



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



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

^a Service de médecine interne, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^b Université de Lyon, Lyon, France

^c Pôle IMER, hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France

^d HESPER EA 7425, university Lyon, university Claude Bernard-Lyon 1, 69008 Lyon, France

^e Service d'ophtalmologie, hospices civils de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France

^f Service d'immunologie clinique et médecine interne, CNR RESO, maladies auto-immunes et systémiques rares, Nouvel Hôpital Civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

1. Introduction

L'œil est le deuxième organe extra-pulmonaire atteint par ordre de fréquence au cours de la sarcoïdose. Au total, 30 à 60 % des patients présentent une atteinte ophtalmologique au cours de leur maladie [1–3]. L'atteinte oculaire peut-être cliniquement isolée dans 7,7 à 32,9 % des cas selon les séries ophtalmologiques. La sarcoïdose peut affecter l'ensemble des structures de l'œil et de ses annexes (Tableau 1) [4–9]. L'uvéite, qui peut menacer la fonction visuelle, demeure l'atteinte la plus fréquente, touchant 20 à 30 % des patients atteints de sarcoïdose [10]. Cet article consacré aux uvéites sarcoïdiques abordera les données les plus récentes, telles que les critères de classification des uvéites sarcoïdiques proposés par le groupe de travail de la Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) [11] et les recommandations thérapeutiques de l'International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) [12].

2. Épidémiologie

La prévalence de la sarcoïdose au sein d'une population de patients présentant une uvéite dépend de facteurs intrinsèques (âge, sexe et origine ethnique), extrinsèques (variations géographiques), des modalités diagnostiques utilisées (imagerie nucléaire, par exemple), des critères de classification et du type de recrutement (centre tertiaire ou non, uvéite inaugurale ou non) [4,13–16]. Ainsi, la sarcoïdose est la première cause d'uvéite chez les patients gériatriques [17]. La sarcoïdose rend compte, selon les études, de 2 à 17 % des cas d'uvéites adressés à un centre tertiaire [18–22]. L'augmentation de cette proportion observée dans les séries les plus récentes peut être expliquée par l'utilisation d'investigations paracliniques plus sensibles pour l'identification

de l'atteinte ganglionnaire thoracique telles que le scanner et/ou la tomographie par émissions de positons [23]. L'uvéite est le mode de révélation de la sarcoïdose dans 60 à 80 % des cas [24–26].

Deux phénotypes sont individualisés : le premier concerne des sujets jeunes (20 à 30 ans), d'origine ethnique variée ; l'uvéite est le plus souvent aiguë et associée à des manifestations extra-ophtalmologiques ; le second implique majoritairement des femmes âgées de plus de 50 ans, d'origine européenne ; l'uvéite est ici le plus souvent isolée avec une évolution chronique [27,28]. Nous avons récemment identifié un troisième cluster de patients correspondant à des patients d'origine européenne, plus âgés que le premier groupe ; ici la proportion des uvéites aiguës et chroniques est équivalente et le pronostic visuel, meilleur que dans le cluster classique de patients jeunes [29]. Les études de cohorte montrent pour la sarcoïdose en général, une prédominance féminine avec un sex-ratio pouvant atteindre 6,5. Les uvéites sarcoïdiques révélatrices de la maladie demeurent une maladie strictement oculaire dans plus de trois quarts des cas [1,25,30]. Schupp et al., à partir d'une analyse en clusters, ont montré un regroupement des atteintes oculaires, cardiaques, cutanées et du système nerveux central [2]. A contrario, nous avons récemment montré rapporté à partir d'une étude rétrospective de 294 uvéites sarcoïdiques, que seulement 2,4 % des patients développaient une atteinte cardiaque, toujours en association avec une évolutivité de la maladie extra-ophtalmologique [31].

3. Manifestations cliniques

L'uvéite est la manifestation oculaire la plus fréquente de la sarcoïdose [13,32]. Elle est habituellement bilatérale (75–90 %) avec une sémiologie et une évolution similaire pour chaque œil [4,15]. L'uvéite antérieure est de loin la plus fréquente (41–81 % des uvéites sarcoïdiques) [4,32,33], suivies par les uvéites postérieures, les uvéites intermédiaires et les panuvéites. Cependant, dans les études plus récentes, réalisées au sein de centres tertiaires,

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : pascal.seve@chu-lyon.fr (P. Sève).

Tableau 1
Atteintes de l'œil et de ses annexes au cours de la sarcoïdose (en dehors des uvéites) [4-9].

| Structure | Description |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glandes lacrymales et canaux lacrymaux (10-69 %) | Souvent asymptomatique. Kératoconjonctivite sèche (15-31 %). L'hypertrophie des glandes est moins fréquente ; dans ce cas, le diagnostic peut alors être réalisé à partir d'une biopsie de la glande |
| Orbite | Femme âgée de plus de 50 ans. Il s'agit d'une inflammation orbitaire diffuse, habituellement unilatérale, pouvant être à l'origine d'un ptosis, d'une limitation des mouvements oculaires et d'une diplopie Une paralysie des nerfs oculomoteurs : III, IV ou VI peut également être observée dans le cadre d'une neurosarcoïdose. |
| Paupière | Granulome |
| Conjonctive (6-40 %) | Paucisymptomatique, granulome, conjonctivite |
| Sclère (< 3 %) | Sclérite, épisclérite : diffuse ou nodulaire ; le diagnostic peut être établi à partir de la biopsie d'un nodule scléral |
| Cornée | Kératite Interstitielle (extrêmement rare) |
| Nerf optique (1-5 %) | Neuropathie optique, principalement due à des granulomes, neuropathie optique rétrobulbaire Touche le plus souvent des femmes caucasiennes. Fréquemment associée à une uvéite touchant le segment postérieur ou d'autres manifestations de la neurosarcoïdose. Les patients présentent souvent une forme chronique de la maladie qui nécessite des traitements à visée d'épargne cortisonique |
| Autres atteintes neuro-ophtalmologiques | Rarement : signe de Claude Bernard Horner, syndrome de la pupille tonique et atteintes des voies optiques |

Tableau 2
Critères de classification pour les uvéites sarcoïdiques proposés par la « Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) » (adapté de [11]).

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères de classification |
| 1. Sémiologie ophtalmologique compatible (1 item parmi les suivants) |
| Uvéite antérieure |
| Uvéite Intermédiaire ou uvéite antérieure et intermédiaire |
| Uvéite postérieure avec choroïdite (nodule(s) isolé(s) ou multifocales) |
| Panuvéite avec choroïdite ou engainement vasculaire rétinien ou occlusion vasculaire rétinienne |
| ET |
| 2. Signes de sarcoïdose (1 item parmi les suivants) |
| Biopsie tissulaire montrant des granulomes non caséux |
| Adénopathies hilaires bilatérales sur l'imagerie thoracique |
| Critères d'exclusion |
| 1. Sérologie positive à partir d'un test tréponémique |
| 2. Tests en faveur d'une infection à Mycobacterium tuberculosis (tests IGRA, intradermo-réaction à la tuberculine) ou signes histologiques ou infection microbiologiquement confirmée) |

IGRA : *interferon gamma release assay*.

les panuvéites sont l'atteinte anatomique la plus fréquente [24,29]. Un groupe de travail de la SUN a publié récemment des critères de classification pour les uvéites sarcoïdiques (Tableau 2) [11]. Le groupe IWOS a également proposé sept signes ophtalmologiques évocateurs d'uvéites sarcoïdiques et des critères de classification spécifiques (Tableau 3) [12]. Plusieurs réserves peuvent être apportées à ces critères : premièrement, 12 % des uvéites sarcoïdiques répondant aux critères d'inclusion ont, en France, un test de relargage de l'interféron gamma (IGRA) positif, qui ne devrait donc pas constituer un critère d'exclusion [34] ; les adénopathies peuvent être, en particulier chez le sujet âgé, purement médiastinales [35] ; le manque de spécificité du lysozyme sérique notamment vis-à-vis du diagnostic différentiel avec la tuberculose n'en fait pas un marqueur de choix [36] ; enfin, la tomographie par émissions de positons a supplanté la scintigraphie au gallium depuis de nombreuses années [37].

3.1. Uvéite antérieure

Les uvéites antérieures peuvent être aiguës (de début brutal et d'une durée inférieure à 3 mois) ou chroniques (prolongées avec des rechutes moins de 3 mois après l'arrêt du traitement), ces dernières étant les plus fréquentes [38]. Le siège de l'inflammation est la chambre antérieure sous forme d'une iritis, d'une iridocyclite ou

Tableau 3
Critères révisés de l'International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) pour le diagnostic de la sarcoïdose oculaire (adapté de [12]).

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Les autres causes d'uvéite granulomateuse doivent être exclues |
| II. Signes ophtalmologiques évocateurs de sarcoïdose oculaire |
| 1. Précipités rétrocornéens en grappe de mouton et/ou nodules iriens du bord libre (Koeppé) ou du stroma (Busacca) |
| 2. Nodules trabéculaires et/ou synéchie antérieure périphérique en toile de tente |
| 3. Opacités vitréennes : effet banquise, chapelet de perles |
| 4. Choroïdite (rétinite) périphérique multifocale (lésions actives ou cicatricielles) |
| 5. Périphlébite(s) segmentaire(s) ou nodulaire(s) (± taches de bougies) et/ou macro-anévrysmes au sein d'un œil inflammatoire |
| 6. Nodule(s) de la papille/granulome(s) et/ou nodule solitaire choroïdien |
| 7. Bilatéralité (examen clinique ou inflammation infra-clinique : photométrie laser, angiographie au vert d'indocyanine) |
| III. Signes paracliniques évocateurs de sarcoïdose |
| 1. Adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie pulmonaire ou sur le scanner thoracique |
| 2. Anergie tuberculique chez un patient antérieurement vacciné par le BCG ou test interféron-gamma release assay négatif |
| 3. Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique |
| 4. Élévation du lysozyme sérique |
| 5. Élévation du rapport CD4/CD8 ratio (> 3,5) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire |
| 6. Fixation anormale sur la scintigraphie au gallium ou la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose |
| 7. Lymphopénie |
| 8. Anomalie du parenchyme pulmonaire compatible avec le diagnostic de sarcoïdose |
| Critères de sarcoïdose oculaire |
| Prouvée : si preuve histologique et sémiologie ophtalmologique compatible |
| Présumée : si une biopsie n'a pas été réalisée et s'il existe des adénopathies hilaires bilatérales et deux signes ophtalmologiques évocateurs de sarcoïdose oculaire |
| Probable : en l'absence de preuve histologique et d'adénopathie hilaires bilatérales, s'il existe trois signes ophtalmologiques évocateurs de sarcoïdose oculaire et deux signes paracliniques compatibles avec le diagnostic de sarcoïdose |

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

d'une hyalite antérieure [38]. L'uvéite antérieure de la sarcoïdose est habituellement bilatérale, granulomateuse, associée à des synéchies antérieures et postérieures (c.à.d., entre l'iris et la cornée, et entre l'iris et le cristallin). Une hypertonie intra-oculaire peut également être observée [33]. La dénomination « granulomateuse » fait référence à des éléments de sémiologie ophtalmologique :

Tableau 4

Uvéites sarcoïdiques : principaux diagnostics différentiels.

| Type anatomique | Diagnostics différentiels |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uvéite antérieure | Tuberculose, syphilis, herpes virus, leptospirose, toxoplasmose, maladie de Behçet, hétéchromie irienne de Fuchs |
| Uvéite intermédiaire | Idiopathique (pars planite), sclérose en plaques, lymphome, maladie de Lyme |
| Uvéite postérieure | Rétinohoroïdopathie de type birdshot, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (possiblement induits par l'immunothérapie anti-cancéreuse), ophtalmie sympathique, toxoplasmose, maladie de Behçet, histoplasmose, acute multifocal choroiditis, sclérose en plaques, tuberculose, syphilis, maladie de Whipple, acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, néoplasie |
| Panuvéite | Tuberculose, syphilis, toxoplasmose, Vogt-Koyanagi-Harada, maladie de Behçet, sclérose en plaques |

- des précipités épais rétro-cornéens en graisse de mouton ;
- des nodules iriens localisés soit sur le bord libre (nodules de Koeppe) ou le stroma irien (nodules de Busacca).

Les uvéites granulomateuses ne sont pas pathognomoniques de la sarcoïdose (Tableau 4). A contrario, l'absence de caractère granulomateux ne doit pas faire récuser le diagnostic d'uvéite sarcoïdique puisque certaines études rapportent deux tiers d'uvéites non granulomateuses au sein de sarcoïdoses oculaires histologiquement prouvées [12]. Les uvéites non granulomateuses sont plus souvent observées dans les formes aiguës de la maladie, telles que le syndrome de Löfgren [33,39]. L'inflammation chronique est associée au développement de kératopathie en bandes, glaucome ou cataracte.

3.2. Uvéite intermédiaire

Au cours des uvéites intermédiaires, le site de l'inflammation est le vitré (pars plana, hyalite postérieure) [38,40]. Les uvéites intermédiaires sont le plus souvent idiopathiques et la sarcoïdose rend compte de 7 à 18 % de ce type anatomique d'uvéite, et en est ainsi une des deux principales étiologies, avec la sclérose en plaques [21,41,42]. Les uvéites intermédiaires ne sont pas fréquentes au sein des uvéites sarcoïdiques (6 à 19 % des cas, selon les séries) [14,15,43]. Selon le groupe de travail de la SUN, les signes les plus fréquents sont des œufs de fourmis (« snowballs » dans la littérature anglo-saxonne) pré-rétiniens dans le vitré inférieur [11]. Ces œufs de fourmis peuvent s'associer les uns aux autres sous forme d'un aspect en « collier de perles » (« strings of pearls »). La principale cause de baisse de la vision, au cours des uvéites intermédiaires, est l'œdème maculaire cystoïde, suivi de l'opacification du vitré, de la membrane épirétinienne, de la neuropathie optique, et du glaucome [40].

3.3. Uvéite postérieure

Le site de l'inflammation est la rétine ou la choroïde. Il peut d'agir de choroïdite, de choriorétinite, de rétinohoroïdite, de rétinite ou de neurorétinite [38]. Une uvéite postérieure est observée dans 5 à 28 % des cas, dans les séries d'uvéites sarcoïdiques [4,14,15,30,32]. Selon le groupe de travail de la SUN, les choroïdites multifocales périphériques et centrales sont les atteintes les plus habituelles [33]. Les granulomes choroïdiens sont moins fréquents [40], mais sont très évocateurs de sarcoïdose ou de tuberculose. Ces granulomes sont plus gros que les nodules observés au cours de la choroïdite multifocale et peuvent être localisés autour de la papille ou sur la rétine périphérique. Ils peuvent être à l'origine d'une baisse

de la vision en cas d'atteinte du nerf optique ou de la macula. La choroïdite et les granulomes peuvent évoluer vers des cicatrices atrophiques de l'épithélium pigmentaire. L'œdème maculaire est la principale cause de baisse de la vision en cas d'atteinte du segment postérieur au cours des uvéites sarcoïdiques [14,44].

3.4. Panuvéite

La panuvéite est définie par l'association d'une inflammation de la chambre antérieure, du vitré et de la choroïde/rétine [11] et est rapportée dans 9 à 48 % des cas d'uvéites sarcoïdiques. La sarcoïdose est responsable d'environ un tiers des panuvéites [4,13,15] et est la maladie systémique la plus souvent en cause pour ce type anatomique d'uvéite, avec la maladie de Behçet, et la tuberculose [21,45,46].

3.5. Vascularite rétinienne

Il s'agit d'une anomalie observée chez 18 % des patients selon les données colligées par le groupe de travail de la SUN [11]. Une vascularite rétinienne peut être rencontrée au cours des uvéites intermédiaires, postérieures et des panuvéites. Il s'agit le plus souvent d'une périphlébite segmentaire ou d'une capillarite [47,48]. La classique rétinite péri veineuse, nodulaire, en taches de bougie (« candle wax drippings ») est rare [6]. Cette atteinte peut passer inaperçue pour un observateur non expérimenté car l'anomalie peut être infraclinique et visible uniquement sur l'angiographie à la fluorescéine [6]. Les taches de bougie sont classiquement observées à la phase initiale de l'uvéite et sont habituellement associées à un pronostic visuel plus sombre et des rechutes plus fréquentes [49]. Une vascularite occlusive, le plus souvent veineuse, et une ischémie rétinienne sont rares au cours de la sarcoïdose, et peuvent aboutir au développement d'une néovascularisation dans 1 à 5 % des cas [50,51].

3.6. Diagnostic différentiel

En raison de ces nombreuses présentations cliniques, les uvéites sarcoïdiques peuvent mimer de nombreuses causes d'uvéites ou même de pseudo-uvéites [52,53]. Ces conditions sont présentées dans le Tableau 4. Les pathologies infectieuses, en particulier la tuberculose et la syphilis doivent être éliminées. En dehors des causes microbiennes, la sclérose en plaques, la rétinohoroïdopathie de type birdshot, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada sont les principaux diagnostics différentiels à exclure.

3.7. Pronostic visuel

Les uvéites sarcoïdiques ont dans la grande majorité des cas un pronostic visuel favorable. Moins de 10 % des patients ont une atteinte visuelle sévère, définie par une acuité visuelle inférieure à 20/200 [24,25,54,55]. Comme discuté précédemment, l'œdème maculaire cystoïde est la principale cause de cécité (en tant que conséquence de l'uvéite) [24]. Les autres causes de cécité sont la cataracte, le glaucome, les membranes épimaculaires, et les hémorragies vitréennes dues à la néovascularisation rétinienne ou au détachement tractionnel du vitré [56]. Plusieurs facteurs de risque associés à un pronostic visuel défavorable ont été identifiés tels que : le début tardif de l'uvéite ; une origine afro-américaine, le sexe féminin, une sarcoïdose systémique d'évolution chronique associée à l'uvéite, une atteinte du segment postérieur, un œdème maculaire cystoïde, une choroïdite multifocale, une inflammation oculaire persistante et un glaucome [6,14,25,27,57,58]. Dans notre expérience, à partir d'un centre tertiaire, un peu plus du quart des patients guérissent de leur maladie, et deux variables sont

associées à cette évolution favorable : une origine européenne et une localisation antérieure de l'uvéïte [30].

4. Diagnostic des uvéïtes sarcoïdiques

4.1. De la preuve histologique aux critères diagnostics de l'IWOS et critères de classification des maladies de la SUN

La sarcoïdose prouvée requiert la mise en évidence de granulomes épithélioïdes non caséux au sein de tissus atteints [59]. La biopsie des tissus intraoculaires est associée à un risque de lésions potentiellement cécitantes. La valeur diagnostique des biopsies conjonctivales à l'aveugle demeure controversée. Ainsi, Spaide et al. ont montré, à partir d'une série de 47 patients avec suspicion de sarcoïdose oculaire, un taux de positivité de 31,4 % des biopsies conjonctivales tandis que Chung et al. ont rapporté un taux de 37,9 % à partir d'une série de 39 patients taiwanais présentant une uvéïte [60,61]. Ces deux séries ont inclus un faible nombre de patients et d'autres groupes ont rapporté des taux de positivité beaucoup plus bas [62,63].

En pratique, le diagnostic des uvéïtes sarcoïdiques repose fréquemment sur l'association de données cliniques et paracliniques. Notre groupe a proposé une stratégie diagnostique par étapes, avec des investigations biologiques et radiologiques simples ou non invasives, puis des investigations plus complexes requises si il existe une atteinte du segment postérieur menaçant le pronostic visuel ou une indication de traitement systémique [52].

Des critères internationaux pour le diagnostic de sarcoïdose oculaire ont été proposés en 2009 dans les suites du premier IWOS [64]. Ces premiers critères, que nous ne développerons pas ici, avaient une faible sensibilité, à l'exception des adénopathies hilaires bilatérales [65]. Des critères révisés ont ensuite été proposés en 2017 (Tableau 3) [31]. Une étude de validation réalisée au Japon a confirmé leur intérêt [66]. Si le diagnostic formel de sarcoïdose oculaire requiert toujours une preuve histologique, deux autres catégories diagnostiques ont été redéfinies : la sarcoïdose oculaire présumée (en présence d'adénopathie hilaire bilatérale) et la sarcoïdose oculaire probable (en l'absence d'adénopathie hilaire bilatérale) [12]. Plus récemment, un groupe de travail de la SUN a proposé des critères diagnostiques pour 25 entités d'uvéïtes dont les uvéïtes sarcoïdiques, qui associe une présentation ophtalmologique compatible, des signes de sarcoïdose (sous forme d'une preuve histologique ou d'adénopathies (Tableau 2) [11]. Comme discuté précédemment, ces critères de classification intègrent l'exclusion des diagnostics différentiels en particulier la tuberculose qui est, avec la sarcoïdose, la principale étiologie des uvéïtes granulomateuses chroniques. Les tests IGRA sont utilisés ici, mais il faut se souvenir de leur faible valeur prédictive positive pour le diagnostic de tuberculose dans des populations où sa prévalence est faible [67]. Un traitement antituberculeux d'épreuve est proposé en cas de doute [68].

Les récentes recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) recommandent un examen ophtalmologique systématique au diagnostic de la sarcoïdose, afin de dépister une atteinte ophtalmologique potentiellement cécitante chez des patients asymptomatiques sur le plan visuel alors qu'elles ne sont recommandées qu'en cas de symptômes visuels dans les recommandations de la British Thoracic Society [69]. Les préconisations de l'ATS et de l'ERS reposent sur l'étude de Rothova et al. qui rapportaient dix cas d'uvéïtes chez des patients asymptomatiques, parmi 29 cas d'uvéïtes sarcoïdiques au sein de 121 sarcoïdoses histologiquement prouvées adressées dans l'unité dédiée à la prise en charge de la sarcoïdose de l'université d'Amsterdam [27]. L'étude de Lee et al. récemment publiée montre des résultats contradictoires avec aucun

cas d'uvéïte ne nécessitant de traitement au sein d'une série de 49 patients affectés par une sarcoïdose histologiquement prouvée nouvellement diagnostiquée référés pour un examen ophtalmologique systématique [70]. Dans notre expérience, à partir de 324 uvéïtes sarcoïdiques, seulement 5 patients avaient une atteinte asymptomatique qui ne nécessitait pas de traitement (données non publiées). Quatre de ces patients présentaient une neurosarcoïdose.

5. Apport des examens complémentaires pour le diagnostic

L'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA) et du lysozyme sérique peuvent être des éléments d'orientation pour le diagnostic des uvéïtes sarcoïdiques. Selon les études, la sensibilité varie entre 58 et 84 % pour l'ECA et entre 60 et 78 % pour le lysozyme, et la spécificité entre 83 et 95 % pour l'ECA et 76 et 95 % pour le lysozyme [48,71,72]. De plus, la combinaison de ces tests biologiques (ECA et lysozyme sérique) et des examens morphologiques (radiographie pulmonaire ou scanner thoracique) augmente la rentabilité diagnostique de ces investigations pris individuellement, tant en termes de sensibilité que de spécificité [28,73]. Comparé à l'ECA, l'augmentation du récepteur soluble de interleukine (IL)-2 sérique paraît avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic de sarcoïdose oculaire mais cet examen biologique n'est pas disponible en routine en France [33,74].

La lymphopénie a été incorporée aux critères IWOS 2017, suite en particulier à l'étude de Jones et al. qui ont montré qu'une lymphopénie inférieure à 1000/mm³ était plus souvent observée au cours des uvéïtes sarcoïdiques et était prédictive du diagnostic [75,76]. Groen-Hakan et al. ont rapporté une sensibilité et spécificité respective de 75 et 77 % pour le diagnostic d'uvéïte sarcoïdique [77]. Dans cette même étude, une lymphopénie inférieure à 1500/mm³ était associée à un risque multiplié par 12 d'avoir une sarcoïdose, chez des patients référés dans leur centre pour un premier épisode d'uvéïte. Dans une étude récente, Cotte et al. ont évalué la valeur diagnostique de l'élévation de l'ECA sérique et de la lymphopénie, seules ou associées pour le diagnostic d'uvéïte sarcoïdique, à partir d'une cohorte de 966 patients, comportant une proportion importante d'uvéïte sarcoïdique (16,6 %) [78]. La combinaison de l'élévation et de l'ECA a une valeur prédictive positive plus importante (valeur prédictive positive de 73,9 %), alors qu'à l'inverse, l'absence de ces variables est associée à une très bonne valeur prédictive négative (valeur prédictive négative de 89,5 %).

Plusieurs études ont rapporté l'intérêt du lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour le diagnostic d'uvéïte sarcoïdique [48]. La sensibilité du LBA est estimée à 63 % chez les patients ayant une uvéïte au cours d'une sarcoïdose histologiquement prouvée tandis que la spécificité est de 75 % [36]. Une alvéolite lymphocytaire (> 15 %) prédominant sur les CD4 (rapport CD4/CD8 > 3,5) peut être mise en évidence y compris en l'absence d'anomalie radiologique [43,48,79,80] mais la biopsie bronchique n'est jamais positive dans cette dernière situation. Plusieurs études ont montré que le rapport CD4/CD8 dans d'autres liquides biologiques (ex. : humeur vitrée) était significativement plus élevé chez les patients souffrant d'uvéïtes sarcoïdiques en comparaison avec les patients souffrant d'autres causes d'uvéïtes ; cependant, ce prélèvement est considéré comme trop invasif par de nombreux experts [33,81,82].

Les atteintes du parenchyme pulmonaire compatibles avec le diagnostic de sarcoïdose sont apparus pour la première fois, en 2017, dans les critères IWOS révisés, à condition d'une validation par un pneumologue ou un radiologue [12]. La tomographie par émission de positons au ¹⁸F fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG-TEP) est devenue la technique d'imagerie nucléaire de référence au cours de la sarcoïdose [12]. La ¹⁸F-FDG-TEP est recommandée :

- en cas de suspicion d'atteinte extra-pulmonaire, en particulier neurosarcoïdose ou sarcoïdose cardiaque où elle peut guider un éventuel prélèvement ;
- en cas de fibrose pulmonaire à la recherche de lésions actives susceptibles de régresser avec le traitement anti-inflammatoire ;
- en cas de sarcoïdose cardiaque pour juger de la réponse au traitement (dans le cas de la ^{18}F -FDG-TEP cardiaque) ;
- dans les cas les plus complexes, pour évaluer la réponse thérapeutique [37].

Nous avons récemment montré qu'un âge plus élevé, la présence de synéchies postérieures et d'une élévation de l'ECA étaient significativement associées à une ^{18}F -FDG-TEP anormale. Dans ce travail, on observait chez 30 % des patients avec suspicion d'uvéïte sarcoïdiforme à scanner thoracique normal des hypermétabolismes compatibles avec une sarcoïdose (en particulier au niveau des ganglions médiastinaux) [83].

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) n'est pas mentionnée dans les critères IWOS révisés. Le taux de positivité est respectivement de 5,2 et 3 %, dans deux études françaises [84,85]. Les granulomes sont uniquement présents chez les patients ayant une élévation de l'ECA ou des anomalies scannographiques pulmonaires évocatrices du diagnostic de sarcoïdose (ex. : adénopathies médiastino-hilaires et (micro)nodules de topographie lymphatique). Ces résultats suggèrent que la BGSA, en regard de sa faible sensibilité, devrait être proposée uniquement aux patients ayant une élévation de l'ECA sérique ou des anomalies scannographiques compatibles [85]. De plus, la positivité de la BGSA n'exclut pas une tuberculose [86].

5.1. Algorithme

À partir de ces données, nous proposons un algorithme pour le diagnostic de la sarcoïdose oculaire (Fig. 1) [1]. L'intérêt de la cytoponction ou des microbiopsies échoguidées des ganglions médiastinaux fixants au ^{18}F -FDG PET est à ce jour inconnu.

6. Prise en charge thérapeutique

Les données de la littérature relatives aux traitements des uvéïtes sarcoïdiformes proviennent principalement de petites séries ou de case-reports [1,48]. Un groupe de travail sous l'égide de l'European Respiratory Society a récemment proposé des recommandations thérapeutiques à partir de la méthode GRADE « *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* » et avec l'aide d'une importante équipe de méthodologistes et de trois représentants de grandes associations de patients [87]. Ce groupe d'experts ne s'est pas positionné sur le traitement de la sarcoïdose oculaire en raison de données scientifiques jugées insuffisantes et en l'absence d'études spécifiques (ex. : essais randomisés évaluant l'adalimumab). La prise en charge thérapeutique des uvéïtes sarcoïdiformes a été discutée au cours du 7^e IWOS et des recommandations selon le type anatomique, basée sur l'opinion de 13 experts, ont été publiées en 2020 [75]. Dans les études observationnelles, presque tous les patients reçoivent un traitement local (ex. : corticoïdes en collyres ou sous forme injectable), tandis que 45 à 70 % nécessitent un traitement systémique, soit en raison de l'atteinte oculaire ou de la maladie systémique [1].

Un traitement chirurgical peut être utilisé pour certaines complications : cataracte, glaucome et membrane épitrétiennne. La photocoagulation au laser-Argon est nécessaire en cas d'ischémie rétinienne tandis que les injections intra-vitréennes d'anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) constitue le traitement de la néovascularisation choroïdienne, en association avec le traitement anti-inflammatoire [10].

7. Traitements locaux

7.1. Uvéïte antérieure

L'uvéïte antérieure active relève d'un traitement combinant les corticoïdes topiques et les agents mydriatiques/cycloplégiques [4]. Lorsque l'uvéïte antérieure est sévère, une seconde ligne de traitement peut être proposée, telle que les injections sous conjonctivales de dexaméthasone ou d'acétonide de triamcinolone [75,88,89]. Les experts de l'IWOS positionnent ici également la corticothérapie systémique [75]. Ces mêmes experts recommandent un traitement en cas d'inflammation active de la chambre antérieure : précipités cornéens récents, nouveau(x) nodule(s), nouvelle synéchie(s) postérieure(s) ou hypertonie oculaire [75].

7.2. Uvéïtes intermédiaires et postérieures

La décision de traiter les uvéïtes intermédiaires et postérieures dépend non seulement de la symptomatologie mais aussi de l'acuité visuelle et des données anatomiques telles que l'œdème maculaire, la sévérité de la vascularite rétinienne ou une choroïdite active [73]. Le choix du traitement de première ligne, local ou systémique, doit prendre en compte, selon les experts de l'IWOS, plusieurs facteurs [75]. Les collyres de corticoïdes ne sont pas efficaces pour les uvéïtes du segment postérieur [89,90]. Les injections sous-conjonctivales ou intravitréennes sont le traitement de référence des uvéïtes unilatérales, particulièrement chez les patients pseudophaques, même si l'atteinte bilatérale et le statut paque ne sont pas des contre-indications, notamment en cas d'atteinte asymétrique. Le traitement systémique est privilégié en cas d'atteinte bilatérale sévère, de glaucome sévère, et chez les jeunes patients paques.

Les injections sous-conjonctivales de triamcinolone ont montré leur efficacité pour le traitement de l'œdème maculaire [88,89] mais la molécule ne reste dans l'espace sous-conjonctival que trois semaines seulement [88]. Des molécules possédant des demi-vies plus longues sont aujourd'hui disponibles pour le traitement des formes chroniques d'uvéïtes sarcoïdiformes. L'Ozurdex® (Allergan Inc, Irvine, CA) est un implant intravitréen polymérique biodégradable de 0,7 mg de dexaméthasone dont l'efficacité est de 4 à 6 mois ; il est indiqué comme traitement de première ligne des uvéïtes non infectieuses aux États-Unis et en Europe. Plusieurs études ont montré son efficacité pour les uvéïtes non infectieuses de diverses étiologies [90-95] dont la sarcoïdose [96]. Les implants intravitréens de dexaméthasone (Retisert®) n'ont pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en raison de la fréquence élevée de recours à une chirurgie filtrante (pour une hypertonie oculaire non contrôlée) [94].

8. Corticothérapie systémique

La corticothérapie systémique est considérée comme un traitement de seconde ligne des uvéïtes antérieures sévères et un traitement de première ligne des uvéïtes intermédiaires actives (opacités vitréennes diffuses, œufs de fourmis, effet banquise et œdème maculaire), ceci au même niveau que la corticothérapie locale (péri-oculaire, intravitréenne, implant) [75]. Les experts de l'IWOS recommandent le même traitement de première ligne pour les uvéïtes intermédiaires actives unilatérales ou bilatérales.

Le traitement de première ligne des uvéïtes postérieures actives (œdème maculaire, nodules/granulomes papillaires, périphlébites, lésions choroïdiniennes périphériques, nodules choroïdiens) uni-ou bilatérales inclut la corticothérapie systémique seule ou en association avec un immunosuppresseur et une corticothérapie locale [74]. Tout comme pour les uvéïtes intermédiaires, les

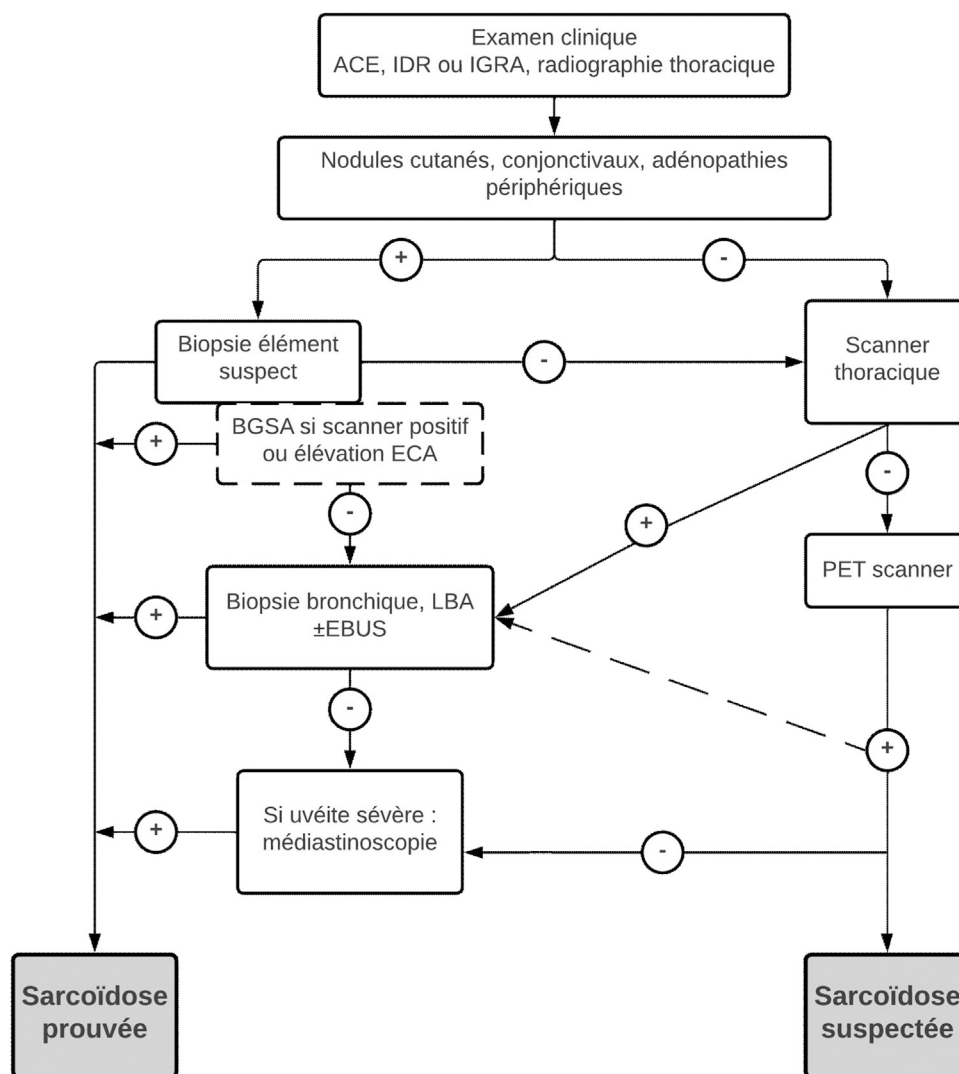


Fig. 1. Algorithme pour le diagnostic des uvéites sarcoïdiques. Adapté d'après [1]. BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; EBUS-TBNA : cytoponction des adénopathies médiastinales écho-guidées couplée à une fibroscopie bronchique ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; IGRA : interferon gamma release assay ; IDR : intradermo réaction à la tuberculine ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; TEP : tomographie par émission de positons.

recommandations sont les mêmes pour les uvéites postérieures uni- et bilatérales. Les corticoïdes systémiques sont utilisés en cas d'échec ou d'intolérance au traitement local ou en cas de maladie systémique active justifiant un traitement général [97].

Le panel d'experts de l'IWOS recommande une posologie initiale de prednisonne/prednisolone de 0,5 à 1 mg/kg/j jusqu'à un maximum de 80 mg/j, avec un traitement d'attaque de 2 à 4 semaines. La durée moyenne de corticothérapie proposée est de 3–6 mois [75]. En cas d'atteinte sévère (ex. : œdème maculaire avec acuité visuelle basse ou vascularite occlusive menaçante), des bolus de méthylprednisolone intraveineux peuvent être utilisés sans qu'il n'existe de données robustes pour justifier cette proposition [98].

9. Traitements immunosuppresseurs

Dans 5 à 27 % des cas, le recours à un traitement d'épargne cortisonique est nécessaire, soit en raison d'une corticodépendance à dose élevée (plus 7,5–10 mg/jour d'équivalent de prednisonne nécessaire pour contrôler la maladie) ou en raison d'effets secondaires de la corticothérapie systémique [4,15,24,99]. Le choix de la molécule doit prendre en compte l'histoire médicale du patient et l'existence éventuelle de comorbidités. Les experts de l'IWOS positionnent en tant que traitement d'épargne cortisonique initial le

méthotrexate (MTX), puis l'azathioprine (AZA), le mycophénolate mofétil (MMF) et la ciclosporine [75].

Le MTX est considéré par plusieurs auteurs comme le traitement de référence de 2^e ligne au cours de la sarcoïdose, ceci en dehors de toute AMM. Dev et al. ont rapporté son efficacité chez 10 patients parmi 11 souffrant d'une panuvéite sarcoïdique [100]. À partir d'une étude rétrospective monocentrique incluant 50 patients atteints de sarcoïdose, Baughman a montré une réponse chez deux tiers des patients après six mois de traitement [101]. Ce même auteur, à partir de la plus grande série de sarcoïdose oculaire incluant 465 patients, a rapporté que le MTX était à la fois efficace (77 % des 365 patients traités toujours sous MTX à la fin du suivi alors que seulement 7 % avaient interrompu ce traitement pour inefficacité) et bien toléré (3,8 % d'arrêt pour toxicité) [102].

Dans la même série, l'AZA avait une efficacité proche mais était moins bien tolérée [102] : parmi les 68 patients traités, 46 (67,7 %) étaient toujours sous AZA à la fin du suivi tandis que 13 (19,1 %) l'avaient arrêté pour toxicité. La toxicité hématologique pourrait être réduite par la détermination du polymorphisme de la thiopurine S-méthyltransférase avant de débiter le traitement.

Les données concernant l'utilisation du MMF pour les uvéites sarcoïdiques sont réduites. Bhat et al. ont rapporté son utilisation en monothérapie dans une série rétrospective de sept

patients (14 yeux). La meilleure acuité visuelle corrigée exprimée en logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) s'est améliorée pour les 14 yeux, avec une bonne tolérance de la molécule [103]. Plus récemment, Leclercq et al. ont comparé l'efficacité de plusieurs immunosuppresseurs pour le traitement des uvéites sarcoïdiques affectant le segment postérieur à partir d'une étude bicentrique incluant 67 patients [104]. La comparaison des traitements de première ligne a montré une supériorité du MTX vis à vis du MMF, en termes de risques de rechute et d'effets indésirables.

Les données concernant la ciclosporine sont encore plus restreintes. Néanmoins, elle est le seul immunosuppresseur disponible au Japon [105] et à avoir, en France, l'AMM, pour le traitement en 2^e intention des uvéites intermédiaires et postérieures. Baughman et al. ont montré l'efficacité du léflunomide seul chez des patients intolérants au méthotrexate ($n = 17$), ou en association avec cette molécule ($n = 15$), chez des patients porteurs d'une sarcoïdose pulmonaire et/ou oculaire : 16 patients ont eu une réponse complète et 9 (28 %) une réponse partielle [106].

Nous avons utilisé l'hydroxychloroquine (HCQ) pour le traitement d'uvéite sarcoïdique en dépit de la toxicité oculaire potentielle des antipaludéens de synthèse. Dans une série rétrospective de 27 patients, l'HCQ a permis une diminution significative de la corticothérapie systémique et du nombre de poussées [107]. Le traitement a été arrêté chez 12 patients, en raison d'une inefficacité (8 patients [29,6 %]) ou d'une toxicité (3 patients [11 %] incluant un cas de maculopathie toxique).

10. Traitement anti-TNF- α

Soixante-quatorze pour cents du panel d'experts qui ont participé aux recommandations thérapeutiques proposés par l'IWOS utilisent un biologique en 3^eme ligne, en particulier l'adalimumab [75].

L'adalimumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des uvéites non infectieuses chez l'adulte et chez l'enfant de moins de 2 ans [97] et a obtenu en France l'AMM, comme traitement de seconde intention des uvéites intermédiaires, postérieures et panuvéites chez l'adulte, et des uvéites antérieures chroniques, chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adolescent. Cette autorisation a été obtenue, sur la base de trois essais internationaux contrôlés contre placebo, incluant, en partie, des patients atteints de sarcoïdose, sans qu'il n'ait été réalisé d'analyse en sous-groupe selon l'étiologie de l'uvéite [108-110]. Ces études ont montré une réduction significative du risque d'échec thérapeutique, défini par une réapparition de l'inflammation oculaire, chez les patients traités par adalimumab. Il est à noter que l'adalimumab n'était pas plus efficace dans le sous-groupe des patients recevant de façon concomitante un immunosuppresseur [108]. À partir d'une étude rétrospective de 160 uvéites réfractaires à au moins une ligne d'immunosuppresseur, Vallet et al. n'ont pas montré de différence significative entre l'adalimumab et l'infliximab aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance [111]. A contrario, toujours à partir d'une étude rétrospective provenant du même groupe, l'infliximab paraît plus efficace que l'adalimumab pour le traitement des uvéites menaçant la fonction visuelle, en particulier, en cas de maladie de Behçet [112]. L'etanercept, évalué dans le cadre d'une étude randomisée incluant 25 patients, s'est révélé inefficace pour le traitement de la sarcoïdose oculaire [113] ; cette molécule n'a également pas d'intérêt pour le traitement de la sarcoïdose pulmonaire. Les données d'efficacité du golimumab et du certolizumab pegol sont rares dans le champ des uvéites ; cependant, ces molécules peuvent constituer une option thérapeutique, après échec des autres anti-TNF- α [114,115].

Nous avons rapporté 67 % de réponse aux anti-TNF- α , parmi 17 patients présentant une uvéite sarcoïdique réfractaire à au

moins un immunosuppresseur [116]. Erckens et al. ont montré une amélioration de l'inflammation chez 85 % des patients présentant une uvéite sarcoïdique postérieure non répondeurs à un traitement par prednisone et MTX [117]. À 12 mois, aucune récurrence n'était observée chez les patients initialement répondeurs et dont le profil de tolérance était bon. A contrario, nous avons observé des effets secondaires sévères, principalement infectieux, conduisant à l'arrêt de l'anti-TNF- α pour 33 % de nos patients ainsi que des récurrences chez 5 des 7 patients qui avaient arrêté le traitement [116].

Dans notre centre tertiaire, le recours à l'adalimumab ou à l'infliximab, pour les uvéites sarcoïdiques réfractaires, définies par un échec de la corticothérapie systémique et au moins un immunosuppresseur, ou pour une intolérance à ces traitements est rare : 14/299 patients (4,7 %) [27], comparable au 5,4 % rapporté par Baughman et al. dans la série de 465 sarcoïdoses oculaires [118]. La résistance initiale aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs conventionnels doit faire éliminer une inobservance thérapeutique, une granulomatose d'origine infectieuse ou un lymphome avant d'initier un traitement par anti-TNF- α [119,120]. Les échecs secondaires sont évocateurs également d'une inobservance ou d'une immunisation contre les anticorps monoclonaux [121].

11. Autres biothérapies

Ces traitements peuvent être utilisés pour le traitement des uvéites réfractaires après échec des anti-TNF- α [122,123].

L'utilisation du rituximab, anticorps chimérique monoclonal ciblant les cellules CD20+ est supportée par des observations isolées montrant une réponse clinique pour deux patients [124,125].

Le tocilizumab (TCZ), un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 a démontré une amélioration de l'acuité visuelle et une réduction de l'épaisseur fovéale dans les uvéites non antérieures dans le cadre de l'étude randomisée ouverte STOP [126]. Cette molécule apparaît particulièrement efficace pour le traitement de l'œdème maculaire [127]. L'étude rétrospective BIOVASC qui comprenait 29 cas de sarcoïdose parmi les 149 uvéites incluses, a montré récemment une efficacité supérieure du TCZ en comparaison aux anti-TNF- α pour le traitement de l'œdème maculaire réfractaire, en termes de réponse inflammatoire sans qu'il n'existe de différence pour les rechutes et l'épargne cortisonique [123].

En 2016, Silpa-Archa et al. ont rapporté l'efficacité du TCZ pour le traitement de pathologies inflammatoires oculaires réfractaires, à partir d'une série de 17 patients, incluant dix cas d'uvéites. Parmi ces patients, un cas d'uvéite sarcoïdique multirésistance (MTX et infliximab) a répondu au traitement, ceci en l'absence d'effet secondaire [128].

Plusieurs auteurs ont montré l'efficacité du tofacitinib ou du ruxolitinib, des inhibiteurs de Janus kinase (JAK) pour des cas de sarcoïdose pulmonaire et cutanée réfractaires aux traitements conventionnels [129]. Nous avons rapporté une observation de panuvéite sarcoïdique paradoxale induite par l'adalimumab dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde. Tandis que l'uvéite et le rhumatisme inflammatoire demeuraient actifs à l'arrêt de l'anti-TNF- α , l'inflammation oculaire et les adénopathies médiastino-hilaires ont disparu sous tofacitinib [130]. L'efficacité et la tolérance du tofacitinib dans les uvéites non infectieuses sont actuellement évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2 (NCT03580343) Fig. 2.

À partir des recommandations de l'IWOS, nous proposons un algorithme pour le traitement des uvéites sarcoïdiques. Notre proposition diffère par la prise en compte des préconisations du plan national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les uvéites chroniques non infectieuses, paru en 2020 [131], et des recommandations des experts français :

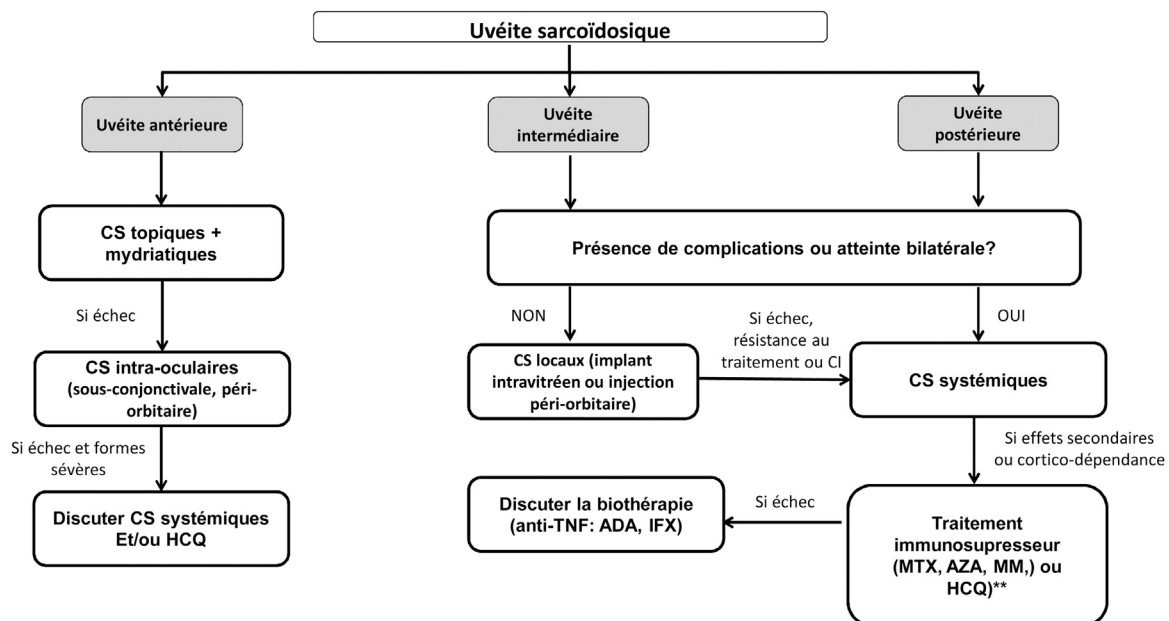


Fig. 2. Algorithme de prise en charge de l'uvéite sarcoïdique. * : œdème maculaire, nodules/granulomes de la papille optique, périphlébites nodulaires ou segmentaires, lésions chorioretiniennes périphériques actives, nodules choroïdiens, ** : À discuter d'emblée si formes sévères ou terrain à risque d'effets secondaires de la corticothérapie systémique. ADA : adalimumab ; AZA : azathioprine ; CI : contre-indications ; CS : corticostéroïdes ; HCQ : hydroxychloroquine ; IFX : infliximab ; MMF : mycophenolate mofétil ; MTX : méthotrexate ; TNF : tumor necrosis factor.

- le méthotrexate est considéré comme l'immunosuppresseur de référence, en cas de corticodépendance à dose élevée et d'effets secondaires invalidants de la corticothérapie ;
- le traitement local est positionné, en première intention, pour les uvéites unilatérales touchant le segment postérieur.

De plus, nous ajoutons, sur la base de notre expérience, l'hydroxychloroquine à la liste des traitements d'épargne cortisonique, préférentiellement chez les patients à risque d'effets secondaires des immunosuppresseurs. Un traitement d'épargne cortisonique d'emblée peut également être proposé dans les formes les plus sévères (vasculature occlusive, œdème maculaire bilatéral) ou de population à risque d'effets secondaires de la corticothérapie (ex. : diabète compliqué mal équilibré, dépression ou psychose sévère, ostéoporose fracturaire, maladie athéromateuse). D'autres auteurs partagent cette opinion sans que ne soient précisées les caractéristiques de l'uvéite définissant sa sévérité [132]. Des effets secondaires majeurs de la corticothérapie plaident pour l'utilisation d'un anti-TNF- α d'emblée en raison leur rapidité d'action.

12. Conclusion

Les uvéites sont la plus fréquente des atteintes ophtalmologiques observées au cours de la sarcoïdose rendant donc nécessaire la connaissance de sa sémiologie ophtalmologique par les internistes. Une collaboration étroite entre ophtalmologiste et interniste est nécessaire à la fois pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Les récentes recommandations de l'IWOS détaillées dans cet article, proposent une prise en charge des uvéites sarcoïdiques en pratique, à partir d'un consensus d'experts. Les corticostéroïdes (locaux ou systémiques) sont la pierre angulaire du traitement, mais jusqu'à 30 % des patients reçoivent un traitement de seconde ligne par immunosuppresseurs. Les biothérapies, peuvent être utilisées après échec du méthotrexate qui est le traitement de référence en seconde ligne. D'autres biothérapies (anti-IL-6R, JAK inhibitor) actuellement évalués pourraient prochainement enrichir l'arsenal thérapeutique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sève P, Jamilloux Y, Tilikete C, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, El Jammal T. Ocular sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:673–88, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710536>.
- [2] Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailovic-Vucinic V, Rottoli P, Grubanic A, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018;51:1700991, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00991-2017>.
- [3] Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–9, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.104046>.
- [4] Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:840–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.001>.
- [5] Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:669–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.009>.
- [6] Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:110–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.84.1.110>.
- [7] Koczman JJ, Rouleau J, Gaunt M, Kardon RH, Wall M, Lee AG. Neuro-ophthalmic sarcoidosis: the University of Iowa experience. *Semin Ophthalmol* 2008;23:157–68, <http://dx.doi.org/10.1080/08820530802007382>.
- [8] Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B, Sullivan TJ, McNab A, Davis G, et al. Orbital and adnexal sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1657–62, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.125.12.1657>.
- [9] Braswell RA, Kline LB. Neuro-ophthalmologic manifestations of sarcoidosis. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47:67–77, <http://dx.doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181571d65> [ix].
- [10] Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Chaperon C, LeHoang P. Ocular sarcoidosis. *Presse Med* 2012;41:e349–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.004>.
- [11] Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2021;228:220–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.047>.
- [12] Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1418–22, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313356>.
- [13] Ungprasert P, Tooley AA, Crowson CS, Matteson EL, Smith WM. Clinical characteristics of ocular sarcoidosis: a population-based study 1976–2013. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27:389–95, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2017.1386791>.
- [14] Evans M, Sharma O, LaBree L, Smith R, Rao NA. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology* 2007;114:325–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optha.2006.05.074>.

- [15] Coulon C, Kodjikian L, Rochepeau C, Perard L, Jardel S, Burillon C, et al. Ethnicity and association with ocular, systemic manifestations and prognosis in 194 patients with sarcoid uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2495–503, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-019-04415-x>.
- [16] Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Touanakaki O, Braittikou I, Kalogeropoulos C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26:2–16, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>.
- [17] Grumet P, Kerever S, Gilbert T, Kodjikian L, Gerfaud-Valentin M, De Parisot A, et al. Clinical and etiologic characteristics of de novo uveitis in patients aged 60 years and above: experience of a French tertiary center. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(9):1971–9.
- [18] Luca C, Raffaella A, Sylvia M, Valentin M, Fabiana V, Marco C, et al. Changes in patterns of uveitis at a tertiary referral center in Northern Italy: analysis of 990 consecutive cases. *Int Ophthalmol* 2018;38:133–42.
- [19] Hermann L, Falcão-Reis F, Figueira L. Epidemiology of uveitis in a tertiary care centre in Portugal. *Semin Ophthalmol* 2021;36:51–7, <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2021.1885721>.
- [20] Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol* 2015;9:889–901, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHT.S80972>.
- [21] Bertrand P-J, Jamilloux Y, Ecochard R, Richard-Colmant G, Gefaud Valentin M, Guillaud M, et al. Uveitis: autoimmunity... and beyond. *Autoimmun Rev* 2019;18:102351, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102351>.
- [22] Bro T, Tallstedt L. Epidemiology of uveitis in a region of southern Sweden. *Acta Ophthalmol* 2020;98:32–5, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.14130>.
- [23] Tana C. FDG-PET imaging in sarcoidosis. *Curr Med Imaging Rev* 2019;15(1):2–3.
- [24] Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, Hodgson L, Brennan J, Stawell R, et al. Sarcoidosis-related uveitis: clinical presentation, disease course, and rates of systemic disease progression after uveitis diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2019;198:30–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.013>.
- [25] Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol* 2017;101:856–61, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309767>.
- [26] Niederer RL, Ma SP, Wilsher ML, Ali NQ, Sims JL, Tomkins-Netzer O, et al. Systemic associations of sarcoid uveitis: correlation with uveitis phenotype and ethnicity. *Am J Ophthalmol* 2021;229:169–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.003>.
- [27] Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989;72:287–96, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00153496>.
- [28] Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, et al. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1372–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306353>.
- [29] Fermon C, El-Jammal T, Kodjikian L, Burillon C, Hot A, Pérard L, et al. Identification of multidimensional phenotypes using cluster analysis in sarcoid uveitis patients. *Am J Ophthalmol* 2022;242:107–15.
- [30] Bienvenu FH, Tiffet T, Maucourt-Boulch D, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, Perard L, et al. Factors associated with ocular and extraocular recovery in 143 patients with sarcoid uveitis. *J Clin Med* 2020;9(12):E3894.
- [31] Richard M, Jamilloux Y, Courand P-Y, Perard L, Durel CA, Hot A, et al. Cardiac sarcoidosis is uncommon in patients with isolated sarcoid uveitis: outcome of 294 cases. *J Clin Med* 2021;10:2146, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10102146>.
- [32] Birnbaum AD, French DD, Mirsaedi M, Wehrli S. Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality. *Ophthalmology* 2015;122:934–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.003>.
- [33] Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–9, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>.
- [34] Garneret E, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, Trad S, Sève P. Prevalence of positive QuantiFERON-TB test among sarcoid uveitis patients and its clinical implications in a country non endemic for tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;7:1–9.
- [35] Babu K, Shukla SB, Philips M. High resolution chest computerized tomography in the diagnosis of ocular sarcoidosis in a high TB endemic population. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(2):253–8.
- [36] Sahin O, Ziaei A, Karaismailoglu E, Taheri N. The serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in patients with ocular involvement of autoimmune and infectious diseases. *BMC Ophthalmol* 2016;16:19.
- [37] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of 18FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006;47(10):15716.
- [38] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
- [39] Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells* 2021;10(4):766.
- [40] Bradley D, Baughman RP, Raymond L. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:543–8, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36518>.
- [41] Ness T, Boehringer D, Heinzelmann S. Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:81, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0638-9>.
- [42] Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: the first 3000 patients—epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:118–26, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2013.855799>.
- [43] Heiligenhaus A, Wefelmeyer D, Wefelmeyer E, Resell M, Schrenk M. The eye as a common site for the early clinical manifestation of sarcoidosis. *Ophthalmic Res* 2011;46:9–12, <http://dx.doi.org/10.1159/000321947>.
- [44] Miserocchi E, Modorati G, Di Matteo F, Galli L, Rama P, Bandello F. Visual outcome in ocular sarcoidosis: retrospective evaluation of risk factors. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:802–10, <http://dx.doi.org/10.5301/EJO.2011.6417>.
- [45] Zaidi AA, Ying G-S, Daniel E, Gangaputra S, Rosenbaum JT, Suhler EB, et al. Hypopyon in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:366–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.025>.
- [46] Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:432–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-012-0158-z>.
- [47] Spalton DJ, Sanders MD. Fundus changes in histologically confirmed sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1981;65:348–58, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.65.5.348>.
- [48] Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klinworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978;86:648–55, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90184-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(78)90184-8).
- [49] Lezrek O, El Kaddoumi M, Cherkaoui O. “Candle Wax Dripping” lesions in sarcoidosis. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:e171845, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1845>.
- [50] Lin M, Anesi SD, Chang PY, Eggenchwiler L, Manhapra A, Walsh M, et al. Clinical features, visual outcome, and poor prognostic factors in occlusive retinal vasculitis. *Can J Ophthalmol* 2022;57:207–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2021.03.001>.
- [51] Fajnkuchen F, Badelon I, Battesti JP. [Retinal vascularization in sarcoidosis]. *Presse Med* 2000;29:1801–6.
- [52] Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev* 2017;16:1254–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.010>.
- [53] Sève P, Kodjikian L, Jamilloux Y. [Ocular sarcoidosis: What the internist should know?]. *Rev Med Interne* 2018;39:728–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.09.007>.
- [54] Groen F, Rothova A. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:514–22, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1602382>.
- [55] Paovic J, Paovic P, Sredovic V, Jovanovic S. Clinical manifestations, complications and treatment of ocular sarcoidosis: correlation between visual efficiency and macular edema as seen on optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol* 2016;14:1–8, <http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2016.1206576>.
- [56] Lobo A, Barton K, Minassian D, Du bois RM, Lightman S. Visual loss in sarcoid-related uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:310–6, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-9071.2003.00666.x>.
- [57] Stavrou P, Linton S, Young DW. Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye* 1997;11:365–70, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.1997.77>.
- [58] Suzuki K, Ishihara M, Namba K, Ohno S, Goto H, Takase H, et al. Clinical features of ocular sarcoidosis: severe, refractory, and prolonged inflammation. *Jpn J Ophthalmol* 2022;66(5):447–54.
- [59] Heindle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:383–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.035>.
- [60] Chung Y-M, Lin Y-C, Huang D-F, Hwang DK, Ho DM. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *J Chin Med Assoc* 2006;69:472–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70311-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70311-9).
- [61] Spaide RF, Ward DL. Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 1990;74:469–71, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.74.8.469>.
- [62] Crick R, Hoyle C, Mather G. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *Br Med J* 1955;2:1180–1, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4949.1180>.
- [63] James DG. Ocular sarcoidosis. *Am J Med* 1959;26:331–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90242-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(59)90242-6).
- [64] Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:160–9, <http://dx.doi.org/10.1080/09273940902818861>.
- [65] Acharya NR, Browne EN, Rao N, Mochizuki M. Distinguishing features of ocular sarcoidosis in an international cohort of uveitis patients. *Ophthalmology* 2018;125:119–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.006>.
- [66] Handa-Miyauchi M, Takase H, Tanaka M. A validation study of the revised diagnostic criteria from the international workshop on ocular sarcoidosis at a single institute in Japan. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;29:1501–6, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1758159>.
- [67] Rahman S, Irfan M, Siddiqui MAR. Role of interferon gamma release assay in the diagnosis and management of Mycobacterium tuberculosis-associated uveitis: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2021;6:e000663, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000663>.
- [68] Amara A, Ben Salah E, Guihot A. [Observational study of QuantiFERON® management for ocular tuberculosis diagnosis: analysis of 244 consecutive tests]. *Rev Med Interne* 2021;42:162–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2020.09.005>.
- [69] Fakin A, Terčelj M, Vidović Valentiničič N. Frequency of IWOS suggestive ocular signs in slovenian uveitis patients with confirmed pulmonary sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(6):660–4.

- [70] Lee J, Zaguia F, Minkus C, Koreishi A, Birnbaum A, Goldstein D. The role of screening for asymptomatic ocular inflammation in sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;22:1–4, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2021.1976216>.
- [71] Niederer RL, Al-Janabi A, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Serum angiotensin-converting enzyme has a high negative predictive value in the investigation for systemic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 2018;194:82–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.010>.
- [72] Grumet P, Kodjikian L, de Parisot A, Errera MH, Sedira N, Heron E, et al. Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). *Autoimmun Rev* 2018;17:331–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.018>.
- [73] Birnbaum AD, Oh FS, Chakrabarti A. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:409–13, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.52>.
- [74] Suzuki K, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Ito T, Hase K, et al. Validation of systemic parameters for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65:191–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-020-00793-6>.
- [75] Takase H, Acharya NR, Babu K. Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1515–9, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317354> [bjophthalmol-2020-317354].
- [76] Jones NP, Tsierkezou L, Patton N. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1393–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307455>.
- [77] Groen-Hakan F, Eurelings L, Rothova A, Van Liar J. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with a first episode of uveitis. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1296–300, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313212>.
- [78] Cotte P, Pradat P, Kodjikian L, Jammilloux Y, Seve P. Diagnostic value of lymphopenia and elevated serum ACE in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1399–404.
- [79] Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;18:515–21, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.01.99104501>.
- [80] Hadjadj J, Dechartres A, Chapron T. Relevance of diagnostic investigations in patients with uveitis: retrospective cohort study on 300 patients. *Autoimmun Rev* 2017;16:504–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.006>.
- [81] Maruyama K, Inaba T, Tamada T. Vitreous lavage fluid and bronchoalveolar lavage fluid have equal diagnostic value in sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5531, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000005531>.
- [82] Kojima K, Maruyama K, Inaba T, Negate K, Yasuhara T, Yoneda K, et al. The CD4/CD8 ratio in vitreous fluid is of high diagnostic value in sarcoidosis. *Ophthalmology* 2012;119:2386–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.033>.
- [83] Chauvelot P, Skanjeti A, Jamilloux Y, De Parisot A, Broussaille C, Denis P, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useful for the diagnosis of intraocular sarcoidosis in patients with a normal CT scan. *Br J Ophthalmol* 2019;103:1650–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313133>.
- [84] Blaise P, Fardeau C, Chapelon C, Bodaghi B, Le Hoang P. Minor salivary gland biopsy in diagnosing ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1731–4, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300129>.
- [85] Bernard C, Kodjikian L, Bancel B. Ocular sarcoidosis: when should labial salivary gland biopsy be performed? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:855–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-012-2178-2>.
- [86] Delcey V, Morgand M, Lopes A, Mouly S, Jarrin I, Sellier P, et al. [Prevalence of granulomatous lesions in minor salivary gland biopsy in a case series of 65 patients with tuberculosis]. *Rev Med Interne* 2016;37(2):80–3.
- [87] Baughman RP, Valeyre D, Korsten P. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;2004079, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
- [88] Carbonnière C, Couret C, Blériot A. [Treatment of macular edema: comparison of efficacy and tolerability of subconjunctival triamcinolone injections, subtenon's triamcinolone injections and intravitreal dexamethasone implant]. *J Fr Ophtalmol* 2017;40:177–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.013>.
- [89] Blieriot A, Couret C, Le Meur G. Efficacité et tolérance des injections sous-conjonctivales de triamcinolone dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques : étude rétrospective sur trente et un cas. *J Fr Ophtalmol* 2014;37:599–604, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2014.04.010>.
- [90] Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson M, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545–53, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.339>.
- [91] Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.003> [1136-1145.e5].
- [92] Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Bar A. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1649–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.003>.
- [93] Breitbach M, Rack D, Dietzel M. [Efficacy of a dexamethasone implant for the treatment of refractory cystoid macular oedema in non-infectious uveitis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016;233:601–5, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102058>.
- [94] Khurana RN, Porco TC. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for persistent uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2015;35:1640–6, <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000515>.
- [95] Habot-Wilner Z, Sorkin N, Goldenberg D, Lowenstein A, Goldstein M. Long-term outcome of an intravitreal dexamethasone implant for the treatment of noninfectious uveitic macular edema. *Ophthalmologica* 2014;232:77–82, <http://dx.doi.org/10.1159/000362178>.
- [96] Kim M, Kim SA, Park W, Kim RY, Park YH. Intravitreal dexamethasone implant for treatment of sarcoidosis-related uveitis. *Adv Ther* 2019;36:2137–46, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-00989-4>.
- [97] Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhaby HA. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology* 2018;125:757–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.017>.
- [98] Charkoudian LD, Ying G, Pujari SS, Gangaputra S, Thorne JE, Foster CS, et al. High-dose intravenous corticosteroids for ocular inflammatory diseases. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20:91–9, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2011.646382>.
- [99] Edelsten C, Pearson A, Joyne E. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye (Lond)* 1999;13(Pt 6):748–53, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.1999.221>.
- [100] Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90011-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90011-8).
- [101] Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742–6, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.54.8.742>.
- [102] Baughman RP, Lower EE, Ingledue R, Kaufman AH. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:26–33.
- [103] Bhat P, Cervantes-Castañeda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:185–90, <http://dx.doi.org/10.1080/09273940902862992>.
- [104] Leclercq M, Sève P, Biard L. Effet bénéfique du traitement immunosuppresseur dans les uvéites non-antérieures de la sarcoïdose. *Rev Med Interne* 2022;43(Hors Série):A97.
- [105] Maruyama K. Current standardized therapeutic approach for uveitis in Japan. *Immunol Med* 2019;42:124–34, <http://dx.doi.org/10.1080/25785826.2019.1678961>.
- [106] Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11083-004-5178-y>.
- [107] Bert A, El Jammal T, Kodjikian L, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Sève P. L'hydroxychloroquine : un traitement d'épargne cortisonique dans l'uvéite sarcoïdienne. *Rev Med Interne*. 81^e Congrès de Médecine Interne. Bordeaux; 2021.
- [108] Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932–43, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509852>.
- [109] Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3).
- [110] Suhler EB, Adán A, Brézín AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology* 2018;125:1075–87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.039>.
- [111] Vallet H, Seve P, Biard L. Infliximab versus adalimumab in the treatment of refractory inflammatory uveitis: a multicenter study from the french uveitis network. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1522–30, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39667>.
- [112] Maalouf G, Andriillon A, Leclercq M, Sève P, Bielefeld P, Gueudry J, et al. Lower relapses rate with infliximab versus adalimumab in sight-threatening uveitis: a multicenter study of 330 patients. *Am J Ophthalmol* 2022;238:173–80.
- [113] Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128(2):1047–62.
- [114] Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, et al. Certolizumab Pegol, a new anti-TNF- α in the armamentarium against ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24:167–72.
- [115] Tosi GM, Sota J, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:680–3.
- [116] Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Perard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: a multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:288–94.
- [117] Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:713–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-011-1844-0>.
- [118] Baughman RP, Lower EE, Ingledue R, Kaufman AH. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29(1):26–33.
- [119] Wartique L, Jamilloux Y, De Parisot D, Bernecourt A, et al. Development of vitreoretinal lymphoma in a patient with

- sarcoid uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:647–50, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2019.1605452>.
- [120] Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine* 2015;82(5):308–14.
- [121] Sejournet L, Kerever S, Mathis T, Kodjikian L, Jamilloux Y, Seve P. Therapeutic drug monitoring guides the management of patients with chronic non-infectious uveitis treated with adalimumab: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2022;106:1380–6.
- [122] El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Seve P. Refractory sarcoidosis: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:323–45, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S192922>.
- [123] Leclercq M, Desbois A-C, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, et al. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med* 2020;9:E3599, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9113599>.
- [124] Beccastrini E, Vannozzi L, Bacherini D, Squatrito D, Emmi L. Successful treatment of ocular sarcoidosis with rituximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:244–66, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2012.762982>.
- [125] Lower EE, Baughman RP, Kaufman AH. Rituximab for refractory granulomatous eye disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1613–8, <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S35521>.
- [126] Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, et al. Primary (month-6) outcomes of the stop-uveitis study: evaluating the safety, tolerability, and efficacy of tocilizumab in patients with noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2017;183:71–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.019>.
- [127] Deuter CME, Zierhut M, Igney-Oertel A, Xenitidis T, Feidt A, Sobolewska B, et al. Tocilizumab in uveitic macular edema refractory to previous immunomodulatory treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:215–20, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2015.1099680>.
- [128] Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e400–6, <http://dx.doi.org/10.1111/aos.13015>.
- [129] Friedman MA, Le B, Stevens J, Desmarais J, Seifer D, Ogle K, et al. Tofacitinib as a steroid-sparing therapy in pulmonary sarcoidosis, an open-label prospective proof-of-concept study. *Lung* 2021;199:147–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-021-00436-8>.
- [130] Sejournet L, Kodjikian L, Grange L, Grumet P, Jamilloux Y, Seve P. Resolution of ocular and mediastinal sarcoidosis after Janus kinase inhibitor therapy for concomitant rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:225–56.
- [131] Quartier-dit-mairie P, Saadoun D, Belot A. Protocole national de diagnostic et de soins sur les uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte. PND5; 2020.
- [132] Vorselaars ADM, Culver DA. Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28(5):461–7.