

Œil et sarcoïdose

Séminaire national de formation des DES de Médecine Interne

30 Janvier 2025

Pr Pascal SEVE

Service de Médecine Interne – Hôpital de la Croix-Rousse
Lyon, France



Université Claude Bernard



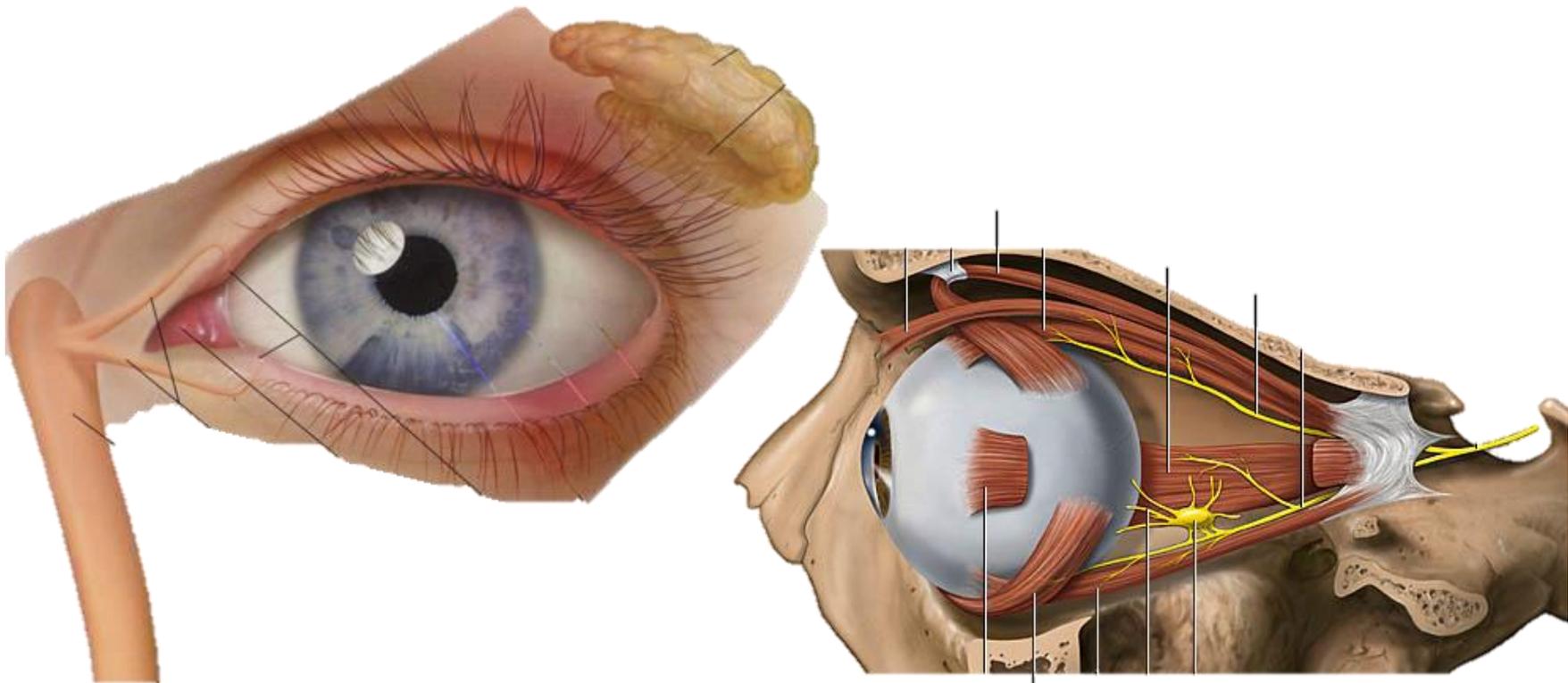
Lyon 1



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 |



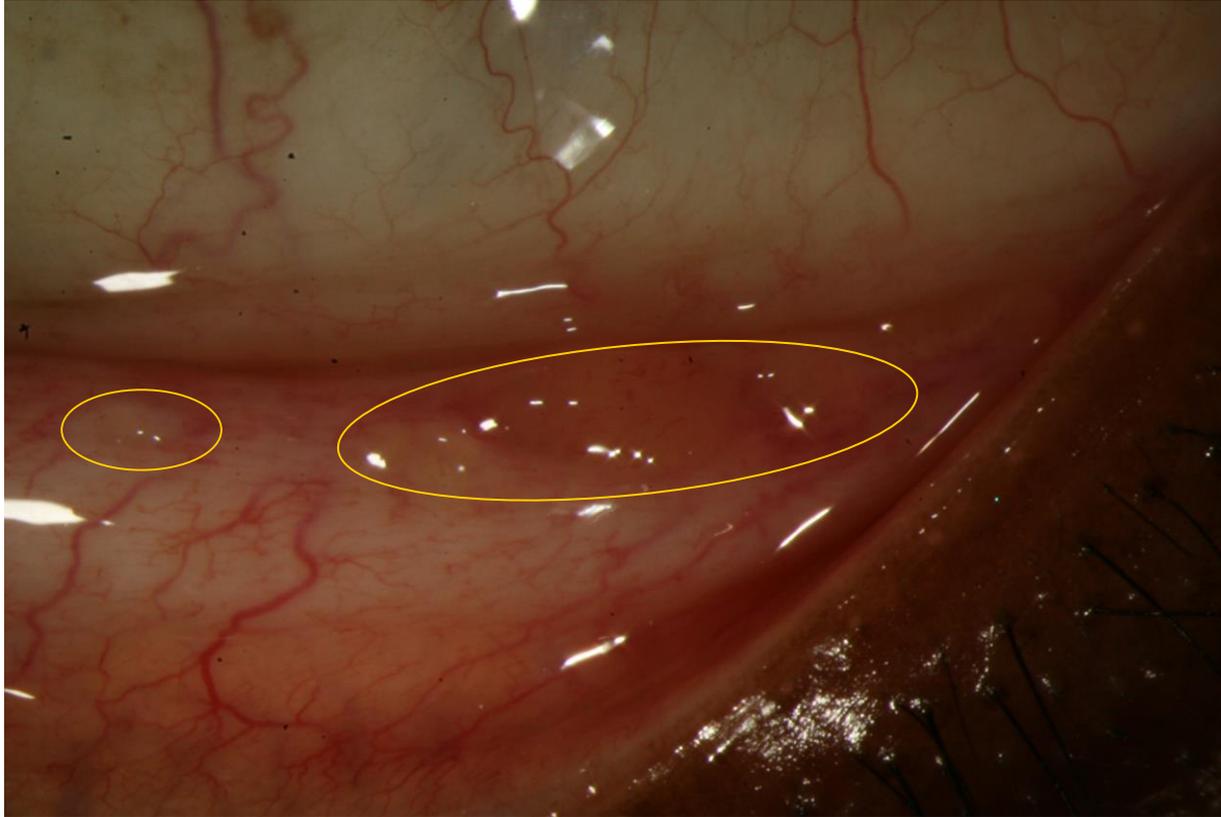
2^{ème} organe extra-pulmonaire



Atteintes hors uvéites/ Neuropathies optiques

- Glandes lacrymales (15-31%)
 - Kératoconjonctivite sèche
 - Dacryoadénite : infiltration granulomateuse +/- Douleur
 - Biopsie
- Conjonctivite (6-40%)
 - Conjonctivite
 - Nodules jaunâtres
 - Culs sacs inférieurs
 - Biopsie
- Kératite interstitielle (rare)
- Sclérite, épisclérite (<3%)
 - Inflammation diffuse, plaque ou nodule (biopsie)
- Orbite
 - Femme de + 50 ans, noire
 - Unilatérale
 - Exophtalmie, ophtalmoplégie
- Autres atteintes neuro-ophtalmologiques*
 - Chiasma, voies optiques rétro-chiamatiques (5%)
 - Nerfs oculomoteurs (20%)
 - Horner (5%)









Neuropathies optiques

- 70% des atteintes neuro-ophtalmologiques
- $\approx 1/1000$ sarcoïdoses
- Femmes, afro-américaines
- Mécanismes :
 - inflammation du nerf lui-même
 - infiltration ou compression par une masse adjacente (apex ou chiasma)
 - ischémie rétinienne ou inflammation choroïdienne
 - glaucome
 - granulome papillaire
 - diffusion de l'inflammation méningée dans la gaine du nerf optique
 - hydrocéphalie
- Révélatrice : 65 à 71%
- 2 formes cliniques : inflammatoire ou lentement progressive (17%)



Neuropathies optiques

- Unilatérale (69%)
- Uvéite associée : 36 à 42%
- Douleurs oculaires (27%)
- Scotome central et paracentral
- Fond d'œil :
 - Paleur (55%) ou oedème papillaire (26%), granulome (10%) vs. normal (15%)
- IRM : anomalie des NO (70%)
- Traitement : Corticothérapie systémique (bolus+)
- Immunosuppresseur ?
- Rechute : 25%
- Anti-TNFa : case-reports



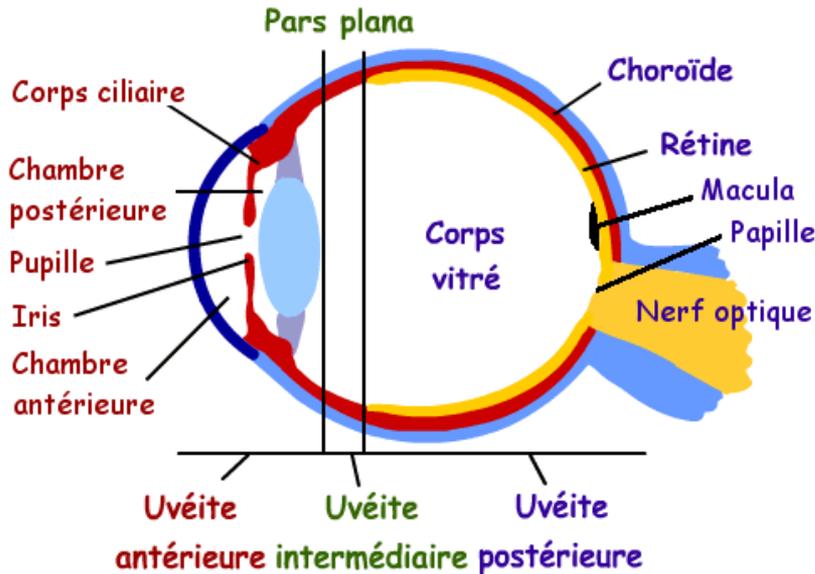
Uvéites sarcoïdiques

- 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**
 - ▶ **Aigüe** : 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,
 - hypertension 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**

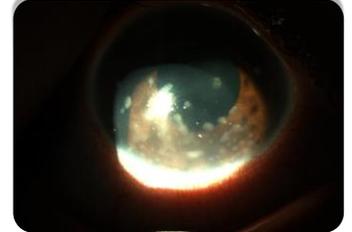
Machine learning

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères | 1. Syndrome uvéitique compatible, avec soit : | 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 |
| | <u>Et</u> 2. Preuve de sarcoïdose, soit : | 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 : | a. Infection par <i>M. tuberculosis</i> confirmée histologiquement ou microbiologiquement, b. Test IGRA positif, c. Test cutané à la tuberculine positif |



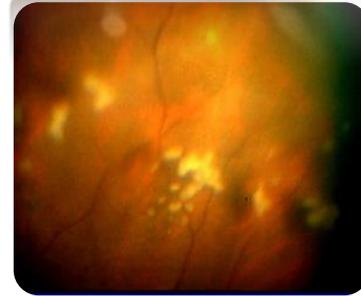
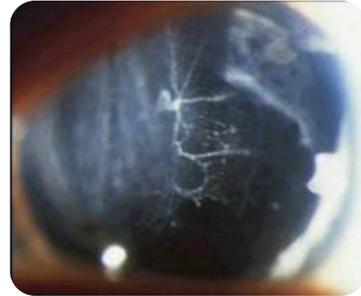
Uvéite antérieure

- 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 »



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

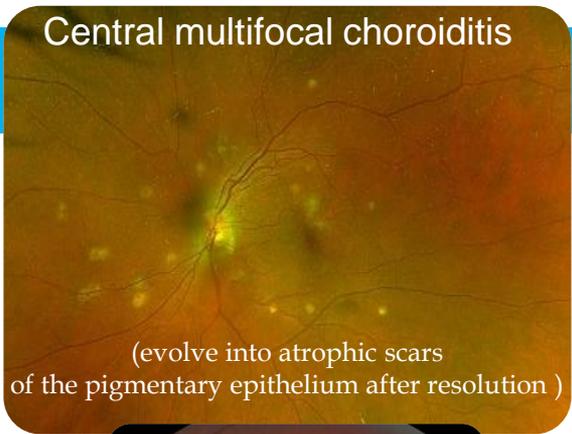




Uvéite postérieure

- Atteinte « classique » mais rare (10 à 30%)
- **Choroïdite multifocale (CMF)** : granulomes choroïdiens, jaunes, multiples, bilatéraux centrale et/ou périphérique, évoluant vers des taches atrophiques
- **Granulome choroïdien**: 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



Deux (Trois) phénotypes

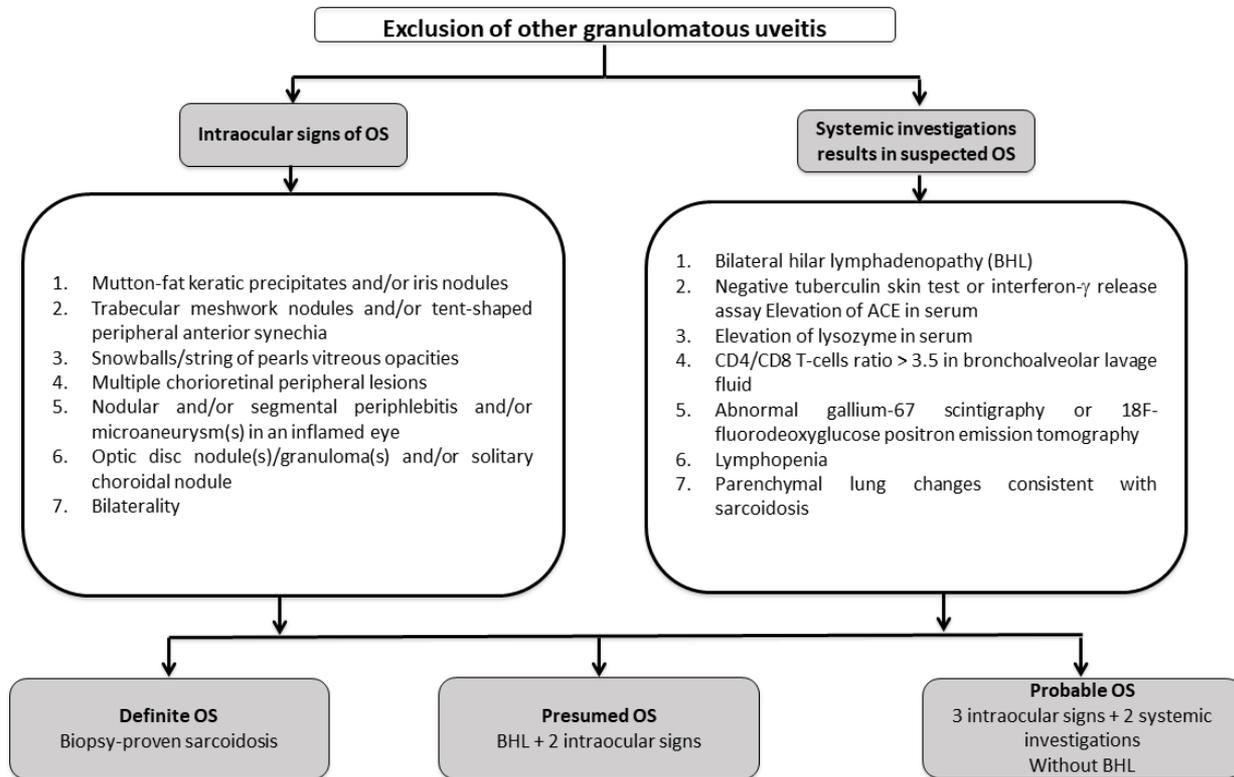
| | 1 ^{er} (30%) | 2 ^{ème} (40%) | 3 ^{ème} (30%) |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| Age | 25-40 ans | 50 ans et plus | 50 ans |
| Sex/ratio | ≈ 1 | 80% F | 70% F |
| Ethnie | Multiethnique | Caucasien | Caucasien |
| 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.



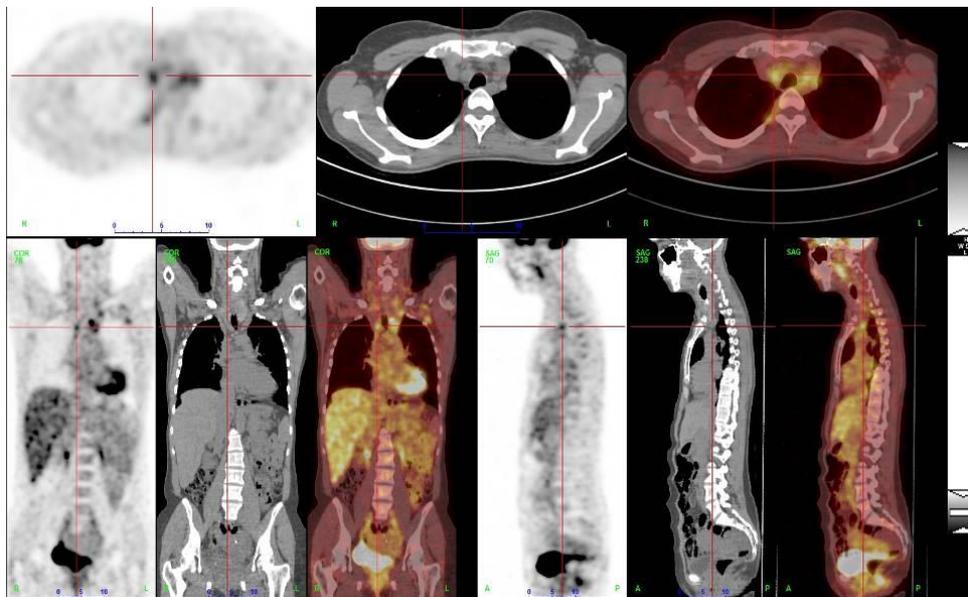


Critères IWOS (International Workshop On Sarcoidosis)





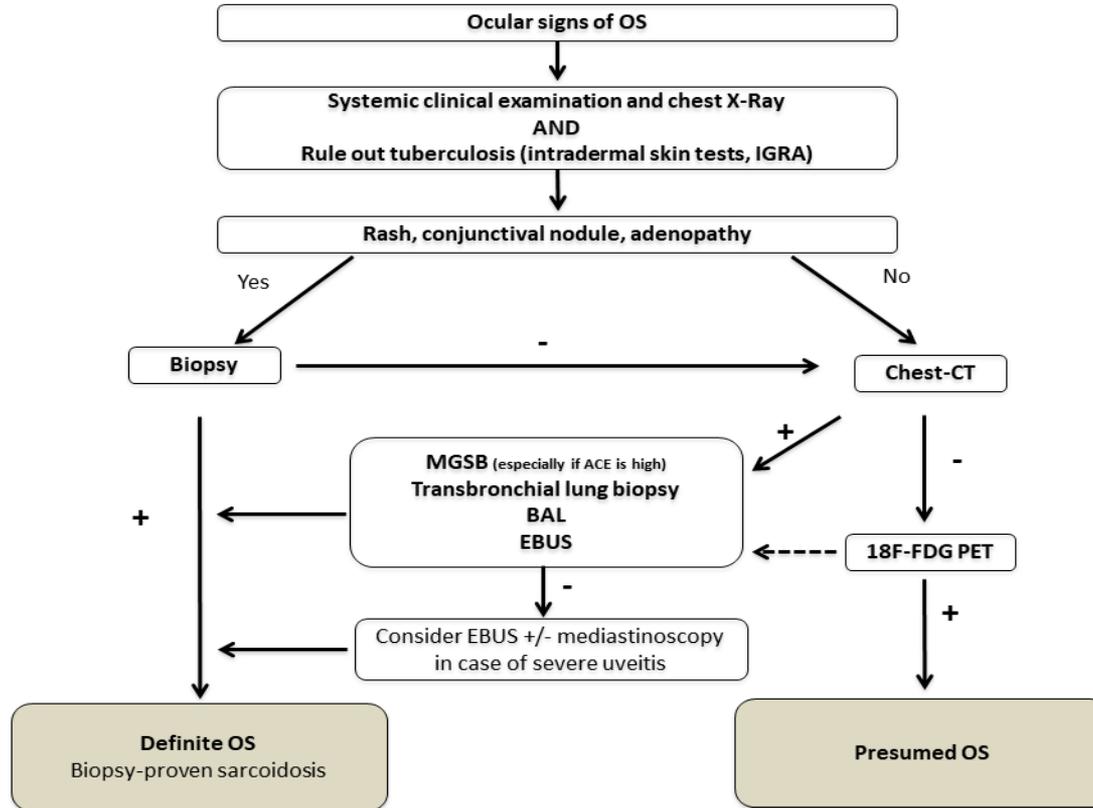
Une maladie sous-estimée



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



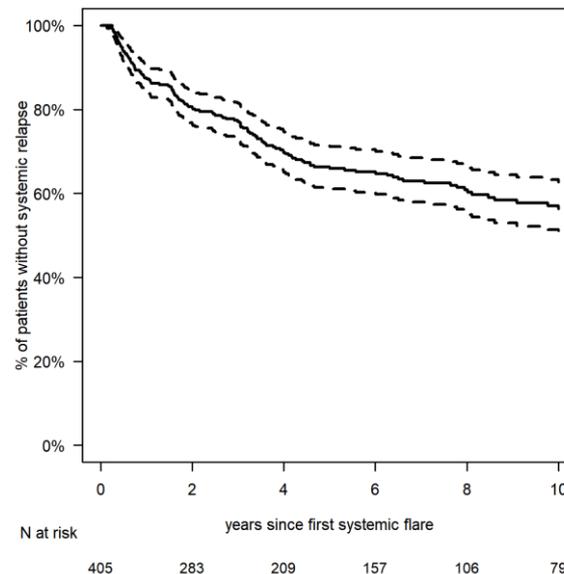
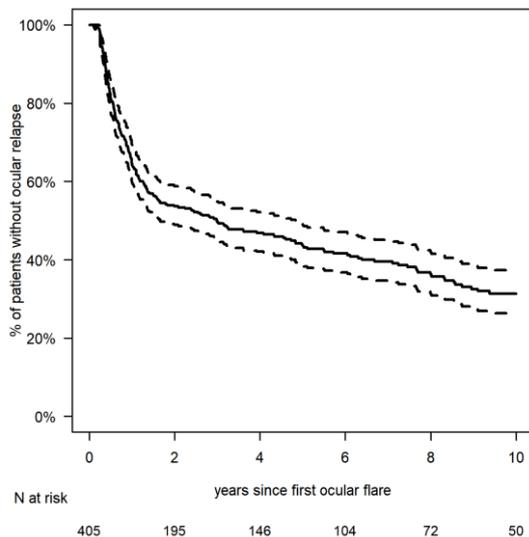
Algorithme diagnostique



Rechutes

| Paramètres, n (%) | |
|----------------------|--------------|
| Rechutes oculaires | 266/405 (66) |
| Rechutes systémiques | 158/405 (39) |
| Rechutes simultanées | 58/266 (22) |

23,5% des patients développent une atteinte touchant un organe non préalablement atteints au cours du suivi





Pronostic visuel

■ BAV sévère persistante : 4% / Cécité : 0,8%

■ 70% Nle

■ Oedème maculaire ++ et glaucome

■ Facteurs pronostics :

■ âge >40 ans à la présentation initiale

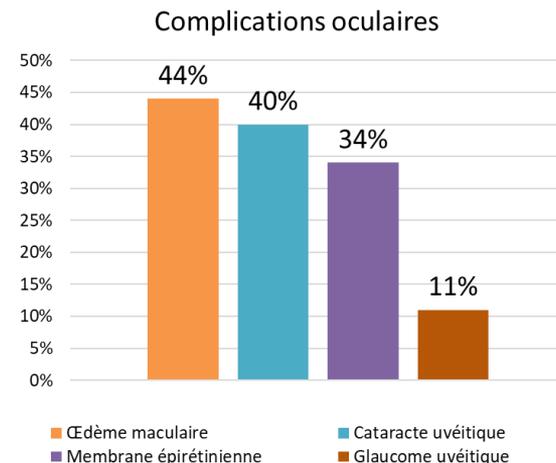
■ origine afro-américaine

■ délai de prise en charge par un spécialiste uvéites >1 an

■ persistance d'une inflammation oculaire

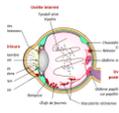
■ Facteurs de guérison (32%) :

■ uvéite antérieure/origine européenne vs. OM et uvéite chronique



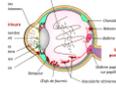
Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis

Hiroshi Takase ¹, 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}



UAA

- Uvéite Antérieure
- Traitement topique
- Méthotrexate si récidives fréquentes et/ou signes de sévérité



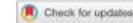
UI

- Uvéite intermédiaire (hyalite diffuse, OMC...)
- Traitement par corticoïdes locaux et/ou systémique en 1^{ère} intention
- DMARDS en 2^{nde} intention



UP

- Uvéite postérieure ou pan uvéite
- Traitement systémique par corticothérapie+ IS
- Biothérapie en 2^{nde} intention



Hydroxychloroquine Therapy in Sarcoidosis-Associated Uveitis

Arthur Bert, MD^a, Thomas El Jammal, MD^a, Laurent Kodjikian, MD, PhD^b, Mathieu Gerfaud-Valentin, MD^a, Yvan Jamilloux, MD, PhD^a, and Pascal Seve, MD, PhD^{a,c}

^aDepartment of Internal Medicine, University Hospital Lyon Croix-Rousse, Claude Bernard University – Lyon 1, Lyon, France; ^bDepartment of Ophthalmology, University Hospital Lyon Croix-Rousse, University Claude Bernard University – Lyon 1, Lyon, France; ^cResearch on Healthcare Performance (RESHAPE), INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

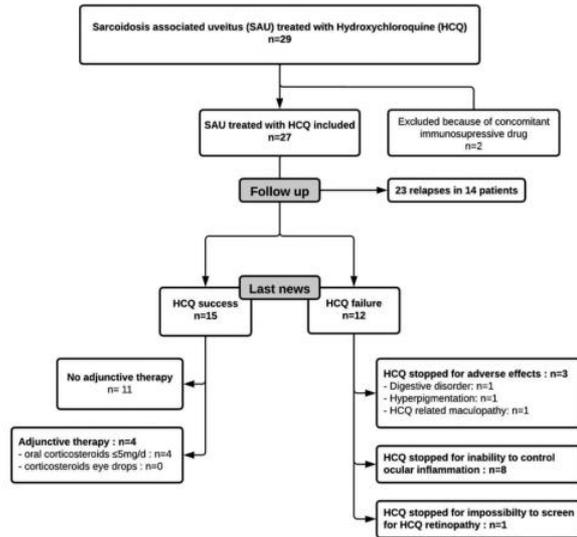


Table 2. HCQ outcomes by anatomical class of uveitis.

| | Total population (n = 27) | AU (n = 3) | IU (n = 12) | PU (n = 12) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| HCQ success, n (%) | 15 (55.6) | 2 (66.7) | 8 (66.7) | 5 (41.7) |
| No adjunctive therapy | 11 (40.7) | 1 (33.3) | 8 (66.7) | 3 (25.0) |
| Oral corticosteroids ≤5 mg/d | 4 (14.8) | 1 (33.3) | 0 | 2 (16.7) |
| HCQ failure, n (%) | 12 (44.4) | 1 (33.3) | 4 (33.3) | 7/12 (58.3) |
| HCQ stopped for inefficacy | 8 (29.6) | 1 (33.3) | 2 (16.7) | 6 (50.0) |
| HCQ stopped for adverse effect | 3 (11.1) | 0 | 2 (16.7) | 0 |
| HCQ stopped for impossibility to screen for HCQ retinopathy | 1 (3.7) | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Incidence rate of flare, before vs on HCQ (100 p/y) | 204.6 vs 63.6 | 300.2 vs 16.7 | 207.7 vs 51.1 | 177.7 vs 87.7 |

AU: anterior uveitis; HCQ: Hydroxychloroquine; IU: intermediate uveitis; PU: posterior uveitis and panuveitis; p/y: person-years.

Figure 1. Flow chart. HCQ: hydroxychloroquine; SAU: sarcoidosis associated uveitis.

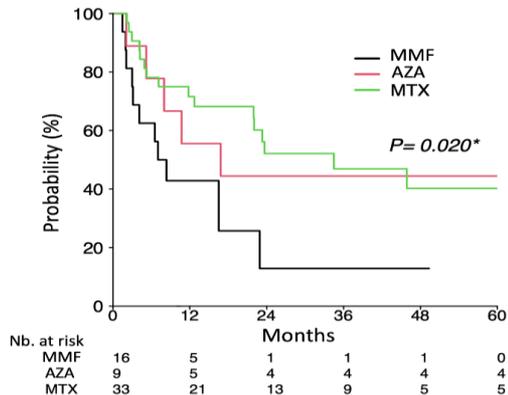


Methotrexate versus conventional disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of non-anterior sarcoidosis-associated uveitis

Mathilde Leclercq^{1,2}, Pascal Sève,³ Lucie Biard,⁴ Mathieu Vautier,²

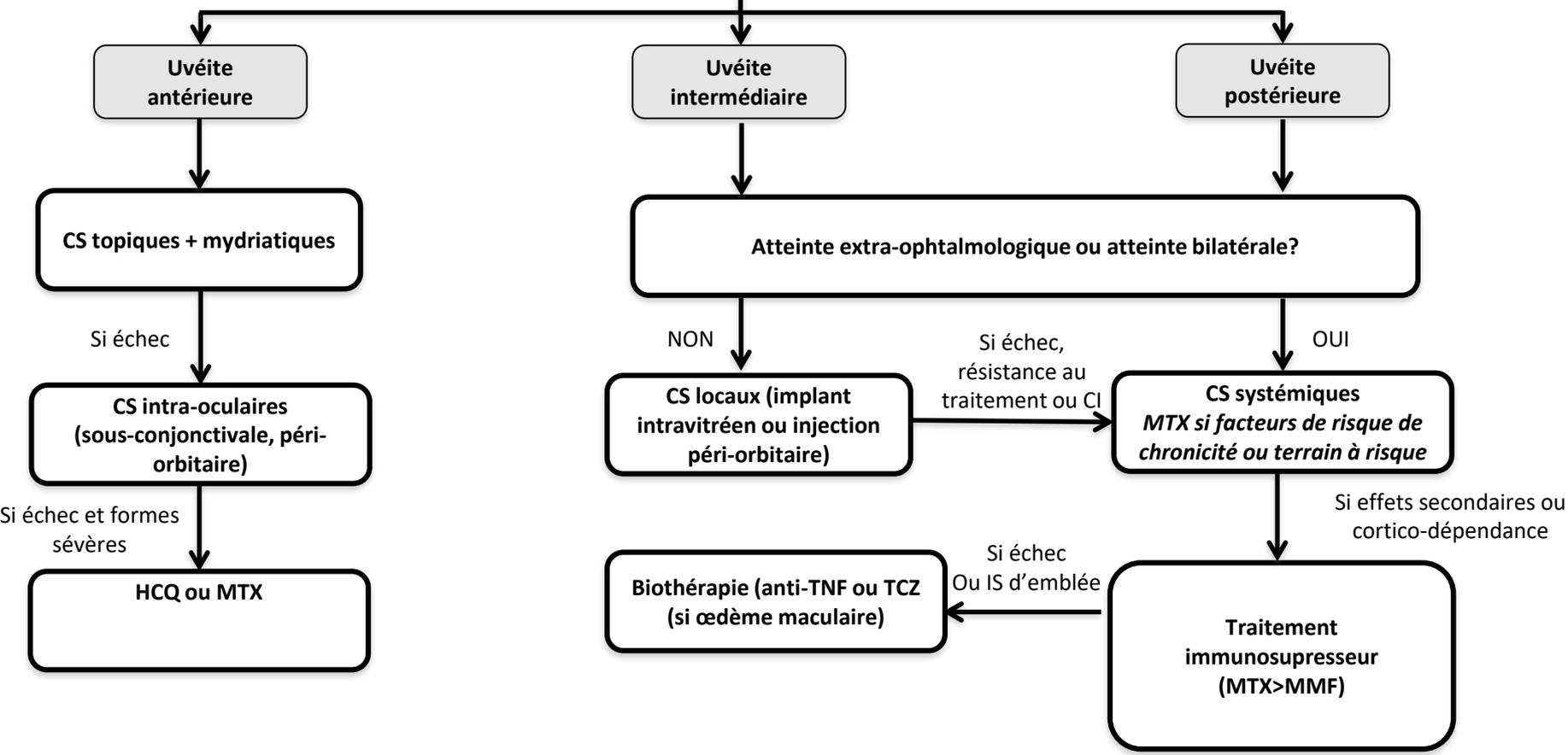
| Parameter | Complete and partial response at 3 months to first line therapy | | Complete and partial response at 3 months to all treatment lines | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|--------------|
| | OR (95% CI) | p value | OR (95% CI) | p value |
| Mycophénolate mofetil (n=16) | 1 | | 1 | |
| Methotrexate (n=33) | 9.71 (0.92-103) | 0.059 | 10.85 (1.13-104.6) | 0.039 |
| Azathioprine (n=9) | 4 (0.3-45.4) | 0.26 | 4.07 (0.39-42.51) | 0.24 |

- Meilleur acuité visuelle vs. AZT
- Epargne cortisonique vs. AZT
- Pas de différence pour les effets indésirables



Echec du traitement
(arrêt pour rechute/effets secondaires)

Uvéïte sarcoïdique



Adapté de Giorgiutti S et al. J Clin Med 2023.





Que retenir ?



- Sous-estimée/Femme d'âge mure
- Diagnostic :
 - Histologie : uvéite postérieure
- Une maladie qui se révèle par l'œil et qui le plus souvent reste à 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/risque de rechutes : Méthotrexate
 - Anti-TNF à réserver : Formes réfractaires vraies



Hospices Civils de Lyon



■
votre santé,
notre engagement

Merci pour votre attention