

OEIL ET SARCOÏDOSE

Club œil et Médecine Interne
Paris

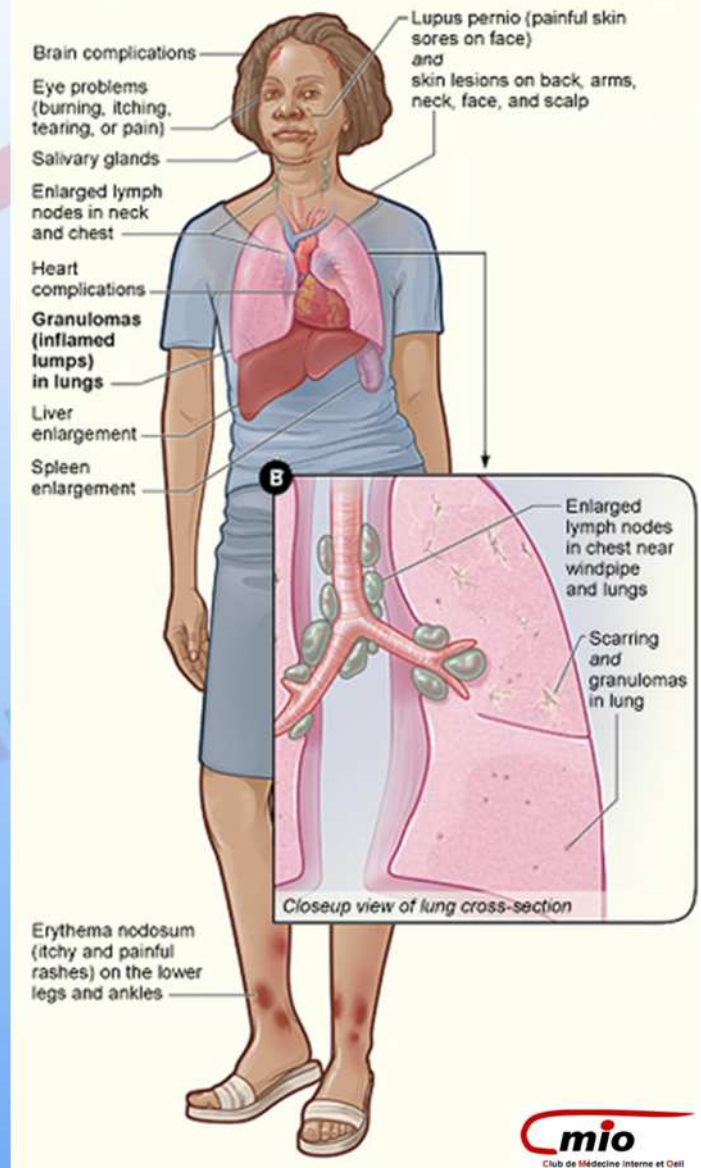
FMC du 4 Octobre 2013

Pascal SÈVE / Laurent KODJIKIAN
Service de Médecine Interne / Ophtalmologie
CHU Croix-Rousse - Lyon



Généralités

- 40-50% thoracique
- 40-50% extra-thoracique et thoracique
- <20% extra-thoracique seule
- Atteinte ophtalmologique 20-80%
 - uvéites++++



ETIOLOGIES DES UVÉITES

■ Maladies infectieuses

- Bactériennes
 - Syphilis
 - Tuberculose
 - Lyme
 - Leptospirose
 - Brucellose
 - Whipple
 - Griffes du chat
- Parasitaires
 - Onchocercose, cysticercose
 - Toxoplasmose
 - Toxocarose
- Virales
 - Herpès virus
 - HTLV-1
- Mycotiques
 - Histoplasmosse
 - Candidose, aspergillose

■ Pseudo-uvéites

- Endoph, trauma, CEIO, DR ancien ...
- Pathologie tumorale (lymphome, mélanome, rétinoblastome, métastases...)

■ Maladies inflammatoires

- Uvéites HLA-B27
- Sarcoïdose
- Maladie de Behçet
- Vogt-Koyanagi-Harada
- SEP
- Arthrite juvénile idiopathique (AJI)
- TINU syndrome
- Autres maladies de système (LED, Wegener, Kikuchi, CREST Σd)

■ Entités ophtalmologiques

- Cyclite hétérochromique de Fuchs
- Uvéite phaco-antigénique
- Syndrome de Possner Schlossman
- Choriorétinopathie de Birdshot
- Epithéliopathie en plaques
- Choroïdite serpiginieuse
- Ophtalmie sympathique
- Choroïdite multifocale
- Pars planite

■ Uvéites médicamenteuses

- rifabutine, cidofovir, sulfamides, biphosphonates

ETIOLOGIES DES UVÉITES

■ Maladies infectieuses

□ Bactériennes

- Syphilis
- Tuberculose
- Listeriose

- Pas d'étiologie = 30 à 50%

● Collaboration

Ophtalmologiste – interniste

- Diagnostic
- Thérapeutique

□ Virales

- Herpès virus
- HTLV-1

□ Mycotiques

- Histoplasmosse
- Candidose, aspergillose

■ Pseudo-uvéites

- Endoph, trauma, CEIO, DR ancien ...
- Pathologie tumorale (lymphome, mélanome, rétinoblastome, métastases...)

■ Maladies inflammatoires

□ Uvéites HLA-B27

□ Sarcoïdose

□ Maladie de Behçet

□ Syndrome d'Uchiyama-Harada

□ Anévrisme artérioprotéique (AJI)

□ Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (LED, ST Σd)

□ Uvéites idiopathiques

□ Uvéite antéromyéogène (UAM) (Uvéite de Fuchs)

□ Uvéite postérieure

□ Uvéite de Posner Schlossman

□ Rétinopathie de Birdshot

□ Ophtalmopathie en plaques

□ Choroïdite serpiginieuse

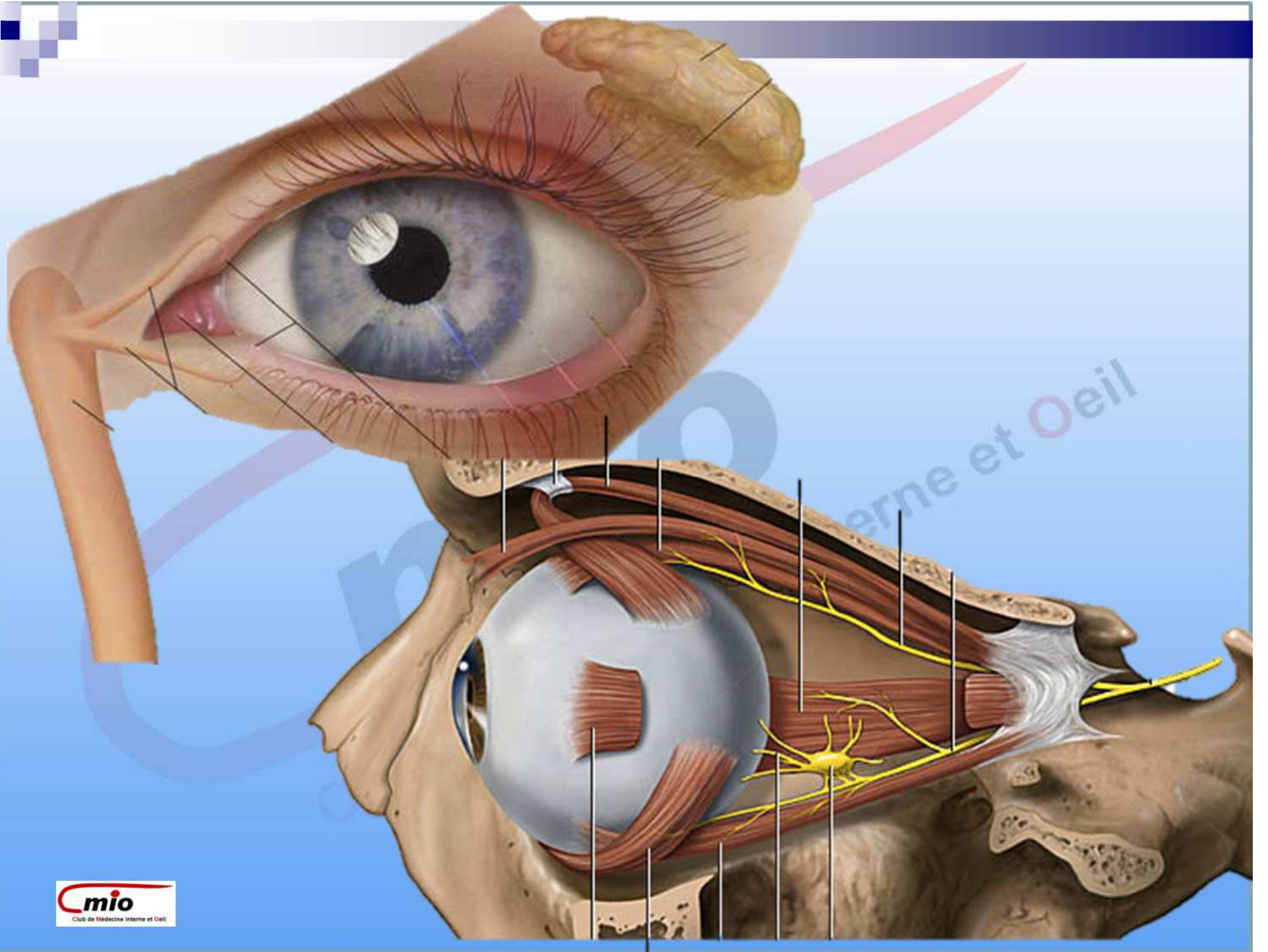
□ Ophtalmie sympathique

□ Choroïdite multifocale

□ Pars planite

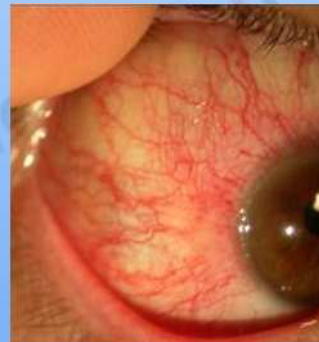
■ Uvéites médicamenteuses

- rifabutine, cidofovir, sulfamides, biphosphonates



Atteintes hors uvéites

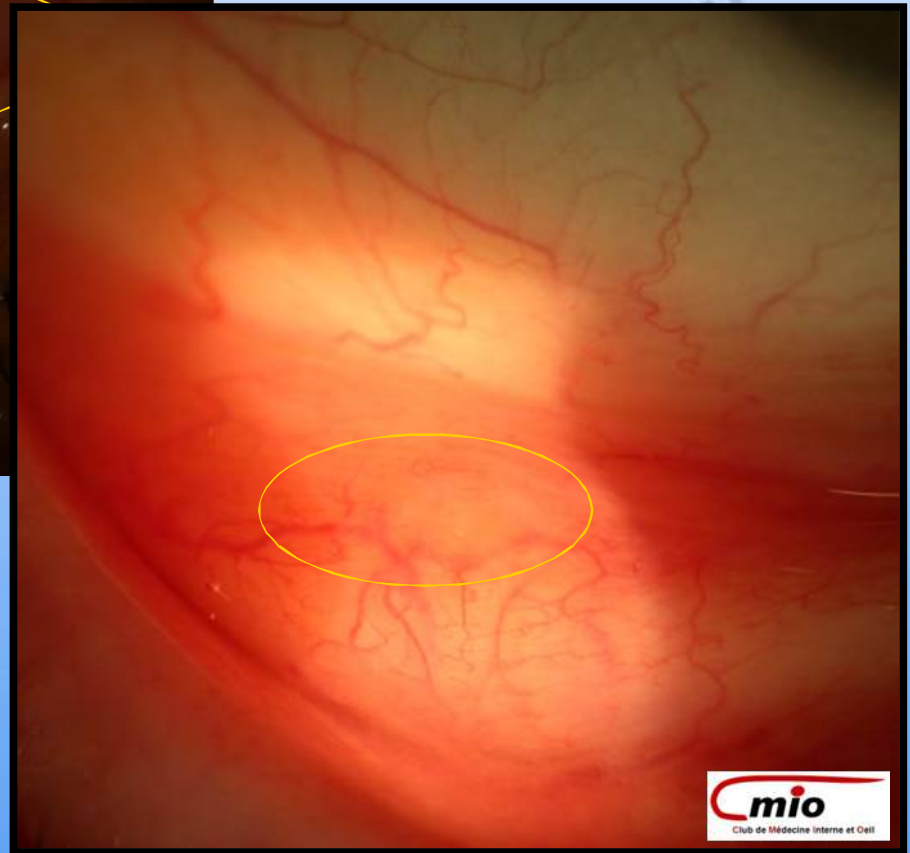
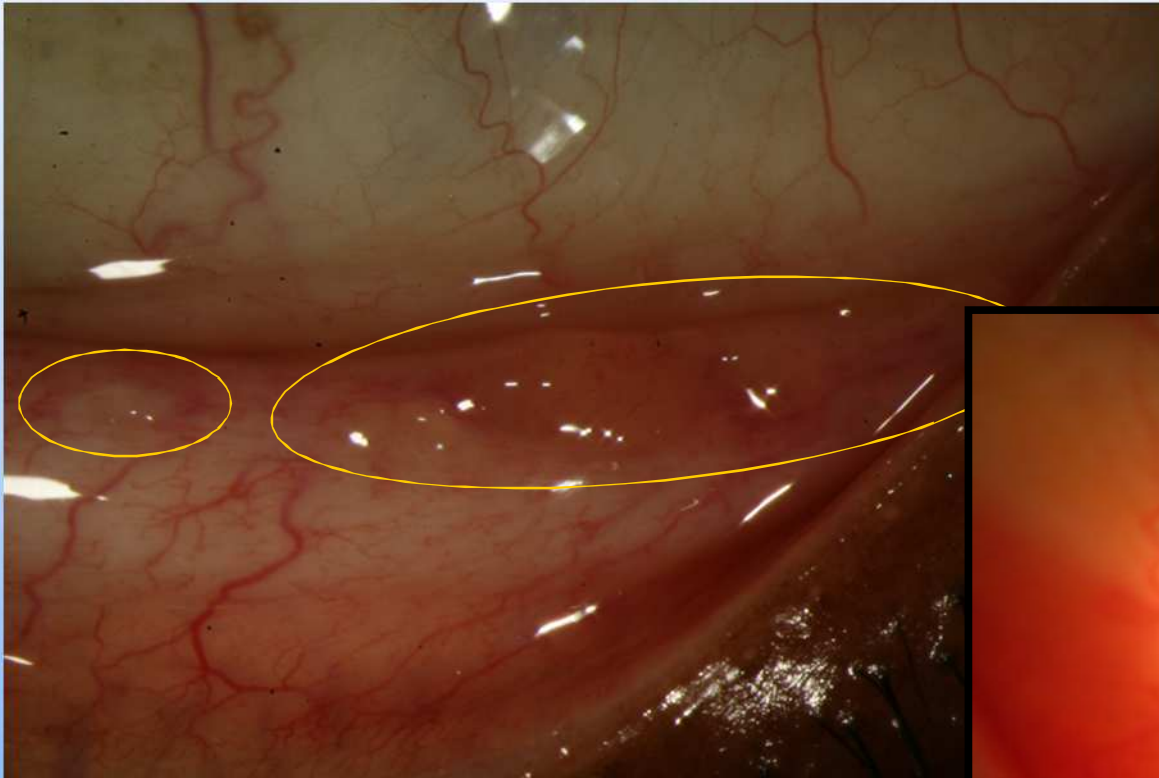
- Glandes lacrymales (dacryoadénite)
 - 26 à 46%
 - Infiltration granulomateuse
 - +/-Douloureuse
 - Ptosis
 - Syndrome sec
- Conjonctivite
 - 70-80%
 - Nodules jaunâtres
 - Cul-de-sacs inférieurs
- Kérato-conjonctivite
- Sclérite, épisclérite
- Infiltration muscles orbitaires
- Nerf optique
 - Papillite (uvéite)
 - HTIC
 - NORB
 - Atteinte voies optiques



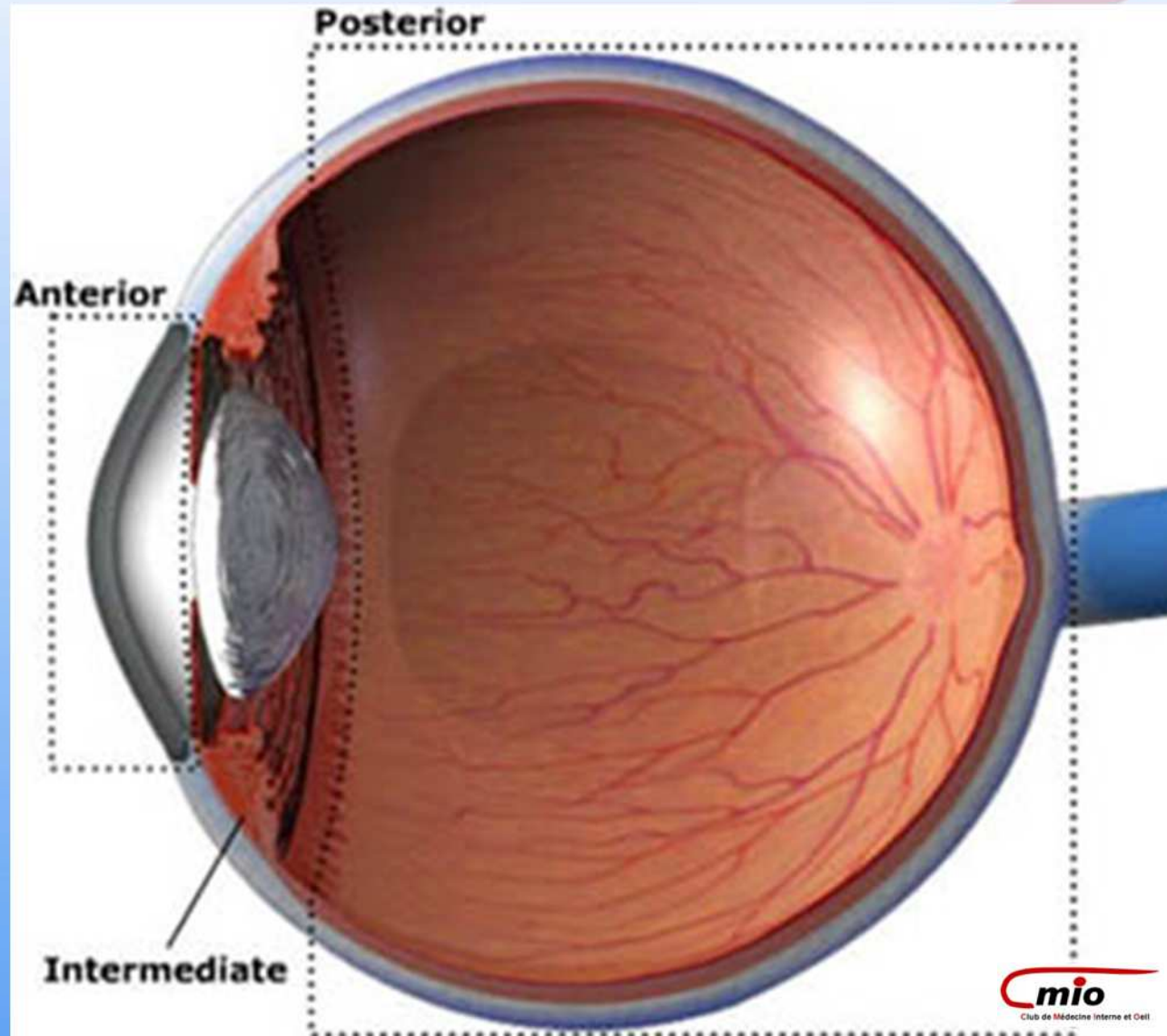
Bonfioli et al, Sem in ophthalm 2005
Karma et al, Sarcoidosis 1994
Jabs et al, Am j ophthalm 2003

NOBILIS ONJONCTIVAUX

Sarcoïdes



Classification anatomique



Panuvéite

Classification anatomique des uvéites (SUN 2005)

Type d'uvéite	site inflammatoire	inclus
■ Uvéite antérieure	chambre antérieure	iritis iridocyclite cyclite antérieure
■ Uvéite intermédiaire	vitré	pars planite cyclite postérieure hyalite
■ Uvéite postérieure	rétine ou choroïde	choroïdite focale, multifocale ou diffuse choriorétinite rétinochoroïdite rétinite neurorétinite
■ Panuvéite	chambre antérieure, vitré, et rétine et/ou choroïde	

Type d'uvéïte

site inflammatoire

inclus

■ Uvéïte antérieure

chambre antérieure

iritis
iridocyclite
cyclite antérieure

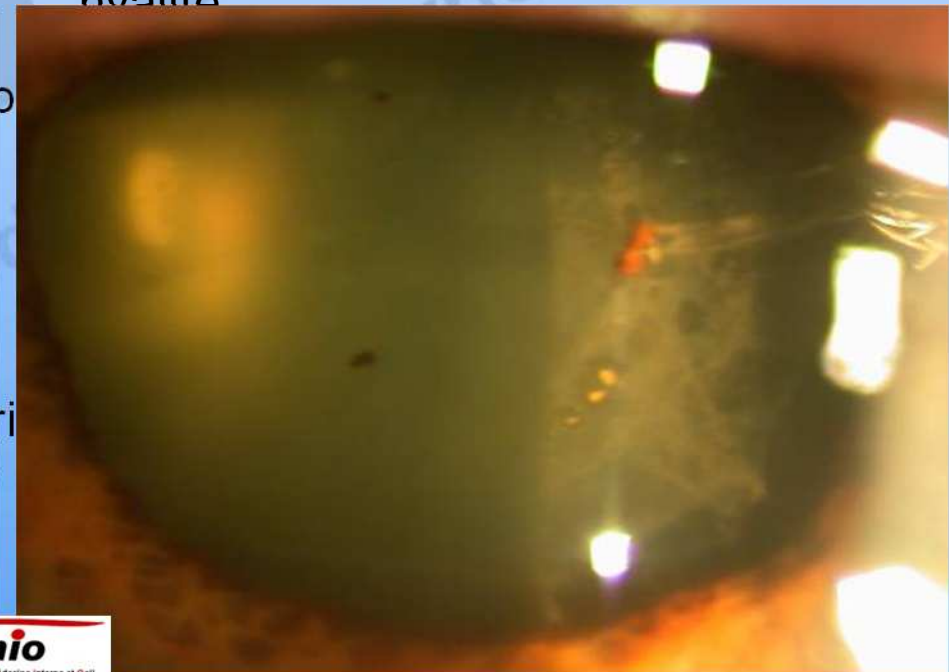
■ Uvéïte intermédiaire

vitré

pars planite
cyclite postérieure
hyalite

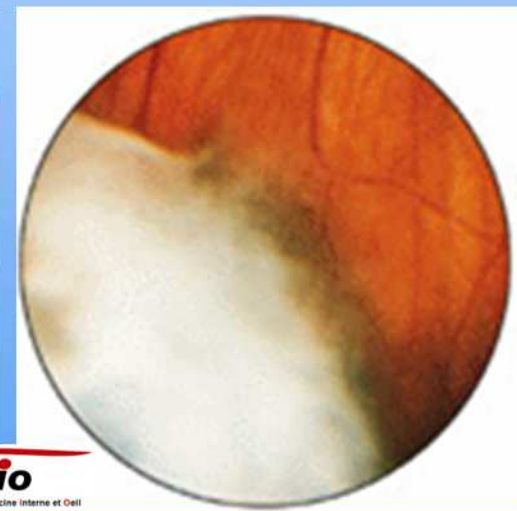
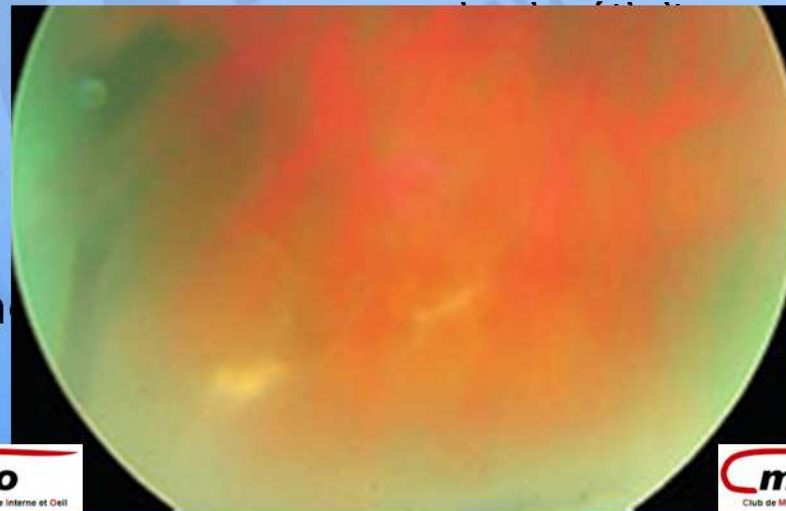
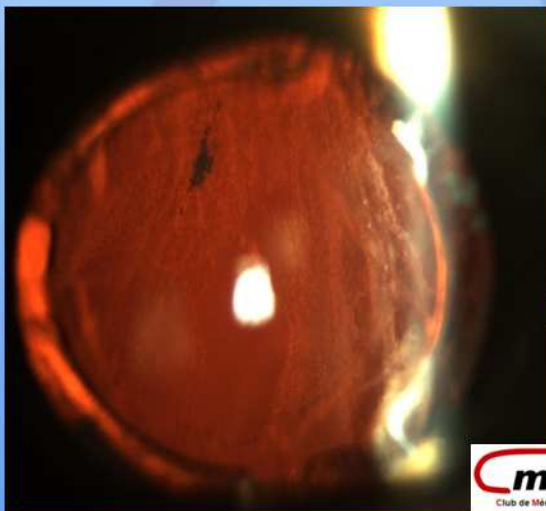
■ Uv

■ Pa



Classification anatomique des uvéites (SUN 2005)

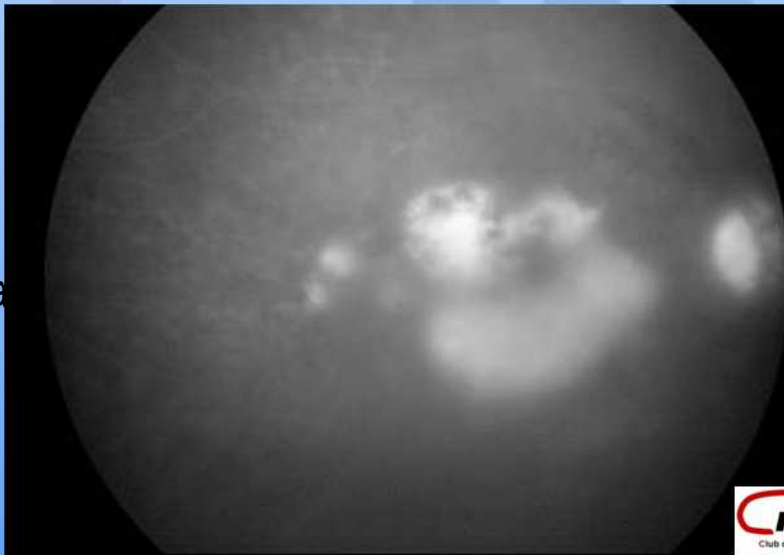
Type d'uvéite	site inflammatoire	inclus
■ Uvéite antérieure	chambre antérieure	iritis iridocyclite cyclite antérieure
■ Uvéite intermédiaire	vitré	pars planite cyclite postérieure hyalite
■ Uvéite postérieure	rétine ou choroïde	choroïdite focale, multifocale ou diffuse



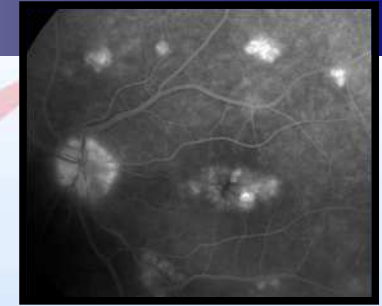
Classification anatomique des uvéites (SUN 2005)

Type d'uvéite	site inflammatoire	inclus
■ Uvéite antérieure	chambre antérieure	iritis iridocyclite cyclite antérieure
■ Uvéite intermédiaire	vitré	pars planite cyclite postérieure hyalite
■ Uvéite postérieure	rétine ou choroïde	choroïdite focale, multifocale ou diffuse

■ Pa



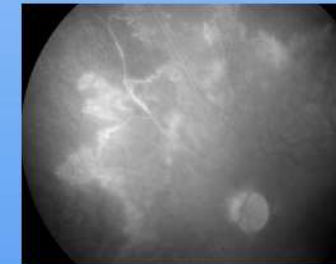
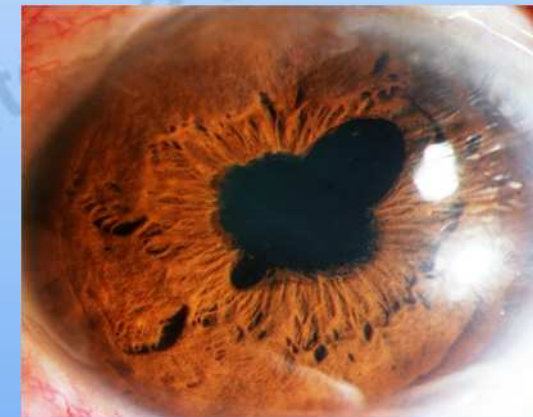
Uvéite sarcoïdique



- Japon, Afro-américain > Caucasien
- 2 pics : pic habituel et 5-6^{ème} décennie
- Manifestation précoce
 - ≤ 1 an après l'apparition de la maladie systémique (80%)
 - Inaugurale : 20 à 30% des cas
- Peut-être asymptomatique :
 - examen systématique (Rothova, Doc Ophthalmol, 1989)
- Pas de manifestations cliniques spécifiques associées

Présentations ophtalmologiques

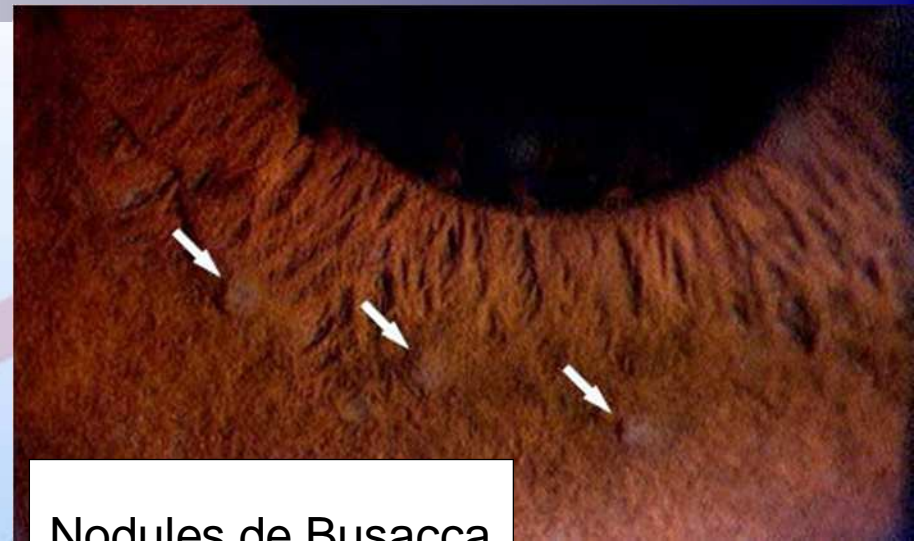
- Bilatérale : 80-90%
- Segment antérieur (65%)
 - Chronique et granulomateuse+++
 - Nodules iriens
 - Précipités rétrodescemétiques épais
 - Hypertensive, synéchiante
 - Aigue (Löfgren)
- Segment postérieur (30%)
 - 1^{ère} cause d'uvéites intermédiaires
 - Choroïdite périphérique multifocale, coalescentes
 - Vascularite veineuse
- Pas toujours granulomateuse



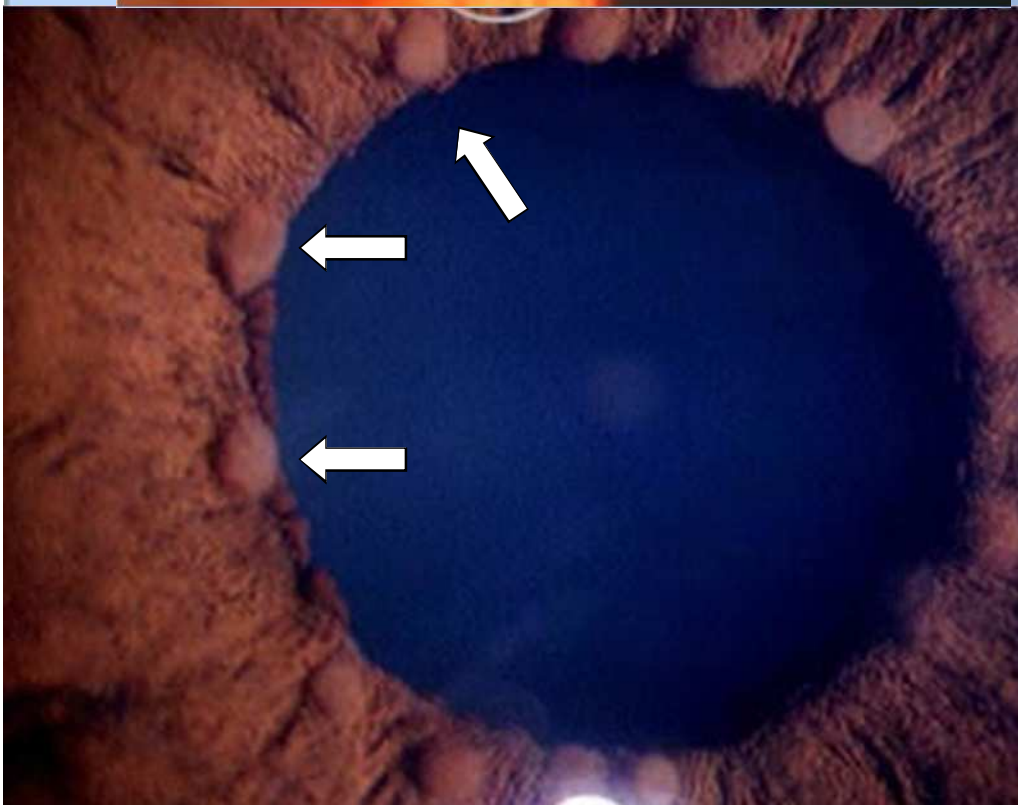
Nodule de Koeppe



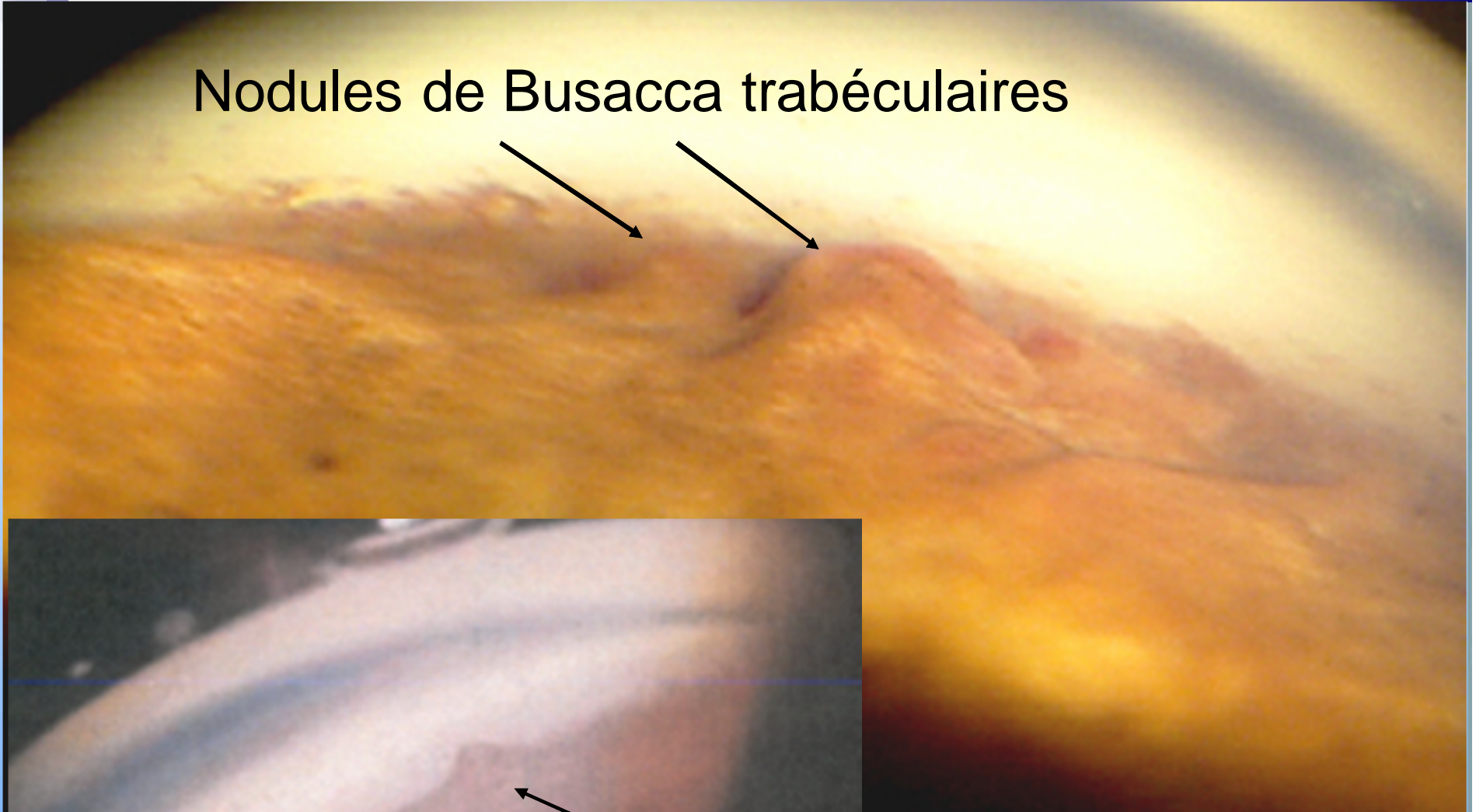
Nodules de Busacca



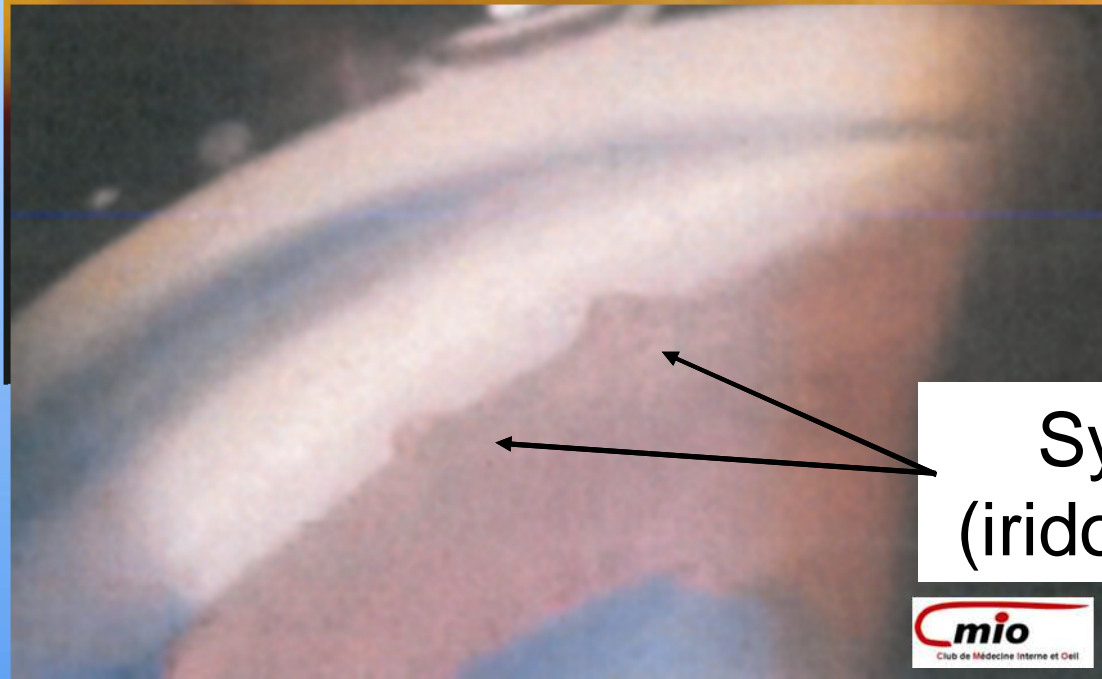
Nodules de Koeppe

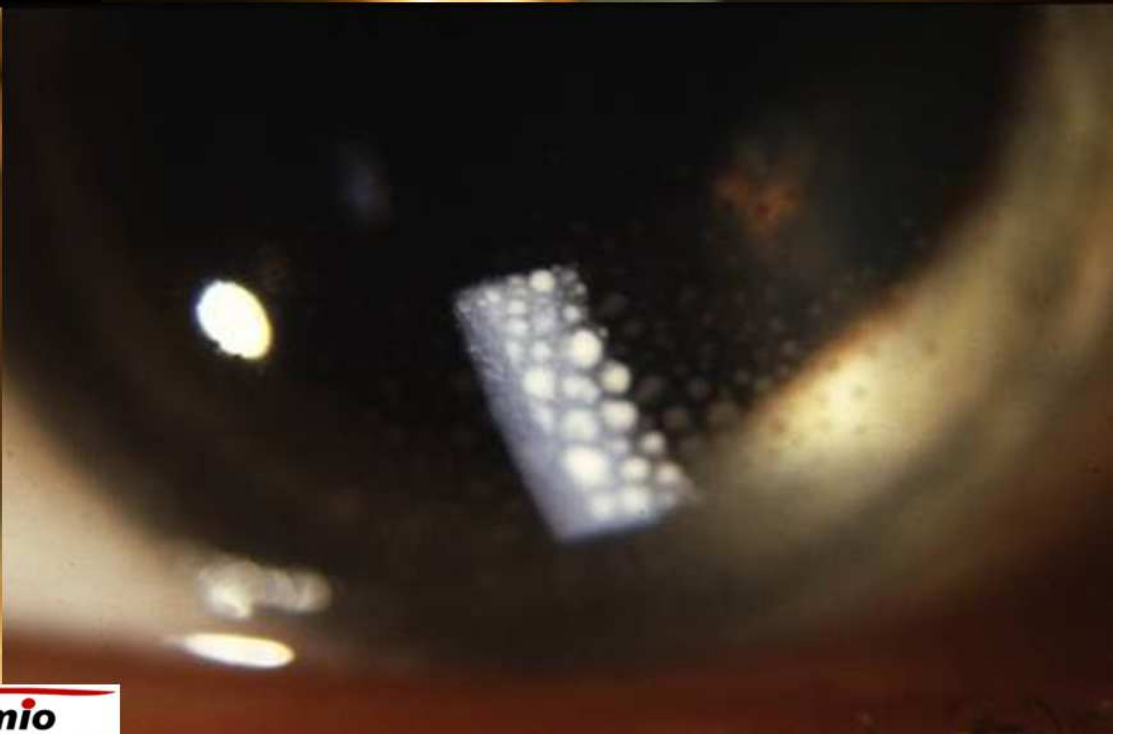
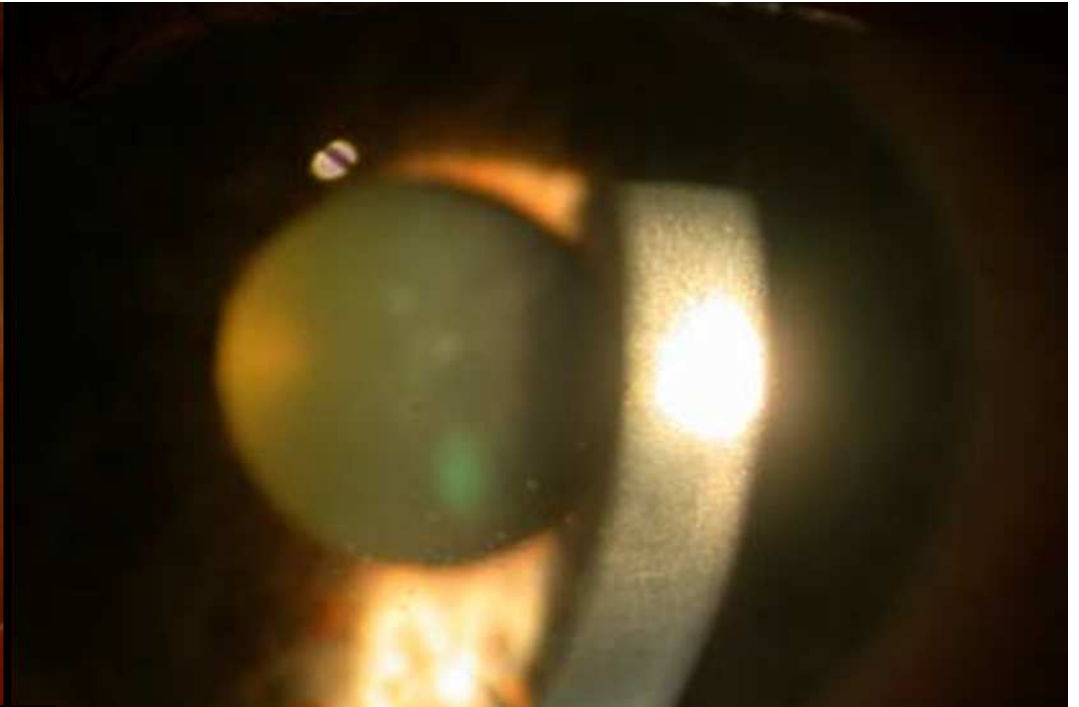
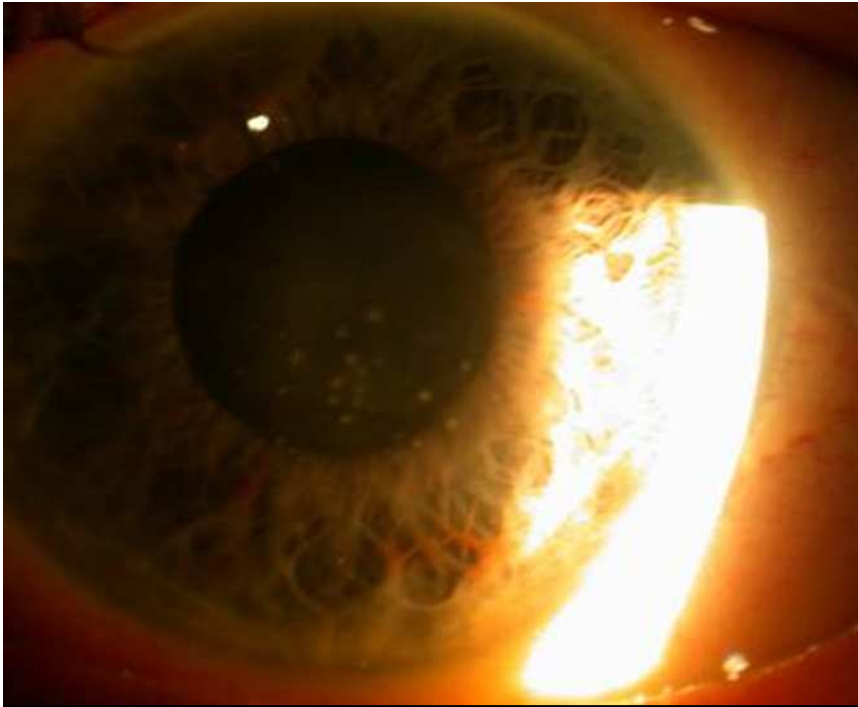


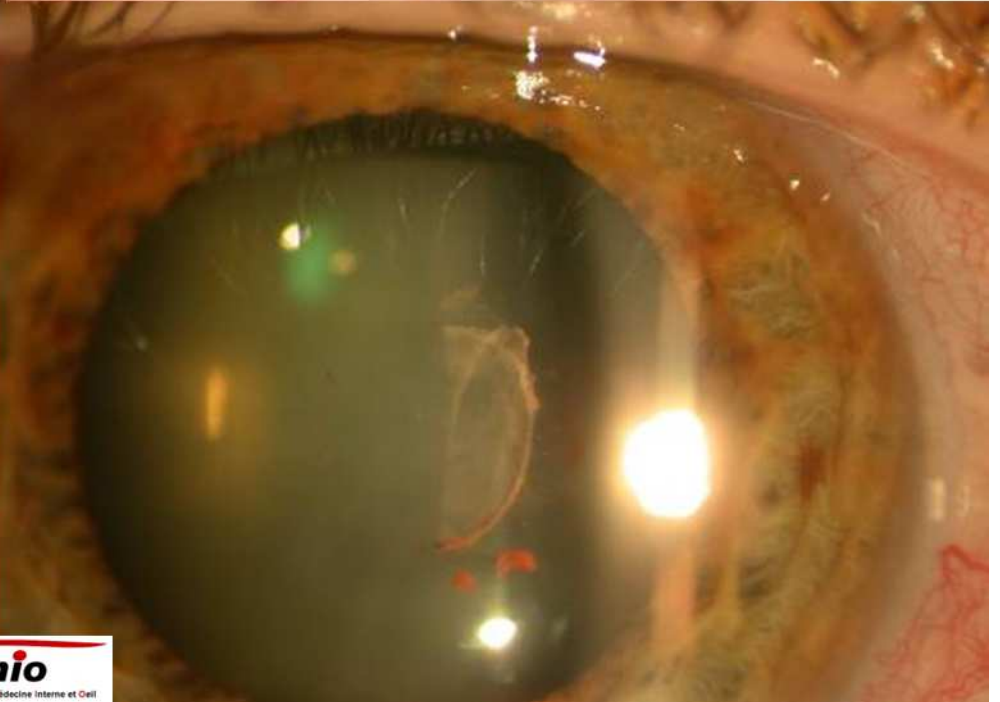
Nodules de Busacca trabéculaires

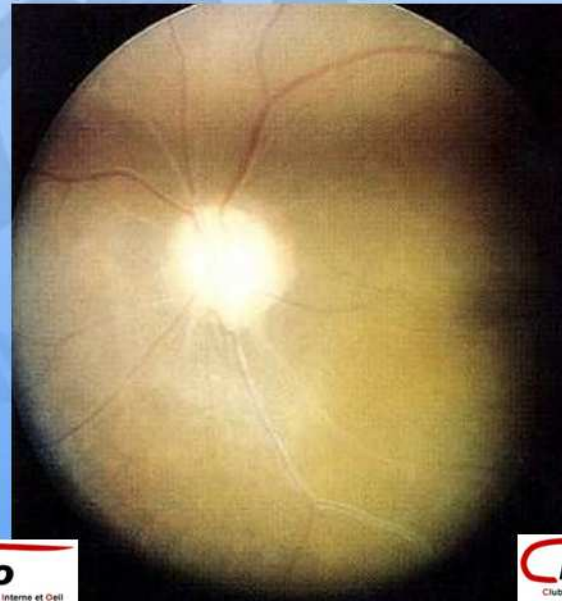
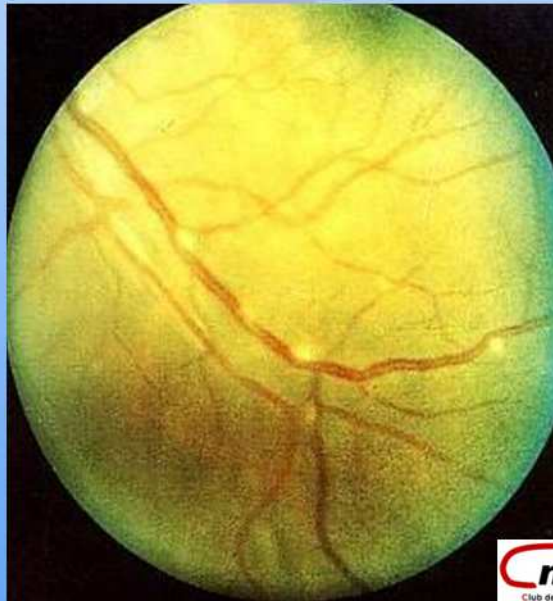
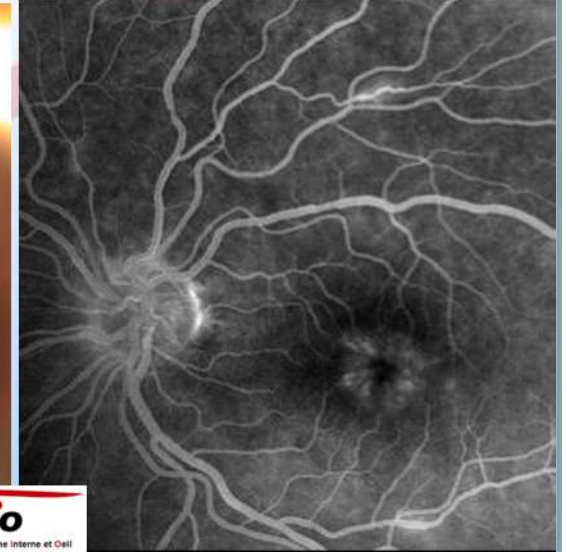
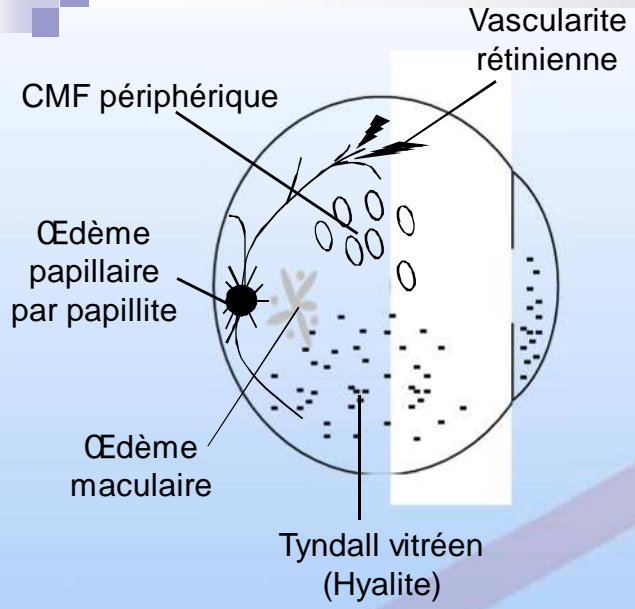


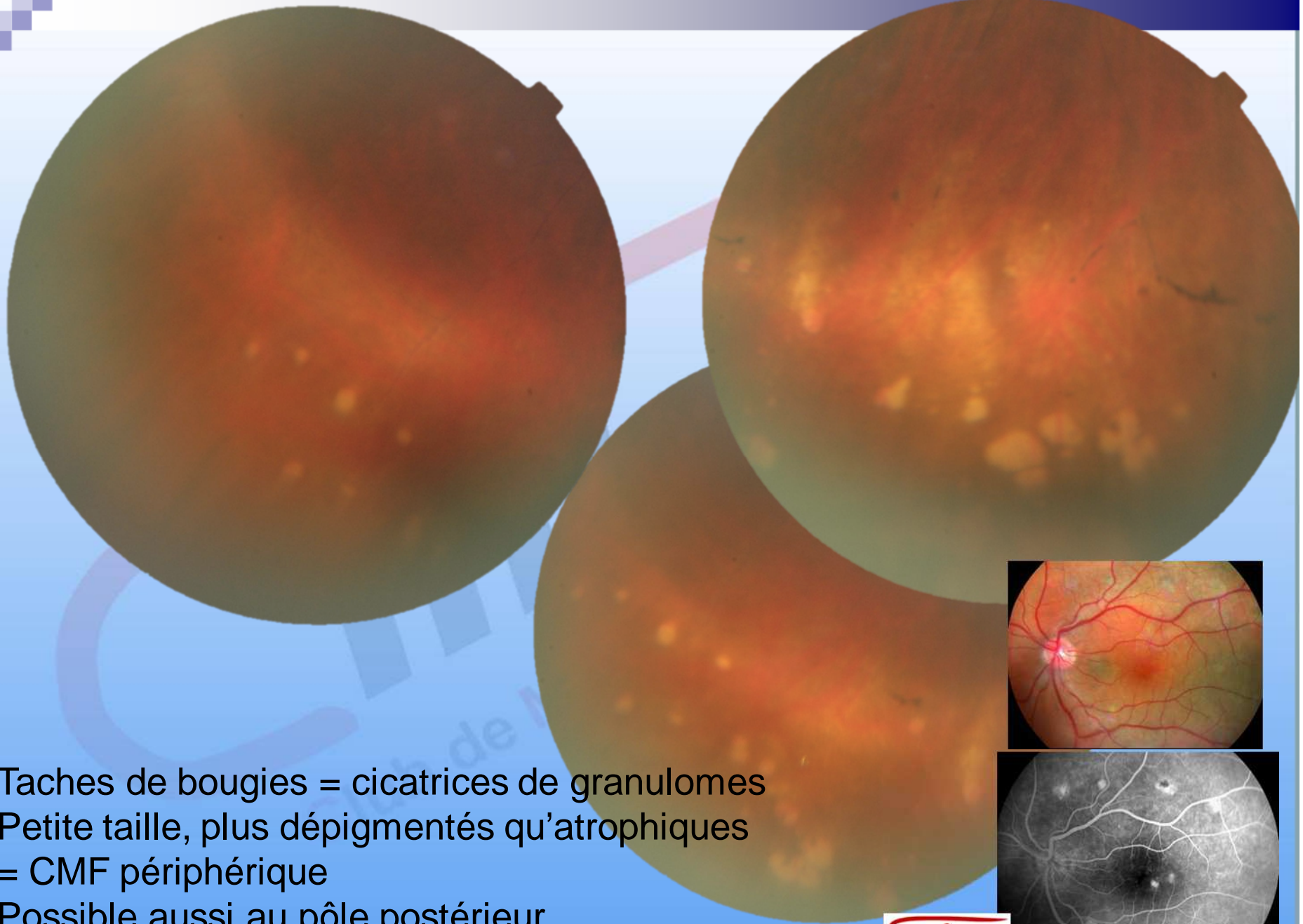
Synéchies antérieures
(irido-cornéennes) en tente



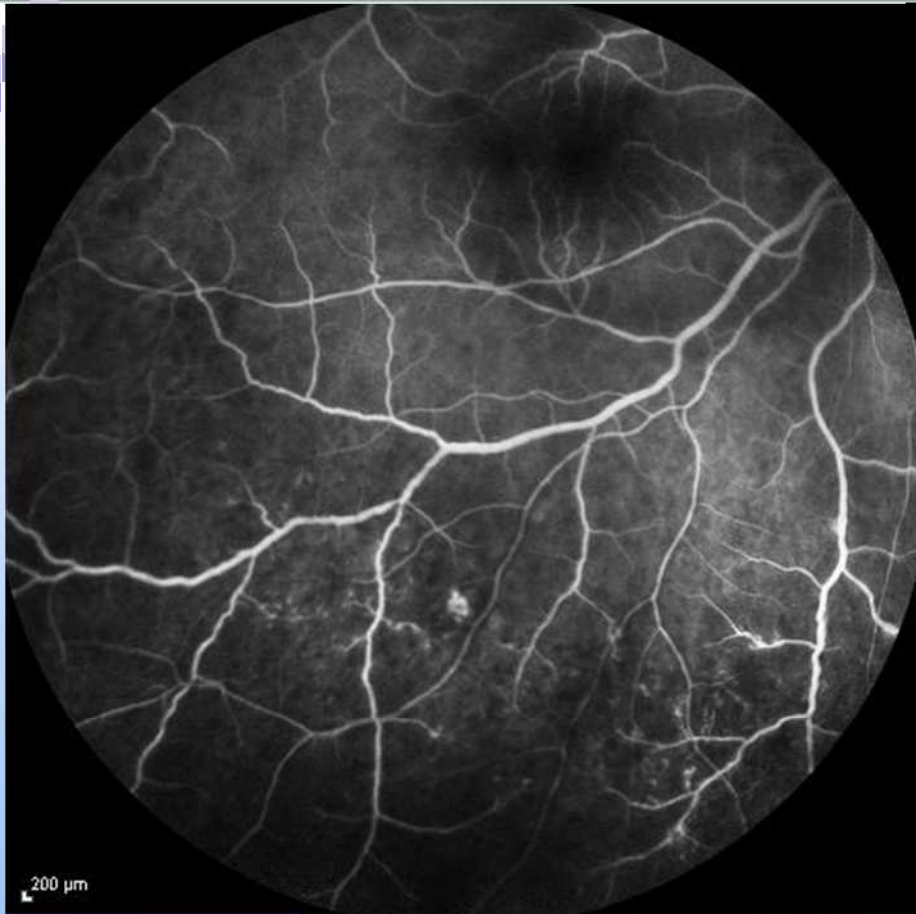




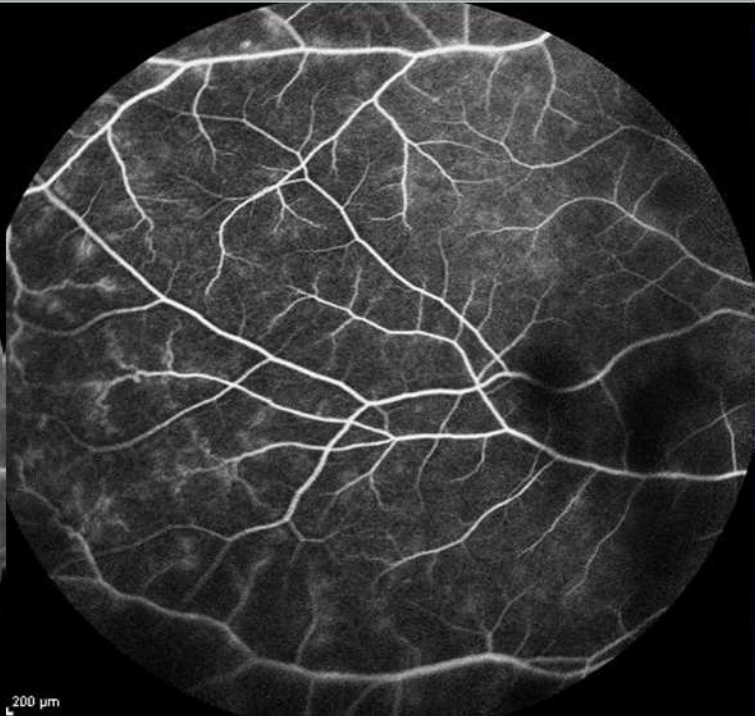




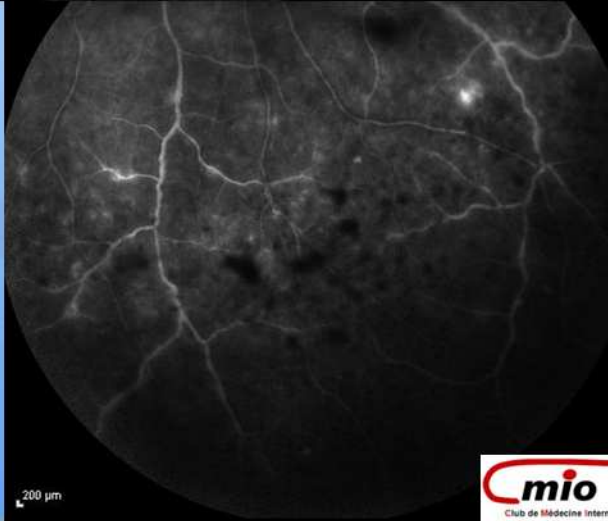
Taches de bougies = cicatrices de granulomes
Petite taille, plus dépigmentés qu'atrophiques
= CMF périphérique
Possible aussi au pôle postérieur



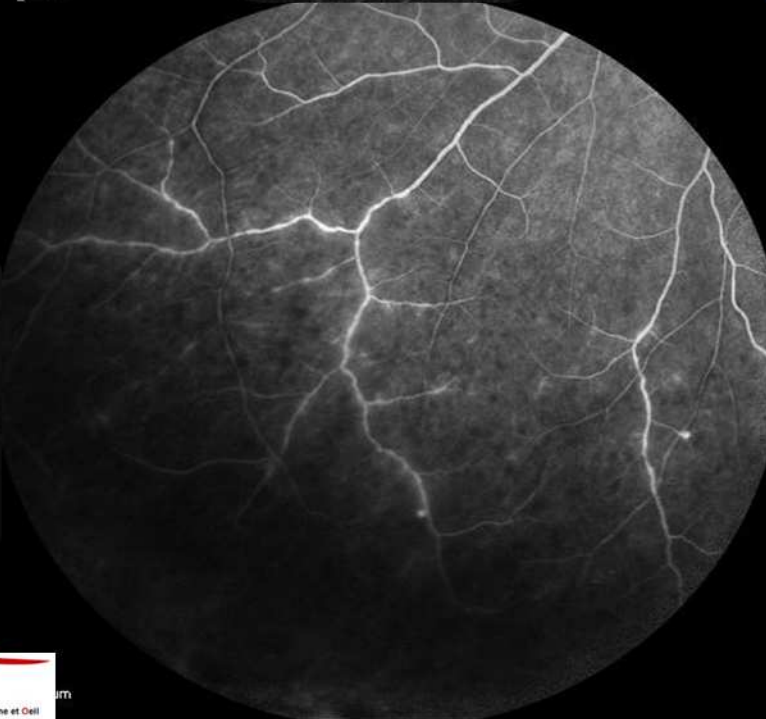
200 μm



200 μm



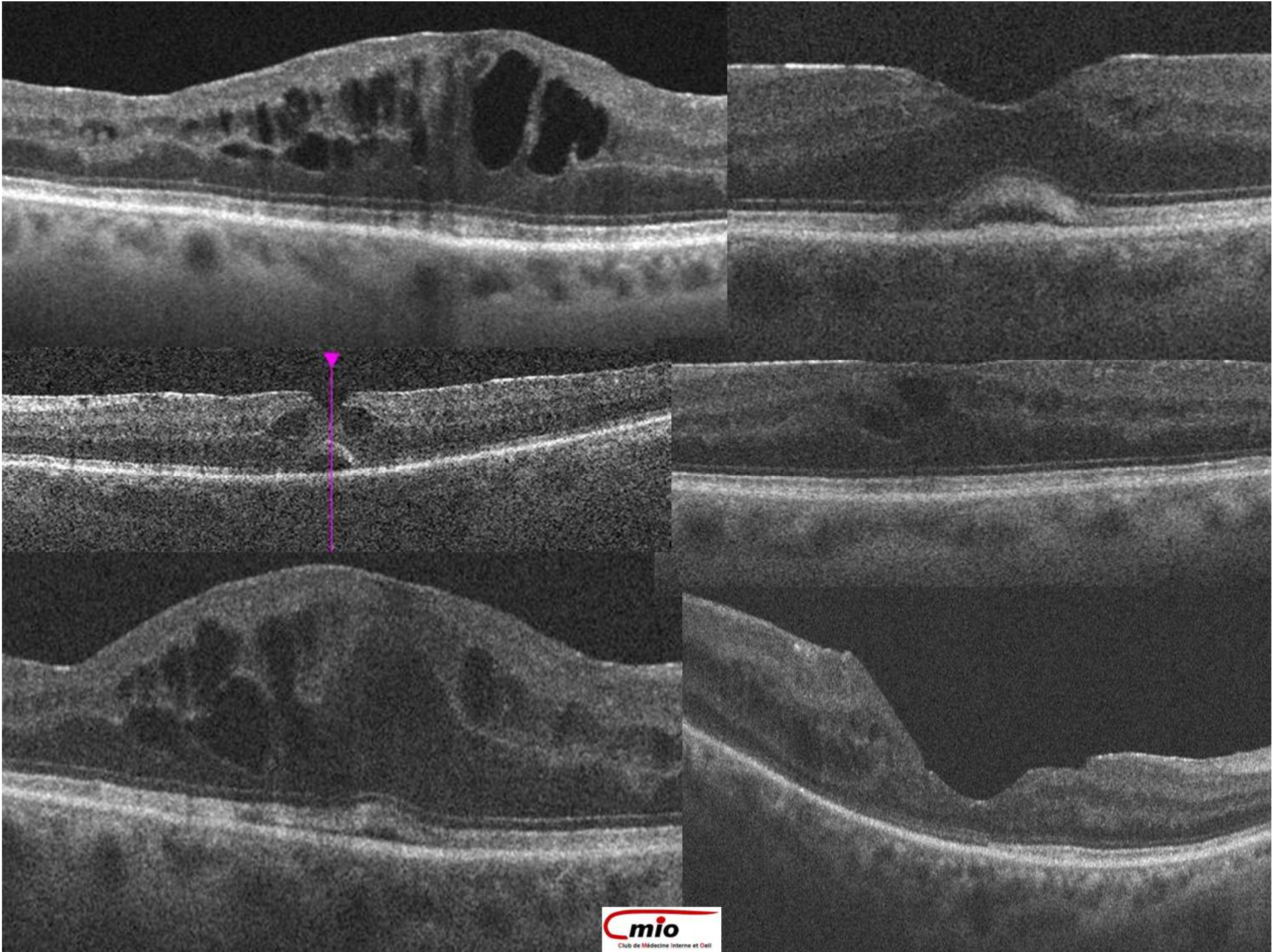
200 μm



ANGIOGRAPHIE

FLUO

ICG



Diagnostic (ATS, ERS, WASOGD)

- Tableau évocateur
- **Preuve histologique**
- Elimination autres granulomatoses
 - Tuberculose, mycoses, Whipple...
 - Lymphome

Baughman M, et al. Lancet
2003;361:1111-8

Hunninghake G, et al. Sarcoidosis
Vasc Diffuse Lung Dis
1999;16:479-73

- Tableau évocateur
 - Lymphome hilaire bilatéral
 - Erythème noueux
 - Sarcoïdes
 - Uvéite**
- Signes associés
 - Gallium
 - Alvéolite lymphocytaire
 - ACE
- Pas d'alternative

Critères FIWOS (Herbort et al, Ocul immunol inflamm 2009)

■ Sarcoïdose oculaire

□ Certaine si

- Ophtalmo compatible
- Histologie

□ Présumée si

- Ophtalmo compatible
- Adénopathies hilaires

□ Probable si

- 3 signes ophtalmo
- 2 signes paracliniques

□ Possible si

- Biopsie pulmonaire –
- 4 signes ophtalmo
- 2 signes paracliniques

Signes ophtalmologiques

Précipités rétrocornéens, larges en graisses de mouton (granulomateux) ou précipités cornéens fins non granulomateux ou nodules iriens du bord pupillaire (Koeppé) ou du stroma (Busacca)

Trabéculite : nodules trabéculaires ou synéchie antérieure en tente

Opacités vitréennes : œufs de fourmis ou colliers de perles

Choroïdite multifocale périphérique (lésions actives ou cicatricielles)

Periphlébite segmentaire et/ou focales (± tâches de bougies) ou macroanévrisme au sein d'un œil inflammatoire

Granulome(s) papillaires ou juxtapapillaires ou nodule choroïdien de grande taille

Bilatéralité (examen clinique ou inflammation infraclinique (photométrie laser, angiographie au vert d'indocyanine)

Signes paracliniques

Anergie tuberculique chez un patient antérieurement vacciné par le BCG ou ayant antérieurement un test positif

Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ou du lysozyme sérique

Adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie thoracique

Perturbation du bilan hépatique (2 parmi les tests suivants : phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, LDH ou γ GT)

Tomodensitométrie thoracique positive

Validité de ces critères diagnostiques?

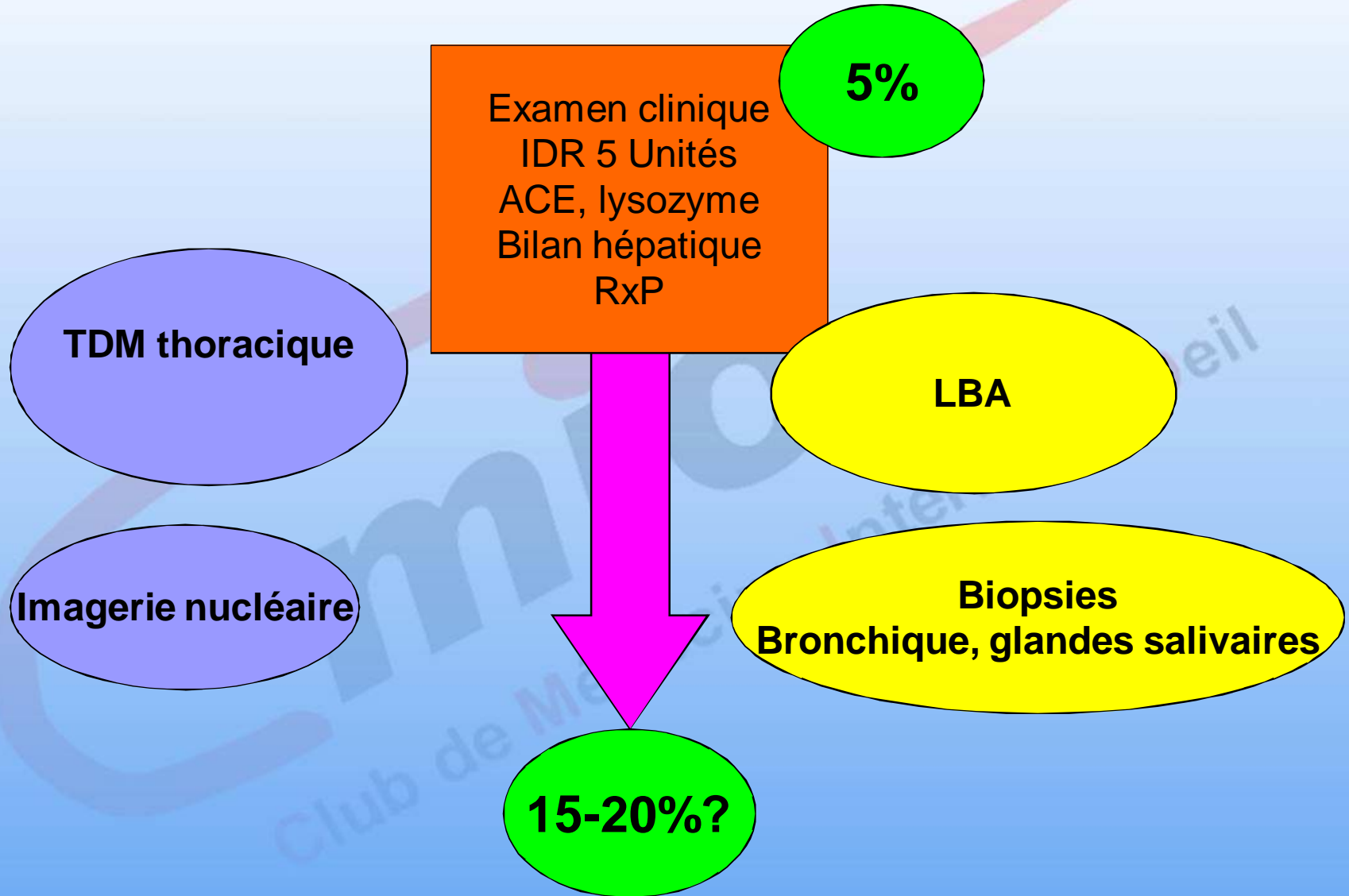
■ Critères FIWOS

- étude rétrospective de 66 patients japonais

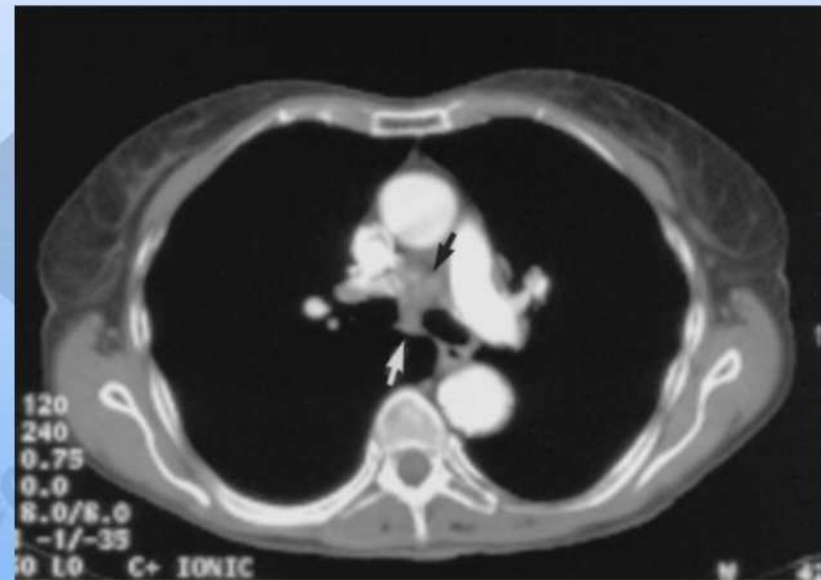
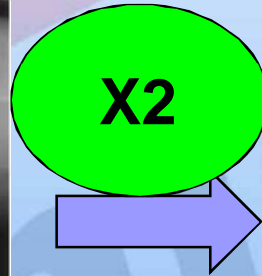
■ Validation par

- étude rétrospective japonaise
- 370 uvéites dont 50 sarcoïdoses
- Sensibilité 100%
- Spécificité 95.6%
- VPP 78%, VPN 100%
- Application à une population européenne?

Takase et al, Jpn J Ophthalmol 2010



TDM thoracique



Kormorsky G, et al. Am J Ophthalmol 1998;126:132-4
Kaiser P, et al. Am J Ophthalmol 2002;133:499-505
Clément D, et al. Br J Ophthalmol 2009.

BGSA et UVEITES?



BGSA et UVEITES?



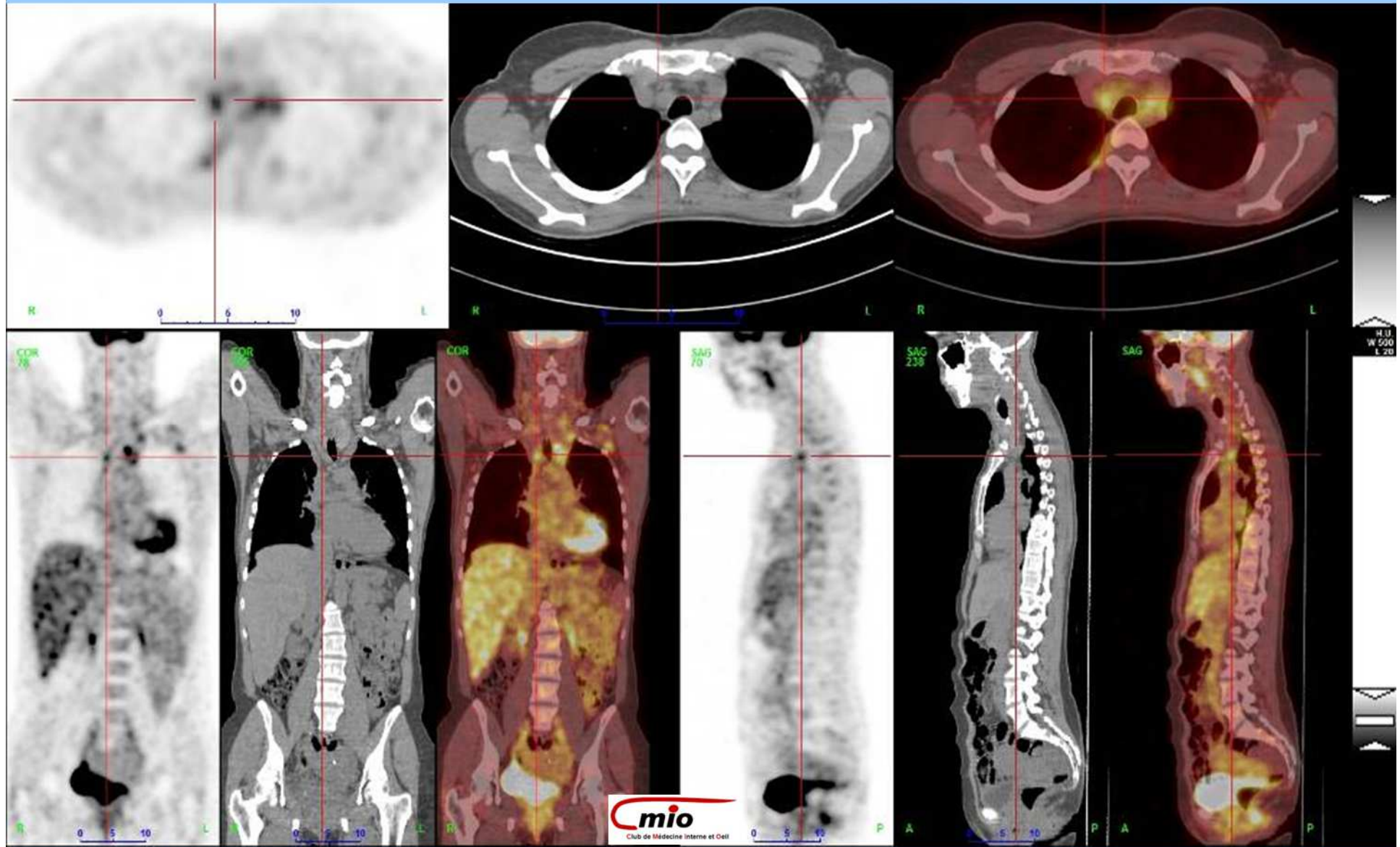
Table 1 Comparison of features of uveitis and results of ancillary examinations between patients with positive and negative MSGB

Results (n=number of patients)	Positive MSGB (n=7) No. (%)	Negative MSGB (n=223) No. (%)	p*
Features of uveitis			
Granulomatous (n=230)	7/7 (100%)	99/223 (44%)	0.004
Panuveitis (n=230)	6/7 (86%)	93/223 (42%)	0.044
Bilateral (n=230)	6/7 (86%)	157/223 (70%)	0.676
Hypertensive (n=230)	2/7 (29%)	37/223 (17%)	0.338
Results of ancillary examinations			
Elevated ACE (n=223)	5/7 (71%)	57/216 (26%)	0.019
Elevated lysozyme (n=184)	4/5 (80%)	76/179 (42%)	0.168
Anerov. at TST (n=182)	4/5 (80%)	65/177 (37%)	0.069
Compatible radiology (n=220)	7/7 (100%)	40/213 (19%)	<0.0001
Compatible BAL (n=85)	1/3 (33%)	23/82 (28%)	0.999
Compatible PFT (n=138)	1/4 (25%)	30/134 (22%)	0.999

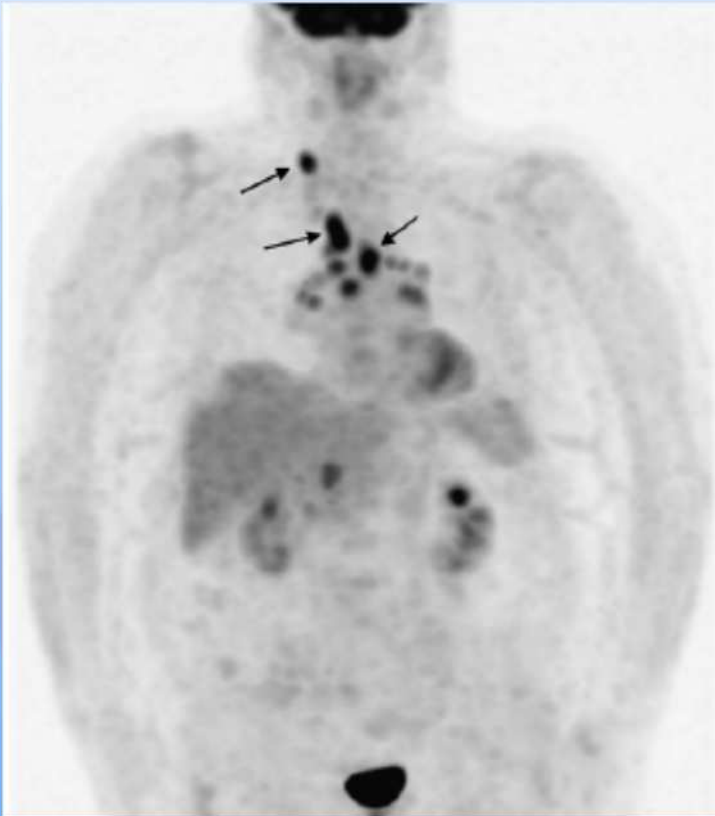
Table 2 The general characteristics and ophthalmologic findings in patients with a positive LSGB versus a negative LSGB. The characteristics of the two groups were compared using Chi 2 tests, and considered as significantly different when *p*-values were lower than 5 %.

	Positive LSGB (n=6) no. (%)	Negative LSGB (n=109) no. (%)	Difference between groups (p-value)
Results of ancillary examinations			
Compatible radiology	4/6	28/109	0.029
Raised ACE	4/6	25/109	0.016
Ophthalmologic findings			
Panuveitis	1/6	52/109	0.138
Elevated IOP	0/6	13/109	0.369
Bilateral	3/6	82/109	0.171
Granulomatous uveitis	1/6	58/109	0.081
PMC	1/6	28/109	0.620

F 40 ans, uvéite antérieure chronique granulomateuse, ECA, BGSA, TDM thoracique, Scintigraphie au gallium non contributifs...



Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with findings from ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography



- 54 uvéites chroniques
 - 31 sarcoïdoses suspectés
- PET + : 17 (31,5%)
 - 10 sarcoïdose prouvée
 - 7 sarcoïdose présumée

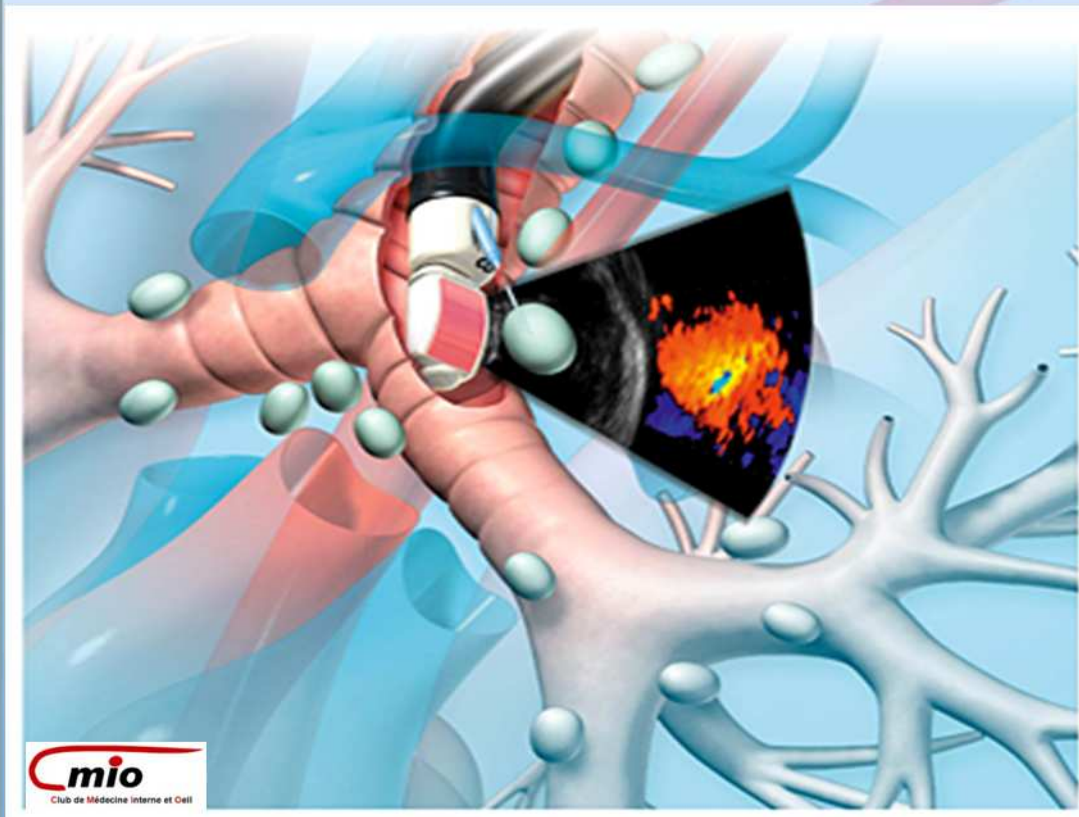
Table 5 Results of multivariate analysis of ^{18}F -FDG-PET findings

	OR (95% CI)	p Value
Age at diagnosis (years)	1.09 (1.02 to 1.165)	0.011
Chest CT abnormal	17.83 (1.66 to 191.90)	0.017
Synechia	11.50 (1.73 to 76.49)	0.012

^{18}F -FDG-PET, ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

Rahmi A, et al. Br J Ophthalmol
2012;96:99-103

Cytoponction échoguidée des adénopathies perendoscopique

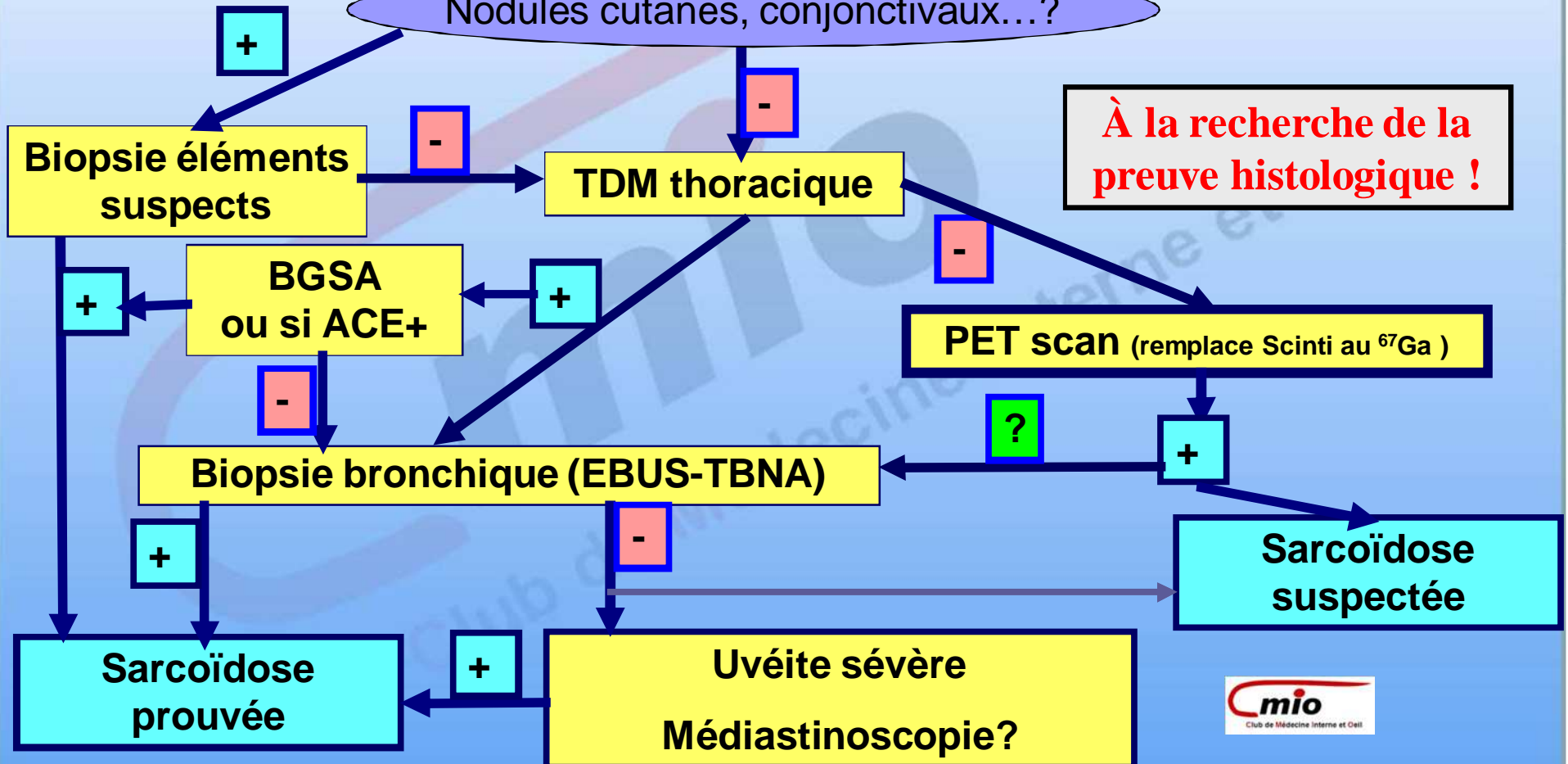


- 2003
- Paratrachéal, sous carénaire ou hilaire
- 1 à 4 passages
- Cancer, lymphome et tuberculose

Algorithme diagnostique

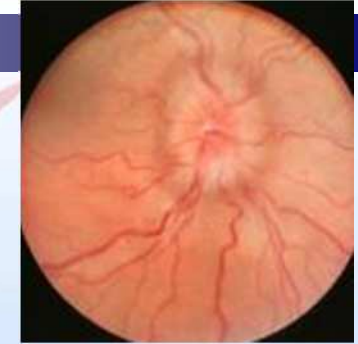
Examen clinique, IDR, ECA
Radiographie thoracique

Nodules cutanés, conjonctivaux...?

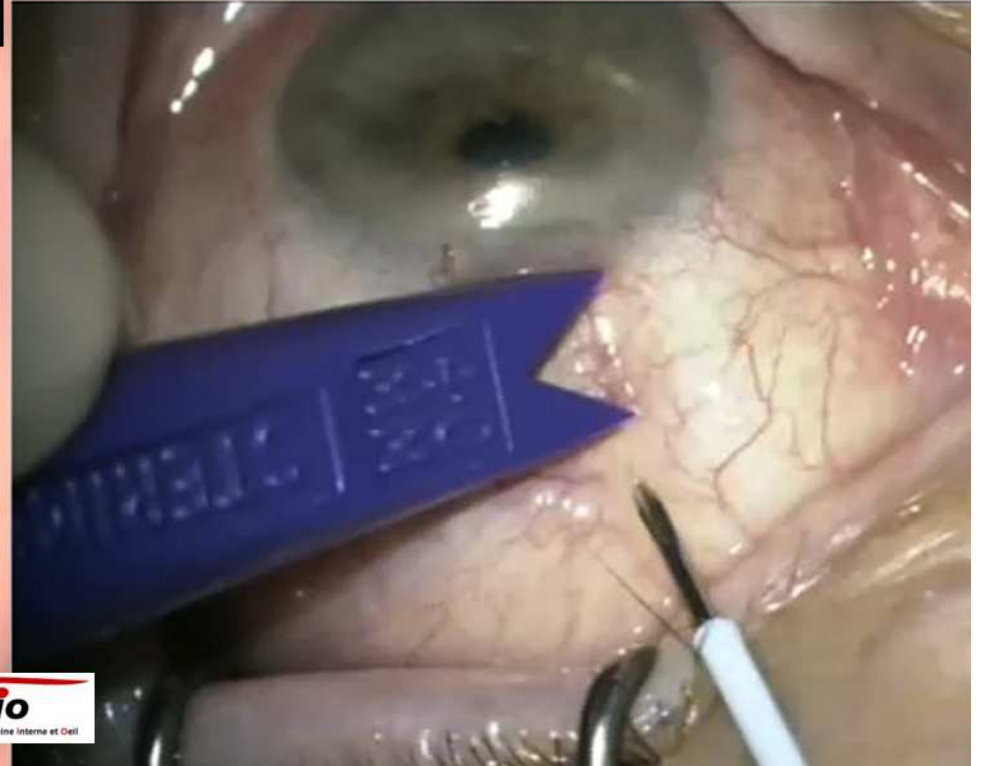
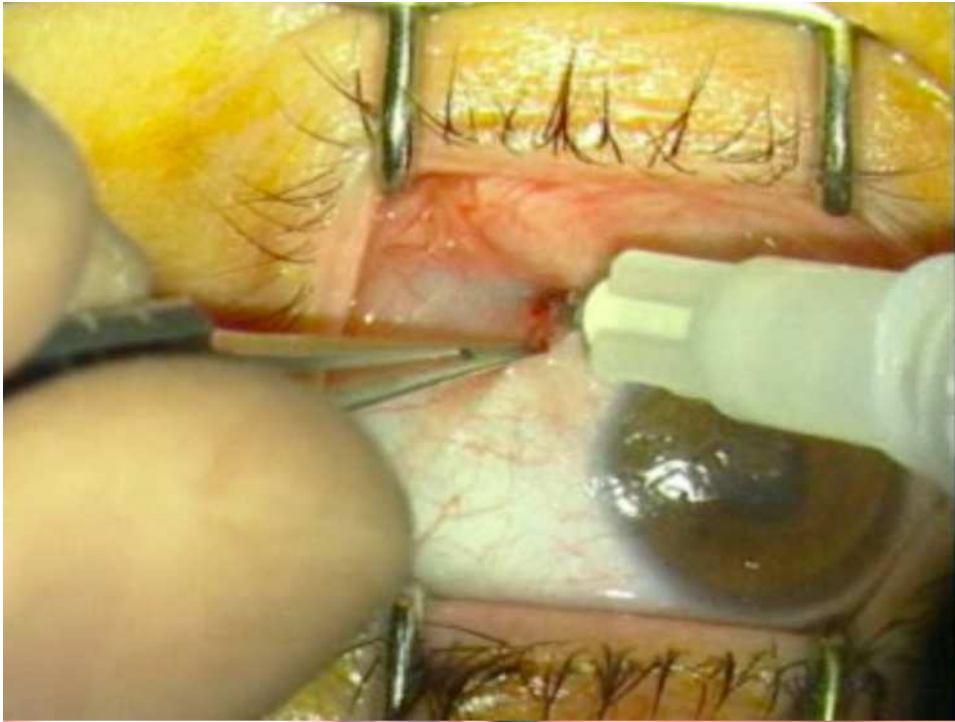


THERAPEUTIQUE

Principes du traitement d'une uvéite intermédiaire ou postérieure

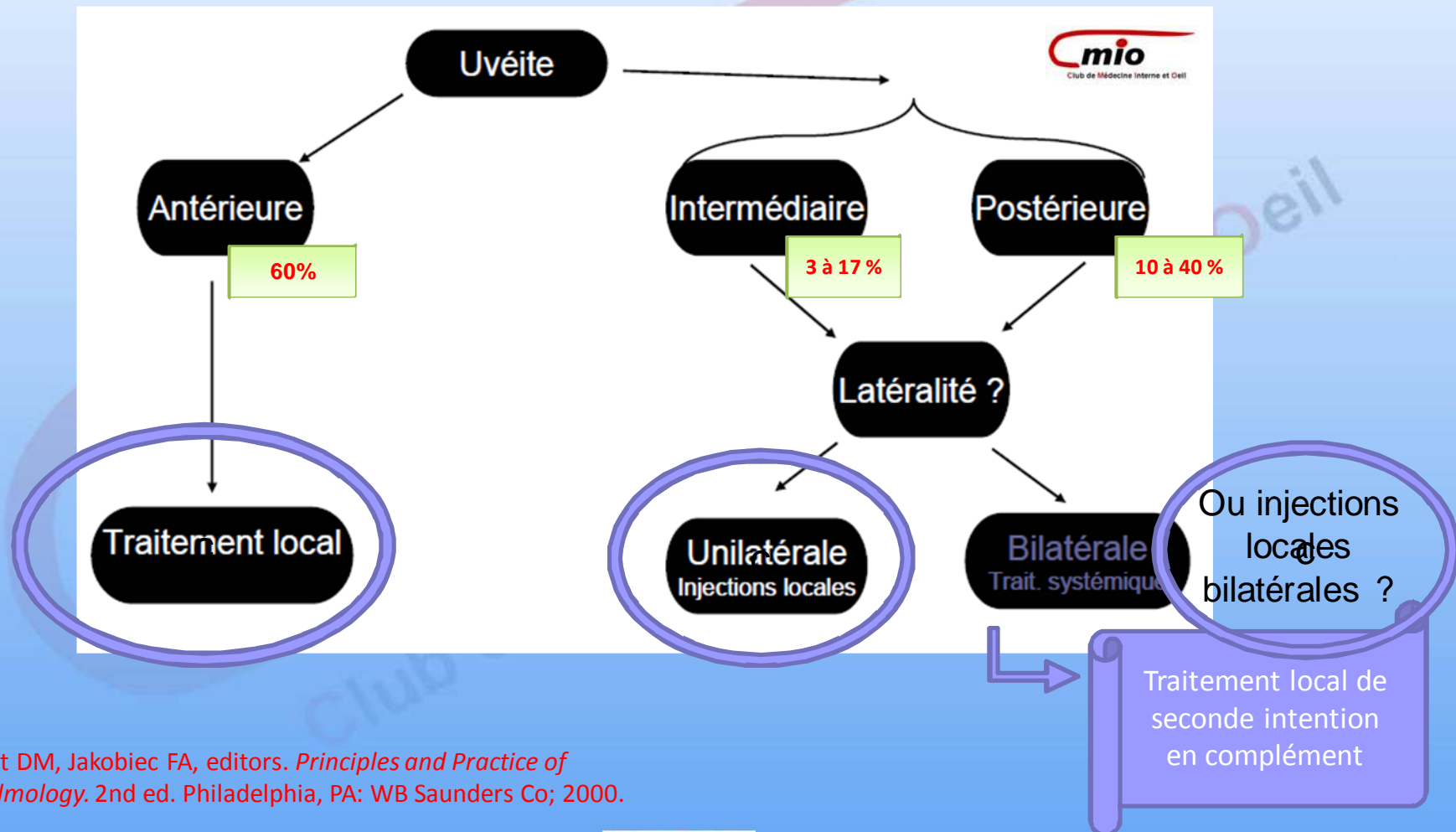


- **Traitement étiologique** au mieux +++
- **Traitement symptomatique**, *après avoir éliminé une infection ou une tumeur* : **AIS en 1^{ère} intention**
 - **Indications** : BAV > 2 lignes ou < 5/10^{ème}, OMC, vasculites, papillite, néovascularisation périphérique
 - Si abstention : surv. régulière clinique, OCT et AGF
 - Modes d'administration :
 - **Locale** : sous-conjonctivale, sous-ténonienne ou péribulbaire, IVT
 - **Systémique** : par voie orale (parfois bolus IV si résistance)



Principes thérapeutiques

Uvéites dites « non infectieuses »

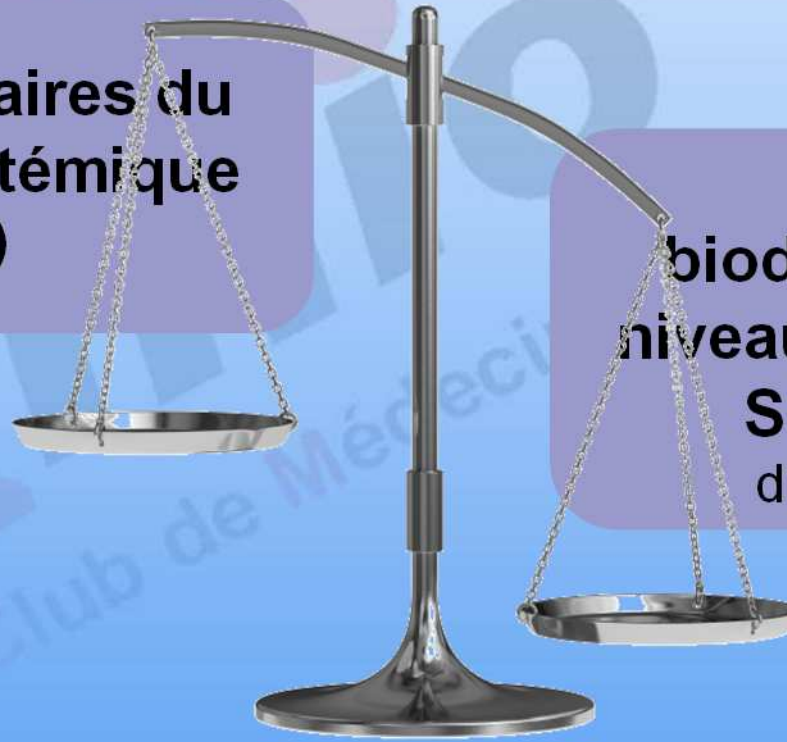


1: Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2000.

Corticothérapie locale

Effets secondaires du traitement systémique (30-70%)

Excellente biodisponibilité au niveau du SA ... et du SP selon la voie d'administration



Les molécules et leurs cinétique

➤ Retisert® (fluocinolone)

Pose chirurgicale (Implant non biodégradable Médidur, incision sclérale)

Actif 30 mois. FDA uniquement

Réduction des récurrences des UP de 60 à 4% à 1an. (1,2)

Complications au retrait (DR, HIV), placement adjacent si récidive.

100% de cataractes à 3 ans!

51% HTIO à 34 SE dont 78% de TTT hypotonisant pendant 3 ans.

40% des implantées ont nécessité une chirurgie filtrante.

➤ Kenacort®/ Kenalog ou Triescence (triamcinolone)

IVT, SC ou ST.

Actif 3 mois...

40 à 50% HTIO > 25 mmHg → 16% de chirurgie filtrante

➤ Ozurdex® (dexaméthasone)

Injection via applicateur 22 gauges à la pars plana, biodégradable

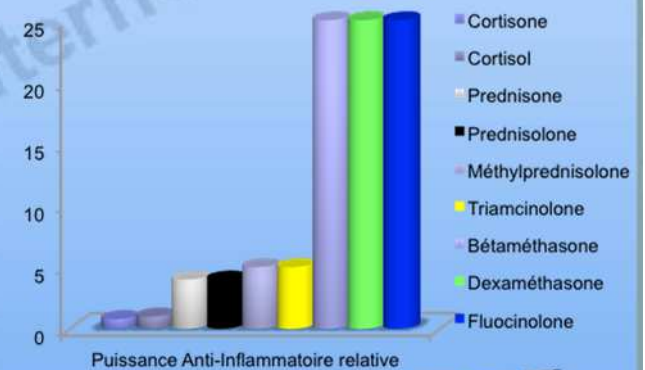
Actif 4 à 6 mois, pic d'efficacité à 2 mois.

16% HTIO > 25 mmHg, très bien contrôlées majoritairement par monothérapie → 1% de chirurgie filtrante

Table I Pharmacokinetics of intraocular steroids

Steroid	Water solubility (µg/mL)	Half-life (solubilized)*	Relative potency
Triamcinolone acetonide	21	18 days	1
Fluocinolone acetonide	50	Data not available	0.4x
Dexamethasone	100	3.5 hours	3-5x

Note: *Half-life in human vitreous.



(1) Jaffe GJ, et al .Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006.

(2) Callanan DG et al . Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol*. 2008.

HURON: chronic uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant



Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis

*Careen Lowder, MD, PhD; Rubens Belfort Jr, MD; Sue Lightman, MD; C. Stephen Foster, MD; Michael R. Robinson, MD;
Rhett M. Schiffman, MD, MS, MHSA; Xiao-Yan Li, MD; Harry Cui, PhD; Scott M. Whitcup, MD;
for the Ozurdex HURON Study Group*

**Autorisation FDA & AMM europ. :
OM chronique post-occlusion veineuse
et Uvéites (ASMR 3) (pas uniquement l'OM !)**

Traitement systémique/Principes

- Traitement **non curatif mais suspensif**
 - Risque de rechute en cas d'interruption prématurée
- Principes
 - Supprime la formation de granulomes
 - Pas d'effet sur la fibrose constituée (oedème maculaire chronique)
- **Dose seuil habituelle**

Quel schéma?

- **Prednisone** : 20-40 mg/j
- Dose plus élevée : 1 mg/kg/j
 - Atteinte ophtalmologique grave (Méthylprednisolone?)
- **Réévaluation** : 1-3 mois
- **Durée** : 12 mois (au minimum)
- **Rechutes** : 50% (décroissance ou arrêt Trt)
- **Guérison** : rémission complète stable d'au moins 36 mois en l'absence de traitement

Traitements d'épargne cortisonique: 10% - 20%

- Agents cytotoxiques
 - Méthotrexate
 - Azathioprine
 - Mycophénolate mofétyl
 - Léflunomide....
- Agents immunomodulateurs
 - Anticorps monoclonaux anti-TNF α

La référence : le Méthotrexate

- Etude rétrospective (n=11)
 - ↑ Acuité visuelle
 - ↓ Inflammation oculaire
 - ↓ Corticoides systémiques ou topiques
 - Bonne tolérance
- Délai action : 2-8 mois
- Posologie : 10-15 mg/sem (↑20-25 mg-SNC)

Dev S, et al. Ophthalmol 1999;106:111-8

Et les anti-TNF α dans tout ça ?



- Etude randomisée : Infliximab et sarcoïdose extra-pulmonaire
 - Amélioration score de gravité (Judson MA, et al. Eur Respir J 2008)
- Série de cas : 12 (144 patients)/ 90% infliximab
 - Efficacité manifestations extra-pulmonaires
 - peau (80%), neurosarcoïdose (94,7%), muscle (100%), **œil (85,7%)**, cœur (87,5%), os (2/3)
- Tolérance : médiocre
 - ES : (39,9%), infections (22,1%), infections sévères (5%)

Maneiro JL, et al. Sem Arthritis Rheum.

2012 Aug;42(1):89-103.

Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis

R. J. Erckens • R. L. M. Mostard • P. A. H. M. Wijnen •

- **Matériels et méthodes**
 - Etude prospective
 - Uvéite réfractaire / Prednisone et Méthotrexate (n=26)
- **Résultats : amélioration (suivi 12 mois)**
 - Atteinte choroidienne : 10/15
 - Vascularite : 1/1
 - Papillite : 7/8
 - Œdème maculaire : 8/8
 - Diminution dose CS et MTX

L'envers du décor

- Femme de 61 ans
- Panuvéite bilatérale chronique granulomateuse et hypertensive
- Polyarthrite rhumatoïde traitée par adalimumab et méthotrexate depuis 5 ans
- Nodule face...
- ECA : 100
- TDM thorax normal



Sève P, et al. Ocular Immunol Inflamm 2012 ; 20 : 59-60

Sarcoïdose induite par les anti-TNF α

- 47 observations
 - Etanercept (n=30), IFX (n=9), ADA (n=8)
 - Délai : 1 à 66 mois
- Sarcoïdoses « bénignes »
 - Médiastino-pulmonaires et cutanées
 - Uvéites (n=4)
- Résolution après arrêt anti-TNF α : 37/47
 - Rechutes après switch : 1/8

Vigne C, et al. Joint Bone Spine 2013;80:104-7

A Retenir : Diagnostic

- Sous-estimée
- Femme d'âge mure
- Polymorphe
- Diagnostic :
 - Histologie : uvéite postérieure
 - Autres : critères ophtalmologiques et paracliniques

A retenir : Traitement

- Privilégier traitement local
- Corticothérapie systémique :
 - Atteinte du segment postérieur bilatérale
 - Mauvaise réponse au traitement local
- Corticodépendance : Méthotrexate
- Autres :
 - Place du Mycophenolate mofetyl, léflunomide...?
 - Anti-TNF α à réserver :
 - Formes réfractaires vraies (*non compliance, posologie inadaptée, granulomatoses secondaires*)

Merci pour votre attention

