

# Vascularites rétinienne, complication revenue au-devant de la scène : diagnostic et prise en charge

**RÉSUMÉ :** Les vascularites rétinienne (VR) englobent un large panorama de situations cliniques, de la petite vascularite rétinienne périphérique asymptomatique à l'ischémie rétinienne étendue effroyable entraînant une perte visuelle définitive. La VR est le plus souvent liée à une uvéite intermédiaire ou postérieure, mais elle peut aussi être d'origine iatrogène. Dans les années 1990, l'apparition du traitement anti-TNF $\alpha$  a été une révolution thérapeutique dans la gestion et le pronostic des VR. Les anti-TNF $\alpha$  ont démontré une efficacité très importante dans les uvéites postérieures sur maladie de Behçet avec une réduction de 91 % de la VR dès la première année et une amélioration de l'acuité visuelle, chez des patients qui avaient auparavant un haut risque de cécité [1]. Actuellement, les VR sont revenues sur le devant de la scène à la suite de l'augmentation de l'incidence des neuro-rétinopathie aiguës maculaire (AMN) lors de l'épidémie de COVID-19 et devant les précautions d'emploi nécessaires de certains médicaments notamment contre la DMLA.

→ A. TOUTÉE, T. SALES DE GAUZY, S. TOUHAMI, B. BODAGHI  
Département d'ophtalmologie, service du Pr Bodaghi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

## ■ Définition

La vascularite rétinienne (VR) est une inflammation focale, segmentaire ou diffuse des parois des vaisseaux rétiniens et/ou capillaires. La vascularite rétinienne primitive est une inflammation directe de la paroi vasculaire. La vascularite rétinienne secondaire est une projection inflammatoire d'un granulome actif localisé au niveau de la rétine ou de la choroïde sous-jacente. Les VR sont très fréquentes au cours des uvéites intermédiaires ou postérieures. La VR est due à une maladie oculaire isolée, à une

maladie inflammatoire systémique ou à une vascularite rétinienne idiopathique ou iatrogène.

On distingue :

- les phlébites ou périphlébites : inflammations intéressant les veines ;
- les artérites ou périartérites : inflammations des artères ;
- les capillarites : inflammations du lit capillaire.

## ■ Diagnostic

Le diagnostic d'une VR se pose grâce à un examen clinique détaillé et rigoureux intégrant un fond d'œil dilaté bilatéral. L'examen clinique recherchera tous les signes associés d'inflammation oculaire, dont l'inflammation du segment antérieur, la hyalite, des lésions rétinio-choroïdiennes actives

ou cicatrisées. L'examen devra éliminer les vasculopathies qui pourraient prendre le masque d'une vascularite rétinienne. L'interrogatoire précis et complet est important pour rechercher des maladies systémiques, des infections oculaires associées ou des causes iatrogènes.

Le diagnostic peut être aidé ou confirmé par l'angiographie rétinienne à la fluorescéine qui est l'examen de référence. L'imagerie multimodale complémentaire intègre les rétino-photographies (ultra) grand champ, l'angiographie ICG, les clichés infrarouges, l'OCT, l'OCT-A voire l'optique adaptative. Ces différents examens permettent d'affiner le diagnostic, évaluer la sévérité de l'inflammation, rechercher des complications (œdème maculaire ou papillaire, ischémie rétinienne, néovascularisation), adapter le traitement et surveiller l'évolution.

**Les lésions caractéristiques des VR sont :**

- L'engainement vasculaire : le bord vasculaire prend l'aspect d'un manchon blanc jaunâtre à bords flous en phase active. La lumière vasculaire a une constriction variable et apparaît rouge. Les engainements sont le plus souvent périphériques et sont segmentaires ou diffus. Ils diffusent en angiographie. Cet aspect est l'un des signes les plus précoces et caractéristiques de la VR. Dans la sarcôïdose, les périphlébites peuvent prendre la forme de "tache de bougie".
- modification du calibre vasculaire : l'engainement et la restriction partielle de la lumière vasculaire donnent un aspect moniliforme "en chapelet".
- **Les vaisseaux fantômes** : les vaisseaux ont un aspect déshabité par un engainement total de la paroi vasculaire. Il est lié à une infiltration étendue par les cellules inflammatoires et une constriction majeure de la lumière. Cet aspect peut aussi être retrouvé dans des pathologies non inflammatoires telles l'artériosclérose sévère.
- Des occlusions ou ischémie rétinienne. Des signes indirects d'ischémie rétinienne sont l'œdème rétinien, les hémorragies

rétiniennes et les nodules cotonneux. Les remaniements tardifs secondaires à l'occlusion sont les télangiectasies, les microanévrismes. Une ischémie étendue persistante peut entraîner des néovaisseaux rétiens, une hémorragie intravitréenne, un décollement de rétine tractionnel, une rubéose irienne, voire un glaucome néovasculaire. La photocoagulation rétinienne des zones ischémiques est primordiale pour éviter ces néovaisseaux rétiens, associés au traitement spécifique de la maladie causale.

- Une angéite givrée : forme rare et très particulière de VR qui se retrouve au cours de vascularites ischémiques sévères associées ou non à une hyalite. Cette forme atteint à la fois les artères et les veines, avec un aspect "de branches gelées d'un arbre".
- L'examen recherchera aussi des exsudats rétiens, des anévrysmes rétiens.
- Artérite de Kyrieleis : manchon blanchâtre péri artériel en "pointillés" dans des contextes d'infection rétinienne (toxoplasmose, endophtalmie...).
- Des néovaisseaux rétiens : ils sont le plus souvent secondaires à une ischémie rétinienne étendue. Les néovaisseaux

rétiniens peuvent être induits dans certains cas à une inflammation très sévère sans ischémie, et régressent dans ce cas avec un traitement immunosuppresseur.

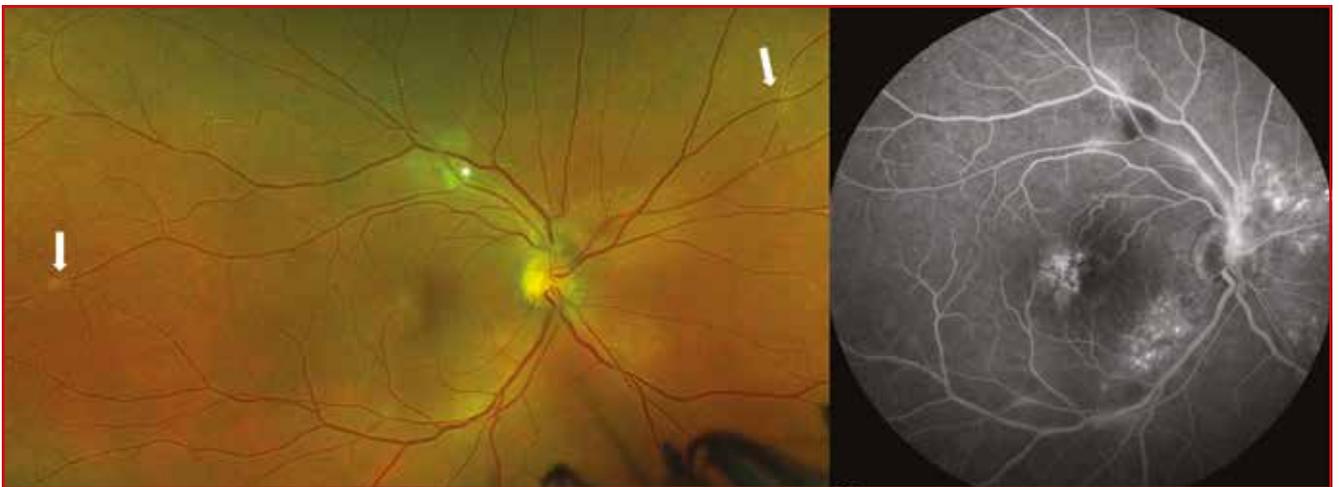
- Les complications associées aux VR sont l'ischémie maculaire, l'œdème maculaire, la membrane épitrétiennne, la papillite ou l'ischémie papillaire, les néovaisseaux rétiens (inflammatoires ou liés à l'ischémie).

**■ Étiologies****1. Les principales étiologies**

Les étiologies principales des vasculites rétiennes veineuses (**tableau 1**) sont la maladie de Behçet, la sarcôïdose et les infections oculaires ou systémiques comme la tuberculose. Lorsque les périphlébites sont associées à une uvéite intermédiaire, elles doivent faire rechercher en priorité une sclérose en plaques, une sarcôïdose et une tuberculose (**fig. 1**).

Les vascularites liées à la maladie de Behçet ou la tuberculose sont souvent occlusives.

L'atteinte artérielle est évocatrice de certaines maladies, notamment les



**Fig. 1 :** Inflammation intraoculaire survenant 10 jours après une injection intravitréenne de brolicizumab dans l'œil droit : Le patient présentait une uvéite antérieure non granulomateuse non synéchiante. Le fond d'œil révèle des périphlébites artérielles (flèches blanches) et veineuses, et un nodule cotonneux (\*) signe d'occlusion capillaire. L'angiographie à la fluorescéine montre des diffusions segmentaires et focales artérielles. L'examen de l'œil adelphe est strictement normal.

VASCULITES RÉTINIENNES VEINEUSES	VASCULITES RÉTINIENNES ARTÉRIELLES
<b>Maladies systémiques inflammatoires</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Maladie de Behçet</li> <li>● Sarcoidose</li> <li>● Sclérose en plaques</li> <li>● Connectivite (lupus érythémateux disséminé)</li> <li>● Maladie de Crohn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Maladie de Behçet</li> <li>● Connectivite (Lupus, sclérodermie)</li> <li>● Angéites nécrosantes (pan artérite noueuse, granulomatose avec polyangéite)</li> <li>● Angéites systémiques (maladie de Takayasu, syndrome de Susac)</li> </ul>
<b>Maladies infectieuses</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Virale : HSV, VZV, CMV (associée aux rétinites nécrosantes); EBV, HHV6-7-8, HTLV-1</li> <li>● Bactérienne : syphilis, Lyme, tuberculose, bartonellose, rickettsiose, Whipple, leptospirose, brucellose</li> <li>● Parasitaires : toxoplasmose, toxocarose</li> <li>● Mycotique : candidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Herpes virus</li> <li>● Maladie de Lyme, syphilis, tuberculose</li> </ul>
<b>Maladies oculaires</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rétinochoroïdopathie de type Birdshot</li> <li>● Ophtalmie sympathique,</li> <li>● Pars planite</li> <li>● Maladie de Eales</li> </ul>	Artérites ectasiantes (syndrome d'IRVAN)
<b>Iatrogènes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-VEGF de nouvelle génération</li> <li>● Immunothérapies anticancéreuses (Anti-Programmed Death Ligand 1)</li> </ul>	
<b>Maladies génétiques</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vasculopathie rétinienne avec leucodystrophie cérébrale (mutation TREX1)</li> <li>● Vitrorétinopathie inflammatoire néovasculaire autosomique dominante (mutation du gène calpaïne 5)</li> <li>● Mutations de protéine TNFAIP3</li> </ul>	-
<b>Pseudo-uvéites tumorales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lymphome vitré rétinien</li> <li>● Métastases, leucémie aiguë</li> </ul>	
<b>Idiopathiques</b>	

Tableau 1 : Principales étiologies des vasculites rétinienne suivant leur atteinte préférentiellement veineuses et/ou artérielles

infections (herpès virus, toxoplasmose, syphilis, tuberculose), les maladies de système (maladie de Behçet, lupus, angéite nécrosante, syndrome de SUSAC ou le syndrome d'IRVAN). L'association de VR et d'un foyer rétinien oriente vers une rétinite à herpès virus, vers une toxoplasmose associée à des cicatrices pigmentées anciennes ou vers une maladie de Behçet.

Une angéite givrée devra faire rechercher en priorité les infections oculaires graves (CMV, VIH, herpès, virus), les hémopathies ou 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 type Birdshot.

## 2. Le cas du COVID

Pendant l'épidémie de COVID, il y a une augmentation de l'incidence de neurorétinopathie maculaire aiguë (AMN) chez des patients infectés par le COVID-19. Cette incidence était de 0,66/100 000 patients en 2019 et augmentait à 8,97/100 000 patients en 2020 (p = 0,001), sans modification de l'in-

cidence de maculopathie paracentrale aiguë (PAMM) ni de MEWDS dans un centre d'urgence ophtalmologique [2].

Des revues de la littérature ont montré que des cas de PAMM ou d'AMN surviennent après des infections par le COVID-19 ou après une vaccination anti-COVID-19 (notamment après l'Oxford-AstraZeneca) chez 57 patients, d'âge moyen 34,9 ans et comprenant 66,7 % de femmes. Le délai de survenue de l'AMN/PAMM était de 11,5 jours après la vaccination et de 37,8 jours après l'infection COVID-19 (p = 0,001). Les autres fac-

## POINTS FORTS

- Étiologies des vascularites rétinienes : infection (oculaire comme herpès/toxoplasmose, tuberculose, syphilis), auto-immune (behçet, sarcoïdose, SEP, lupus, vascularite systémique, birdshot), iatrogène, idiopathique.
- Augmentation de l'incidence de PAMM/AMN par l'infection COVID-19 et son vaccin.
- Traitement précoce et adapté des vascularites rétinienes non infectieuses par un traitement anti-inflammatoire de type corticoïdes ± associé à un traitement d'épargne cortisonique (immunosuppresseur, interféron, biothérapie).
- Respecter les précautions d'emploi du brolucizumab : ne pas injecter en cas d'antécédent d'inflammation oculaire ou d'occlusion vasculaire.

teurs de risques de ces maladies sont les pilules contraceptives chez les jeunes patientes, ou les risques d'occlusion artériolaire [3].

Une autre revue de la littérature recense 29 occlusions rétinienes veineuses après vaccination anti-COVID, mais la causalité entre le vaccin et l'OVCR est indéterminable, car les patients présentaient aussi des facteurs de risques cardiovasculaires [4]. Il n'y a pas de franche corrélation d'inflammation oculaire augmentée à la suite du COVID.

### 3. Les iatrogénies

Des cas de vascularite rétinienne sont rapportées après des injections intracamarulaires de vancomycine, ou après des Immunothérapies anticancéreuses (Anti-Programmed Death Ligand 1). Il y a aussi des VR après des injections intravitréennes d'anti-VEGF.

**Cas particuliers des vascularites après injection d'anti-VEGF de nouvelle génération :** L'inflammation intraoculaire (IIO) secondaire aux injections d'anti-VEGF a été décrite sous bevacizumab, aflibercept et ranibizumab, mais reste rare. Cette inflammation se complique

exceptionnellement de vascularites rétinienes. Les nouveaux anti-VEGF semblent être associés à un risque plus important d'IIO.

L'abicipar pégol, un mono-DARPin qui inhibe le VEGF-A, montrait une efficacité pour espacer les IVT, mais avait révélé un taux important d'inflammation intraoculaire de 15,4 % (vs 0,3 % pour le ranibizumab) avec 1,8 % de VR. Ce taux d'IIO avait été abaissé à 8,9 % et 0 % de VR après une meilleure purification de l'abicipar pégol lors de sa fabrication [5], mais cela a abouti au retrait des demandes d'AMM en Europe.

Récemment, le brolucizumab a eu l'AMM en 2020 pour le traitement de la DMLA exsudative. Le brolucizumab est un fragment d'anticorps simple chaîne avec une haute affinité pour le VEGF-A. Le brolucizumab a montré des gains de vision comparables avec un meilleur résultat anatomique et une meilleure résolution de l'exsudation que l'aflibercept, avec > 50 % des sujets maintenus sur un rythme d'IVT toutes les 12 semaines après la phase d'induction. Une revue post-hoc des études de HAWK et HARRIER montre que sur les 1088 patients traités par brolucizumab,

il y avait 4,6 % d'IIO (3,3 % associée à des vasculites et 2,1 % associées des vasculites occlusives) contre 1,1 % chez les 729 patients traités par aflibercept [6] (**fig. 1**) Les VR survenaient le plus souvent après la première IVT et au plus tard après la troisième IVT de brolucizumab. La VR survenait en moyenne 35 jours après la première IVT, et 20 jours après la dernière IVT chez les yeux en ayant reçu plus d'une injection. La sévérité de l'atteinte vasculaire rétinienne était très variable, allant d'une vision < 1/10 en cas d'atteinte artérielle proximale, à 4-8/10<sup>e</sup> en cas d'atteinte extrafovéolaire. Ces atteintes artérielles occlusives pouvaient être associées à des plaques artérielles de Kyrrieleis. Les zones de vascularites artérielles et veineuses présentaient des diffusions pariétales parfois subtiles en angiographie à la fluorescéine, possiblement en raison de l'effet de l'anti-VEGF sur la perméabilité vasculaire. Plusieurs mécanismes sont suspectés entraînant ces VR : une réaction immunoallergique, ou une formation d'auto-anticorps entraînant des complexes immuns puis une vascularite par hypersensibilité retardée (comme dans les vascularites rétinienes après injection intracamarulaire de vancomycine). Cela ne semble ni lié à une endophtalmie par contamination bactérienne, ni à une persistance d'un agent toxique (comme les impuretés initiales de l'abicipar), devant le délai de survenue de deux à huit semaines après l'IVT.

Le brolucizumab et l'abicipar sont tous deux de nouvelles structures à faible poids moléculaire, ce qui permet une concentration molaire plus élevée et une pénétration tissulaire potentielle accrue, et donc cela peut augmenter l'exposition du système immunitaire systémique à partir de l'œil. Au vu de l'efficacité anatomique meilleure du brolucizumab, 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 SFO est en faveur de posi-

tionner le brolocizumab en deuxième intention chez les patients souffrant de DMLA sans antécédent d'IIO et/ou de vascularite rétinienne.

Après une injection intravitréenne d'anti-VEGF, Bauman *et al.* [7] recommande une surveillance mensuelle lors du premier semestre (¾ des cas d'IIO survenant dans cette période) avec recherche d'une IIO par un examen ophtalmologique complet incluant 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 persistants plus de 24 h sera également indispensable. L'incidence des VR a diminué lorsque les facteurs de risques ont été pris en compte dans le choix thérapeutique : ne pas injecter un patient avec un

antécédent d'inflammation oculaire et/ou d'occlusion vasculaire [8].

En cas d'IIO, les options thérapeutiques sont la corticothérapie topique associée à une corticothérapie intravitréenne et/ou systémique. La corticothérapie est administrée souvent dans les trois jours après l'IIO et permet d'améliorer le devenir fonctionnel [9].

### ■ Prise en charge

Le traitement de la VR est déterminé suivant la sévérité de la VR et son étiologie. Les principaux objectifs de la prise en charge des patients atteints de VR sont le contrôle rapide et complet de l'inflammation intraoculaire, la prévention des récurrences et la préservation de la vision. Malheureusement, il n'existe pas de consensus pour les patients atteints de VR. Les options thérapeutiques recommandées pour les VR non infectieuses, en association avec des stéroïdes locaux si nécessaire. Des perfusions de méthylprednisolone sont envisagées en cas de vascularites graves (occlusives ou diffuses) non infectieuses. Le traitement d'épargne cortisonique (immunosuppresseurs ou agents biologiques) est débuté en cas de VR corticodépendante ou de VR sévère (occlusive). Les corticoïdes intravitréens de longue durée d'action (implant de dexaméthasone, implant de fluocinolone) sont efficaces, mais on les utilise préférentiellement en cas d'atteinte unilatérale non infectieuse, sans maladie systémique active. La VR dans la maladie de Behçet est une indication formelle à débiter en première intention les anti-TNF-α ou Interféron-α devant son caractère potentiellement cécitant. Les traitements de fond possibles sont principalement le méthotrexate, les anti-TNF-α (adalimumab, infliximab), l'Interféron α ou l'anti-IL6 (tocilizumab) [10]. Cet arbre décisionnel suit le même que les uvéites postérieures (fig. 2)

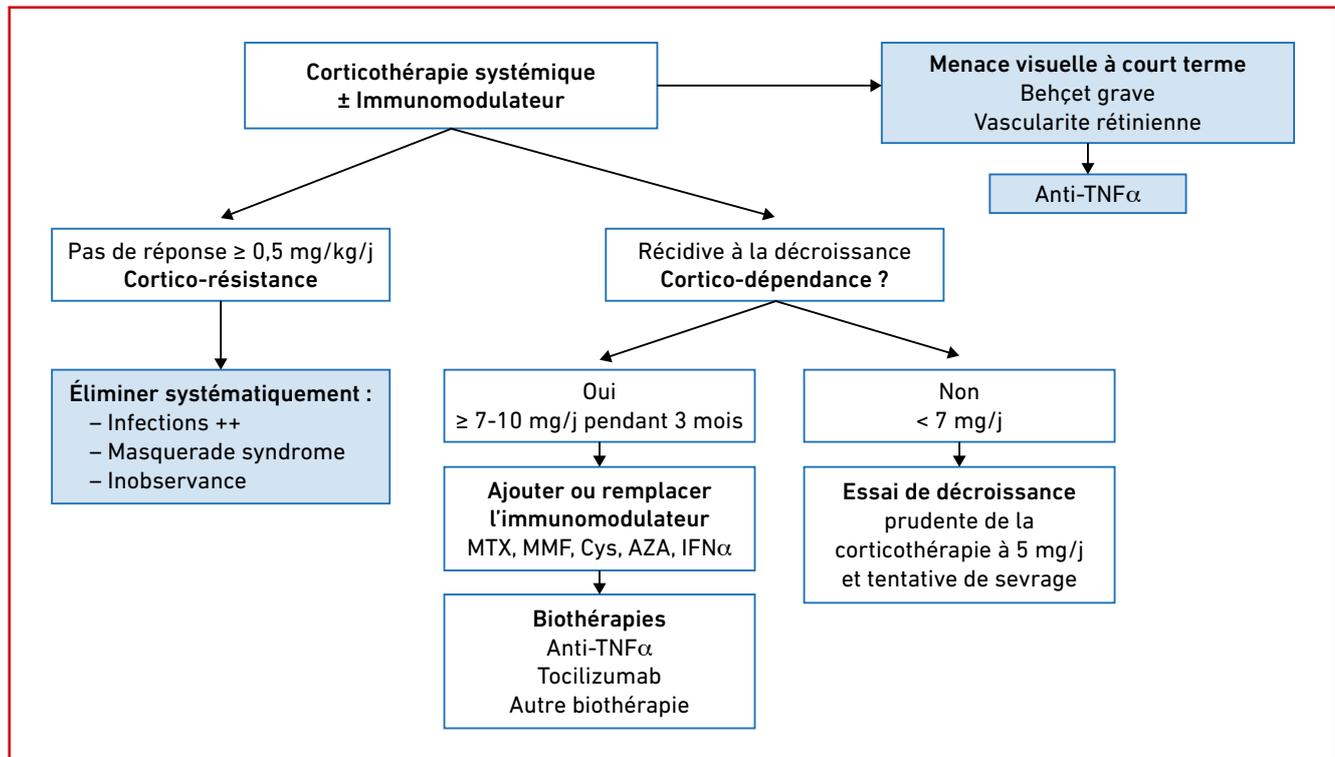


Fig. 2 : Arbre décisionnel thérapeutique pour la gestion des vascularites rétinienne non infectieuses.

## ■ Conclusion

Les vascularites rétiniennes sont potentiellement graves surtout en cas d'atteinte occlusive. Les vascularites rétiniennes sont liées à des uvéites postérieures infectieuses, auto-immunes ou parfois iatrogènes. Des nouveaux traitements efficaces contre la DMLA, comme le brolocizumab, sont à risques d'entraîner des vascularites rétiniennes, mais ce risque est réduit si les précautions d'emploi sont respectées. Un traitement précoce anti-inflammatoire doit être débuté, en l'absence d'infection, pour améliorer le pronostic visuel. Ce traitement est adapté suivant la sévérité des symptômes et peut nécessiter un traitement immunosuppresseur.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CALVO-RÍO V, BLANCO R, BELTRÁN E *et al.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014;53:2223-2231.
2. AZAR G, BONNIN S, VASSEUR V *et al.* Did the COVID-19 pandemic increase the incidence of acute macular neuroretinopathy? *J Clin Med*, 2021;10:5038.
3. DUTTA MAJUMDER P, AGARWAL A. Acute macular neuroretinopathy and paracentral acute middle maculopathy during SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Vaccines (Basel)*, 2023;11:474.
4. LEUNG HM, AU SC. Retinal vein occlusion after COVID-19 vaccination-a review. *Vaccines (Basel)*, 2023;11:1281.
5. CALLANAN D, KHURANA RN, MATURI RK *et al.* Impact of modifying abicipar manufacturing process in patients with neovascular age-related macular degeneration: maple study results. *Clin Ophthalmol*, 2023;17:1367-1384.
6. SINGER M, ALBINI TA, SERES A *et al.* Clinical characteristics and outcomes of eyes with intraocular inflammation after brolocizumab: post hoc analysis of HAWK and HARRIER. *Ophthalmol Retina*, 2022;6:97-108.
7. BAUMAL CR, SØRENSEN TL, KARCHER H *et al.* Efficacy and safety of brolocizumab in age-related macular degeneration: A systematic review of real-world studies. *Acta Ophthalmol*, 2023;101:123-139.
8. HOLZ FG, IIDA T, MARUKO I, SADDI SR. A consensus on risk mitigation for brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment. *Retina*, 2022;42:1629-1637.
9. GARWEG JG, KEIPER J, PFISTER IB *et al.* Functional outcomes of brolocizumab-induced intraocular inflammation involving the posterior segment-a meta-analysis and systematic review. *J Clin Med*, 2023;12:4671.
10. RIVERA PA, GUPTA A, KOMBO N. Treatment of non-infectious retinal vasculitis. *Ther Adv Ophthalmol*, 2023;15:25158414231152761.



**A. TOUTÉE,  
T. SALES DE GAUZY,  
S. TOUHAMI, B. BODAGHI**  
Département d'ophtalmologie,  
service du Pr Bodaghi,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
PARIS.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts concernant les données publiées sans cet article.