heures.

1. La corticothérapie

C'est le traitement de choix au cours des vascularites rétinienne. Elle sera débutée le plus souvent par bolus de méthylprednisolone 0,5-1 g/j pendant 3 jours, suivie par une corticothérapie orale (prednisone à la dose de 1 mg/kg/j pendant 2 à 4 semaines avec une décroissance dépendant de la réponse). En cas de corticodépendance, une association à un traitement immunosuppresseur sera proposée en raison des risques de complications à long terme de la corticothérapie. L'utilisation de la corticothérapie locale intraoculaire est surtout intéressante dans les formes unilatérales ou asymétriques d'uvéïte non infectieuse ou prédominance postérieure sans manifestation systémique associée ou chez les patients bénéficiant déjà d'un traitement systémique lourd mais qui s'est révélé insuffisant. La prudence reste de mise en ce qui concerne la surveillance des complications comme le glaucome et la cataracte.

2. Les immunosuppresseurs

Ils jouent un rôle important, notamment d'épargne cortisonique. L'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le méthotrexate sont les molécules conventionnelles de première intention. Une réponse insatisfaisante à 3 mois ou au-delà doit faire rechercher un problème de compliance et/ou réévaluer le diagnostic étiologique. En cas d'échec ou dans certaines formes graves comme la maladie de Behçet, les anti-TNF alpha et l'interféron alpha peuvent être proposés. Le recours à la ciclosporine est devenu très rare.

Toutes ces molécules doivent être maniées avec précaution et en étroite collaboration avec le médecin interniste.

3. Les anti-VEGF

Ces molécules peuvent réduire de façon rapide la néovascularisation rétinienne et éviter des complications irréversibles aux patients. Dans quelques cas cependant, les anti-VEGF peuvent favoriser une diminution de la perfusion rétinienne et aggraver l'ischémie [6].

4. La photocoagulation rétinienne au laser argon

Il s'agit d'une part importante de la stratégie thérapeutique. Les formes ischémiques nécessitent une destruction des zones non perfusées au laser si l'on veut éviter la néovascularisation et ses complications comme l'hémorragie intravitréenne. Ce traitement est obligatoirement associé aux anti-inflammatoires et, le cas échéant, aux immunosuppresseurs. Des auteurs ont suggéré que la photocoagulation au laser peut ne pas être nécessaire lorsque la zone de non-perfusion périphérique est limitée à un quadrant ou moins [3].

5. La chirurgie

Elle peut s'avérer nécessaire en cas d'hémorragie intravitréenne importante ou

de décollement de rétine tractionnel (fig. 2). Il faut alors pratiquer une vitrectomie, encadrée par l'injection d'anti-VEGF en cas de néovascularisation causale, associée à une photocoagulation par endolaser avec, le cas échéant, la mise en place d'un tamponnement interne.

Cas particuliers des vascularites après injection d'anti-VEGF de nouvelle génération

L'inflammation intraoculaire (IIO) secondaire à une injection d'anti-VEGF décrite pour le bevacizumab, l'affibercept et le ranibizumab se complique exceptionnellement de vascularites rétinienne [7]. Cependant, les nouveaux anti-VEGF semblent être associés à un risque plus important d'IIO. Ainsi, malgré une optimisation de la formulation, le taux d'IIO s'est élevé à 9 % durant les 6 mois avec l'abicipar pegol, aboutissant au retrait des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et au Japon par le laboratoire durant l'été 2020 [8]. Une revue *post-hoc* des études de HAWK et HARRIER montre que, parmi les 1 088 patients traités par brolocizumab, l'incidence de l'IIO était de 4,6 % (3,3 % associés à des vascularites et 2,1 % associés à des vascularites occlusives) contre 1,1 % chez les 729 patients traités par affibercept [9]. Les facteurs de risque sont les antécédents d'IIO et d'occlusion rétinienne.

Au vu de l'efficacité anatomique meilleure du brolocizumab, avec une durabilité prolongée, du risque faible d'effets indésirables potentiellement graves, d'un rapport bénéfices/risques favorable selon l'Agence européenne du médicament, la Société Française d'Ophtalmologie est en faveur de positionner le brolocizumab en deuxième intention chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sans antécédent d'IIO et/ou de vascularite rétinienne.

Après une injection intravitréenne d'anti-VEGF, Baumas *et al.* [10] recommandent une surveillance mensuelle lors du premier semestre (3/4 des cas d'IIO survenant dans cette période), avec recherche d'une IIO par un examen ophtalmologique complet comprenant un OCT et un examen du fond d'œil incluant la périphérie rétinienne. Une angiographie à la fluorescéine est recommandée au moindre doute de vascularite et sera complétée par une angiographie au vert d'indocyanine en cas de vascularite occlusive. L'information du patient pour détecter au plus tôt des signes cliniques évocateurs d'inflammation (rougeur, douleur, vision trouble, baisse de vision, myodésopsies, photophobie) persistants plus de 24 heures sera également indispensable. En cas d'IIO, la réponse thérapeutique est la corticothérapie topique associée à une corticothérapie intravitréenne et/ou systémique.

BIBLIOGRAPHIE

- HERBERT CP, CIMINO L, EL ASRAR AMA. Ocular vasculitis: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Rheumatol*, 2005;17:25-33.
- ERRERA MH, LAGUARRIGUE M, ROSSANT F *et al.* High-resolution imaging of retinal vasculitis by flood illumination adaptive optics ophthalmoscopy: a follow-up study. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;28:1171-1180.
- CUNNINGHAM ET, ZIERHUT M. Retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020;28:1159-1162.
- DE PARISOT A, KODJIKIAN L, ERRERA MH *et al.* Randomized controlled trial evaluating a standardized strategy for uveitis etiologic diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol*, 2017;178:176-185.
- SÈVE P, BODAGHI B, TRAD S *et al.* Prise en charge diagnostique des uvéites: recommandations d'un groupe d'experts. *Rev Med Int*, 2018;39:676-686.
- ANDROUDI S, DASTIRIDOU A, SYMEONIDIS C *et al.* Retinal vasculitis in rheumatic diseases: an unseen burden. *Clin Rheumatol*, 2013;32:7-13.
- KELLY SP, BARUA A. A review of safety incidents in England and Wales for vascular endothelial growth factor inhibitor medications. *Eye*, 2011;25:710-716.
- KUNIMOTO D, YOON YH, WYKOFF CC *et al.* Efficacy and safety of Abicipar in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:1331-1344.
- MONÉS J, SRIVASTAVA SK, JAFFE GJ *et al.* Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post-hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*, 2020;S0161642020310757.
- BAUMAL CR, BODAGHI B, SINGER M *et al.* Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and/or vascular occlusion after brolocizumab treatment. *Ophthalmol Retina*, 2020;S2468653020304000.



**T. SALES DE GAUZY,
A. TOUTÉE, S. TOUHAMI,
B. BODAGHI**

Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pitié Salpêtrière,
PARIS.

T. Sales de Gauzy et A. Toutée ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. S. Touhami a déclaré les liens d'intérêts suivants: Bayer et Allergan AbbVie (*travel grants, board meetings*); B. Bodaghi les liens d'intérêts suivants: consultant pour AbbVie, Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis et Théa.