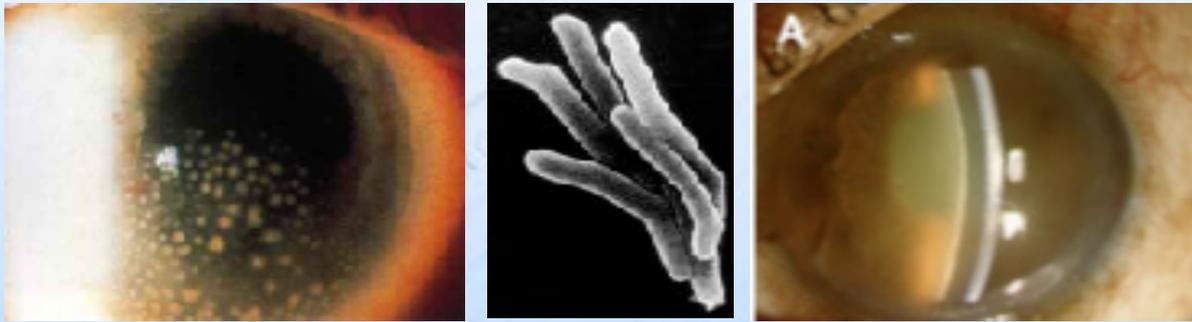


# Uvéites et BK actualités et projets de recherche



4<sup>ème</sup> Journée C3 : « Œil et Maladies Systémiques »  
Vendredi 16 Octobre 2020, PARIS

**Dr TRAD**, Hôpital Ambroise Paré



# Epidémiologie cohortes d'uvéïtes

## Inde

**1<sup>ère</sup> cause d'uvéïte infectieuse** Venkatesh Int Ophthalmol 2016

## France

4% des uvéïtes (29/710) Groen-Hakan 2020

Démarche diagnostique  $\neq$  si contexte  
de **forte** ou de **faible** endémie

Prévalence des IGRAs positifs plus élevée parmi les uvéïtes que  
dans population générale : **13 à 25%**

Jakob 2014 Gineys 2011, Groen-Hakan 2020, Amara 2020 (in press)

=> **Sous estimation** possible

# Outils Diagnostiques pour les pays de faible endémie



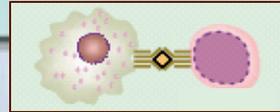
# Tuberculose Oculaire (TBO)

**Bactériologique**  
Coloration à l'auramine  
Culture

**Histologique**  
Coloration de Ziehl

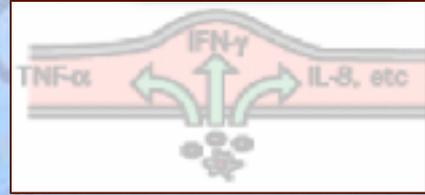
**Biologie Mol**  
PCR-ARN 16S

**Immunologique**



**IDR**

**QuantiFERON® TB Gold**



**Cliniques et Radiologique**  
Contage certain à l'interrogatoire  
Examen : AEG, sueurs, ADP... etc  
Anomalies radiologiques  
Contribution FAIBLE : 20% vs 75% Inde

AMM en 2017



QuantiFERON®

# Interprétation

- QFT traduit uniquement contact ancien ou récent avec MT
- **Evolution taux de QFT après traitement anti-BK (TAT)**  
Baisse significative du taux (2,5 vs 3,7 UI/ml) sur 44 cas  
Réversion = 20%  
moins fréquent que dans TB pulmonaire active (60%)  
**Babu 2016**  
**Komiya 2011**
- **Pas d'apport des nouveaux IGRAs (QuantiPLUS) dans le bilan d'une uvéite**  
**Amara 2020 (in press)**

QuantiFERON®

**Seuil fabricant, 0,35 UI/ml**

- **Etudes françaises :**

Significativement plus de succès si  $> 2$  UI/ml

**Gineys 2011**

Étude sur 63 TBO

**Sève 2020 (soumis à SNFMI, Dijon 2020)**

- **Etudes anglaises :**

Significativement plus de succès si  $> 1,5$  UI/ml

**Agrawal, Br J Ophthalmol 2016**

Taux d'échec du TAT d'épreuve : 26% vs 16% si QFT  $< 2$  ou  $> 2$  UI/ml

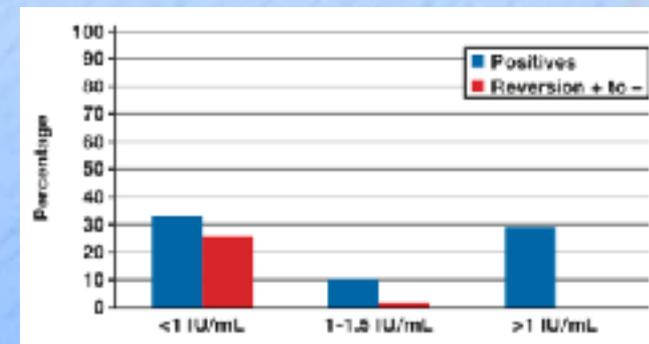
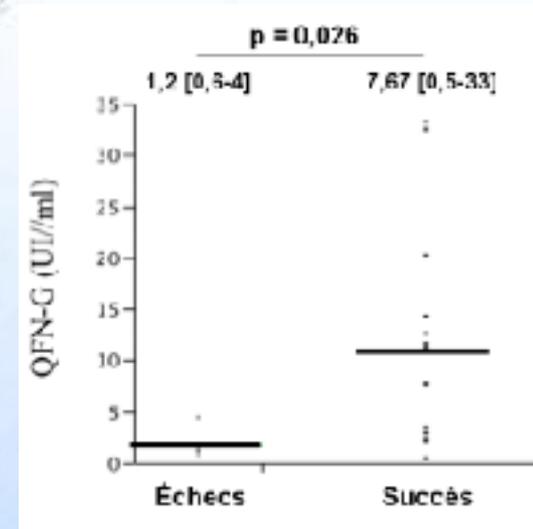
**Agrawal BMC Ophthalmol 2017**

- **Etude américaine :**

Dépistage auprès des professionnels de santé

Réversion sur 2ème test si  $< 1$  UI/ml

**Weddle Lab Med 2014**



QuantiFERON®

# 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 > 79% si négativité des 2 tests** **Ang ophtalmology 2012**  
**Ang Eye 2012**

## Etude d'analyse Coût-Efficacité

Stratégie la plus rentable = **les 2 tests combinés** **Ang BJO 2015**

## Discordance importante entre IGRA et IDR !

**25% à 49%** **Ang Eye 2012, Ang Br J Oph 2014**

- plus marquée chez sujets âgés
- moindre en cas de panuvéite

QuantiFERON®

# Zone de faible endémie

## TB active très rare

1% (1/92) Groen-Hakan 2020

4% (1/28) La Cava 2020

## Prévalence élevée d'IGRAs positifs parmi les uvéites

>20% Gineys 2011

23% Jakob 2014

13% Groen-Hakan, AJO 2020

18% Amara 2020 (in press)

16,5% Sève 2020 (soumis à SNFMI, Dijon 2020)

## QFT positif

⇒ N'exclu pas un autre diagnostic. Ex: neurosyphilis Itty 2009

QuantiFERON®

Zone de faible endémie

## Spécificité du QFT ?

cohorte de 175 patients (dont 95% avec QFT positif)

**77% de réponse positive**

**Après traitement anti-BK d'épreuve de 9 mois**

**Agrawal Ocul Immunol Inflamm 2014**

**Équivaut à la Spécificité du QFT  
quant à faire le Dg de TB oculaire**

QuantiFERON®

# Zone de faible endémie

**QFT positif comme association fortuite => VPP faible**

- *Etude anglaise*  
autre Dg dans 25% des Uvéites/QFT+ **La Distia AJO 2014**
- *Etude allemande*  
autre Dg dans 46% des Uvéites/QFT+ (37/80) **Jakob 2014**  
surtout **sarcoïdose +++** dans 1/3 des cas

QuantiFERON®

# Zone de faible endémie

Prevalence of Positive QuantiFERON-TB Gold  
In-Tube Test in Uveitis and its Clinical  
Implications in a Country Nonendemic for  
Tuberculosis

FAHRIYE GROEN-HAKAN, JAN A.M. VAN LAAR, MARLEEN BAKKER, P. MARTIN VAN HAGEN,  
HANNAH HARDJOSANTOSO, AND ANIKI ROTHOVA

Groen-Hakan, AJO 2020

- *Etude Hollandaise*

Dg alternatif pour 36% des Uvéites/QFT+ (33/92)  
dont 1/5<sup>ème</sup> de sarcoïdose

**un test IGRA positif ne doit pas faire surseoir  
à la recherche d'une sarcoïdose**

# Dernières classifications

**Ne prennent plus en compte la réponse au  
traitement anti-BK**

**2015**

ORIGINAL ARTICLE

## **Classification of Intraocular Tuberculosis**

Amod Gupta<sup>1</sup>, Aman Sharma<sup>2</sup>, Reema Bansal<sup>3</sup>, and Kusum Sharma<sup>4</sup>

**Uvéite tuberculeuse**

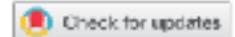
**Certaine,  
Probable  
Possible +++**

**Gupta 2015**

## D'après Gupta 2015

<b>TB oculaires Classification</b>	Critères cliniques Ophtalmologiques	Critères Bactériologiques	Critères Cliniques et Radiologiques	Critères Immunologique (IDR/IGRA)	Pays d'endémie	Pays non- endémique
<b>Confirmée</b> => TAT ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire	Confirmation Microbiologique de MT dans l'œil	-	Inutile	Rare	Exceptionnel
<b>Probable</b> => TAT ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Confirmation Microbiologique de MT extra-oculaires (expectoration ou autre)	Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	Inutile	<b>Peu fréquent</b>	Très rare
	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	→ Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	→ Tests positifs et/ou Contage tuberculeux certain	<b>Très Fréquent</b>	Rare
<b>Possible</b> => TAT d'épreuve ≥ 6 mois	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	Anomalies radiologiques compatibles avec une TB active ou latente ou TB extra-oculaire symptomatique	Tests négatifs	Rare	Très rare
	IO compatible avec une TB oculaire Et Autres étiologies exclues	Négative	Radiographie thoracique normale et Absence d'éléments cliniques de TB extra-oculaire	Tests positifs et/ou Contage tuberculeux certain ←	Fréquent	<b>Le plus Fréquent</b>

2019



ORIGINAL ARTICLE

# Standardization of Nomenclature for Ocular Tuberculosis – Results of Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS) Workshop

Rupesh Agrawal, MD, FRCS<sup>1,2,3\*</sup>, Aniruddha Agarwal, MD<sup>4\*</sup>, Douglas A. Jabs, PhD<sup>5,6</sup>, Aera Kee, MMed<sup>1</sup>, Ilaria Testi, MD<sup>2</sup>, Sarakshi Mahajan, MBBS<sup>7</sup>, Peter J. McCluskey, PhD<sup>8</sup>, Amod Gupta, MS<sup>4</sup>,

## Déf. Uvéite tuberculeuse (COTS)

- Inflammation compatible avec origine BK
- IDR+ **ou** IGRA+ **ou** Anomalies radiologiques thorax

(± Preuve bactériologique (culture ou PCR) et/ou histologique)

Agrawal 2019

# Durée de suivie

Ocular Immunology & Inflammation, 2020; 00(00): 1–9  
© 2020 Taylor & Francis Group, LLC  
ISSN: 0927-3948 print / 1744-5078 online  
DOI: 10.1080/09273948.2020.1761101



ORIGINAL ARTICLE

## Twenty-four Month Outcomes in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-I: Defining the “Cure” in Ocular Tuberculosis

Aniruddha Agarwal, MD<sup>a</sup>, Rupesh Agrawal, MD, FRCS<sup>b,c,d,e</sup>, Dhananjay Raje, MSc<sup>f</sup>, Ilaria Testi, MD<sup>e</sup>, Sarakshi Mahajan, MBBS<sup>g</sup>, Dinesh Visva Gunasekeran, MBBS<sup>b,c</sup>, Kanika Aggarwal, MS<sup>f</sup>,

### Définition de la rémission modifiée

### Durée de suivie étendue à **24 mois** post TAT

Agrawal 2020



# Uvéite Antérieure et BK

LETTER TO THE EDITOR

## Patterns of uveitis in patients with proven systemic (pulmonary and extrapulmonary) tuberculosis

Varun Gogia · Pradeep Venkatesh  · Sat Pal Garg · Brijesh Takkar · Abhishek Sheemar

**Parmi 47 cas d'Uvéites et Tuberculose pulmonaire**

**50% d'UA**

**Gogia 2018**

# The Collaborative Ocular (COTS)-1: A Multinational Study with Tubercular Anterior

Rupesh Agrawal MD FCRS , Bjorn Be Mahajan MBBS , Aniruddha Agarwa

**Échec après TAT**  
 - 17/107 patients (10%)  
 - 4/58 (7%)

**Suivi 24 mois**

**Anomalies radiologiques favoriserait l'initiation d'un TAT**

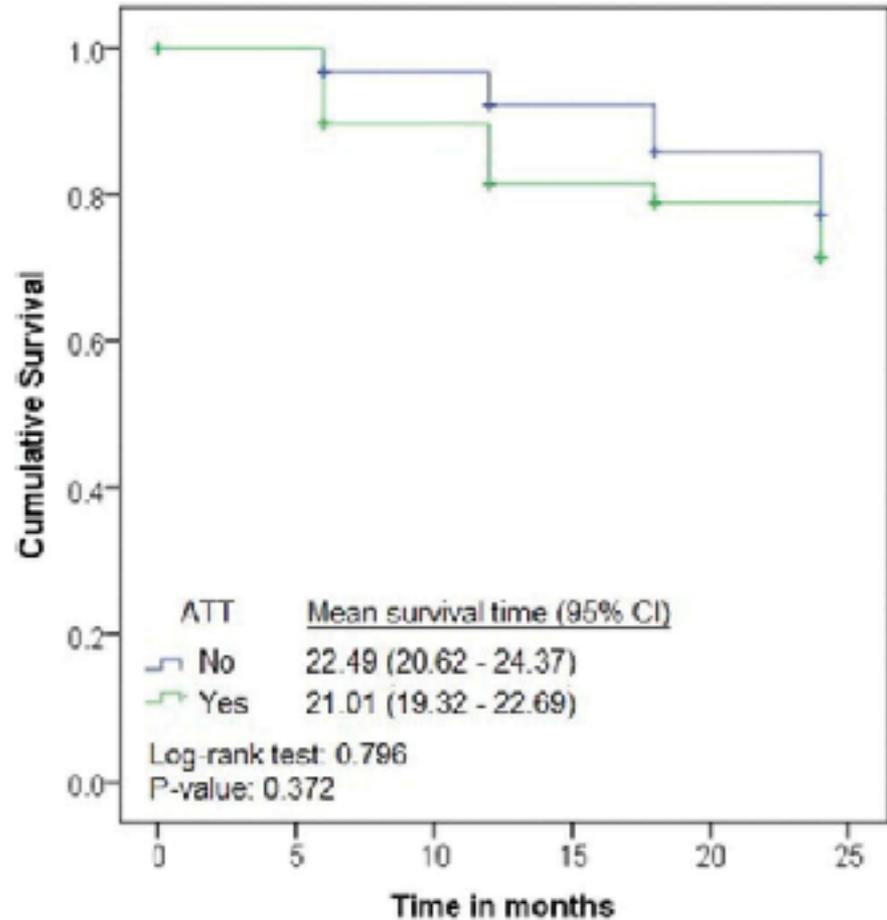


FIGURE 1. Kaplan-Meier plot contrasting recurrence-free survival patterns in TAU patients based on the use of anti-tubercular therapy (ATT).

# Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis—Report 2

*Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis*

Rupesh Agrawal, MD,<sup>1,2,5</sup> Ilana Testi, MS,<sup>2</sup> Baharam Dodaghi, MD,<sup>4</sup> Talin Darisani-Asenbauer, PhD,<sup>5</sup>

## Consensus FORT

si UA récidivantes + IDR et IGRA positive et anomalies Rx

## Consensus MODÉRÉ

si UA récidivantes + IDR ou IGRA positive et anomalies Rx

## Consensus FAIBLE

si 1er épisode d'UA

si UA récidivantes + IDR et anomalies Rx mais IGRA négatif

QuantiFERON®

Zone de faible endémie

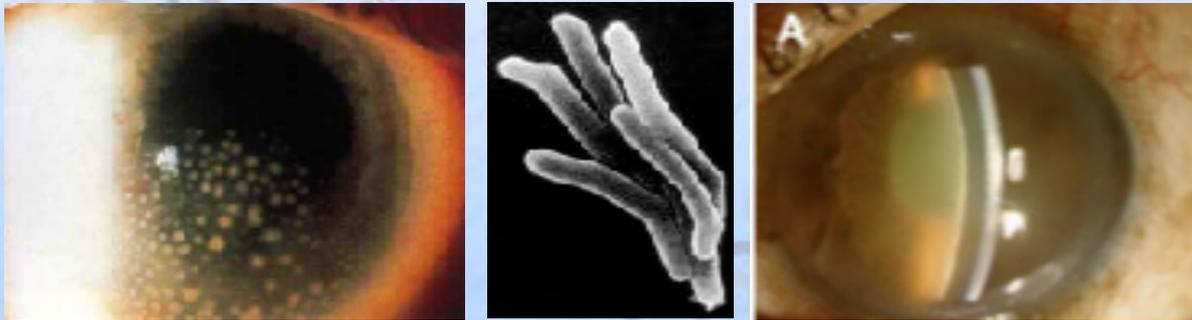
## PROBLÉMATIQUE

À ce jour, aucune étude prospective randomisée n'a été réalisée afin de déterminer le bénéfice des IGRAs pour le diagnostic de TB oculaire

# Uvéites et tuberculose?

## PHRC régional « **URBA** »

**U**véite antérieure **R**écidivante : **B**énéfice des **A**ntituberculeux



# JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

**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 10-15 (n = 25) (mm)	16-20 (n = 64)	>20 (n = 127)	Tuberculin skin test 10-15 (n = 46) (mm)	16-20 (n = 46)	>20 (n = 52)	
Anterior uveitis (n = 60)	2	3	10	Anterior uveitis (n = 60)	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
Parauveitis (n = 32)	1	0	1	Parauveitis (n = 7)	1	0	0
Total patients with recurrence - 34	4	10	20	Total patients with recurrence - 67	19	20	25

**Bansal AJO 2008**

Rechute : **22%** si TAT versus **54%** sans TAT

# Critères d'inclusions

- **Uvéite Antérieure Récidivante** ( $\geq 2$  épisodes dans les 2 ans)  
ou **Uvéite Antérieure chronique** (inflammation  $> 3$  mois)
- **Absence d'autre étiologie**
- **QFT positif  $\geq 1$  UI/**  
**ou 0,7 à 1 UI/ et ELISPOT +**

**Durée d'inclusion : 24 mois**

**Randomisation : stratifié sur la sévérité (SUN 3+ et 4+)**

**Nombre de patients nécessaire : 116**

## **Bras contrôle**

Traitement par corticothérapie locale et atropinique (3 mois)

## **Bras expérimental**

Quadrithérapie anti-tuberculeuse (6 mois) en add-on du ttt local.

# **URBA : Objectif principal**

**Guérison à 3 mois**

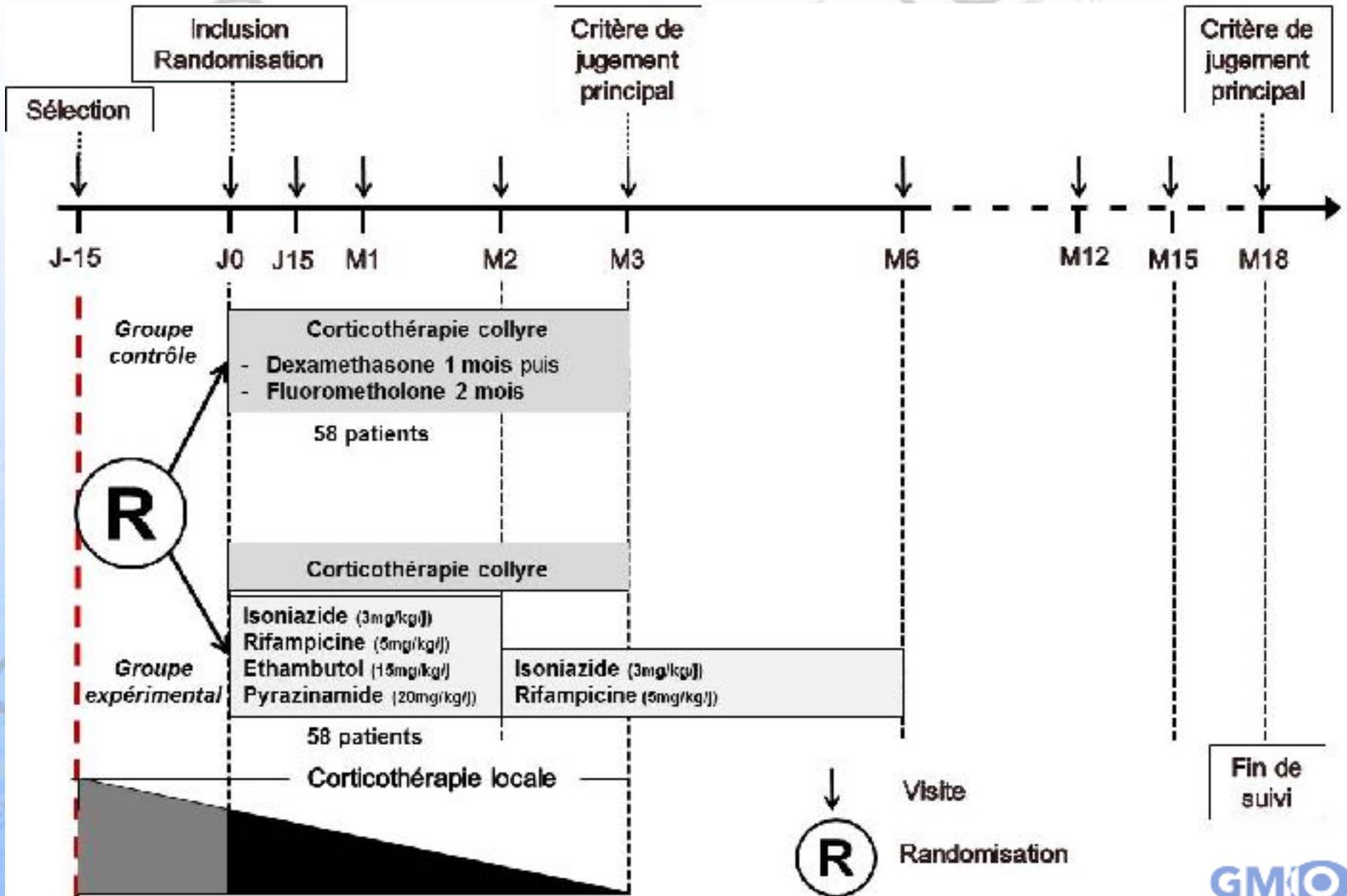
(= UA en Rémission complète)

et

**Absence de récurrence à 18 mois de suivi  
après le début du traitement**

(= UA guérie)

# Schéma expérimental





ORIGINAL ARTICLE

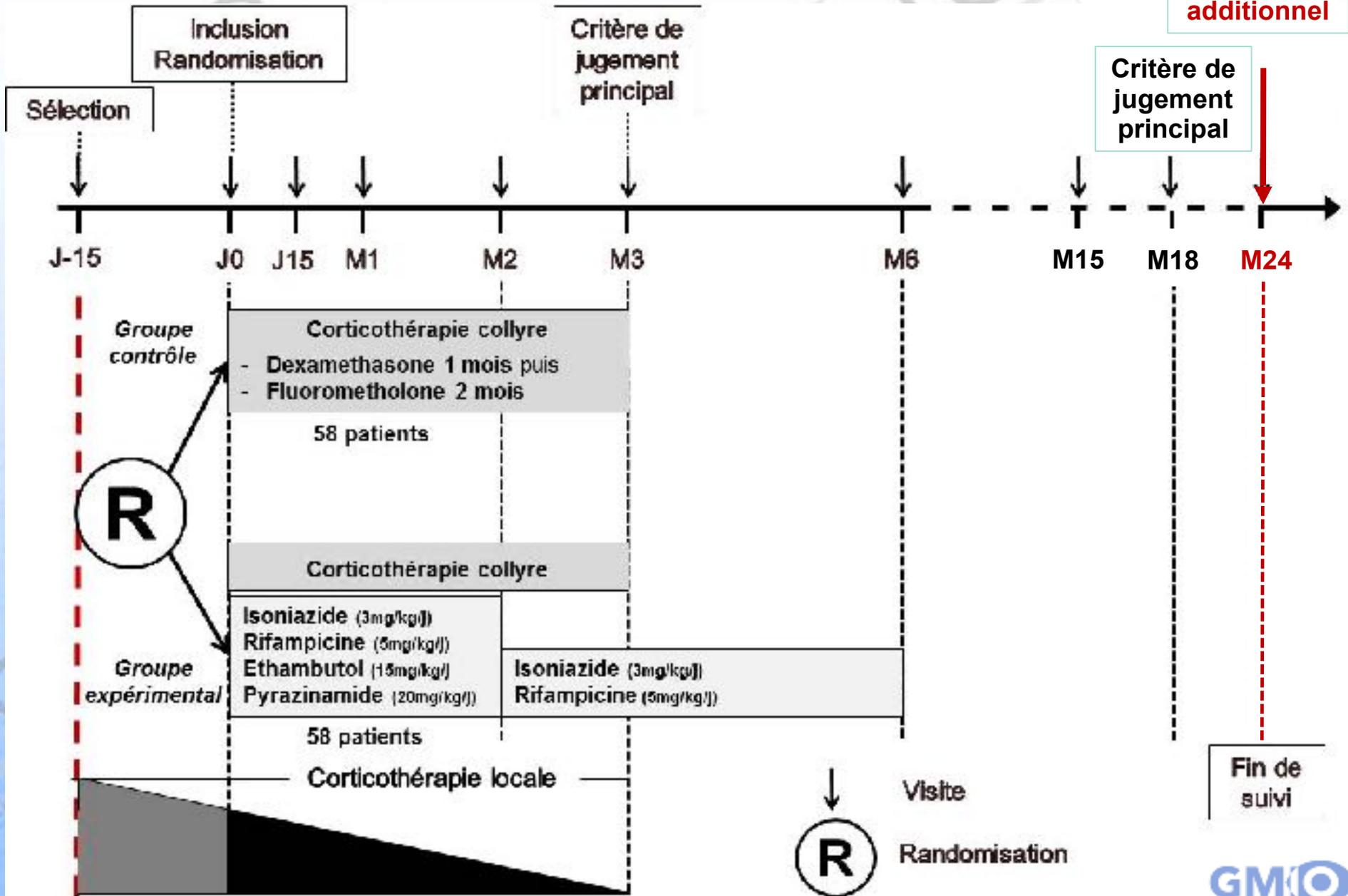
# Twenty-four Month Outcomes in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-I: Defining the “Cure” in Ocular Tuberculosis

Aniruddha Agarwal, MD<sup>a</sup>, Rupesh Agrawal, MD, FRCS<sup>b,c,d,e</sup>, Dhananjay Raje, MSc<sup>f</sup>, Ilaria Testi, MD<sup>g</sup>, Sarakshi Mahajan, MBBS<sup>g</sup>, Dinesh Visva Gunasekeran, MBBS<sup>b,c</sup>, Kanika Aggarwal, MS<sup>f</sup>,

**Amendement en cours  
pour une visite de suivie  
additionnelle à M24**

# Schéma expérimental

Critère de jugement secondaire additionnel



# Conclusion

- Uvéites granulomateuses dans 50%
- Pour les pays à **faible endémie ++**
  - **Phénomène Hypersensibilité >> infection directe**
  - **Radiographie peu rentable**
  - **Dg ≠ Sarcoidose**
  - **Apport du QFT pour initier un TAT ?**

seuil à définir

à valider => PHRC URBA