

Die visusbedrohende (und manchmal lebensbedrohende) Uveitis

Vorträge Prof. Yan Guex-Crosier und Prof. Camillo Ribi am Jahreskongress 2022 der Swiss Academy of Ophthalmology; Textfassung: Ulrike Heller-Novotny

Die Folgen einer Uveitis auf die Augengesundheit dürfen nicht unterschätzt werden. Prof. Dr. Yan Guex-Crosier, Leiter der Uveitis-Sprechstunde an der Universität Lausanne, betonte anlässlich seines Referates in der Uveitis-Session am Jahreskongress 2022 der Swiss Academy of Ophthalmology (März 2022, Luzern) zwei wesentliche Punkte: 1) Im arbeitsfähigen Alter ist die Uveitis die häufigste Erblindungsursache, und 2) eine akute visusbedrohende Uveitis mit systemischem Grundleiden kann sich zur lebensbedrohlichen Situation weiterentwickeln. Ein Grund mehr für ein Update.

Die Uveitis-Prävalenz wird auf 38–115 Fälle auf 100 000 Personen geschätzt. Am häufigsten ist die Uveitis bei Erwachsenen im arbeitsfähigen Alter (20–65 Jahre), der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 39 und 41 Jahren.

In 45 % liegt eine anteriore Uveitis vor, gefolgt von der intermediären (23 %), der posterioren Uveitis (13,5 %) und der Panuveitis (6 %). Lausanner Zahlen mit ca. 3000 Patienten (Judith Cohen, Präsentation am SOG-Kongress 2020) zeigen ein ähnliches Bild, zeigen ein ähnliches Bild mit 34 % anteriorer Uveitis, 11 % intermediärer Uveitis, 47 % posteriorer Uveitis und 8 % Panuveitis.

Nach einer Publikation von Pistilli et al. (Ocul Immunol Inflamm 2019) beeinträchtigen die anterioren Uveitiden zu Krankheitsbeginn den Visus am wenigsten; bei der intermediären, posterioren und schliesslich bei der Panuveitis ist der Visus in steigender Häufigkeit herabgesetzt. Bei Panuveitis ist der Visus anfangs am schlechtesten, erholt sich aber unter Einleiten einer adäquaten Therapie. Bei posteriorer Uveitis ist der Visus zwar bei Erstkonsultation in spezialisierten Uveitiszentren besser als bei Panuveitis, jedoch nimmt er über den Langzeitverlauf eher ab. Die Visusentwicklung über alle Uveitisformen hinweg zeigt, dass etwa 50 % der Patienten im Verlauf von 2 Jahren mindestens 10 ETDRS-Buchstaben verlieren und dass ebenso viele zu ihrem anfänglichen Visus wieder 10 Buchstaben hinzu gewinnen.

«Über 2 Jahre verliert jeder zweite Patient 10 ETDRS-Buchstaben.»



Prof. Dr Yan Guex-Crosier
Head of Ocular Immunology and Infectiology UNIT
CHUV ophthalmology Unit, Jules-Gonin Eye Hospital
University of Lausanne, 15 Avenue de France – CP 5143
CH-1002 Lausanne
Tel +41 21 626 85 95, Fax +41 21 626 81 22
immuno@fa2.ch

L'uvéite: une menace pour le pronostic visuel (et parfois pour le pronostic vital)

Conférences du Pr Yan Guex-Crosier et Pr Camillo Ribi au congrès annuel 2022 du SAOO ; version texte : Ulrike Heller-Novotny

L'impact de l'uvéite sur la santé visuelle ne doit pas être sous-estimée. Le Pr Yan Guex-Crosier, directeur de la consultation consacrée à l'uvéite à l'Université de Lausanne, a souligné deux points essentiels :

1) l'uvéite est la première cause de cécité chez les personnes en âge de travailler et
2) une uvéite aiguë menaçant le pronostic visuel, associée à une maladie systémique peut également évoluer en une situation dans laquelle le pronostic vital est engagé. Une raison de plus de faire une mise à jour.

L'estimation de la prévalence de l'uvéite varie entre 38 à 115 cas pour 100 000 personnes. C'est chez l'adulte en âge de travailler (20 à 65 ans) que l'uvéite est la plus fréquente, avec un pic de fréquence pour l'incidence de l'uvéite qui se situe entre 39 à 41 ans.

Dans 45 % des cas, il s'agit d'une uvéite antérieure, suivie des uvéites intermédiaires (23 %),

de l'uvéite postérieure (13,5 %) et de la panuvéite (6 %). Les chiffres de Lausanne, avec environ 3000 patients (Judith Cohen, présentation lors du Congrès annuel de la SSO en 2020), montrent un tableau similaire, avec respectivement: 34 % d'uvéite antérieure, 11 % d'uvéite intermédiaire, 47 % d'uvéite postérieure et 8 % de panuvéite.

Selon l'article de Pistilli et al 2019 (Ocul Immunol Inflamm) ce sont les uvéites antérieures qui impactent le moins l'acuité visuelle du patient au début de l'uvéite. Par ordre de fréquence l'impact visuel est plus important lors d'uvéite intermédiaire, d'uvéite postérieure et enfin de panuvéite. C'est donc en cas de panuvéite que l'acuité visuelle est la plus mauvaise au début, mais elle s'améliore après introduction d'un traitement adéquat. Lors d'uvéite postérieure, l'acuité visuelle est au lors de la première consultation dans un centre spécialisé en uvéite meilleure que lors de panuvéite, mais elle a tendance à diminuer par la suite (durant le suivi). L'évolution du pronostic visuel de toutes les catégories d'uvéites à 2 ans montrent que 50 % des patients perdent au moins 10 lettres (ETDRS CHARTS) lors de la mesure de l'acuité visuelle tandis que le même pourcentage voit son acuité visuelle initiale s'améliorer de 10 lettres.

« Sur deux ans, un patient sur deux perd 10 lettres ETDRS. »

Die Studienlage unterstreicht folgende Punkte:

- Der Visusverlust bei Uveitis ist vergleichbar mit dem Visusverlust aufgrund einer diabetischen Retinopathie.
- Die Uveitis ist mit der diabetischen Retinopathie zusammen die wichtigste und häufigste Ursache für Erblindung im arbeitsfähigen Alter (Median: 39–41 Jahre).
- Der Visus lässt sich mittel- und langfristig am effektivsten mit einer spezialisierten Betreuung erhalten.
- Bevor die Patienten tertiären Spezialkliniken (Uveitis-Zentren) zugewiesen werden, treten nicht selten schon deutliche Visusverluste ein. Der frühzeitigere Beginn einer adaptierten Behandlung wäre wünschenswert.
- Als Ergebnisparameter (Outcome) scheint sich die mittlere Visusveränderung besser zu eignen als die Dauer bis zum Visusverlust.

Praktisches Vorgehen

Die erste Frage bei Verdacht auf eine Uveitis lautet:

- **Handelt es sich um eine Infektion?**

Der Entscheid hat therapeutische Konsequenzen, denn bei Infektion sind Kortikosteroide kontraindiziert. Bei der Untersuchung des Auges sind äussere Pathologien (Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis) zu unterscheiden. Mit einer Spaltlampenuntersuchung sind Läsionen am Vorderabschnitt und intraokulare Entzündungen einfach auszuschliessen. Das Auftreten eines Hypopions bis zu 6 Wochen nach einem Eingriff muss zwingend an eine postoperative Endophthalmitis denken lassen. Ein Hypopion oder eine schwere Vitritis bei Sepsis legen die Diagnose einer endogenen Endophthalmitis nahe. Eine Sepsis ausgehend von einer Augeninfektion kann schnell zu einem tödlichen Ausgang führen.

Die häufigsten Erreger der **infektiösen** Uveitis sind Zytomegalie-, Herpes- (HSV), Varizella-Zoster-Viren (Gürtelrose!), Borreliose, Lues, Toxoplasmose, Tuberkulose, Bartonella *henselae* und *quintana*. Die Borreliose tritt als intermediäre oder posteriore Uveitis auf; für Tuberkelbazillen typisch sind eine posteriore Uveitis mit Retinalläsionen (Bouchut-Tuberkulome). Bartonella *henselae* (Katzenkratzerkrankheit) verursacht Neuroretinitiden.

Bei den **nichtinfektiösen** Uveitis-Ursachen sind systemische und nicht-systemische, auf das Auge begrenzte Krankheiten zu unterscheiden.

Die wichtigsten systemischen Uveitis-Ursachen sind

- HLA-B27-assoziierte Uveitis (Spondylarthritis ankylosans oder Morbus Bechterew)
- Die juvenilen idiopathischen Arthritiden / JIA u.a.); die EULAR-Klassifizierung unterscheidet 5 Typen. Oligoartikuläre Formen der JIA sind hauptsächlich für die kindliche Uveitis verantwortlich
- Morbus Behçet
- Sarkoidose
- Multiple Sklerose
- Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit. →

Les études soulignent les points suivants :

- *La perte d'acuité visuelle due à une uvéite est comparable à celle observée lors de rétinopathie diabétique.*
- *L'uvéite est avec la rétinopathie diabétique la cause la plus importante et la plus fréquente de cécité chez les personnes en âge de travailler (médiane : 39–41 ans).*
- *À moyen et à long terme, c'est avec une prise en charge spécialisée que l'acuité visuelle peut être maintenue de la manière la plus efficace.*
- *Avant qu'ils ne soient orientés vers des cliniques spécialisées tertiaires (centres spécialisés en uvéite), il n'est pas rare que les patients présentent déjà une perte significative de l'acuité visuelle. L'introduction d'un traitement adapté et précoce est souhaitable.*
- *En tant que paramètre d'évaluation des résultats, l'évolution moyenne de l'acuité visuelle semble plus adéquate que le délai avant la perte d'acuité visuelle.*

Marche à suivre pratique

La première question à se poser en cas de suspicion d'uvéite est la suivante :

- **S'agit-il d'une infection ?**

Cette décision a des conséquences sur le plan thérapeutique, car les corticostéroïdes sont contre-indiqués en cas d'infection. Lors de l'examen de l'œil, il convient de différencier les pathologies externes (conjonctivite, kératite, sclérite) un examen à la lampe à fente permet aisément d'exclure une atteinte du segment antérieur et les inflammations intraoculaires. L'apparition d'un hypopion survenant dans les 6 semaines après une intervention doit impérativement faire évoquer l'éventualité d'une endophthalmitis postopératoire. Un hypopion ou une inflammation sévère du vitré en cas de septicémie doit faire évoquer une endophthalmitis endogène. La septicémie à l'origine de l'infection oculaire peut rapidement provoquer une issue fatale chez le patient.

*Parmi les agents à l'origine d'uvéites **infectieuses** les plus fréquentes, on retrouve le cytomégalovirus, le virus de l'herpès (HSV), le virus de la varicelle (VZV) également responsable du zona, la borreliose, la syphilis, la toxoplasmose, la tuberculose et les bartonelloses (Bartonella *henselae* et *quintana*). La borreliose se manifeste sous la forme d'une uvéite intermédiaire ou postérieure; le bacille de Koch responsable de la tuberculose se manifeste par des uvéites postérieures avec des lésions rétiniques (nodules de Bouchut). Les bartonelloses (maladie des griffes du chat) sont à l'origine de neuroretinites.*

*Parmi les causes **non infectieuses** d'uvéite, il faut distinguer les pathologies systémiques et les pathologies non systémiques. Ou purement oculaires.*

Les principales causes systémiques d'uvéite sont:

- *Les uvéites associées au HLA-B27 (spondylarthrite ankylosante ou maladie de Bechterew),*
- *Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) dont on considère 5 types différents selon la classification de l'EULAR. Les formes oligoarticulaires d'arthrite juvéniles sont principalement responsables d'uvéites chez l'enfant:*
 - *la maladie de Behçet,*
 - *la sarcoïdose,*
 - *la sclérose en plaques et*
 - *la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. →*

Rein okuläre Uveitis-Ursachen: Entitäten ohne systemische Krankheit sind die Fuchs-Uveitis, die Pars planitis, serpinginöse Chorioiditis, die APMPE (akute posteriore multifokale plakoide Pigmentepitheliopathie), die Birdshot-Chorioretinitis, die multifokale Chorioiditis mit Panuveitis, die punktate innere Chorioiditis (PIC), die sympathische Ophthalmie u. a.

Zum Ausschluss einer Infektion vor Gabe von Steroiden wegen schwerer Uveitis sind gezielte Tests auf Tuberkulose (mit Tests wie IGRA, Interferon-gamma Release Assay), die Syphilis (ELISA-Bluttest obligat, charakteristische Herde in der Indoyaningrün-Angiographie erkennbar), die Borreliose (besonders in Endemiegebieten), Bartonella henselae (bei Neuroretinitis) und Herpes (bei akuter Retinaneurose) notwendig. Für eine CMV-Retinitis spricht eine CD4+Zellzahl $< 50 / \text{mm}^3$ bei HIV.

Die Beurteilung des Schweregrades der Entzündung und der Uveitis-Charakteristika an der **Spaltlampe** gibt ebenfalls entscheidende Hinweise:

Eine Richtschnur ist die **Zellzahl in der Vorderkammer**. Bei der Untersuchung im Halbdunkel muss der Untersuchende die Zellzahl im 1 mm^2 -Feld unbedingt im kurzen Zeitraum ($< 1 \text{ sec}$) zählen, sonst zählt man einzelne Zellen mehrfach. Zellzahlen über Grad 3+, die eine Glaskörperinfiltration verursachen («vitreous haze» gemäss SUN) bedeuten eine schwere Entzündung; auch ein Hypopyon bedeutet einen Schweregrad, der oft mit ersten okulären Komplikationen assoziiert ist («Red Flag»).

An der Spaltlampe können sich speckige keratitische Präzipitate («mutton fat» / «Kerzenwachs») zeigen. Bei schwerer Entzündung und granulomatöser Uveitis muss die Netzhautperipherie auf eine sekundäre Retinaneurose (acute retinal necrosis syndrome, ARN) hin untersucht und, falls diese bestätigt wird, sofort therapeutisch mit einem Virostatikum eingegriffen werden.

Der Verdacht auf eine Sarkoidose, der wichtigsten Ursache einer granulomatösen Uveitis, ergibt sich bei einem deutlich langsameren Verlauf. Steroide sind hier sparsam einzusetzen. Weil eine Behandlung oft über viele Jahre notwendig ist, können hier auch Immunsuppressiva indiziert sein, um die Nebenwirkungen einer langfristigen Kortikoidtherapie zu vermeiden.

Ein Beispiel

Mit einer Kasuistik unterstrich der Referent, dass es Ophthalmologen in der Hand haben, die diagnostische Latenz bei Spondylarthritis ankylosans (SpA) abzukürzen.

Eine 21-Jährige erlitt etwa 6 Wochen nach einer beiderseitigen («same day») Kataraktoperation einen Visusverlust mit Hypopyon auf einem Auge. Infektiöse Ursachen und TASS (toxic anterior segment syndrome) müssen nach einer Kataraktoperation diskutiert werden. Ein HLA-B27-Test wurde veranlasst, nachdem auch auf dem anderen Auge eine Entzündung auftrat. Er fiel positiv aus.

Die durchschnittliche Latenz zwischen Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose einer Spondylarthritis (SpA) bzw. einer HLA-B27-assoziierten Erkrankung beträgt 6–8 Jahre. Wenn sich Patienten mit akuter anteriorer Uveitis vorstellen, →

Parmi les atteintes purement oculaires sans pathologie systémique surviennent entre autres l'uvéite de Fuchs, la pars planite, la choroidite serpiginieuse, l'épithéliopathie en plaques (EEP), la chorioretinite de type birdshot, la choroidite multifocale avec panuvéite, la choroidite ponctuée interne (PIC) et l'ophtalmie sympathique.

Avant l'administration de stéroïdes pour une uvéite sévère, il est nécessaire d'exclure une infection en réalisant des tests ciblés à la recherche d'une tuberculose (par un test de type IGRA, Interferon-gamma Release Assay), d'une syphilis (test sanguin ELISA à réaliser impérativement, foyers caractéristiques présents lors de l'angiographie au vert d'indocyanine ou ICG), d'une borreliose (en particulier dans les régions où la maladie est endémique), de Bartonella henselae (neuroretinite) et du virus de l'herpès (en cas de nécrose rétinienne aiguë). Une numération des CD4+ $< 50 / \text{mm}^3$ en cas d'infection par le VIH est en faveur d'une rétinite à CMV.

L'appréciation de la sévérité de l'inflammation estimée grâce à la lampe à fente et des caractéristiques de l'uvéite est également un élément clef:

Un principe directeur est la numération cellulaire dans la chambre antérieure. Lors de l'examen effectué dans la semi-obscurité, l'examineur doit impérativement effectuer un comptage des cellules dans un champ de 1 mm^2 sur un temps bref ($< 1 \text{ seconde}$), sinon certaines cellules vont être comptabilisées plusieurs fois. Une inflammation supérieure à un grade de 3+ pour la numération cellulaire responsable d'une infiltration du vitré («vitreous haze» selon les critères du SUN), correspond à une inflammation sévère. Un hypopyon est un signe de gravité souvent associé également à des complications oculaires sévères (drapeau rouge).

L'examen à la lampe à fente peut montrer des précipités de type «Mutton-fat keratic precipitates» ou «en tache de bougie; littéralement en graisse de mouton» signe d'uvéite granulomateuse. Lors d'inflammation sévère et d'uvéite granulomateuse il convient d'examiner la périphérie de la rétine à la recherche d'une nécrose rétinienne secondaire à un virus herpes (acute retinal necrosis syndrome ou ARN) et, le cas échéant, d'agir immédiatement en introduisant un antiviral. Lors de suspicion de sarcoïdose principale cause d'uvéite granulomateuse, l'évolution est plus lente et les stéroïdes sont donnés avec parcimonie. Mais un traitement au long cours sur plusieurs années est souvent nécessaire. Pour cette raison un recours aux immunosuppresseurs peut être indiquée afin d'éviter les effets secondaires des corticostéroïdes au long cours.

Une présentation de cas

Avec une présentation de cas, l'intervenant a souligné que les ophtalmologues ont la possibilité de réduire le retard diagnostique de spondylarthrite ankylosante (SpA).

Dans ce cas, une femme de 21 ans présentait, environ 6 semaines après une opération bilatérale de la cataracte, (effectuée le même jour sur les deux yeux) une perte d'acuité visuelle avec hypopyon sur un œil, les causes infectieuses et un TASS (toxic anterior segment syndrome) devant être évoqués après une opération de la cataracte. Un test HLA-B27 a été demandé lorsqu'une inflammation de l'œil controlatéral est apparue. Dans ce cas le test HLA-B27 s'est révélé positif. La latence moyenne entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'une spondylarthrite ou d'une pathologie associée au HLA-B27 atteint 6 à 8 ans. Lorsque →

muss man in 41–77 % bei ihnen mit einer nichtdiagnostizierten SpA rechnen. In 41 % ist die Uveitis die Erstmanifestation der SpA.

Im Fall dieser jungen Frau konnte ein HLA-B27-Gen nachgewiesen werden, und eine adäquate Weiterbetreuung durch einen Rheumatologen wird es ermöglichen, die ersten Manifestationen eines M. Bechterew frühzeitig zu diagnostizieren.

Bei M. Behçet muss das hohe Risiko für eine **Venenthrombose** bedacht werden, das sich am Auge als retinale Venenokklusion manifestieren kann. Das Risiko ist bei den Betroffenen gegenüber Gesunden um den Faktor 14 erhöht, bei Männern um das Sechsfache höher als bei Frauen, und auch das Rezidivrisiko für Thrombosen beträgt fast 50 %. Nochmals erhöht ist das Risiko, wenn M. Behçet und die Faktor-V-Leiden-Mutation zusammentreffen: das Thromboserisiko steigt hierbei nochmals um 40 %.

Mit einer Kasuistik eines 22-Jährigen unterstrich Prof. Guex-Crosier die Warnzeichen: Eine okklusive Thrombose bei einem so jungen Patienten und eine retinale Vaskulitis im anderen Auge sprechen sehr für eine Systemerkrankung.

Eine retinale Venenokklusion bei einem Patienten unter 50 Jahre deutet stark auf eine systemische entzündliche Pathologie hin (hauptsächlich Morbus Behçet oder Lupus erythematodes).

Betreuung der Uveitis-Patienten

Für die Betreuung von Uveitis-Patienten sind folgende Fragen ausschlaggebend:

- Besteht eine aktive Entzündung (Vorderkammer-Zellen und Tyndall)?
- Liegen strukturelle Komplikationen im anterioren Segment vor (Irissynechien, IOD-Anstieg, Katarakt)?
- Liegen strukturelle Komplikationen im posterioren Segment vor (wie Makulaödem, Makula-Atrophie)?
- Wie verhalten sich der Visus und das Gesichtsfeld?
- Ist die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigt?
- Wie oft tritt ein Rezidiv ein?

Für die Steroidtherapie und ihr Ausschleichen stellte der Referent das klassische Schema vor, bei dem die Dosis in umso längeren Abständen reduziert wird, je kleiner sie wird:

- Gabe bei schwere Uveitis (Bedrohung der Makula oder des Optikus) zunächst intravenös
- Oral werden Kortikosteroide grundsätzlich mit 1 mg/kg dosiert, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Je nach Schweregrad der Uveitis reichen auch niedrigere Dosen aus.
- Die anfängliche Dosisreduktion erfolgt in Schritten von 2-3 Wochen, zunächst in 10-mg-Schritten für hohe Dosen, dann in 5-mg- und schliesslich in 2,5-mg-Schritten.

Bei der noch höheren Dosis in den ersten ca. 10 Wochen besteht noch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen, ab Monat 2 das Risiko für einen Rückfall bei zu starker Reduktion. Im Fall einer schweren Vaskulitis reduziert man die Dosis nur alle 3–4 Wochen bzw alle 2–3 Monate.

Ein retinaler Venenverschluss im Alter < 50 Jahre legt eine systemische entzündliche Pathologie wie M. Behçet oder Lupus erythematodes nahe.

des patients se présentent avec une uvéite antérieure aiguë, il faut s'attendre à une SPA non diagnostiquée chez 41 à 77 % d'entre eux. Dans 41 % des cas, l'uvéite est la première manifestation de la SPA. Le cas de cette jeune fille a permis de diagnostiquer la présence du gène HLA-B27 et un suivi adéquat par un rhumatologue permettra de diagnostiquer précocement les premières manifestations d'une maladie de Bechterew.

Avec la maladie de Behçet, il convient de garder à l'esprit le risque élevé de thrombose veineuse qui sur le plan oculaire peut être responsable d'une occlusion d'une veine rétinienne. Chez ces patients, il est multiplié par 14 par rapport à la population saine. Chez les hommes, il est six fois plus élevé que chez les femmes et le risque de récurrence pour les thromboses atteint presque 50 %. Le risque est encore augmenté lorsque la maladie de Behçet est associée à une mutation du facteur V de Leiden: cela augmente à nouveau le risque de thrombose de 40 %.

Avec le cas d'un patient de 22 ans, le Pr Guex-Crosier a mis en avant les signes d'alerte: une thrombose occlusive chez un patient aussi jeune et une vascularite rétinienne dans l'autre œil sont indéniablement en faveur d'une pathologie systémique. Une occlusion de veine rétinienne chez un patient jeune (< 50 ans) est fortement évocatrice d'une pathologie systémique inflammatoire (principalement maladie de Behçet ou Lupus érythémateux).

La prise en charge

Pour la prise en charge des patients atteints d'uvéite, les questions suivantes sont primordiales:

- Existe-t-il une inflammation active (cellules ou Tyndall dans la chambre antérieure) ?
- Des complications structurelles dans le segment antérieur (synéchies de l'iris, augmentation de la PIO, cata-racte) existent-elles ?
- Y a-t-il des complications structurelles dans le segment postérieur (Telle que l'œdème maculaire, l'atrophie de la macula) ?
- Comment se comportent l'acuité visuelle et le champ visuel ?
- La qualité de vie du patient est-elle altérée ?
- À quelle fréquence constate-t-on une récurrence ?

En ce qui concerne le traitement par stéroïdes et sa diminution progressive, l'intervenant a présenté un schéma classiquement effectué. La décroissance des corticostéroïdes se fait d'autant plus lentement que la dose de corti-costéroïdes est faible.

- L'administration se fait d'abord par voie intraveineuse lors d'uvéite sévère (menace de la macula ou du nerf optique)
- L'administration orale de corticostéroïdes se fait en principe avec un dosage de 1mg/kg s'il n'y a pas de contre-indication. Des doses plus faibles peuvent être administrées en fonction de la gravité de l'uvéite.
- La décroissance initiale se fait par paliers successifs de 2–3 semaines initialement par paliers de 10mg pour les fortes doses puis par paliers de 5 mg et finalement par paliers de 2,5 mg.

En cas de dose encore plus élevée, au cours des 10 premières semaines environ, il existe encore un risque accru d'effets indésirables. À partir du mois 2, il existe un risque de rechute en cas de réduction trop rapide. En cas de vasculite sévère, on ne réduit la dose que toutes les 3 à 4 semaines voire tous les 2–3 mois.

Une occlusion veineuse rétinienne chez un sujet de moins de 50 ans suggère une pathologie systémique comme la maladie de Behçet ou le Lupus érythémateux.

Die wichtigsten Memos des ophthalmologischen Experten

- Eine visusbedrohende Uveitis kann sich rasch – innerhalb von Stunden – auch zu lebensbedrohlichen Situationen entwickeln, z. B. bei Septikämie und Pneumokokken-Infekt.
- Bei Vorstellung ist zwischen Infektion und Inflammation zu unterscheiden.
- Bei Autoimmunprozessen ist die Schweregrad-Beurteilung der Vasculitis obligat.
- Eine enge Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Disziplinen wie Immunologen, Infektiologen, Pneumologen, Dermatologen, Rheumatologen und pädiatrischen Rheumatologen ist unverzichtbar.
- Eine Glaskörperbiopsie und mikrobiologische Tests sind bei schwerer Uveitis für den Ausschluss einer Infektion notwendig.
- Neue Krankheits-Entitäten wie Covid-19 können eine Endothelaktivierung bewirken und mit einem höheren Thromboserisiko einhergehen.

Les notes les plus importantes de l'ophtalmologue sont les suivantes :

- Une uvéite qui menace le pronostic visuel peut rapidement (en quelques heures) évoluer en une situation menaçant aussi le pronostic vital, par exemple en cas de septicémie ou d'infection à pneumocoque.
- À la présentation, il faut faire la différence entre infection et inflammation.
- En cas de processus auto-immuns, il est nécessaire de déterminer le degré de sévérité de la vasculite.
- Une collaboration étroite entre les immunologues, les infectiologues, les pneumologues, les dermatologues, les rhumatologues et les pédiatres rhumatologues est indispensable.
- En cas d'uvéite sévère, une biopsie du vitré et une analyse microbiologique sont nécessaires pour exclure une infection.
- De nouvelles entités pathologiques, comme la COVID-19, peuvent entraîner une activation endothéliale et s'accompagner d'un risque accru de thrombose.

Die Rolle des Immunologen

Die Rolle des Immunologen bei der Behandlung der schweren Uveitis beschrieb Professor Camillo Ribi, Immunologe und Allergologe am Centre Hospitalier / Université Lausanne (CHUV). Bei Verdacht auf eine systemische Grunderkrankung als Uveitis-Ursache obliegt es den Immunologen, die entsprechenden Abklärungen vorzunehmen. Gemeinsam mit Augenarzt und Patient wählt der Immunologe die für den Einzelfall am besten geeignete systemische Therapie und überwacht die Toxizität der immunsuppressiven Therapie.

Die Inzidenz der einer Uveitis zugrundeliegenden systemischen immunologischen Krankheiten unterscheidet sich sehr stark in den einzelnen Weltregionen (Tab. 1).

Beispiel Behçet: Selten, aber mit erhöhtem Erblindungsrisiko, wenn unerkannt



Prof. Dr Camillo Ribi
Chef de service, Service d'immunologie et allergie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

Le rôle de l'immunologue

Le Pr Camillo Ribi, immunologue et allergologue au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) de Lausanne, a décrit le rôle des immunologues dans le traitement de l'uvéite sévère.

En cas de suspicion d'une maladie systémique à l'origine de l'uvéite, il incombe aux immunologues d'entreprendre les examens nécessaires pour déterminer la cause sous-jacente. En collaboration avec l'ophtalmologue et le patient, l'immunologue choisit le traitement systémique le plus adapté au cas et surveille la toxicité du traitement immunosuppresseur.

L'incidence d'une pathologie immunologique systémique à l'origine d'une uvéite varie très fortement d'une région du monde à l'autre (Tab. 1).

Exemple de la maladie de Behçet: maladie rare, mais à risque accru de cécité si non reconnue

→ La maladie de Behçet touche les yeux dans jusqu'à 70 % des cas. Parmi les caractéristiques de la maladie, on retrouve des aphtes buccaux et →

Krankheit / Pathologie	Italien / Italie	Frankreich / France	Tunesien / Tunisie
M. Behçet / Maladie de Behçet	5 %	8 %	12 %
Sarkoidose / Sarkoïdose	2,5 %	17 %	2 %
Rheumatoide Arthritis / Polyarthrite rhumatoïde	< 1 %	< 1 %	< 1 %
HLA-B27-assoziierte Uveitis / Uvéite associée au HLA-B27	5 %	17 %	1 %
Idiopathische Ursachen / Causes idiopathiques	26 %	47 %	35 %
andere Ursachen inkl. infektiöse Uveitiden / Autres causes, notamment uvéites infectieuses	59 %	9 %	45 %

Tab. 1 Inzidenzen systemischer immunologischer Krankheiten in ausgewählten Ländern und Regionen.

Tab. 1 Incidence des pathologies immunologiques systémiques dans une sélection de pays et de régions.

In bis zu 70 % der Fälle betrifft Behçet die Augen. Charakteristisch hierfür sind rezidivierende orale und genitale Aphthen, Hautläsionen, gastrointestinale Beteiligungen, neurologische Symptome, Thrombosen und Arthritiden. Die meisten klinischen Manifestationen sind einer Vaskulitis zuzuschreiben, welche Blutgefäße aller Größen im arteriellen und venösen Kreislauf einbeziehen kann. Die Entzündung ist durch neutrophile und endotheliale Zellaktivierung charakterisiert. Heute unterscheidet man mehrere Phänotypen des M. Behçet. Der okuläre Phänotyp betrifft eher Männer mit HLA-B51-Nachweis. Der mukokutane und artikulare Phänotyp betrifft vorwiegend jüngere Frauen. Die Pathophysiologie von Behçet ist noch wenig verstanden, umfasst aber autoimmune und autoentzündliche Elemente (Hysa et al., Eur J Clin Invest 2021), wie das auch bei anderen Uveitiden verursachenden Systemerkrankungen wie Sarkoidose und Spondylarthritis der Fall ist.

Neue Uveitis-Ursachen: Immuncheckpoint-Inhibitoren, COVID-19-Vakzinen

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eine neue Gruppe von Onkologika (in der Schweiz zugelassene Substanzen siehe Kasten). Eine Uveitis wird in 0,3–6 % der damit Behandelten beobachtet. Beschrieben, meist in Einzelfällen, wurden auch weitere retinale und andere ophthalmologische Nebenwirkungen:

- Vogt-Koyanagi-Harada-ähnliche Veränderungen
- Uveale Effusion, seröse Netzhautablösung
- Optikusneuropathien
- Immunretinopathien
- Keratitis
- Choroidale Neovaskularisationen
- Myasthenie.

Immuncheckpoint-Inhibitoren / Inhibitoren de checkpoints immunitaires

- Ipilimumab: Yervoy® (BMS)
- Pembrolizumab: Keytruda® (MSD)
- Nivolumab: Opdivo® (BMS)
- Cemiplimab: Libtayo® (Sanofi-Aventis)
- Avelumab: Bavencio® (Merck)
- Durvalumab: Imfinzi™ (AstraZeneca)
- Atezolizumab: Tecentriq® (Roche)

Zu unerwünschten Wirkungen, die im Zusammenhang mit den der millionenfachen Impfungen mit SARS-CoV-2 Vakzinen gemeldet wurden, zählen auch entzündliche Manifestationen am Auge, darunter Fazialisparese, aber auch Einzelfälle einer akuten anterioren Uveitis, Panuveitis und posterioren Uveitis, zentrale Sinusvenenthrombose, akute makuläre Neuroretinopathie, die Abstossung von Cornea-Transplantaten und eine anteriore Skleritis. Alle diese Pathologien können auch unabhängig von einer Impfung gesehen werden; eine Kausalität bezüglich der SARS-CoV-2-Impfung bleibt noch zu belegen.

Therapie der systemisch (mit)verursachten Uveitis

Für die Immunmodulation einer durch eine Systemerkrankung verursachten Uveitis stehen Nicht-Biologica und Biologica zur Verfügung (siehe Textbox S. 164). Aus Sicht des Immunologen →

généraux récidivants, les lésions cutanées, les atteintes gastro-intestinales, les symptômes neurologiques, des thromboses et de l'arthrite. La plupart des manifestations cliniques sont attribués à une vascularite, pouvant toucher les vaisseaux de toute taille, tant au niveau de la circulation artérielle que veineuse. L'inflammation se caractérise par une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales. On distingue aujourd'hui plusieurs phénotypes de maladie de Behçet. Ainsi, le phénotype oculaire touche plutôt des hommes qui présentent un HLA-B51 positif. Les phénotypes cutanéomuqueux et articulaires touchent quant à eux plutôt des jeunes femmes. La physiopathologie du Behçet est encore mal comprise, mais comprend des éléments auto-immuns et auto-inflammatoires (Hysa et al., Eur J Clin Invest 2021), à l'instar d'autres maladies de système pouvant provoquer des uvéites, comme la sarcoïdose et les spondylarthrites.

Nouvelles causes d'uvéite : inhibiteurs de checkpoints immunitaires, vaccins contre la COVID-19.

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires constituent un nouveau groupe de médicaments oncologiques (voir l'encadré pour les substances autorisées en Suisse). Une uvéite est observée chez 0,3 à 6 % des patients traités avec ces médicaments. Des cas, le plus souvent isolés, d'autres effets indésirables rétiniens ou ophtalmologiques ont également été décrits :

- modifications semblables à celles observées dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada;
- épanchement uvéal, décollement séreux de la rétine;
- neuropathies optiques;
- rétinopathies immunes;
- kératite;
- néovascularisations choroïdiennes;
- myasthénie.

Parmi les événements indésirables rapportés suite aux des millions d'injections de vaccins contre le SARS-CoV-2, on retrouve également des manifestations inflammatoires oculaires, parmi lesquels surtout des paralysies faciales, mais aussi des cas isolés d'uvéite antérieure, de panuvéite et d'uvéite postérieure, des thromboses de sinus cérébral, de neuroretinopathies maculaires aiguës, de rejet de greffes de cornée et de sclérite antérieure. Toutes ces pathologies pouvant être vues indépendamment d'une vaccination, un lien causal avec le vaccin contre le SARS-CoV-2 reste à prouver.

Traitement de l'uvéite d'origine systémique

Pour l'immunomodulation d'une uvéite provoquée par une pathologie systémique, on dispose de médicaments biologiques (voir encadré) et de médicaments non biologiques. Selon les immunologues, la prednisonne reste un premier choix de traitement d'une uvéite associée à une pathologie systémique immunitaire, mais ne doit pas être considéré comme traitement à moyen – long terme.

Médicaments biologiques (Biologics)

- Dans certaines spécialités médicales, ce concept est très courant et le devient aussi de plus en plus en ophtalmologie : les médicaments biologiques sont des anticorps ou des parties d'anticorps produits par génie génétique et pouvant inhiber ou stimuler de manière ciblée des récepteurs et influencer certaines voies de signalisation.
- En rhumatologie, les médicaments biologiques les plus anciens sont des inhibiteurs du TNF alpha (par exemple infliximab, adalimumab, certolizumab). De nombreux autres types de médicaments biologiques sont aujourd'hui utilisés pour diminuer l'inflammation. →

bleibt Prednison Behandlung der ersten Wahl bei einer Uveitis im Rahmen einer immunassoziierten systemischen Pathologie, aber es kommt nicht für die mittel- bis langfristige Therapie in Betracht.

Biologica

- In einigen medizinischen Fachgebieten ist der Begriff sehr geläufig, zunehmend auch in der Ophthalmologie: Biologica sind gentechnisch hergestellte Antikörper oder Anteile von Antikörpern, die gezielt Rezeptoren hemmen oder anregen können und bestimmte Signalwege beeinflussen.
- In der Rheumatologie werden als Biologica die TNF-alpha-Hemmer (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab u. a.) schon am längsten eingesetzt; heute stehen zur Bekämpfung der Inflammation zahlreiche weitere Typen von Biologika zur Verfügung.
- Auch die VEGF-Hemmer sind in diesem Sinne Biologica, wobei diese Bezeichnung in der Ophthalmologie meist unüblich ist. Vielleicht, weil keine andere Substanzgruppe therapeutisch eingesetzt wird, welche die relevanten Rezeptoren hemmt. In anderen Fachgebieten besteht diese Alternative in Form sogenannter Small Molecules (Nicht-Biologica).
- Neben den Antikörpern und Fusionsproteinen – sehr grossen Molekülen, die parenteral verabreicht werden müssen – beeinflussen neue kleine oral anwendbare Moleküle («small molecules») direkt die Signalwege. Sie erweitern das therapeutische Arsenal zur Kontrolle der Entzündung und der Zellproliferation.

Bei den Biologica zur Behandlung der Uveitis besteht die bestdokumentierte Evidenz für Adalimumab, gefolgt von Infliximab und Certolizumab. TNF-alpha-Blocker kombiniert mit systemisch eingesetzten Kortikosteroiden kommen als Ersttherapie bei visusbedrohendem M. Behçet zum Einsatz. Tocilizumab kann in therapieresistenten Fällen wirksam sein, besonders bei Makulaödem.

Indikation zur Immunmodulation bei schwerer Uveitis

Okuläre Gründe für die Indikation zur nicht-steroidalen systemischen immunmodulierenden Therapie bei schwerer Uveitis nennt die SUN Arbeitsgruppe (SUN = Standardization of uveitis nomenclature, Isogai, 1991) wie folgt:

- akuter, visusbedrohender Beginn
- chronisch persistierende Entzündung
- exsudative Amotio
- posteriore und makuläre Beteiligung
- binokulärer visusbedrohender Verlauf.

Die nichtsteroidale Immunmodulation ist weiterhin in folgenden Situationen indiziert:

- Nichtansprechen auf periokuläre Steroidinjektionen
- Nichtansprechen bei juveniler idiopathischer Arthritis (JIA)-assoziiertes Uveitis auf topische Steroide
- weiterbestehend aktive Uveitis unter Prednison von > 0.5 mg/kg/Tag
- Uveitis-Relaps nach Reduktion von Prednison auf < 7.5 mg/Tag
- Steroidunverträglichkeit
- Notwendigkeit zum Steroidsparen
- Visus unter 20/100 aufgrund der Uveitis (bei Erwachsenen)
- Glaskörper-Haze mindestens ++
- Relaps eines zystoiden Makulaödems
- Deutlich reduzierte Lebensqualität
- JIA: ungünstige prognostische Faktoren wie schlechter Visus, posteriore Uveitis, Sekundärglaukom, Makulaödem etc.

• *Les inhibiteurs du VEGF sont aussi des médicaments biologiques dans ce sens, mais cette appellation est le plus souvent inhabituelle en ophtalmologie. Peut-être parce qu'ils sont le seul type de substance utilisés dans ce but thérapeutique.*

• *Outre les anticorps et produits de fusion qui sont des molécules très grande qu'il faut donner par voie parentérale, de nouvelles petite molécules à usage oral que l'on appelle les « small molecules » influencent directement les voies de signalisation et renforcer ainsi l'arsenal des thérapies modernes pour diminuer l'inflammation et la prolifération de cellules.*

• *En ce qui concerne les médicaments biologiques dans l'uvéite, l'efficacité est la mieux documentée pour l'adalimumab, suivi de l'infliximab et du certolizumab. Des inhibiteurs du TNF-alpha combinés aux corticostéroïdes systémiques sont utilisés en première intention en cas de maladie de Behçet menaçant le pronostic visuel. Le tocilizumab peut être efficace dans les cas de résistance au traitement, en particulier en cas d'œdème maculaire.*

En ce qui concerne les médicaments biologiques dans l'uvéite, l'efficacité est la mieux documentée pour l'adalimumab, suivi de l'infliximab et du certolizumab. Des inhibiteurs du TNF-alpha combinés aux corticostéroïdes systémiques sont utilisés en première intention en cas de maladie de Behçet menaçant le pronostic visuel. Le tocilizumab peut être efficace dans les cas de résistance au traitement, en particulier en cas d'œdème maculaire.

• **Adalimumab:** Abrilada (Pfizer), Amgevita (Amgen), Hulio® (Mylan Pharma), Humira® (AbbVie), Hyrimoz® (Sandoz), Idacio® (Fresenius Kabi), Imraldi™ (Samsung Bioepis CH)

• **Certolizumab:** Cimzia® (UCB Pharma)

• **Infliximab:** Inflectra® (Pfizer), Remicade® (MSD Merck Sharp & Dohme), Remsima® (iOne Healthcare)

Indication de l'immunomodulation en cas d'uvéite sévère

Les motifs oculaires pour l'indication de la thérapie immunomodulatrice systémique non stéroïdienne en cas d'uvéite sévère sont énumérés par le groupe de travail du SUN (SUN = Standardization of uveitis nomenclature, Isogai, 1991) comme suit:

- *début aigu, menaçant le pronostic visuel;*
- *inflammation persistante chronique;*
- *décollement exsudatif de la rétine;*
- *atteinte postérieure et maculaire;*
- *évolution menaçant le pronostic visuel binoculaire.*

L'immunomodulation non stéroïdienne est aussi indiquée dans les situations suivantes:

- *absence de réponse aux injections périoculaires de stéroïdes;*
- *absence de réponse aux stéroïdes topiques en cas d'uvéite associée à une arthrite idiopathique juvénile (AIJ);*
- *persistance d'une uvéite active sous prednison à > 0.5 mg / kg / jour;*
- *rechute de l'uvéite après réduction de la prednison à < 7.5 mg / jour;*
- *intolérance aux stéroïdes;*
- *nécessité de réduire l'utilisation des stéroïdes;*
- *acuité visuelle inférieure à 20/100 en raison de l'uvéite (chez l'adulte);*
- *haze dans le vitré au moins ++;*
- *rechute d'un œdème maculaire cystoïde;*
- *réduction significative de la qualité de vie;*
- *AIJ: facteurs pronostiques défavorables comme une mauvaise acuité visuelle, une uvéite postérieure, un glaucome secondaire, un œdème maculaire, etc.*

Second- und Third-Line Medikamente bei schwerer Uveitis

Die konventionellen Immunsuppressiva bei schwerer Uveitis sind Methotrexat, Azathioprin (AZA), Mykophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus und Cyclophosphamid. Nebenwirkungen können Therapiealternativen erforderlich machen. Der Referent erläuterte ein Behandlungsschema bei okulärem Behçet (Ciclosporin sollte wegen seiner Neurotoxizität vermieden werden).

Die Induktion findet mit einem Steroidpuls und in erster Linie AZA statt, als Zweittherapie stehen die TNF-alpha Inhibitoren Infliximab und Adalimumab in Betracht, als Third Line Cyclophosphamid oder Tocilizumab. Bei schwerer Augen- oder ZNS-Erkrankungen wird Infliximab mit Steroiden kombiniert.

Zu Adalimumab zeigen 4 Studien eine Wirksamkeit bei juveniler idiopathischer Arthritis und nichtinfektiöser Uveitis (aktiv, inaktiv oder beides), zu Certolizumab eine Studie bei aktiver axialer HLA-B27 positiver Spondylarthritis, die oft von einer Uveitis begleitet ist. Tocilizumab war gemäss retrospektiven Studien erfolgreich in schweren Fällen, die auf konventionelle Therapie nicht angesprochen hatten, besonders bei zystoidem Makulaödem. •

Médicaments de deuxième et de troisième intention en cas d'uvéite sévère

Les immunosuppresseurs conventionnels en cas d'uvéite sévère sont le méthotrexate, l'azathioprine (AZA), le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide. Les effets indésirables peuvent rendre des alternatives thérapeutiques nécessaires. L'intervenant a présenté un schéma de traitement en cas de maladie de Behçet oculaire (la ciclosporine doit être évitée en raison de sa neuro-toxicité).

L'induction se fait avec un traitement pulsé par stéroïdes et de l'AZA en première intention. En deuxième intention, on peut envisager les inhibiteurs du TNF-alpha que sont l'infliximab et l'adalimumab et, en troisième intention, le cyclophosphamide ou le tocilizumab. En cas de pathologies oculaires ou du SNC sévères, l'infliximab est associé à des stéroïdes.

En ce qui concerne l'adalimumab, 4 études montrent une efficacité en cas de arthrite juvénile idiopathique et d'uvéite non infectieuse (active, inactive ou les deux), tandis qu'une étude a montré l'efficacité du certolizumab en cas de spondylarthrite axiale active HLA-B27 positive fréquemment accompagnée d'uvéite. Selon des études rétrospectives, le tocilizumab était efficace dans des cas sévères qui n'avaient pas répondu au traitement conventionnel, en particulier en cas d'œdème maculaire cystoïde. •