

I Le dossier – Œil et médecine interne

Panorama des uvéites non infectieuses

RÉSUMÉ : Les uvéites sont définies par l'inflammation du tractus uvéal (iris, corps ciliaire, choroïde), et par extension à la rétine, au vitré, aux vaisseaux rétinien, à la papille. De nombreuses causes non infectieuses sont identifiées. L'uvéite associée à l'antigène HLA-B27, l'arthrite juvénile idiopathique et le syndrome TINU sont les causes les plus classiques d'uvéite antérieure. La majorité des uvéites intermédiaires restent idiopathiques (pars planite), mais il convient d'éliminer une sclérose en plaques et une sarcoïdose. Les causes d'uvéite postérieure non infectieuses sont la maladie de Birdshot et les choriocapillaropathies inflammatoires. Enfin, les causes de panuvéite pouvant toucher chaque segment de l'œil sont la sarcoïdose, la maladie de Behçet, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et l'ophtalmie sympathique.



T. SALES DE GAUZY¹, B. POIGNET^{1, 2}

¹ Service d'ophtalmologie,

Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, PARIS.

² Institut Œil Paupière, PARIS.

Les uvéites ont des étiologies infectieuses, non infectieuses inflammatoires ou idiopathiques. Le groupe de travail dédié à la nomenclature des uvéites (*Standardization of Uveitis Nomenclature*, SUN) les a classées par atteinte anatomique selon le site primaire d'inflammation [1]. On distingue ainsi les uvéites antérieures, intermédiaires, postérieures, dont les sites primaires d'inflammation sont respectivement la chambre antérieure, la pars plana et la rétine/choroïde. Elles peuvent s'intégrer dans une panuvéite, mais ce terme est réservé aux uvéites sans site d'inflammation prédominant (**tableau I**).

Les principales uvéites antérieures non infectieuses

Les principales causes d'uvéite antérieure non infectieuse sont les uvéites associées à l'antigène HLA-B27, la sarcoïdose, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et le syndrome TINU [2]. Il ne faudra pas oublier d'éliminer les causes infectieuses, en particulier une atteinte herpétique.

1. Uvéite associée à l'antigène HLA-B27

L'uvéite antérieure aiguë associée à l'antigène HLA-B27 est la première cause des uvéites (5 à 18 %) [2]. Elle peut rester une maladie oculaire isolée ou être associée à une maladie systémique, principalement la spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et l'entérocolopathie inflammatoire.

Classiquement, le 1^{er} épisode débute soudainement entre 30 et 40 ans avec un œil rouge, une photophobie et une douleur importante. Les récurrences sont à bascule avec une prédominance pour le premier œil atteint. L'uvéite est typiquement unilatérale non granulomateuse mais une poussière rétrocornéenne est possible (**fig. 1**), synéchiante, non hypertonisante, la pression intraoculaire étant souvent diminuée dans l'œil atteint du fait d'une diminution de production d'humeur aqueuse par les procès ciliaires inflammatoires. La réaction inflammatoire est généralement sévère avec réaction fibrineuse et hypopion possibles. Les complications principales sont les synéchies irido-cristalliniennes, le glaucome cortico-induit et les atteintes

Le dossier – Œil et médecine interne

Type anatomique		Étiologies
Uvéite antérieure aiguë	à bascule	– Uvéite HLA-B27
	unilatérale	– Uvéite liée aux virus herpès (HSV, VZV, CMV)
Uvéite antérieure aiguë bilatérale		Néphrite interstitielle et tubulaire avec uvéite (TINU), iatrogénique
Uvéite antérieure chronique	granulomateuse	– Sarcoidose, tuberculose, syphilis, virus herpès, uvéite de Fuchs
	non granulomateuse	– Idem + spondyloarthrite, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Behçet
Uvéite intermédiaire		– Sarcoidose, sclérose en plaques – Lymphome oculo-cérébral (> 40 ans) – Maladie de Lyme, syphilis
Uvéite postérieure	Choriorétinite en foyers	– Toxoplasmose et autres infections
	Choroïdite associée	– Sarcoidose, maladie de birdshot, syphilis, tuberculose, Vogt-Koyanagi-Harada, ophtalmie sympathique
	Vascularite rétinienne	– Maladie de Behçet, sarcoidose, tuberculose, syphilis, sclérose en plaques, SUSAC syndrome, IRVAN syndrome, birdshot, ophtalmie sympathique, connectivites... – Infections
Panuvéite		– Sarcoidose, maladie de Behçet – Infections bactériennes, syphilis, virus herpès, toxoplasmose – Vogt-Koyanagi-Harada, ophtalmie sympathique – Granulomatoses systémiques

Tableau 1 : Orientation étiologique selon le type anatomo-clinique de l'uvéite.



Fig. 1 : Uvéite associée à l'antigène HLA-B27 chez une patiente de 31 ans : présence de poussières rétrocornéennes de pigments sur la cristalloïde antérieure et d'une hyperhémie conjonctivale importante.

postérieures par contiguïté : œdème maculaire, hyalite, papillite [3].

2. Arthrite juvénile idiopathique

L'AJI est un groupe d'arthrites idiopathiques, avec atteinte d'au moins trois articulations, survenant avant l'âge de 16 ans (pic entre 6 mois et 4 ans) et persistant pendant au moins 6 semaines. Le diagnostic est clinique. Une arthrite sans cause retrouvée chez un enfant est qualifiée d'AJI.

Première cause d'uvéite chez l'enfant, l'AJI est retrouvée chez 81 % des enfants atteints d'uvéite et 95 % des enfants souffrant d'uvéite antérieure dans l'étude de Kump *et al.* [4]. Les principaux facteurs de risque pour le développement d'une uvéite chez les patients atteints d'AJI sont le sexe féminin, la présence d'anticorps antinucléaires, la forme oligo-articulaire (entre trois et quatre articulations atteintes), l'absence de facteur rhumatoïde et l'apparition précoce (âge < 6 ans) d'une arthrite.

L'uvéite est typiquement chronique, bilatérale chez 71 % des enfants, non granulomateuse (la présence de précipités granulomateux est possible notamment chez les patients mélanodermes) et synéchiant. La sévérité de l'inflammation est variable avec un hypopion associé possible. Les atteintes du segment postérieur dans l'AJI sont rares mais sont observées en particulier en cas d'évolution prolongée ou de traitement insuffisant. Les principales complications responsables de baisse d'acuité visuelle sont la cataracte (due à l'inflammation et aux traitements), la kératopathie en

bandelette, l'hypertonie oculaire et le glaucome secondaire, l'œdème maculaire, la membrane épitrécinienne [2].

Cette uvéite étant généralement asymptomatique et à œil blanc, son dépistage chez les patients à risque présentant une AJI est recommandé avec un examen à la lampe à fente tous les 3 mois pendant les 5 premières années de suivi.

3. Le syndrome TINU

Le syndrome TINU (*Tubulo-Interstitiel Nephritis and Uveitis*) associe une uvéite à une néphrite tubulo-interstitielle sans signe d'autre maladie susceptible d'être impliquée dans l'une ou l'autre de ces manifestations. Il serait en cause chez 1,7 % des patients souffrant d'uvéite. Il existe une prédominance féminine (3:1). Le diagnostic différentiel avec un syndrome de Sjögren ou une sarcoidose est parfois difficile. Si la certitude diagnostique reste histologique sur la biopsie rénale, Hettinga *et al.* ont proposé un diagnostic basé sur l'association de l'élévation de la créatininémie et des bêta-2

microglobulines urinaires [5]. Ainsi, les cas suspects de syndrome de TINU doivent être adressés à un néphrologue.

Les symptômes ophtalmologiques précèdent les symptômes systémiques dans 21 % des cas et leur succèdent dans 65 % des cas avec un délai allant jusqu'à 14 mois, avec une baisse d'acuité visuelle et une photophobie associée à un œil rouge douloureux.

L'uvéite est classiquement aiguë, récurrente ou chronique bilatérale dans 77 % des cas, antérieure dans 80 %, granulomateuse ou non, synéchiante. L'atteinte intermédiaire et postérieure est possible avec un tyndall vitréen, des hémorragies rétiniennes, des exsudats, des vascularites, voire une chorioretinite focale. Bien que le pronostic soit globalement bon, des complications peuvent survenir, telles qu'un glaucome secondaire, un œdème maculaire ou des cicatrices chorioretiniennes [2].

Les principales uvéites intermédiaires non infectieuses

Les principales causes sont idiopathiques (pars planite), la sarcoïdose et la sclérose en plaques (SEP). Il ne faudra pas oublier d'éliminer une pseudo-uvéite notamment un lymphome vitréo-rétinien en cas d'apparition après 50 ans ou une maladie de Lyme en cas de piqure par une tique.

1. Pars planite

La pars planite se caractérise par la présence d'une banquise correspondant à des exsudats au niveau de la pars plana et l'absence de toute étiologie sous-jacente. Elle touche majoritairement des patients âgés de moins de 40 ans se plaignant de myodésopsies, de vision trouble d'installation progressive. Cependant, il existe un grand nombre de formes asymptomatiques découvertes à l'occasion d'un examen systématique.

Classiquement, l'uvéite est chronique, bilatérale d'emblée dans 70 à 80 % des cas, granulomateuse ou non. L'examen ophtalmologique retrouve une inflammation prédominante en regard de la pars plana avec une hyalite, avec cellules dans le vitré antérieur associé à un haze vitréen, des œufs de fourmi (fig. 2) pre-

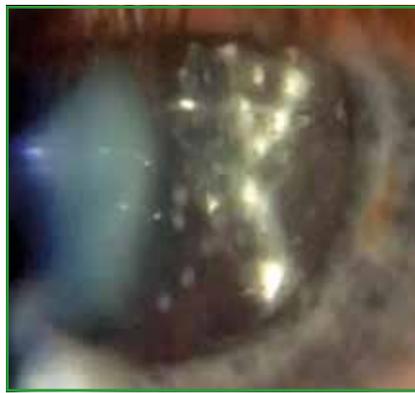


Fig. 2 : Œufs de fourmi dans le vitré antérieur chez un patient de 40 ans souffrant d'une pars planite.

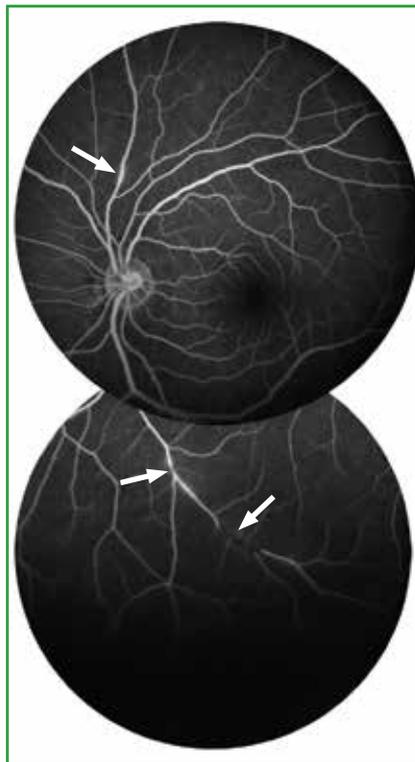


Fig. 3 : Périphlébite (flèches blanches) associée à une hyperfluorescence en angiographie à la fluoresceïne chez une patiente de 36 ans souffrant de sclérose en plaques.

nant la forme d'agrégats blanc-jaune dans le vitré moyen et en périphérie inférieure et une banquise. Les complications possibles sont l'œdème maculaire (28 à 64 %), périphlébites (fig. 3) (20 à 60 %), œdème papillaire (10 à 50 %), déchirure rétinienne et/rétinoschisis périphérique (2 à 11 %), décollement de rétine rhégmato-gène, exsudatif ou tractionnel (5 %) et néovascularisation papillaire, pré-rétinienne et/ou de la base du vitré [2].

2. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central répondant aux critères diagnostiques de MacDonald. 1 à 12 % des patients souffrant de SEP vont développer une uvéite. L'uvéite intermédiaire est un véritable facteur de risque de SEP puisque 15 % des patients souffrant d'uvéite intermédiaire vont développer une SEP à 5 ans [6]. Ainsi, il est important de rechercher des signes cliniques neurologiques en cas d'uvéite intermédiaire, voire de réaliser une imagerie cérébrale à la recherche d'une SEP. Les formes d'uvéite sont typiquement chroniques (74 %), bilatérales (75 %), intermédiaires (75 %). Elles sont volontiers associées à des périphlébites et peuvent se compliquer d'un œdème maculaire cystoïde (30 %) [2].

Les principales uvéites postérieures non infectieuses

1. Chorioretinopathie de Birdshot

La chorioretinopathie de Birdshot représente 0,6 à 1,5 % des cas d'uvéite, avec une prédominance en population caucasienne, entre 35 à 70 ans [7]. C'est une affection exclusivement oculaire, bilatérale, dont le diagnostic repose sur une présentation clinique caractéristique et confirmée par le phénotype HLA-A29. Au niveau rétinien, on observe une vascularite péri-veineuse, un œdème maculaire et un œdème papillaire. C'est la gravité de l'atteinte rétinienne qui conditionne

Le dossier – Œil et médecine interne

le pronostic visuel. Le vitré est le siège d'une inflammation modérée et on note la faible atteinte du segment antérieur, sans synéchie postérieure ni précipité rétrocornéen. L'atteinte choroïdienne se manifeste par des lésions multifocales ovoïdes, de teintes crème à jaune-orangé, hypofluorescentes en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) et disposées de façon radiale autour de la papille, prédominantes en nasal inférieur.

2. Les choriocapillaropathies inflammatoires primitives

Le terme de choriocapillaropathies inflammatoires primitives regroupe une grande partie des pathologies appartenant au spectre des "taches blanches". Il s'agit de pathologies inflammatoires complexes de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire [8].

>>> Le syndrome des taches blanches évanescences multiples (MEWDS) est purement ophtalmologique, unilatéral le plus souvent, avec une prédominance chez les femmes (90 %) d'âge moyen 28 ans. Il s'agit d'une pathologie rare (0,22 cas/100 000 habitants/an), et dont l'étiologie reste inconnue. Elle se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle rapidement progressive, associée à un scotome central, de résolution spontanée en 8 semaines sans traitement. Au fond d'œil, ce syndrome se manifeste par un aspect granité rouge-orangé de la macula, ainsi que par de discrètes lésions rétinienne blanchâtres, réparties autour du pôle postérieur et de la papille jusqu'en moyenne périphérie. Ces lésions apparaissent hyperréfléctives en OCT, localisées au niveau de l'épithélium pigmentaire, de l'ellipsoïde, voire de la couche nucléaire externe. L'angiographie à la fluorescéine révèle progressivement de multiples lésions discrètement hyperfluorescentes en couronne et les lésions sont hypofluorescentes en ICG [9].

>>> L'épithéliopathie en plaques (APMPPE), attribuée à une hypoperfusion initiale de la choriocapillaire,

est une pathologie rare et souvent bilatérale, d'étiologie inconnue, touchant les patients de 20 à 50 ans. Au fond d'œil, on retrouve des lésions chorioretiniennes en plaques blanc-jaunâtre, cicatrisant au centre avec des remaniements pigmentaires. L'angiographie à la fluorescéine montre une hypofluorescence précoce suivie d'une diffusion tardive. L'angiographie ICG confirme l'hypofluorescence des lésions et l'OCT retrouve une interruption de l'ellipsoïde et une hyperréfléctivité de la couche nucléaire externe. L'OCT-angiographie est un examen clé qui dévoile un déficit du flux dans la choriocapillaire sous-jacente (*flow void*) (fig. 4), superposable aux lésions observées en angiographie [10].

>>> La choroïdite multifocale (CMF) regroupe un ensemble de pathologies

rares (0,03 cas/100 000 habitants/an) qui se différencient par leur présentation clinique. Souvent idiopathiques, ces choroïdites doivent cependant toujours faire rechercher une pathologie associée, infectieuse ou inflammatoire. Les lésions sont souvent bilatérales et asymétriques, associant des lésions inflammatoires choroïdiennes jaunâtres en phase aiguë. En angiographie à la fluorescéine, ces lésions sont modérément hyperfluorescentes, avec des lésions hyperréfléctives en OCT (fig. 5). Aux stades plus avancés, elles laissent place à des cicatrices chorioretiniennes atrophiques hyperpigmentées et hypo-autofluorescentes. On distingue la CMF associée à une panuvéïte qui se présente avec une hyalite et des lésions de la moyenne périphérie rétinienne et la choroïdite ponctuée interne (PIC) qui présente très peu d'hyalite et dont les lésions

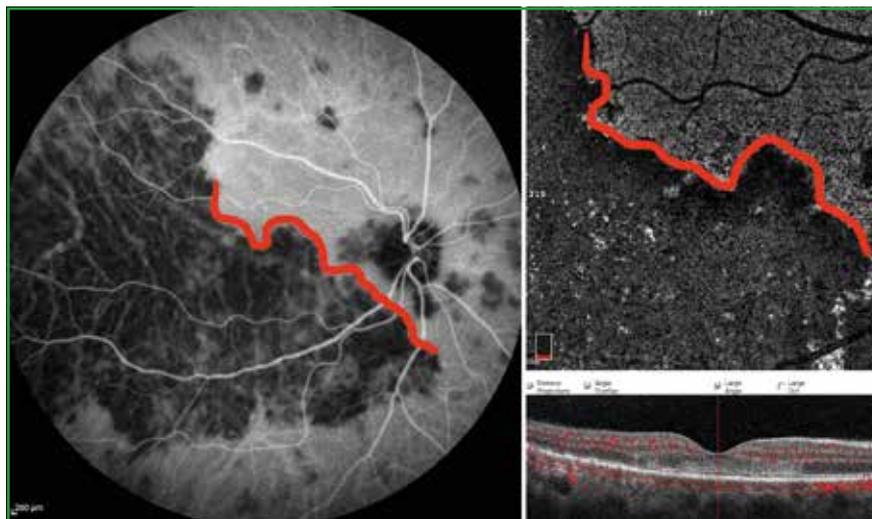


Fig. 4 : Hypoperfusion choriocapillaire en OCT-angiographie correspondant à une lésion hypofluorescente en ICG dans le cadre d'une épithéliopathie en plaques (ligne rouge).

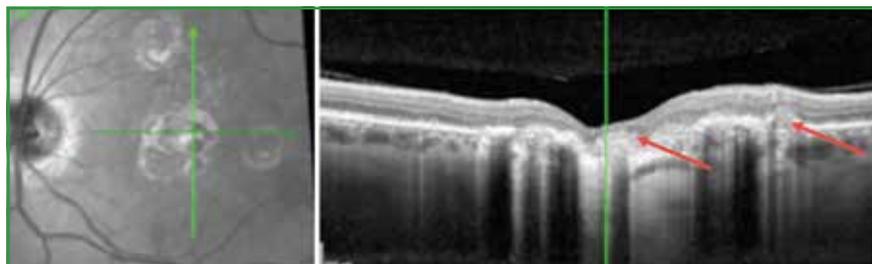


Fig. 5 : Récidive de choroïdite multifocale avec apparition d'un décollement hyperréfléctif de l'épithélium pigmentaire (flèche).

de petite taille sont souvent localisées au pôle postérieur. Dans tous les cas, la principale complication est l'apparition d'un néovaisseau choroïdien. L'OCT-angiographie permet une meilleure détection de cette complication [11].

>>> Enfin, la **choroïdite serpigneuse** est caractérisée par une lésion choroïdienne inflammatoire mono- ou multifocale, uni- ou bilatérale. Elle débute au niveau de la papille et s'étend en forme sinueuse sans traitement, aboutissant à une atrophie choroïdienne sévère en quelques mois [12]. L'angiographie à la fluorescéine montre un liseré hyperfluorescent dans la lésion cicatricielle, dont la disparition peut indiquer une récurrence (signe de Jean Antoine Bernard). Les lésions actives présentent une hyper-autofluorescence sur leurs bords. On recherche systématiquement la tuberculose chez ces patients devant la similitude des atteintes.

■ Les principales panuvéites

1. Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite multi-systémique d'étiologie inconnue, caractérisée par des ulcères oraux et génitaux, une panuvéite et des lésions cutanées, articulaires et neurologiques. Le diagnostic est avant tout clinique. L'uvéite peut être uni- ou bilatérale. Elle peut se manifester par une inflammation antérieure associée à un hypopion, une hyalite dont l'intensité témoigne de l'activité inflammatoire, mais surtout des lésions postérieures qui font la gravité de la pathologie. Il peut s'agir de vascularites rétiniennes artérielles occlusives cécitantes, d'infiltrats nécrotiques ou hémorragiques ou d'œdème papillaire.

2. Sarcoidose

La sarcoidose est une granulomatose multi-systémique. Le diagnostic repose sur un syndrome clinique évocateur associé à la présence de granulomes

épithélioïdes gigantocellulaires en histologie. L'atteinte ophtalmologique peut se manifester par des granulomes choroïdiens, des lésions de choroïdites multifocales, des vascularites veineuses plus ou moins occlusives, ou encore des œdèmes papillaires ou maculaires.

3. Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est l'une des principales causes d'uvéite postérieure en Asie mais est plus rare en Europe. L'absence d'antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie vitréorétinienne est un critère diagnostique indispensable. Elle se manifeste par quatre phases successives : une phase prodromique avec un syndrome méningé, une dysacousie, des acouphènes et des vertiges, puis une phase d'uvéite postérieure bilatérale avec de multiples décollements séreux rétiniens (DSR), un retard circulatoire choroïdien, un épaississement choroïdien en OCT. La phase suivante est marquée par la cicatrisation progressive avec dépigmentation de la choroïde et manifestations extra-oculaires : poliose, alopecie, vitiligo. En l'absence de traitement, la pathologie évolue vers une phase tardive avec panuvéites récidivantes.

4. Ophtalmie sympathique

L'ophtalmie sympathique complique 0,02-0,05 % des traumatismes oculaires pénétrants et 0,1 % des chirurgies vitréorétiniennes, le plus souvent dans l'année suivante. Elle se manifeste par une panuvéite granulomateuse bilatérale, avec des lésions choroïdiennes multifocales jaunâtres, diffuses et de petite taille (nodules de Dalen-Fuchs), une uvéite antérieure et intermédiaire. Sa gravité impose un traitement rapide et adapté par immunosuppresseurs [13].

5. Panuvéites iatrogènes

Avec l'arrivée de nouveaux médicaments, d'autres uvéites postérieures ont été rapportées. Les immunothéra-

pies utilisées en cancérologie peuvent entraîner des atteintes postérieures à type d'œdème maculaire mais aussi des panuvéites. Plus récemment, avec l'emploi d'anti-VEGF à longue durée d'action comme le brolocizumab, des cas de panuvéites et de vascularites rétiniennes ont été décrits [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. JABS D, NUSSENBLATT R, ROSENBAUM J *et al.* Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*, 2005; 140:509-516.
2. BODAGHI B, QUARTIER P, SAADOUN D. Protocole national de diagnostic et de soin, 2020. Consultable sur: www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_ucni.pdf
3. MONNET D, BREBAN M, HUDRY C. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*, 2004;111:802-809.
4. KUMPL, CERVANTES-CASTAÑEDA R, ANDROUDI S *et al.* Analysis of Pediatric Uveitis Cases at a Tertiary Referral Center. *Ophthalmology*, 2005;112:1287-1292.
5. HETTINGA Y, SCHEERLINCK L, LILIEN M *et al.* The Value of Measuring Urinary β 2-Microglobulin and Serum Creatinine for Detecting Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome in Young Patients With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:140-145.
6. MALINOWSKI SM, PULIDO JS, FOLK JC. Long-term Visual Outcome and Complications Associated with Pars Planitis. *Ophthalmology*, 1993;100: 818-825.
7. BOUSQUET E, DURAFFOUR P, DEBILLON L *et al.* Birdshot Chorioretinopathy: A Review. *J Clin Med*, 2022;11:4772.
8. HERBERT C, NERI P, PAPASAVVAS I. Clinicopathology of non-infectious chorioiditis: evolution of its appraisal during the last 2-3 decades from "white dot syndromes" to precise classification. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2021;11:43.
9. MARSIGLIA M, GALLEGO-PINAZO R, CUNHA DE SOUZA E *et al.* Expanded clinical spectrum of multiple evanescent white dot syndrome with multimodal imaging. *Retina*, 2016;36:64-74.

-
10. BURKE TR, CHU CJ, SALVATORE S *et al.* Application of OCT-angiography to characterise the evolution of chorioretinal lesions in acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Eye*, 2017;31:1399-1408.
 11. MEBSOUT-PALLADO C, ORÈS R, TERRADA C *et al.* Review of the Current Literature and Our Experience on the Value of OCT-angiography in White Dot Syndromes. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;30:364-378.
 12. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Serpiginous Choroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2021; 228:126-133.
 13. PAULBUDDHE V, ADDYA S, GURNANI B *et al.* Sympathetic Ophthalmia: Where Do We Currently Stand on Treatment Strategies? *Clin Ophthalmol*, 2021; 15:4201-4218.
 14. WITKIN A, HAHN P, MURRAY T *et al.* Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolocizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.

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