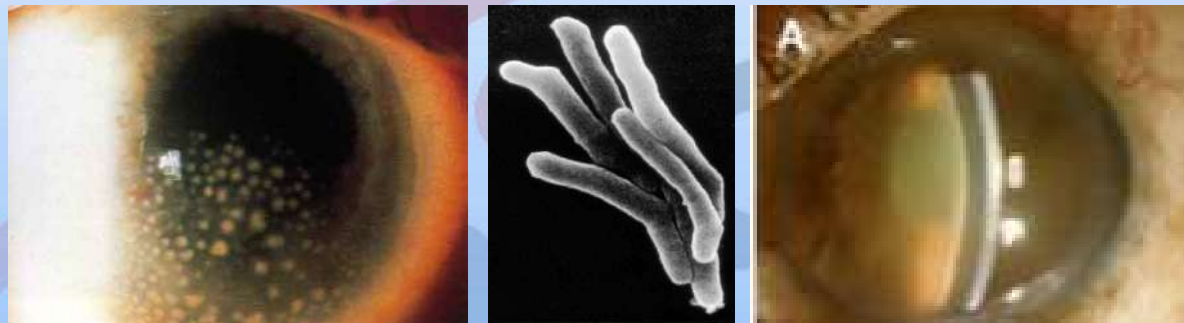


FMC 04 octobre 2013

Uvéites tuberculeuses



Salim TRAD

Marie Hélène Errara

ÉPIDÉMIOLOGIE

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

8,8 M nouveaux cas/an (2010)

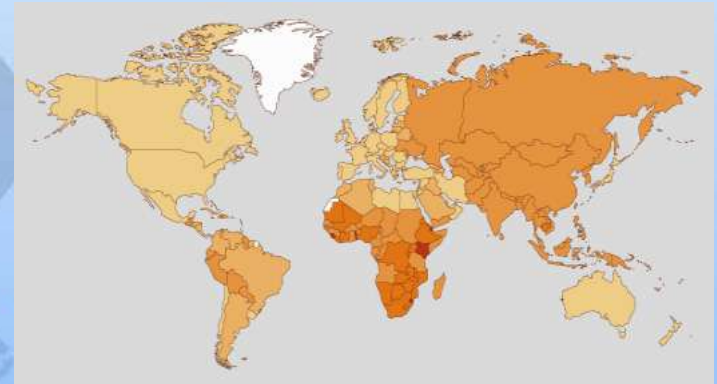
> 95% pays en voie de développement

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 tuberculeuse 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

Sous estimation possible des cas d'inflammation oculaire présumée tuberculeuse parmi les uvéites antérieures étiquetées « idiopathiques »

[Mercanti 2001] [Islam 2002]

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

La prévalence des études varient en fonction des outils diagnostiques utilisés

Exemple pour 2 études indiennes de >1000 uvéites:

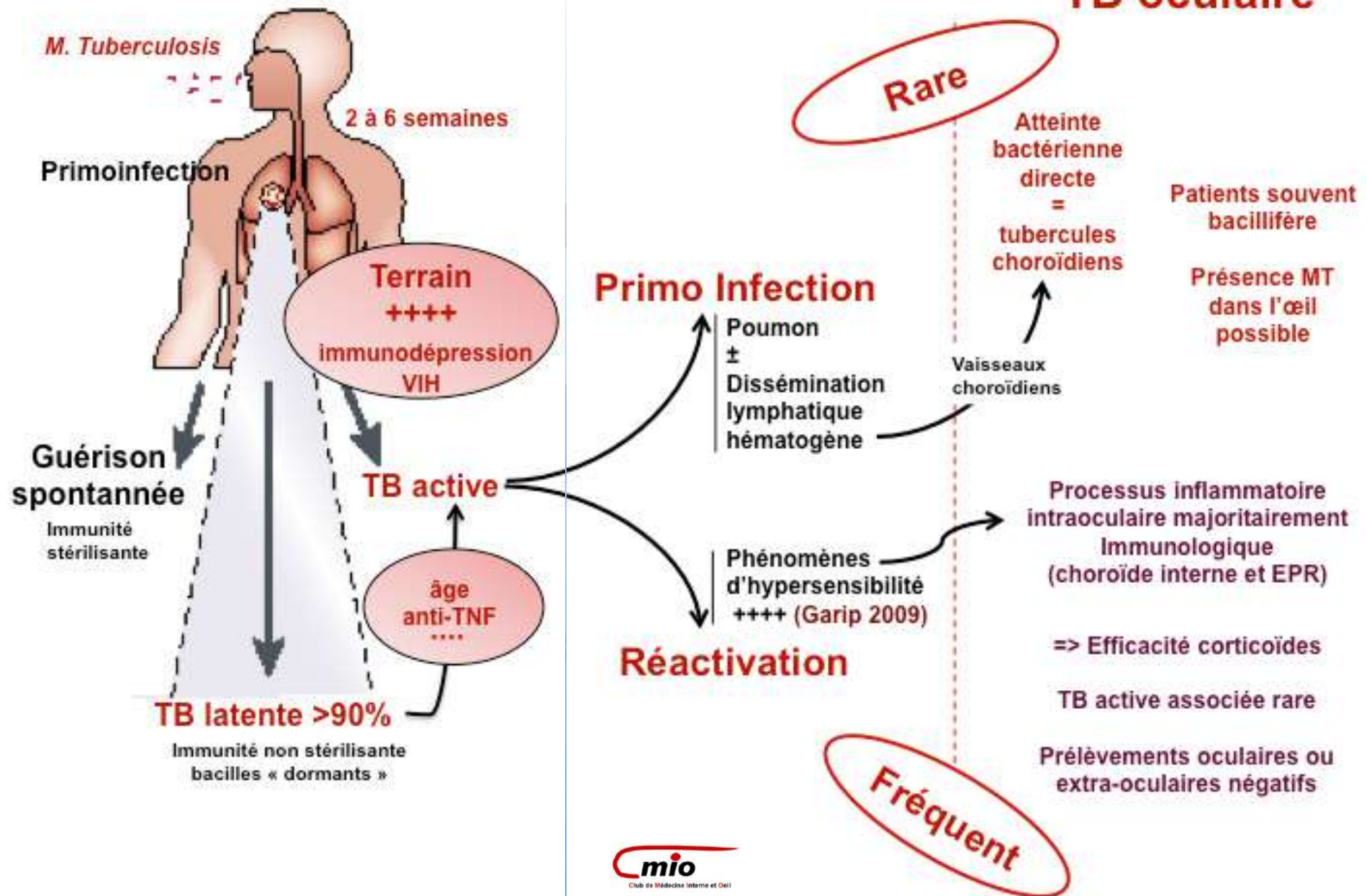
0,39 % de TB oculaire [Biswas 1996]

versus

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

PHYSIOPATHOLOGIE

TB oculaire



Maladie Oculaire

- dissémination hématoogène
 - Intraoculaire (uvéee) et maladie orbitaire
- Exogène ou endogène
 - Maladie des annexes oculaires: paupières, conjonctive, cornée, sclère

Morphologies de la TB oculaire

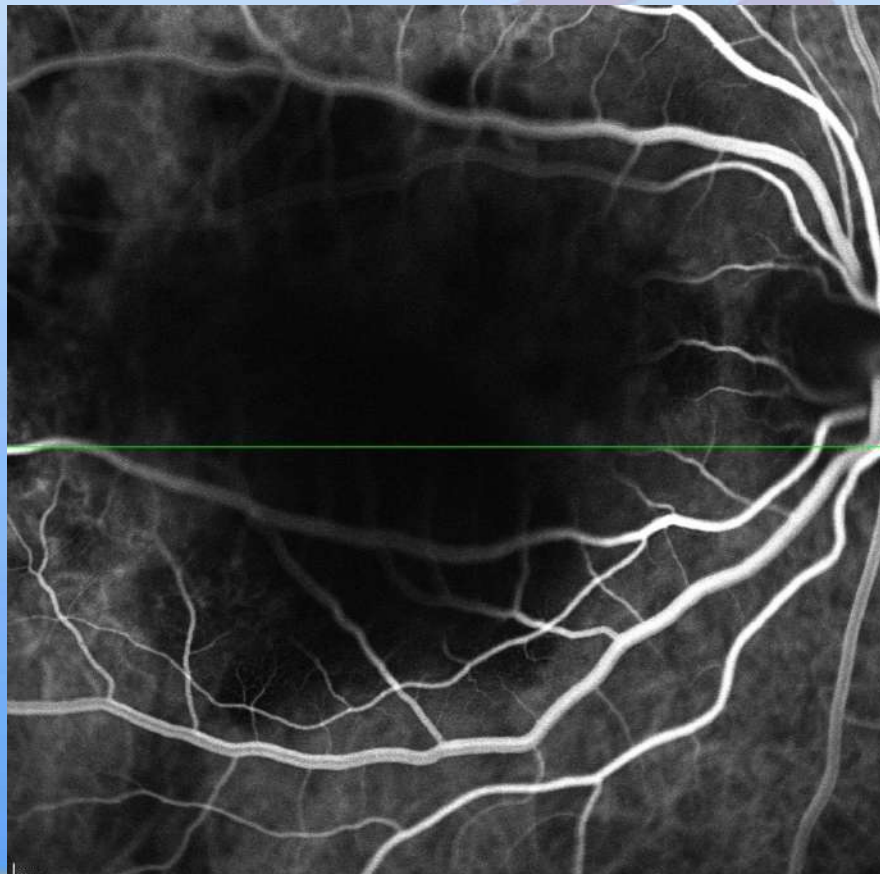
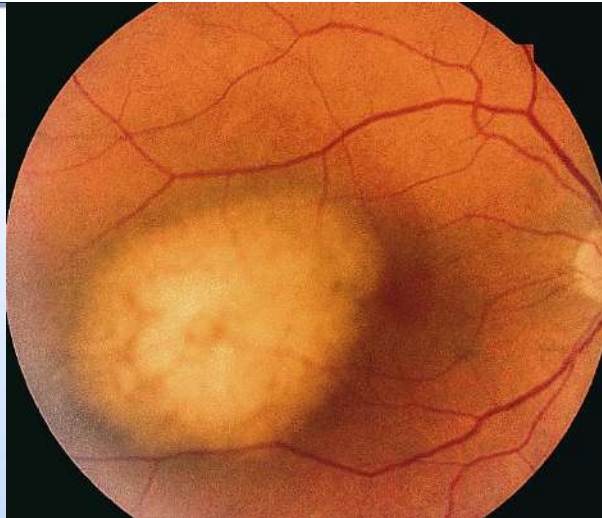
- Disseminée à l'uvéa
 - iridocyclite Granulomateuse, uvéite intermédiaire, choroidite ou panuvéite
 - granulome choroidien
 - Infiltrat
- Vasculitique
 - Vasculite Occlusive artériolaire

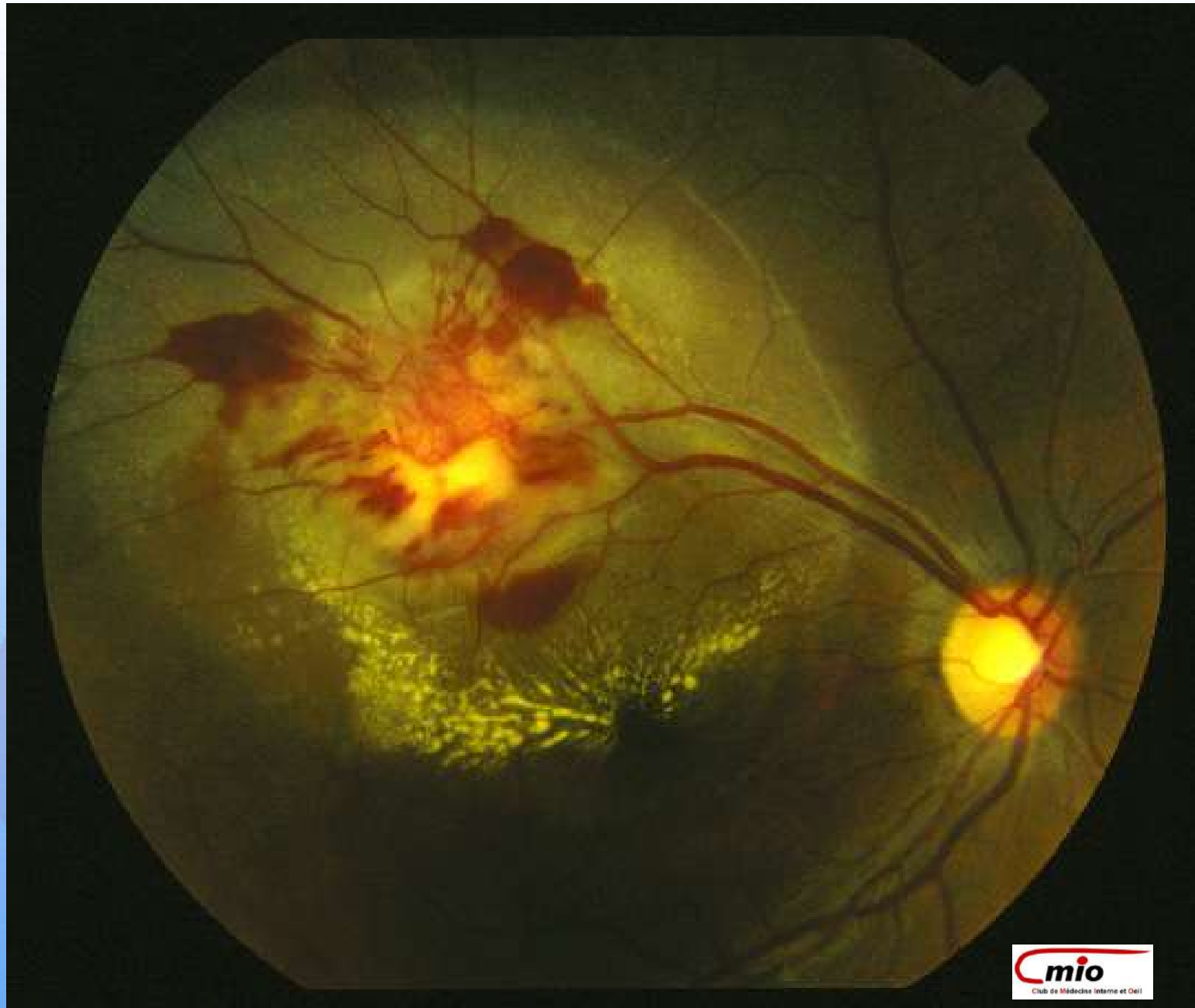


Précipités rétro-descémétiques

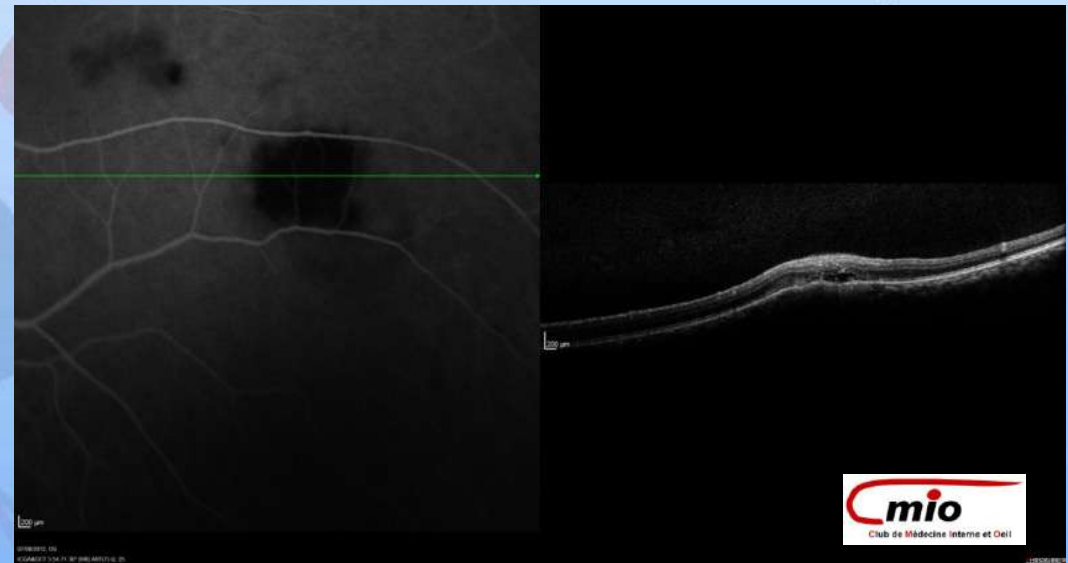
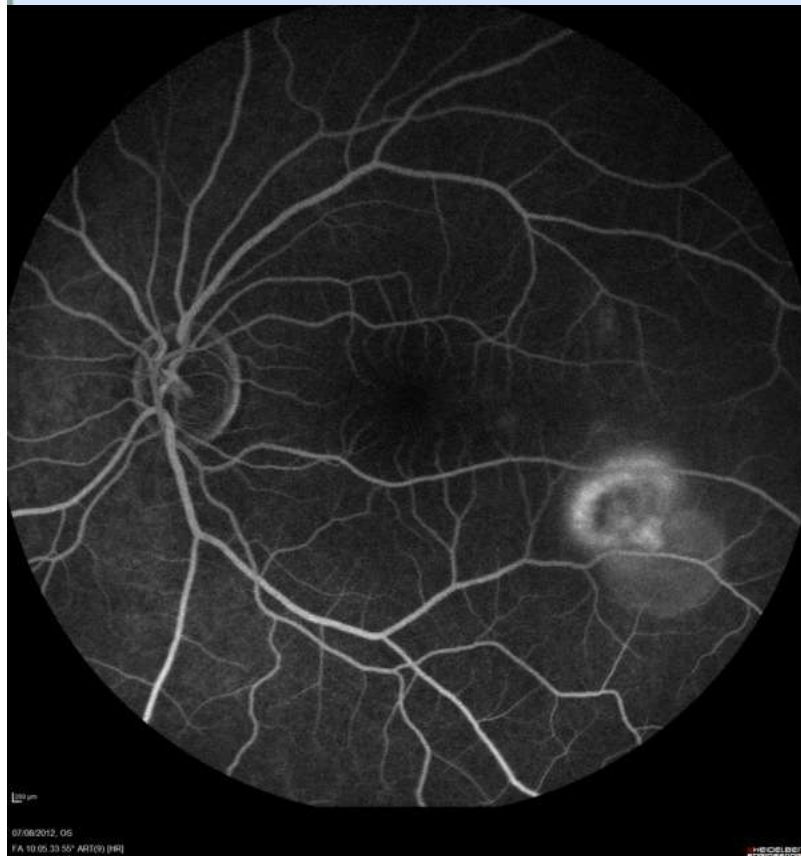
Lésions tuberculeuses choroidiennes

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





Angiographie fluorescéine

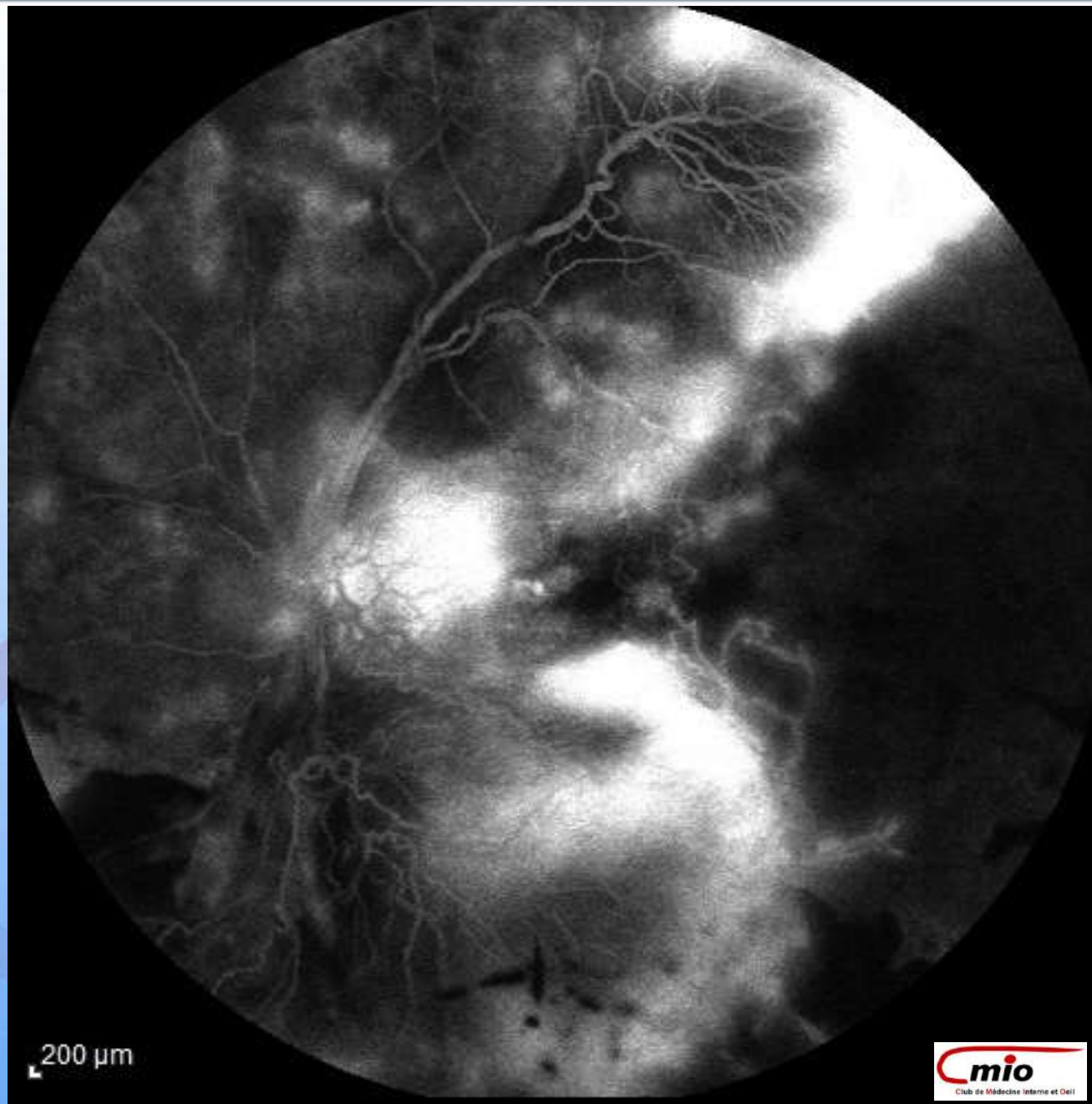




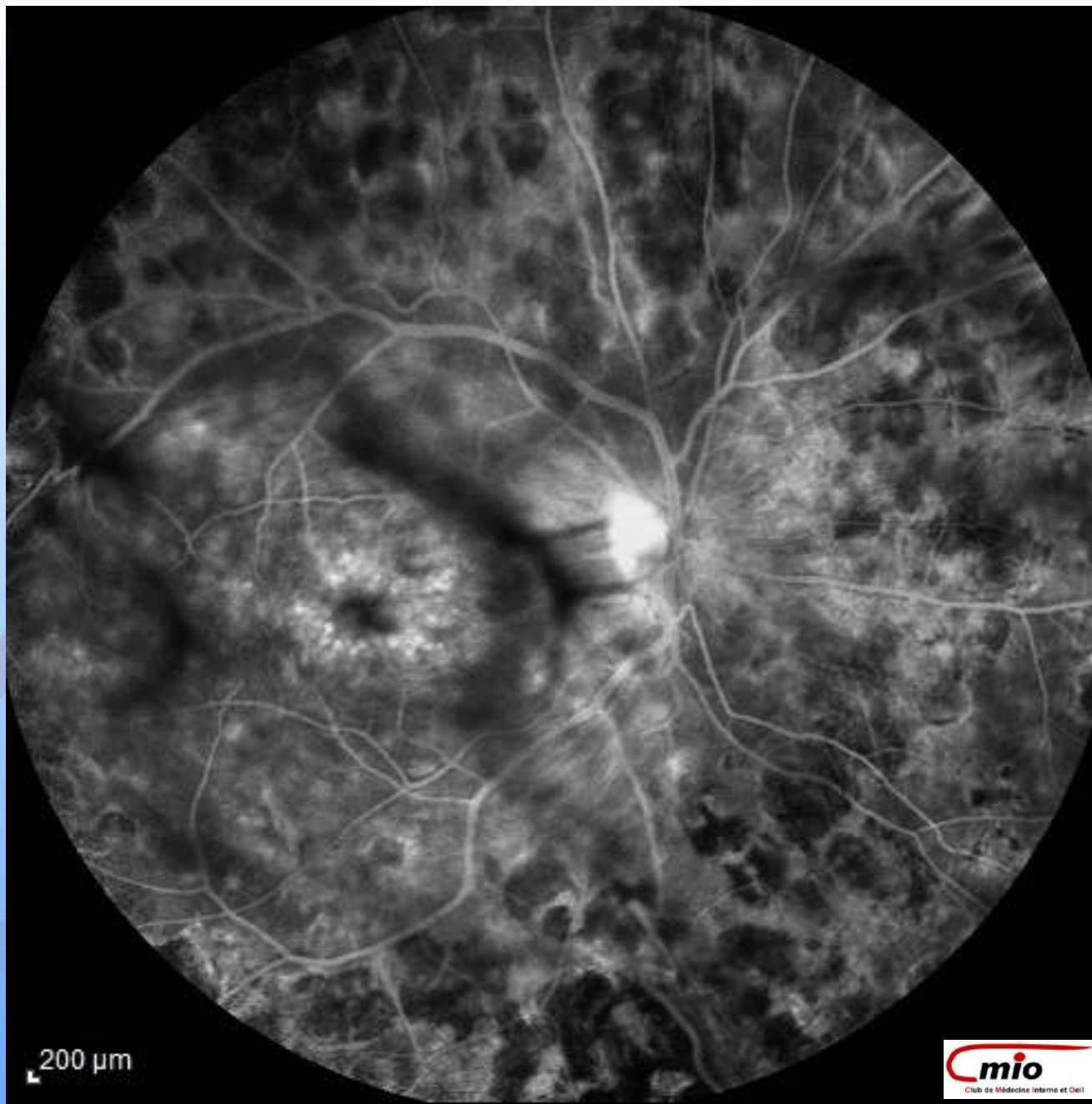
ICG

Vasculite TB

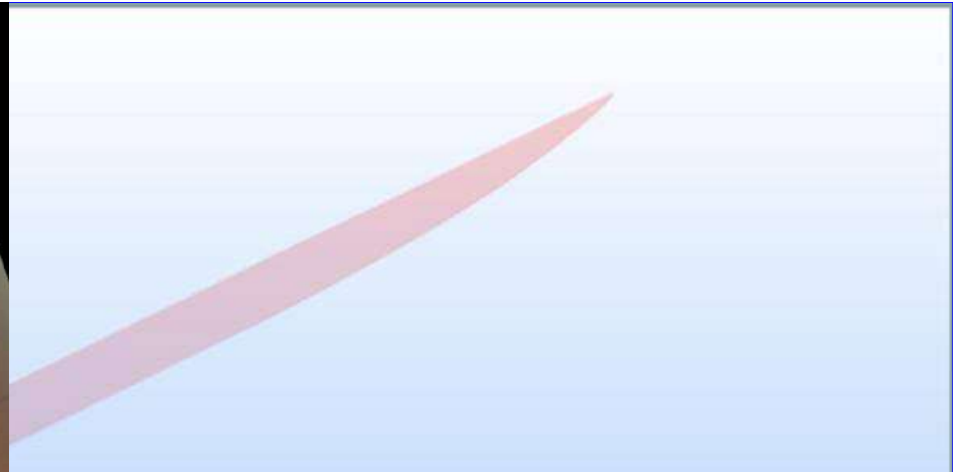
- Vasculite occlusive rétinienne
 - Souvent présente avec hémorragie intravitréenne
 - Décollements tractionnels
- Ischémie rétinienne
 - Néovascularisation sévère
- Peu de signes d'inflammation intra-oculaire







200 μm

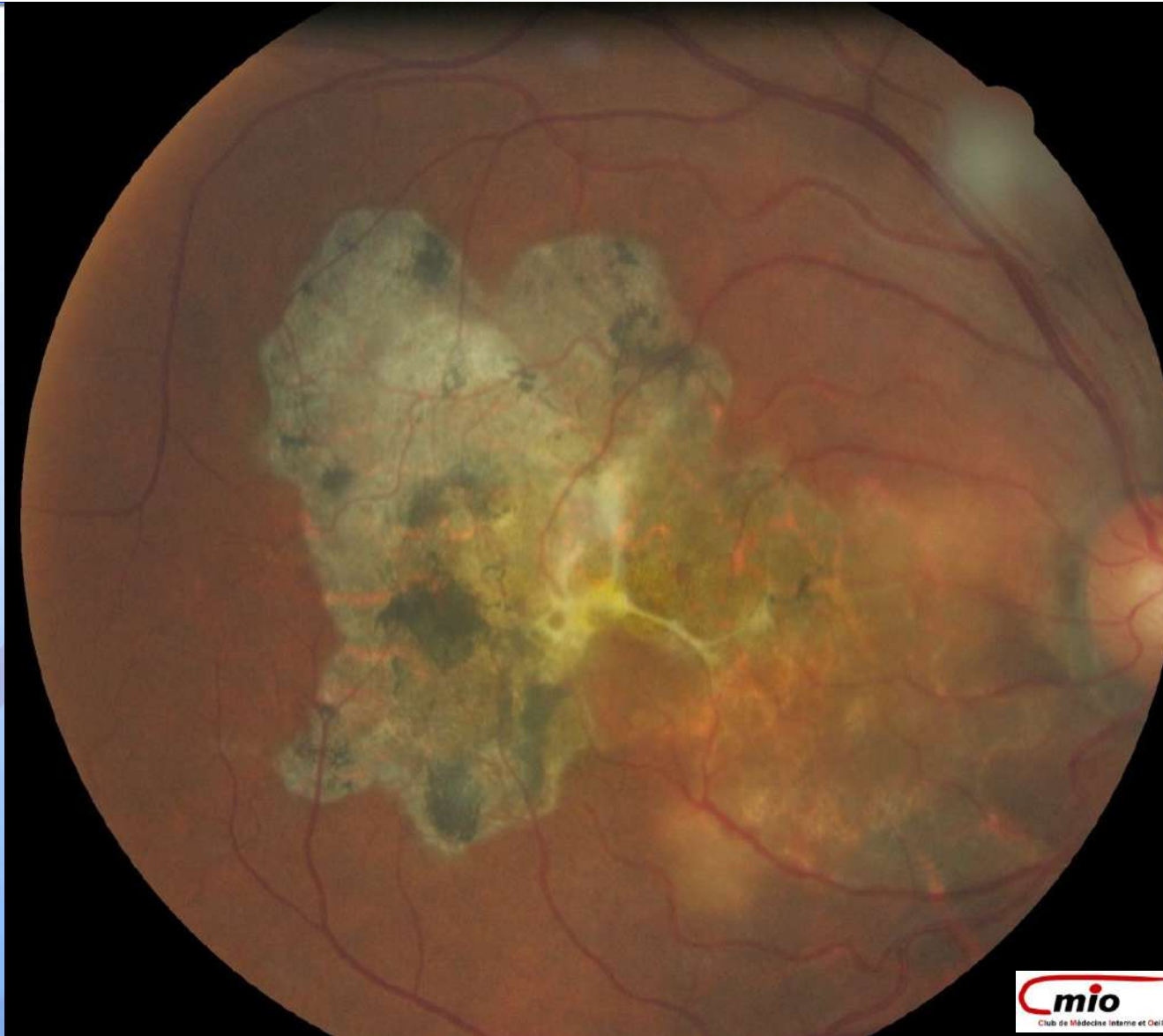




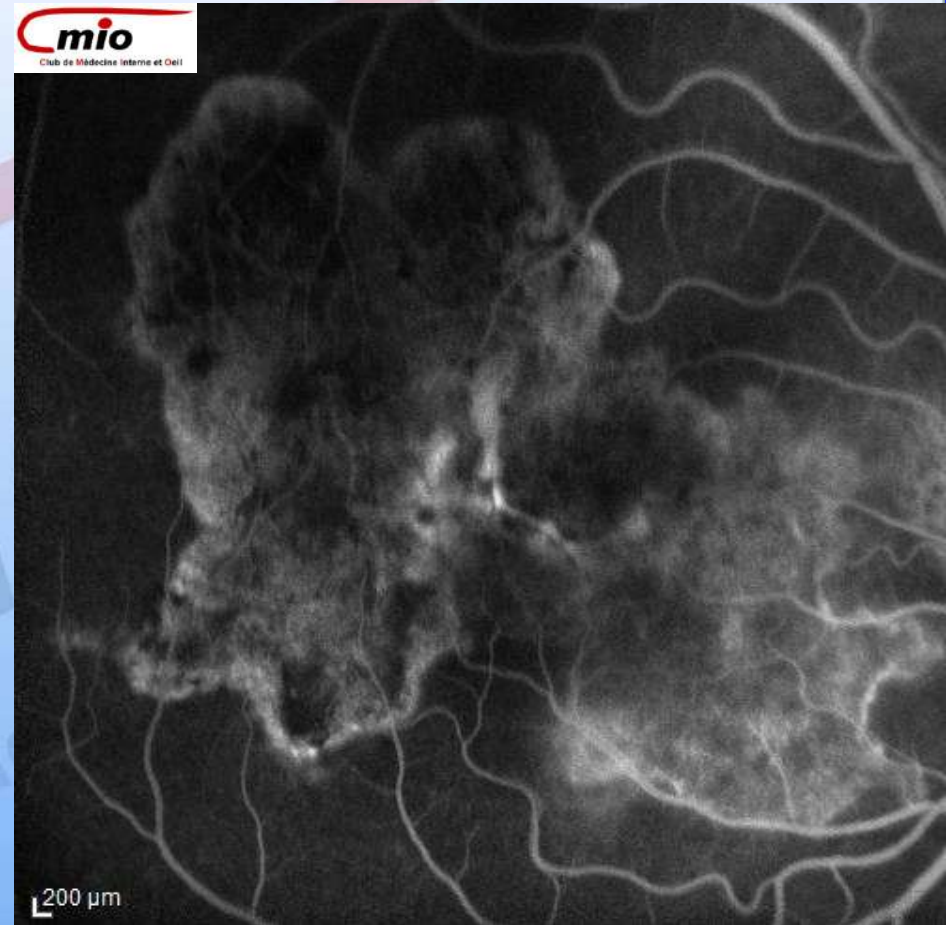
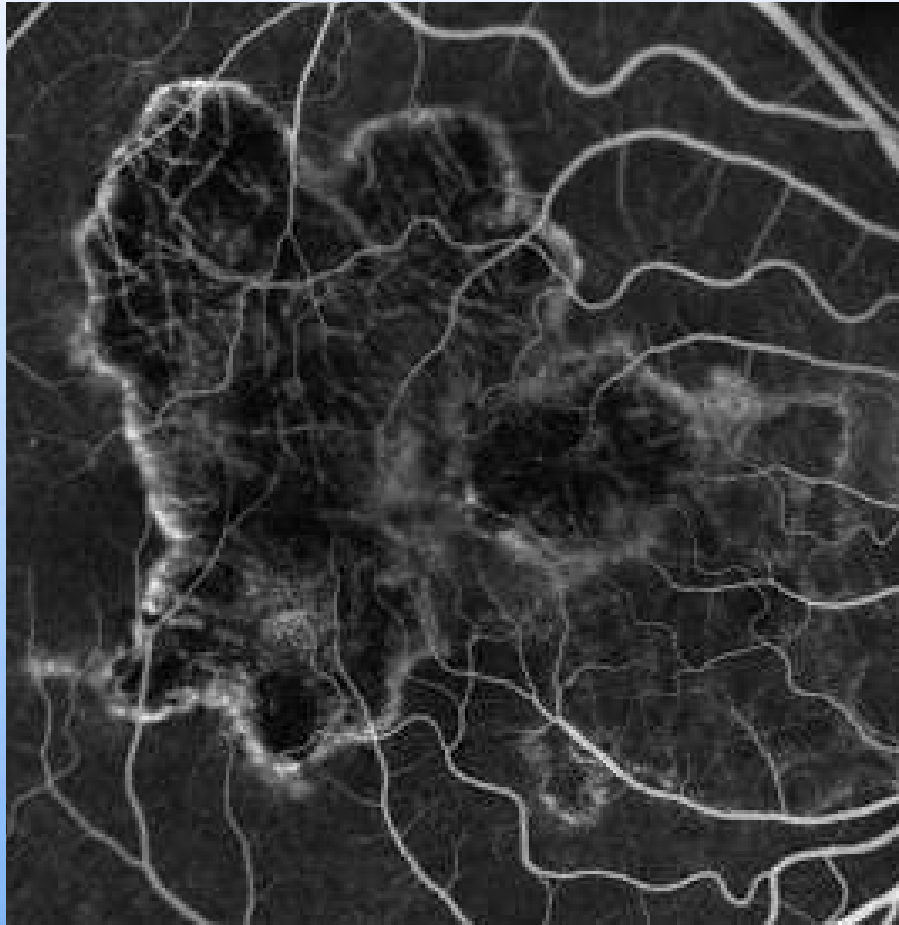
TB pseudo-serpiginous like



Mr S.



**Cas de récurrence de l'inflammation alors
que la première poussée 2 ans auparavant.
Se comporte comme une choroidite
serpigineuse classique**





200 μm

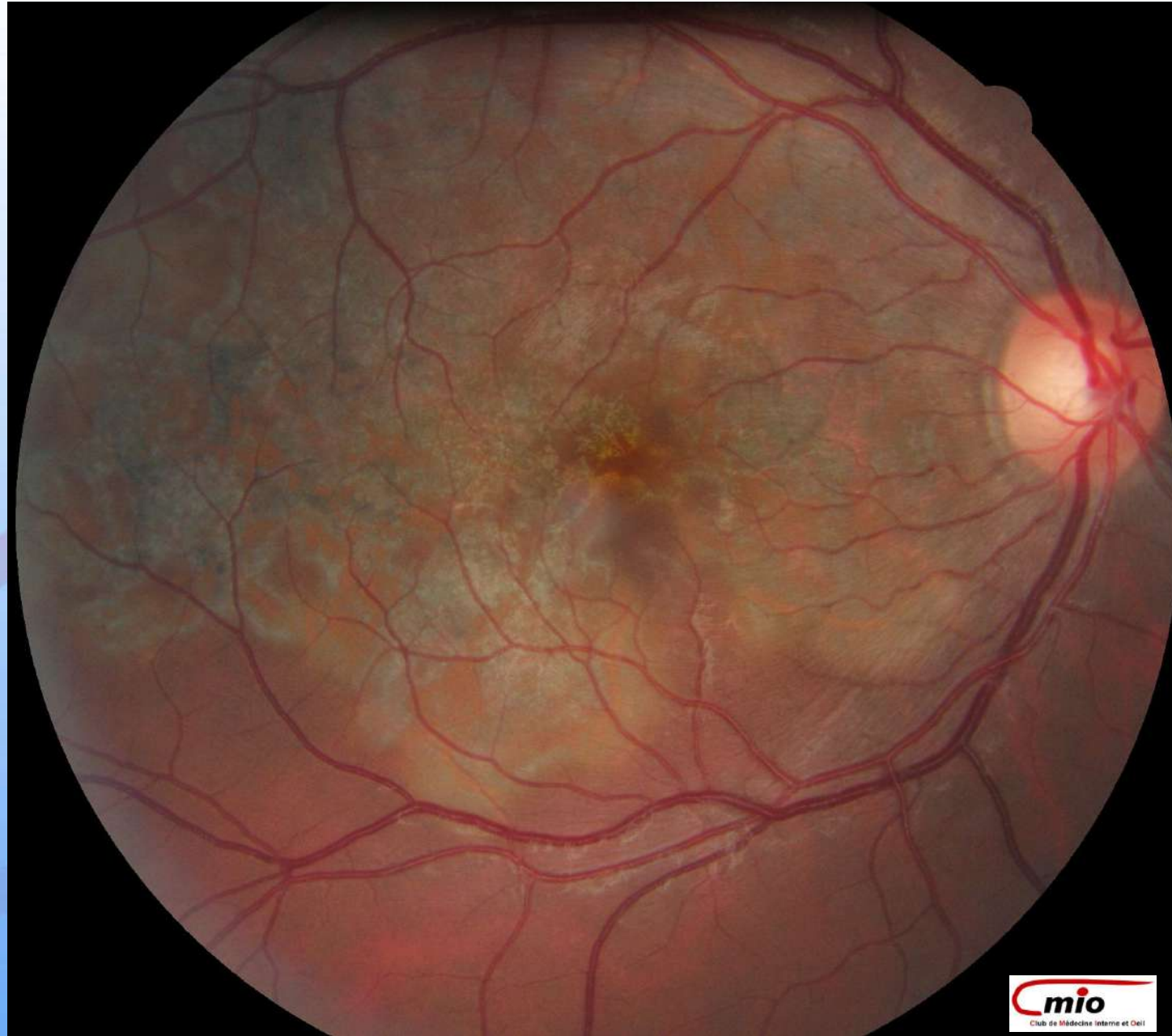
21/08/2012, OD

BAF 30° ART(8) [HR]



HEIDELBERG
ENGINEERING

Cas Mr K.

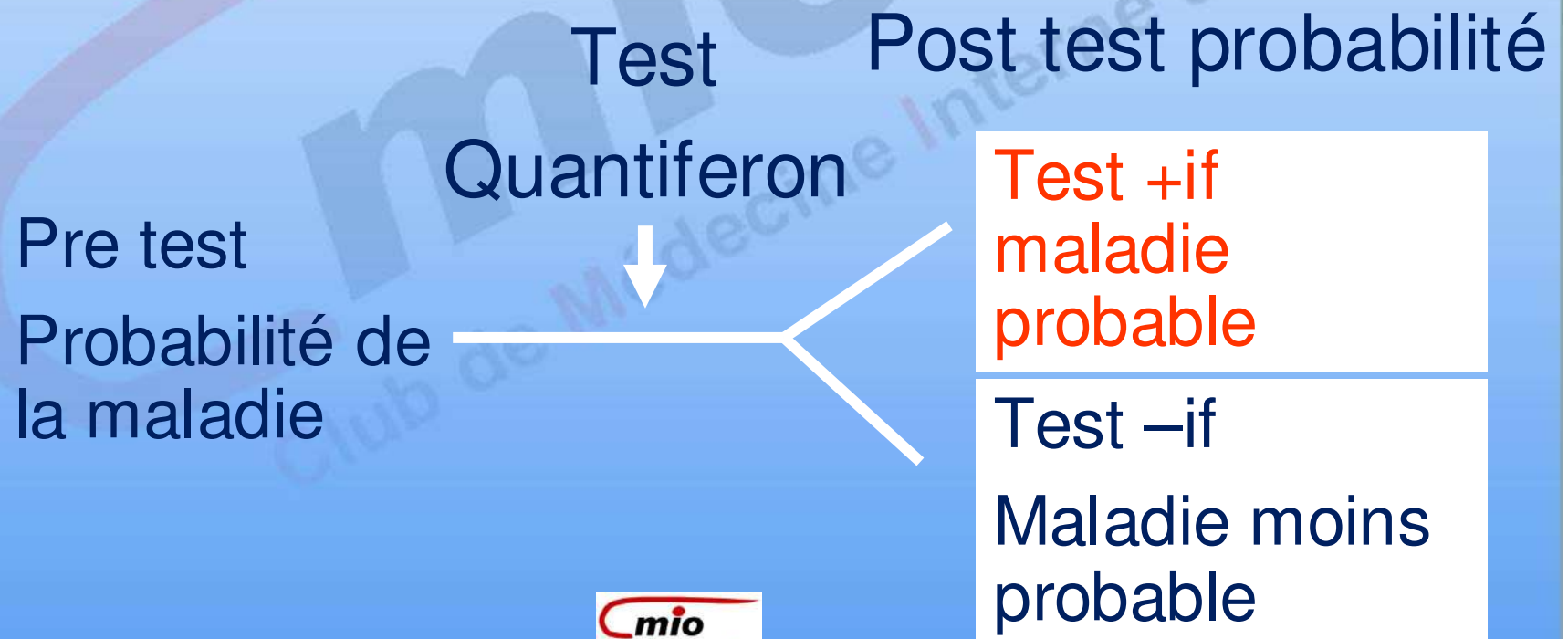


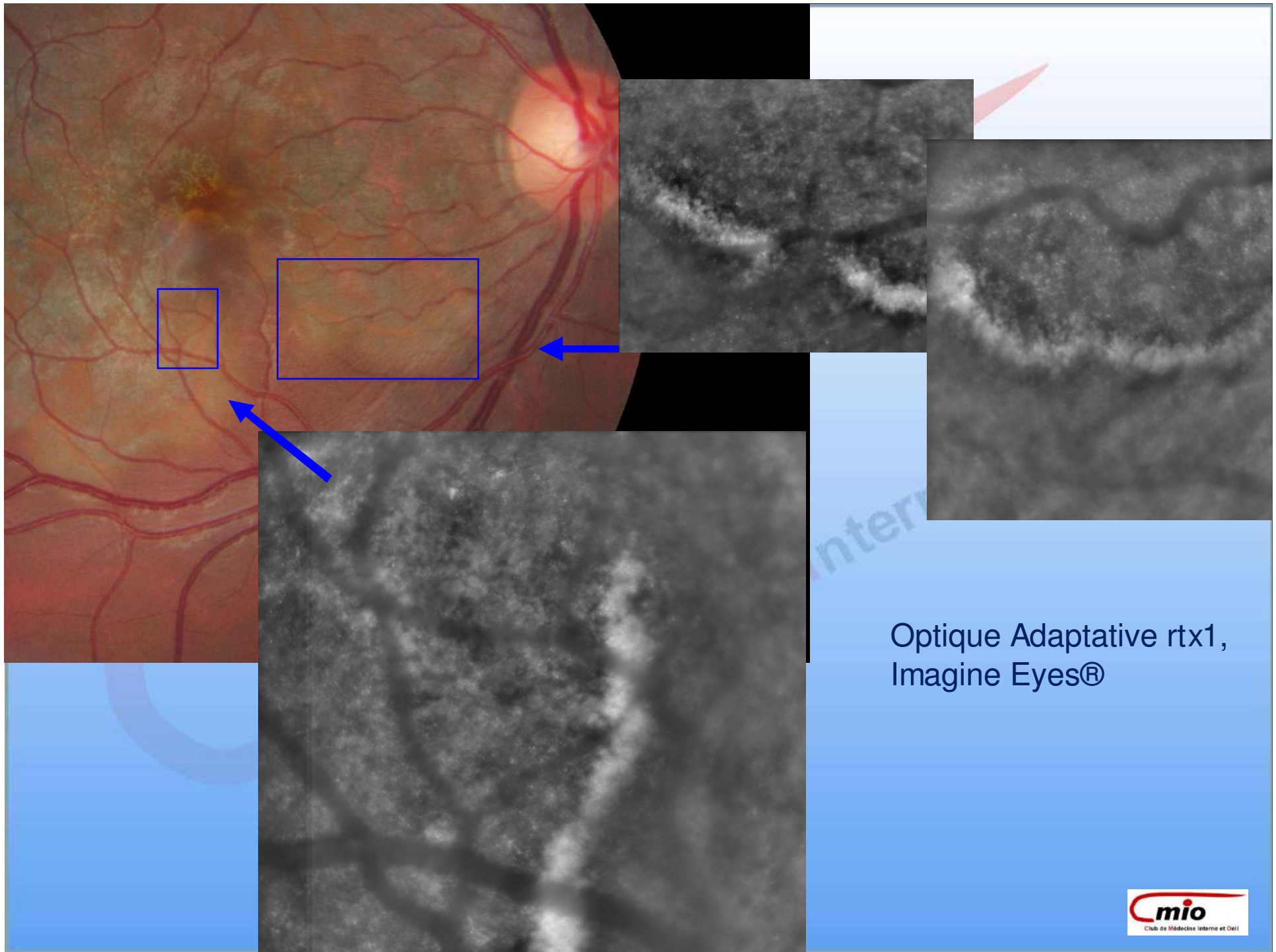
Histoire de la maladie

- Bilan syphilis neg, **quantiféron +if 10.35UI/ml**, ECA 30, lysozyme normal
- VS 7, IDR 6mm non phlycténulaire,
- **Contage BK** il y a 1 an **Pakistan**
- Scanner thorax absence de lésions pleuro parenchymateuses ou d'ADP.

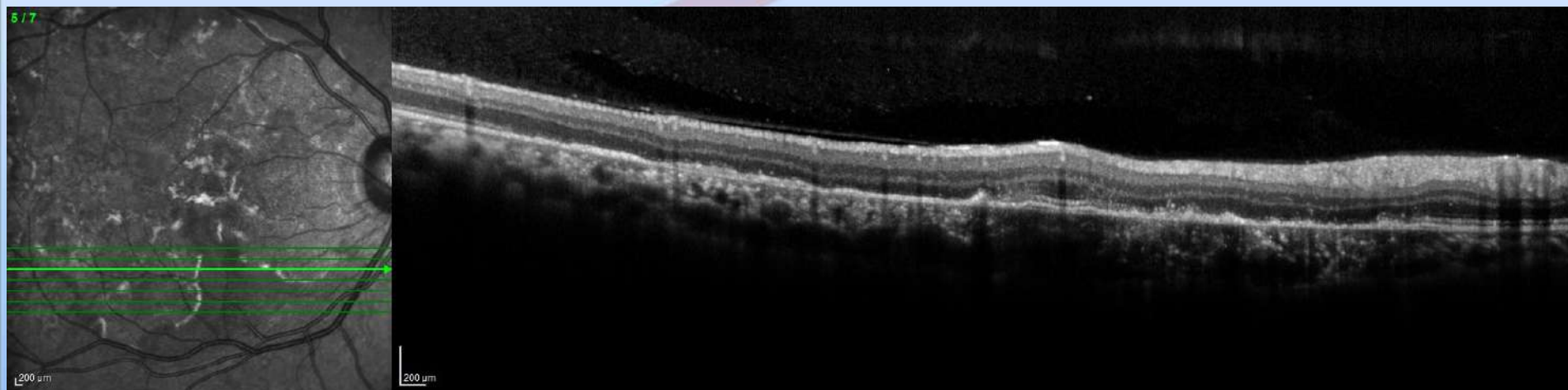
Faire le diagnostic

- Quelle est la probabilité d'uvéite TB?
 - Age, éthnie, contagé TB, aspects cliniques, FdR
- Sensitivité et spécificité du test



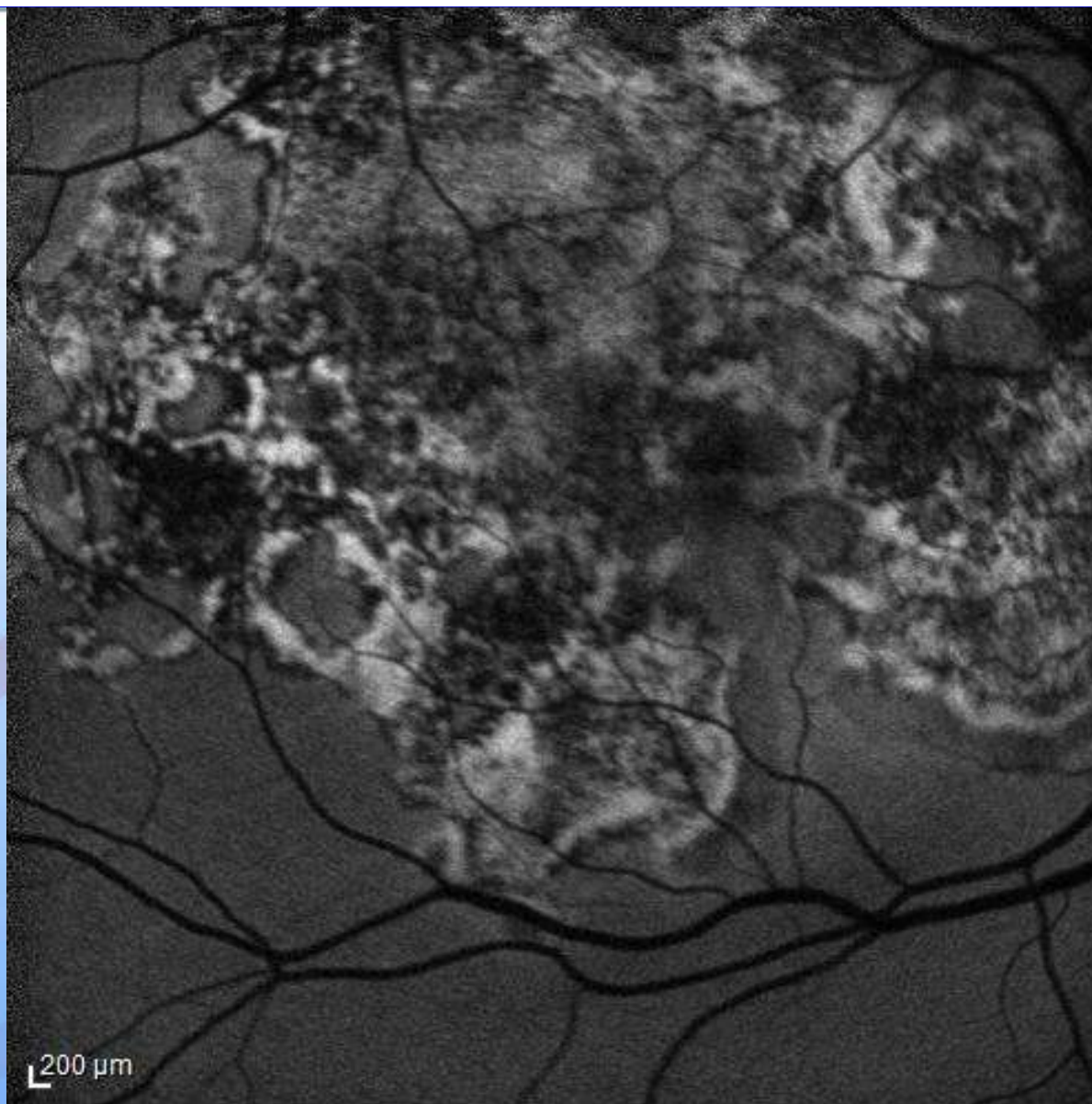


Optique Adaptative rtx1,
Imagine Eyes®



28/08/2012, OD

IR&OCT 30° ART [HR] ART(24) Q: 41



200 μm

28/08/2012, OD

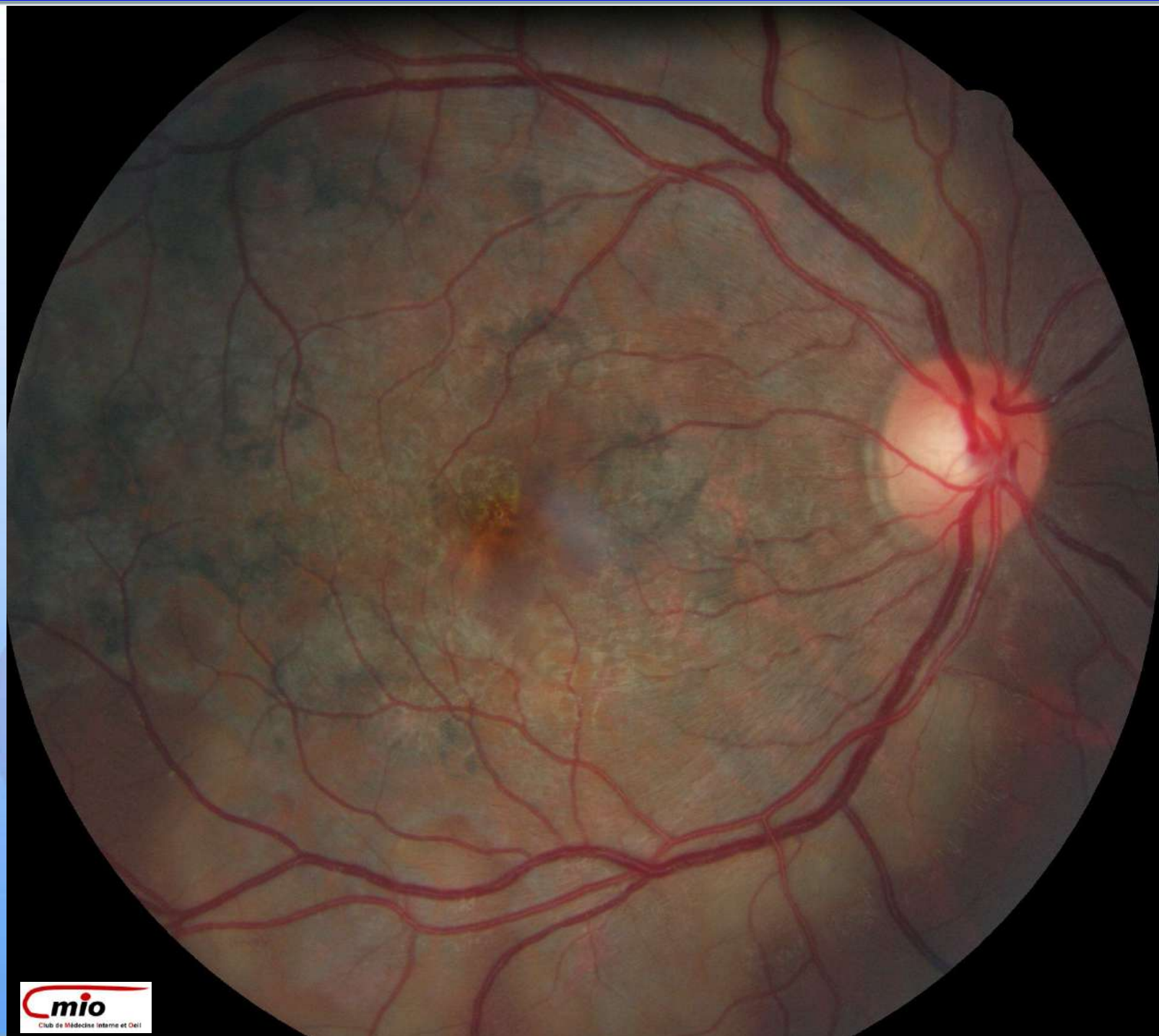
AF 30° ART(11)



HEIDELBERG
ENGINEERING

- Ct orale puis stop devant quantiféron +if
- Quadrithérapie antiBK rifater DXB
- ttt corticoïde peros débuté 7 jours plus tard, inefficace donc flash SMD 3j et sortie ct 1mg/kg/j
- VBLM entrée
- 1.5/10 au dernier suivi.

→



Autre cas

- **Tubercular Serpiginous-Like Choroiditis Presenting as Multifocal Serpiginoid Choroiditis.**

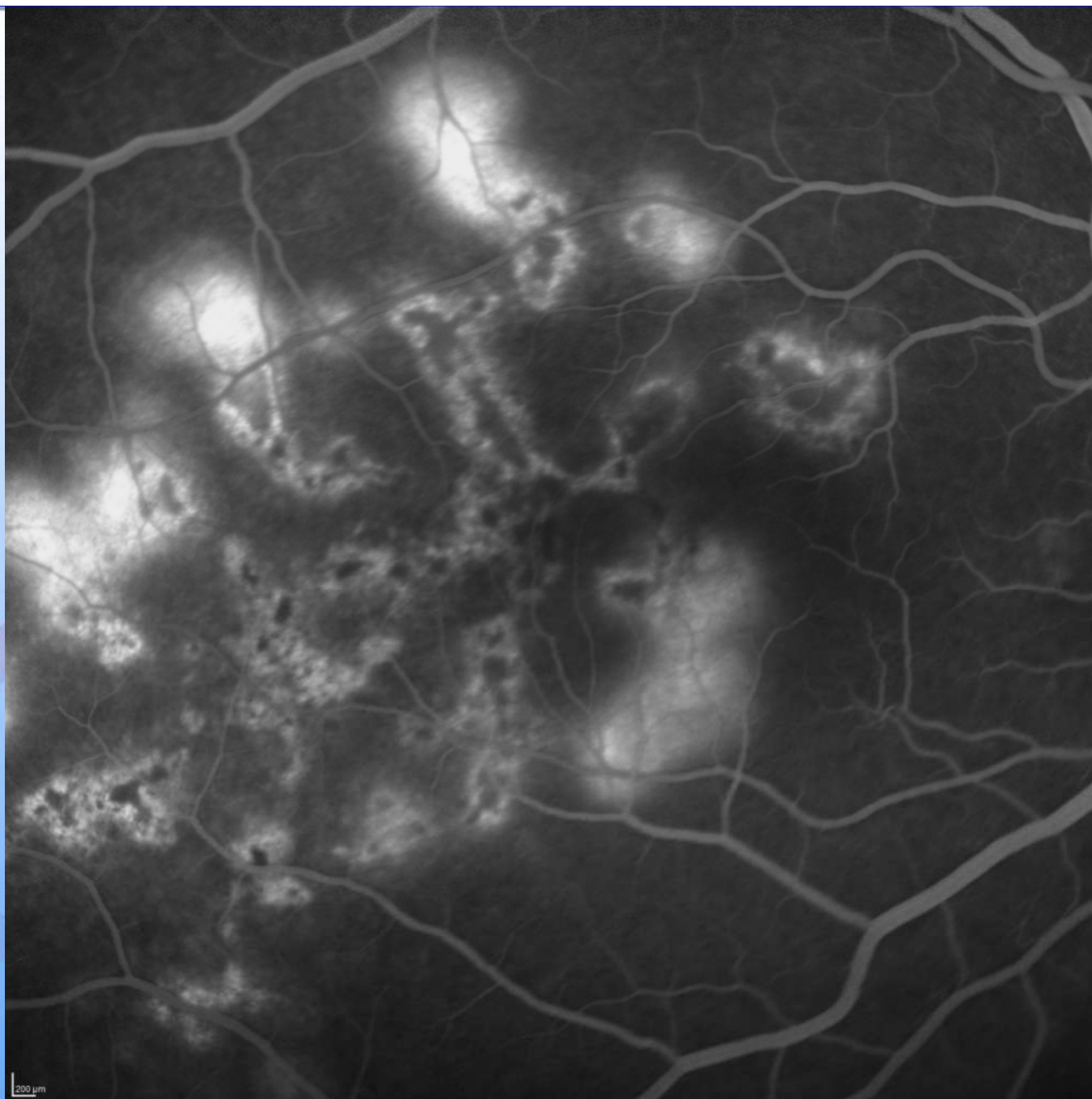
Bansal et al, Ophthalmology 2012

- (1) **multifocal lesions of active choroiditis** that were discrete and noncontiguous to begin with and then progressed relentlessly to a diffuse, contiguous variety, acquiring an active advancing edge resembling serpiginous choroiditis /
- (2) **diffuse plaque-like choroiditis**
- showing amoeboid spread.





03/11/2011, OD
BAF 30° ART(5) [HR]



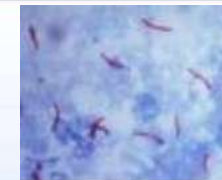
200 μ m

03/11/2011, OD
BAF 30° ART(13) [HR]





OUTILS DIAGNOSTIQUES



Bactériologique

Coloration à l'auramine
Culture

Histologique

Coloration de Ziehl

Biologie Mol

PCR ARN 16S

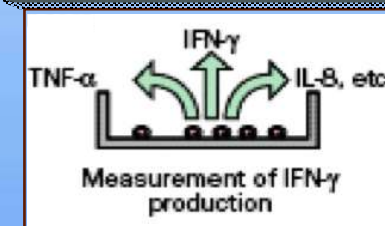
Tuberculose Oculaire

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

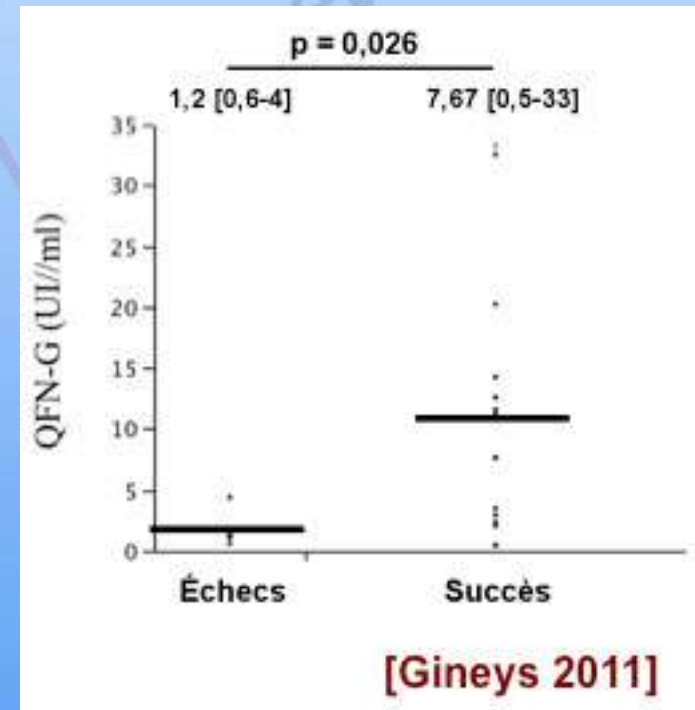
- QFN traduit uniquement contact ancien ou récent avec MT
- Réversion sous TAT estimé à 60% pour les TB pulmonaire active [Komiya 2011]

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 ?"





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 tuberculinique 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

Présence de MT
sur les
prélèvements oculaires*

chambre antérieure
vitrée
biopsie endorétinienne

cas surtout observés
dans
pays à forte endémie

Diagnostic présomptif

Tuberculose pulmonaire
ou extrapulmonaire
Prouvée*
(hors atteinte oculaire)

et
absence d'autre
étiologie

situation fréquente
dans
pays à forte endémie

Eléments cliniques ou radiologiques
évocateurs de TB latente ou active
ou
Quantiféryon + ou IDR phlycténulaire**

et
absence d'autre étiologie
et
TAT d'épreuve concluant

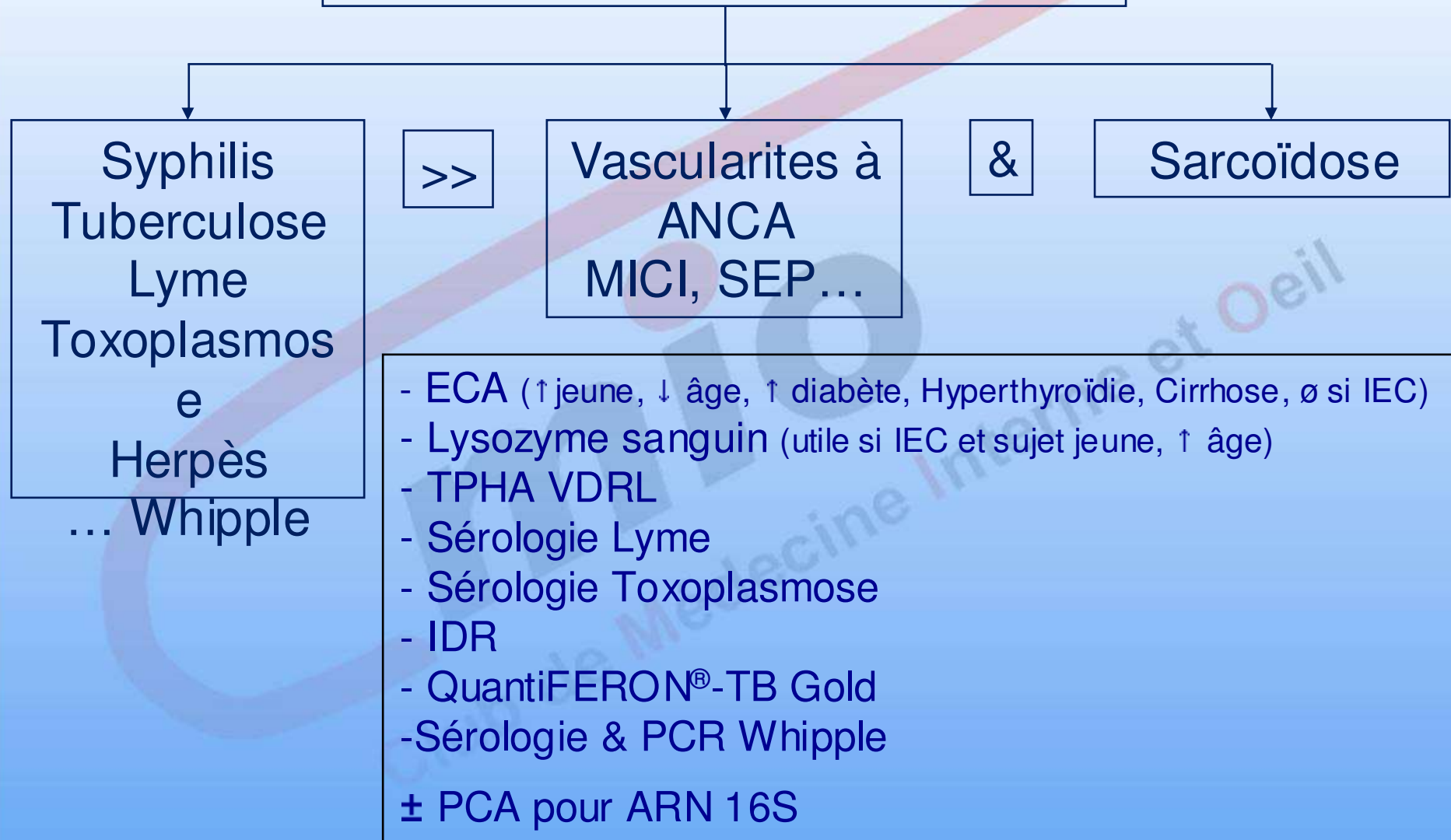
situation la plus fréquemment observée
dans
pays à faible endémie

ou immunodéprimé (HIV....etc)

* par coloration de Ziehl ou culture ou PCR

** ou IDR + en l'absence de vaccination

Uvéites Granulomateuses Unilatérales



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

VISHALI GUPTA, REEMA BANSAL, AND AMOD GUPTA

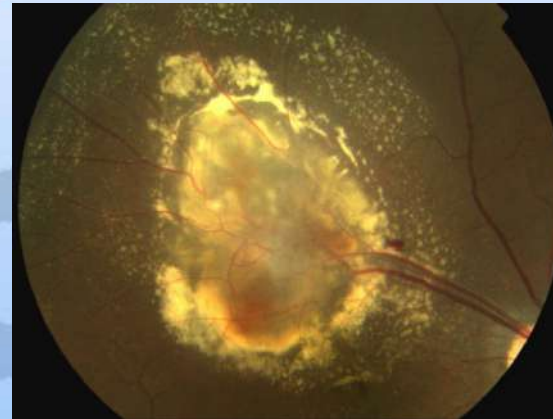
Am J Ophthalmol, 2011

- **CONCLUSION:** Continued progression of choroiditis lesions occurs in 14% of patients after initiating antituberculosis treatment in tubercular serpiginous-like choroiditis. Increased immunosuppression with continuation of antituberculosis treatment resulted in good outcome.

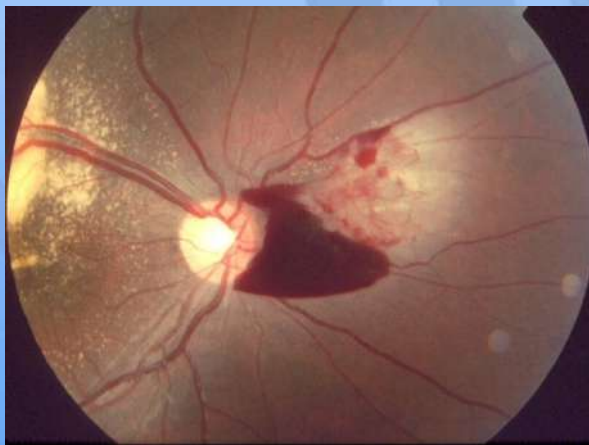
TB oculaire : combien de temps traiter?

- Fréquence des récurrences inconnue
- Conséquences dévastatrices des récurrences justifie un traitement prolongé
 - Généralement plus de 12 mois
 - En liaison avec les médecins pneumos et infectieux

TB oculaire : combien de temps traiter?



On Ethambutol



Off Ethambutol



On Ethambutol

Duration of anti-tubercular therapy in association 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 single, tertiary institution over 9 years with uveitis consistent with TB, positive tuberculin skin test with other causes ruled out, and a minimum of 6 months follow-up after completion of treatment. Clinical characteristics, treatment type, treatment duration and clinical response were recorded. Our main outcome measure was the effect of ATT duration on the recurrence of inflammation.

Results Of the 182 eligible patients, 46 received ATT of ≥ 6 month's 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.

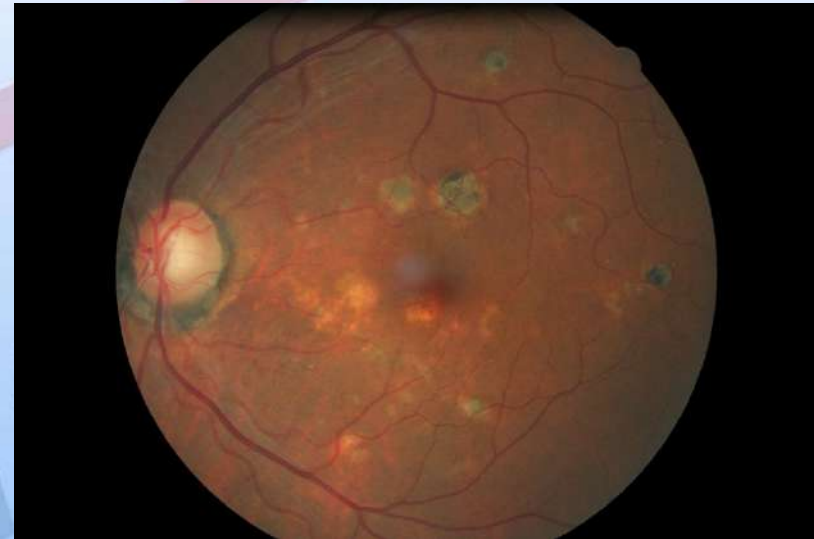
Conclusion Patients with uveitis and latent TB treated with ATT of > 9 months duration had an 11-fold reduction in the likelihood of recurrence.

cultures, the presence or the detection of PCR.^{8,9} As the low results in negative tubercular uveitis are either a positive TB or *M. tuberculosis* infection associated systemic

Earlier studies suggest at least in part, duration of ATT to stem *M. tuberculosis*. Bar of ATT to stem associated with latent a significant reduction. Other studies have of ATT in the management with TB.^{7,11–13} However, and the treatment. There are current management of tuberculosis control trials have evaluate the efficacy regimes.¹⁴ Thus, to investigate how to a standard ATT recurrence in patients latent TB.

Br J Ophthalmol, 2011

Rôle des corticoides dans les uvéites TB



- Les corticoides sont la clé pour stopper le composant inflammatoire
- Sécurité de débuter dès que le thérapeutique TB initiée.
- Rifampicine augmente le métabolisme stéroïdien (augmenter la dose des corticoides de 20 à 30%)

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 neuroretinitis; 4) all known causes of infectious uveitis except TB and known noninfectious uveitic syndromes ruled out; and 5) a minimum one year of follow-up from the initiation of treatment. Of these, 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%) over a median follow-up of 24 and 31 months, 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 those treated with corticosteroids alone.

- **CONCLUSION:** Addition of anti-tubercular therapy to 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.)

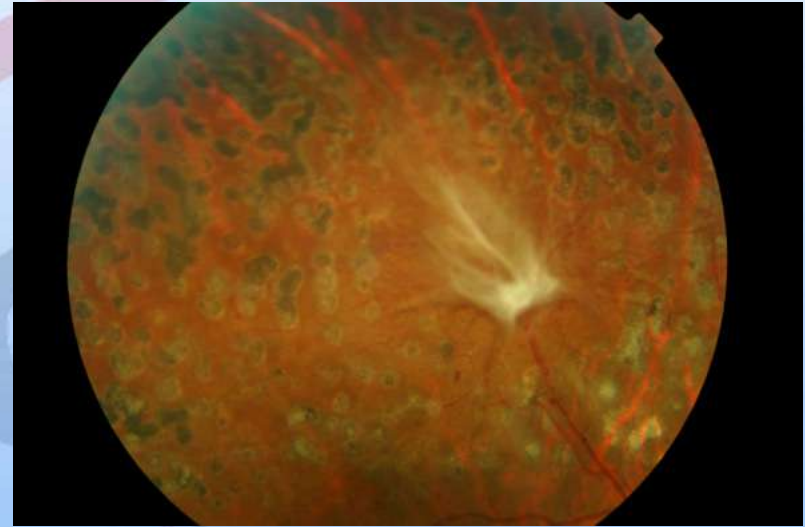
tion of acid-fast bacilli on direct smear or growth of *Mycobacterium tuberculosis* from ocular fluids or tissue specimens.⁴⁻⁹ In the absence of the above, however, most of the cases of intraocular TB remain presumptive based only on corroborative evidence such as positive tuberculin skin test, healed 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.¹⁷⁻²⁹ The absence of clinically evident pulmonary TB does not rule out the possibility of ocular TB, as about 60% of patients with extrapulmonary TB have no evidence of pulmonary TB.³⁰ Latent TB is diagnosed when a person is infected with *Mycobacterium tuberculosis* but does not have active tuberculosis disease. The tuberculin skin test has been used to diagnose latent tubercular infection for over a century. Approximately 10% of patients with latent TB will go on to develop active tuberculosis at a later stage of their life.³¹ 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 for latent TB is also not known.

In this retrospective study, we assessed the long-term impact of adding anti-tubercular therapy to the standard anti-inflammatory therapy consisting mostly of corticosteroids in patients of uveitis with evidence of latent or manifest TB.

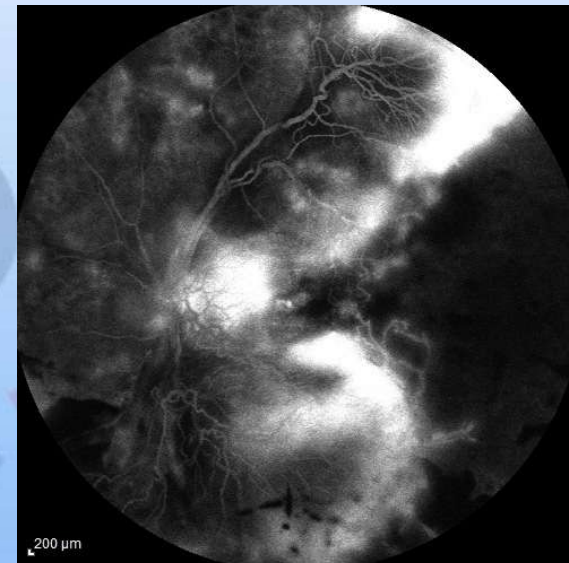
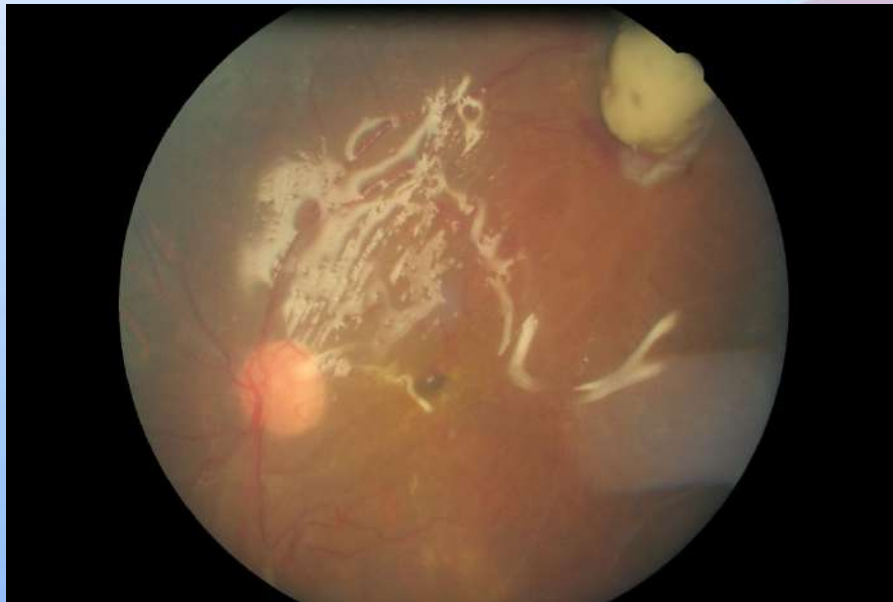
METHODS

Traitement de la vasculite occlusive



- Therapie anti-tuberculeuse
- Photocoagulation aggressive

Traitement de la vasculite occlusive



- Chirurgie vitreorétinienne pour décollements tractionnels.

Uvéite TB

Recherche future

- Pathogenèse
 - vasculite occlusive
- Prévalence et facteurs de risque
- Amélioration de la précision diagnostique
 - Bénéfice de l'interferon Gamma
 - Quelle est la spécificité (& sensibilité)?
- Thérapeutique
- Combien de temps?