

Revue générale

Les uvéites iatrogènes

RÉSUMÉ : De nombreux médicaments, y compris certains utilisés en pratique courante en ophtalmologie, peuvent entraîner des inflammations oculaires. Toutes les galéniques sont concernées : en collyre, en injection intravitréenne, par voie orale intraveineuse ou sous-cutanée. Une petite uvéite antérieure iatrogène peut se résoudre avec le simple arrêt du traitement causal. Les formes d'uvéites plus sévères peuvent nécessiter un complément adjuvant de traitement par corticoïdes. Il faut toujours prendre en compte la balance bénéfico-risque avant d'envisager un arrêt du traitement, surtout en cas de traitement anticancéreux.



A. TOUTÉE
Département d'Ophtalmologie,
La Pitié Salpêtrière (AP-HP), PARIS.

Devant une uvéite, un bilan étiologique est nécessaire pour rechercher une maladie auto-immune ou une infection, mais il ne faut pas oublier les causes iatrogènes entraînant un risque de retard diagnostique et impliquant une modification de stratégie thérapeutique. Certains médicaments topiques, intraoculaires, systémiques, ou certains vaccins peuvent induire des inflammations, des sclérites et plus rarement des inflammations orbitaires. Les uvéites iatrogènes sont rares, avec une prévalence de 0,5 %. L'algorithme de Naranjo permet d'établir un risque d'imputabilité entre le traitement et ses effets secondaires.

Mécanismes impliqués

Les uvéites iatrogènes sont liées à une toxicité directe par rupture de la barrière hématorétinienne (surtout avec des traitements locaux), ou à des mécanismes indirects : dépôt de complexe immun dans le tissu uvéal (biphosphonate), mimétisme immun, réaction immunitaire aux antigènes libérés lors de la mort de micro-organismes induite par un antibiotique (Rifabutine), inflammation induite par les inhibiteurs de *checkpoint* [1].

Imputabilité

L'algorithme de Naranjo est un score de probabilité en dix questions. Il détermine si un effet secondaire est imputable à un médicament. Les items comprennent en particulier le type d'effet secondaire et sa description, la chronologie de l'événement, la réaction après l'exposition et l'amélioration à l'arrêt du traitement, la réaction à la réadministration, la recherche d'un effet dose-dépendant, et l'exclusion des diagnostics différentiels. Suivant le score obtenu sur treize points, l'association est certaine (9-13), probable (5-8), possible (1-4) ou douteuse (0).

Sur la base de ce score, les médicaments associés de façon certaine avec une uvéite sont les collyres brimonidine et analogues des prostaglandines et méti-pranolol, biphosphonates, cidofovir, anti-TNF α , anti-VEGF, inhibiteurs de *checkpoint* (BRAF, MEK), rifabutine, sulfonamides, vaccination BCG. Les vaccins ayant une association probable avec les uvéites sont les vaccins anti grippe, MMR ou hépatite B. Une association est possible pour les vaccins contre la varicelle, les papillomavirus humains et la fièvre jaune et pour les herbes de la médecine traditionnelle chinoise.

I Revues générales

1. Collyres

>>> Métipranolol

Le métipranolol peut donner des uvéites antérieures (non) granulomateuses uni ou bilatérales avec une élévation paradoxale de la pression oculaire.

>>> Brimonidine

Rarement, des uvéites antérieures granulomateuses, parfois synéchiantes, avec hypertonie oculaire sont reportées dans les 11-15 mois (7 jours à 5 ans) après le début du traitement, et souvent associées à une conjonctivite folliculaire réactionnelle (50 %) ou blépharite. En cas d'instillation dans les deux yeux, il peut y avoir un délai de plus d'un an entre le début d'uvéite dans chaque œil. L'arrêt de la brimonidine permet une résolution rapide et complète de l'uvéite, généralement sans utilisation de collyres de corticoïdes (58 %) [2].

>>> Analogue des prostaglandines

Une uvéite antérieure ou un œdème maculaire cystoïde (OMC) peut survenir chez respectivement 6 % et 2 % des patients sous PG. Des facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde ont été proposés dans cette étude : OMC, uvéite, rupture capsulaire, implant cristallinien de segment antérieur. L'arrêt des PG permet une résolution de l'OMC.

>>> Pilocarpine

Une inflammation modérée en chambre antérieure et des synéchies postérieures sont possibles, et rarement une uvéite granulomateuse.

2. Traitement intraoculaire

>>> Triamcinolone intravitréenne

La triamcinolone est un corticostéroïde cristallisé à longue durée d'action, utilisé couramment pour traiter l'uvéite non infectieuse et l'œdème maculaire. Après

administration intravitréenne, il est rapporté 0,5 à 9,7 % d'inflammation stérile surnommée "endophtalmie stérile" dans les 1-7 jours après l'injection. Les cristaux de triamcinolone peuvent migrer du vitré vers la chambre antérieure et former un "pseudo-hypopion". Néanmoins, il est toujours important de bien différencier les cristaux d'une possible infection oculaire favorisée par l'immunodépression locale intraoculaire induite par le médicament. Des réactivations ou des propagations d'infections opportunistes intraoculaires sont possibles. On ne sait pas si les réactions sont induites par le médicament, l'agent de conservation ou un contaminant. Les réactions sont relativement rares avec les formulations du médicament sans conservateur.

>>> Anti-VEGF

Les anti-VEGF tels que le ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) et le bevacizumab (Avastin) sont largement utilisés dans les pathologies rétinienne telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique, etc. L'incidence de l'uvéite sous ranibizumab était de 1,3 % et 0,7 % respectivement dans les essais de référence (Marina et Anchor). L'endophtalmie stérile est une complication redoutée et rare après l'administration intravitréenne d'un médicament anti-VEGF. Elle se caractérise par une inflammation importante de la chambre antérieure et/ou du vitré en l'absence d'infection. Bien qu'elle soit principalement rapportée avec le bevacizumab, elle reste possible avec le ranibizumab. Un mécanisme immunogène a été attribué à la charge protéique et à la taille plus importantes de la molécule de bevacizumab, ce qui la rend plus immunogène que le ranibizumab.

Le brolocizumab est un fragment d'anticorps à chaîne unique, récemment utilisé comme nouvel agent anti-VEGF. L'incidence d'inflammation oculaire sous brolocizumab est de 4,4 %, avec des uvéites ayant une hyalite constante, et 0,8 % des vascularites rétinienne arté-

rio et/ou veineuses d'intensité variable. Les uvéites survenaient surtout après la 1^{re} injection intra-vitréenne (IVT) mensuelle, ou au plus tard après la 3^e, dans les 35 jours après l'injection. Dans tous les cas, le brolocizumab a été arrêté, avec mise en route de traitements corticoïdes selon des modalités hétérogènes (collyre, injection sous-ténonienne, *per os*, injection intraveineuse), permettant une amélioration de l'inflammation, mais sans amélioration en cas d'occlusion artérielle proximale.

Le délai (2 à 8 semaines après la dernière IVT) est en faveur d'une réaction immuno-allergique, ou de la synthèse d'auto-anticorps formant des complexes immuns localement. Une autre hypothèse évoquée est la présence d'impuretés liées au processus de fabrication, comme pour l'abicipar pegol, dont l'amélioration des processus semble permettre une diminution du taux de réaction inflammatoire post-IVT.

3. Traitement systémique

>>> Antiviral : cidofovir

Cet antiviral, administré en intraveineux ou intravitréen, est utilisé pour le traitement des rétinites à CMV chez les patients au stade sida, ou des infections herpétiques résistantes à l'aciclovir. Il est associé à des uvéites antérieures (44-89 %). L'uvéite est granulomateuse avec des synéchies postérieures étendues et une hypotonie oculaire (22 %) avec des complications associées : maculopathie exsudative, détachement des corps ciliaires, effusion choroïdienne. Il faut distinguer ces symptômes d'une uvéite de restitution immunitaire. Cette iatrogénie est liée à un effet cumulatif car le début de l'uvéite est associé à une utilisation prolongée de cidofovir (en moyenne huit perfusions ou quatre IVT) et tend à survenir dans un œil ayant une rétinite à CMV, ou chez un patient avec une charge virale élevée et taux CD4 bas ou un échec de la trithérapie antirétrovirale. L'utilisation concomitante du probéné-

cide réduit l'incidence de l'uvéïte de 71 % à 18 % en diminuant la sécrétion du cidofovir par les corps ciliaires et donc en permettant une diminution intraoculaire de la concentration.

>>> Antibiotiques

● Rifabutine

La rifabutine est utilisée comme prophylaxie contre *Mycobacterium avium* chez des patients immunodéprimés et comme traitement de la tuberculose pulmonaire résistante. L'uvéïte est antérieure non-granulomateuse, uni ou bilatérale, fréquemment avec un hypopion. Il est possible d'avoir une uvéïte intermédiaire ou postérieure, avec des vascularites rétinienne. Il semble y avoir une toxicité dose-dépendante : une uvéïte antérieure aux faibles doses, et une uvéïte postérieure et bilatérale aux fortes doses. Le risque d'uvéïte augmente en cas d'association avec la clarithromycine ou le ritonavir car ils inhibent respectivement les enzymes hépatiques CYP450 et CYP3A. Il faut avoir à l'esprit les autres causes d'uvéïte non granulomateuse à hypopion : endophtalmie, spondylarthrite ankylosante et HLA B27, corps étranger intraoculaire, rares infections herpétiques, ou acutisations de leucémie.

● Sulfonamide

Le sulfonamide est utilisé en première intention dans les otites, bronchites, sinusites, pneumonies ou infections urinaires bactériennes. Les effets secondaires oculaires sont fréquents : kératite, conjonctivite, œdème périorbitaire, et rarement, uvéïte bilatérale dans la semaine suivant le début du traitement. L'inflammation est liée soit à une toxicité directe, soit une vascularite nécrosante systémique.

● Moxifloxacin

La moxifloxacin est une fluoroquinolone de 4^e génération avec un score

probable. Elle peut donner une uvéïte antérieure bilatérale avec atrophie irienne bilatérale voire une paralysie du sphincter irien dans les 20 jours, par une toxicité directe sur le pigment irien et/ou une dégradation du collagène de l'iris et du muscle irien. Une uvéïte avec une atrophie irienne doit bien sûr faire éliminer une atteinte herpétique avec une ponction d'humeur aqueuse.

4. Biphosphonates

De nombreux biphosphonates (risédronate, pamidronate, alendronate, acide zoledronique, étidronate), indiqués pour le traitement de l'ostéoporose, induisent des uvéïtes uni ou bilatérales. Celles-ci surviennent le plus souvent dans les 48 h après le début du traitement, avec une sévérité dose-dépendante (risque plus élevé avec une administration en intraveineux). Il est possible d'avoir des sclérites antérieures ou postérieures ou inflammation orbitaire.

5. Anti-TNF

Les anti-TNF alpha (influximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol) sont des biothérapies utilisées dans les pathologies rhumatismales sévères, la maladie de Behçet, des sclérites ou des uvéïtes non infectieuses sévères. L'etanercept a un risque élevé d'uvéïte et n'est pas recommandé dans les uvéïtes. L'etanercept, l'influximab et l'adalimumab sont connus pour induire une granulomatose de type sarcoïde.

6. Anti-VEGF

Des cas d'inflammations oculaires ont été rapportés avec tous les anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), de type uvéïte, sclérite ou inflammation de segment antérieur avec un taux de 0,3-0,7 % (CATT Trial) pour ranibizumab et bevacizumab. Les études Hawk et Harrier ont montré des taux d'uvéïte plus élevés avec le brolocizumab 3 mg (1,4 %) ou 6 mg (2,2 %).

Le Brolocizumab intravitréen a l'autorisation de la FDA pour le traitement de la DMLA néovasculaire depuis octobre 2019. Des vascularites rétinienne occlusives artérielles ou veineuses et des hyalites surviennent en moyenne à 30 jours après l'IVT, surtout si le patient a un antécédent d'inflammation oculaire et/ou d'occlusion rétinienne. L'inflammation oculaire est traitée par des corticoïdes (systémiques, intravitréens et optiques) et parfois des vitrectomies pour réduire la dose intravitréenne d'anti-VEGF et augmenter la clairance. Après la mise sur le marché, il est apparu que des patients traités par brolocizumab développaient des inflammations intra-oculaires avec de cas rares de vascularites accompagnées ou non d'occlusions rétinienne.

7. Traitement anti-cancéreux : immunothérapie

Les nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses ont radicalement amélioré le pronostic vital des tumeurs métastatiques. Elles comprennent les inhibiteurs des protéines kinases activées par le mitogène (MAPK) BRAF et MEK, et les inhibiteurs de checkpoint (ICI). Les patients sous immunothérapie pour un mélanome métastatique ont un effet secondaire oculaire dans 41,1 % des cas, dont une uvéïte dans 14,7 % des cas.

>>> Inhibiteurs de BRAF et MEK

Depuis 2011, l'utilisation des inhibiteurs des MAPK, anti-BRAF et anti-MEK, améliore la survie des patients ayant un mélanome métastatique BRAF V600E muté. Malheureusement, ces anti-BRAF/MEK ont des effets secondaires cutanés, cardiaques, digestifs ou ophtalmologiques. Terrier *et al.* [3] reportent un risque d'effets indésirables oculaires dans 30,8 % sous anti-BRAF, 12,3 % sous anti-MEK et 56,9 % lors de la combinaison des deux. L'association des deux thérapies permet d'augmenter la survie sans progression mais augmente le risque d'uvéïte postérieure. Les

I Revues générales

POINTS FORTS

- Il est indispensable de réaliser un bilan étiologique devant chaque uvéite mais il ne faut pas oublier les causes iatrogènes.
- L'algorithme de Naranjo donne un score d'imputabilité pour définir une iatrogénie.
- L'uvéite iatrogène peut prendre la forme d'une simple uvéite antérieure allant jusqu'à une uvéite postérieure de type Vogt-Koyanagi-Harada ou une panuvéite.
- La balance bénéfico-risque de l'arrêt du traitement causal est toujours à considérer, entre le pronostic vital et le pronostic visuel du patient.

anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib) entraînent des uvéites (4 %) antérieures, intermédiaires, panuvéites, des conjonctivites (2,8 %), des yeux secs (2,1 %) ou des épisclérites (0,5 %). L'uvéite survient en moyenne à 4 mois. La balance bénéfice-risque est en faveur de la poursuite de l'immunothérapie.

Ces uvéites sont généralement traitées par voie locale. L'œdème maculaire iatrogène répond aux injections intravitréennes ou périoculaires de corticoïdes retard. Le vemurafenib peut mimer une sarcoïdose ou un syndrome de VKH aigu. Les anti-MEK (trametinib) peuvent entraîner des uvéites, des rétinopathies séreuses, et lorsqu'il est associé au dabrafenib, des risques de VKH ou d'uvéite bilatérale avec MER.

>>> Inhibiteur de checkpoint (ICI)

Les effets secondaires ophtalmologiques ont été rapportés chez 0,4 à 1 % des patients sous ICI.

Le point de contrôle immunitaire (*checkpoint*) empêche le système immunitaire d'attaquer les cellules normales de l'organisme et empêche parfois les lymphocytes T de tuer les cellules cancéreuses. Lorsque ces points de contrôle sont inhibés, les lymphocytes T peuvent mieux attaquer les cellules cancéreuses. Les ICI

sont des anticorps monoclonaux qui se lient et inhibent les protéines du checkpoint telles que les protéines de mort programmée-1 (PD-1) sur les cellules T (pembrolizumab et nivolumab), le ligand PD-L1 sur les cellules tumorales (atezolizumab, avelumab et durvalumab) et la protéine CTLA-4 (ipilimumab).

Les patients traités par ipilimumab, nivolumab et pembrolizumab peuvent avoir une uvéite antérieure bilatérale deux semaines à un an après le début du traitement. Il peut rarement y avoir une uvéite intermédiaire et postérieure, des lésions rétinienne placoides, une vascularite rétinienne, une choroïdite multifocale ou même une choroïdite de type birdshot. Les patients traités par nivolumab peuvent présenter un VKH, un œdème maculaire, des arthrites et des éruptions cutanées. Les patients traités par pembrolizumab ont développé des éruptions cutanées, un vitiligo et une poliose isolés, une sarcoïdose pulmonaire, une colite et une perte auditive. La prépondérance de l'uvéite induite par les ICI chez les patients atteints de mélanome malin suggère une similitude épitopique entre les antigènes ciblés par les lymphocytes T et les antigènes uvéaux. Elle suggère que la mélanine et les protéines associées à la mélanine libérées lors de la lyse des cellules de mélanome peuvent faciliter l'inflam-

mation. L'uvéite associée à l'ICI répond aux stéroïdes.

8. Vaccination

L'incidence de l'uvéite après vaccination serait entre 8 et 13 personnes sur 100 000 par an. Plusieurs vaccins ont été soupçonnés de provoquer des uvéites, notamment ceux contre la grippe, la varicelle, la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, le bacille de Calmette-Guérin (BCG), l'hépatite B, l'hépatite A, la brucellose, les papillomavirus humains (HPV), le pneumocoque et la rougeole-oreillons-rubéole. La vaccination peut induire tout type d'uvéite, principalement une uvéite antérieure transitoire et parfois une hyalite et une uvéite postérieure, mais aussi des syndromes oculaires spécifiques tels que le syndrome des taches blanches évanescences et multiples (MEWDS), l'*acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy* (APMPPE) ou le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), la vascularite et la panuvéite. La plupart des inflammations se finissent avec ou sans corticothérapie. La perte visuelle permanente est rare. Le mécanisme est lié soit à une atteinte directe des structures oculaires, soit à une inflammation induite par les adjuvants ou les additifs, soit à un mimétisme moléculaire. La vaccination constitue une priorité majeure de la politique de santé publique à l'échelle mondiale pour un ensemble de maladies et ne devrait pas être interrompue ou réduite en raison du risque potentiel d'uvéite. Les avantages des vaccins l'emportent largement sur le risque d'uvéite.

■ Conclusion

Les uvéites iatrogènes sont rares, mais induites par de nombreux médicaments topiques, systémiques et intraoculaires, y compris les vaccins. Il est donc important d'établir un historique détaillé des médicaments chez tous les patients présentant une uvéite inexplicée, qu'il

s'agisse d'une nouvelle inflammation ou d'une récurrence.

L'apparition de l'uvéite peut être immédiate ou retardée de plusieurs mois après l'administration du médicament incriminé.

Il est important de connaître cette entité clinique afin d'éviter des investigations inutiles chez le patient et de savoir qu'un même médicament ne peut pas provoquer une uvéite chez tous les patients. L'uvéite causée par des médicaments

disparaît généralement sans séquelles majeures si un traitement rapide est mis en place, sous la forme de l'arrêt de l'agent incriminé avec ou sans instauration d'une thérapie stéroïdienne et cycloplégique/mydriatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGARWAL M, DUTTA MAJUMDER P, BABU K *et al.* Drug-induced uveitis: A review. *Indian J Ophthalmol*, 2020;68: 1799-1807.
2. HOPF S, MERCECA K, PFEIFFER N *et al.* Brimonidine-associated uveitis - a descriptive case series. *BMC Ophthalmol*, 2020; 20:489.
3. METTLER C, MONNET D, KRAMKIMEL N *et al.* Ocular Safety Profile of BRAF and MEK Inhibitors: Data from the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Ophthalmology*, 2021;128: 1748-1755.

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