

Le dossier – Œil et médecine interne

Comment optimiser le diagnostic des maladies inflammatoires oculaires ?

RÉSUMÉ : Le diagnostic des uvéites est complexe du fait de la diversité des diagnostics étiologiques, une sémiologie ophtalmologique partagée par de nombreuses entités et l'absence de marqueur diagnostique spécifique. De nouveaux outils d'imagerie permettent d'optimiser le diagnostic étiologique, nécessitant néanmoins une collaboration étroite entre différents spécialistes (ophtalmologiste, interne, rhumatologue). La stratégie de prescription d'examen complémentaires orientée par l'examen clinique apparaît supérieure à une prescription systématique. Les examens les plus performants pour établir le diagnostic étiologique des uvéites non-infectieuses semblent être le typage HLA-B27, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le scanner thoracique, l'IRM des sacro-iliaques et les tests IFN- γ release assay. Nous détaillerons ici la stratégie permettant d'optimiser le diagnostic de sarcoïdose, de tuberculose oculaire et de spondylarthropathie.



M. LECLERCQ¹, J. GUEUDRY²

¹ Service de médecine interne, CHU ROUEN.

² Service d'ophtalmologie, CHU ROUEN.

Les uvéites correspondent à une atteinte inflammatoire des corps ciliaires, de l'iris, de la choroïde, de la papille du nerf optique, de la rétine et de ses vaisseaux. La complexité du diagnostic des uvéites repose sur une connaissance fine de la sémiologie ophtalmologique, la diversité des diagnostics étiologiques incluant à la fois des maladies infectieuses et inflammatoires, localisées à l'œil ou systémiques, et l'absence de marqueur diagnostique spécifique. Ainsi, environ 25 % des uvéites sont d'origine infectieuse, 25 % d'origine immunologique systémique et 25 % d'origine immunologique ophtalmologique isolée [1].

Classification sémiologique clinique et imagerie

Le premier élément permettant d'optimiser le diagnostic des uvéites est une description sémiologique précise. La localisation anatomique prédominante de l'inflammation oculaire va guider les explorations [1]. Ainsi, les uvéites associées aux spondylarthropathies

sont antérieures, alors que la maladie de birdshot ou la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, sont, par définition, des uvéites postérieures. Au cours de la sarcoïdose ou de la tuberculose, l'uvéite peut être granulomateuse mais le caractère non granulomateux est insuffisant pour infirmer le diagnostic. En revanche, une uvéite granulomateuse permet d'exclure le diagnostic de maladie de Behçet, et la présence de synéchies de rejeter le diagnostic de maladie de birdshot.

L'angiographie à la fluorescéine et l'OCT (*optical coherence tomography*) ont montré leur intérêt dans le diagnostic des uvéites, permettant de visualiser les lésions inflammatoires de vascularites, les atteintes rétiniennes et l'œdème maculaire. Le développement des imageries grand champ et ultra-grand champ permet d'accroître la précision de l'évaluation des lésions de vascularites (**fig. 1**). L'angiographie au vert d'indocyanine met en évidence les lésions choroïdiennes et leur ancienneté. L'OCTA (*optical coherence tomography angiography*) permet d'étudier à la fois la vascularisation rétinienne et choroï-

I Le dossier – Œil et médecine interne

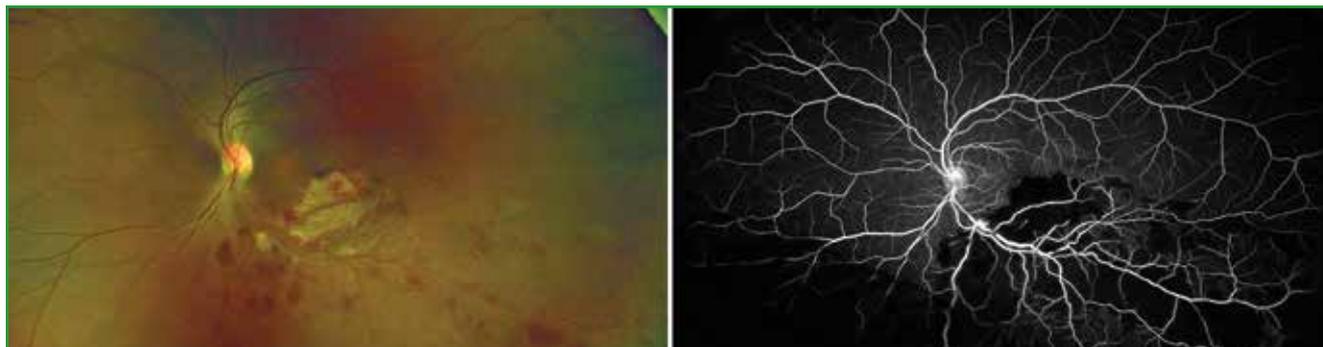


Fig. 1 : Rétinographie et angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ chez un patient présentant des vascularites rétiniennees occlusives sur une tuberculose oculaire.

Examens	Indications
NFS, plaquettes ; CRP (protéine C réactive) ; bilan hépatique ; créatininémie ; kaliémie, natrémie, calcémie ; ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) ; électrophorèse des protéines sériques ; sérologie syphilis ; test IGRA (<i>IFN-γ release assay</i>)	Systématique
Typage HLA-B27 (<i>human leukocyte antigen</i>)	Uvéite antérieure non granulomateuse chez patient < 45 ans, en l'absence d'argument pour une origine herpétique
Facteurs anti-nucléaires ; anti-antigènes nucléaires solubles ; ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ; anti-PR3 (protéinase 3) et anti-MPO (myéloperoxydase) ; protéinurie et créatininurie sur échantillon	Si vascularites rétiniennees, après évaluation interniste ou rhumatologue, à la recherche de signes cliniques de maladie auto-immune
Scanner thoracique	Systématique
Biopsie des glandes salivaires accessoires	<ul style="list-style-type: none"> – ECA élevée – Adénopathies médiastino-hilaires – Forte suspicion de sarcoïdose
IRM cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> – Symptômes neurologiques – Vascularites rétiniennees – Uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite chez patient > 40 ans
Ponction lombaire	<ul style="list-style-type: none"> – Symptômes neurologiques – IRM cérébrale anormale – Vascularites rétiniennees sévères – Œdème papillaire bilatéral
IRM lombaire et sacro-iliaques	<p>À discuter par rhumatologue ou interniste, en cas d'uvéite antérieure, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – HLA-B27 positif – douleurs lombaires d'horaire inflammatoire – syndrome inflammatoire biologique – antécédent de psoriasis
TEP-TDM (tomographie par émission de positons)	<ul style="list-style-type: none"> – Suspicion de sarcoïdose, avec scanner thoracique normal, en particulier chez patient > 65 ans, ECA élevée, présence de synéchies – Uvéite sévère menaçant le pronostic visuel sans diagnostic de certitude après examens de 1^{re} intention – Uvéite résistante au traitement
Ponction de chambre antérieure	<ul style="list-style-type: none"> – Uvéite unilatérale – Uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite chez patient > 40 ans – Uvéite cortico-dépendante à fortes doses ou cortico-résistante
Fibroscopie, EBUS (écho-endoscopie bronchique avec ponction transbronchique écho-guidée), médiastinoscopie	À discuter en fonction de la sévérité de l'uvéite et de la résistance au traitement

Tableau I : Résumé des indications des principaux examens complémentaires.

I Le dossier – Œil et médecine interne

dienne, en particulier dans les néovaisseaux choroïdiens [2].

La ponction de chambre antérieure est particulièrement utile en cas de suspicion d'uvéite infectieuse, avec une sensibilité et une spécificité de la PCR de plus de 80 % pour le virus herpès, la toxoplasmose et le *human T-cell lymphotropic virus 1* [1]. Les dosages cytokiniques d'IL-6 (interleukine 6) et d'IL-10 sont utiles en cas de suspicion de lymphome intra-oculaire retrouvant une élévation de l'IL-10 plus importante que celle de l'IL-6.

Intérêt d'une démarche diagnostique standardisée et orientée

L'étude française ULISSE (Uvéites : évaluation clinique et médico-économique d'une Stratégie Standardisée pour le diagnostic Étiologique), randomisée, multicentrique, ouverte, de non-infériorité, a inclus des patients adultes ayant une uvéite non grave sans diagnostic étiologique précis après l'examen ophtalmologique. Elle a montré l'intérêt d'une stratégie ciblée (*i.e.* prescription orientée et hiérarchisée des examens complémentaires par un ophtalmologiste et un interniste) *versus* une stratégie "libre" (*i.e.* prescription d'examens complémentaires à la discrétion de l'ophtalmologiste) pour le diagnostic étiologique des uvéites [3]. 676 patients ont été inclus : 373 dans le bras "libre" et 303 dans le bras "standardisé". Un diagnostic étiologique a été posé chez 203 patients (54,4 %) ayant bénéficié d'une démarche diagnostique libre et chez 150 patients (49,5 %) ayant suivi une stratégie standardisée ($p = 0,20$), avec 2 fois moins d'examens complémentaires réalisés dans ce groupe, et donc un coût diminué. Les examens les plus performants pour établir le diagnostic étiologique étaient le typage HLA-B27 (*human leukocyte antigen*), le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le scanner thoracique, l'IRM des sacro-iliaques et les tests *IFN- γ release assay* (IGRA) et intradermoréaction

à la tuberculine (IDR) (**tableau 1**). En revanche, la calcémie, le bilan hépatique et le bilan immunologique (facteurs anti-nucléaires) apparaissent comme peu contributifs [4]. L'optimisation diagnostique nécessite donc une collaboration étroite entre l'équipe d'ophtalmologie et de médecine interne. Cette stratégie diagnostique orientée par la clinique doit savoir être répétée au cours du temps, un diagnostic étiologique d'uvéite idiopathique pouvant être redressé jusque dans près de 20 % des cas après 1 an de suivi [5].

Comment optimiser le diagnostic de sarcoïdose ?

La lymphopénie, classiquement retenue comme un marqueur d'uvéite associée à la sarcoïdose [6], est aujourd'hui davantage discutée.

Les examens les plus contributifs pour le diagnostic de sarcoïdose oculaire sont le scanner thoracique et le dosage de l'ECA. Dans l'étude ULISSE [4], 66 % des patients avec un diagnostic de sarcoïdose avaient un scanner thoracique anormal. La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) prend une place de plus en plus importante dans la stratégie diagnostique de sarcoïdose oculaire. De manière intéressante, dans une étude rétrospective portant sur 67 patients ayant une suspicion de sarcoïdose oculaire avec un scanner thoracique normal, Chauvelot *et al.* ont retrouvé une fixation d'adénopathies médiastinales au TEP scanner chez près de 30 % des patients (**fig. 2**) [7]. Un âge de plus de 65 ans, une ECA élevée et la présence de synéchies irido-cristaliniennes étaient statistiquement associés à une positivité du TEP scanner, comme cela a déjà été montré.

La preuve histologique reste l'unique moyen de poser le diagnostic de sarcoïdose oculaire définie. La rentabilité de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est faible, de l'ordre de 2,1 % [4]. Cette biopsie ne doit être



Fig. 2 : Fixation d'adénopathies médiastino-hilaires bilatérales au TEP-TDM évocatrices de sarcoïdose, chez un patient ayant un scanner thoracique normal. La fixation cérébrale, de l'arbre urinaire et de la vessie est une fixation physiologique.

proposée qu'en cas d'anomalies au scanner thoracique et d'élévation de l'ECA. La réflexion lors la stratégie diagnostique de sarcoïdose oculaire porte sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque entre le degré d'invasivité des examens (fibroscopie bronchique, écho-endoscopie bronchique avec ponction transbronchique écho-guidée ou EBUS, médiastinoscopie) et la nécessité d'une certitude diagnostique.

Ainsi, nous recommandons la réalisation d'un scanner thoracique et d'un dosage de l'ECA chez l'ensemble des patients suspects de sarcoïdose. En cas de scanner thoracique retrouvant des adénopathies médiastinales et/ou en cas d'ECA élevée, une BGSA pourra être réalisée. Un TEP scanner pourra se discuter en cas de suspicion de sarcoïdose avec scanner thoracique normal, d'uvéite sévère, de

symptômes atypiques pouvant évoquer un diagnostic alternatif, en particulier une autre granulomatose. La recherche d'une preuve histologique invasive sera à discuter en fonction de la gravité de l'atteinte ophtalmologique (uvéite postérieure sévère), du degré d'urgence thérapeutique autorisant ou non de différer la réalisation d'examen complémentaires, de la réponse thérapeutique initiale. Une cortico-résistance et/ou un échec des immunosuppresseurs conventionnels (rapportés uniquement dans 5 % des cas) doivent inciter à pousser les explorations histologiques à la recherche d'un diagnostic différentiel.

Comment optimiser le diagnostic de tuberculose oculaire ?

Le diagnostic de tuberculose oculaire reste aujourd'hui encore complexe et repose sur les recommandations du groupe Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) [8]. Ce diagnostic dépend du type d'atteinte ophtalmologique, de l'origine géographique du patient (région de haute endémie), du résultat des tests *IFN-γ release assay* (IGRA) et intradermoréaction à la tuberculine et du scanner thoracique.

Plusieurs études ont rappelé que la prévalence d'un test IGRA positif dans les pays de faible endémie tuberculeuse comme la France restait élevée, de l'ordre de 15 %, montrant ainsi qu'une positivité seule d'un test IGRA n'était pas suffisante pour affirmer le diagnostic de tuberculose oculaire. Danjou *et al.* [9], dans une étude française, ont ainsi étudié de manière rétrospective une cohorte de 1075 patients avec une uvéite, parmi lesquels 178 (16,5 %) avaient un test QuantiFERON-TB Gold positif (seuil de positivité $\geq 0,35$ UI/mL). Parmi ces 178 patients, seuls 65 (35 %) ont eu un diagnostic final d'uvéite tuberculeuse. Le seuil de positivité du test QuantiFERON-TB Gold ayant les meilleures sensibilité et spécificité

pour le diagnostic de tuberculose oculaire était de 4 UI/mL. Cette étude permet de souligner 3 points importants : seuls 1/3 des patients ayant une uvéite avec uniquement un test IGRA positif ont un diagnostic final de tuberculose oculaire ; les tuberculoses oculaires sont des entités à part de la maladie tuberculeuse car aucun des patients avec une tuberculose oculaire n'avait de signe systémique de tuberculose, et enfin, une interprétation fine du test QuantiFERON, en particulier du seuil de positivité, apparaît comme utile pour retenir le diagnostic final de tuberculose oculaire.

La distinction entre tuberculose oculaire et sarcoïdose reste un challenge diagnostique. En effet, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est positive dans plus de 50 % des cas d'uvéite tuberculeuse mais également plus de 30 % des cas d'uvéite associée à la sarcoïdose [4]. De plus, 12 % des patients avec une uvéite sarcoïdique prouvée (*i.e.* preuve anatomopathologique) ont un test IGRA positif [10]. La présence de calcifications ganglionnaires médiastinales (évocatrices de tuberculose) et le seuil de positivité du QuantiFERON apparaissent comme les 2 éléments les plus discriminatifs pour le diagnostic différentiel entre sarcoïdose et tuberculose oculaire. Un algorithme disponible en ligne (www.oculartb.net/cots-calc) a été proposé par le COTS pour estimer la probabilité de tuberculose oculaire et apparaît comme un outil intéressant.

Comment optimiser le diagnostic de spondylarthropathie ?

Cette question a déjà été abordée dans plusieurs publications. Un algorithme a été proposé en 2014 pour identifier les patients porteurs d'une uvéite antérieure aiguë devant être adressés à un rhumatologue [11]. L'algorithme DUET (*Dublin Uveitis Evaluation Tool*) propose d'adresser les patients en rhumatologie en cas de douleurs lombaires chez les sujets de

moins de 45 ans évoluant depuis plus de 3 mois ou en cas d'arthralgie si ces symptômes sont associés à un typage HLA-B27 positif ou à un psoriasis, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Une étude récente a montré les faiblesses de cet algorithme. En effet, dans cette étude, 20 % des patients ayant un diagnostic final d'uvéite antérieure associée à une spondylarthropathie n'auraient pas été identifiés avec cet algorithme.

Dans cette étude prospective, 189 patients présentant une uvéite antérieure aiguë ont été inclus. 2/3 de ces patients avaient eu des épisodes précédents d'uvéites antérieures et 17 % étaient déjà suivis et traités pour une spondylarthropathie. De manière intéressante, chez 48 % des patients, un diagnostic de spondylarthropathie a été retenu, majoritairement axiale. Les facteurs associés au diagnostic de spondylarthropathie étaient le sexe masculin, le typage HLA-B27 positif, des douleurs lombaires actives, un psoriasis et un syndrome inflammatoire biologique. En revanche, il n'y avait pas de différence concernant les caractéristiques ophtalmologiques de l'uvéite. On pourra ainsi rechercher une spondylarthropathie chez les patients ayant une uvéite antérieure, récidivante ou non, en cas de douleurs lombaires évocatrices d'un rhumatisme inflammatoire, en particulier chez les hommes, en cas de psoriasis, de syndrome inflammatoire biologique ou de HLA-B27 positif. La prescription de l'IRM lombaire et des sacro-iliaques sera à discuter avec le médecin interniste ou le rhumatologue ayant examiné le patient.

Comment optimiser les explorations neurologiques ?

1. IRM cérébrale

Dans l'étude de Hadjadj *et al.* [6], cohorte rétrospective de 300 patients adressés pour un bilan étiologique d'uvéite, 56 % ont bénéficié d'une IRM cérébrale, contributive dans 9 % des cas. La présence de *snowballs* vitréens et

Le dossier – Œil et médecine interne

de vascularites rétiniennes était significativement associée à la présence d'anomalie à l'IRM. Chirpaz *et al.* [13] ont également cherché à identifier des facteurs associés à une IRM cérébrale anormale. Parmi les 402 patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, 19 ont eu une IRM contributive (4,7 %). Ces derniers présentaient de manière significative une uvéite intermédiaire, des vascularites rétiniennes et/ou des symptômes neurologiques. En analyse multivariée, seule la présence de signes neurologiques ou d'une uvéite intermédiaire apparaissait comme significative.

En accord avec la conclusion des auteurs, nous recommandons la réalisation d'une IRM cérébrale chez les patients ayant des symptômes neurologiques et/ou une vascularite rétinienne sévère (recherche de maladie inflammatoire du système nerveux central), et chez les patients de plus de 40 ans ayant une uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite (recherche de lymphome oculo-cérébral).

2. Ponction lombaire

La place de la ponction lombaire n'est pas complètement définie dans la stratégie diagnostique des uvéites. Le caractère contributif de la ponction lombaire est de l'ordre de 15 % [6]. Dans l'étude de Hadjadj *et al.*, l'ECA était élevée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez 33 patients (25 %), mais n'était pas significativement associée au diagnostic de sarcoïdose, soulignant l'absence d'indication de ce type de dosage. La ponction lombaire apparaît comme ayant un intérêt dans le diagnostic de sclérose en plaques, de sarcoïdose, de maladie de Behçet, de syphilis et de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Les facteurs associés à la positivité de la ponction lombaire sont la présence de signes neurologiques, une IRM cérébrale anormale, la présence de vascularites rétiniennes et d'un œdème papillaire bilatéral [14]. En accord avec les données de la littérature, une ponction lombaire pourra donc être proposée dans ces circonstances.

Conclusion

La diversité des diagnostics étiologiques des uvéites nécessite une collaboration étroite entre ophtalmologistes, internistes et rhumatologues. Si la sémiologie ophtalmologique reste le premier élément d'orientation diagnostique, de nouveaux outils d'imagerie ophtalmologique vont venir optimiser la précocité de détection des atteintes pouvant menacer le pronostic visuel. La stratégie diagnostique nécessite d'être hiérarchisée et répétée. Le degré d'invasivité des explorations doit être discuté en fonction de la gravité de l'atteinte ophtalmologique, de l'urgence thérapeutique mais aussi de l'absence de réponse aux thérapeutiques initiales, devant faire rechercher un diagnostic alternatif, en particulier infectieux ou néoplasique, et inciter à renouveler les explorations.

BIBLIOGRAPHIE

- SÈVE P, CACOUB P, BODAGHI B *et al.* Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*, 2017;16:1254-1264.
- PICHI F, HAY S. Use of optical coherence tomography angiography in the uveitis clinic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023;261(1):23-36.
- 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.
- GRUMET P, KODJIKIAN L, DE PARISOT A *et al.* Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). *Autoimmun Rev*, 2018;17:331-343.
- RICHARD COLMANT G, KODJIKIAN L, DE PARISOT DE BERNECOURT A *et al.* Uveitis of Unknown Etiology: Clinical and Outcome features. A Retrospective Analysis of 355 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019;27:1251-1258.
- HADJADJ J, DECHARTRES A, CHAPRON T *et al.* Relevance of diagnostic investigations in patients with uveitis: Retrospective cohort study on 300 patients. *Autoimmun Rev*, 2017;16:504-511.
- CHAUVELOT P, SKANJETI A, JAMILLOUX Y *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useful for the diagnosis of intraocular sarcoidosis in patients with a normal CT scan. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1650-1655.
- AGRAWAL R, TESTI I, BODAGHI B *et al.* Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis-Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*, 2021;128:277-287.
- DANJOU W, PRADAT P, JAMILLOUX Y *et al.* Usefulness of the QuantiFERON test for the diagnosis of tubercular uveitis and the predictions of response to antituberculous treatment. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:500-504.
- GARNERET E, JAMILLOUX Y, GERFAUD-VALENTIN M *et al.* Prevalence of Positive QuantiFERON-TB Test among Sarcoid Uveitis Patients and its Clinical Implications in a Country Non-endemic for Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023;31:961-969.
- HAROON M, O'ROURKE M, RAMASAMY P *et al.* A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1990-1995.
- RADEMACHER J, MÜLLNER H, DIEKHOFF T *et al.* Keep an Eye on the Back: Spondyloarthritis in Patients With Acute Anterior Uveitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*, 2023;75(2):210-219.
- CHIRPAZ NM, KEREVER SMP, GAVOILLE AM *et al.* Relevance of Brain MRI in Patients with Uveitis: Retrospective Cohort on 402 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;30:1109-1115.
- BERNIER R, GAVOILLE A, CHIRPAZ N *et al.* Diagnostic value of lumbar puncture for the etiological assessment of uveitis: a retrospective cohort of 188 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:1651-1662.

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