UVÉITE SARCOIDOSIQUE

*COMHAIRE-POUTCHINIAN Y.**

RÉSUMÉ

La sarcoïdose est une maladie systémique chronique granulomateuse d'origine inconnue qui peut atteindre tous les organes (poumons, ganglions, peau, oeil). L'atteinte oculaire est présente dans environ 25 % des cas. Il s'agit généralement d'une uvéite antérieure aiguë ou chronique mais tous les tissus de la sphère oculaire peuvent être le siège de granulomes typiques. Le diagnostic est fondé sur un ensemble d'examens dont les plus intéressants sont la biopsie et le lavage broncho-alvéolaire.
Le traitement repose sur la corticothérapie.

MOTS CLÉS

sarcoïdose - granulome - uvéite - corticothérapie.

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder of unknown origin. Ocular involvement occurs in about 25 % of patients. Acute or chronic anterior uveitis are the most common ocular manifestations of sarcoidosis but all the ocular tissues can be involved. Diagnosis is based on several investigations, of which the most interesting are the biopsy of a granuloma and broncho-alveolar washing.
Treatment is topical or systemic corticosteroid therapy.

KEY WORDS

sarcoidosis - granuloma - uveitis - corticotherapy

.....

* *Service d'Ophtalmologie*
C.H.U. Sart-Tilman
B- 4000 LIEGE

received: 29.03.00
accepted: 09.06.00

I. INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie systémique chronique granulomateuse qui peut atteindre tous les organes et plus particulièrement les poumons, les ganglions thoraciques, la peau et l'œil.
Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments dont le principal est la présence d'un granulome épithéloïde sans nécrose caséeuse.

II. EPIDÉMIOLOGIE

L'atteinte ophtalmologique est relativement fréquente, de l'ordre de 25 % (10). Elle est la manifestation inaugurale de la maladie dans 20 % des cas. Elle affecte les deux sexes de façon identique avec deux pics d'âge entre 20 et 30 ans et entre 40 et 60 ans. Les atteintes des enfants représentent 3 % des cas. Elle atteint plus souvent les européens du Nord.
Il existe aux Etats-Unis un facteur ethnique, les patients noirs étant atteints 15 fois plus que les blancs.
Les cas de sarcoïdose familiale et les atteintes de jumeaux monozygotes évoquent l'existence de facteurs génétiques (HLA A8? associé à l'érythème noueux) (9).
Cependant il n'a pas encore été trouvé une association significative de la sarcoïdose avec un antigène HLA.

III. IMMUNOPATHOLOGIE

L'étude de la cytologie obtenue par lavage broncho-alvéolaire a modifié l'approche de la maladie; elle a mis en évidence l'importance de la cascade immunitaire responsable de la formation du granulome (5) et a mis aussi l'accent sur la réaction inflammatoire cellulaire et humorale locale. L'agent déclenchant n'est pas connu. Il faut cependant signaler que la présence de mycobactéries au sein du granulome non caséeux a pu être détectée par PCR ou par hybridation in situ (13).
La cascade des médiateurs entraînant la formation du granulome sarcoïdosique commence à être précisée: la stimulation antigénique des macrophages provoque la formation d'interleukine1 (IL1), entraînant une augmentation du rapport des lymphocytes CD4 auxiliaires / CD8 suppresseurs au niveau du granulome et une diminution des lymphocytes circulants.
Les CD4 activés sécrètent un facteur inhibant la migration des macrophages (MIF) et un facteur chimiotactique des lymphocytes (CMF). Ces divers facteurs augmentent le nombre de cellules inflammatoires au niveau du granulome.
Les CD4 produisent également de l'interleukine 2 (IL2) qui amplifie la réaction inflammatoire.
Les lymphocytes CD4 activés entraînent l'augmentation de la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B ce qui se traduit en clinique par une hypergammaglobulinémie polyclonale.
L'augmentation du rapport CD4/CD8 a été observée dans l'humeur aqueuse des patients avec uvéite sarcoïdosique ainsi qu'au niveau des nodules conjonctivaux. Cette augmentation du rapport a une valeur diagnostique considérable (13).

ATTEINTE GÉNÉRALE

Chez l'adulte des lésions pulmonaires sont mises en évidence dans 95 % des cas. Des adénopathies hilaires bilatérales et une infiltration pulmonaire sont caractéristiques.
Les lésions cutanées type érythème noueux ou des petites lésions type papulaire sont aussi trouvées.
D'autres organes sont atteints avec une moins grande fréquence: le foie, la rate, les reins, le système nerveux central, les articulations.
Tous ces tissus sont le siège de granulomes formés de cellules épithéloïdes avec peu ou pas de nécrose.
L'enfant âgé de moins de 5 ans présente des atteintes cutanées, articulaires et oculaires. L'uvéite est antérieure et de type granulomateux (13,16).

ATTEINTE OCULAIRE

Dans la plupart des séries la fréquence de l'atteinte oculaire au cours de la sarcoïdose est comprise entre 25 et 50% des cas.
Dans 20 % des patients, l'atteinte oculaire est révélatrice de la maladie (11). Cette atteinte peut être asymptomatique. Parmi ces patients, la plupart ont déjà une atteinte systémique.

Le diagnostic peut parfois être tardif survenant plusieurs années après le début de l'uvéite. Les patients de race noire ont plus fréquemment une atteinte oculaire (10).

Les manifestations ophtalmologiques sont polymorphes et se rencontrent dans 17 à 38 % des cas. Elles sont parfois la seule expression de la maladie.

L'atteinte oculaire (2) est le plus souvent bilatérale mais peut être unilatérale ou très souvent asymétrique.

Le segment antérieur est le site le plus touché, dans 85 % des cas sous la forme d'une uvéite granulomateuse chronique dans 53 à 60 % des cas, ou d'une iridocyclite non granulomateuse aiguë unique ou récidivante dans 15 à 45 % des cas.

L'atteinte du segment postérieur survient dans 14 à 43 % des cas. Les manifestations isolées du pôle postérieur sont plus rares (5 % des cas).

ATTEINTE DU SEGMENT ANTÉRIEUR

La glande lacrymale, la conjonctive, la sclère, l'iris et plus rarement les tissus orbitaires sont envahis. Les paupières présentent quelque fois des plaques cutanées violacées appelées lupus pernio.

L'uvéite antérieure est l'atteinte la plus fréquente dans la sarcoïdose (66% des atteintes oculaires); 5 % des uvéites antérieures étant attribuées à la sarcoïdose (16).

Deux formes cliniques peuvent se présenter: soit une uvéite aiguë (patient jeune), soit une forme d'uvéite granulomateuse chronique (sujets plus âgés) (4,15).

Le premier type réagit bien au traitement par corticoïdes locaux. Par contre, l'uvéite chronique granulomateuse synéchiante avec présence de précipités en graisse de mouton est bilatérale et présente un décours insidieux. On peut observer des nodules de Koeppe et de Busacca sur l'iris.

Ce type d'uvéite répond mal aux corticoïdes et se complique de kératopathie interstitielle ou en bandelette, de glaucome ou de cataracte (16).

ATTEINTE DU SEGMENT POSTÉRIEUR

- Hyalite: l'atteinte inflammatoire du vitré peut accompagner l'uvéite antérieure ou apparaître isolément (2).

- Uvéite intermédiaire: la forme bilatérale est fréquente. La caractéristique est un exsudat vitréen, type œufs de fourmis pouvant s'associer à un trouble vitréen massif (11 % des uvéites intermédiaires seraient d'origine sarcoïdosique). Une cataracte sous-capsulaire postérieure ainsi qu'un glaucome peuvent compliquer ce tableau.

- Atteinte rétinienne: l'uvéite postérieure se présente le plus souvent comme une périphlébite active, concernant généralement les petites veinules et les capillaires de la périphérie rétinienne associée à une infiltration vitréenne.

Cette altération vasculaire veineuse se marque par des engainements: manchons blancs, duveteux des formes aiguës et actives s'opposant aux engainements secs des formes chroniques (14,15).

Ces périphlébites pourraient être dues à une réaction immunitaire dirigée contre certains antigènes des cellules endothéliales ou encore contre des antigènes rétiniens avec passage transpariétal des cellules immunocompétentes (14).

L'angiographie est indispensable pour confirmer et évaluer l'atteinte vasculaire. L'anomalie de la perméabilité capillaire rétinienne sera responsable de l'œdème rétinien ou maculaire; elle permettra d'évaluer la présence et l'étendue des zones d'ischémie rétinienne. Ces zones peuvent se situer en périphérie et entraîner la formation de néovaisseaux prérétiniens ou péripapillaires (15).

L'ischémie peut intéresser le pôle postérieur et particulièrement la macula (4,14). On observe alors une augmentation de la taille ou une irrégularité de la zone avasculaire centrale. La présence d'un œdème maculaire cystoïde peut entraîner une dégénérescence microkystique, l'apparition d'une membrane épirétinienne ou d'un trou maculaire.

Ces ischémies maculaires sont de mauvais pronostic car les corticoïdes sont peu ou pas efficaces dans ces cas.

La fréquence de l'œdème maculaire varie de 19 à 58 % des cas d'atteinte du segment postérieur; sa fréquence augmente avec la durée d'évolution de l'uvéite postérieure et le retard de prise en charge.
L'angiographie est donc capitale dans la mise en évidence précoce de la maladie.
Le traitement repose sur des corticoïdes par voie systémique et le Diamox (500 mgr par jour pendant 3 à 4 semaines).
- Atteinte choroïdienne: la présence de nodules choroïdiens est de diagnostic difficile (5% des atteintes ophtalmologiques postérieures). Ils sont généralement de petite taille, de coloration jaunâtre pouvant mimer une maladie de Birdshot ou une choroïdite multifocale. En angiographie à la fluorescéine, ils apparaissent hypofluorescents aux temps précoces. Le vert d'indocyanine montre aussi une hypofluorescence aux temps précoces.

L'ATTEINTE DU NERF OPTIQUE

Celle-ci est observée dans 1 à 5 % des cas d'uvéite postérieure (14).
En cas d'atteinte du SNC (survenant dans 5 % des cas de sarcoïdose) le nerf optique est la deuxième paire crânienne à être touchée après le nerf facial.
L'œdème papillaire est secondaire à l'uvéite. Le pronostic et les indications thérapeutiques seront liés aux atteintes fonctionnelles.
Par contre, il existe une forme d'œdème papillaire bilatéral sans baisse d'acuité visuelle, qui doit faire penser à une hypertension intracrânienne liée soit à une atteinte granulomateuse méningée, soit à la présence d'un granulome cérébral (14).

SARCOÏDOSE DE L'ENFANT

On distingue deux formes de sarcoïdose chez l'enfant en fonction de l'âge.
- L'enfant âgé de moins de 5 ans avec des atteintes cutanées, articulaires et oculaires (6,16). A cet âge, l'uvéite est un élément constant de la maladie. Il s'agit d'une uvéite granulomateuse d'évolution torpide, le plus souvent bilatérale et qui peut se compliquer de cataracte, glaucome, kératite en bandelettes.
Le diagnostic différentiel devra se faire principalement entre la polyarthrite juvénile, la tuberculose, la maladie de Lyme.
- L'enfant âgé de 8 à 15 ans, présentera une symptomatologie se rapprochant de celle de l'adulte: soit une uvéite antérieure granulomateuse synéchiante, soit une pars planite, soit uvéite postérieure avec papillite ou vascularite rétinienne (6,16).

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de certitude repose sur la présence de granulomes formés de cellules géantes et épithélioïdes au sein d'une accumulation de cellules T auxiliaires. Le granulome est non caséeux à l'examen anatomopathologique (8).
L'examen clinique doit rechercher avec attention la présence de nodules cutanés, conjonctivaux et d'une hypertrophie des glandes lacrymales et/ou salivaires. Les biopsies de ces glandes en l'absence de nodule ou d'hypertrophie sont inutiles pour conforter le diagnostic de sarcoïdose (14).
Par contre, la recherche de granulome par biopsie pulmonaire transbronchique (présents dans 60 % des cas lorsque la radiographie pulmonaire est normale, et dans 90 % lorsque le cliché thoracique est pathologique) (7) est un geste lourd et ne doit pas être proposé lors d'une suspicion de sarcoïdose en présence d'une uvéite.
Il n'existe aucun examen ayant une sensibilité ou une spécificité absolue de la maladie. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments. De ce fait, une stratégie a été proposée et actualisée par Foster (6).

A. EXAMENS DE PREMIÈRE INTENTION

1. Radiographie du thorax

L'atteinte thoracique est observée dans 90 % des cas (7,14), mais seulement 50 % des patients ont une symptomatologie pulmonaire.

Dans les cas difficiles, une tomodensitométrie thoracique peut aider à la mise en évidence des adénopathies hilaires ainsi que de l'atteinte interstitielle.

2. Enzyme de conversion à l'angiotensine

Cet enzyme (ECA) est produit par les cellules du granulome inflammatoire. Il est augmenté dans 60 à 90 % des cas de sarcoïdose (3).
Chez les patients ayant une uvéite d'origine sarcoïdosique, l'augmentation d'ECA a une sensibilité variant de 73 à 84 %, une spécificité de 83 à 95 % et une valeur prédictive de la maladie de 47 % selon les auteurs (6,16).
Chez les enfants sains, le taux ECA étant physiologiquement plus élevé que chez les adultes, l'intérêt du dosage en cas de suspicion de sarcoïdose demeure incertain (2,3).
Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'ECA et la sévérité de la maladie oculaire. En effet, le taux d'ECA est proportionnel à la masse active de granulome présente dans l'ensemble des tissus (3).
L'ECA peut être augmenté au cours de multiples autres maladies, notamment la tuberculose miliaire, la silicose, la lèpre, l'histoplasmose, la maladie de Hodgkin, l'hyperthyroïdie (16).

3. Autres marqueurs biologiques

A. Hypercalcémie
Elle est due à l'augmentation du taux de 1.25 dihydroxy vitamine D et est retrouvée dans 5 à 18% des formes oculaires (3,14).

B. Lysozyme sérique
Produit par les cellules du granulome sarcoïdosique, sa sensibilité est faible.
Cependant, son dosage concomitant avec l'ECA peut augmenter la valeur prédictive, surtout chez l'enfant (6,16).

C. Immunoglobulines
On obtient une augmentation polyclonale des immunoglobulines dans 20 à 25% des cas, portant sur les IgG, mais aussi sur les IgA, les IgM (7).

4. Recherche d'une anergie cutanée

Au cours de la maladie, il existe une anergie cutanée dans 50% des cas (7).
L'anergie tuberculinique est observée dans 45 à 90% des cas. Cependant, la positivité du test n'exclut pas le diagnostic.

B. EXAMENS DE DEUXIÈME INTENTION

1. Scintigraphie au gallium

Le citrate de gallium se fixe de manière sélective au niveau des sites inflammatoires (1,3).
La fixation du gallium n'est pas spécifique de la maladie et peut s'observer au cours de la silicose, de la tuberculose ou du lymphome.
Au cours d'une uvéite sarcoïdosique, la sensibilité de la scintigraphie au gallium est de 91%, la spécificité de 84%.
La combinaison d'une élévation du taux d'ECA et de la positivité de la scintigraphie au gallium a une spécificité de 100% (12).

2. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Au cours de l'évolution de la maladie et en cas d'atteinte pulmonaire, il existe un syndrome restrictif (9). Dans les cas plus évolués, les patients peuvent être hypoxiques avec hypercapnie.

3. Scanner pulmonaire

Surtout utile pour rechercher les adénopathies médiastinales ainsi que la recherche d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (3, 14).

4. Biopsie des sites facilement accessibles

Le diagnostic repose sur l'histologie du granulome sarcoïdosique: au niveau des lésions dermatologiques suspectes, d'adénopathies périphériques, de la conjonctive, de la glande lacrymale ou salivaire (au niveau des nodules).

C. EXAMENS DE TROISIÈME INTENTION

Si les examens précédents n'ont pas pu apporter la certitude diagnostique, des examens plus complexes et/ou plus invasifs doivent être mis en oeuvre.
1. Le lavage broncho-alvéolaire montre une élévation des lymphocytes dans le liquide du lavage avec une augmentation du rapport CD4/CD8 (7).
2. La biopsie pulmonaire transbronchique a une bonne sensibilité variant de 70 à 90% (7, 14).

D. EXAMEN DE QUATRIÈME INTENTION

Une médiastinoscopie à la recherche d'une adénopathie ou d'une lésion suspecte biopsiable peut s'imposer.

PRONOSTIC VISUEL

Il varie en fonction du type d'atteinte oculaire. Les cas présentant une symptomatologie du segment antérieur ont un bon pronostic. Par contre, une uvéite chronique non ou mal traitée a le plus mauvais pronostic (6,11).

TRAITEMENT

A. Corticoïdes

En général, pour la sarcoïdose, le traitement par corticoïdes est essentiel (6,8,14). Le traitement des atteintes du segment antérieur repose sur les corticoïdes par voie topique (dexamethasone) associés à un cycloplégique (Atropine).
En cas d'atteinte du segment postérieur, isolée et unilatérale, des injections péribulbaires de corticoïdes peuvent parfois suffire (3).
En cas d'atteinte bilatérale, les corticoïdes per os sont indiqués (prednisolone 0,5 à 1 mgr/kg/jour en une prise le matin).
Dans les cas sévères des bolus intraveineux de methylprednisolone à la dose de 500 mgr/jour pendant 3 à 5 jours peuvent être utilisés, associés à un régime pauvre en sel avec compensation en potassium et calcium (12).

B. Traitements immunosuppresseurs

Si on observe une corticorésistance ou corticodépendance, les immunosuppresseurs doivent être envisagés: cyclosporine, méthotrexate, azathioprine (12,16).
Etant donné les effets secondaires de la cyclosporine (néphrotoxicité, hypertension artérielle, hyperplasie gingivale, hépatotoxicité, risque de neuropathie périphérique) notre choix se porte sur le méthotrexate.

En effet, le méthotrexate (1.5 gr) est administré une fois par semaine per os. Cette drogue est bien tolérée et permet la diminution progressive des corticoïdes, mais nécessite cependant une surveillance pour d'éventuels troubles hépatiques, hématologiques, stomatites, diarrhées.
L'azathioprine à la dose de 1 à 2,5 mg/kg/jour est aussi utilisé (12). Les effets secondaires sont identiques à ceux décrits ci-dessus.

CONCLUSION

La sarcoïdose n'a pas d'étiologie reconnue et fait partie des désordres immunologiques dont on connaît mieux la cascade et la séquence évolutive mais pas les facteurs déclenchants.
En quelque sorte il semblerait y avoir un trouble de coopération entre les macrophages qui phagocytent incomplètement l'antigène inconnu et les lymphocytes T.
Elle évolue le plus souvent selon un mode chronique assez insidieux.
Compte tenu de sa fréquence, ce diagnostic doit être évoqué devant toute uvéite postérieure et vasculite rétinienne, mais aussi dans les cas d'association d'une atteinte oculaire plus ou moins typique à une affection systémique connue comme une atteinte ganglionnaire ou pulmonaire (8).
La preuve diagnostique est parfois difficile: il faut procéder à une utilisation logique des diverses méthodes d'exploration en vagues successives et de plus en plus précises.
Le diagnostic est important car cette affection est particulièrement sensible aux corticoïdes.
Le traitement devra être adapté en fonction de la localisation de l'atteinte ophtalmologique.

L'adjonction d'immunosuppresseurs devra être utilisée avec prudence et de façon adéquate.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BADEL I., CHAINE G. – Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose. Rev. Prat 1994; 44: 2042-2045.

(2) BARSMA G.S., LAHAY E., GLASIUS E. et al – The predictive value of serum angiotensin converting enzyme and lyzosyme levels in the diagnosis of ocular sarcoidosis. Am J. Ophthalmol 1987; 104: 211-217.

(3) BENETTEAU-BURMAT B., BAUDUIN B., MONGENT G. et al. – Serum angiotensin converting enzyme in healthy and sarcoidotic children - comparison with the reference interval for adult. Clin. Chem 1990: 36, 344-346.

(4) BENTLEY C.R., STANFORD M.R., SHILLING J.S. et al – Macular ischaemia in posterior uveitis. Eye: 1993; 7: 411-414.

(5) BERTHOUD KUNDIG J.F., KELLER A., HERBORT C.P. – Elévation polyclonale des immunoglobulines: une aide plutôt qu'un piège dans le diagnostic des uvéïtes causées par la sarcoïdose. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994; 204: 323-329.

(6) DUFIER J.L., YI E., TIRET A., PRIEUR A.M. – Atteintes oculaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'enfant. Rev. Prat. 1994; 44: 2573-2576.

(7) FANBUCQ Bl. – Sarcoïdose in "Cécile, traité de médecine interne". Flammarion, Paris 1997: 430-436.

(8) FLAMENT J., STORCK D. – Oeil et pathologie générale. SFO-Masson: 668-669.

(9) GUYATT G.H., BENSEN W.G., STOLMAN L.P. – HLA-B8 and erythema nodosum. Can Med Assoc - J 1982: 127: 1005-1006.

(10) JACOBIEC F.A., ADAMIS A.P., PINEDA R.A. – Sarcoidosis and its ocular manifestations. Ophthalmol. Clin 1996; 36: 109-125.

(11) JOBIN D., FRAU E., BENOUNA N. – Sarcoïdose oculaire de l'enfant. A propos de 4 cas. Ophtalmologie 1993; 7: 76-79.

(12) KRZYSTOLIK M., POWER W.J., FOSTER C.S. – Diagnostic and therapeutic challenges of sarcoidosis. Int. Ophthalmol Clin 1998; 38: 61-76.

(13) MITCHELL I.C., TURK J.L., MITCHELL D.N. – Detection of any cobacterial RNA sarcoidosis with liquid phase hybridation. Lancet 1992; 339: 1015-1017.

(14) RAJAVI S., MEUNIER E., SOVIED E., STEKKRES M., COSCAS G., SOUBRANE G. – Les atteintes du segment postérieur au cours de la sarcoïdose. J. Fr Ophtalmol 1999: 22; 1: 110-121.

(15) STEAHLY L.P. – Sarcoidosis and peripheral neovascularization. Am Ophthalmol 1988; 20: 426-430.

(16) URVOY M. – Les uvéites de l'enfant. Bull des Sociétés d'Ophtalmol. de France - Rapport annuel - numéro spécial nov. 1997: 143-147.

.....

Adresse pour correspondance:
Docteur Y. COMHAIRE - Service d'Ophtalmologie - C.H.U. Sart-Tilman - B-4000 LIEGE