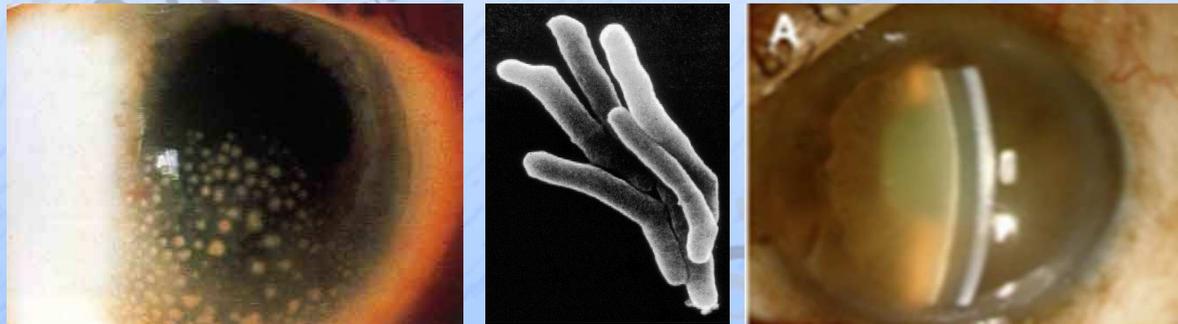


Uvéites tuberculeuses

Apport des IGRA

Qui et quand traiter?

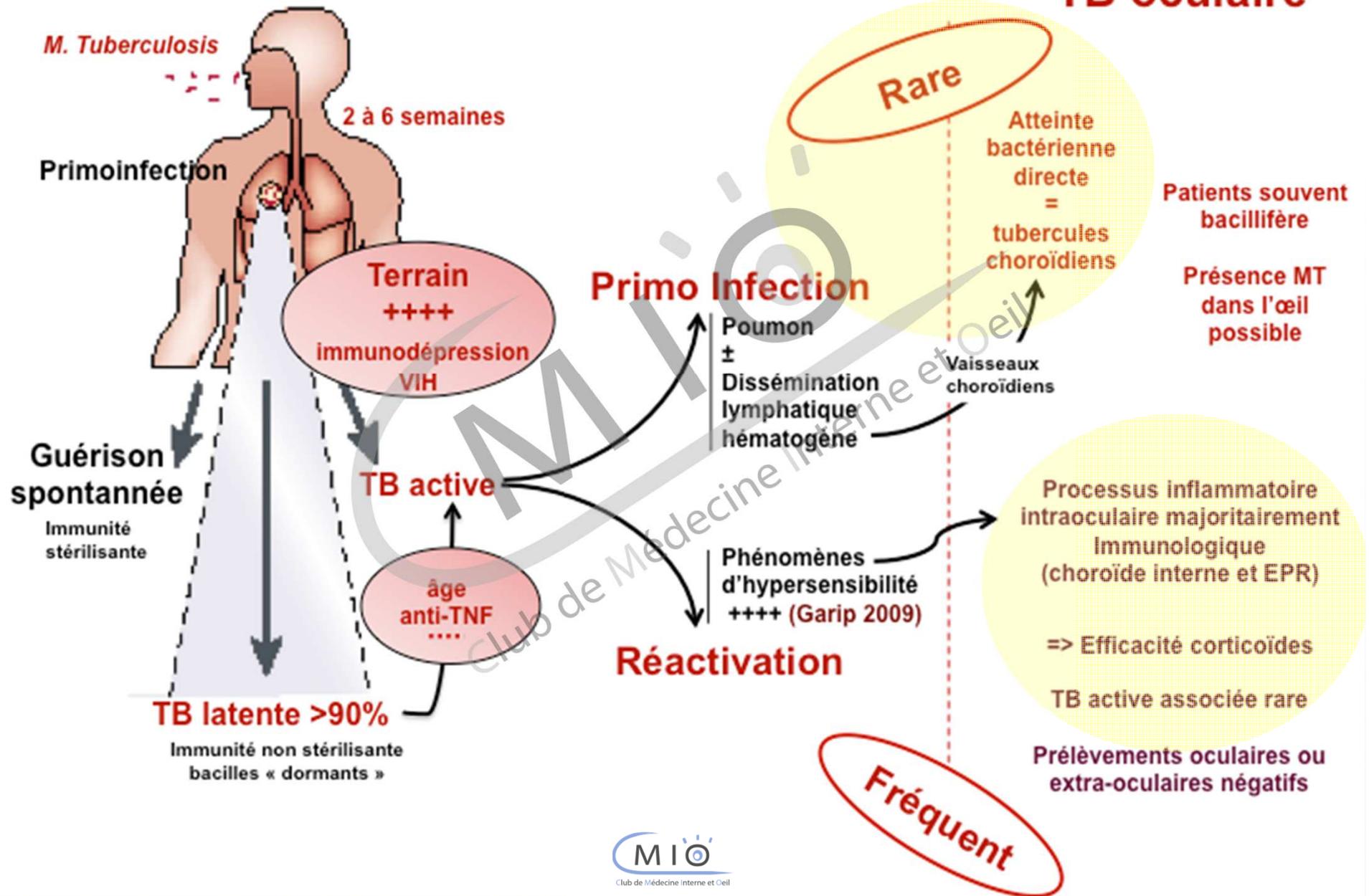
FMC du 13 octobre 2017



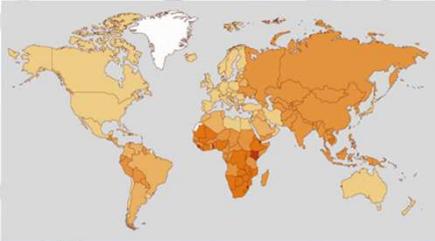
Dr TRAD

PHYSIOPATHOLOGIE

TB oculaire



Epidémiologie



Inde & Chine \approx 40 % des TB

>>

Europe (5 %), Bassin méditerranéen (7%)

Démarche diagnostique en cas de suspicion de TB oculaire

≠ si contexte de **forte** ou de **faible** endémie

≠ si sujet sain ou immunodéprimé [Johnson 2006]

Cohorte d'uvéites

Inde

1^{ère} cause d'uvéite infectieuse [Venkatesh Int Ophthalmol 2016]

5 à 20 % uvéites tuberculeuses [Gupta 2003]

France

4 % des uvéites sévères [Bodaghi 2001]

Prévalence de tests positifs parmi les uvéites plus élevée que dans population générale : 20 à 40% [Jakob 2014] [Gineys 2011]

=> **Sous estimation** possible [Mercanti 2001] [Islam 2002]

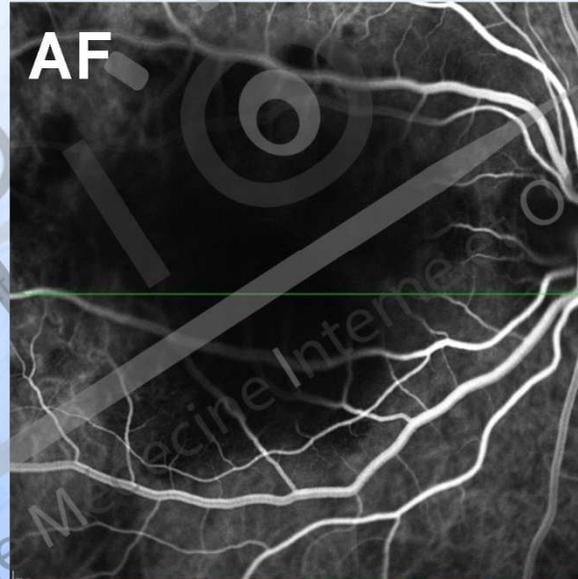
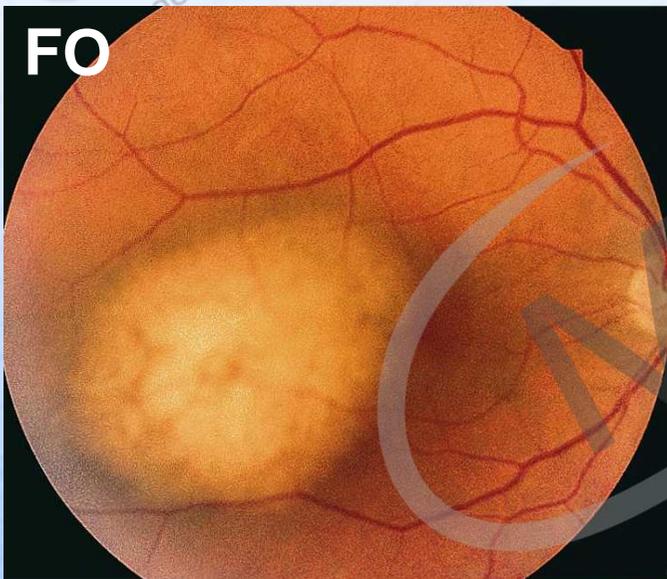
Clinique

Tout peut exiter !!!

Uvéites granulomateuse antérieure

- 40% des uvéites présumées TB
- Uvéites chronique récidivante uni ou bilatérale
- Granulomateuse (50% des cas!)

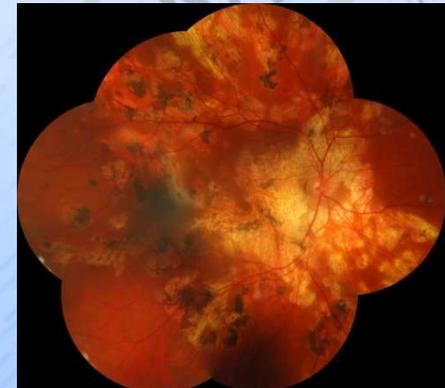
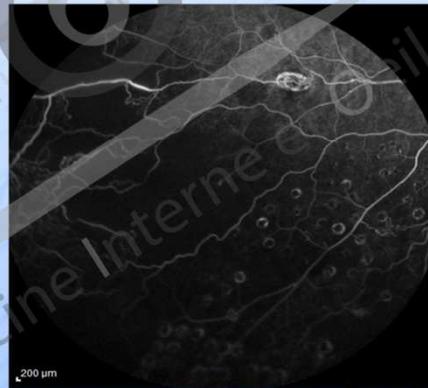
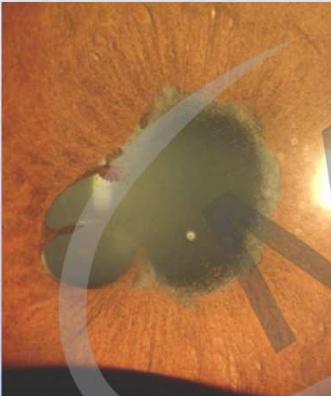
Atteinte chorôïdienne



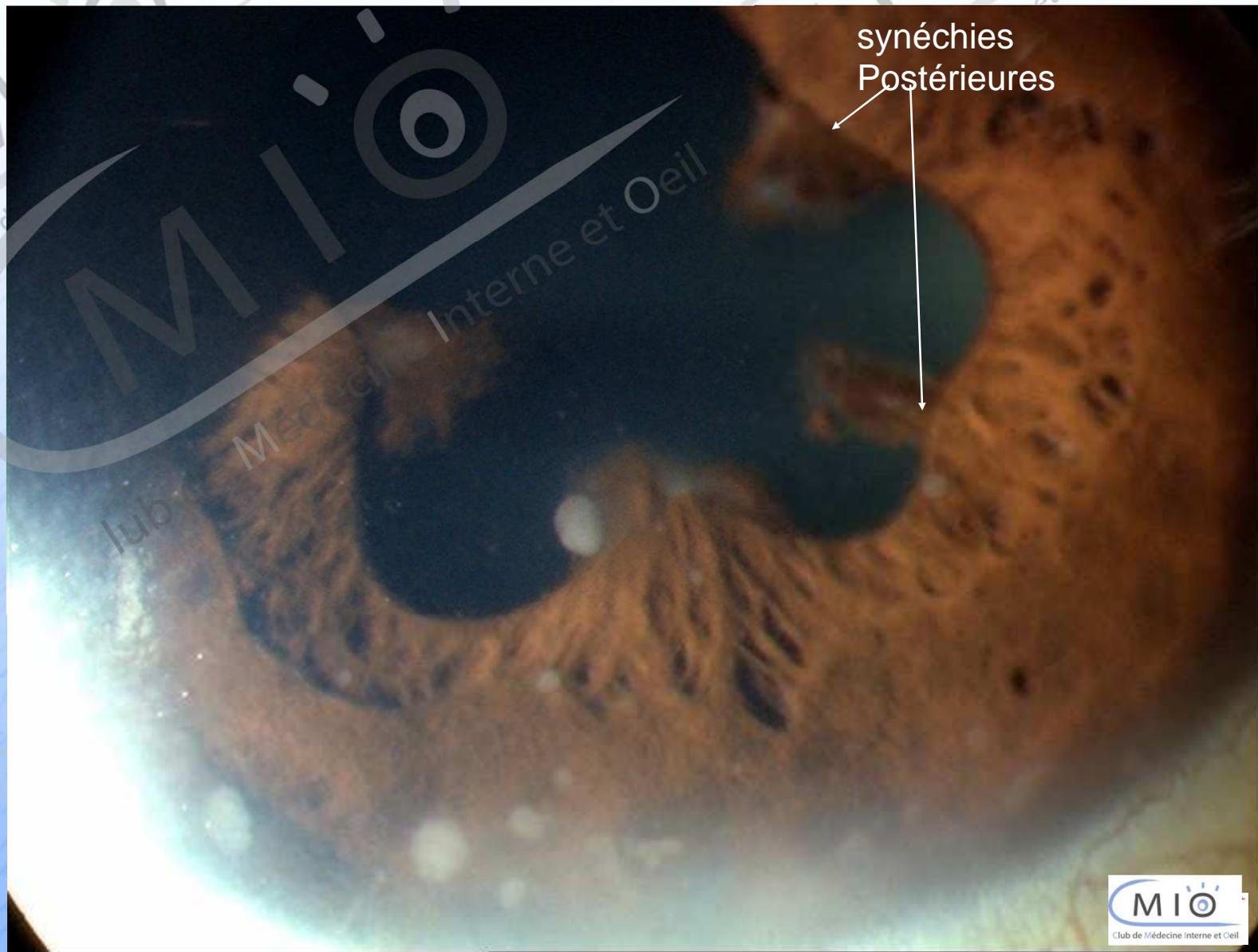
Tuberculomes chorôïdiens

Trois éléments vont être un élément sémiologique pour s'orienter vers une origine TB

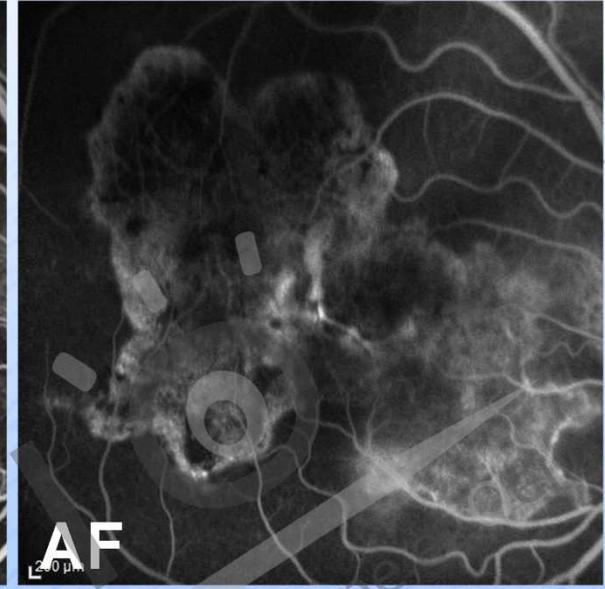
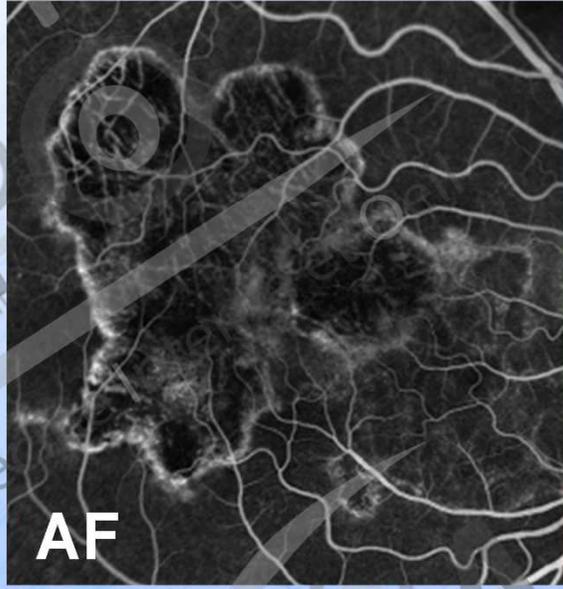
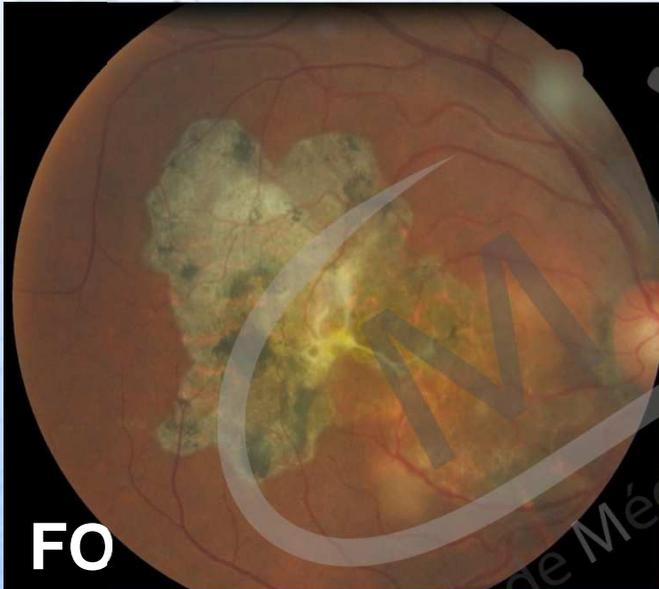
Gupta 2010 AJO



Synéchies iridocristaliniennes

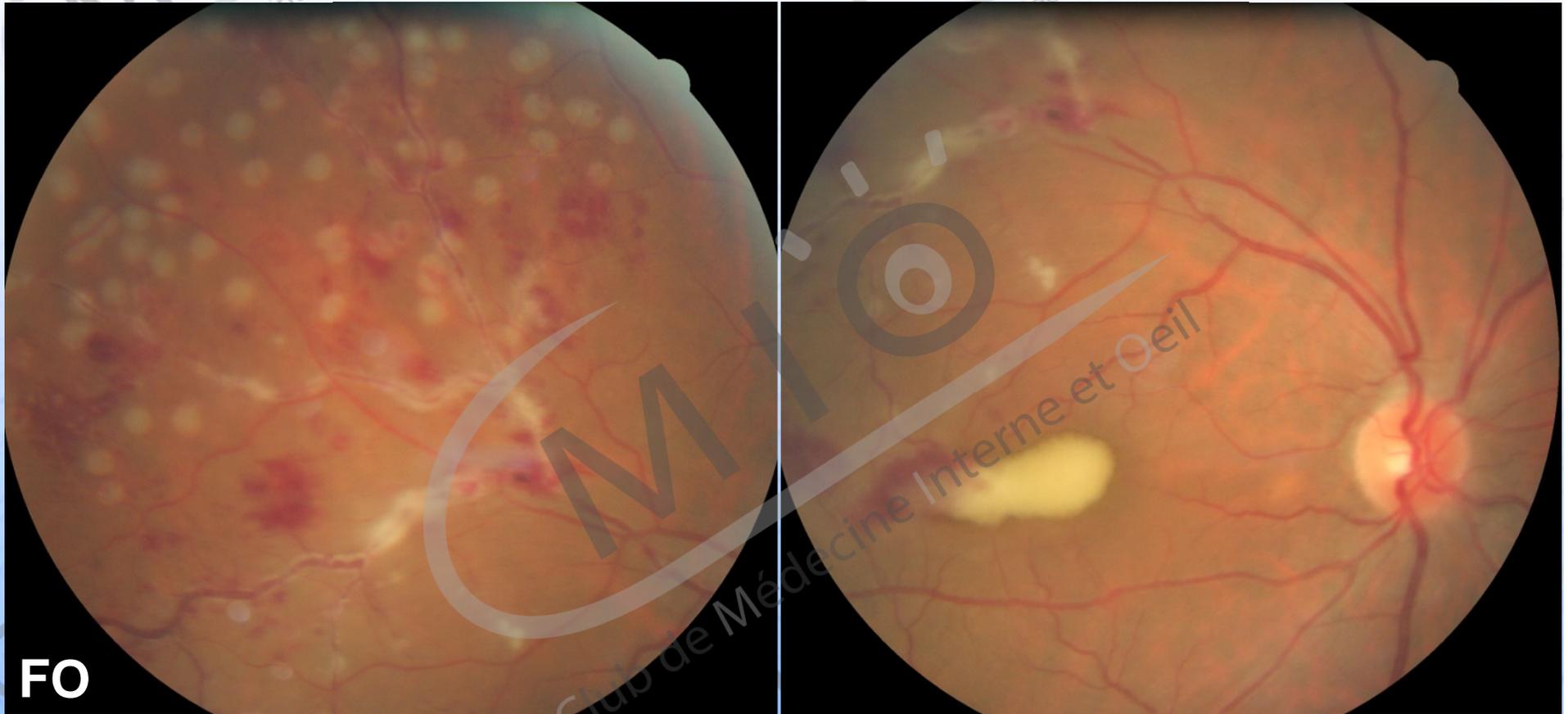


Choroïdite pseudo-serpigineuse



Cas de récurrence de l'inflammation à 2 ans de la première poussée.

Vasculite occlusive rétinienne



FO



Outils Diagnostiques



Bactériologique

Coloration à l'auramine
Culture

Histologique

Coloration de Ziehl

Immunologique



Biologie Mol

PCR ARN 16S

Tuberculose Oculaire

IDR

QuantiFERON® TB Gold

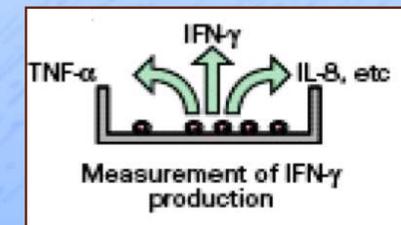
Cliniques et Radiologiques

ATCD familiaux, personnels

Voyage en zone de forte endémie...

Examen : AEG, sueurs, ADP... etc

Rx : ADP calcifiée.... etc



Biologie Moléculaire

PCR ARN 16S

Contribution exceptionnelle
dans pays à faible endémie
pour la tuberculose

Cliniques et Radiologiques

Même valeur pour la démarche diagnostic entre

- **Contage certain à l'interrogatoire**
- **Anomalie radiologique de TB latente** (ADP calcifiée...etc)
- **IDR ou IGRA positif**

Scanner thoracique indiqué si atteinte postérieure

Cliniques et Radiologiques



Contribution de l'imagerie très différente selon l'endémie locale

Anomalies à la radiographie pulmonaire:

75% pays à forte endémie [Babu Ocul Immunol Inflamm 2015]

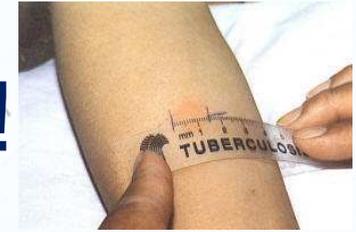
versus

14% pays à faible endémie [Agrawal 2015]



IDR

toujours d'actualité!



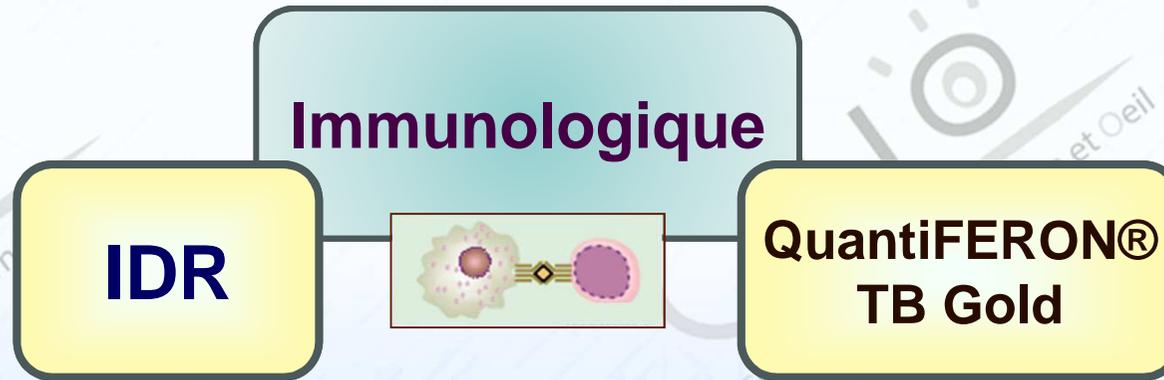
1. Utile chez patient non vacciné

2. Caractère phlycténulaire :

- permet d'évoquer un contage même chez les sujets vaccinés
- incite à traiter...
- Pas d'équivalent pour le QFN-TB gold

3. Anergie tuberculique

- élément d'orientation pour orienter entre BK et sarcoïdose



Sensibilité

- QFN-TB et IDR gold \approx 70-75%
- QFN-TB gold
> à l'IDR si lymphopénie CD4
VIH, corticoïdes, chimio, Insuffisance rénale

spécificité

- QFN-TB gold \gg IDR (France) : 95% *versus* 50% [Menzies 2007]
- QFN-TB = IDR si populations non vaccinées

**QuantiFERON®
TB Gold**

Interprétation

- QFN = contact ancien ou récent avec MT
- Pas d'interprétation quantitative possible (même valeur si 5 ou 70)
- Après traitement :
 - Baisse du taux de QFN **[Komiya 2011] [Babu 2015]**
 - Réversion
 - 60% dans TB pulmonaire active **[Komiya 2011]**
 - Moindre dans TB oculaires **[Babu Ocul Immunol Inflamm 2015]**

**QuantiFERON®
TB Gold**

Seuil....

Seuil du fabricant fixé à 0,35 UI/ml

- **Etude française :**

Succès significativement ↑ pr taux > 2 UI/ml

Gineys AJO 2011

- **Etude anglaise :**

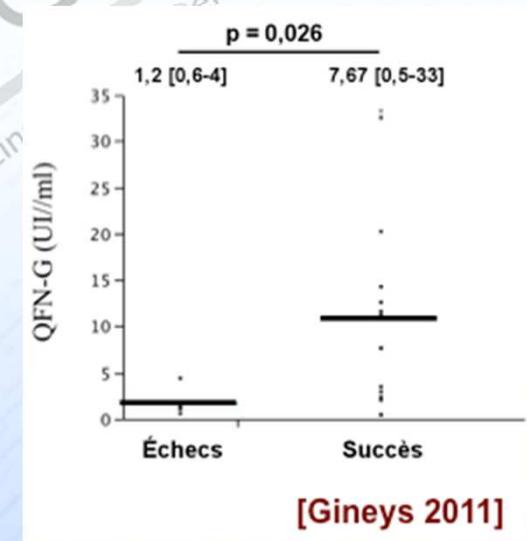
Succès significativement plus ↑ pr taux > 1,5 UI/ml

Agrawal, Br J Ophthalmol 2016

- **Etude américaine :** dépistage professionnels de santé

Seuil < 1 UI/ml => 2nd contrôle négatif chez 12 sujets

Seuil > 1 UI/ml => 2nd contrôle tjs positif (n=22) **[Weddle 2014]**



Seuil de ≥ 1 UI/ml à retenir pr dg d'uvéite BK

**QuantiFERON®
TB Gold**

Zone de forte endémie

Taux de **TB active** important : 4 à 14% des cas [Badu 2009, Ang 2009]

VPP de 75% [Badu 2009, Ang 2012]

VPN de 85% si négativité des 2 tests [Ang, BJO 2012]

Les 2 tests combinés = Stratégie la plus rentable [Ang, BJO 2015]

**QuantiFERON®
TB Gold**

Zone de faible endémie

TB active < 5%

ATCD de TB déjà traitée ! (≈10%) [Gineys 2011] [Itty 2009]

=> Patients à retraiter?

Association fortuite uvéite – QFN positif !!!

- Etude anglaise : dans 25% des cas [Nora 2014]
- Etude allemande : dans 46% des cas (37/80) [jakob 2014]
surtout **sarcoïdose** dans 1/3 des cas

Nouvelle Classification (Gupta 2015)

Uvéite tuberculeuse **Certaine,**
Probable
Possible +++

Inflammation oculaire compatible avec une tuberculose

Diagnostic de certitude

Diagnostic présomptif

Présence de *MT*
sur les
Prélèvements
oculaires*

chambre antérieure
vitrée
biopsie endorétinienne

Tuberculose
prouvée*
(hors atteinte
oculaire)

et
absence d'autre
étiologie

Radiologie
évocatrice de TB latente
et

Quantiféron**
positif
et
absence d'autre
étiologie

Radiologie
évocatrice de TB latente
OU

Quantiféron**
positif
et
absence d'autre
étiologie

IOTB certaine

IOTB probable

IOTB possible***

**pays à forte
endémie**

**pays à forte endémie +++
pays à faible endémie +**

**pays à faible endémie
++++**

* par coloration de Ziehl ou culture ou PCR

** ou IDR + en l'absence de vaccination

*** Gupta Ocul Immunol Inflamm 2015

Inflammation oculaire compatible avec une tuberculose

Diagnostic de certitude

Présence de *MT*
sur les
Prélèvements
oculaires*

chambre antérieure
vitrée
biopsie endorétinienne

IOTB certaine

**Traitement
obligatoire**

Diagnostic présomptif

Tuberculose
prouvée*
(hors atteinte
oculaire)

et
absence d'autre
étiologie

IOTB probable

**Traitement
indiqué**

Radiologie
évocatrice de TB latente

et
Quantiféron**
positif
et

absence d'autre
étiologie

Radiologie
évocatrice de TB latente

OU
Quantiféron**
positif
et

absence d'autre
étiologie

IOTB possible***

**Test d'épreuve
à discuter**

D'après Gupta 2015)

Classification	Ocular clinical criteria	Bacteriological Criteria	Systemic features and radiological criteria	Immunological criteria	High endemic country	Non-endemic country
Confirmed ocular TB ⇒ ATT ≥ 6 months	one clinical sign suggestive of IOTB	Microbiological confirmation of MT from ocular fluids/tissues	-	unnecessary	Rare	Exceptional
Probable ocular TB ⇒ ATT ≥ 6 months	one clinical sign suggestive of IOTB and other etiologies ruled out	Microbiological confirmation from sputum or extraocular sites	Evidence of chest X-ray consistent with TB infection Or clinical evidence of extraocular TB	unnecessary	Frequent	Very rare
	one clinical sign suggestive of IOTB and other etiologies ruled out	Negative	Evidence of chest X-ray consistent with TB infection Or clinical evidence of extraocular TB	Immunological evidence for TB infection and/or documented exposure to TB	Very Frequent	Rare
Possible ocular TB ⇒ ATT therapeutic trial	one clinical sign suggestive of IOTB and other etiologies ruled out	Negative	Evidence of chest X-ray consistent with TB infection Or clinical evidence of extraocular TB	Negative immunological test for TB	Rare	Very rare
	one clinical sign suggestive of IOTB and other etiologies ruled out	Negative	Normal chest X-ray No clinical evidence of extraocular TB	Immunological evidence for TB infection and/or documented exposure to TB	Common	Most frequently

Traitement de l'uvéite postérieure présumée tuberculeuse?

**Consensus pour l'utilisation d'un TAT
même dans les pays à faible endémie**

Bajema J Ophthalmic Inflamm Infect 2017

**Efficacité du TAT sur les uvéites présumées
tuberculeuses QFN + : 77%**

Agrawal, Ocul Immunol Inflamm 2015

Role of Anti-Tubercular Therapy in Uveitis With Latent/Manifest Tuberculosis

REEMA BANSAL, AMOD GUPTA, VISHALI GUPTA, MANGAT RAM DOGRA, PRADEEP BAMBERY, AND SUNIL KUMAR ARORA

● **PURPOSE:** To assess the role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis (TB).

● **DESIGN:** Retrospective, interventional case series.

● **METHODS:** A total of 360 patients from uveitis clinic with following inclusion criteria were studied: 1) complete clinical records of visual acuity, slit-lamp biomicroscopic examination, intraocular pressure, complications if any, and treatment records at the baseline and at all follow-up visits; 2) a documented positive tuberculin skin test (10 mm of induration or more) at 48 to 72 hours; 3) evidence of active uveitis, i.e., cellular reaction in the anterior chamber with or without keratic precipitates, and/or active vitreous inflammation, retinal vasculitis, choroiditis, or infectious uveitis syndrome. All patients were followed up for 6 to 12 months. The primary outcome was the recurrence of uveitis within 6 months of initiating treatment in each group.

● **RESULTS:** Recurrences reduced significantly ($P < .001$) in Group A (15.74%) as compared to Group B (46.53%) respectively.

● **CONCLUSIONS:** Anti-tubercular therapy with corticosteroids had decreased risk of developing recurrence of uveitis by approximately two-thirds as compared to corticosteroids alone.

● **KEY WORDS:** anti-tubercular therapy, corticosteroids, uveitis, tuberculosis, latent/manifest TB led to significant reduction in recurrences of uveitis.

(Ann J Ophthalmol 2008;146:772-779. © 2008 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

tion of acid-fast bacilli on direct smears of *Mycobacterium tuberculosis* from specimens.⁴⁻⁹ In the absence of the cases of intraocular TB reported only on corroborative evidence such as skin test, healed lesions on chest x-ray, or systemic TB.¹⁰⁻¹⁵

Attempts have been made in treating ocular TB by eliciting the immune response with anti-tubercular agent.¹⁶ Beneficial results have been reported in proven cases of intraocular TB with anti-tubercular therapy alone.¹⁷⁻²⁰ However, those who received corticosteroids alone (Group B),

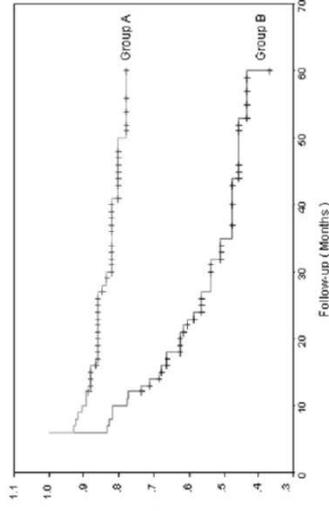


FIGURE 1. Kaplan-Meier survival graphs showing the cumulative probability of nonrecurrence of inflammation in patients with latent/manifest tuberculosis who received corticosteroids along with anti-tubercular therapy (Group A) vs those who received corticosteroids alone (Group B).

216 patients (Group A) received four-drug anti-tubercular therapy and corticosteroids, and 144 patients (Group B) received corticosteroids alone. The main outcome

was the recurrence of inflammation after initiation of treatment to develop active tuberculosis at a later stage of their life.

The exact association of latent TB with uveitis is not known. Further, the long-term outcome of patients with uveitis who receive full course of anti-tubercular therapy

is not known. The patients treated with anti-tubercular therapy with corticosteroids had decreased risk of developing recurrence of uveitis by approximately two-thirds

as compared to corticosteroids alone.

● **CONCLUSIONS:** Anti-tubercular therapy with corticosteroids had decreased risk of developing recurrence of uveitis by approximately two-thirds as compared to corticosteroids alone.

● **KEY WORDS:** anti-tubercular therapy, corticosteroids, uveitis, tuberculosis, latent/manifest TB led to significant reduction in recurrences of uveitis.

(Ann J Ophthalmol 2008;146:772-779. © 2008 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

METHODS

Conséquences dévastatrices des récurrences justifie un traitement anti-tuberculeux (TAT) prolongé (> 6 mois?)

Duration of anti-tubercular therapy in patients associated with latent tuberculosis: a case–control study

Marcus Ang,^{1,2}

ABSTRACT

Aim To study the effect of anti-tubercular therapy (ATT) on patients with latent tuberculosis.
Methods Retrospective study of patients seen at a tertiary eye hospital with uveitis consistent with other causes. All patients had a 6 months follow-up. Clinical characteristics, duration and clinical outcome measure was the effect of ATT duration on the recurrence of inflammation.

Results Of the 182 eligible patients, 46 received ATT of ≥ 6 months duration; 18 patients defaulted and received < 6 months treatment. The patients' mean age was 45.3 ± 13.2 years and most were female ($n=118$, 57.6%) and of Chinese race ($n=104$, 50.7%). Patients who completed > 9 months ATT were less likely to develop recurrence compared with those not treated with ATT (OR 0.09; 95% CI 0.01 to 0.76; $p=0.027$), while adjusting for potential confounders such as patient demographics, anatomical location of uveitis and corticosteroid therapy.

Conclusion Patients with uveitis and latent TB treated with ATT of > 9 months duration had an 11-fold reduction in the likelihood of recurrence.

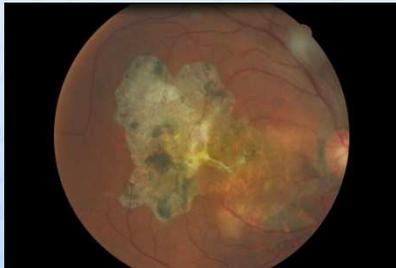
Conclusion Patients with uveitis and latent TB treated with ATT of > 9 months duration had an 11-fold reduction in the likelihood of recurrence.

Alors que la différence n'est pas significative pour les Gr TAT < 6 mois et $6 < TAT < 9$ mois

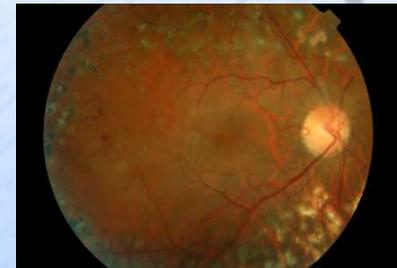
Les corticoïdes dans les uvéites TB

Les corticoïdes (1mg/kg) sont la clé pour stopper la composante inflammatoire

Choroïdite pseudo-serpigineuse



Vasculite occlusive



**Aggravation initiale sous TAT
Se corrige en 4 à 8 semaines
Équivalent réaction paradoxale type IRIS**

Traitement de l'uvéite antérieure présumée tuberculeuse? Qui traiter?

**Pas de consensus sur l'utilisation d'un TAT
dans les pays à faible endémie**

**Corticothérapie locale souvent efficace
mais n'évite pas les rechutes et la chronicité**

Etude indienne comprenant 131 UA (Bansal 2008, AJO)

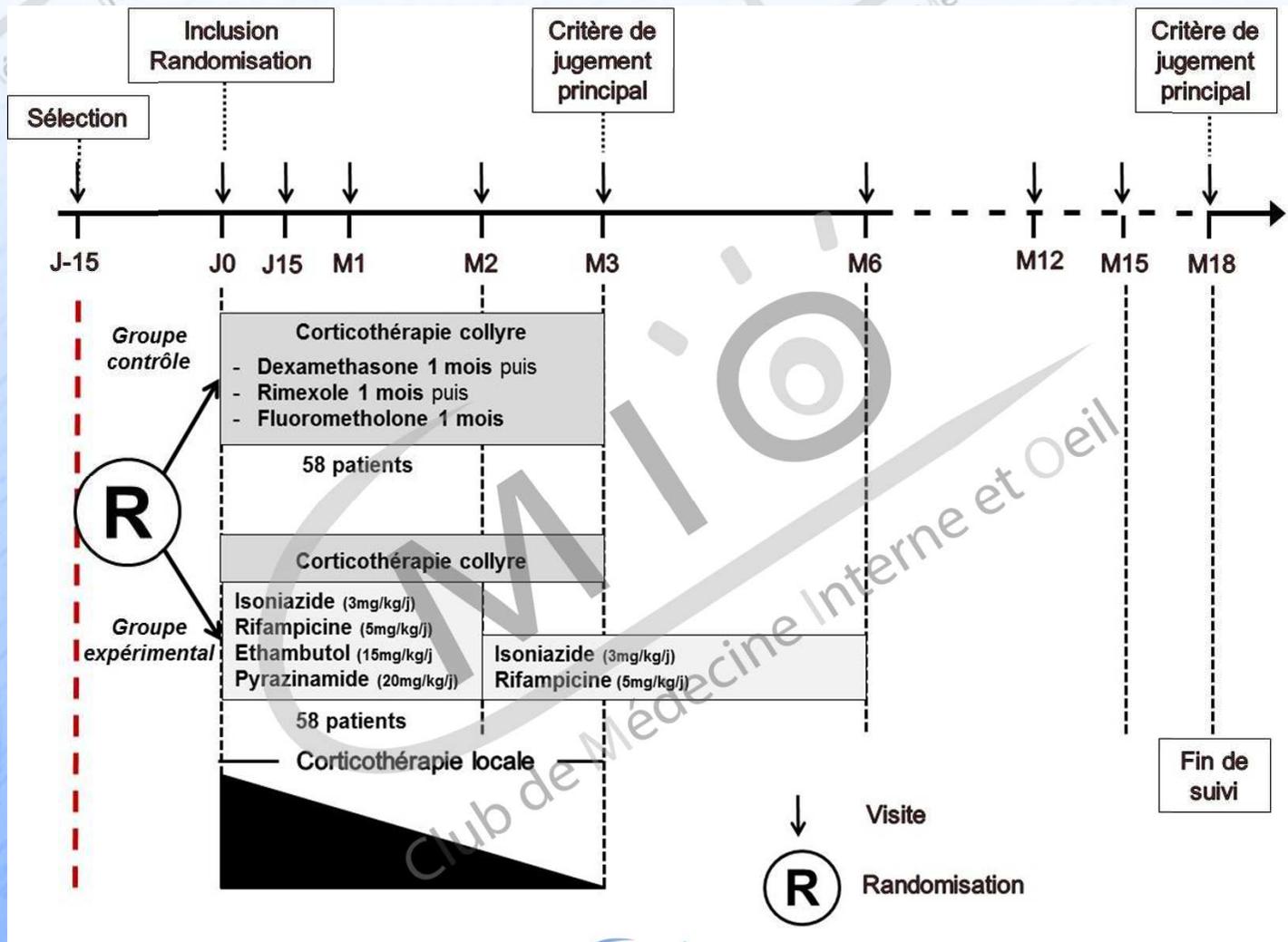
TABLE 2. Distribution of Uveitis (Anatomic Location) and Tuberculin Skin Test Reaction in Patients Developing Recurrences in Groups A and B

	Group A (n = 216) Recurrences in 34 Patients (15.74%)			Group B (n = 144) Recurrences in 67 Patients (46.53%)			
	Tuberculin skin test (mm)	10-15 (n = 25)	16-20 (n = 64)	>20 (n = 127)	Tuberculin skin test (mm)	10-15 (n = 46)	16-20 (n = 46)
Anterior uveitis (n = 68)	2	3	10	Anterior uveitis (n = 63)	10	12	12
Intermediate uveitis (n = 32)	0	0	3	Intermediate uveitis (n = 31)	5	6	9
Posterior uveitis (n = 84)	1	7	6	Posterior uveitis (n = 43)	3	5	4
Panuveitis (n = 32)	1	0	1	Panuveitis (n = 7)	1	0	0
Total patients with recurrence = 34	4	10	20	Total patients with recurrence = 67	19	23	25

Rechute : 22% si TAT versus 54% sans TAT

URBA

PHRC régional: Evaluer le bénéfice du TAT au cours de l'uvéite antérieure récidivante QFN+



Conclusion

- **Phénomène Hypersensibilité >>Processus infectieux direct**
- **Uvéites granulomateuses dans 50%**
- **Terrain, contagé, zone d'endémie +++**
- **Pays industrialisés**
 - **Radiographie peu rentable**
 - Apport du Quantiferon à valider (Dg ≠ Sarcoidose+++)
 - TAT validé dans l'atteinte postérieure (6 à 9 mois +/- corticoïdes)
 - TAT à valider dans les UA récidivantes