



85^{ÈME} CONGRÈS DE LA SNFMI

SOCIÉTÉ NATIONALE FRANÇAISE DE MÉDECINE INTERNE

Palais du Pharo Marseille

Mercredi 7, Jeudi 8
et Vendredi 9 décembre 2022



www.snfmi.org

Sarcoïdose

Session : Œil et Inflammation

- Pr Pascal Sève-Médecine Interne et Pr Laurent Kodjikian-Ophtalmologie
 - Hôpital de Croix-Rousse-Lyon

Liens d'intérêt : Pascal Sève

Affiliation ou intérêts financiers ou intérêts de tout ordre, avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé au cours des trois dernières années

SUBVENTION ET AVANTAGES À TITRE COLLECTIF	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL
GSK/Novartis	Abbvie GlaxoSmithKline Novartis CHUGAI UCB Pharma Lilly Pfizer

Objectifs

- Connaitre la sémiologie ophtalmologique
- Connaitre les particularités diagnostiques
- Connaitre le pronostic oculaire
- Savoir traiter une uvéite antérieure sarcoïdique
- Savoir traiter une uvéite intermédiaire/postérieure sarcoïdique

G Model

ARTICLE IN PRESS

La Revue de médecine interne xxx (xxxx) xxx-xxx

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

EL SEVIER

la revue de médecine interne

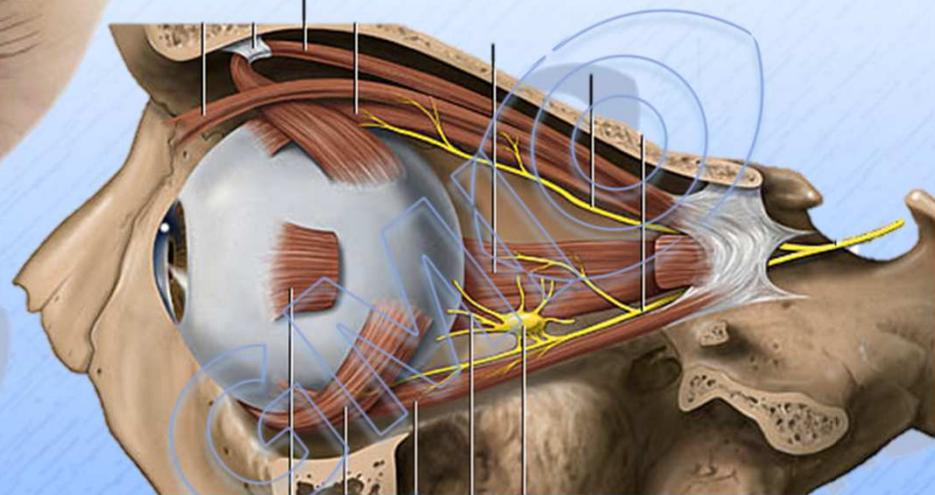
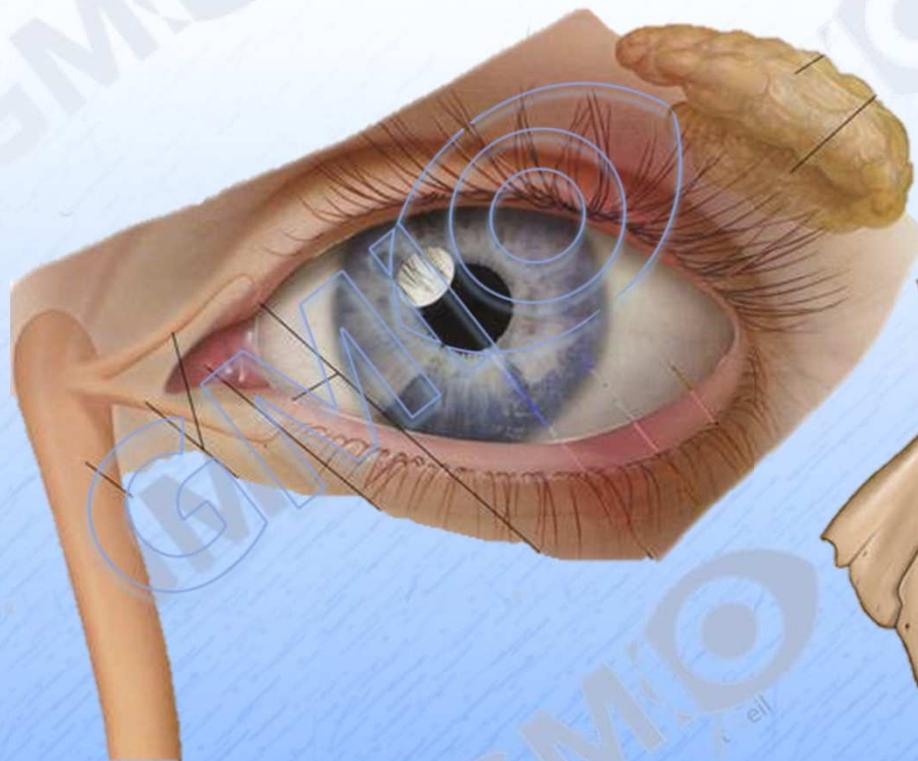
Œil et médecine interne : regards croisés de l'ophtalmologue et de l'interniste

Uvéites sarcoïdiques : regards croisés de l'ophtalmologiste et de l'interniste

Sarcoid uveitis: Ophthalmologist's and internist's viewpoints

P. Sève^{a,*,b,c,d}, R. Jacquot^{a,b}, T. El Jammal^{a,b}, A. Bert^{a,b}, Y. Jamilloux^{a,b}, L. Kodjikian^{e,b}, S. Giorgiutti^f

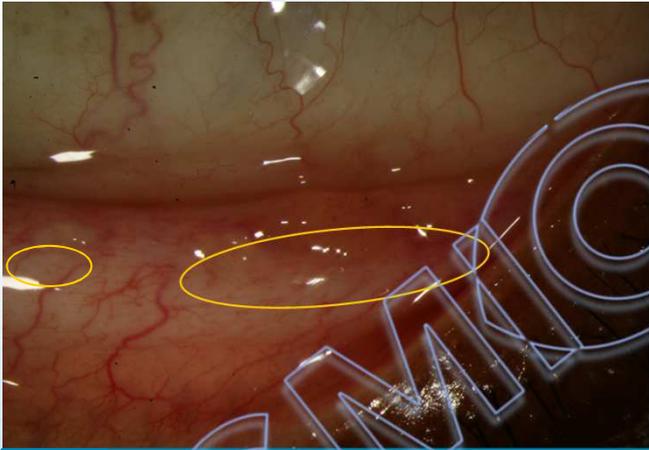




2^{ème} organe extra-pulmonaire



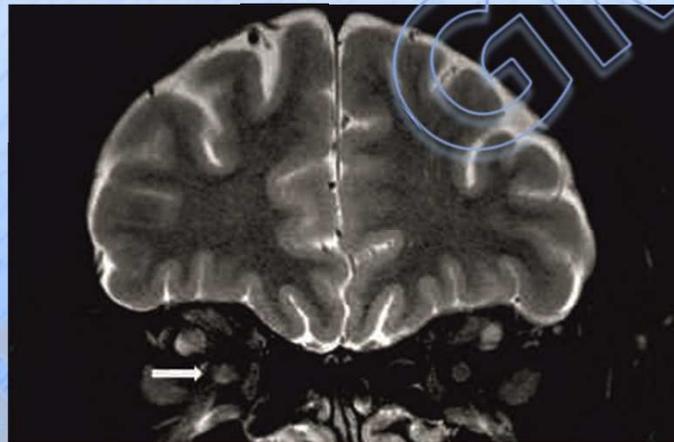
LES CONJONCTIVALES



6 à 40%



10 à 69%



1 sarcoïdose/1000





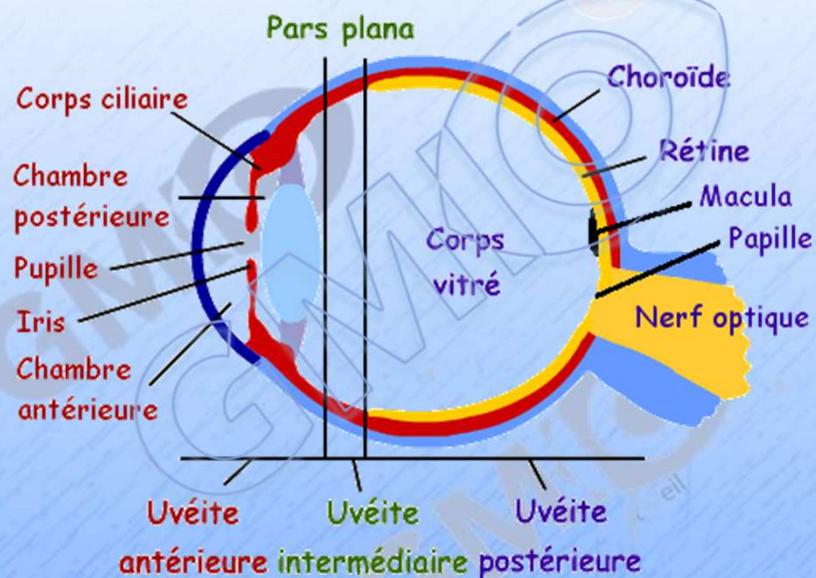
Uvéites sarcoïdiques

- Manifestation fréquente : 25-50%
- Manifestation précoce
 - ≤ 1 an après l'apparition de la maladie systémique (80%)
 - Inaugurale : 20 à 30% des cas
- Peut-être asymptomatique :
 - examen systématique ? (Rothova et al., Doc Ophthalmol, 1989 ; Crouser ED et al., Am J Respir Crit Care Med, 2020; Lee et al., OI, 2022)
- Pas de manifestations cliniques spécifiques associées



Sémantique

Classification des uvéites



- **Chronologie**
 - ▶ **Aigue** : début brutal et durée limitée
 - ▶ **Récurrente** : épisode répétés séparés par des périodes >3 mois en l'absence de tout traitement
 - ▶ **Chronique** : prolongée avec des rechutes moins de 3 mois après l'arrêt du traitement
- **Granulomateux**
- **Gravité :**
 - œdème maculaire
 - vascularite avec ischémie,
 - hypertonie oculaire

Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis

THE STANDARDIZATION OF UVEITIS NOMENCLATURE (SUN) WORKING GROUP^{1,2,3,4,5,*}

Am J Ophthalmol 2021;228: 220– 230

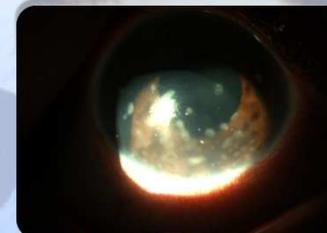
Machine learning

Critères	1. Syndrome uvéitique compatible, avec soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Uvéite antérieure, b. Uvéite intermédiaire ou uvéite antérieure/intermédiaire, c. Uvéite postérieure avec choroïdite (monofocale ou multifocale), d. Panuvéite avec choroïdite ou vascularite rétinienne ou occlusion vasculaire rétinienne
	Et 2. Preuve de sarcoïdose, soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Biopsie tissulaire mettant en évidence un granulome non caséeux, b. Adénopathies hilaires bilatérales sur l'imagerie thoracique
Exclusions	1. Sérologie syphilitique positive	
	2. Preuve d'infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Infection par M. tuberculosis confirmée histologiquement ou microbiologiquement, b. Test IGRA positif, c. Test cutané à la tuberculine positif

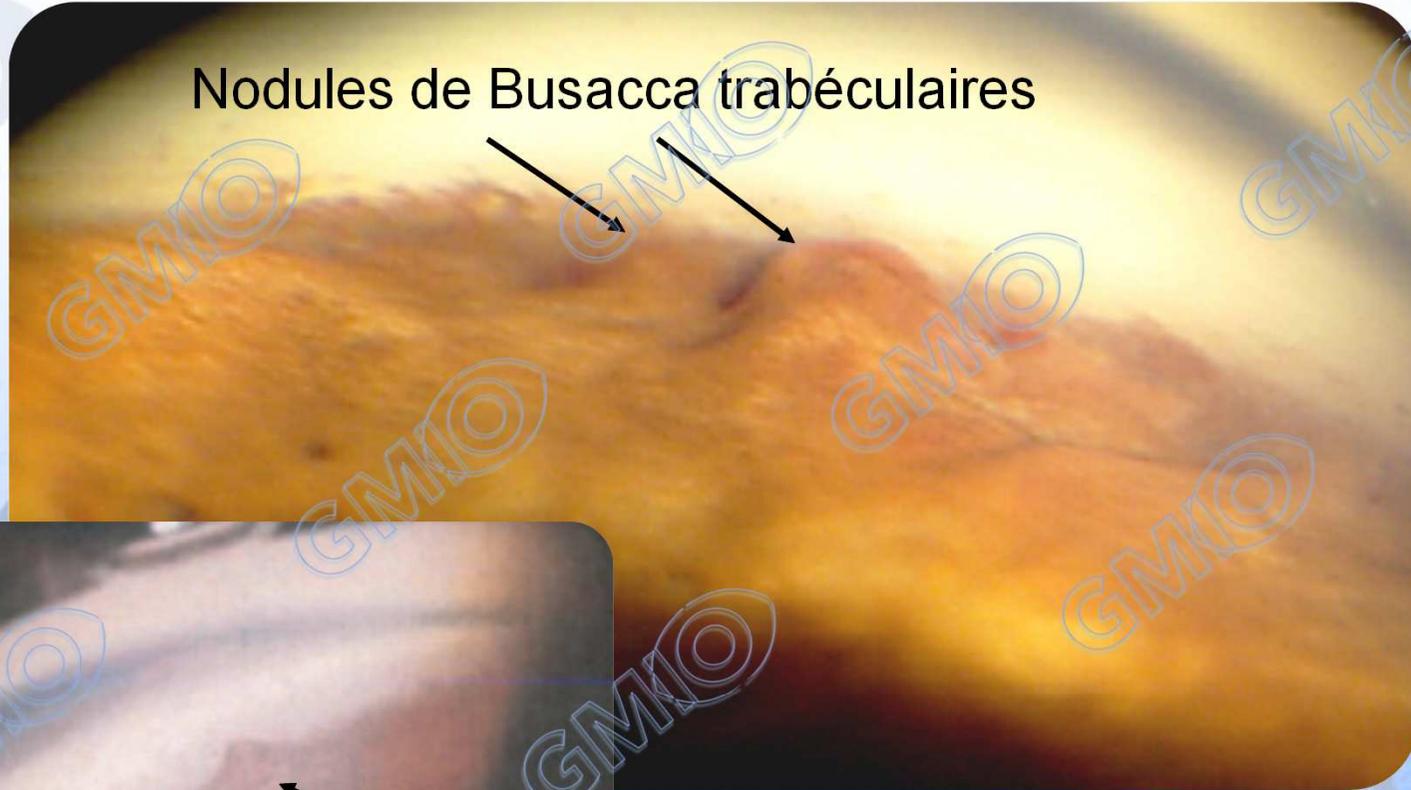


Uvéite antérieure

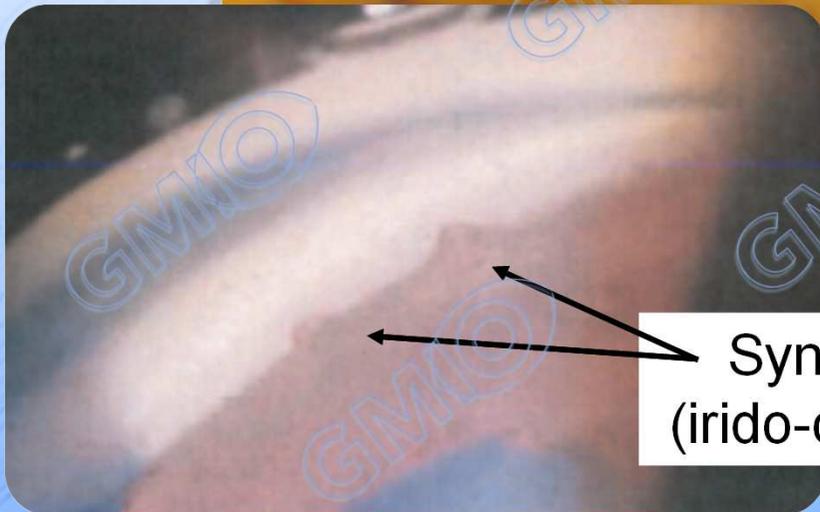
- La plus fréquente (entre 50 et 70%)
- Bilatérale dans 75 à 90%, chronique (60%)
- Granulomateuse (50% à 2/3)
 - Précipités rétro-descémétiques granulomateux +/- en graisse de mouton
 - Nodules iriens : 12,5%
 - Non spécifique de la sarcoïdose: tuberculose, Herpes Virus, syphilis, SEP, Harada...
- Synéchies irido-cristalliniennes : 25%
- Aiguë, non granulomateuse: équivalent de « Löfgren de l'œil »



Nodules de Busacca trabéculaires



Synéchies antérieures
(irido-cornéennes) en tente



Uvéite intermédiaire

- Plus rare : 10 à 20%
- Examen fundoscopique:
 - Hyalite, snowballs (++) en inférieur)
- Potentiellement compliquée:
 - OMC, vascularites, œdème papillaire
- Attention: Diagnostics différentiels!
 - SEP, lymphome oculo-cérébral



Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis

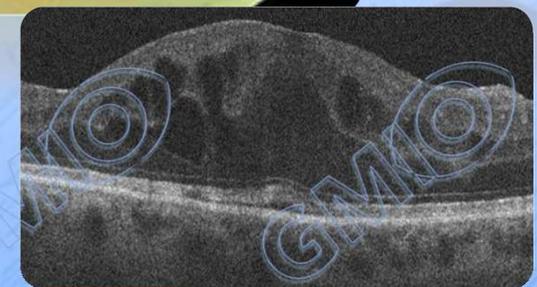
THE STANDARDIZATION OF UVEITIS NOMENCLATURE (SUN) WORKING GROUP^{1,2,3,4,5,*}

Am J Ophthalmol 2021;228: 220–
Machine learning

Critères	1. Syndrome uvéitique compatible, avec soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Uvéite antérieure, b. Uvéite intermédiaire ou uvéite antérieure/intermédiaire, c. Uvéite postérieure avec choroïdite (monofocale ou multifocale), d. Panuvéite avec choroïdite ou vascularite rétinienne ou occlusion vasculaire rétinienne
	Et 2. Preuve de sarcoïdose, soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Biopsie tissulaire mettant en évidence un granulome non caséux, b. Adénopathies hilaires bilatérales sur l'imagerie thoracique
Exclusions	1. Sérologie syphilitique positive	
	2. Preuve d'infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , soit :	<ul style="list-style-type: none"> a. Infection par <i>M. tuberculosis</i> confirmée histologiquement ou microbiologiquement, b. Test IGRA positif, c. Test cutané à la tuberculine positif



snow-balls → strings of pearls





Uvéite postérieure

- Atteinte « classique » mais rare (10 à 30%)
- **Choréïdite multifocale (CMF)** : granulomes choréïdiens, jaunes, multiples, bilatéraux centrale et/ou périphérique, évoluant vers des taches atrophiques
- **Granulome choréïdien**: plus large, unique ou multiples, bilatéraux, autour du NO (Œdème papillaire dans 40% des cas (clinique ou angio))ou périphériques,
- **Vascularites rétiniennes**:
 - Périphlébites segmentaires et focales avec infiltrats périvasculaires, appelés « taches de bougie », atteinte artérielle rare (angéite givrée)
 - Rarement occlusive: ischémie rétinienne, néovascularisation (1-5%), Hgie IV

Central multifocal choroiditis

(evolve into atrophic scars of the pigmentary epithelium after resolution)

Focal choroidal Nodule/granuloma

Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis

THE STANDARDIZATION OF UVEITIS NOMENCLATURE (SUN) WORKING GROUP^{1,2,3,4,5,*}

Am J Ophthalmol 2021;228: 220–228
Machine learning

Critères	1. Syndrome uvéitique compatible, avec soit :	a. Uvéite antérieure, b. Uvéite intermédiaire ou uvéite antérieure/intermédiaire, c. Uvéite postérieure avec choroïdite (monofocale ou multifocale), d. Panuvéite avec choroïdite ou vascularite rétinienne ou occlusion vasculaire rétinienne
	Et 2. Preuve de sarcoïdose, soit :	a. Biopsie tissulaire mettant en évidence un granulome non caséux, b. Adénopathies hilaires bilatérales sur l'imagerie thoracique
Exclusions	1. Sérologie syphilitique positive	
	2. Preuve d'infection par <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , soit :	a. Infection par <i>M. tuberculosis</i> confirmée histologiquement ou microbiologiquement, b. Test IGRA positif, c. Test cutané à la tuberculine positif



- multiple areas of nodular/segmented periphlebitis called “CandleWax Dripping” or « taches de bougie » (black arrowheads)
- disc edema (yellow arrowheads)
- inferior nasal branch vein occlusion (white arrowhead)



Deux (Trois) phénotypes

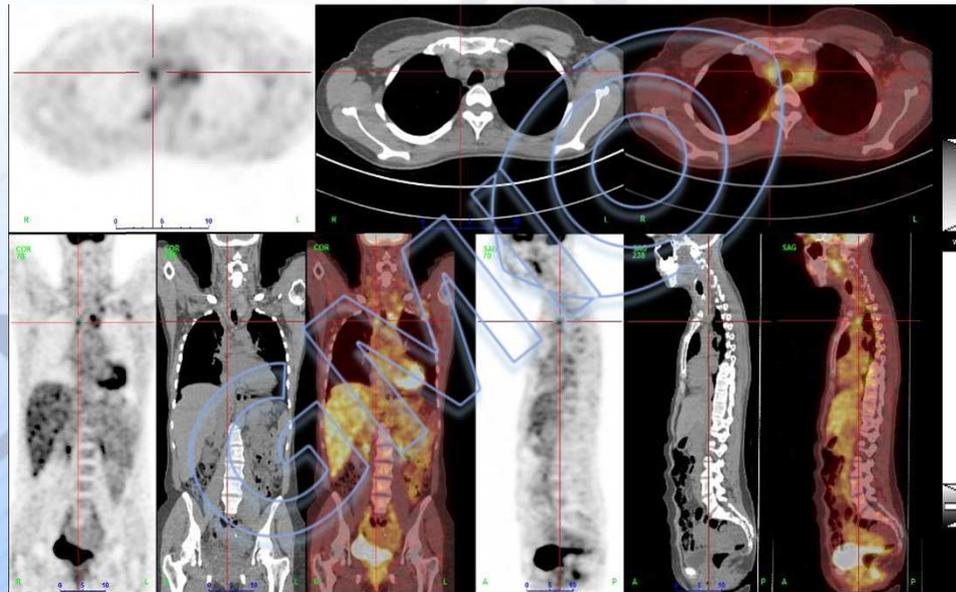
	1 ^{er} (30%)	2 ^{ème} (40%)	3 ^{ème} (30%)
Age	25-40 ans	50 ans et plus	50 ans
Sex/ratio	≈ 1	80% F	70% F
Ethnie	Multiethnique	Caucasien	Caucasien
Uvéite	Antérieure aigue/chronique	Panuvéite	Aigue=chronique
Uvéite révélatrice	63,6%	89,3%	83,7%
Manifestations systémiques			
-diagnostic	87,8%	25,2%	18,6%
-évolution	24,4%	9,8%	18,8%
Traitement	Local	Systémique	
Pronostic visuel	Guérison	Chronicité	Intermédiaire

Rochepeau C et al. Br J Ophthalmol, 2017; Fermon C et al.. Am J Ophthalmol 2022.





Une maladie sous-estimée



**19/67 patients (28%) avec une uvéite allure sarcoidosique et un TDM normal
2,4 à 17% des uvéites (séries européennes)**

Chauvelot P et al. Br J Ophthalmol, 2019 ; Bertrand PJ et al. Autoimmun Rev, 2019.





Critères IWOS (International Workshop On Sarcoidosis)

- Sarcôïdose oculaire certaine
 - Présentation ophtalmologique compatible
 - Histologie positive
 - Sarcôïdose Présumée
 - Ophtalmo compatible : 2 critères
 - Adénopathies hilaires
 - Sarcôïdose Probable
 - 3 signes ophtalmo
 - 2 signes paracliniques
- *Exclusion des autres causes d'uvéïtes granulomateuses**
- *Signes paracliniques**
1. Adénopathies hilaires (RxP ou TDM)
 2. IDR et **IGAR négative**
 3. Elévation de l'ECA
 4. Elévation du lysozyme sérique
 5. **Alvéolite lymphocytaire (CD4/CD8>3.5)**
 6. Gallium ou PET scan positif
 7. **Lymphopénie**
 8. **Anomalie parenchymateuse pulmonaire**

Herbert C, et al. Ocul immunol inflamm. 2009;
Mochizuki M, et al. Br J Ophthamol 2019



Prevalence of Positive QuantiFERON-TB Test among Sarcoid Uveitis Patients and Its Clinical Implications in a Country Non-endemic for Tuberculosis

Etienne Garneret, MD^a, Yvan Jamilloux, MD, PhD^{a,b}, Mathieu Gerfaud-Valentin, MD^{a,b}, Laurent Kodjikian, MD, PhD^{b,c}, Salim Trad, MD^d, and Pascal Sève, MD, PhD^{a,b,e}

^aDepartment of Internal Medicine, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ^bUniversité Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; ^cDepartment of Ophthalmology, Hôpital de la Croix Rousse, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; ^dDepartment of Internal Medicine, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne-Billancourt, France; ^eResearch on Healthcare Performance (RESHAPE), INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

ABSTRACT

Aim: To report on the prevalence and clinical implications of positive QuantiFERON-TB (QFT) test results in the diagnostic evaluation of a cohort of consecutive sarcoid uveitis patients in France.

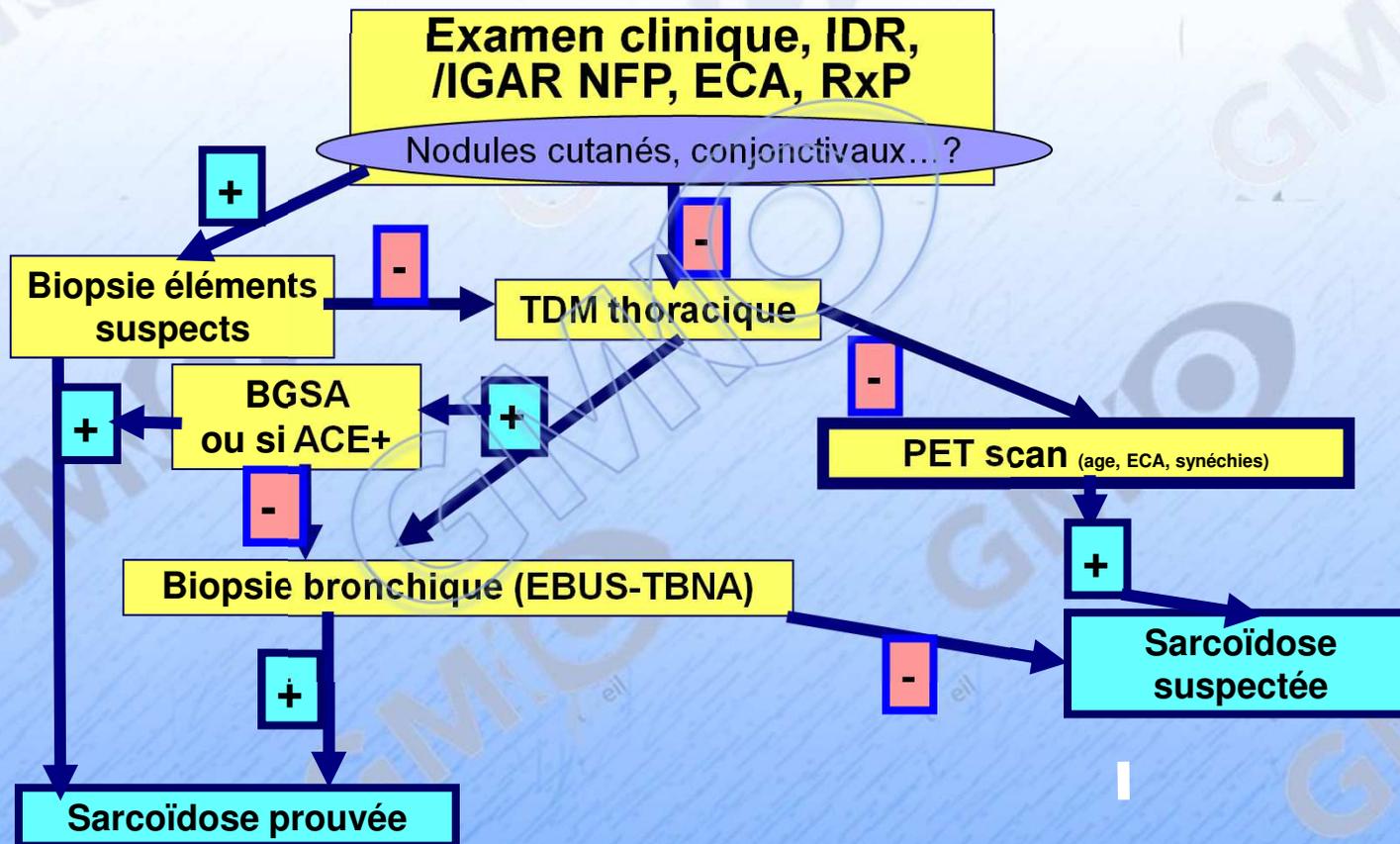
Design: Retrospective cross-sectional study.

Methods: This study included consecutive sarcoid uveitis patients who all underwent QFT testing.

Results: A total of 234 patients were included in the study, among them 28 (12%) were QFT-positive. Previously treated tuberculosis (TB) was documented in 2 patients. QFT-positive patients were older (59 ± 16 years vs. 51 ± 18 years, $p = .025$) and more in proportion to suffer from chronic uveitis and panuveitis compared to QFT-negative patients. Moderate and severe visual impairment were significantly more frequent in the QFT-positive group (35.7% vs. 18.9%, $p = .049$ and 25.0% vs. 9.2%, $p = .022$, respectively).

234 pts/12% QF+
71% Histo+
+âgés (59 vs. 51 ans)
+uvéites chroniques et
panuvéites
AV sévère : 25% vs. 9,2%

👁️ Algorithme diagnostique



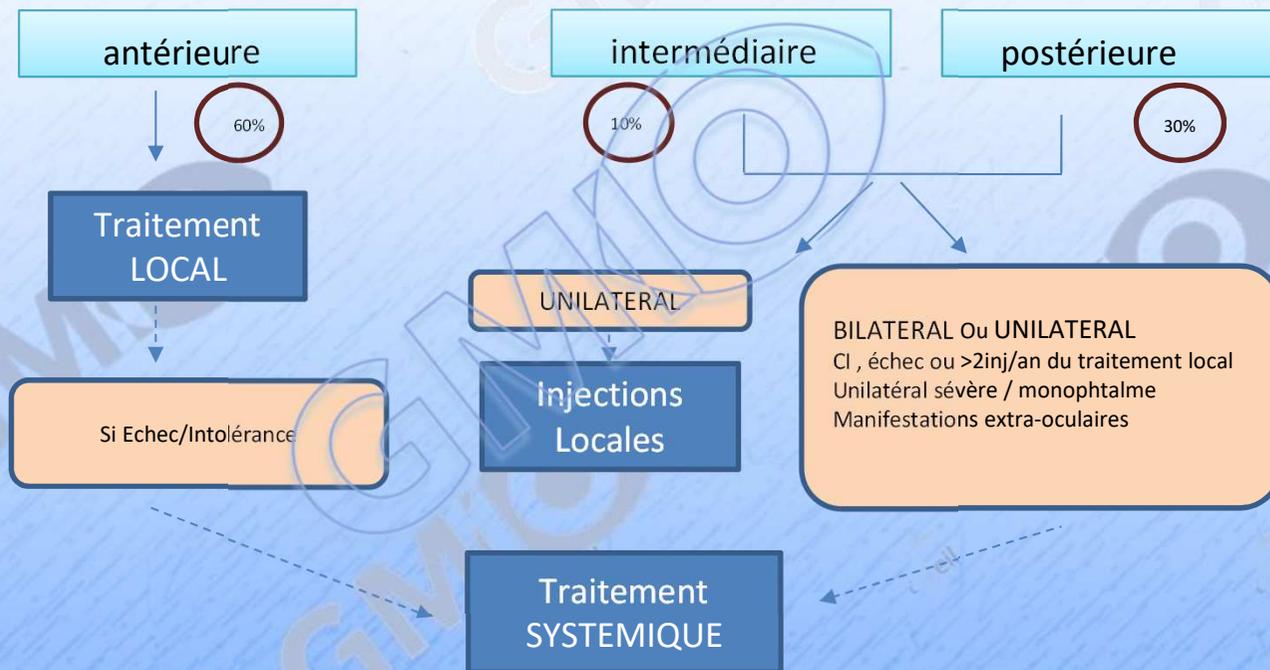


Pronostic visuel

- BAV sévère persistante : 5,6% / Cécité : 0,6%
 - 70% Nle
- Oedème maculaire ++ et glaucome
- Facteurs pronostics :
 - âge >40 ans à la présentation initiale
 - origine afro-américaine
 - délai de prise en charge par un spécialiste uvéites >1 an
 - persistance d'une inflammation oculaire
- Facteurs de guérison (26%) :
 - uvéite antérieure/origine européenne

Principes thérapeutiques

UVEITE NON INFECTIEUSE*



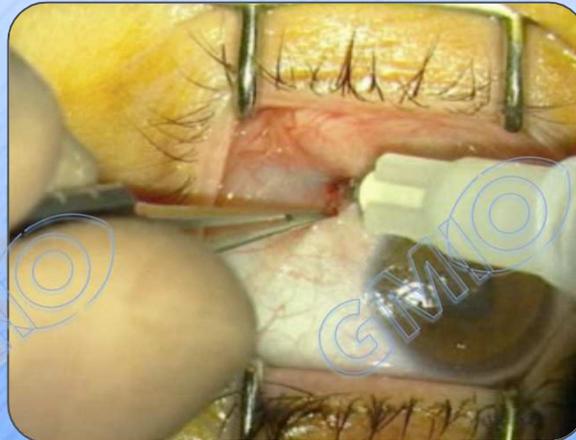
Jabs D. Immunosuppression for the uveitides. Am J Ophthalmol 2017





Traitements locaux

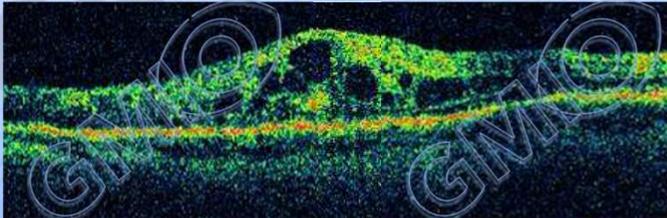
- **Voie péri-oculaire**
 - Indications : UAA sévère, NINAU unilatérale++ avec OMC, vascularite, OP ...
 - Voie sous-conjonctivale, sous-ténonienne, péribulbaire (plancher orbite)
 - Ex. : acétonide de Triamcinolone (20-40mg)
 - Principales complications: HTIO, cataracte





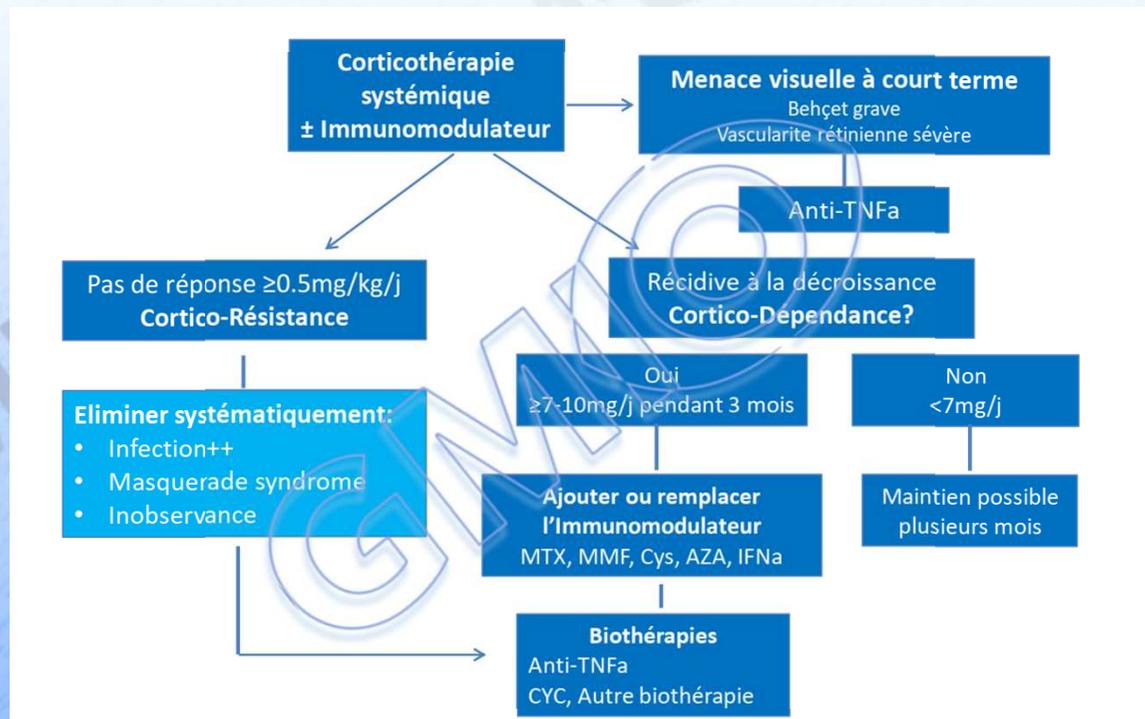
Traitements locaux

- Dexaméthasone en IVT (Ozurdex) : Phase 3 HURON study
- Fluocinolone en IVT (Iluvien): Phase 3 study
- Sirolimus en IVT : Phase 3 SAKURA study





Traitement systémique



Touhami S, et al. Expert Opinion On Biological Therapy, 2019.
PNDS Uvéites Chroniques Non Infectieuses 2020.



Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis

Hiroshi Takase¹, Nisha R Acharya,² Kalpana Babu,³ Bahram Bodaghi,⁴ Moncef Khairallah,⁵ Peter J McCluskey,⁶ Nattaporn Tesavibul,⁷ Jennifer E Thorne,⁸ Ilknur Tugal-Tutkun,⁹ Joyce H Yamamoto,¹⁰ Narsing A Rao,¹¹ 7th IWOS Study Group, Justine R Smith,¹² Manabu Mochizuki^{1,13}

ERS clinical guidelines on the treatment of sarcoidosis
insufficient information

Robert P. Baughman, Dominique Valeyre, Peter Korsten, Alexander G. Mathioudakis, V

■ Indications :

- Uvéite intermédiaire : opacités vitréennes diffuses, snowballs, banquise, œdème maculaire
- Uvéite postérieure : œdème maculaire, granulome(s) ou nodule(s) papillaire, phlébites actives, lésions chorio-rétiniennes actives

■ Traitement uvéite unilatérale = uvéite bilatérale

- **1^{ère} ligne :**
 - Uvéite intermédiaire : CS ou Corticoïdes locaux
 - Uvéite postérieure : +/- immunosuppresseur
- **2^{ème} ligne :**
 - Uvéite intermédiaire : ajout immunosuppresseur
 - Uvéite postérieure : ajout biothérapie

Takase H et al. Br J Ophthalmol 2020



Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis

Hiroshi Takase¹, Nisha R Acharya,² Kalpana Babu,³ Bahram Bodaghi,⁴ Moncef Khairallah,⁵ Peter J McCluskey,⁶ Nattaporn Tesavibul,⁷ Jennifer E Thorne,⁸ Ilknur Tugal-Tutkun,⁹ Joyce H Yamamoto,¹⁰ Narsing A Rao,¹¹ 7th IWOS Study Group, Justine R Smith¹², Manabu Mochizuki^{1,13}

Box 4 Drugs for the management of ocular sarcoidosis (OS)

1. Mean initial dose of systemic prednisone/prednisolone is 0.5–1.0 mg/kg/day, to a maximum dose of 80 mg/day.
2. Mean duration of the initial dose of systemic prednisone/prednisolone is 2–4 weeks.
3. The mean duration of total treatment with systemic prednisone/prednisolone is 3–6 months.
4. The initial corticosteroid-sparing immunosuppressive drugs include methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil and cyclosporin.
5. In selected settings of severe disease, some specialists may consider intravenous pulse corticosteroid.
6. Biologic drugs (adalimumab) are used if necessary.

❖ Selon gravité

❖ 4 semaines

❖ Un an

❖ MTX > AZT = MMF

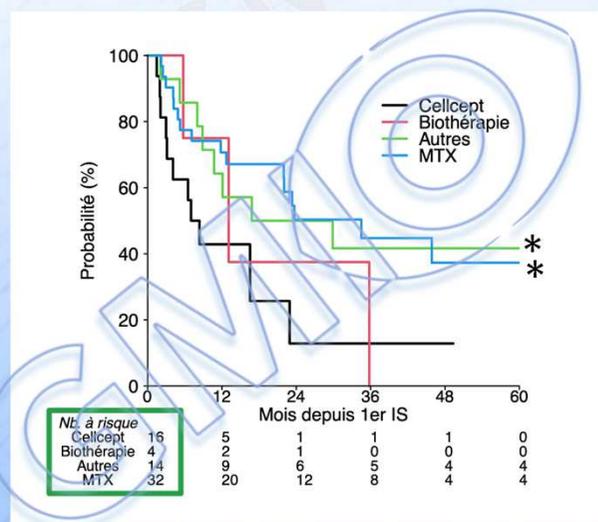
❖ Œdème maculaire avec AV basse /
Vascularite menaçante





Comparaison MTX et MMF

Survie sans évènement



=> Ajustement à la présence de vascularite et la dose de corticoïdes

Leclercq M, et al. Rev Méd Interne. 2022 ; 43 (Hors Série) : A97.





Que retenir ?

- Sous-estimée/Femme d'âge mure
- Diagnostic :
 - Histologie : uvéite postérieure
- Une maladie qui se révèle par l'œil reste dans l'œil
- Privilégier traitement local
- Corticothérapie systémique :
 - Atteinte du segment postérieur bilatérale
 - Mauvaise réponse, effets secondaires ou contre-indication au traitement local
 - Atteinte extra-ophtalmologique
- Corticodépendance : Méthotrexate
 - Anti-TNF à réserver : Formes réfractaires vraies





Hospices Civils de Lyon



■
votre santé,
notre engagement

Merci pour votre attention

