



Hospices Civils de Lyon

■
votre santé,
notre engagement

ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES DE LA SARCOIDOSE

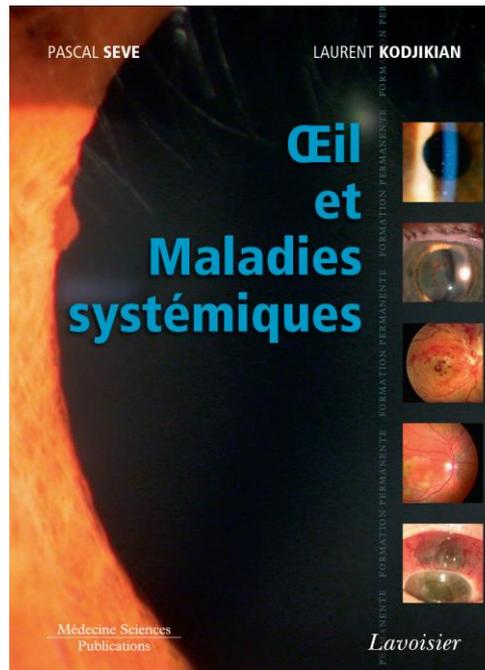
DU Maladies systémiques

Pr Pascal Sève-Médecine Interne/Croix-Rousse-Lyon

19 Janvier 2018

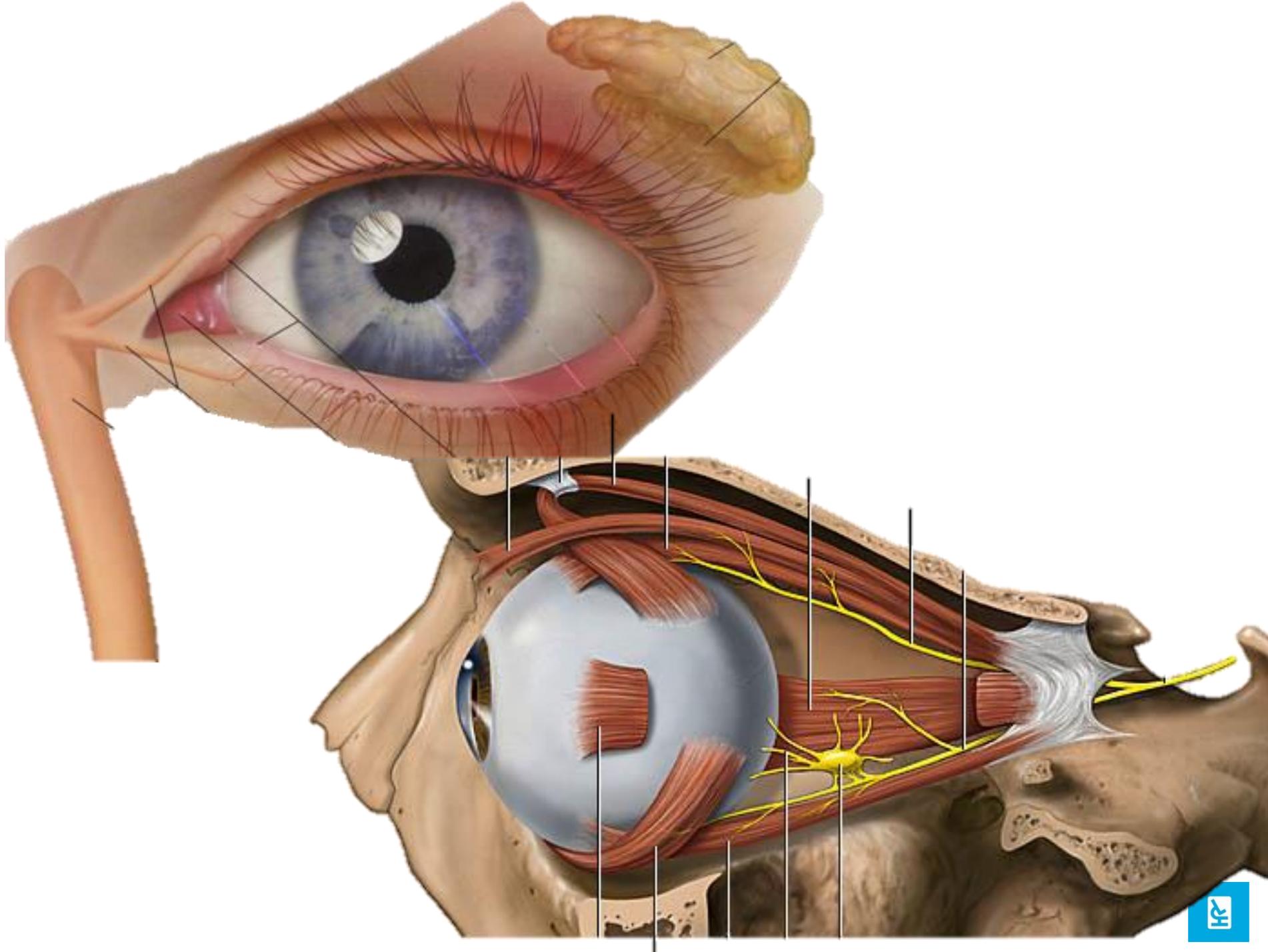
Conflits d'intérêts

- Cours, formations : LFB – GSK/Novartis – PFIZER – ACTELION - ABBVIE



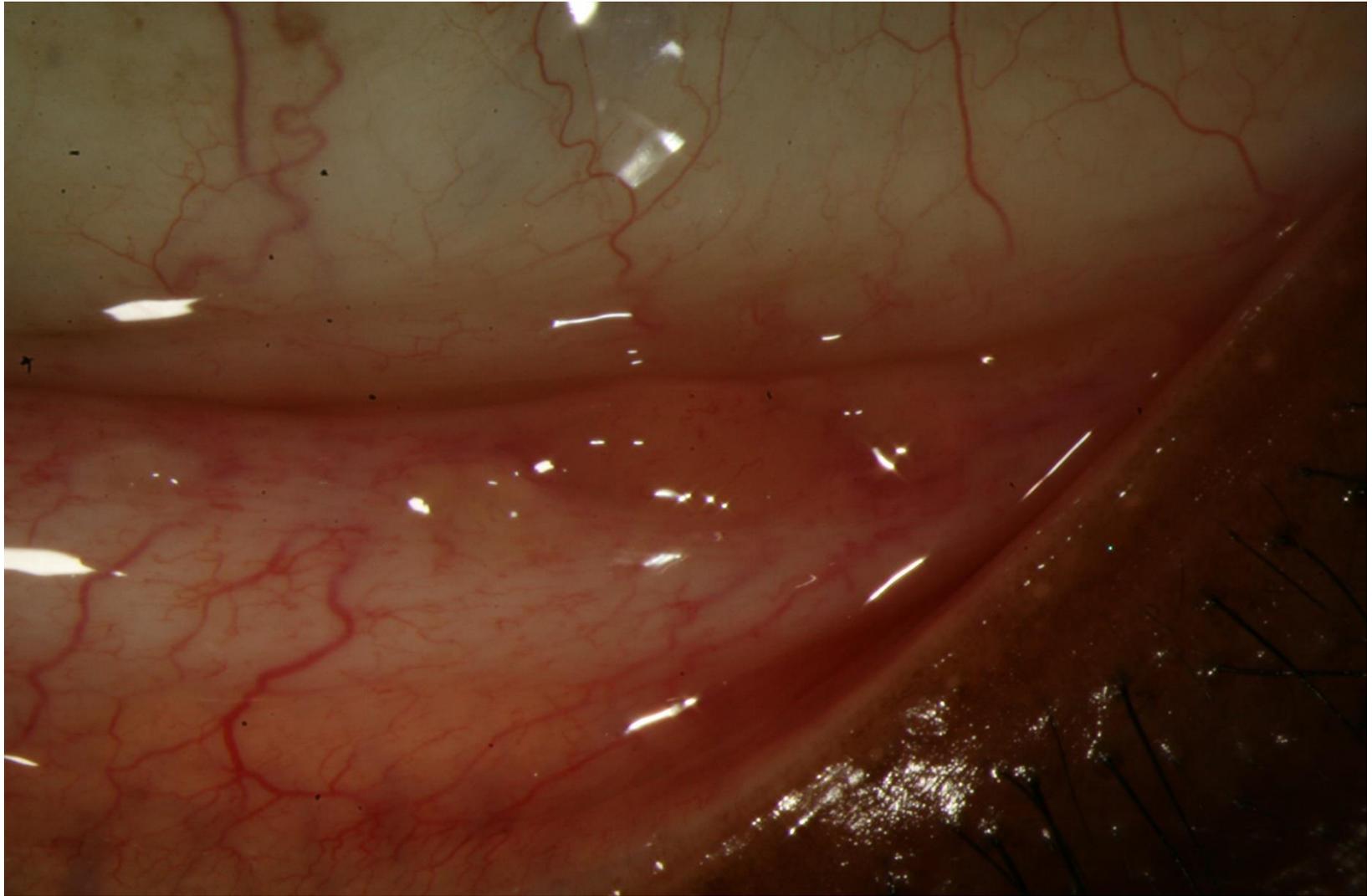
Généralités

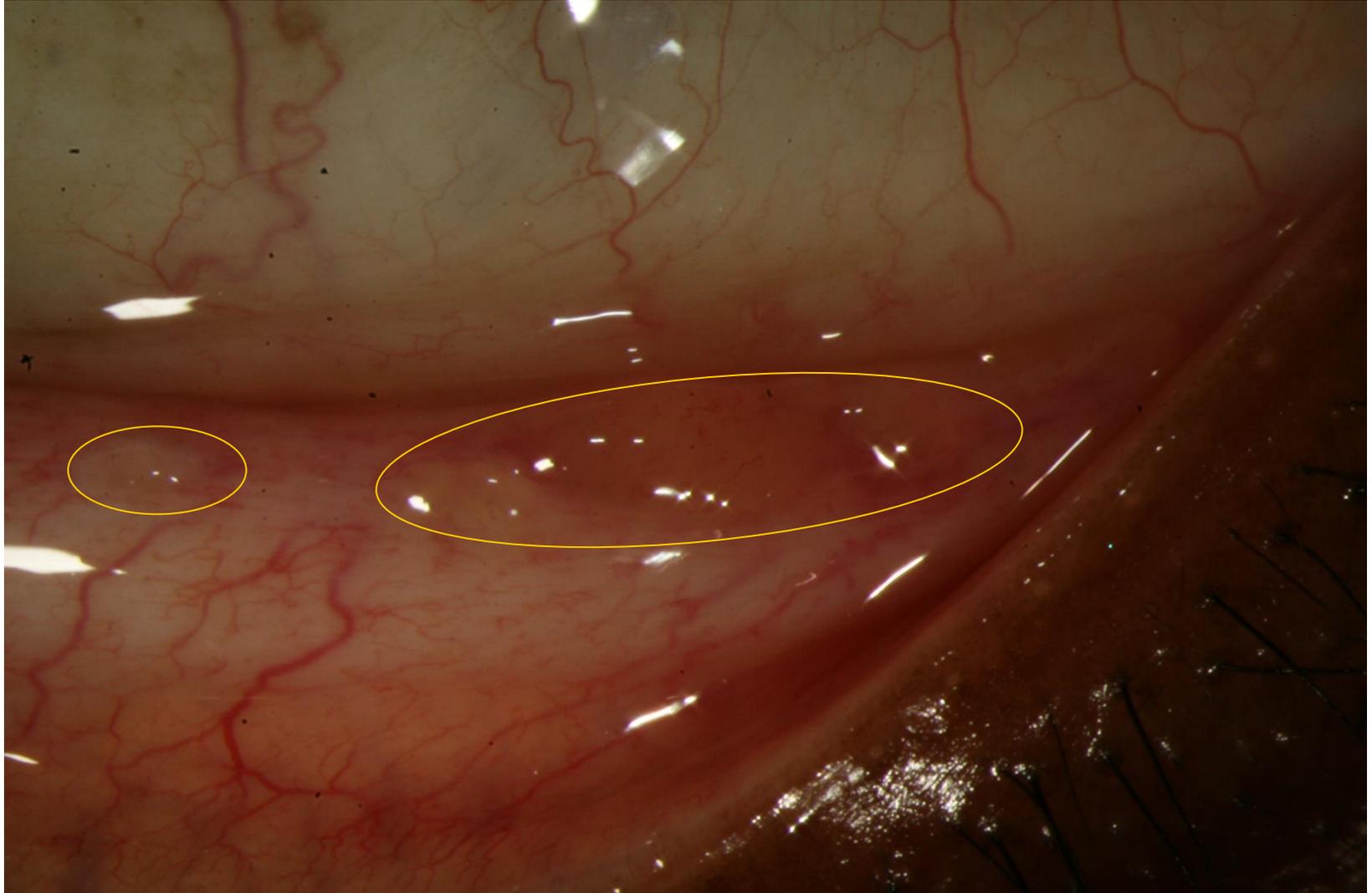
- 40-50% thoracique
- 40-50% extra thoracique et thoracique
- <20% extra thoracique seule
- Atteinte ophtalmologique 20-50%
 - Surestimée ? : 11,7 % (étude ACCESS)
 - Uvéites++++
 - Neuropathies optiques



Atteintes hors uvéites/Neuropathies optiques

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







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

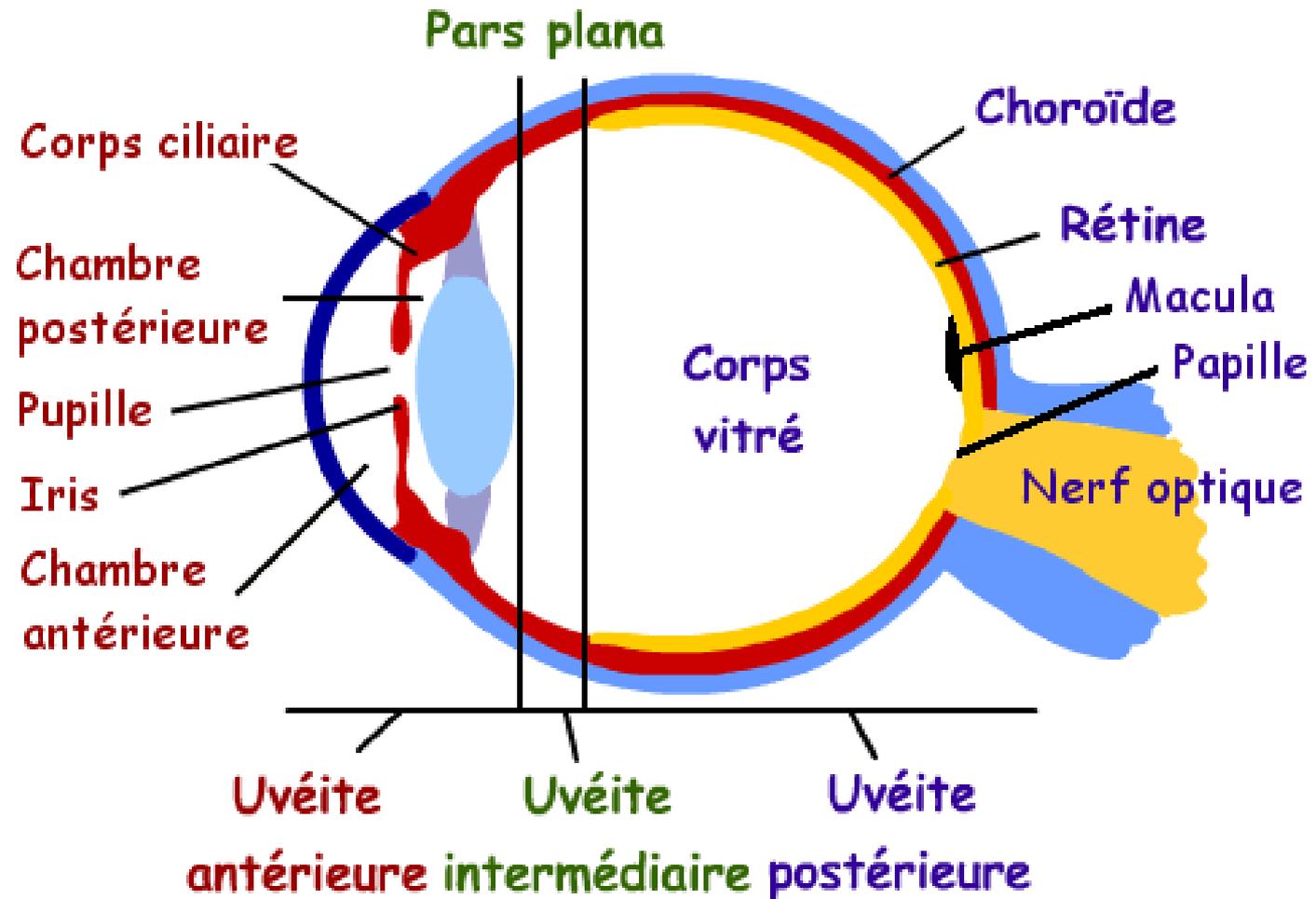
Uvéites sarcoïdiques

- Manifestation fréquente : 25-50%
- Japon, Afro-américain > Caucasiens
- 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)
- Pas de manifestations cliniques spécifiques associées

Fréquence de la sarcoïdose au sein des uvéites : études européennes récentes

Auteur Pays Période	Barisani- Asenbauer Autriche 1995-2009	Jakob Allemagne 2001-06	Bodaghi France 1991-1996	Jones Angleterre 1991-2013	Llorenç Espagne 2009-2012	Guillaud France 2003-2016	Luca Italie 2013-2015
N	2619	1052	927	3000	1022	1000	990
%	2,4 %	5,7 %	6,3 %	9,7 %	3 %	15,6 %	4,3 %
Définition	?	Œil + ECA	ACE, lysozyme, RxP, Gallium	Biopsie Imagerie ou ACE	IWOS	Histologie, critères Abad	ECA, lysozyme, anergie, TDM thorax

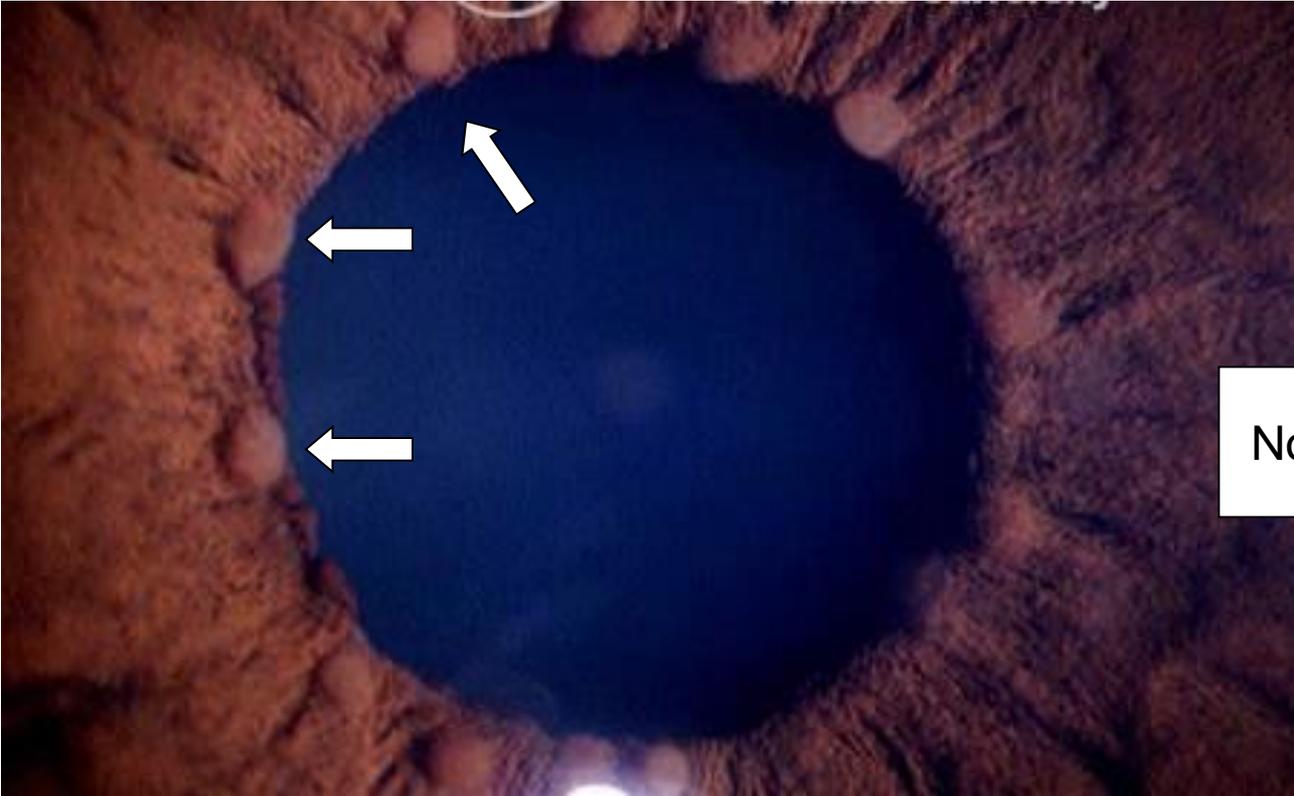
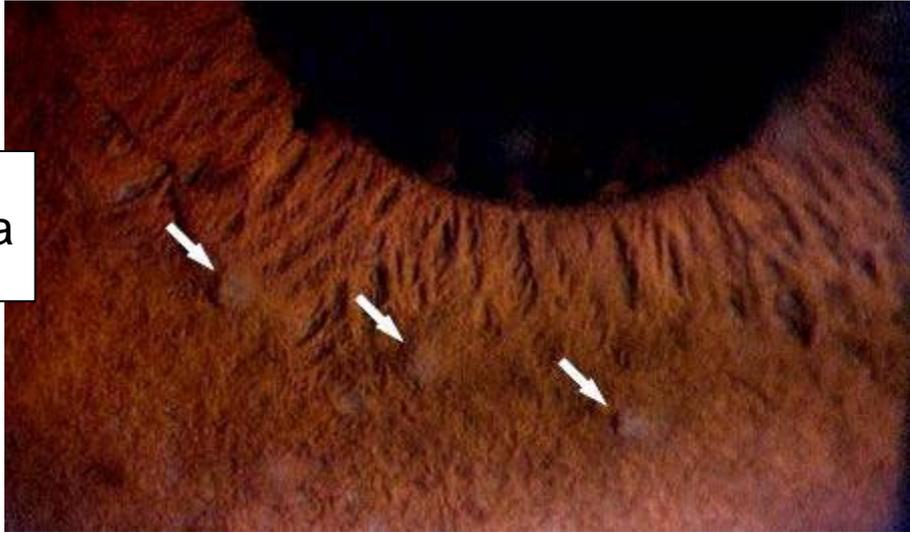
Classification des uvéites



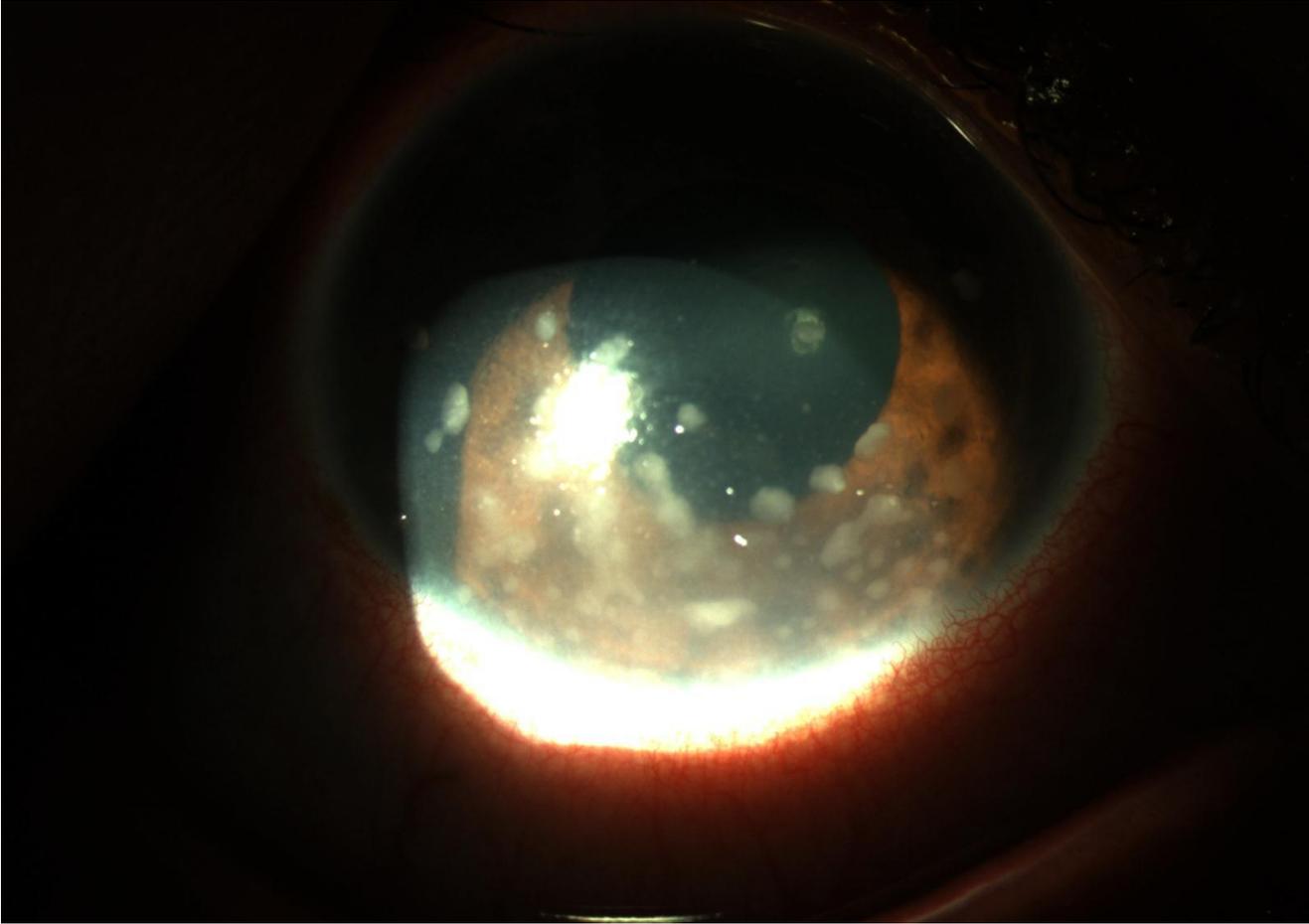
Présentations ophtalmologiques

- Bilatérale : 75-90%
- Segment antérieur (50 à 70%) :
 - Classiquement chronique (60%) et granulomateuse
 - Précipités rétrodesmétriques épais++
 - Nodules iriens (12,5%)
 - Aigue (Löfgren)
- Pas toujours granulomateuse (50%)
- Granulomateux n'est pas spécifique de la sarcoïdose : tuberculose, Herpes Virus, syphilis, Lyme, sclérose en plaques, Harada...
- Synéchies : 25%

Nodules de Bussaca

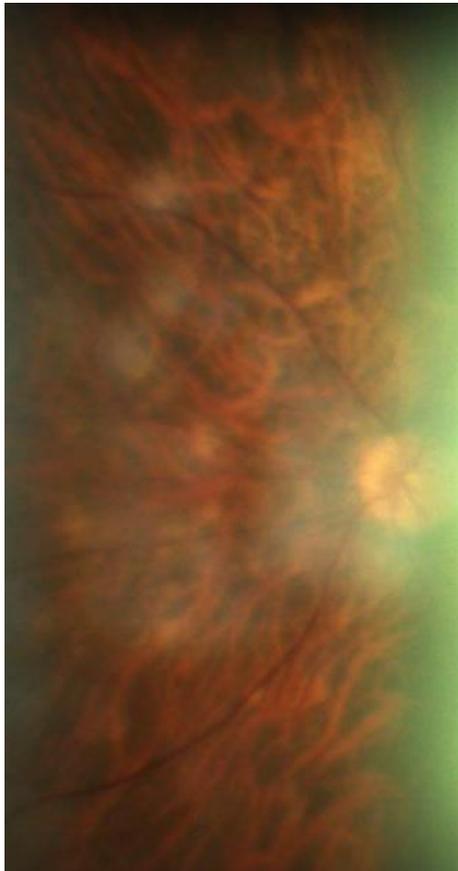
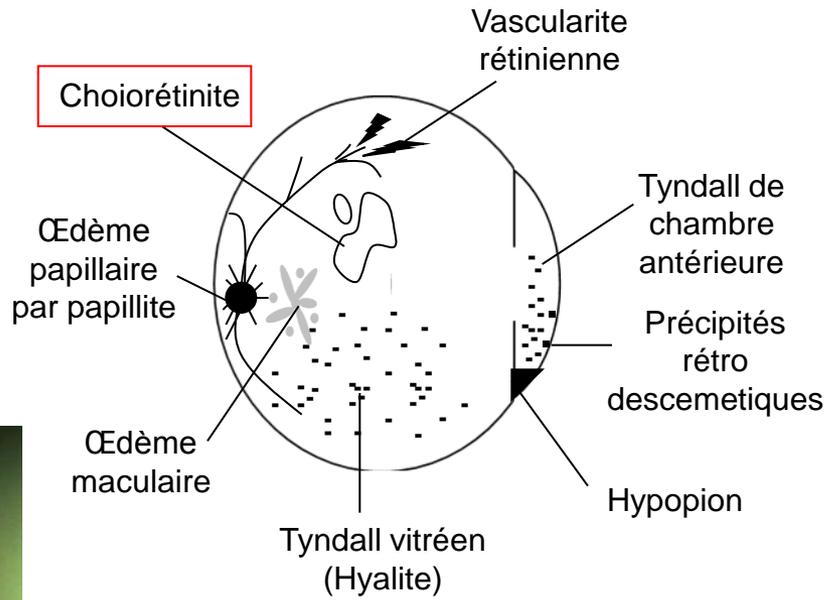


Nodules de Koeppe



Présentations ophtalmologiques

- Uvéite intermédiaire : 10 à 20%
 - 1^{ère} cause d'uvéite intermédiaire
 - Hyalite et œufs de fourmis (en collier de perle)
- Uvéite postérieure (10 à 30%)
 - Choroidite périphérique multifocale, lésions coalescentes
 - Lésions parfois papillaires ou juxta-papillaires
 - Vascularite veineuse : périphlébites segmentaires et focales
 - Non occlusive le plus souvent
 - Œdème maculaire cystoïde : 20 à 60% (gravité)
 - Œdème papillaire : 40% (clinique ou angio)
 - Atteinte artérielle rare



Taches de bougies cicatrices de granulomes



2 Phénotypes

	1 ^{er} Pic : sarcoidose classique	2 ^{ème} pic
Age	25-40 ans	50 ans et plus
Sex/ratio	≈ 1	8
Ethnie	Multiethnique	Caucasien
Uvéite	Antérieure aiguë/chronique	Panuvéite chronique Œdème maculaire
RxP	Stade I/II	Stade 0/I
Traitement	Local	Systémique
Pronostic	Guérison	Chronicité

- **Une maladie de l'œil qui reste à l'œil :**
90% ne développe pas d'atteinte extra-oculaire
(suivi 7 ans)

Diagnostic (ATS, ERS, WASOG)

- Tableau évocateur
- **Preuve histologique**
- Elimination autres granulomatoses
 - Tuberculose, mycoses, Whipple...
 - Lymphome

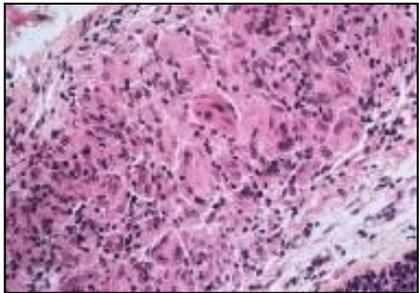
- Tableau évocateur
 - Lymphome hilaire bilatéral
 - Erythème noueux
 - Sarcoïdes
 - Uvéite
- Signes associés
 - Gallium
 - Alvéolite lymphocytaire
 - ACE
- Pas d'alternative

Baughman M, et al. Lancet 2003;361:1111-8

Hunninghake G, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:479-73

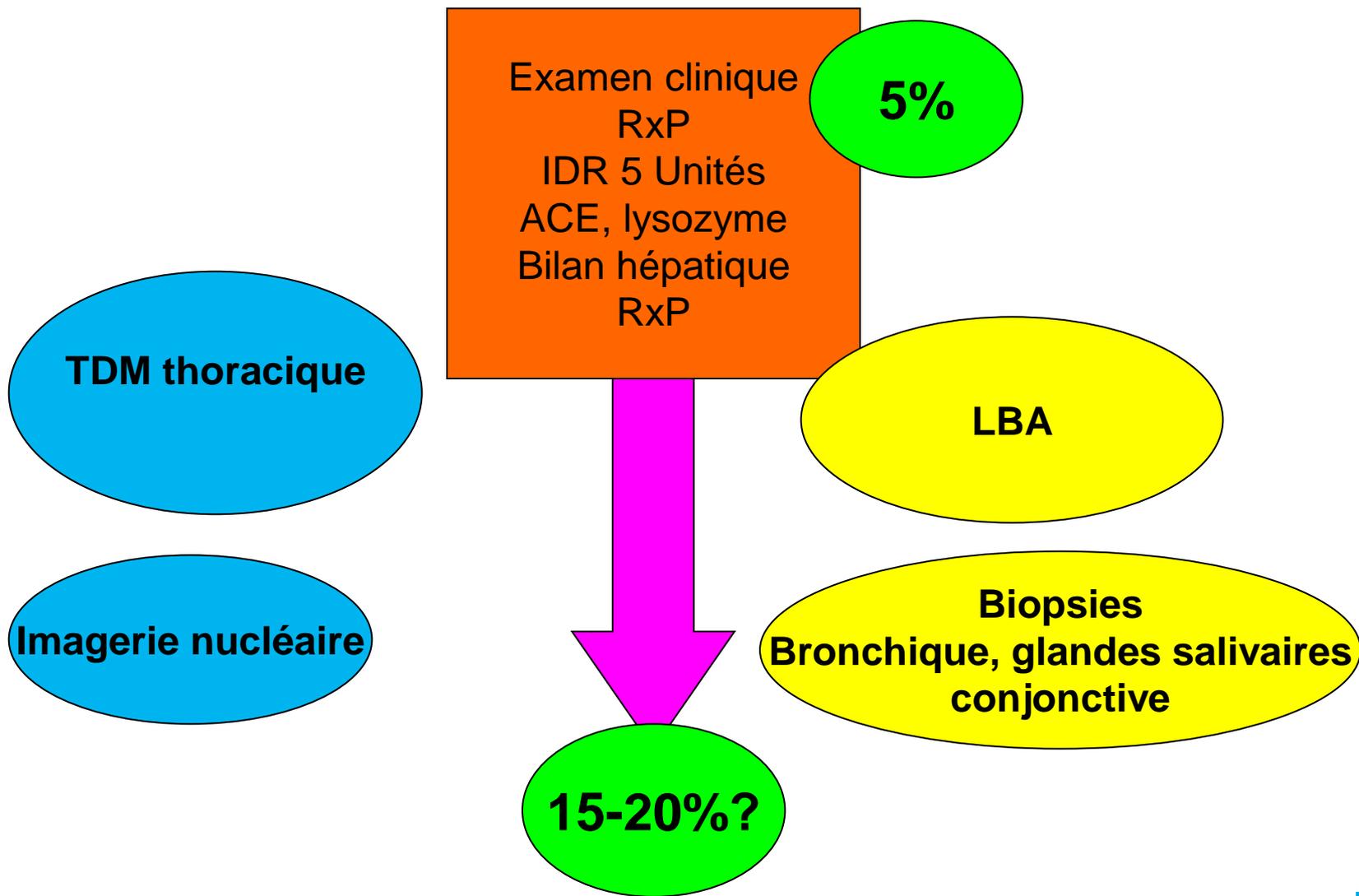


Diagnostic (choroïdite multifocale)

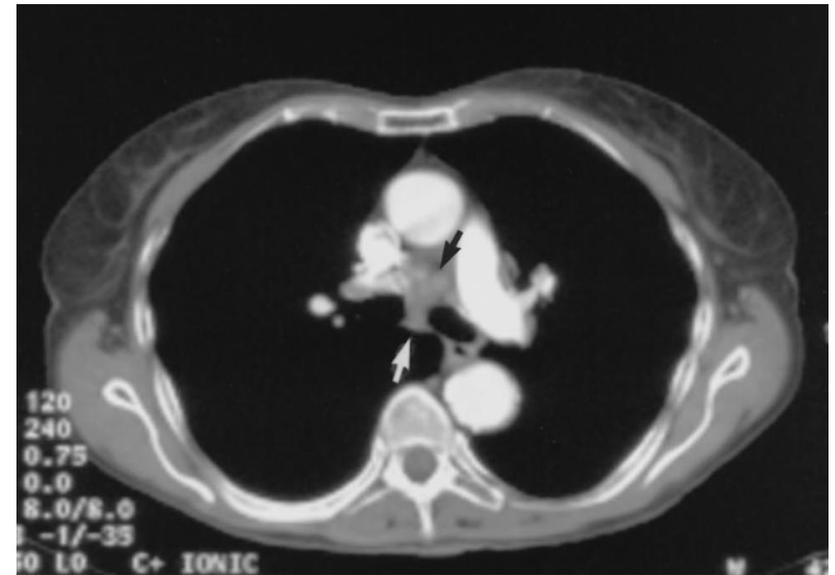
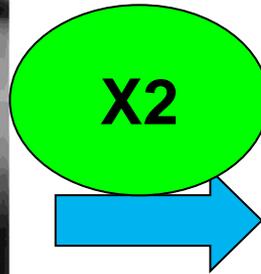


- **Certaine: Preuve histologique**
- **Presumée: 2 critères sur 4**
 - Alvéolite lymphocytaire >15% (CD4/CD8 >3,5)
 - TDM thoracique
 - Scintigraphie au ⁶⁷Ga
 - Élévation enzyme conversion angiotensine
 - Biopsie normale, non-spécifique ou non faite
- **Indéterminée: un critère sur 4**





TDM thoracique



Kormorsky G, et al. Am J Ophthalmol 1998;126:132-4
Kaiser P, et al. Am J Ophthalmol 2002;133:499-505
Clément D, et al. Br J Ophthalmol 2010;94:219-22.

BGSA et uvéites?



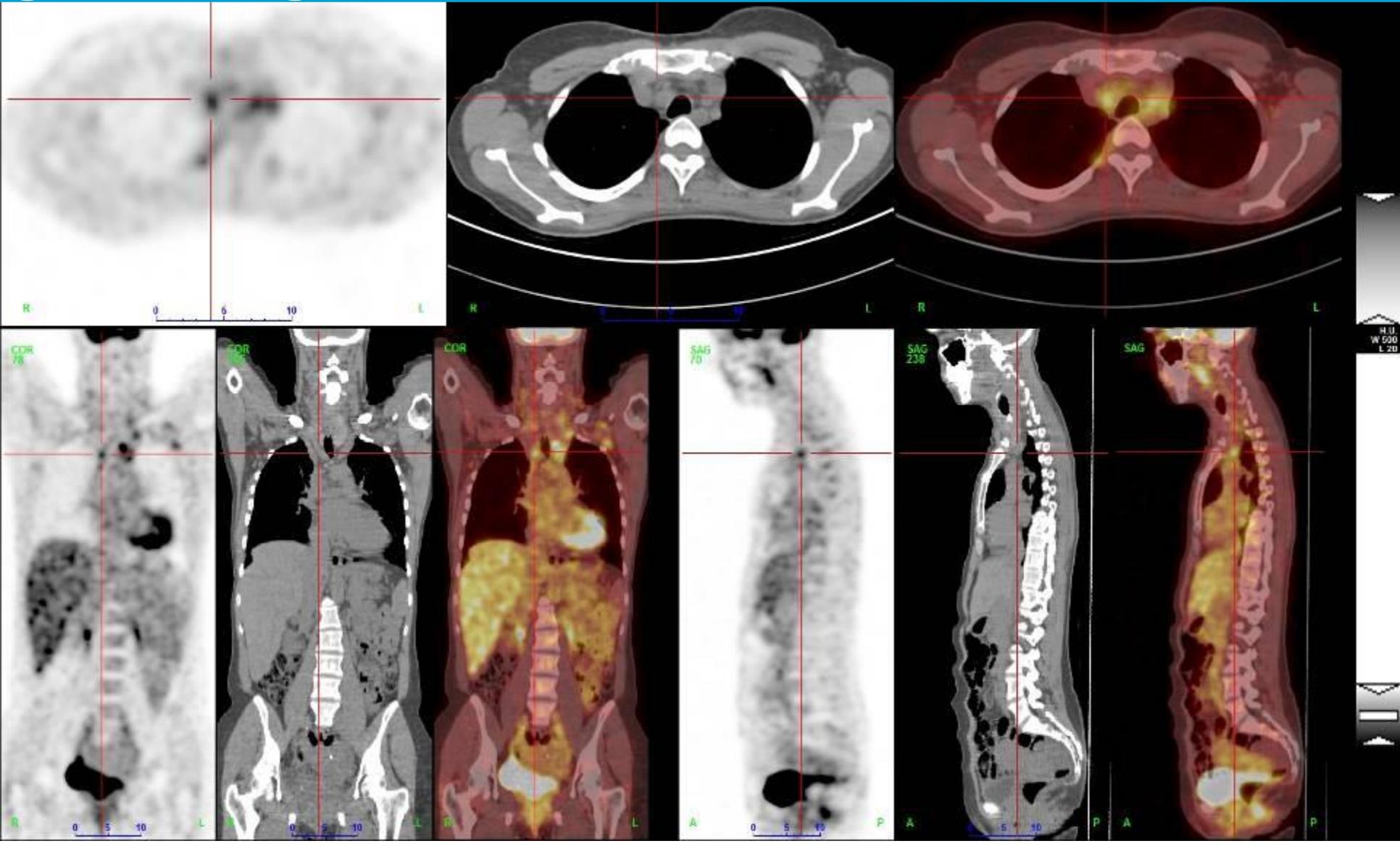
	Blaise et al.	Bernard et al.																																																																																												
n. patient	<p>Table 1 Comparison of features of uveitis and results of ancillary examinations between patients with positive and negative MSGB</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Results (n=number of patients)</th> <th>Positive MSGB (n=7) No. (%)</th> <th>Negative MSGB (n=223) No. (%)</th> <th>p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Features of uveitis</td> </tr> <tr> <td>Granulomatous (n=230)</td> <td>7/7 (100%)</td> <td>99/223 (44%)</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>Panuveitis (n=230)</td> <td>6/7 (86%)</td> <td>99/223 (42%)</td> <td>0.044</td> </tr> <tr> <td>Bilateral (n=230)</td> <td>6/7 (86%)</td> <td>157/223 (70%)</td> <td>0.676</td> </tr> <tr> <td>Hypertensive (n=230)</td> <td>2/7 (29%)</td> <td>37/223 (17%)</td> <td>0.338</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Results of ancillary examinations</td> </tr> <tr> <td>Elevated ACE (n=223)</td> <td>5/7 (71%)</td> <td>57/216 (26%)</td> <td>0.019</td> </tr> <tr> <td>Elevated lysozyme (n=184)</td> <td>4/5 (80%)</td> <td>76/179 (42%)</td> <td>0.168</td> </tr> <tr> <td>Anergy at TST (n=182)</td> <td>4/5 (80%)</td> <td>65/177 (37%)</td> <td>0.069</td> </tr> <tr> <td>Compatible radiology (n=220)</td> <td>7/7 (100%)</td> <td>40/213 (19%)</td> <td><0.000</td> </tr> <tr> <td>Compatible BAL (n=85)</td> <td>1/3 (33%)</td> <td>23/82 (28%)</td> <td>0.999</td> </tr> <tr> <td>Compatible PFT (n=138)</td> <td>1/4 (25%)</td> <td>30/134 (22%)</td> <td>0.999</td> </tr> </tbody> </table>	Results (n=number of patients)	Positive MSGB (n=7) No. (%)	Negative MSGB (n=223) No. (%)	p*	Features of uveitis				Granulomatous (n=230)	7/7 (100%)	99/223 (44%)	0.004	Panuveitis (n=230)	6/7 (86%)	99/223 (42%)	0.044	Bilateral (n=230)	6/7 (86%)	157/223 (70%)	0.676	Hypertensive (n=230)	2/7 (29%)	37/223 (17%)	0.338	Results of ancillary examinations				Elevated ACE (n=223)	5/7 (71%)	57/216 (26%)	0.019	Elevated lysozyme (n=184)	4/5 (80%)	76/179 (42%)	0.168	Anergy at TST (n=182)	4/5 (80%)	65/177 (37%)	0.069	Compatible radiology (n=220)	7/7 (100%)	40/213 (19%)	<0.000	Compatible BAL (n=85)	1/3 (33%)	23/82 (28%)	0.999	Compatible PFT (n=138)	1/4 (25%)	30/134 (22%)	0.999	<p>Table 2 The general characteristics and ophthalmologic findings in patients with a positive LSGB versus a negative LSGB. The characteristics of the two groups were compared using Chi 2 tests, and considered as significantly different when <i>p</i>-values were lower than 5 %.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Positive LSGB (n=6) no. (%)</th> <th>Negative LSGB (n=109) no. (%)</th> <th>Difference between groups (p-value)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Results of ancillary examinations</td> </tr> <tr> <td>Compatible radiology</td> <td>4/6</td> <td>28/109</td> <td>0.029</td> </tr> <tr> <td>Raised ACE</td> <td>4/6</td> <td>25/109</td> <td>0.016</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Ophthalmologic findings</td> </tr> <tr> <td>Panuveitis</td> <td>1/6</td> <td>52/109</td> <td>0.138</td> </tr> <tr> <td>Elevated IOP</td> <td>0/6</td> <td>13/109</td> <td>0.369</td> </tr> <tr> <td>Bilateral</td> <td>3/6</td> <td>82/109</td> <td>0.171</td> </tr> <tr> <td>Granulomatous uveitis</td> <td>1/6</td> <td>58/109</td> <td>0.081</td> </tr> <tr> <td>PMC</td> <td>1/6</td> <td>28/109</td> <td>0.620</td> </tr> </tbody> </table>		Positive LSGB (n=6) no. (%)	Negative LSGB (n=109) no. (%)	Difference between groups (p-value)	Results of ancillary examinations				Compatible radiology	4/6	28/109	0.029	Raised ACE	4/6	25/109	0.016	Ophthalmologic findings				Panuveitis	1/6	52/109	0.138	Elevated IOP	0/6	13/109	0.369	Bilateral	3/6	82/109	0.171	Granulomatous uveitis	1/6	58/109	0.081	PMC	1/6	28/109	0.620
Results (n=number of patients)	Positive MSGB (n=7) No. (%)	Negative MSGB (n=223) No. (%)	p*																																																																																											
Features of uveitis																																																																																														
Granulomatous (n=230)	7/7 (100%)	99/223 (44%)	0.004																																																																																											
Panuveitis (n=230)	6/7 (86%)	99/223 (42%)	0.044																																																																																											
Bilateral (n=230)	6/7 (86%)	157/223 (70%)	0.676																																																																																											
Hypertensive (n=230)	2/7 (29%)	37/223 (17%)	0.338																																																																																											
Results of ancillary examinations																																																																																														
Elevated ACE (n=223)	5/7 (71%)	57/216 (26%)	0.019																																																																																											
Elevated lysozyme (n=184)	4/5 (80%)	76/179 (42%)	0.168																																																																																											
Anergy at TST (n=182)	4/5 (80%)	65/177 (37%)	0.069																																																																																											
Compatible radiology (n=220)	7/7 (100%)	40/213 (19%)	<0.000																																																																																											
Compatible BAL (n=85)	1/3 (33%)	23/82 (28%)	0.999																																																																																											
Compatible PFT (n=138)	1/4 (25%)	30/134 (22%)	0.999																																																																																											
	Positive LSGB (n=6) no. (%)	Negative LSGB (n=109) no. (%)	Difference between groups (p-value)																																																																																											
Results of ancillary examinations																																																																																														
Compatible radiology	4/6	28/109	0.029																																																																																											
Raised ACE	4/6	25/109	0.016																																																																																											
Ophthalmologic findings																																																																																														
Panuveitis	1/6	52/109	0.138																																																																																											
Elevated IOP	0/6	13/109	0.369																																																																																											
Bilateral	3/6	82/109	0.171																																																																																											
Granulomatous uveitis	1/6	58/109	0.081																																																																																											
PMC	1/6	28/109	0.620																																																																																											
Sensibili																																																																																														
Sensibili																																																																																														

Blaise P, et al. Br J Ophthalmol 2011;95:1731-4

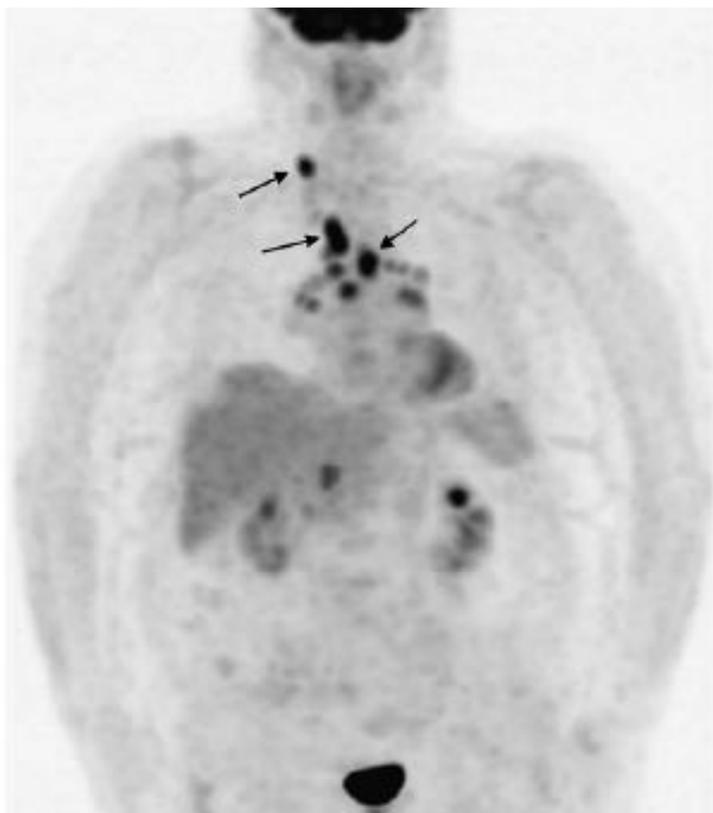
Bernard C, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:850-5



Patiente de 40 ans, uvéite antérieure chronique granulomateuse, TDM thoracique, Scintigraphie au gallium négative...



Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with findings from ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography



- 54 uvéites chroniques
 - 31 sarcoïdoses suspectés
- PET + : 17 (31,5%)
 - 10 sarcoïdose prouvée
 - 7 sarcoïdose présumée

Table 5 Results of multivariate analysis of ^{18}F -FDG-PET findings

	OR (95% CI)	p Value
Age at diagnosis (years)	1.09 (1.02 to 1.165)	0.011
Chest CT abnormal	17.83 (1.66 to 191.90)	0.017
Synechia	11.50 (1.73 to 76.49)	0.012

^{18}F -FDG-PET, ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

Algorithme diagnostique

Examen clinique, IDR, ECA
Radiographie thoracique

Nodules cutanés, conjonctivaux...?

À la recherche de la
preuve histologique !

Biopsie éléments
suspects

TDM thoracique

PET scan (remplace Scinti au ⁶⁷Ga)

BGSA
ou si ACE+

Biopsie bronchique (EBUS-TBNA)

Sarcoïdose
prouvée

Uvéite sévère
Médiastinoscopie?

Sarcoïdose
suspectée

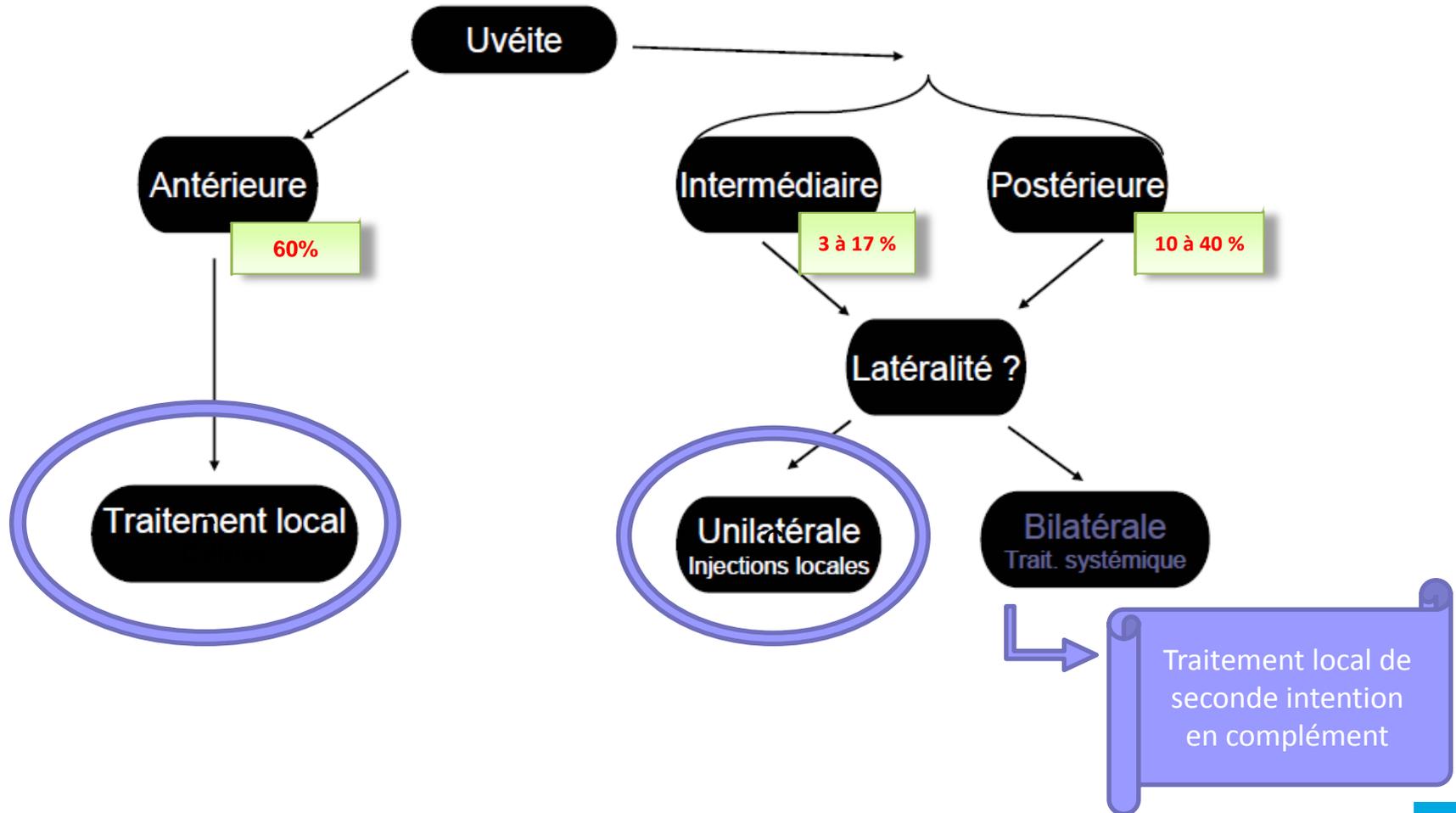
Pronostic visuel

- Baisse d'acuité visuelle sévère 6 à 24 %
- BAV sévère persistante : 2,4%
- 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

Rochepeau C, et al. Br J Ophthalmol 2017;101:856-61

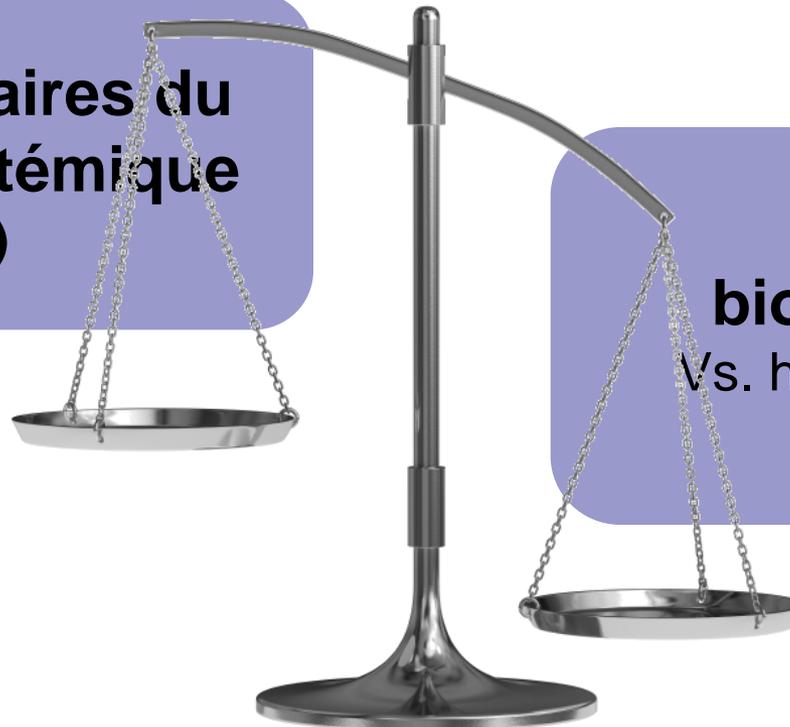
Principes thérapeutiques

Uvéites dites « non infectieuses »



Corticothérapie locale : collyres, injections, implants

**Effets secondaires du
traitement systémique
(30-70%)**



**Excellente
biodisponibilité**
Vs. hypertonie oculaire
et cataracte

Quel schéma?

- **Prednisone** : 20-40 mg/j
- Dose plus élevée : 1 mg/kg/j
 - Atteinte ophtalmologique grave (Méthylprednisolone?)
- **Réévaluation** : 1-3 mois
- **Durée** : 12 mois (au minimum)

Traitements d'épargne cortisonique: 10% - 20%

- Agents cytotoxiques
 - Méthotrexate
 - Azathioprine
 - Mycophénolate mofétyl
 - Léflunomide....
- Agents immunomodulateurs
 - Anticorps monoclonaux anti-TNF α

La référence : le Méthotrexate

- Etude rétrospective (n=11)
 - ↑ Acuité visuelle
 - ↓ Inflammation oculaire
 - ↓ Corticoides systémiques ou topiques
 - Bonne tolérance
- Délai action : 2-8 mois
- Posologie : 10-15 mg/sem (↑20-25 mg-SNC)

Dev S, et al. Ophthalmol 1999;106:111-8

Autres

- Mycophenolate mofetyl
 - Etude rétrospective monocentrique (n=7)
 - Amélioration acuité visuelle
 - Diminution inflammation oculaire
 - Effet d'épargne cortisonique
 - Bonne tolérance-Rapidité d'action : 4 vs. 6,5 mois

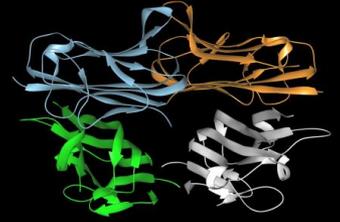
- Leflunomide: intolérance au méthotrexate?

Bhat P, et al. Ocular Immunol Inflamm 2009;17:185-90

Galor et al. Ophthalmology 2008.

Baughman R et Lower E. Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis 2004;21:43-8

Et les anti-TNF α dans tout ça ?



- Etude randomisée : Infliximab et sarcoïdose extra-pulmonaire
 - Amélioration score de gravité (Judson MA, et al. Eur Respir J 2008)
- Série de cas : 12 (144 patients)/ 90% infliximab
 - Efficacité manifestations extra-pulmonaires : œil (85,7%)
 - ES : (39,9%), infections (22,1%), infections sévères (5%)
- Etude Stat : 132 patients / 17 patients avec uvéites
 - Efficacité : 67% - épargne cortisonique
 - ES : 44% / arrêt traitement : 32%

Maneiro JL, et al. Sem Arthritis Rheum. 2012 ;42:89-103.

Jamilloux Y, et al. Sem Arthritis Rheum 2017;47:488-94

Neuropathies optiques

- Rares $\approx 1/1000$
- Femmes, d'origine africaine, révélatrice
- Neurosarcoïdose-like
- Masses granulomateuses répondent moins bien au traitement systémique
- Phase initiale : bolus de méthylprednisolone associé à un immunosuppresseur
 - pour certains, systématiquement
 - pour d'autres, en cas de rechutes ou de corticodépendance à dose élevée



Uvéites

- Sous-estimée
- Femme d'âge mure
- Diagnostic :
 - Histologie : uvéite postérieure
- Privilégier traitement local
- Corticothérapie systémique :
 - Atteinte du segment postérieur bilatérale
 - Mauvaise réponse au traitement local
- Corticodépendance : Méthotrexate
 - Anti-TNF à réserver : Formes réfractaires vraies





Hospices Civils de Lyon



votre santé,
notre engagement

Merci pour votre attention

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%)



Critères IWOS

■ Sarcoïdose oculaire

- Certaine si
 - Ophtalmo compatible
 - Histologie
- Présumée si
 - Ophtalmo compatible
 - Adénopathies hilaires
- Probable si
 - 3 signes ophtalmo
 - 2 signes paracliniques
- Possible si
 - Biopsie pulmonaire –
 - 4 signes ophtalmo
 - 2 signes paracliniques

Signes ophtalmologiques

Précipités rétrocornéens, larges en graisses de mouton (granulomateux) ou précipités cornéens fins non granulomateux ou nodules iriens du bord pupillaire (Koeppé) ou du stroma (Busacca)

Trabéculite : nodules trabéculaires ou synéchie antérieure en tente

Opacités vitréennes : œufs de fourmis ou colliers de perles

Choroïdite multifocale périphérique (lésions actives ou cicatricielles)

Periphlébite segmentaire et/ou focales (± taches de bougies) ou macroanévrisme au sein d'un œil inflammatoire

Granulome(s) papillaires ou juxtapapillaires ou nodule choroïdien de grande taille

Bilatéralité (examen clinique ou inflammation infraclinique (photométrie laser, angiographie au vert d'indocyanine)

Signes paracliniques

Anergie tuberculique chez un patient antérieurement vacciné par le BCG ou ayant antérieurement un test positif

Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ou du lysozyme sérique

Adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie thoracique

Perturbation du bilan hépatique (2 parmi les tests suivants : phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, LDH ou γ GT)

Tomodensitométrie thoracique positive

Herbort C et al. Ocul immunol inflamm 2009;17:160-9.

Acharya N, et al. Ophthalmology 2017.

Traitement systémique/Principes

- Traitement **non curatif mais suspensif**
 - Risque de rechute en cas d'interruption prématurée
- Principes
 - Supprime la formation de granulomes
 - Pas d'effet sur la fibrose constituée (oedème maculaire chronique)
- **Dose seuil habituelle**

Sarcoidose induite par les anti-TNF

- 47 observations
 - Etanercept (n=30), IFX (n=9), ADA (n=8)
 - Délai : 1 à 66 mois
- Sarcoidoses « bénignes »
 - médiastino-pulmonaires et cutanées
 - Uvéites (n=4)
- Résolution après arrêt anti-TNF : 37/47
 - Rechutes après switch : 1/8

Vigne C, et al. Joint Bone Spine 2012