

Souvent inaperçue

Une cause exotique d'uvéïte

Dr méd. Tomas Lesko^a, Dr méd. Andreas Konasch^a, Dr méd. Céline Dumans-Louis^a, Dr méd. Florence Hoogewoud^b, Prof. Dr méd. Peter Vollenweider^a

^a Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Université de Lausanne, Lausanne

Description du cas

Une patiente de 53 ans, connue pour une obésité, une hypercholestérolémie ainsi qu'une stéatose hépatique, est adressée depuis le service d'ophtalmologie pour suite de prise en charge dans le contexte d'aggravation d'une panuvéïte bilatérale évoluant depuis 2014 avec des douleurs articulaires comme atteinte extra-ophtalmique. Elle consulte en raison d'une nouvelle baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit évoluant depuis cinq jours ainsi qu'une sensation de voile noir qui obscurcit sa vision. La patiente rapporte une asthénie inhabituelle depuis plusieurs mois, associée à des sudations nocturnes sans état fébrile et une perte pondérale involontaire d'environ 10kg en un mois. Elle signale des céphalées non pulsatiles, une douleur à la palpation des artères temporales, une hypoacousie, des accouphènes ainsi que des vertiges rotatoires d'allure orthostatique avec de légers prodromes lipothymiques. Sur le plan articulaire, la patiente décrit des douleurs



Figure 1: Lésions dépigmentées au niveau des mains de type vitiligo. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

diffuses chroniques et stables, avec une tuméfaction principalement au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales des deux côtés. Ces douleurs sont insomniantes et aggravées par la mobilisation. Sur le plan cutané, la patiente note l'apparition il y a trois mois de lésions dé-

pigmentées au niveau des membres supérieurs (fig. 1).

Les résultats de l'examen ophtalmologique sont présentés dans la figure 2.

Question 1

Lequel des éléments suivants n'est pas contributif pour préciser l'étiologie d'une uvéïte?

- a) La localisation de l'uvéïte (atteinte antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéïte)
- b) La présence de granulomes
- c) La présence d'une co-infection à SARS-CoV-2
- d) Des Arguments concomitants pour une maladie systémique
- e) Antécédent de traumatisme ou d'opération oculaire

Une uvéïte est une inflammation de l'uvée qui comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Il s'agit d'une entité clinique qui est fréquente dans le domaine ophtalmologique avec un spectre étiologique large, pouvant varier d'une atteinte infectieuse, inflammatoire ou être associée à des maladies auto-immunes ou systémiques. Les symptômes de l'atteinte oculaire varient en fonction de la localisation et de la gravité de l'inflammation. L'uvéïte se manifeste par la douleur oculaire, la rougeur, la photophobie et une baisse de la vision. Le diagnostic différentiel sur le plan ophtalmologique est assez large selon le tableau clinique et inclut par exemple une kératite, une crise aiguë de fermeture de l'angle ou un lymphome intraoculaire.

Le bilan ophtalmologique avec la lampe à fente et l'examen du fond d'œil nous permet de classer les uvéïtes selon leur localisation anatomique (antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéïte), le type d'uvéïte (granulomateuse ou non) (tab. 1) ainsi que la présence de signes spécifiques (morphologie de l'atteinte) qui aident à orienter le bilan étiologique. L'étiologie traumatique et iatrogène après une opération oculaire doivent être exclues avant la recherche d'une maladie systémique ou infectieuse secondaire.

Tableau 1: Classification étiologique des uvéïtes selon la localisation [1]

Uvéïte antérieure

• non granulomateuse	Spondylarthropathie idiopathique, médicamenteuse, maladie de Behçet, syndrome de TINU
• granulomateuse	HSV, CMV, EBV, VZV, syphilis, sarcoïdose

Uvéïte intermédiaire

• non granulomateuse	Pars planite
• granulomateuse	Maladie de Lyme, syphilis, TBC, sarcoïdose, sclérose en plaques, lymphome oculo-cérébral

Uvéïte postérieure

• non granulomateuse	SLE, maladie de Behçet, maladie de Horton
• granulomateuse	HSV, CMV, EBV, VZV, toxoplasmose, maladie de Whipple

Panuvéïte

• non granulomateuse	Maladie de Behçet
• granulomateuse	Toxoplasmose, syphilis, HSV/VZV, CMV, EBV, sarcoïdose, VKH

CMV: cytomegalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; HSV: virus herpès simplex; SLE: lupus érythémateux disséminé; TBC: tuberculose; TINU: néphropathie tubulo-interstitielle et uvéïte; VKH: maladie de Vogt-Koyanagi-Harada; VZV: virus varicelle-zona.

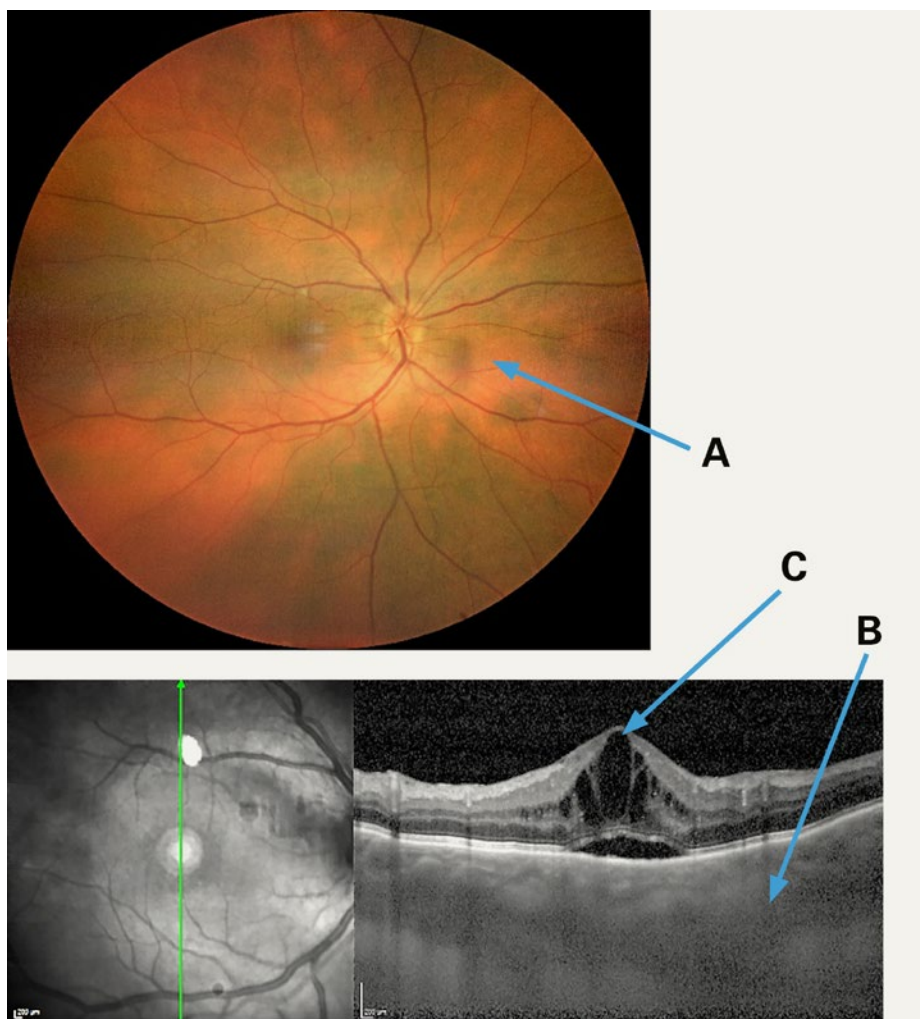


Figure 2: Fond d'œil avec une dépigmentation (A) ainsi que l'image de la tomographie optique cohérente qui montre l'épaississement choroidien massif (B) et l'œdème (C).

Pour les médecins généralistes et internistes intra-hospitaliers, il est important de savoir reconnaître les éléments extra-ophtalmiques qui permettent d'établir un diagnostic différentiel afin d'orienter les investigations. Ces manifestations extra-ophtalmiques peuvent passer inaperçues et mener à un diagnostic retardé.

Une étiologie infectieuse, notamment telle qu'une tuberculose, une syphilis ou un herpès, doit être recherchée de façon active (tab. 1).

Face à la présence de manifestations articulaires associées à une uvéite, les spondylarthropathies axiales ou périphériques doivent être évoquées (spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique, entéropathies inflammatoires chroniques, arthrite réactionnelle ou spondylarthrite juvénile) (tab. 1).

Finalement, on peut retrouver une atteinte oculaire de type uvéite dans le cadre de maladies multi-systémiques ou auto-immunes (sarcoïdose, maladie de Behçet, arthrite juvénile idiopathique, vasculite rétinienne, polychondrite ou sclérose en plaque).

Dans notre cas, la patiente présente une panuvéite bilatérale non-granulomateuse.

Question 2

Quel diagnostic différentiel doit être évoqué au vu de la présentation clinique de la patiente?

- a) Syndrome paranéoplasique
- b) Spondylarthropathie
- c) Maladie autoimmune de type connectivité (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie)
- d) Cause infectieuse (toxoplasmose, syphilis, virus herpès simplex 1/2, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr)
- e) Toutes les propositions

Le bilan d'investigations réalisé en 2015 n'avait pas permis de retrouver l'origine sous-jacente de cette panuvéite chronique et bilatérale, mais d'autres symptômes sont apparus depuis. En effet, à cette atteinte inflammatoire oculaire s'associent des symptômes maintenant extra-ophtalmiques: cutanés et ORL (hypoacousie, acouphène, vertiges), raison pour laquelle une

éventuelle maladie systémique sous-jacente doit être évoquée.

Le bilan sanguin ne retrouve pas de syndrome inflammatoire biologique avec une protéine C réactive (CRP) à 10 mg/l (norme: <10 g/l) et des leucocytes à 9,7 G/l (norme: 4-10 G/l). Par ailleurs, sur le plan infectieux les sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des hépatites virales, de la maladie de Lyme, de *Bartonella* et de la syphilis sont négatives. On retrouve des sérologies compatibles avec une infection ancienne pour la toxoplasmose, le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV), le virus varicelle-zona (VZV) ainsi qu'une réactivation du virus herpès simplex de type 1 (HSV-1). La recherche de tuberculose est négative.

Sur le plan immunologique, le facteur rhumatoïde, la recherche des anticorps antinucléaire (ANA) et les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont négatifs.

Le bilan est complété par un scanner thoraco-abdomino-pelvien, qui ne retrouve pas d'arguments pour une pathologie néoplasique, ni d'adénopathies suspectes.

Avec un dosage de l'enzyme de conversion à 19,3 nmol/ml/min (norme: 8,5-25 nmol/ml/min), une calcémie dans la norme et l'absence d'adénopathies visualisées au scanner, une sarcoïdose semble peu probable, de même qu'une maladie de Behçet en l'absence d'aphtose, de pseudofolliculite et de phénomène de pathergie.

Une maladie démyélinisante pouvant s'associer à des uvéites est écartée par un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui ne retrouve aucune lésion suspecte, ni d'éléments en faveur d'une encéphalite ou d'une vasculite.

Au vu du tableau clinique de la patiente, toutes les propositions étiologiques doivent être mis en considération.

Question 3

Quel examen est le moins indiqué à ce stade?

- a) Biopsie d'une lésion cutanée
- b) Ponction lombaire
- c) Bilan radiologique articulaire
- d) Échographie des artères temporales
- e) Tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP-TDM) du corps entier

Nous complétons le bilan par une ponction lombaire qui retrouve la présence d'une pléiocytose avec des leucocytes à $10 \times 10^6/l$ (norme: $0-4 \times 10^6/l$) et une prédominance lymphocytaire associée à une hyperprotéinorachie à 548 mg/l (norme: 150-450 mg/l). La recherche des germes usuels de méningo-encéphalite re-

Quel est votre diagnostic?

vient négative. La patiente bénéficie d'une consultation dermatologique permettant la réalisation d'une biopsie cutanée qui confirme la suspicion clinique de vitiligo. Au vu des arthralgies diffuses, une IRM sacro-iliaque ainsi qu'une radiographie des genoux ne montrent pas de signes suggestifs d'une atteinte inflammatoire musculo-squelettique. Le recherche du HLA-B27 est également négatif.

Un diagnostic d'artérite gigantocellulaire est évoqué en raison de l'hyperesthésie du cuir chevelu et d'une douleur à la palpation des artères temporales, motivant la réalisation d'une échographie Doppler des artères temporales qui est dans la norme.

Devant ce tableau associant une panuvéïte bilatérale, des atteintes neurologiques et cutanées, une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est évoquée. La patiente remplissant les

critères révisés de 2001 de la société américaine pour les uvéïtes (tab. 2) [2], le diagnostic d'une forme complète est retenu.

Question 4

Dans cette situation, quelle est la meilleure prise en charge thérapeutique?

- Corticothérapie orale et méthotrexate
- Corticothérapie orale et anticorps contre le facteur de nécrose tumorale alpha (antiTNF- α)
- Corticothérapie orale
- Corticothérapie orale et tocilizumab
- Corticothérapie intraveineuse

Une corticothérapie à haute dose par méthyprednisolone (1 g/jour pendant trois jours) est débutée et relayée par la suite par prednisone à raison de 1 mg/kg/jour. L'évolution est mar-

quée par une amélioration de l'acuité visuelle de l'œil droit et une disparition quasi complète des symptômes neurologiques (accouphènes et vertiges).

Question 5

Quelle réponse n'est pas correcte concernant la maladie de VKH?

- Il s'agit d'une panuvéïte ou uvéïte postérieure granulomateuse.
- L'évolution de la maladie est classiquement décrite en quatre stades (prodromale, uvéïtique aiguë, uvéïtique chronique, récidivante chronique).
- La maladie est surtout prévalente chez les patients âgés de sexe masculin.
- Les complications fréquemment associées sont le glaucome, la cataracte, la fibrose sub-rétinale ainsi que la néovascularisation choroïdienne.
- Un examen ophtalmologique n'est pas suffisant pour poser un diagnostic d'une forme complète.

Discussion

La maladie de VKH est une affection systémique rare qui affecte les tissus contenant de la mélanine, tels que les yeux, oreille interne, méninges et la peau. Dans sa forme complète, la maladie est caractérisée par une panuvéïte bilatérale chronique non infectieuse et non traumatique associée à plusieurs manifestations extra-oculaires (auditives, neurologiques et cutanées). La forme oculaire est caractérisée comme une atteinte oculaire seule. La forme incomplète est décrite par une atteinte oculaire bilatérale avec une atteinte cutanée ou neurologique/auditive [1].

La maladie est plus fréquente chez les personnes d'origine asiatique et prédomine chez les femmes de 20–50 ans.

L'étiologie et la pathogenèse restent peu claires à l'heure actuelle, mais on suspecte un rôle d'autoimmunité contre les mélanocytes, favorisée par une infection chez les patientes et patients génétiquement susceptibles [3].

L'évolution de la maladie est typiquement caractérisée par quatre phases (tab. 3): 1. la phase prodromale, 2. la phase uvéïtique aiguë, 3. la phase de convalescence et 4. la phase récidivante chronique.

La phase prodromale se manifeste d'une durée de 3–5 jours et peut imiter un syndrome grippal. Les personnes concernées présentent surtout des céphalées, des nausées, une photophobie et des troubles de l'audition. Les autres symptômes neurologiques comme des hémiparésies et certaines atteintes des nerfs crâniens ont été également rapportés. À ce stade, la ponction lombaire met en évidence une pléocytose, qui peut s'observer pendant deux mois.

Tableau 2: Critères diagnostiques révisés de 2001 de l'«American Uveitis Society» [2]

1. Absence d'antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie oculaire ayant précédé le début de l'uvéïte

2. Absence d'élément clinique ou d'examen complémentaire évoquant une autre maladie oculaire

3. Atteinte oculaire bilatérale, pour laquelle les critères A ou B doivent être remplis

A) Manifestations précoces de la maladie

- Les éléments en faveur d'une choroïdite diffuse, pouvant se manifester selon l'une des manières suivantes:
 - zones localisées de liquide sous-rétinien
 - décollements séreux rétiniens bulleux
- Dans les cas douteux à l'examen du fond d'œil, les deux éléments suivants doivent être également présents:
 - zones focales de retard de perfusion choroïdienne, zones multifocales de fuite en tête d'épingle, grandes zones d'hyperfluorescence en plaque, mélange avec le liquide sous-rétinien et hyperfluorescence de la papille
 - épaississement choroïdien diffus, sans signe de sclérite postérieure en échographie

B) Manifestations tardives de la maladie

- Histoire de la maladie suggérant un antécédent de manifestations selon 3A, ainsi que soit (2) et (3) selon ci-dessous, ou signes multiples selon (3)
- Dépigmentation oculaire
 - fond d'œil en lumière de coucher de soleil «sunset glow fundus»
 - signe de Sugiura (vitiligo périlimbique)
- Autres signes oculaires
 - cicatrices choroïdiennes dépigmentées nummulaires
 - accumulation et/ou migrations de l'épithélium pigmentaire rétinien
 - uvéïte antérieure récidivante ou chronique

4. Manifestations neurologiques ou auditives

- Signes méningés
- Accouphènes
- Pléiocytose à l'examen du liquide céphalo-rachidien

5. Manifestations tégumentaires sans précéder le début de l'atteinte oculaire ou du système nerveux central

- Alopécie
- Poliose
- Vitiligo

© 2001 Elsevier Science Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Reproduction, modification et traduction avec l'aimable autorisation.

Tableau 3: Quatre stades de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

1. Prodromale avec des manifestations neurologiques et auditives
2. Uvéitique aiguë avec une choroidite diffuse, susceptible de se manifester par des décollements de rétine exsudatifs et une papillite
3. Uvéitique chronique, caractérisée par la survenue variable d'une dépigmentation du fond d'œil
4. Récidivante chronique, interrompant la phase chronique par des épisodes d'uvéite antérieure, l'atteinte est bilatérale, le plus souvent d'installation simultanée

La phase uvéitique aiguë est accompagnée avec une baisse d'acuité visuelle dans le cadre d'une choroidite diffuse et peut durer plusieurs semaines. À ce stade, l'atteinte ophtalmologique est caractéristique (présence de décollement séreux rétiens et de choroidite).

La troisième phase de convalescence s'installe sur plusieurs mois ou des années et est caractérisée par la dépigmentation cutanée de type vitiligo, alopecie ou poliosis.

Une phase chronique récidivante est caractérisée par une panuvéite et des épisodes d'uvéites antérieures résistant à la corticothérapie. Les complications fréquentes sont la cataracte, le glaucome ou la fibrose sub-rétinale [4].

Le rôle du traitement est de diminuer l'inflammation intra-oculaire et de prévenir la dégradation de la vue. Le traitement de choix est une corticothérapie agressive débutée dans la phase aiguë. Pour les cas sévères, des bolus de corticoïdes à posologie de 1 g de méthylprednisone pendant 3–5 jours sont administrés avec un relais par une corticothérapie orale de 1–2 mg/kg/jour. Le traitement doit être poursuivi au minimum pendant six mois. Un suivi rapproché est néanmoins nécessaire d'un point de vue ophtalmologique, en raison d'une péjoration parfois insidieuse de l'acuité visuelle [5].

Les principaux agents biologiques actuellement utilisés en cas d'aggravation ou de persistance des symptômes, malgré une corticothérapie, sont des anticorps monoclonaux comme les anti-TNF- α (infliximab ou adalimumab) ou la ciclosporine.

Pour les médecins, il est important de rester attentif et conscient de cette maladie, car le diagnostic précoce associé à un traitement approprié peut entraîner une récupération complète [4, 6].

Correspondance

Dr méd. Tomas Lesko
Département de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
[tomas.lesko454\[at\]gmail.com](mailto:tomas.lesko454[at]gmail.com)

Informed Consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure Statement

Les auteurs et auteures ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Nissen M, Guex-Crosier Y. Prise en charge des uvéites non infectieuses liées à une maladie systémique: guide pour les praticien.s Rev Med Suisse. 2020;16:2059–73.
- 2 Russel W, Gary N, Narsing A, Howard H, Masahiko U. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131:647–52, doi: 10.1016/S0002-9394(01)00925-4.
- 3 Baili L, Kefi A, Rachdi I, Daoud F, Aydi Z, Kochbati S, et al. Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada: à propos de dix cas, La Revue de Médecine Interne. 2015;36(Suppl. 2):A189–A190.
- 4 Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:29.
- 5 Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome - current perspectives. Clin Ophthalmol. 2016;10:2345–61.
- 6 Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Autoimmun Rev. 2013;12(11):1033–8.

Réponses

Question 1: c. Question 2: e. Question 3: c.
Question 4: e. Question 5: c.



Dr méd. Tomas Lesko
Département de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois,
Lausanne