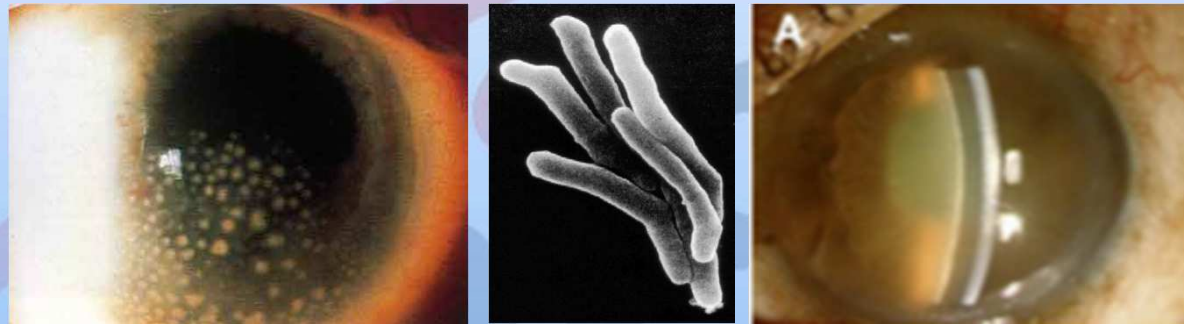


68^{ème} congrès de la SNFMI
Saint Malo 13 décembre 2013

Uvéites et tuberculose:



Le challenge continue

Salim TRAD

Marie Hélène ERRARA

ÉPIDÉMIOLOGIE

1/3 population mondiale infectée par la Tuberculose (TB)

8,8 M nouveaux cas/an (2010)

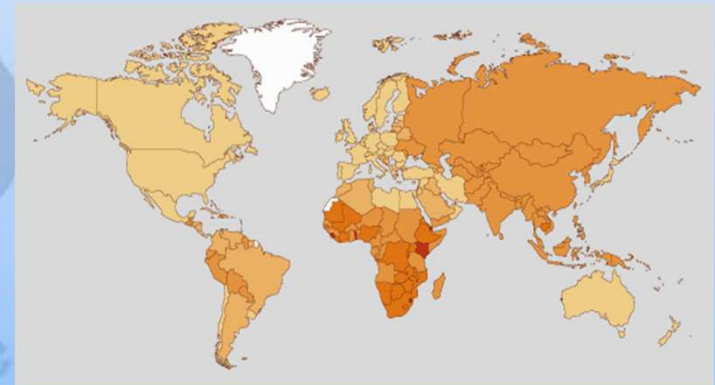
> 95% pays en voie de développement

Asie (59 %)

Inde & Chine ≈ 40 % des TB

>>

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



ÉPIDÉMIOLOGIE

Passage forme à latente à active

10% au cours de la vie pour l'immunocompétent.

versus

10%/an pour l'immunodéprimé (VIH...)

fréquence ↑ formes extrapulmonaires

[Johnson 2006]

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAIRE

- 20 à 40 % des TB selon les séries (> chez l'immunodéprimé)
- Soit après primo-infection soit au cours d'une réactivation.
- Patients immunodéprimé (VIH+++)
diffusion hématogène
atteintes extrapulmonaires accrues
souvent associé à une tuberculose disséminée

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAIRE

Démarche diagnostique en cas de suspicion
de TB oculaire

≠ si contexte de forte ou de faible
endémie

≠ si sujet sain ou immunodéprimé

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE OCULAIRE

Cohorte de TB

Espagne : loc. oculaire pour 18 % des TB active si examen Oph
(↑ si miliaire) [Bouza 1997]

USA : Uvéite <2 % en sanatorium [Donahue 1967]

Inde : TB oculaire = 1,4 % des TB active [Biswas 1995]

France : pas de données nationales sur prévalence oculaire
parmi les cas déclarés

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE OCULAIRE

Cohorte d'uvéites

- Inde : 5 à 20 % uvéites [Gupta 2003]

- France : 4 % des uvéites sévères [Bodaghi 2001]

Si VIH + => Prévalence localisation oculaire des TB >5 %
+ atteinte pulmonaire souvent associée [Badu 2006]

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE OCULAIRE

Parmi les uvéites antérieures étiquetées « idiopathiques »

- 1/3 sans étiologie retrouvée
- la forme antérieure représentait 40-50% des uvéites présumées tuberculeuses

=> **Sous estimation** possible des cas d'inflammation oculaire présumée tuberculeuse [Mercanti 2001] [islam 2002]

La prévalence des études varient en fonction des outils diagnostiques utilisés

Exemple pour 2 études indiennes de >1000 uvéites:

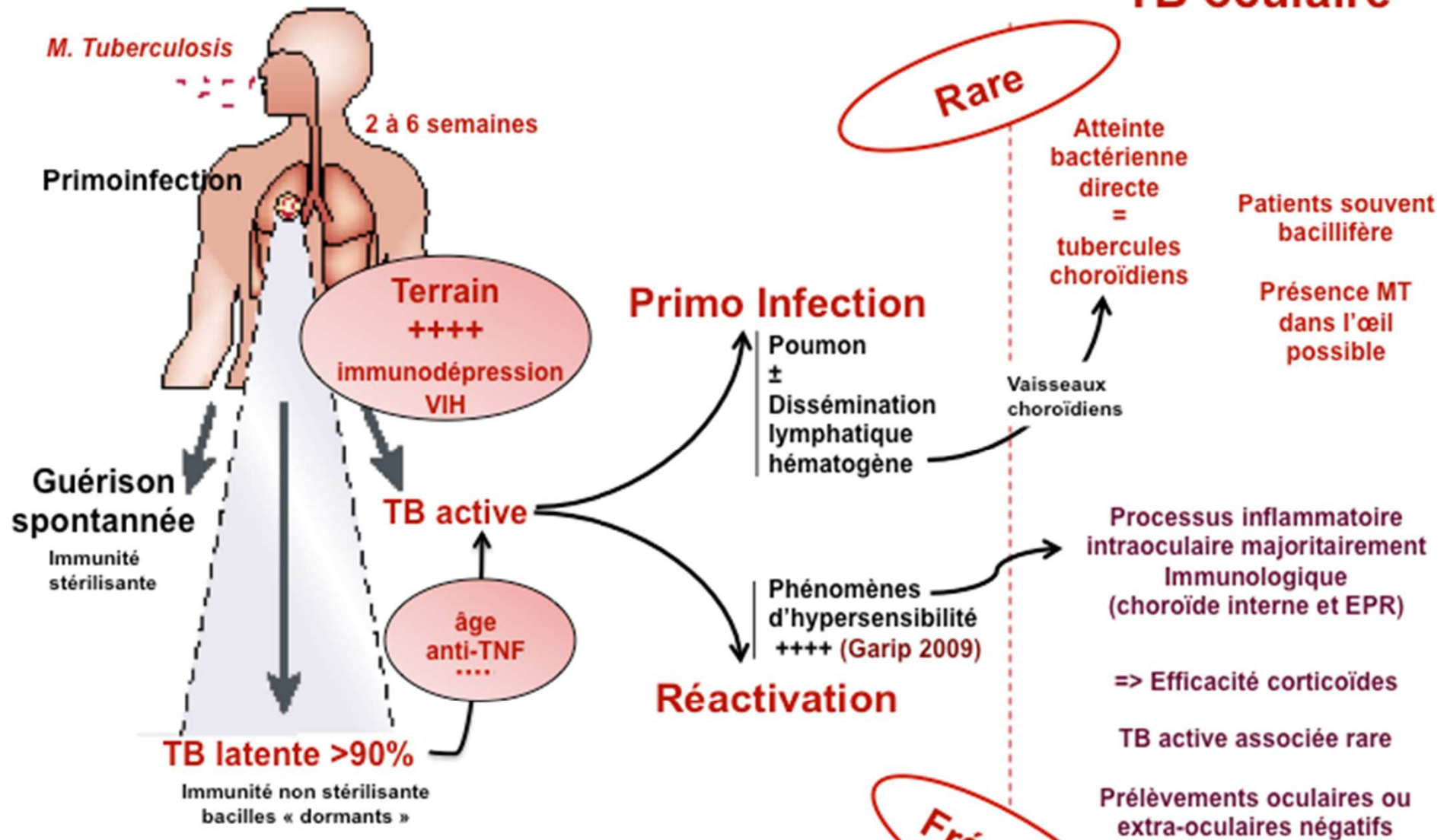
0,39 % de TB oculaire [Biswas 1996]

versus

10 % (lorsque PCR sur prélèvements de CA) [Singh 2004]

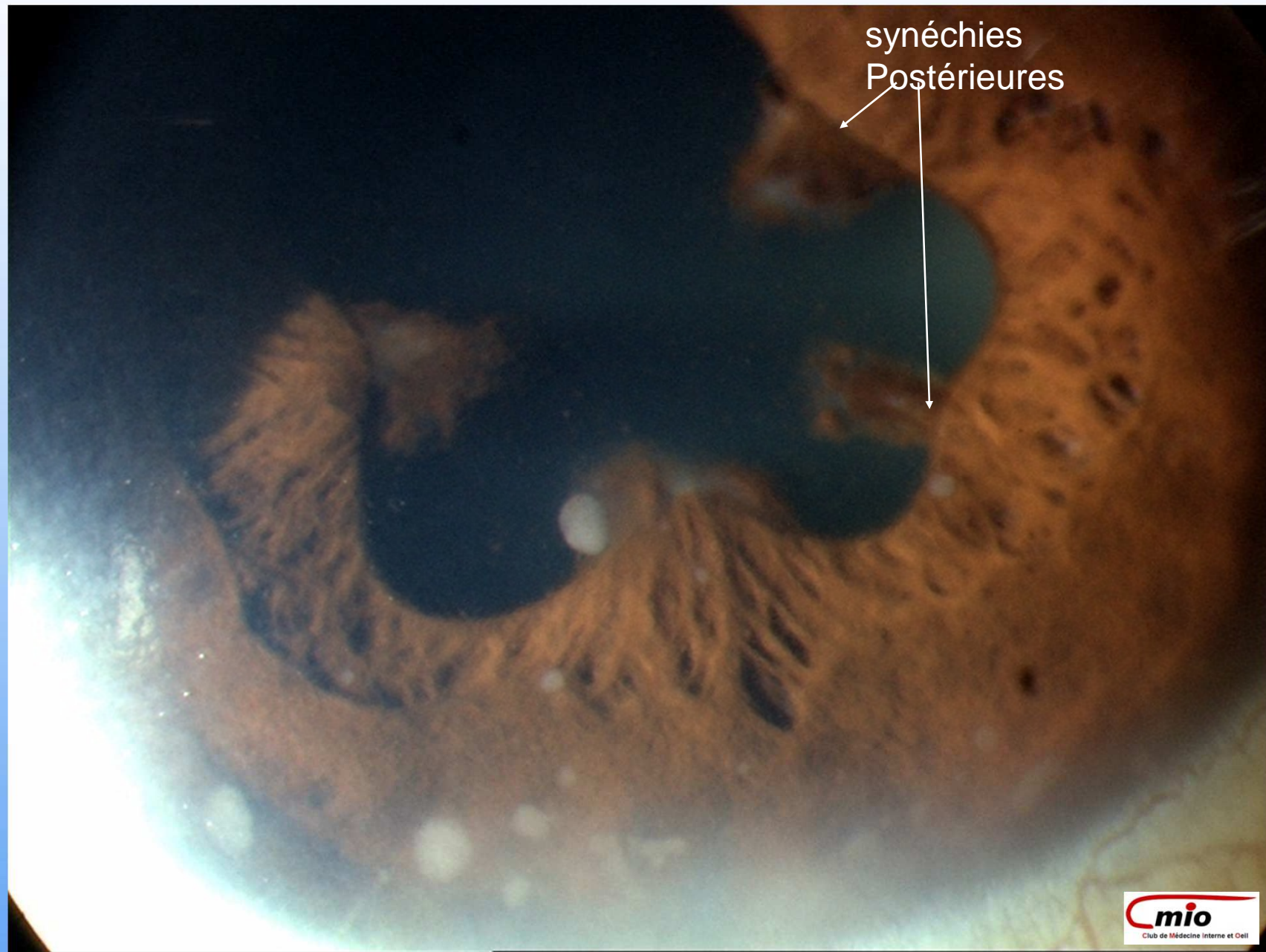
PHYSIOPATHOLOGIE

TB oculaire



Uvéites granulomateuse antérieure

- 30 à 40% des uvéites présumées TB
- Apparition de synéchies irido-cristalliniennes est un élément sémiologique important pour s'orienter vers une origine TB (Gupta 2010 AJO)



synéchies
Postérieures

Précipités rétro-descémétiques

Uvéites intermédiaires

- Expression clinique non spécifique
+/- associée à une atteinte antérieure
- Complications :
 - hémorragie vitréenne
 - œdème maculaire cystoïde
- Complications tardives (Mercanti 2001)
 - Cataracte 20%
 - Glaucome 16%

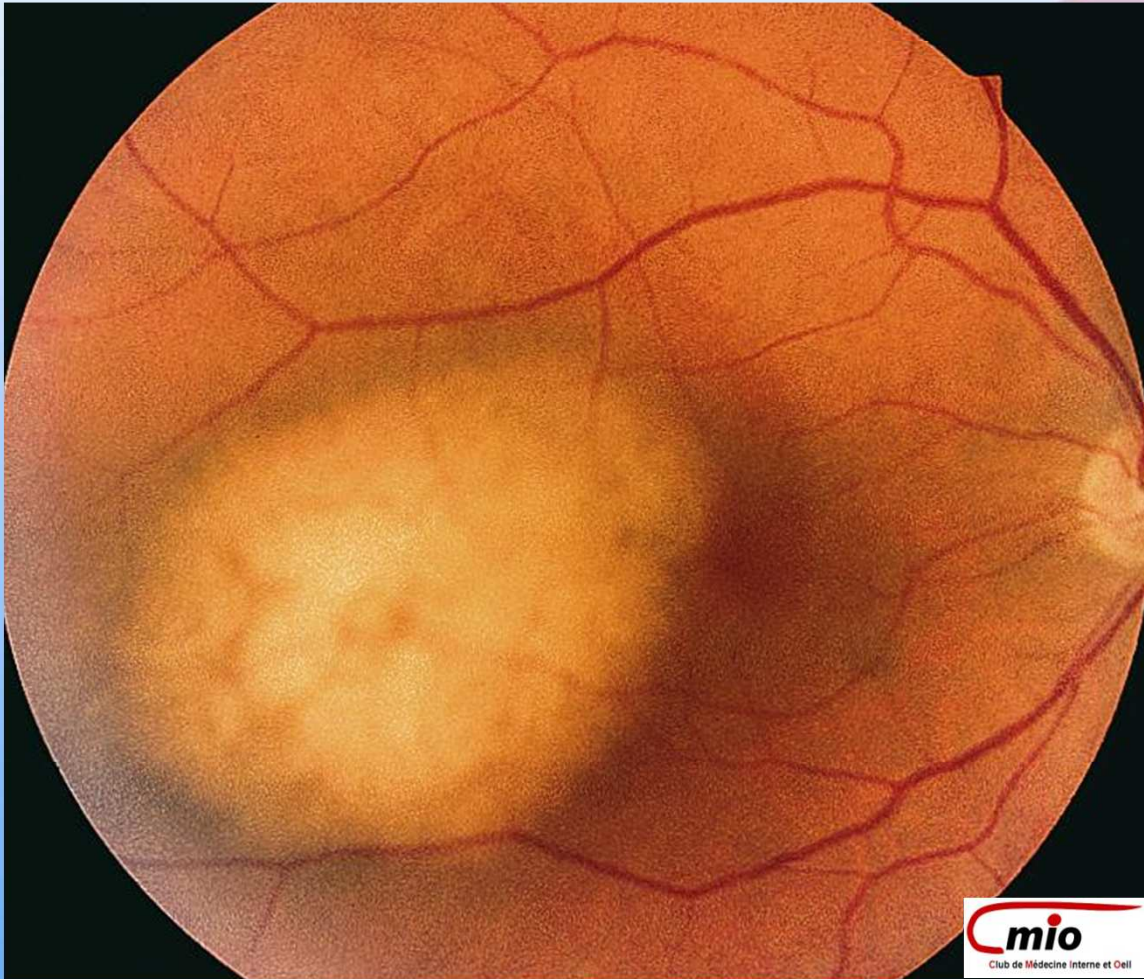
Uvéites postérieures

- Représente la moitié des cas des uvéites présumées TB
- Lésions les plus évocatrices :
 - **Tubercules**
 - **Choroïdite pseudo-serpigineuse**
 - **Vascularite rétinienne associée**

Lésions tuberculeuses choroïdiennes

- Nodule classique
 - unilatéral
 - Atteint le pôle postérieur
 - Jaune ou gris-blanc, mesure 1/4 à 2DD
 - Moins de 5 (1-60)
- Infiltrat choroïdien diffus
- Tuberculome

Lésions tuberculeuses choroïdiennes



FO

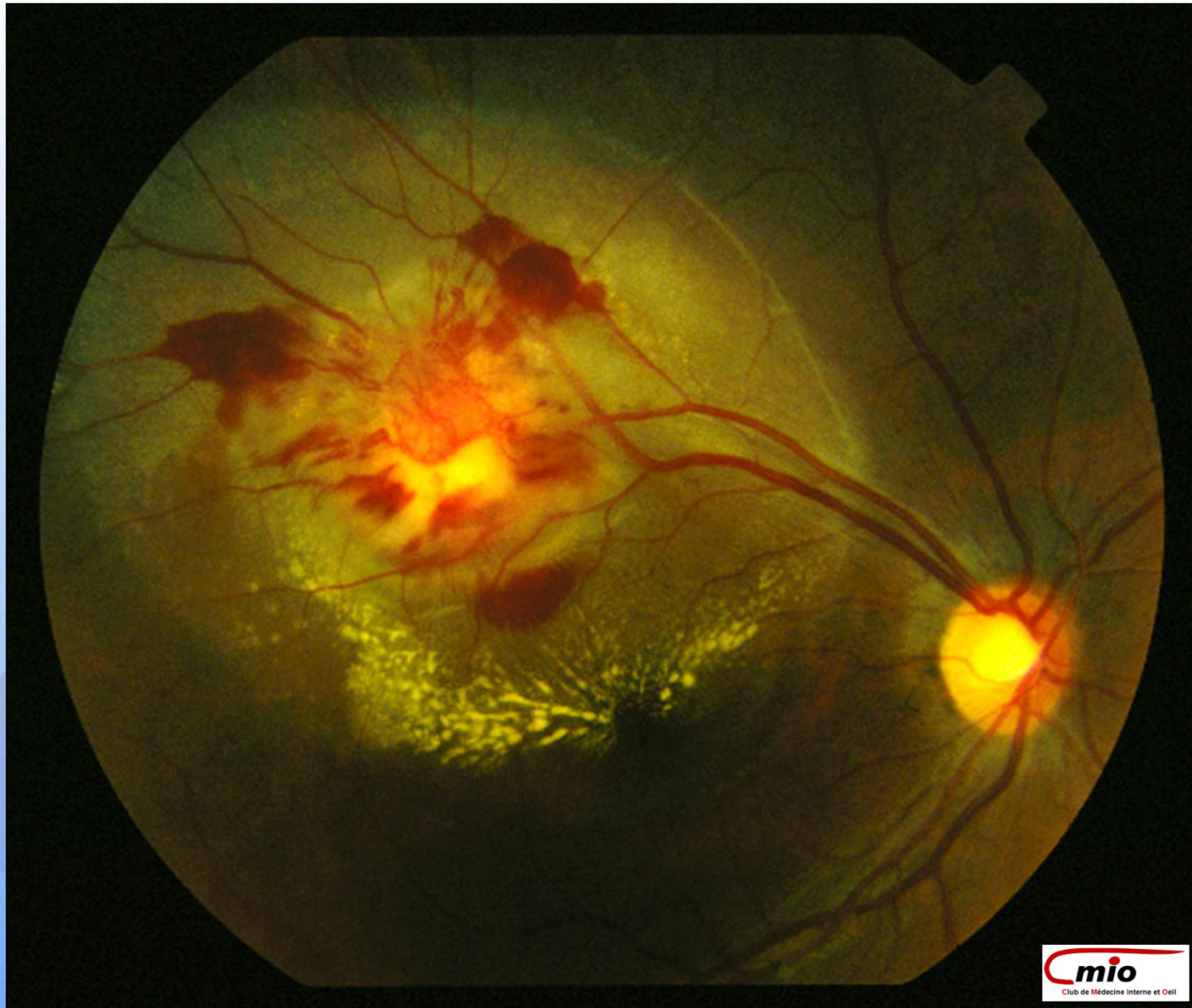
On voit un granulome
tuberculeux masse
jaunâtre sous la rétine
dans la région maculaire
sur le photo du Fond d'œil

AF

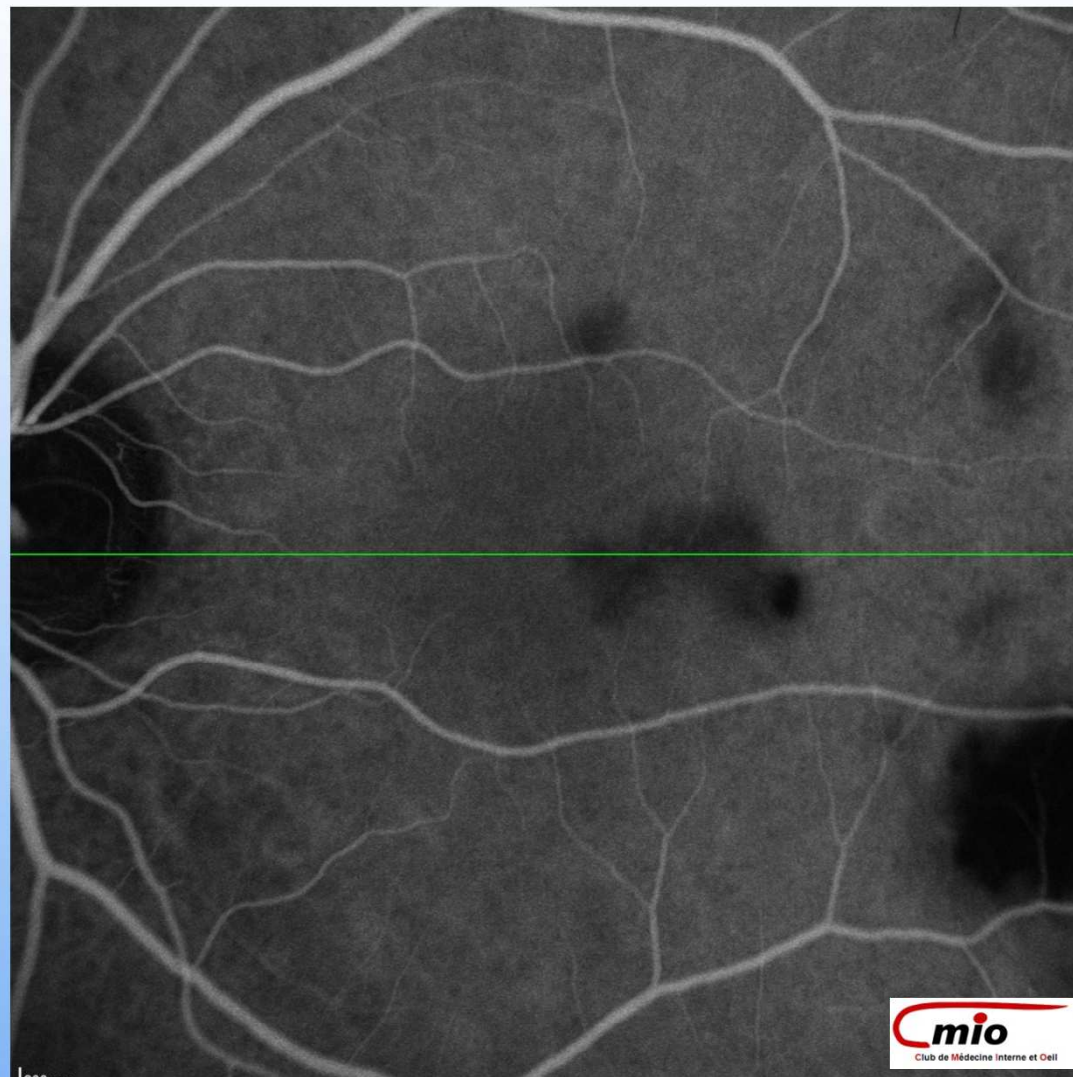
OCT



L'angio à la fluorescéine montre une masse hypo fluorescente qui correspond à la lésion et qui vient bien de la choroïde et qui pousse le complexe rétine épithélium pigmentaire sur la photo OCT Optical cohérence tomographie



Tuberculome ou granulome avec hémorragie de la rétine en regard en supero temporelle l'œil droit

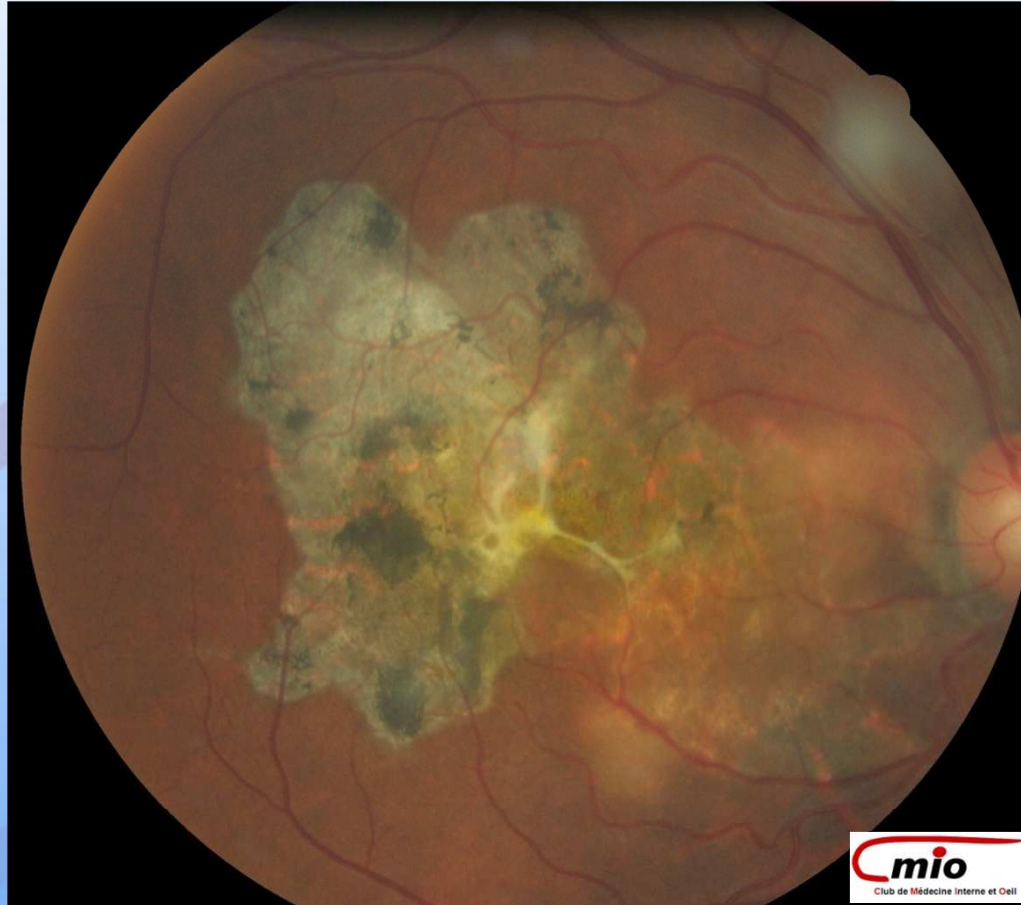


Angiographie au vert d'indocyanine

Multiple granulomes vus angiographie au vert d'indocyanine comme des masses hypo-fluorescentes disséminées au niveau de la choroïde

Choroïdite pseudo-serpigineuse

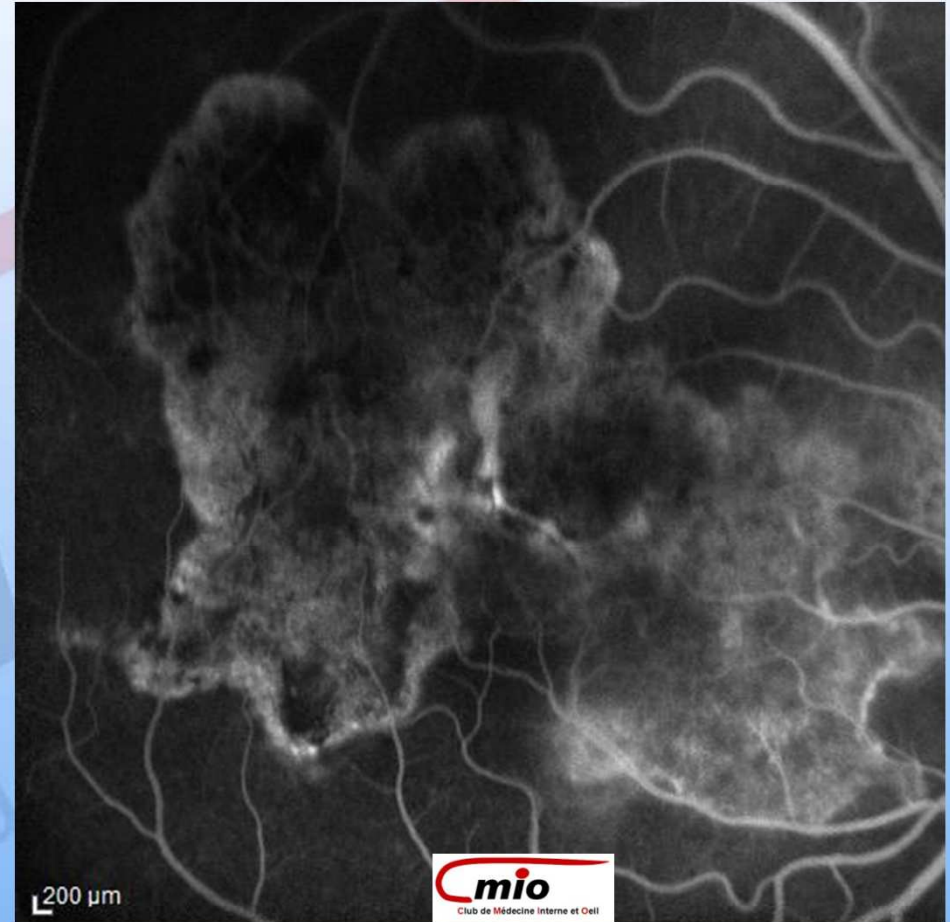
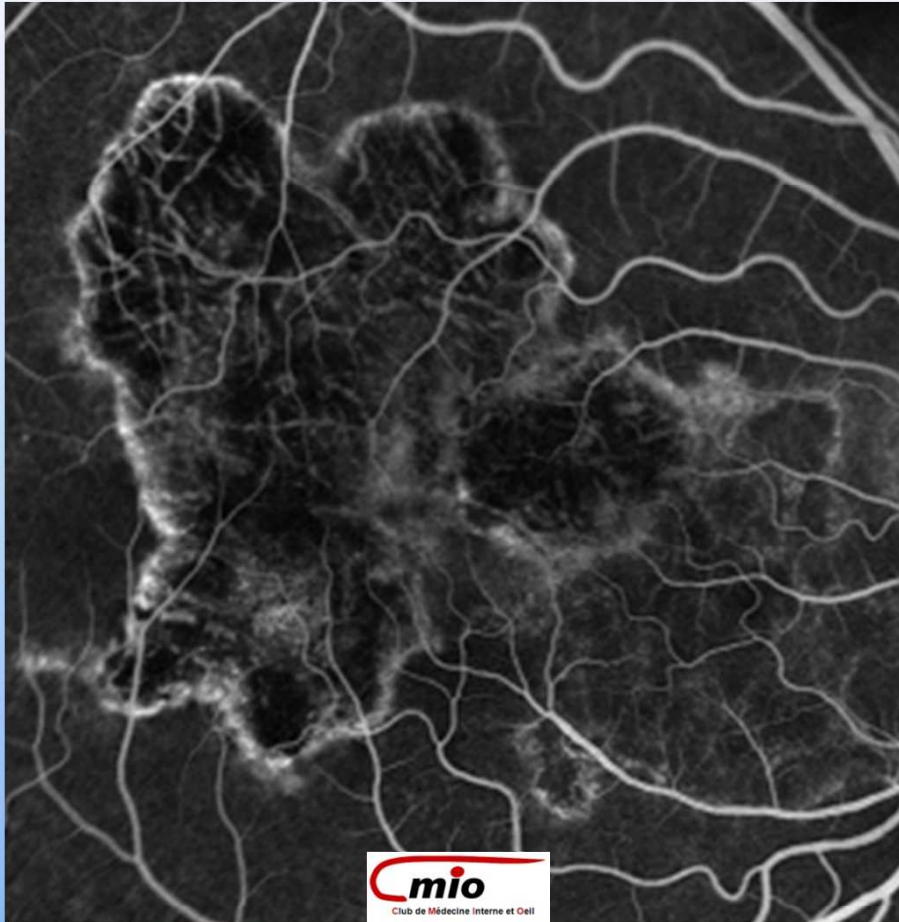
Cas de récurrence de l'inflammation à 2 ans de la première poussée.



FO

Aspect d'extension géographique. Zone ancienne vaste pigmentée de cicatrice chorioretinienne englobant la macula de l'œil droit, nouvelle zone active jaunâtre proche du nerf optique partant de la lésion ancienne

AF



En angiographie, la lésion ancienne a des bords blancs donc hyper-fluorescence et la lésion active apparaît noire ou hypo-fluorescence sur l'angiophoto de gauche aux temps angiographiques précoces pour apparaître ensuite en hyper-fluorescence sur le temps tardif de droite.

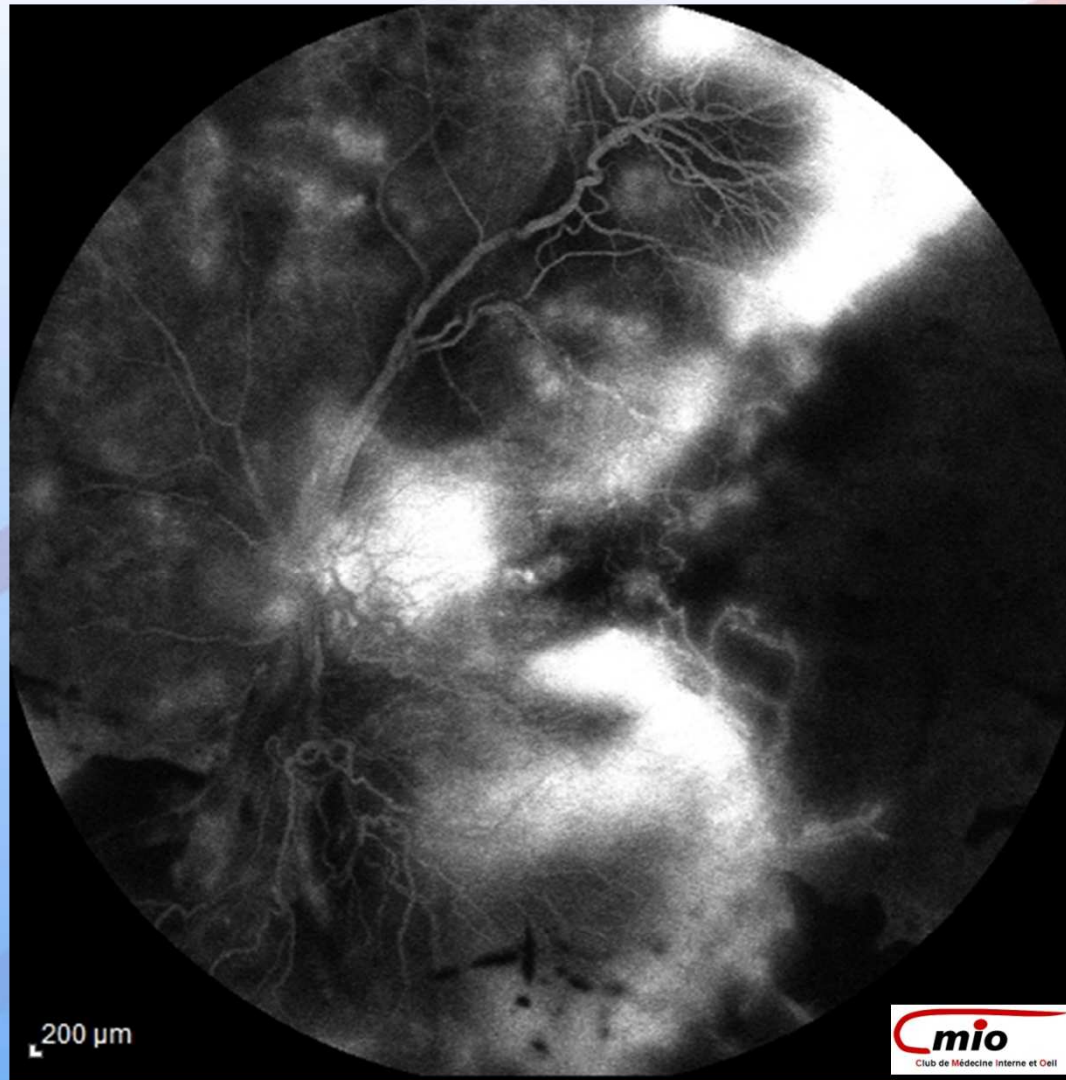
Choroïdite pseudo-serpigineuse

- Atteinte controlatérale asymptomatique fréquente
- Hyalite souvent associée
- Aggravation sous corticoïdes d'une CS étiqueté idiopathique: => BK!! si contexte de forte endémie ou contagé connu

Vasculite tuberculeuse

- Initialement rétinite récurrente unilatérale puis
- Atteinte controlatérale plusieurs mois après et tableau de chorioretinite fréquemment associé
- Élément sémiologique important pour s'orienter vers une origine TB (**Gupta 2010 AJO**)
- Peu d'inflammation intra-oculaire
- Tableau proche de la maladie d'Eales

Ischémie rétinienne => Néovascularisation sévère

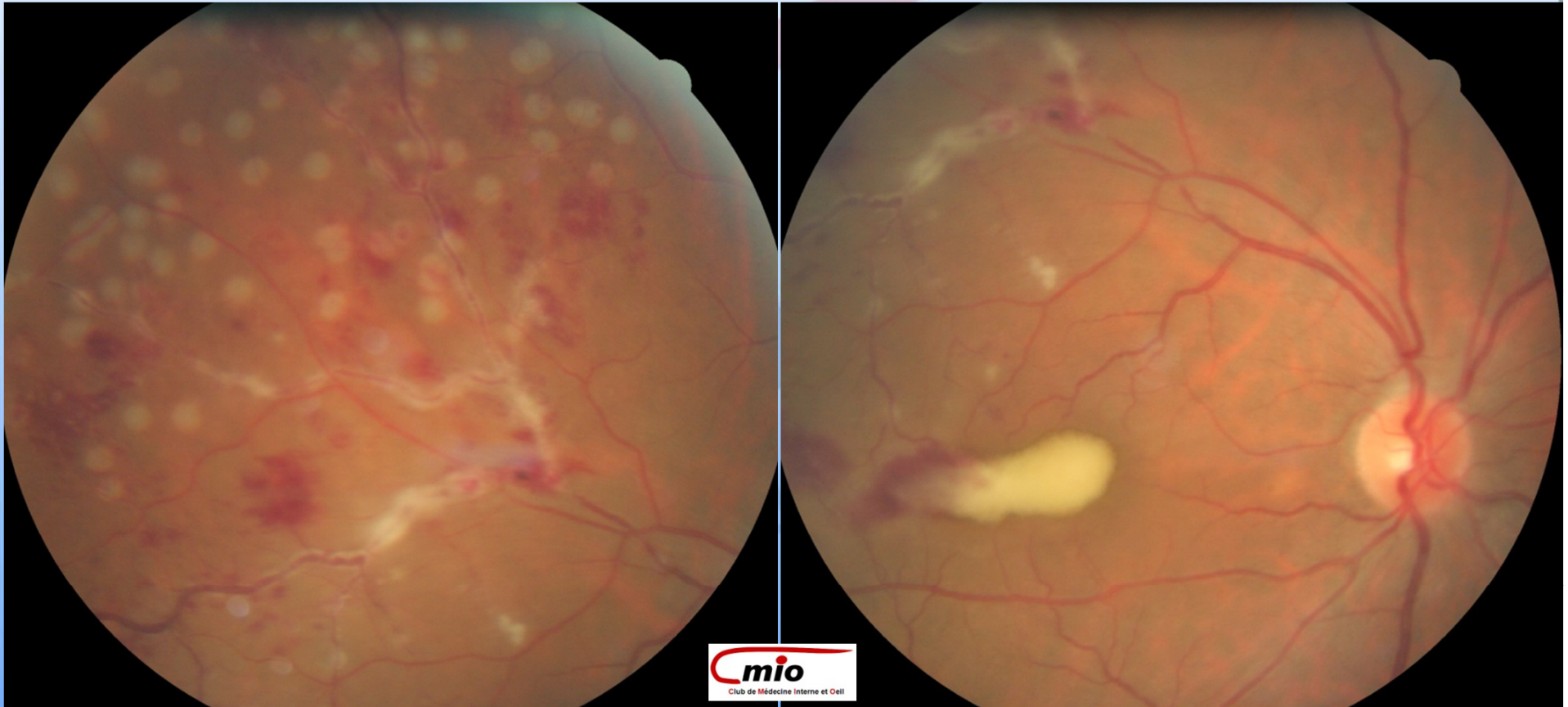


L'autre œil montre en angio une vaste zone ischémique temporale car non perfusée et des néovaisseaux pré-rétiniens et papillaires car ils forment un réseau de fuite de fluorescéine

Vasculite occlusive rétinienne

- Hémorragie intravitréenne souvent présente
- Décollements tractionnels

FO



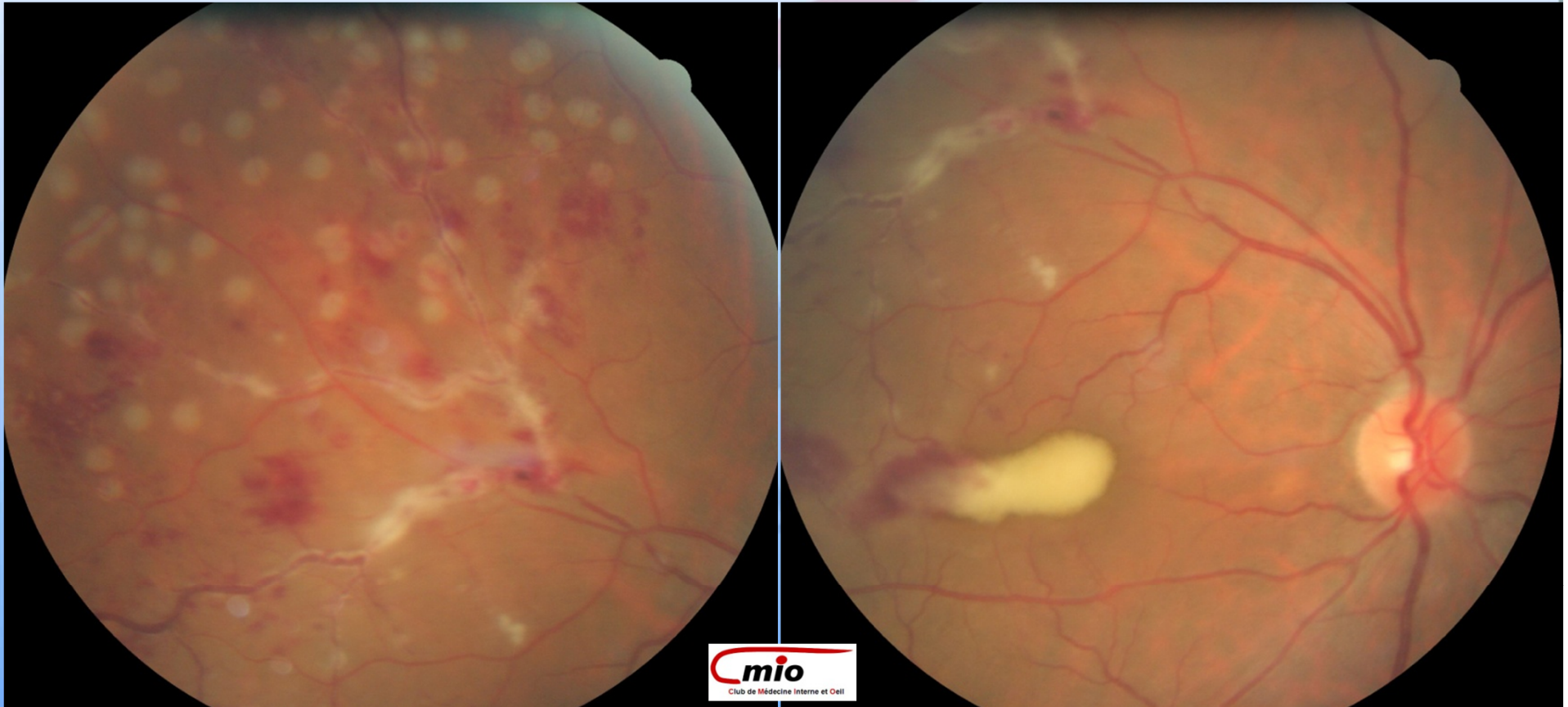
mio
Club de Médecine Interne et Oeil

Vascularite active car apparaissant comme une gaine autour de la veine supérieure temporale et on voit une exsudation maculaire associée avec hémorragies, risque d'occlusion veineuse rétinienne

Vasculite occlusive rétinienne

- Hémorragie intravitréenne souvent présente
- Décollements tractionnels

FO



mio
Club de Médecine Interne et Oeil

Vascularite active car apparaissant comme une gaine autour de la veine supérieure temporale et on voit une exsudation maculaire associée avec hémorragies, risque d'occlusion veineuse rétinienne

OUTILS DIAGNOSTIQUES



Bactériologique

Coloration à l'auramine
Culture

Histologique

Coloration de Ziehl

Biologie Mol

PCR ARN 16S

Tuberculose Oculaire

Immunologique



IDR

QuantiFERON® TB Gold

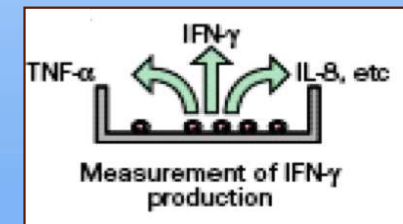
Cliniques et Radiologiques

ATCD familiaux, personnels

Voyage en zone de forte endémie...

Examen : AEG, sueurs, ADP... etc

Rx : ADP calcifiée.... etc



Biologie Moléculaire

PCR ARN 16S

Peut être contributive, même lorsque l'inflammation locale est principalement immune (vascularite rétinienne) [Gupta1996]

Proportion de faux positifs non négligeable
Faux négatifs estimée à 20 % [Arora 2001]

=> Valeur prédictive positive médiocre en cas de faible prévalence de la TB

QFN-TB Gold & IDR à la tuberculine

Sensibilité

- QFN-TB et IDR gold même sensibilité $\approx 70-75\%$
- QFN-TB gold
moins bonne dans les TB extrapulmonaires
meilleur que l'IDR si lymphopénie CD4
(VIH, corticoïdes, chimiothérapie, Insuffisance rénale)

spécificité

- QFN-TB gold \gg IDR (France) $> 95\%$ *versus* 50% [Menzies 2007]
- QFN-TB et IDR idem si populations non vaccinées par le BCG

QFN-TB Gold

Interprétation

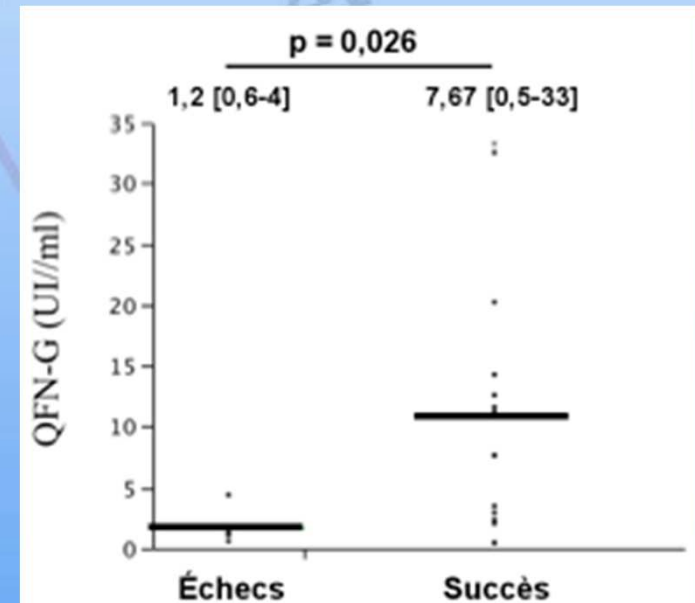
- QFN traduit uniquement contact ancien ou récent avec MT
- Réversion sous TAT estimé à 60% pour les TB pulmonaire active [Komiya 2011]

Seuil

- Seuil du test fixé à 0,35 UI/ml
- Pas d'études prouvant une corrélation entre le taux du test et son association avec une TB active.



Se méfier des FP si valeurs <2UI/ml = "cicatrice immune ?"



[Gineys 2011]



IDR toujours d'actualité!



1. Reste utile en cas de résultat au QFN-TB gold indéterminé ou patient non vacciné
1. Son caractère phlycténulaire est précieux:
 - permet d'évoquer un contage même si le sujet a été vacciné par le BCG.
 - Il incite à traiter...
 - Pas d'équivalent pour le QFN-TB gold lorsque fortement positif
2. Anergie tuberculique peut être un élément d'orientation devant une uvéite granulomateuse

Données actuelles de ces tests dans le cadre des inflammation oculaires

Etudes réalisées en zone de forte endémie de TB

Inde [Badu 2009, Sudharshan 2012] **Singapour** [Ang 2009, Ang 2012]

- Taux de TB active variait entre 3,8 et 14%
- Sensibilité du QFN-TB > IDR pour une des 4 études [Sudharshan 2012]
- VPP de 75% [Badu 2009, Ang 2012]
- VPN excellente de 85% si négativité des 2 tests

[Ang, Br J Ophthalmol, 2012]

Etudes réalisées en zone de faible endémie de TB

- **Allemagne** [Mackensen 2008]
21 choroïdites pseudo- serpigneuses
QTF-TB + dans 52 %
- **Espagne** [Cordero-Coma 2010]
31 uvéites post. chroniques après échec 1^{ère} ligne IMS
QTF-TB + dans 25% des cas avec succès TAT
- **USA** [Itty 2009]
27 uvéites
QTF-TB positif dans 15 %
1 patient avec ATCD de TB déjà traitée

⇒ situation fréquente si pays à faible endémie pour la TB
(14% de 42 uvéites QTF+) [Gineys 2011]

Diagnostic de certitude

Diagnostic présomptif

Inflammation oculaire compatible avec une tuberculose

Diagnostic de certitude

Diagnostic présomptif

Présence de *MT*
sur les
prélèvements oculaires*

chambre antérieure
vitrée
biopsie endorétinienne

cas surtout observés
dans
pays à forte endémie

Tuberculose pulmonaire
ou extrapulmonaire
Prouvée*
(hors atteinte oculaire)

et
absence d'autre
étiologie

situation fréquente
dans
pays à forte endémie

Éléments cliniques ou radiologiques
évoqueurs de TB latente ou active
ou

Quantiféron + ou IDR phlycténulaire**

et
absence d'autre étiologie

et
TAT d'épreuve concluant

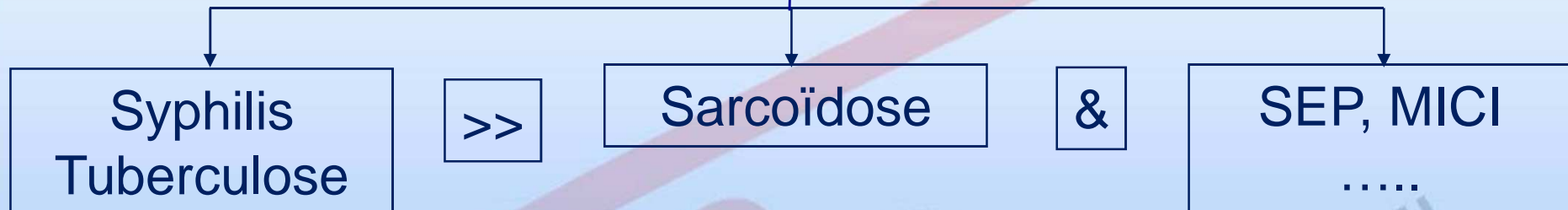
situation la plus fréquemment observée
dans
pays à faible endémie

ou immunodéprimé (HIV....etc)

* par coloration de Ziehl ou culture ou PCR

** ou IDR + en l'absence de vaccination

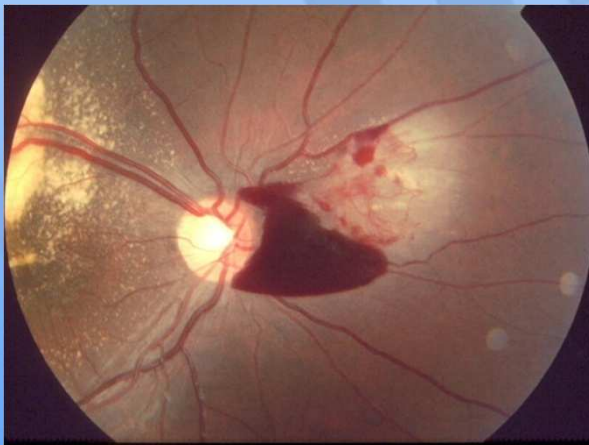
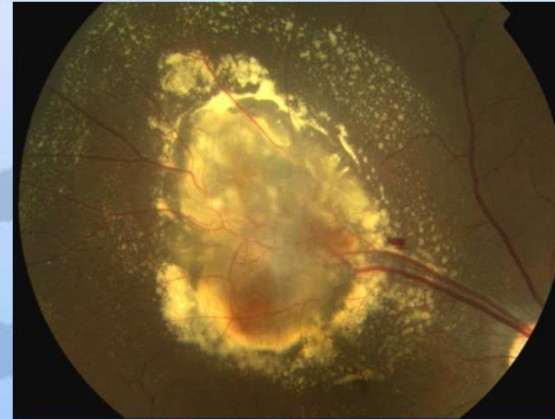
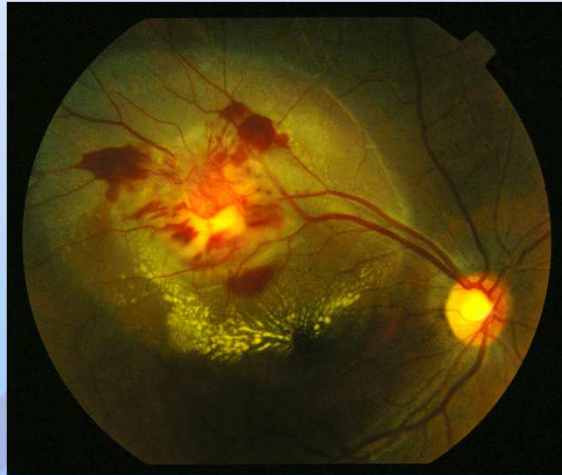
Uvéites Granulomateuses



- ECA (↑jeune, ↓ âge, ↑ diabète, Hyperthyroïdie, Cirrhose, ø si IEC)
 - Lysozyme sanguin (utile si IEC et sujet jeune, ↑ âge)
 - TPHA VDRL
 - Sérologie Lyme
 - Sérologie Toxoplasmose
 - IDR
 - QuantiFERON®-TB Gold
 - Sérologie & PCR Whipple
- ± PCA pour ARN 16S

Traitement et évolution

Combien de temps traiter?



Off Ethambutol

On Ethambutol

- Fréquence des récurrences inconnue
- Conséquences dévastatrices des récurrences justifie un traitement anti-tuberculeux (TAT) prolongé

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

Marcus Ang,^{1,2} Alireza Hedayatfar,¹ Wanling Wong,^{2,3} Soon

ABSTRACT

Aim To study the effect of the duration of anti-tubercular treatment (ATT) on the recurrence of uveitis associated with latent tuberculosis (TB).

Methods Retrospective review of all consecutive uveitis

patients seen at a specialist uveitis clinic with uveitis consistent with latent tuberculosis (TB) and no test with other causes. All patients had a 6 months follow-up. Clinical characteristics, duration and clinical outcome measure were recorded. The primary outcome measure was recurrence of inflammation.

Results Of the 182 patients, 100 (55%) had a duration of ATT ≥ 6 months and 82 (45%) had a duration < 6 months. The mean age was 45.3 ± 13.2 years and 57.6% were of Chinese ethnicity. 90 (49%) completed > 9 months of ATT.

Patients who completed > 9 months of 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.

cultures, the presence of the organism or the detection of PCR.^{8,9} As the low sensitivity of PCR results in negative tubercular uveitis are

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

There are currently no standard management of tubercular uveitis. Randomized control trials have not been conducted to evaluate the efficacy of different treatment regimens.¹⁴ Thus, it is important to investigate how to manage a standard ATT for patients with recurrence in patients with latent TB.

Br J Ophthalmol, 2011

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 optic neuritis. All patients had infectious

uveitic syndrome of follow-up. 216 patients received anti-tubercular therapy and 144 patients received corticosteroids alone.

The main outcome measure was recurrence of inflammation after minimum six 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. 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.

• **CONCLUSION:** Anti-tubercular therapy with corticosteroids in uveitis patients with latent/manifest TB led to significant reduction in recurrences of uveitis. (Am J Ophthalmol 2008;146:772-779. © 2008 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

tion of acid-fast bacilli on direct smear or growth of *Mycobacterium tuberculosis* from ocular fluids or tissue specimens.⁴⁻⁹ In the absence of the above, however, most of the cases of intraocular TB remain presumptive based only on corroborative evidence such as positive tuberculin skin test, healed lesions on chest x-ray, or associated systemic TB.¹⁰⁻¹⁵

Attempts have been made in the past to diagnose and treat ocular TB by eliciting therapeutic response to a single anti-tubercular agent.¹⁶ Beneficial effects of anti-tubercular therapy in proven cases of intraocular TB have been documented in various reports.¹⁷⁻²⁰ The absence of clinically evident pulmonary TB does not rule out the possi-

bility of ocular TB. In about 60% of patients with uveitis, 216 patients (Group A) received four-drug anti-tubercular therapy and corticosteroids, and 144 patients (Group B) received corticosteroids alone. The main outcome measure was recurrence of inflammation after minimum six months of initiating treatment in each group.

to develop active tuberculosis at a later stage of their life.²¹ 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. Long-term standard corticosteroid treatment or

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

measure was recurrence of inflammation after minimum

six 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. The patients treated with anti-tubercular therapy with corticosteroids had decreased risk of developing recurrence of uveitis by approximately two-thirds

Rôle des corticoïdes dans les uvéites TB

- Les corticoïdes sont la clé pour stopper le composant inflammatoire
- Sécurité de débiter dès que le thérapeutique TB initiée.
- Indispensable si pronostic visuel engagé
- 2 indications principalement



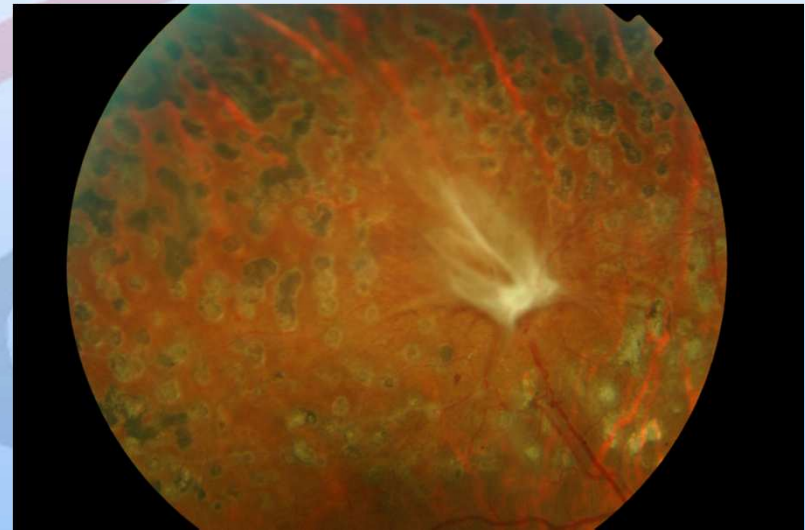
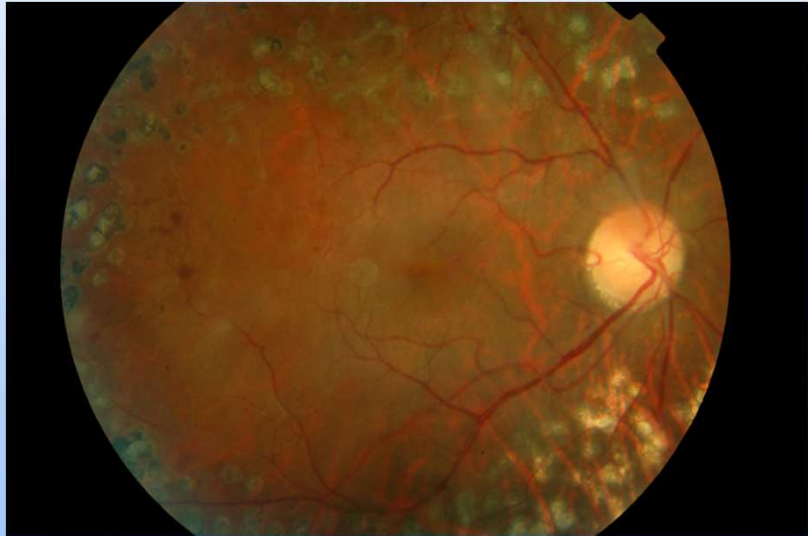
1) Choroidite pseudo-serpiginieuse

- Bonne réponse clinique sous TAT
- **Corticothérapie associée nécessaire +++**
 - souvent aggravation initiale des lésions sous TA qui se corrige finalement en 4 à 8 semaines.
 - Équivalent réaction paradoxale (IRIS)
- Récurrence faible après TAT : 14% **(Gupta 2011, AJO)**

Continuous Progression of Tubercular Serpiginous-like
Choroiditis After Initiating Antituberculosis Treatment

VISHALI GUPTA, REEMA BANSAL, AND AMOD GUPTA

2) Vasculite occlusive



- Corticothérapie associée
- À une thérapie anti-tuberculeuse
- Photocoagulation agressive

Conclusion

- Association processus infectieux direct et phénomènes d'hypersensibilités
- Uvéites granulomateuses : tableaux cliniques très variés
- Evoquer le BK:
 - Choroïdite pseudo-serpigineuse
 - Vascularite rétinienne associée à une atteinte compatible avec une tuberculose oculaire
- Terrain, contagé, zone d'endémie
- Place du Quantiferon?
- Traitement ≥ 6 mois et corticoïdes pour formes graves