

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2013*

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA : FACTEURS  
PRONOSTIQUES, FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE DE  
RECURRENCE ET DE COMPLICATIONS.**

**Présentée et soutenue publiquement le 30 Janvier 2013**

**Par Imen BOUABANE-THRAYA**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Docteur Thomas RANDON**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## SOMMAIRE

TABLE DES ABRÉVIATIONS .....	4
INTRODUCTION.....	5
LA MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA .....	7
1. HISTORIQUE.....	8
2. PATHOGÉNIE.....	9
3. HISTOPATHOLOGIE.....	13
4. EPIDÉMIOLOGIE.....	14
5. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES.....	15
6. DESCRIPTION CLINIQUE.....	18
6.1 Phase prodromique.....	18
6.2 Phase aiguë uvéitique.....	18
6.3 Phase chronique de convalescence .....	20
6.4 Phase chronique récurrente .....	23
7. APPORT DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.....	24
7.1 Exploration de l'atteinte oculaire.....	24
7.2 Exploration de l'atteinte extra-oculaire .....	32
8. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS .....	35
8.1 Uvéïtes non infectieuses .....	36
8.2 Uvéïtes infectieuses .....	37
8.3 Pseudo-uvéïtes .....	37
8.4 Pathologies associées à un décollement séreux rétinien .....	38
9. TRAITEMENT .....	39
9.1 Principes thérapeutiques .....	39
9.2 Corticostéroïdes .....	39
9.3 Les agents immunosuppresseurs.....	41
9.4 Biothérapies .....	43

9.5	Autres.....	45
10.	PRONOSTIC ET COMPLICATIONS.....	46
10.1	Pronostic.....	46
10.2	Complications.....	47
PATIENTS ET MÉTHODES .....		50
1	PATIENTS .....	51
2	MÉTHODE DE RECUEIL .....	51
3	MÉTHODE STATISTIQUE.....	53
4	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	54
RÉSULTATS .....		55
1.	DESCRIPTIFS DE L'ETUDE .....	56
1.1	Caractéristiques des 33 patients .....	56
1.2	Caractéristiques de l'atteinte oculaire .....	57
1.3	Caractéristiques de l'atteinte extra-oculaire.....	60
1.4	Complications .....	63
1.5	Récurrences.....	64
1.6	Traitements .....	65
2.	FACTEURS DE PRONOSTIC VISUEL.....	69
2.1	Analyse bivariée.....	69
2.2	Analyse multivariée .....	71
3.	FACTEURS DE RISQUES ASSOCIÉS A LA SURVENUE DE COMPLICATIONS.....	72
3.1	Analyse bivariée.....	72
3.2	Analyse multivariée .....	74
4.	Facteurs de risques associés À la survenue de multiples épisodes de récurrence inflammatoire : .....	75
4.1	Analyse bivariée.....	75
4.2	Analyse multivariée .....	77
DISCUSSION .....		78

CONCLUSION .....	91
BIBLIOGRAPHIE .....	93
ANNEXES .....	108

## TABLE DES ABRÉVIATIONS

AV	Acuité Visuelle
BGSA	Biopsie de Glandes Salivaires Accessoires
DSR	Décollement Séreux Rétinien
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
FO	Fond d'Oeil
HLA	Human Leucocyte Antigen
HTA	Hypertension Artérielle
ICG	Indocyanine Green Angiography
IDR	Intra-Dermo-Réaction
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
Log MAR	Logarithm of the Minimal Angle Resolution
MART	Melanoma Associated Antigen Recognized by T cells
MNV	Membrane Néo-Vasculaire
NO	Neuropathie Optique
OCT	Optical Coherence Tomography
OM	Œdème Maculaire
OP	Œdème Papillaire
PL	Ponction Lombaire
RP	Radiographie pulmonaire
SNC	Système Nerveux Central
TRP	Tyrosinase Related Protein
UA	Uvéite Antérieure
UBM	Ultrasound BioMicroscopy
VKH	Vogt Koyanagi Harada

# **INTRODUCTION**

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une uvéo-méningite granulomateuse, caractérisée par une inflammation oculaire bilatérale et associée éventuellement à des manifestations systémiques. La pathogénie de cette maladie n'est pas parfaitement élucidée. Il semble qu'une réaction auto-immune, impliquant l'immunité à médiation cellulaire et dirigée contre les antigènes des mélanocytes soit à l'origine de ces manifestations [1].

Le diagnostic fait appel à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques rendant compte de l'atteinte multisystémique. Différents critères diagnostiques ont été proposés afin de codifier l'orientation diagnostique [2].

Le traitement repose en premier lieu sur la corticothérapie systémique mais dans certains cas, le recours aux immunosuppresseurs et/ ou immunomodulateurs s'avère nécessaire.

L'évolution et le pronostic sont conditionnés par plusieurs facteurs, notamment par la survenue de récurrences inflammatoires et de complications [3].

Notre étude a pour objectif de rechercher les facteurs pronostiques initiaux et de suivi qui nous inciteraient à proposer un traitement plus agressif, ainsi que les facteurs prédictifs de récurrence et les facteurs de risque de survenue de complications qui devraient nous permettre de mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier d'une thérapeutique plus adaptée et d'une surveillance plus rapprochée.

La première partie de ce travail rappelle tout d'abord l'état actuel des connaissances sur la physiopathogénie de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Seront abordés ensuite l'épidémiologie, les critères diagnostiques, les caractéristiques cliniques, l'apport des examens complémentaires et les différentes options thérapeutiques.

La deuxième partie de ce travail expose les méthodes utilisées et les résultats de notre étude.



**LA MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-  
HARADA**

## 1. HISTORIQUE

La première description de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) remonte probablement à l'Antiquité. Les médecins arabes Ali-ibn-Isa et Mohammad-al-Ghâfiqî auraient rapporté au X et XII siècles une affection caractérisée par une inflammation oculaire associée à une poliose. En 1906, un médecin suisse, Alfred Vogt, associe à cette atteinte une évolution chronique. Il décrit en particulier les lésions observées au fond d'œil à ce stade, parmi lesquelles l'aspect en coucher de soleil ou « Sunset glow fundus ». En 1926, un chirurgien des armées japonaises, Einosuke Harada, vient compléter la description de cette maladie en rapportant des cas d'uvéite postérieure avec décollements séreux rétiens et pléiocytose du liquide céphalorachidien, et qui sont précédés d'une phase prodromique. En 1929, Yoshizo Koyanagi, décrit six cas présentant une uvéite postérieure bilatérale associée à un vitiligo, une poliose des cheveux et des cils, une alopecie, une hypoacousie et des acouphènes [4]. Il rapporte par ailleurs les aspects observés au fond d'œil lors de la phase chronique de la maladie. Les manifestations neurologiques, cutanées et oculaires ont été regroupées initialement sous le nom d' « uvéite avec alopecie, vitiligo, poliose et dysacousie ». Le terme actuel de « Vogt-Koyanagi-Harada » a été utilisé pour la première fois dans les années 1930-1940. En effet Babel en 1932, puis Bruno et McPherson en 1949 suggèrent que ces manifestations d'uvéo-méningo-encéphalite relèvent d'une seule et une même maladie à différents stades évolutifs.

## 2. PATHOGÉNIE

Les mécanismes physiopathologiques responsables de cette inflammation multi-systémique sont encore incomplètement élucidés. Du fait de la grande variété des organes touchés et du type des lésions observées, l'hypothèse d'un facteur déclenchant commun à ces différents symptômes est la plus probable. Ce facteur n'a cependant pas été identifié avec certitude. La possibilité d'un agent viral comme facteur déclenchant de la maladie a été envisagée, et cette hypothèse est d'autant plus plausible que la phase prodromique de la maladie est d'allure infectieuse. Parmi les agents incriminés, le rôle de l'infection par le virus Epstein-Bar (EBV) [5] ou du Cytomégalovirus (CMV) [6] a été évoqué. Une étude moléculaire utilisant la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a mis en évidence la présence du génome du virus EBV dans le vitré [7] et dans le liquide céphalorachidien d'un patient souffrant de VKH. Toutefois, le rôle de l'infection par EBV reste incertain puisqu'un seul patient était testé positif.

Une atteinte auto-immune des mélanocytes présents dans le tissu uvéal constitue le mécanisme présumé de la maladie. Des études immunohistochimiques ont mis en évidence une perte de cellules mélanocytaires dans le tractus uvéal des patients souffrant de VKH [8]. L'association à un vitiligo relèverait du même processus. Des lésions similaires pourraient être observées dans les méninges et les cellules contenant de la mélanine de l'oreille interne. Les études en microscopie électronique de biopsies oculaires ont permis d'identifier un infiltrat lymphocytaire en contact étroit avec les mélanocytes choroïdiens et des études immunohistochimiques ont permis de préciser la nature cellulaire de cet infiltrat au sein de la choroïde. Il s'agit essentiellement d'une infiltration lymphocytaire T composée majoritairement de lymphocytes T CD4, et dans une moindre mesure de lymphocytes

cytotoxiques T CD8. L'analyse de biopsies cutanées issues de zones dépigmentées a permis de mettre en évidence de manière similaire un infiltrat lymphocytaire composé majoritairement de lymphocytes T CD4 [9]. L'expression des molécules de CMH de classe II par les mélanocytes choroïdiens pourrait être à l'origine de l'afflux et de l'expansion des lymphocytes T CD4 [10]. De plus, la mise en évidence de cellules géantes multinucléées contenant de la mélanine renforce l'hypothèse du rôle joué par les mélanocytes choroïdiens dans le déclenchement de la maladie [11].

Des études visant à identifier la cible des lymphocytes T auto-réactifs dans le VKH et à déterminer la polarisation de ces lymphocytes T auto-réactifs ont été rapportées dans la littérature. Parmi les auto-antigènes candidats on peut citer les antigènes de différenciation mélanocytaire : Tyrosinase, TRP1, TRP2, MART-1/ Melan-A et PAX3 [13, 14, 15, 16]. Une réponse cytokinique de profil plutôt Th1 est observée après stimulation par ces antigènes. Sakaguchi et al, ont pu isoler des lymphocytes T issus du sang périphérique et de l'humeur aqueuse des patients atteints de VKH produisant de l'interféron- $\gamma$  [17]. Gocho et al, ont identifié des clones cellulaires de lymphocytes T issus du sang périphérique de patients atteints de VKH ayant une réactivité contre les peptides dérivés de la tyrosinase ou liés à la tyrosinase (TRP). Ces cellules sont majoritairement de type Th1 [18]. Par ailleurs, l'analyse de concentrations de chimiokines dans le sérum et le liquide céphalorachidien des patients atteints de VKH retrouve également un profil cytokinique de type Th1 [19].

Récemment, deux sous types de lymphocytes T auxiliaires : Th17 et lymphocytes T régulateurs (Tregs) ont été incriminés dans la maladie de VKH. Chen et al, ont mis en évidence une fréquence diminuée et une fonction altérée des lymphocytes Tregs CD4+ CD25<sup>high</sup> dans le sang périphérique des patients VKH par rapport aux témoins [20]. Ces

données suggèrent le rôle des Tregs dans la dysrégulation de la réponse immune. Chi et al, ont rapporté une augmentation des taux de l'interleukine (IL)-23 et IL-17 dans le sérum des patients atteints de VKH. Ils ont par ailleurs démontré que l'IL-23 stimule la production de l'IL-17 par les lymphocytes TCD4. Ces données sous-tendent l'implication de l'axe IL-23/Th17 dans la genèse de l'uvéite [21].

Des modèles expérimentaux de VKH ont été développés chez le rat Lewis, le chien de type Akita et le singe. L'immunisation par des peptides issus de protéines de la famille des tyrosinases induit chez ces animaux une maladie auto-immune similaire à celle qui se développe spontanément [22, 23].

Une prédisposition génétique semble être associée à cette maladie. Ceci est suggéré par la prédominance de VKH dans certaines populations bien délimitées géographiquement, par l'observation de formes familiales, par l'étude de concordance entre jumeaux homozygotes [24] et par l'existence d'une association avec certains antigènes majeurs d'histocompatibilité (HLA) de classe II : HLA-DR53, -DR4, -DR1 et -DQ4. En effet, il existe une forte association entre l'allèle HLA-DR4 et la maladie. La prévalence de l'antigène HLA DR4 en cas de VKH est de 35% à 100% selon les séries [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. La fréquence augmentée de l'allèle HLA-DRB1\*04 a été observée chez les patients japonais, hispaniques, brésiliens, coréens, chinois, saoudiens et français. Parmi les sous types de l'allèle HLA-DRB1\*04, la maladie de VKH serait associée plus fréquemment à l'allèle HLA-DRB1\*0405. Cet antigène a été retrouvé chez 71% des patients français et chez 95% des patients japonais. L'association à d'autres haplotypes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 a également été rapportée dans la littérature. Des études récentes ont mis l'accent sur une association entre certains haplogroupes KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) spécifiques d'allèle HLA de

classe I et la maladie de VKH. Il semblerait que la fréquence de l'haplogroupe B soit plus importante chez les patients atteints de VKH par rapports aux sujets témoins dans certaines populations [32].

Enfin, il a été mis en évidence que les lymphocytes des patients atteints de VKH résistent à l'apoptose médiée par Fas [33].

### 3. HISTOPATHOLOGIE

Sur le plan histologique, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada correspond à une inflammation granulomateuse non nécrosante diffuse de la choroïde, sans atteinte de la choriocapillaire initialement. Les granulomes sont caractérisés par la présence de cellules épithélioïdes, de lymphocytes, de cellules géantes multinucléées et de quelques plasmocytes. Un grand nombre de ces cellules contiennent du pigment mélanique. Cet infiltrat inflammatoire est responsable d'un épaissement diffus de la choroïde prédominant au pôle postérieur, particulièrement autour de la papille et diminuant progressivement vers l'équateur et la périphérie. Des nodules de Dalen-Fuchs composés de macrophages, de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et d'altération de l'épithélium pigmentaire ont été observés au stade aigu de la maladie. Une perte en cellules mélanocytaires au niveau du tractus uvéal a été rapportée. À la phase chronique de la maladie des lésions chorio-rétiniennes arrondies correspondant à une perte focale de l'épithélium pigmentaire ont été notées. Lors des récurrences inflammatoires de la maladie, il y a une atteinte de la choriocapillaire et on peut également observer une atrophie ou une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, une fibrose sous rétinienne ou une néovascularisation choroïdienne [8, 34].

Les biopsies des lésions de vitiligo chez les patients atteints de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ont montré de manière similaire une perte des mélanocytes le long de la membrane basale épithéliale et une infiltration lymphocytaire focale dans les couches superficielles [9]. Par ailleurs, l'analyse histologique d'une biopsie de limbe chez un patient ayant présenté un vitiligo périlimbique (signe de Sugiura) révèle une absence de pigments au niveau de la membrane basale épithéliale du limbe [35].

#### **4. EPIDÉMIOLOGIE**

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est caractérisée par une distribution géographique particulière. Elle se manifeste plus souvent chez les sujets mélanodermes ou de race jaune. En effet la maladie est observée plus fréquemment en Asie de l'Est et du Sud-Est, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord qu'en Europe [1].

L'incidence du VKH est variable dans le monde. Au Japon, où la maladie est fréquente, le VKH représente 7% à 9% des cas d'uvéïte contre seulement 1% à 4% aux Etats Unis. Dans une série de cas américains, 41% étaient asiatiques, 29% blancs, 16% hispaniques et 14% noirs [36]. En France, la maladie de VKH est une cause rare d'uvéïte. Dans un centre de référence elle représenterait environ 2% de l'ensemble des cas d'uvéïtes vus et 5,9% des uvéïtes postérieures [37].

Une prédominance féminine est retrouvée dans la plupart des études et celle-ci varie de 55 à 78% [1]. La plupart des patients sont des adultes jeunes avec un âge de survenue compris entre 30 et 50 ans. Des formes pédiatriques de la maladie sont rapportées dans la littérature [38, 39, 40].



## 5. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une affection systémique caractérisée par l'association de plusieurs manifestations : oculaires, neurologiques, auditives et cutanées. L'ensemble des symptômes est rarement présent chez un même patient à un instant donné. Il n'existe pas de test spécifique permettant d'affirmer le diagnostic de VKH, mais des critères diagnostiques ont été établis et l'association de plusieurs manifestations permet de poser le diagnostic.

Les premiers critères diagnostiques datent de 1978 et constituent le système de Sugiura (tableau 1). En 1980, Snyder et Tessler [41] rapportent les critères de « *l'American Uveitis Society* » requis pour poser le diagnostic de VKH (annexe1).

Les critères historiques de Sugiura [42] comportaient trois symptômes majeurs pour porter le diagnostic de VKH : uvéite antérieure bilatérale, décollements séreux rétiens observés en angiographie fluorescéinique et pléiocytose à l'analyse du liquide céphalorachidien. Les autres symptômes de la maladie (hypoacousie, vertiges, alopecie, poliose, vitiligo et dépigmentation du fond d'œil) étaient considérés mineurs. Ces critères ont fait l'objet d'une révision en 2001 par un comité international d'ophtalmologistes experts de la maladie afin de préciser d'avantage la démarche diagnostique [2]. Ces critères permettent de classer les formes de la maladie selon leur caractère « complet », « incomplet » ou « probable », lesquelles regroupent les atteintes oculaires isolées (tableau 2). D'après la littérature, il existe une concordance globale satisfaisante entre les classifications pour le diagnostic de VKH [43]. Les critères de Sugiura sont performants pour le diagnostic des patients à la phase aiguë ou lors des récurrences. Inversement, les critères de « *l'American Uveitis Society* » et les

cirières de la classification de 2001 permettent de porter plus aisément le diagnostic des formes chroniques.

1. Uvéite aiguë bilatérale, survenue spontanément dans les 2 yeux. L'atteinte controlatérale peut être observée 1 à 10 jours plus tard.
2. Oedème rétinien circonscrit, plus marqué au pôle postérieur. Accumulation caractéristique du colorant dans l'espace sous rétinien à l'angiographie à la fluorescéine.
3. Pléiocytose du liquide céphalorachidien, signe caractéristique de la phase aiguë.
4. Dysacousie, vertiges et hyperesthésie du cuir chevelu sont, lorsqu'ils sont présents, fortement évocateurs de la maladie en phase précoce.
5. Tyndall cellulaire de chambre antérieure, précipités rétrocornéens granulomateux, nodules iriens sont des signes évocateurs mais pouvant manquer à la phase aiguë.
6. Alopécie, poliose, vitiligo, dépigmentation du fond d'œil et du limbe sont des signes importants de la phase chronique de la maladie. La dépigmentation du limbe cornéen est le premier signe de dépigmentation apparaissant environ un mois après les premiers symptômes.

Les critères 1, 2 et 3 sont des critères **majeurs**. 1 ou 2 et 3 sont requis pour poser le diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Les critères 4, 5 et 6 sont des critères **mineurs**, non requis pour le diagnostic mais sont de grande valeur diagnostique.

*Tableau 1 : Critères diagnostiques de Sugiura pour la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. D'après Sugiura S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. Jpn J Ophthalmol. 1978;22:9-35.*

1. Absence d'antécédent de traumatisme pénétrant oculaire ou de chirurgie oculaire ayant précédé l'installation des premiers signes d'uvéite.
2. Absence d'élément clinique ou biologique évoquant une autre pathologie oculaire.
3. Atteinte oculaire bilatérale pour laquelle les critères A ou B doivent être remplis, fonction du stade de la maladie auquel le patient est examiné.
- A. Manifestations précoces de la maladie :
  1. Éléments en faveur d'une choroïdite diffuse (sans ou avec uvéite antérieure, une hyalite ou une papillite), pouvant se manifester selon l'une des manières suivantes :
    - a. Accumulation focale de liquide sous-rétinien
    - b. Décollements séreux rétiniens bulleux
  2. Dans les cas douteux à l'examen du fond d'œil, les deux éléments suivants doivent également être présents :
    - a. Zones focales de retard de perfusion choroïdienne, zones multifocales de fuites en « tête d'épingle », larges aires placoides d'hyperfluorescence, remplissage dans l'espace sous rétinien, imprégnation du nerf optique à l'angiographie à la fluorescéine
    - b. Épaississement choroïdien diffus, sans signe de sclérite postérieure en échographie
- B. Manifestations tardives de la maladie :
  1. Histoire de la maladie suggérant un antécédent de la présence de l'un des critères décrits en 3 A et soit de la présence de 2 et 3 à la fois selon ci-dessous soit de multiples signes de 3.
  2. Dépigmentation oculaire (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante)
    - a. Fond d'œil en coucher de soleil « Sunset glow fundus »
    - b. Signe de Sugiura
  3. Autres signes oculaires (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante)
    - a. Cicatrices chorioretiniennes pigmentées nummulaires
    - b. Accumulation et/ou migration de l'épithélium pigmentaire rétinien
    - c. Uvéite antérieure chronique ou récurrente
4. Manifestations neurologiques et/ ou auditives (qui peuvent avoir disparues au moment de l'examen) (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante)
  - a. Syndrome méningé (malaise, fièvre, céphalées, nausées, douleurs abdominales, raideur de la nuque et du dos ou combinaison de ces manifestations. Les céphalées seules ne suffisent pas pour définir un syndrome méningé clinique)
  - b. Acouphènes
  - c. Pléiocytose à l'examen du liquide céphalo-rachidien
5. Manifestations cutanées (qui ne peuvent pas avoir précédé le début de l'atteinte oculaire ou du système nerveux central) (n'importe laquelle des manifestations ci-dessous est suffisante)
  - a. Alopécie
  - b. Poliose
  - c. Vitiligo

Forme **complète** : présence des critères 1 à 5.

Forme **incomplète** : critères 1 à 3 présents associés soit à 4 ou à 5.

Forme **probable** : forme oculaire isolée : critères 1, 2 et 3 présents

**Tableau 2** : Critères diagnostiques révisés de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. D'après Read RW, Holland GN, Rao NA et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. Am J Ophthalmol. 2001;131(5):647-52.

## 6. DESCRIPTION CLINIQUE

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada évolue en plusieurs phases successives [1]:

- phase prodromique
- phase aiguë uvéitique
- phase chronique de convalescence
- phase chronique récurrente

Les manifestations cliniques sont très variées et sont fonction de la phase évolutive de la maladie.

### ***6.1 Phase prodromique***

Les prodromes rencontrés sont ceux d'un syndrome méningé avec céphalées, raideur nucale, fébricule, nausées ou d'un syndrome pseudo-grippal avec asthénie et myalgie. Des manifestations auditives [44, 45] comme des acouphènes, une dysacousie ou un syndrome vestibulaire [46] avec des vertiges peuvent être présents et s'associer au syndrome méningé. Selon les séries, les manifestations auditives peuvent affecter jusqu'à 75% des patients [1]. Le patient peut également se plaindre de douleurs rétro-orbitaires, de photophobie et de larmoiement. Des manifestations plus spécifiques comme des déficits neurologiques focaux tels qu'une paralysie oculomotrice, une aphasie ou une hémiparésie ou une neuropathie optique peuvent rarement être observées [1]. Ces prodromes précèdent généralement de quelques jours l'atteinte oculaire.

### ***6.2 Phase aiguë uvéitique***

La phase aiguë uvéitique survient rapidement quelques jours après la phase prodromique. Le flou visuel et la baisse d'acuité visuelle constituent les principales plaintes fonctionnelles.

L'atteinte oculaire est souvent bilatérale d'emblée (70% des cas), et se bilatéralise en quelques jours (1 à 3 jours) lorsque l'atteinte est initialement unilatérale [1].

L'acuité visuelle initiale est variable.

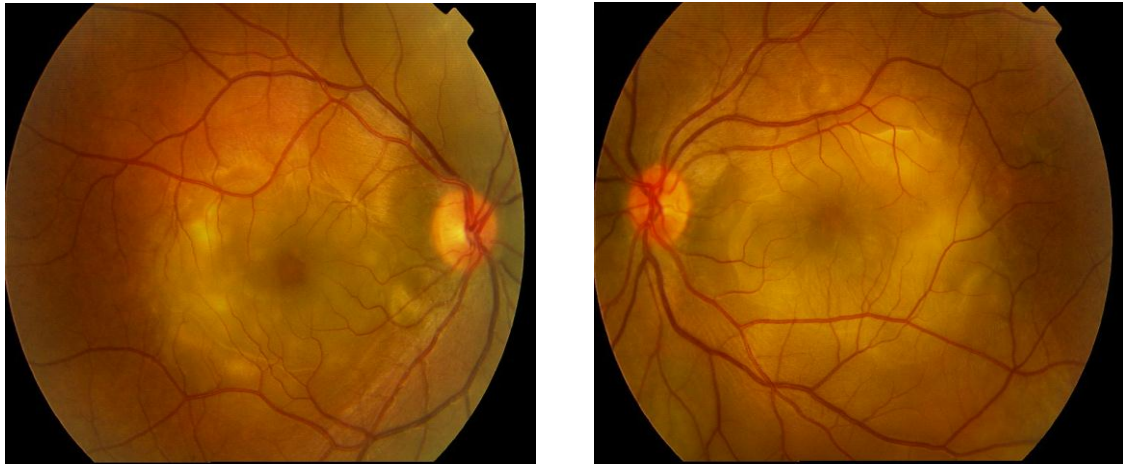
On observe à cette phase une uvéite postérieure bilatérale à type de choroidite diffuse avec hyalite modérée, décollements séreux rétiens (DSR) exsudatifs polylobés, papillite et associée parfois à une uvéite antérieure réalisant alors un tableau de panuvéite. Le DSR est classiquement multifocal, débute dans la région maculaire et peut-être soit localisé au pôle postérieur et/ou à la moyenne périphérie soit étendu à l'extrême périphérie. Des plis rétiens et choroïdiens au niveau du pôle postérieur peuvent précéder ou accompagner l'apparition du DSR [47]. L'association d'un œdème papillaire et de plis rétiens et/ou choroïdiens peut être considérée comme un état « pré-exsudatif » chez des patients vus précocement et doit faire évoquer le diagnostic [48]. Ces plis seraient un indicateur de la sévérité de l'inflammation. On peut également identifier des foyers inflammatoires choroïdiens blancs jaunâtres arrondis au pôle postérieur et en périphérie rétinienne [1].

L'atteinte oculaire prédomine à cette phase au niveau du segment postérieur mais l'inflammation peut progresser vers le segment antérieur réalisant un tableau d'uvéite antérieure, non granulomateuse le plus souvent. Le Tyndall cellulaire et protéique est le plus souvent d'intensité modérée.

La forme « Harada » de la maladie est caractérisée par l'association d'un décollement séreux rétinien à une uvéite antérieure modérée. Alors que la forme « Vogt-Koyanagi » associe un décollement séreux rétinien à une uvéite antérieure sévère [49].

Une diminution de la profondeur de la chambre antérieure secondaire à un œdème du corps ciliaire et à un décollement ciliochoroïdien peut être observée. Une crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle, révélatrice alors de la maladie, peut par conséquent survenir [1].

Sur le plan extra-oculaire, on peut constater à cette phase des signes neurologiques et auditifs. Les signes cutanés sont rarement observés à ce stade de la maladie.



*Photographie 1 : Rétinographies : Aspect du fond d'œil à la phase aiguë de la maladie : décollements séreux rétiniens bilatéraux, polylobés, prédominant au pôle postérieur (clichés du service d'Ophthalmologie de Lille).*

### ***6.3 Phase chronique de convalescence***

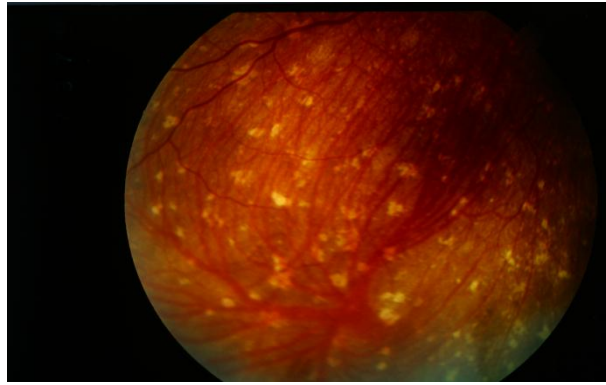
La phase de convalescence survient quelques semaines après la phase aiguë et peut durer plusieurs mois ou années. Elle est caractérisée par une dépigmentation de la choroïde et des téguments [1].

Le vitiligo périlimbique ou «signe de Sugiura» décrit comme le premier signe de dépigmentation survenant généralement un mois après la phase aiguë, est observé plus fréquemment chez les patients asiatiques. 85% des patients japonais atteints de VKH présentent cette atteinte [35]. Il est très rarement observé dans la population européenne.

Sur le plan oculaire, l'atteinte classique est une dépigmentation progressive du fond d'œil (FO) survenant deux à trois mois après la phase uvéitique aiguë, donnant un aspect dit « en coucher de soleil » ou « Sunset glow fundus ». Cet aspect est lié à une altération de l'épithélium pigmentaire. L'examen du FO à l'ophtalmoscope indirect peut révéler une pâleur papillaire et une choroïde plus claire rouge-orange. On retrouve également des lésions chorioretiniennes atrophiques, rondes, bien limitées, siégeant en moyenne périphérie inférieure correspondant à nodules de Dalen-Fuchs. Des migrations pigmentaires focales ou linéaires peuvent s'associer à ces anomalies [1].

Durant cette phase, une dépigmentation de l'iris peut être observée permettant dans quelques cas un diagnostic rétrospectif.

Sur le plan cutané, la dépigmentation en plaque de vitiligo, la poliose intéressant les cils et les sourcils et l'alopecie constituent les manifestations extra-oculaires présentes à ce stade. La distribution des lésions de vitiligo est habituellement symétrique particulièrement au niveau du sacrum [1]. Selon l'ethnie, 10 à 63% des patients développent ce symptôme. Les manifestations cutanées seraient plus fréquentes dans la population japonaise que dans la population hispanique [1]. Par ailleurs, une corticothérapie instaurée précocement à la phase aiguë pourrait prévenir ou retarder l'apparition de ces signes.



**Photographie 2 :** Rétinographie : Aspect de la périphérie du fond d'œil en phase chronique : dépigmentation du fond d'œil avec aspect « en coucher de soleil » et lésions atrophiques périphériques chorioretiniennes appelées pseudo-nodules de « Dalen Fuchs ».



**Photographie 3:** Rétinographie : Migrations pigmentaires chez un patient en phase chronique de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.



**Photographie 4 :** Vitiligo du visage et de la main ; et poliose (flèche) chez une patiente en phase chronique de la maladie.

(Clichés du service d'Ophtalmologie de Lille)



#### ***6.4 Phase chronique récurrente***

La phase chronique récurrente est caractérisée par l'exacerbation de l'inflammation. Elle est généralement favorisée par un retard de mise en route du traitement par corticoïdes à la phase initiale. L'inflammation prédomine au niveau du segment antérieur donnant lieu à une uvéite antérieure granulomateuse avec présence de précipités rétrocornéens en « graisse de mouton » et de nodules iriens. Des lésions d'atrophie focale de l'épithélium pigmentaire irien avec un aspect de perles pigmentées à la gonioscopie peuvent également être notées [1]. La rupture de la barrière hématoaqueuse évaluée par le laser flare meter est d'autant plus marquée que les récurrences inflammatoires sont fréquentes ou prolongées [50].

La récurrence de l'inflammation au niveau du segment postérieur est rare. Cependant une décroissance rapide de la corticothérapie durant les six premiers mois de traitement favoriserait la récurrence de l'inflammation choroïdienne [51]. Une récurrence de l'atteinte choroïdienne concomitante de l'uvéite antérieure récurrente peut être infraclinique et révélée alors uniquement par l'angiographie au vert d'indocyanine [52].

La plupart des complications liées à l'inflammation oculaire chronique apparaissent à ce stade de la maladie.

## **7. APPORT DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Le diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est essentiellement clinique. Les examens complémentaires contribuent au diagnostic de la maladie dans les formes incomplètes et atypiques.

### ***7.1 Exploration de l'atteinte oculaire***

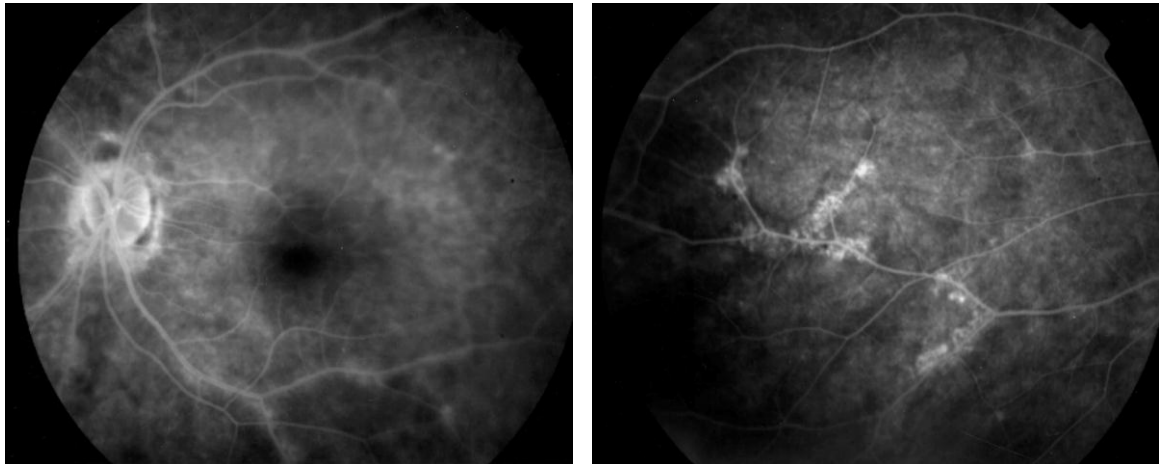
#### **7.1.1 Angiographie à la fluorescéine**

L'angiographie à la fluorescéine est essentiellement contributive au diagnostic de la maladie à la phase aiguë et à l'exploration de certaines complications comme les membranes néovasculaires (MNV).

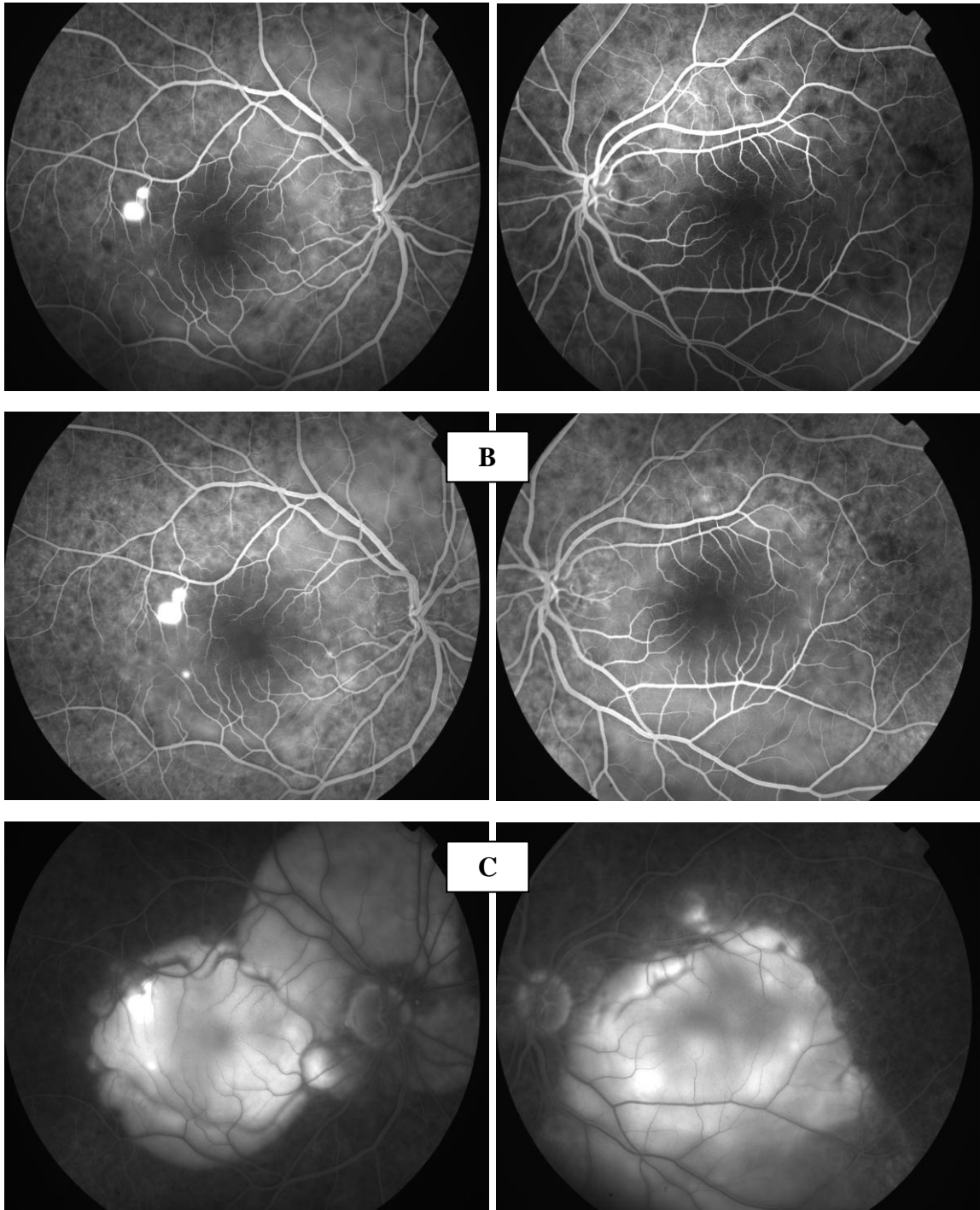
A la phase aiguë, l'examen met en évidence dès les temps précoces un retard circulatoire choroïdien donnant un aspect « pommelé » ou en mosaïque du fond d'œil sur les clichés. Puis de multiples points hyperfluorescents en « tête d'épingle » apparaissent au niveau de l'épithélium pigmentaire. Ces points appelés « pin-points » augmentent en intensité et en surface au cours de la séquence angiographique. La fluorescéine diffuse ensuite dans l'espace sous rétinien et remplit progressivement les poches de décollement séreux. Ces décollements séreux rétiniens bilatéraux se dessinent au fur et à mesure des temps circulatoires, montrant le plus souvent un aspect polylobé. Une hyperfluorescence papillaire en rapport avec l'œdème papillaire est visible aux temps tardifs. On peut également observer une alternance de bandes hyperfluorescentes et hypofluorescentes en rapport avec des plis choroïdiens. Les lésions blanc-jaunâtres du fond d'œil sont généralement hypofluorescentes aux temps précoces et s'imprègnent progressivement pour devenir hyperfluorescentes.

A la phase chronique, la dépigmentation du fond d'œil est visible sous forme d'hyperfluorescence. Des migrations diffuses de pigment rétinien, témoin des décollements séreux rétiniens antérieurs, peuvent être visibles et entraîner un effet masque.

Plus rarement, on peut observer une hyperfluorescence périvasculaire liée à une vasculite rétinienne aux phases aiguë ou chronique récurrente de la maladie [1, 53].



*Photographie 5: Angiographie à la fluorescéine : Vasculite rétinienne chez un patient en phase chronique récurrente de la maladie (clichés du service d'Ophtalmologie de Lille).*



**Photographie 6:** Angiographie à la fluorescéine à la phase aiguë de la maladie : A : Aspect pommelé aux temps précoces. B : Temps intermédiaires : présence de points de fuite « pin-points » hyperfluorescents, remplissage progressif des bulles de DSR bilatéraux, polylobés à partir des points de fuite. C : Aspects aux temps tardifs (clichés du service d’Ophtalmologie de Lille)

### 7.1.2 Angiographie au vert d'indocyanine

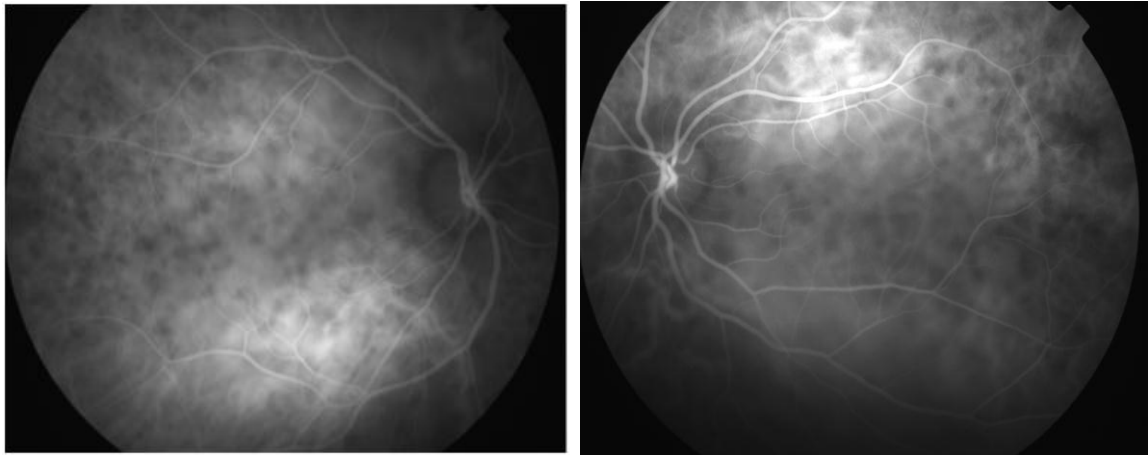
L'atteinte oculaire au cours de VKH étant principalement choroïdienne, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) présente de nombreux intérêts [54, 55, 56, 57]. Elle permet :

- de révéler une atteinte choroïdienne préclinique avant que les structures rétiniennes voisines ne soient touchées par l'inflammation
- de confirmer l'atteinte choroïdienne et son extension
- d'établir le caractère bilatéral de l'atteinte si la maladie semble cliniquement unilatérale
- d'évaluer l'efficacité des traitements par le suivi de l'inflammation
- d'adapter la thérapeutique
- de détecter les rechutes précoces liées à une décroissance trop rapide du traitement

A la phase aiguë de la maladie, les signes angiographiques identifiés aux temps précoces sont un retard de perfusion choroïdienne globale et une diffusion à partir des vaisseaux choroïdiens. A la phase intermédiaire de la séquence, l'aspect habituel de la trame vasculaire choroïdienne n'est plus visible et une hyperfluorescence diffuse est observée aux temps tardifs. Les tâches sont hypofluorescentes aux temps intermédiaires, de taille relativement petite et homogène, de disposition régulière au niveau du fond d'œil et demeurent le plus souvent hypofluorescentes aux temps tardifs ou deviennent isofluorescentes. On peut également noter une hyperfluorescence papillaire, des « pin points » dans les zones de DSR et des bandes hyperfluorescentes en rapport avec les plis choroïdiens.

A la phase chronique récurrente, on observe des lésions hypofluorescentes correspondant à des lésions atrophiques chorioretiniennes et on retrouve les mêmes signes que ceux décrits pour la phase aiguë avec une sévérité en général moindre. L'ICG permet surtout de détecter la

réapparition des taches hypofluorescentes, correspondant probablement à des granulomes choroïdiens, alors que l'angiographie à la fluorescéine est normale [55].



*Photographie 7: Angiographie au vert d'indocyanine : Temps intermédiaires : apparition de taches hypofluorescentes de disposition régulière (cliché du service d'Ophtalmologie de Lille).*

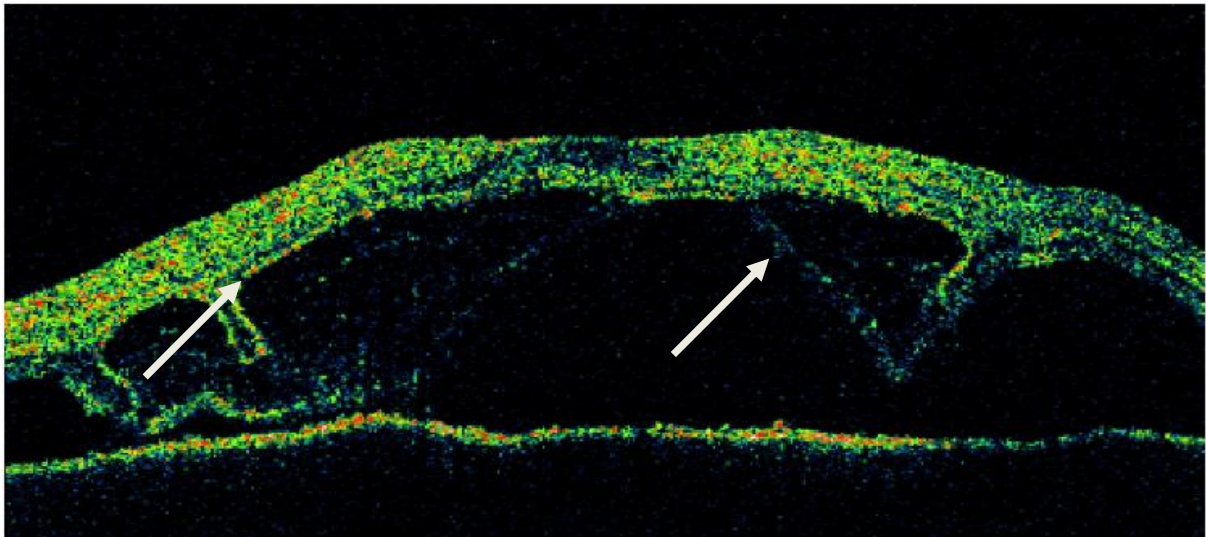
### **7.1.3 Tomographie en cohérence optique (OCT) :**

L'OCT est devenu la méthode de référence pour détecter, quantifier de façon reproductible et surveiller un DSR [58]. En effet l'imagerie en OCT a permis de préciser le caractère particulier du DSR au cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. On observe des septa sous rétiniens verticaux reliant l'épithélium pigmentaire à la rétine externe, divisant ainsi l'espace sous rétinien en plusieurs compartiments, donnant au DSR son aspect mutilobulaire et kystique. Ces septa, qui disparaissent rapidement sous traitement seraient liés à la formation d'une membrane fibreuse qui résulte elle-même de l'exsudation inflammatoire issue de la choriocapillaire. Des plis de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch en rapport avec les plis choroïdiens ont été reportés. Zaho et al, ont décrit des kystes intrarétiniens secondaires à l'extension de l'inflammation choroïdienne [59]. Une diminution

de l'épaisseur rétinienne centrofovéolaire, qui reflète le degré d'atrophie rétinienne, est observée à la phase chronique.

Des études récentes portant sur l'utilité de l'EDI (*Enhanced Depth Imaging*)-OCT pour l'analyse de la choroïde, site privilégié de l'inflammation lors de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, ont été publiées [60]. La choroïde des patients atteints de VKH à la phase aiguë ou lors des récurrences est très épaisse. Une diminution très rapide de l'épaisseur choroïdienne est observée dès l'instauration du traitement par corticoïdes. De ce fait, l'EDI-OCT se révèle comme un outil intéressant pour le suivi thérapeutique et l'évaluation de la réponse au traitement.

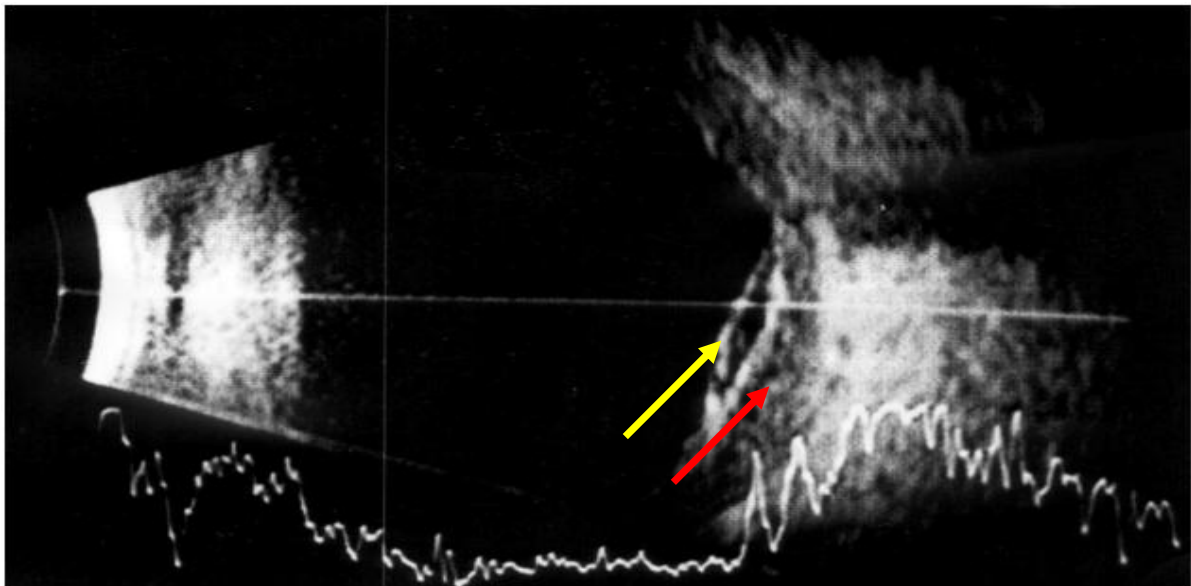
Par ailleurs, l'équipe de Yamamura et al, a souligné l'intérêt de l'OCT du segment antérieur dans l'exploration et le suivi de la maladie de Vogt-Koyannagi-Harada révélée par une crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle [61].



**Photographie 8:** Analyse en tomographie par cohérence optique du décollement séreux rétinien au cours de la phase aiguë de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : présence de nombreux septa sous-rétiniens (flèche) donnant au décollement séreux un aspect multilobaire (cliché du service d'Ophtalmologie de Lille).

#### 7.1.4 Echographie oculaire

L'échographie oculaire en mode B est un examen non invasif, utile au diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada à la phase aiguë lorsque le fond d'œil est inaccessible notamment en présence d'une cataracte, d'une hyalite ou de synéchies irido-cristalliniennes ou dans les formes atypiques. Elle permet d'observer un épaissement choroïdien diffus faiblement ou modérément réflectif. Elle peut déceler un ou plusieurs DSR situés au pôle postérieur et/ou en périphérie rétinienne inférieure et quelques opacités vitréennes sans décollement postérieur du vitré [62]. Elle peut montrer un épaissement de la sclère ou de l'épisclère. L'échographie peut également être utile en cas de doute diagnostique avec une sclérite postérieure.



*Photographie 9: Echographie oculaire en mode B réalisée en phase aiguë de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada montrant un décollement séreux rétinien (flèche jaune) et un épaissement choroïdien (flèche rouge) (cliché du service d'Ophtalmologie de Lille).*

#### 7.1.5 Ultrasonographie biomicroscopique (UBM)

L'équipe Wada et al, a mis l'accent sur l'intérêt de l'UBM dans le suivi de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada chez les patients présentant une chambre antérieure étroite.



Lorsqu'elle est pratiquée, l'UBM met en évidence un épaissement du corps ciliaire et de la *pars plana*, une exsudation du liquide dans l'espace supraciliaire responsable de la bascule en avant du corps ciliaire et une diminution de la réflectivité du stroma ciliaire [63].

## **7.1.6 Électrophysiologie**

### **7.1.6.1 Électrorétinogramme (ERG)**

L'ERG pratiquée à la phase aiguë montre des anomalies non spécifiques à savoir une diminution de l'amplitude des ondes a et b (ce qui indique une dysfonction des cellules internes et du complexe photorécepteur- épithélium pigmentaire). Le retour à l'amplitude normale s'effectue durant la phase chronique de convalescence ou la phase chronique récurrente.

L'ERG multifocal montre une altération de l'amplitude et des latences de l'onde N1 et P1. La normalisation de l'ERG multifocal est retardée par rapport à l'acuité visuelle d'au moins six mois après le début du traitement [64].

### **7.1.6.2 Electrooculogramme (EOG)**

L'EOG réalisé montre une diminution du rapport d'Arden lors de la phase prodromique ou la phase aiguë de la maladie, indiquant ainsi une dysfonction de l'épithélium pigmentaire. Cet examen est cependant rarement effectué dans la pratique courante car il n'apporte pas d'élément spécifique pour le diagnostic de VKH [65].

### **7.1.6.3 Champ Visuel**

Des anomalies du champ visuel peuvent être observées chez les patients atteints de VKH, elles sont fluctuantes en fonction des périodes d'exacerbation ou de rémission de la maladie et

sont modifiables par les traitements. Ces anomalies, qui sont non spécifiques, correspondent à une diminution globale de la sensibilité [66].

## ***7.2 Exploration de l'atteinte extra-oculaire***

### **7.2.1 Ponction lombaire (PL)**

La PL est un examen invasif, dont la place dans la démarche diagnostique est controversée. Lorsque l'atteinte oculaire est typique et qu'il existe des symptômes extra-oculaires permettant de remplir les critères de VKH, la ponction lombaire n'est pas systématique. Elle peut s'avérer utile dans le diagnostic des formes atypiques [67]. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire associée à une hyperalbuminorachie et une glycorachie normale qui s'observe dans 80% des cas au cours de la première semaine et dans 97% des cas au cours des 3 premières semaines après le début des signes inflammatoires [1]. La durée de la pléiocytose est transitoire et varie généralement autour de 8 semaines. Pour certains, une fois cette phase résolue, on n'observe plus cette pléiocytose du LCR même durant les récurrences aiguës de la maladie. Cette méningite lymphocytaire peut être totalement asymptomatique et découverte uniquement sur l'analyse du LCR [1]. Une corrélation a été retrouvée entre le degré de la pléiocytose (nombre de cellules) au niveau du LCR et la sévérité de la dépigmentation choroïdienne à l'examen du FO [68].

La ponction lombaire permet également le diagnostic différentiel avec d'autres atteintes systémiques et oculaire telle que la syphilis.

### **7.2.2 Audiogramme**

L'audiogramme montre à la phase aiguë une surdité de perceptions dans les fréquences aiguës plus ou moins symétrique avec une perte moyenne de 30 dB [44, 45]. L'atteinte est le plus

souvent réversible en 2 à 3 mois. La dysacousie peut ne pas être perçue par le patient. De ce fait la réalisation d'un audiogramme est justifiée devant toute suspicion de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

### **7.2.3 Imagerie par Résonance magnétique (IRM) et Électroencéphalographie (EEG)**

Ces deux examens ont été pratiqués chez certains patients et rapportés dans la littérature. L'IRM cérébrale et orbitaire montre un épaissement choroïdien se rehaussant après injection de produit de contraste associé éventuellement à un rehaussement des méninges. L'IRM retrouve sa place en présence de manifestations neurologiques déficitaires ou devant un tableau associant une neuropathie optique bilatérale et un syndrome méningé [69, 70].

Sur le plan électroencéphalographique, des anomalies comme un ralentissement du rythme dominant ont été rapportées chez 66% des patients atteints de VKH. Ces anomalies de l'EEG sont variables dans le temps et ne peuvent être considérées comme diagnostiques pour la maladie [1].

### **7.2.4 Examens biologiques**

Aucun marqueur biologique ne semble suffisamment spécifique pour avoir valeur de critère diagnostique dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Cependant quelques anomalies ont été rapportées dans la littérature.

Des anticorps anti-gangliosides ont été mis en évidence dans une étude chez 12 patients sur 17 (71%) [1].

Le dosage des cytokines chez les patients atteints de VKH retrouve une augmentation des taux sériques d'interféron gamma, d'IL-2, d'IL-6, d'IL-7, d'IL-17, d'IL-21 et une diminution de l'IL-27 [17, 19, 71, 72, 73].

Une baisse de la concentration sérique en 1-25-hydroxy-vitamine D a été détectée chez les patients atteints de VKH pendant la phase active de la maladie [74].

Certains typages HLA sont associés à un risque relatif plus élevé de développer la maladie. L'association HLA-DR4 et DR53 est caractérisée par un risque relatif plus élevé de développer la maladie. Dans une population japonaise, le calcul du risque relatif indique que les individus HLA-DRB1\*0405 positifs ont 44 fois plus de risque de développer la maladie [26].

## 8 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic est basé sur l'examen clinique initial et l'évolution. Toute la difficulté est de faire un diagnostic suffisamment précoce. Bien que les critères diagnostiques de la maladie soient de plus en plus précis, il existe d'autres étiologies pouvant se manifester sous forme d'inflammation oculaire associée à des tâches chorio-rétiniennes. Une présentation clinique atypique ou une réponse partielle au traitement par corticoïdes impose la remise en cause du diagnostic afin d'éliminer certains diagnostics différentiels.

L'ophtalmie sympathique est le principal diagnostic différentiel à évoquer car il s'agit également d'une panuvéite granulomateuse avec décollement séreux rétiens, les lésions au FO peuvent se ressembler et les manifestations systémiques peuvent être présentes. Néanmoins, la notion de traumatisme oculaire permet d'écarter ce diagnostic.

La sclérite postérieure est un autre diagnostic différentiel important de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, compte tenu des similitudes cliniques entre les deux entités. Les signes en faveur de la sclérite postérieure sont l'unilatéralité, la présence de douleurs oculaires intenses et l'aspect hyperéchogène de l'épaississement choroïdien à l'échographie oculaire.

La présence d'un DSR peut faire discuter le diagnostic d'épithéliopathie en plaques de type III, de choroïdopathie hypertensive et de syndrome d'effusion uvéale.

Les tableaux suivants résument les principaux diagnostics différentiels, leurs caractéristiques à l'examen clinique ophtalmologique et les atteintes systémiques associées.

## 8.1 Uvéites non infectieuses

<b>Uvéites associées à une maladie de système</b>	
Sarcoïdose	Panuvéite granulomateuse UA granulomateuse, parsplanite Choroïdite avec granulomes choroïdiens (lésions plus larges) Vascularite Atteinte systémique: poumon, peau, SNC, foie, articulation ⇒ ECA, IDR, BGSA, RP (+/- scanner thoracique), scintigraphie
Behçet	Panuvéite non granulomateuse UA (hypopion), hyalite Rétinite, vascularite occlusive, OP, OM Atteintes systémiques: peau, muqueuses, SNC, vaisseaux, articulation, tube digestif ⇒ HLA B51
Lupus	Kératoconjonctivite sèche, sclérite, uvéite, NO Rétinite, vascularite occlusive Choroïdopathie lupique (DSR) Atteinte systémique: rein, SNC, peau, articulation, vaisseaux ⇒ Anticorps antinucléaires, anti-DNA natifs
<b>Taches « blanches » du FO</b>	
Epithéliopathie en plaques (APMPPE) de type III	Parfois précédée d'un épisode pseudo-viral Lésions rétinienne profondes, multiples, placoides, blanc-jaunâtres, localisées plutôt au pôle postérieur DSR Durée d'évolution limitée
Syndrome des taches blanches multiples évanescents (MEWDS)	Femme jeune, atteinte unilatérale, Petites taches blanches prédominant au pôle postérieur, granité maculaire, OP Rare récurrence
<b>Atteinte intraoculaire prédominante</b>	
Ophtalmie sympathique	ATCD de traumatisme oculaire ou de chirurgie Panuvéite granulomateuse UA granulomateuse, hyalite Nodules de Dalen-Fuchs, DSR, OP Atteinte systémique rare
Chorioretinopathie de Birdshot	UA rare Hyalite, vascularite, OMC, OP Lésions hypopigmentées crémeuses, disposées de manière radiaire et prédominant dans le secteur nasal inférieur ⇒ HLA A29

**Tableau 3 :** *Diagnostiques différentiels : uvéites non infectieuses.*

## 8.2 Uvéites infectieuses

Tuberculose	Kératite interstitielle, épisclérite, sclérite UA granulomateuse, hyalite Tubercules choroïdiens, vascularite, périphlébite, DSR Atteinte systémique: poumon ⇒ IDR, quantiféron, RP (+/- scanner thoracique)
Syphilis	Kératite interstitielle, sclérite, NO UA granulomateuse, hyalite Rétinite, chorioretinite, vascularite Lésions placoides larges jaunâtres Atteinte systémique: peau, SNC ⇒TPHA/VDRL
Lyme	Conjonctivite, épisclérite, NO, paralysie-oculomotrice UA granulomateuse, hyalite Rétinite, chorioretinite, vascularite Atteinte systémique: peau, articulation, SNC ⇒ sérologie Lyme

**Tableau 4 :** Diagnostics différentiels : uvéites infectieuses

## 8.3 Pseudo-uvéites

Sclérite postérieure	Douleur intense, photophobie Atteinte unilatérale DSR, épaissement scléral Echographie oculaire : épaissement choroïdien hyperéchogène et signe du T Atteinte systémique: Polyarthrite rhumatoïde
Lymphome oculo-cérébral primitif	Sujets plus âgés UA minime, hyalite Multiple infiltrats sous rétiniens jaunes, DSR Atteinte systémique : SNC ⇒ vitrectomie avec examen anatomopathologique, dosage de l'IL-10, IRM cérébrale et orbitaire
Autres pathologies tumorales : leucémie, hyperplasie lymphoïde bénigne, mélanome malin diffus de la choroïde, proliférations uvéales mélanocytaires associées à un carcinome métastatique.	

**Tableau 5 :** Diagnostics différentiels : pseudo-uvéites.

#### 8.4 Pathologies associées à un décollement séreux rétinien

Toxémie gravidique	DSR au niveau du pôle postérieur Atteinte diffuse et étendue avec aspect de décollement de rétine exsudatif Présence de taches jaunes dans les zones de soulèvement rétinien Contexte : grossesse
Choroïdopathie hypertensive	OP, anomalies intra-rétiniennes (hémorragies rétinienne, nodules cotonneux) DSR Taches d'Elschnig Contexte : HTA
Choriorétinite séreuse centrale (CRSC) dans sa forme atypique	Tableau de CRSC bilatérale DSR multiples Contexte : traitement par corticothérapie, grossesse, transplantation d'organe, hémodialyse
Syndrome d'effusion uvéale	Décollement rétinien sans déchirure associé à un décollement cilio-choroïdien Altérations pigmentaires rétinienne sous forme de tache en « peau de léopard » Absence d'uvéite (le plus souvent) Absence de diffusion à la fluorographie Contexte : nanophthalmie, post-opératoire

**Tableau 6 :** *Diagnostics différentiels : Pathologies associées à un décollement séreux rétinien.*



## **9. TRAITEMENT**

### ***9.1 Principes thérapeutiques***

Comme la plupart des maladies systémiques, le traitement repose avant tout sur l'utilisation précoce et agressive de la corticothérapie par voie générale dès l'apparition des premiers signes cliniques de l'inflammation oculaire suivie d'une décroissance lente sur une période minimale de 6 mois [1, 75]. Lorsque la décroissance de la corticothérapie est trop rapide, des récurrences surviennent. Elles sont alors souvent corticorésistantes ou corticodépendantes. Le recours aux immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs s'avère alors nécessaire.

Sur le plan local, si une uvéite antérieure est associée, un traitement topique à base de corticostéroïdes est prescrit dont la fréquence et la décroissance est fonction de la sévérité de l'atteinte. Si la poussée est sévère, ou en cas de résistance au traitement topique, on pourra réaliser une injection sous conjonctivale de corticostéroïdes. L'adjonction d'un collyre cycloplégique et mydriatique est nécessaire afin de prévenir la formation des synéchies irido-cristalliniennes. En cas d'hypertonie oculaire, un traitement topique par hypotonisant est proposé.

### ***9.2 Corticostéroïdes***

Historiquement, les corticoïdes ont été la première classe thérapeutique utilisée et constituent la base du traitement par leur activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice.

Le traitement doit être précoce, agressif et suivi d'une décroissance lente sur plusieurs mois. Une telle prise en charge semble raccourcir la durée de la maladie, empêcher la progression vers la phase chronique de convalescence, et réduire l'incidence des manifestations extra-oculaires [1, 76].

Une décroissance lente d'au moins 6 mois voire 9 mois est recommandée. En effet, Rubsamen et Gass ont observé dans leur série des récurrences chez 43% et 52% des patients survenant respectivement dans les 3 et 6 premiers mois de la maladie, en rapport le plus souvent avec une décroissance trop rapide de la corticothérapie [77]. L'étude de Lai et al, recommande également une durée minimale de traitement par corticostéroïdes de 6 mois lors de la phase aiguë de la maladie. Un traitement administré sur une période inférieure à 6 mois constitue le principal facteur de risque de survenue de récurrences inflammatoires et prédispose à un mauvais pronostic visuel final avec une acuité visuelle finale le plus souvent inférieure à 1/10 [78].

Le traitement standard repose sur l'utilisation de la prednisone (ou la prednisolone) à forte dose soit par voie orale à la dose de 1-2mg /Kg/jour ou par des bolus intraveineux de méthylprednisolone [79], relayés par la corticothérapie orale. La corticothérapie par bolus intraveineux serait indiquée dans les formes sévères de la maladie. Toutefois, l'utilisation des bolus reste sujette à controverse dans la littérature. Une étude rétrospective multicentrique a démontré que l'efficacité de la corticothérapie incluant des bolus intraveineux serait équivalente à celle de la corticothérapie orale seule [80].

En cas de contre-indication, de résistance ou de mauvaise tolérance aux corticoïdes ou de corticodépendance, des traitements alternatifs doivent être envisagés. En effet les complications oculaires (cataracte, glaucome) et générales (diabète, HTA, surpoids, ostéoporose) liées à l'usage d'une corticothérapie au long cours posent problème lorsque la maladie devient récurrente ou lorsque l'inflammation est difficilement contrôlable par la corticothérapie seule.

### ***9.3 Les agents immunosuppresseurs***

Lorsque l'indication d'un immunosuppresseur est retenue, le choix doit être fait en fonction des thérapeutiques antérieures reçues par le patient, des pathologies associées, des connaissances actuelles sur l'efficacité et la toxicité du produit.

Différentes molécules ont été proposées dans le traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada: la ciclosporine A, l'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide, le chlorambucil, le mycophénolate mofétil, le tacrolimus ou plus récemment des biothérapies (anti-TNF, Rituximab). Malheureusement, l'efficacité de ces traitements n'a pas été validée par des études contrôlées, et leur choix reste empirique.

#### **9.3.1 Ciclosporine A**

Il s'agit du seul immunosuppresseur qui possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des uvéites postérieures non infectieuses sévères menaçant la vision en cas d'échec de la corticothérapie.

Son mécanisme d'action principal est l'inhibition des lymphocytes T CD4 et de la production de l'interleukine 2. Les mécanismes physiopathologiques décrits précédemment soulignent le rôle des lymphocytes T auxiliaires sur les mélanocytes choroïdiens dans la genèse de la maladie de VKH. Ceci justifie l'utilisation de la ciclosporine dans la maladie de VKH, afin de moduler l'immunité à médiation cellulaire.

En 1988, Wakatsuki et al, ont rapporté le premier succès par ciclosporine associée à la corticothérapie chez un patient corticorésistant [81]. Dans la revue de la littérature, la ciclosporine permet en général un contrôle plus rapide de l'inflammation oculaire et une diminution de la durée et de la posologie du traitement par corticoïdes [1, 77, 82, 83].

Les effets secondaires comprennent la néphrotoxicité et dans une moindre mesure l'hépatotoxicité, qui sont doses dépendantes. Il semble souhaitable de ne pas dépasser la dose de 5mg/kg/j. La mise en route de ce traitement impose un bilan pré-thérapeutique et une surveillance régulière de la fonction rénale. Les autres effets secondaires sont représentés par l'HTA, les myopathies, l'hypertrichose, l'hypertrophie gingivale, les infections opportunistes et rarement les syndromes lymphoprolifératifs et les tumeurs malignes.

Toutefois, la ciclosporine seule peut ne pas être suffisante pour éviter les récurrences inflammatoires, et elle est donc substituée par d'autres molécules immunosuppressives.

### 9.3.2 Autres médicaments immunosuppresseurs

D'autres agents immunosuppresseurs ont été proposés pour contrôler l'inflammation oculaire dans le cadre de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [1, 77, 83, 84, 85, 86, 87]. Ils ne possèdent pas d'indication AMM en ophtalmologie.

Modes d'action	Immunosuppresseur	Toxicité
Anti-métabolites	Azathioprine	Hématologique, hépatique, pancréatique
	Mycophénolate mofétil	Digestifs, hématologiques, infectieux Oncogène : lymphome, tumeurs cutanées
	Méthotrexate	Hématologique, rénale, hépatique, digestive, cutanéomuqueuse, pulmonaire Térogène et mutagène
Agents alkylants	Cyclophosphamide	Hématologique, hépatique, pulmonaire, ovarienne, testiculaire, vésicale (cystite hémorragique) Térogène
	Chlorambucil	Oncogène++ donc abandonné
Inhibiteurs de la calcineurine	Tacrolimus (FK506)	Oncogène : syndrome lymphoprolifératif, tumeurs cutanées

*Tableau 7: Immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.*

Les immunosuppresseurs ont été utilisés seuls ou en association avec la corticothérapie. Quelques patients ont nécessité le recours à plusieurs agents immunosuppresseurs administrés le plus souvent de manière consécutive.

Dans la plupart des cas, il s'agissait de petites séries ne permettant pas de déduire une attitude thérapeutique. Kim et Yu, ont étudié rétrospectivement 34 patients atteints de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada dont 16 ont été traités par azathioprine. Un effet d'épargne cortisonique a été rapporté. Un contrôle de l'inflammation oculaire a été observé chez 75% des patients à un mois [84]. Il semblerait toutefois que l'effet d'épargne cortisonique induit par l'azathioprine est inférieur à celui induit par la ciclosporine selon la série de Cuchacovich et collaborateurs [83]. Certaines équipes ont proposé d'utiliser le méthotrexate à faible dose (6mg/semaine) afin d'être efficace avec le moins d'effets secondaires possibles [85].

Dans l'unique étude prospective publiée récemment, il semblerait que l'association mycophénolate mofétil et corticoïdes à la phase aiguë de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada diminuerait le nombre de récurrences inflammatoires, le développement de complications et améliorerait le pronostic visuel final [87].

#### ***9.4 Biothérapies***

Les biothérapies représentent une nouvelle approche thérapeutique tout particulièrement intéressante chez les enfants. Les effets de la corticothérapie notamment sur la croissance, et les risques oncogènes liés à l'utilisation des immunosuppresseurs au long cours rendent nécessaire le recours à des molécules à visée d'épargne cortisonnée. Mais l'absence de données sur les effets à moyen et long terme de ces biothérapies, leur coût élevé et/ou leur voie d'administration rendent pour l'instant leur usage limité. Aucune biothérapie n'a d'AMM dans une indication ophtalmologique.

#### **9.4.1 Anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF $\alpha$ ) : infliximab, adalimumab et etanercept**

Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  lui-même. L'infliximab est administré en perfusion continue, l'adalimumab et l'etanercept sont administrés en injection sous cutanée. En dehors des manifestations allergiques, les principaux effets secondaires sont l'augmentation du risque infectieux (réactivation d'une tuberculose latente) et l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Ces produits sont d'utilisation récente dans le cadre d'uvéites et la plupart d'études portent sur leur utilisation au cours des uvéites liées à la maladie de Behçet. Il semblerait que l'infliximab est plus efficace que l'etanercept dans le traitement des uvéites [88].

Les données d'efficacité de l'infliximab en cas d'uvéite réfractaire reposent sur des études ouvertes non contrôlées à petits effectifs mais toutes positives. Dans l'étude de Suhler, 23 patients présentant une uvéite réfractaire aux corticoïdes et au moins à un immunosuppresseur ont bénéficié d'un traitement par infliximab : une amélioration a été observée chez 78% après 10 semaines de traitement [89]. L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada a été observée chez quelques patients ayant présenté une forme récurrente de la maladie et résistante aux traitements par immunosuppresseurs [90, 91].

#### **9.4.2 Rituximab**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD20 ayant montré son efficacité dans le traitement des lymphomes B et des pathologies systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde. Ses principaux effets secondaires sont les réactions allergiques, l'apparition d'une cytopénie et l'augmentation du risque infectieux. Son utilisation dans les uvéites n'a fait l'objet que de quelques observations en particulier dans les uvéites réfractaires rencontrées au cours de la

maladie de Behçet et l'arthrite juvénile idiopathique. L'équipe espagnole de Dolz-Marco a rapporté le premier cas d'un patient atteint d'une forme sévère et récurrente de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ayant répondu de façon favorable au traitement par Rituximab [92].

### **9.4.3 Interféron- $\alpha$ 2a**

Il s'agit d'une cytokine produite en réponse à une infection virale ou une tumeur.

Les effets immunomodulateurs de l'interféron, combinés à ses effets antiviraux et à ses propriétés anti-angiogéniques semblent contribuer à son efficacité dans le traitement de formes d'uvéites sévères et réfractaires telle que celles observées dans la maladie de Behçet. Des publications récentes ont mis en évidence le rôle de l'interféron- $\alpha$  dans le traitement d'uvéites réfractaires autres que la maladie de Behçet, et en particulier dans des cas de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [93]. L'interféron- $\alpha$ 2a apparaît donc comme une alternative thérapeutique aux immunosuppresseurs dans les formes corticodépendantes ou corticorésistantes ou en cas de contre-indication aux immunosuppresseurs. Toutefois la description dans la littérature de plusieurs cas de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada survenus au cours d'un traitement par interféron pour une hépatite C chronique semble suggérer que la thérapie par interféron, plus que l'infection par le virus de l'hépatite C, joue un rôle dans la survenue de formes induites de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [94, 95, 96].

### **9.5Autres**

Le traitement des membranes néovasculaires sous rétiniennes fait appel aux injections intravitréennes d'antagonistes aux facteurs de croissance endothéliaux vasculaires (anti-VEGF) [97] ou de corticoïdes, à la photocoagulation rétinienne au laser et à la photothérapie dynamique. En cas de surdité profonde, l'implantation cochléaire est indiquée [44].

## 10. PRONOSTIC ET COMPLICATIONS

### 10.1 Pronostic

Le pronostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est généralement favorable, si la prise en charge a été précoce et un traitement adapté par corticothérapie a été instauré. En effet, l'utilisation de la corticothérapie systémique a radicalement modifié le pronostic des patients atteints de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Avant leur utilisation le pronostic visuel était réservé à cause des séquelles, des complications et des rechutes. En 1978, les premières publications d'origine japonaise, rapportent l'effet bénéfique de la corticothérapie sur le devenir visuel. Sugiura retrouve une acuité visuelle supérieure à 20/50 (soit 4/10) chez 70% des yeux de sa série, et seulement 20% des yeux avaient une acuité visuelle inférieure à 20/200 (soit 1/10) [42]. Par la suite, de nombreuses études rapportent l'effet bénéfique de la corticothérapie systémique sur le pronostic visuel. Le tableau suivant récapitule l'acuité visuelle (AV) finale chez les patients atteints de VKH dans les principales séries après traitement par corticothérapie systémique.

Auteurs	Nombre d'yeux	Pourcentage des patients dont l'AV finale > 5/10	Durée de suivi (mois)
Ohno 1983 [36]	102	50	–
Synder 1980 [41]	40	48	>12
Rubsamen 1991 [77]	44	>66	53
Moorthy 1995 [1]	130	66	28
Read 2001 [3]	202	49	–
Al Kharashi 2007 [99]	136	87,5	34,4
Chee 2009 [98]	134	67	36

**Tableau 8 :** Pronostic visuel des patients atteints d'une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada dans les principales séries.



Après l'utilisation d'une corticothérapie systémique, l'inflammation oculaire diminue de manière significative dès le premier mois suivant la poussée et disparaît presque complètement après 6 mois d'évolution [77]. Toutefois, certains cas réfractaires nécessitent un traitement prolongé. Différents critères pronostiques semblent se dégager des principales études : un âge élevé au moment de la première poussée inflammatoire, une inflammation intraoculaire chronique nécessitant un traitement plus intense, un retard diagnostique, une acuité visuelle initiale inférieure à 1/10, la présence de manifestations extra-oculaires, une décroissance rapide de la corticothérapie, un nombre élevé d'épisodes de récurrence inflammatoire et la survenue de complications [3, 99, 100].

## ***10.2 Complications***

### **10.2.1 Cataracte**

La cataracte sous capsulaire postérieure résulte à la fois de l'inflammation intra-oculaire prolongée et de l'utilisation des corticoïdes. L'incidence de la cataracte dans les principales séries de patients varie entre 30 et 42% [99, 101]. Quelques facteurs semblent influencer la survenue de cataracte : un âge élevé au moment du diagnostic de la maladie, l'utilisation de la corticothérapie sur une période prolongée supérieure à 6 mois et la survenue d'épisodes d'uvéïte antérieure lors de la phase de récurrence [1].

La chirurgie de la cataracte ne doit être envisagée que chez les patients sans inflammation oculaire active, avec un contrôle de l'inflammation depuis au moins 3 mois. Un traitement préventif pré-opératoire par corticothérapie systémique à forte dose est initié suivi d'une décroissance relativement rapide sur un mois pour arriver aux doses initiales. La corticothérapie locale sera également majorée en période per et post-opératoire immédiate.

### **10.2.2 Glaucome secondaire**

Comme dans toute uvéite chronique, l'hypertonie oculaire peut résulter de plusieurs mécanismes : trabéculite, dépôt de cellules inflammatoires sur le trabéculum, synéchies iridocornéennes périphériques, utilisation des stéroïdes au long cours, blocage pupillaire par fermeture de l'angle par des synéchies irido-cristalliniennes.

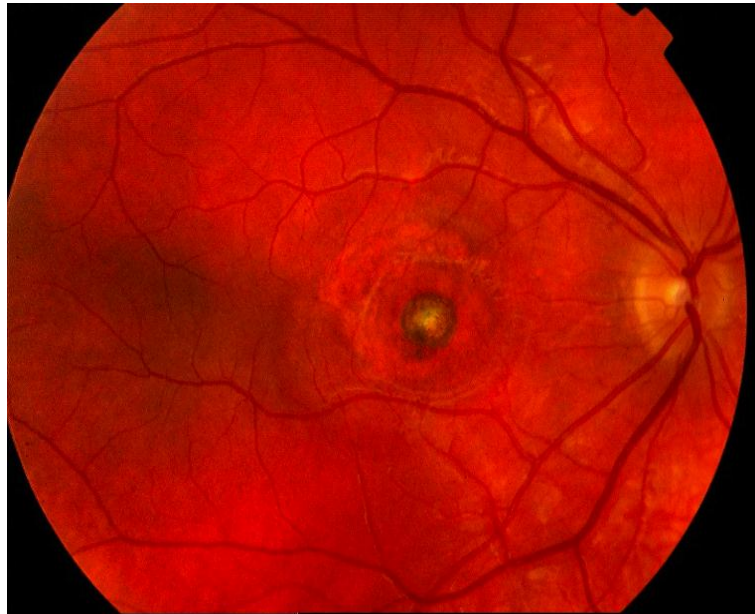
L'incidence de glaucome dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada varie entre 20 et 45% selon les séries [99]. Ce glaucome est souvent de mauvais pronostic. En effet, Forester et al, ont rapporté une hypertonie oculaire chez 55% de leurs patients. L'hypertonie oculaire était transitoire chez 17% et prolongée chez 38% des patients de leur série. Chez 31% des patients ayant une hypertonie prolongée, la pression intraoculaire a été maîtrisée par un traitement médical. En revanche, 69% des patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale de leur hypertonie [102]. Pour optimiser la chirurgie filtrante, il est préférable d'utiliser des antimétabolites.

### **10.2.3 Membrane néovasculaire sous-rétinienne**

Le développement d'une membrane néovasculaire sous rétiniennne est une complication rare. L'incidence de cette complication varie entre 9 et 15% selon les principales études [103]. Toutefois sa survenue est un facteur de mauvais pronostic visuel final du fait de sa localisation au niveau du pôle postérieur [1, 77, 103]. Moorthy et al, ont identifié trois facteurs de risque de développement d'une membrane néovasculaire : la phase chronique récurrente, l'importance de l'inflammation du segment antérieur et la présence d'altérations pigmentaires rétiniennes [1]. D'après Inomata et al, le développement préférentiel des membranes néovasculaires au niveau du pôle postérieur serait superposable aux sites où

l'inflammation était apparue initialement d'après les données cliniques et angiographiques [104].

Ces membranes néovasculaires évoluent vers la gliose et la fibrose sous rétinienne.



*Photographie 10 : Rétinographie : Membrane néovasculaire de l'œil droit compliquant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.*

#### **10.2.4 Autres complications**

- Fibrose sous rétinienne. Selon les études, l'incidence de cette complication est de l'ordre de 6-8% [99].
- Atrophie optique
- Œdème maculaire
- Atrophie maculaire
- Anomalies pigmentaires du fond d'œil

# **PATIENTS ET MÉTHODES**

## **1 PATIENTS**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 33 patients examinés dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional de Lille entre 1987 et 2012 pour une uvéite avec suspicion de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Les critères diagnostiques retenus sont ceux élaborés par le Comité International de Nomenclature de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. Les autres étiologies d'uvéite ont été exclues par l'interrogatoire et l'examen clinique. De façon systématique, un bilan à la recherche d'une granulomatose (BGSA, ECA, IDR, RP) a été réalisé.

S'agissant d'une étude rétrospective, l'accord du Comité de Protection des Personnes n'a pas été requis.

## **2 MÉTHODE DE RECUEIL**

Pour chaque patient les données recueillies étaient les suivantes :

- Les caractéristiques démographiques : sexe, ethnie, âge du patient au moment des premiers symptômes et âge au moment du diagnostic.
- Les antécédents médico-chirurgicaux.
- Les signes fonctionnels visuels au moment du diagnostic.
- L'acuité visuelle (AV) initiale, l'AV un mois après la mise en route du traitement et l'AV finale. La meilleure acuité visuelle corrigée de loin est mesurée à chaque consultation pour chaque œil. En France, on utilise habituellement l'échelle décimale d'acuité de Monoyer par projection d'optotypes. Mais cette échelle non linéaire est difficilement utilisable pour les analyses statistiques et nécessite la transformation en unité logMAR (logarithme décimal de l'Angle de Résolution minimale). À la

différence de l'échelle décimale, l'échelle logarithmique présente l'avantage d'avoir une progression arithmétique avec un intervalle régulier entre les lignes facilitant les statistiques. Ainsi l'acuité visuelle moyenne est obtenue en calculant la moyenne arithmétique des acuités visuelles exprimées en unités logarithmiques. Secondairement l'acuité visuelle exprimée en logMAR est convertie en échelle décimale pour un résultat plus compréhensible et pour pouvoir la comparer aux études publiées.

- Les signes présents à l'examen du segment antérieur : synéchies irido-cristalliniennes, atrophie irienne, Tyndall cellulaire, précipités rétrocornéens (PRC) et nodules iriens ont été recueillis afin de préciser le type granulomateux ou non de l'uvéite antérieure.
- La pression intra oculaire. L'hypotonie étant définie par une pression intra oculaire inférieure ou égale à 10 mm Hg et l'hypertonie par une pression supérieure à 21mmHg.
- Les signes oculaires présents à l'examen du fond d'œil : hyalite, DSR, œdème papillaire, plis choroïdiens, taches choroïdiennes, dépigmentation du FO, migration pigmentaire, altération de l'épithélium pigmentaire et taches chorioretiniennes atrophiques périphériques.

Le décollement séreux rétinien a été précisé lors de l'examen clinique du FO et/ou lors de l'analyse de l'aspect rétinien en OCT (lorsque l'appareil était disponible) et/ou lors de la lecture des clichés de fluorographie.

- Le caractère unilatéral ou bilatéral de l'atteinte.
- Les signes extra-oculaires.
- Les différents traitements entrepris.

- Les récurrences : le nombre total de récurrence, le type de récurrence (atteinte du segment antérieure et/ou postérieure), le caractère uni ou bilatéral, leur délai de survenue et les traitements réalisés ont été notés.
- Les complications : le nombre, le type et les traitements entrepris ont été recueillis.
- L'aspect du segment antérieur et postérieur lors de la dernière consultation.
- La durée de suivi.
- Les données de la ponction lombaire et de l'audiogramme ont été analysées lorsque ces examens étaient pratiqués.

### **3 MÉTHODE STATISTIQUE**

Les données ont été collectées dans un tableur Excel<sup>TM</sup> (Microsoft Coporation, USA).

Les analyses statistiques ont été réalisées dans le service de biostatistiques du CHU de Lille avec le logiciel SAS software version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513).

Une étude descriptive globale de l'ensemble de la population a été réalisée. Les variables quantitatives sont décrites en terme de moyenne +/- écart-type, de médiane accompagnée des valeurs minimales et maximales. Les variables qualitatives sont décrites en terme de fréquence et de pourcentage.

Afin de déterminer les facteurs de pronostic visuel, des analyses bivariées puis multivariées par des modèles linéaires à effets mixtes portant sur les 66 yeux de la série ont été réalisées.

Nous avons par la suite cherché à identifier les facteurs de risque de survenue de complications ou de récurrence chez les 33 patients de l'étude. En analyse bivariée, les variables qualitatives (comparaison de fréquence) ont été comparées selon le test du Chi2 ou

par le test d'exact de Fisher. La comparaison des variables quantitatives (comparaison de distribution) a été réalisée par le test U de Mann-Whitney. L'analyse multivariée a consisté en une régression logistique binaire par méthode ascendante pas à pas. Au vu des effectifs faibles de l'étude, seules les variables pour lesquelles un  $p < 0,05$  en analyse bivariée, et suffisamment renseigné, ont été retenues pour le modèle multivarié. Les odds ratios, leur intervalle de confiance à 95%, et le p sont présentés pour chaque variable significative étudiée.

Pour tous les tests statistiques, une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

#### **4 OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif de notre étude est de rechercher les facteurs pronostiques initiaux et de suivi qui nous inciteraient à proposer un traitement plus agressif, les facteurs prédictifs de récurrence et les facteurs de risque de survenue de complications qui devraient nous permettre de mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier d'une thérapeutique plus adaptée et d'une surveillance plus rapprochée. Pour cela, nous avons analysé les caractéristiques démographiques de la population, les caractéristiques cliniques, le nombre et le type de récurrences inflammatoires et de complications.



# RÉSULTATS

# 1. DESCRIPTIFS DE L'ETUDE

## 1.1 Caractéristiques des 33 patients

### 1.1.1 Sexe, âge, ethnie

Notre série comprend 20 femmes (61%) et 13 hommes (39%).

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 31,8 ans +/- 14,6 ans. La médiane était de 32 ans avec des extrêmes allant de 4 à 62 ans. Nous avons recensé sept cas (21%) pédiatriques (six garçons et une fille) âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic d'uvéite.

Seize patients (48,5%) étaient originaires du bassin méditerranéen, 15 patients (45,5%) originaires d'Europe du Nord et 2 patients originaire d'Afrique noire. Cette dernière ethnie n'a pas été prise en compte dans les calculs statistiques du fait de son faible effectif.

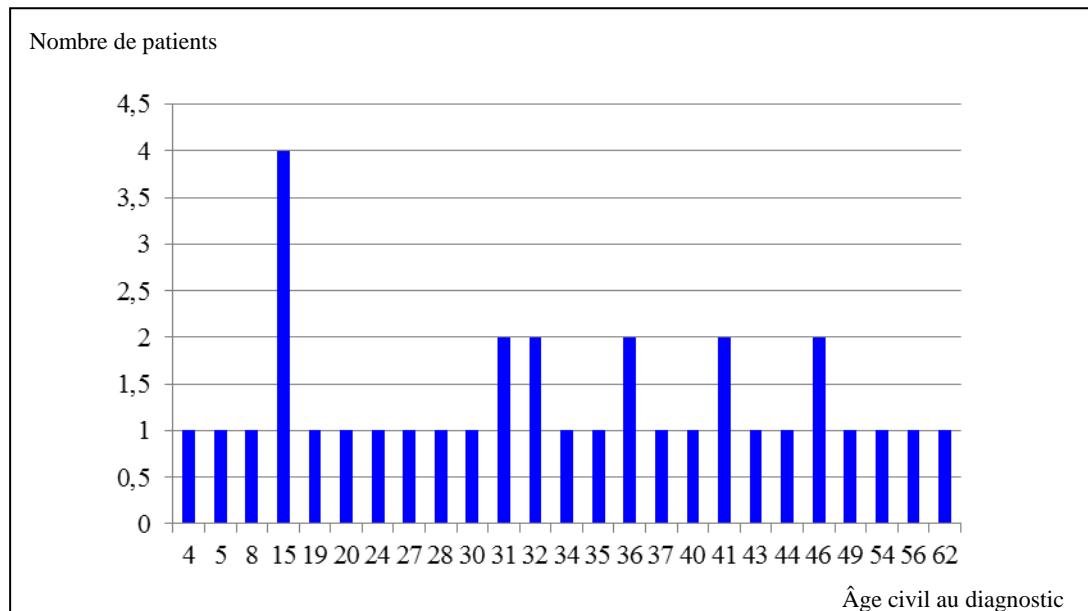


Figure 1 : Distribution des âges civils au diagnostic.

### 1.1.2 Antécédents

Parmi les antécédents significatifs deux cas de psoriasis, deux cas de diabète de type 1, un cas d'hépatite C chronique et un cas de psychose maniacodépressive ont été retrouvés.

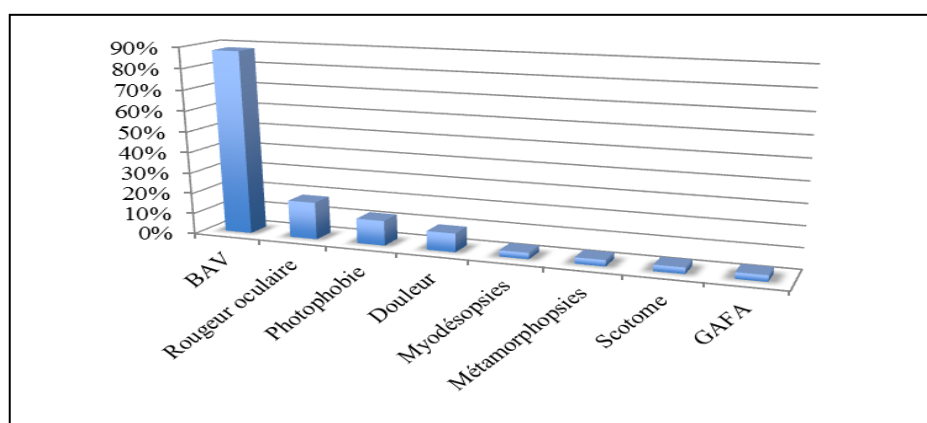
### 1.1.3 Durée de suivi

La durée de suivi a été en moyenne de 4,6 ans. La médiane était de 3 ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 25 ans. Vingt-et-un patients ont été suivis moins de 4 ans. Onze patients ont été suivis pendant 4 ans ou plus. Parmi ces 11 patients, 7 patients ont été suivis depuis au moins 9 ans. Un patient de la série a été perdu de vue après l'hospitalisation initiale.

## 1.2 Caractéristiques de l'atteinte oculaire

### 1.2.1 Circonstances de découverte

Tous les patients présentaient au moins un signe fonctionnel au moment du diagnostic. Dans la majorité des cas (88%), le symptôme fonctionnel initial était une baisse d'acuité visuelle (BAV). Celle-ci était soit isolée soit associée à d'autres signes. Les autres symptômes retrouvés initialement étaient : une rougeur oculaire, une photophobie, une douleur oculaire, des myodésopsies, des métamorphopsies et une amputation du champ visuel. Chez un cas le diagnostic a été porté à l'occasion d'une crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA).



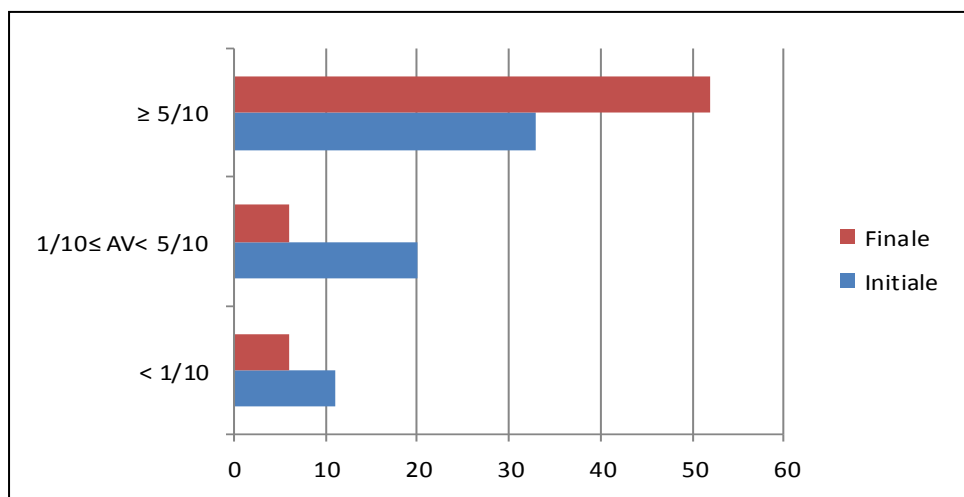
**Figure 2** : Répartition des signes fonctionnels chez les 33 patients de l'étude.

Le délai moyen séparant le début des signes fonctionnels du diagnostic de la maladie était de 20,5 mois. La médiane était de 30 jours avec des extrêmes s'étalant de 1 jour à 20 ans. Les patients étaient généralement adressés par leur ophtalmologiste traitant pour avis diagnostique et prise en charge thérapeutique ou consultaient spontanément aux urgences ophtalmologiques.

### 1.2.2 Acuité visuelle

L'acuité visuelle initiale en vision de loin était en moyenne de **0,56 +/- 0,6 logMAR** (soit approximativement **3/10 Monoyer**), avec une médiane de 0,30 logMAR (soit 5/10 Monoyer) et des extrêmes allant de 2,3 à 0 logMAR (soit de 1/200 à 10/10 Monoyer). L'acuité initiale était inférieure à 1/10 Monoyer dans 12 yeux soit 18%.

L'acuité visuelle finale en vision de loin était en moyenne de **0,26 +/- 0,54 logMAR** (soit approximativement **6/10 Monoyer**), avec une médiane de 0 logMAR (soit 10/10 Monoyer) et des extrêmes allant de 2,3 à 0 logMAR (soit de 1/200 à 10/10 Monoyer). Dans notre série, l'acuité visuelle finale était supérieure ou égale 0,3 logMAR (soit 5/10 Monoyer) dans 52 yeux (81%) et inférieure à 1 logMAR (soit 1/10 Monoyer) dans 6 yeux (9%).



**Figure 3** : Acuité visuelle initiale et finale (n=64 yeux).

### **1.2.3 Aspect clinique**

Vingt patients (61%) ont été vus à la phase aiguë de la maladie, 10 patients (30%) à la phase chronique récurrente et 3 patients (9%) à la phase chronique de convalescence. L'atteinte oculaire était d'emblée bilatérale dans tous les cas. Dans un cas, le caractère bilatéral de l'atteinte a été confirmé par l'ICG.

Une inflammation du segment antérieure était présente chez 25 patients (76%) lors du diagnostic. Il s'agissait d'une uvéite le plus souvent non granulomateuse (80%). Des synéchies irido-cristalliniennes étaient notées à l'examen initial dans 12 cas (36%) et étaient majoritairement observées (9/12 soit 75%) chez les patients diagnostiqués à la phase chronique récurrente. Une atrophie de l'iris était visible dans 5 cas (15%).

Une hypertonie a été observée dans 2 cas (6%) et une hypotonie dans 4 cas (12%).

Les lésions observées au FO étaient fonction du stade de la maladie.

<b>Manifestations oculaires du segment postérieur</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Phase aiguë</b>		
Décollement séreux rétinien bilatéral	17	51,5
Papillite	10	30,3
Plis choroïdiens	8	24,2
Hyalite	7	21,2
Infiltrats choroïdiens périphériques	5	15,1
<b>Phase chronique</b>		
Cicatrices chorioretiniennes périphériques ou pseudo-nodules de Dalen-Fuchs	7	21,2
Dépigmentation du fond d'œil	6	18,2
Altération de l'épithélium pigmentaire	2	6
Migration pigmentaire	2	6
Cedème maculaire chronique	2	6
Choroïdite	1	3

**Tableau 9 :** Atteinte oculaire : description des lésions du segment postérieur lors de la consultation initiale.

### ***1.3 Caractéristiques de l'atteinte extra-oculaire***

Vingt-et-un patients (64%) avaient une atteinte extra-oculaire. Un patient avait un seul signe extra-oculaire et 20 patients (61%) avaient au moins deux signes extra-oculaires.

Des signes neurologiques étaient observés chez 16 patients (48%). Ces derniers se plaignaient tous de céphalées lors de l'interrogatoire. Cependant, ce signe n'étant pas considéré comme suffisamment spécifique pour permettre de poser le diagnostic de la maladie. La ponction lombaire était réalisée chez huit patients à la phase aiguë de la maladie ; et une méningite lymphocytaire a été retrouvée dans quatre cas (50% des PL réalisées). Un syndrome méningé

clinique était présent chez trois patients (9%). Parmi ces patients, un seul a bénéficié d'une ponction lombaire qui s'est révélée normale.

Des signes auditifs étaient notés chez 16 patients (48%). L'audiogramme (réalisé chez 14 patients) était anormal dans sept cas (50% des audiogrammes réalisées). Trois cas de surdité de perception ont été diagnostiqués sans signe clinique à l'interrogatoire. La totalité des patients rapportant des symptômes ORL ont été vus à la phase aiguë ou à lors d'épisodes récurrents de la maladie.

L'atteinte dermatologique était retrouvée chez 11 patients (33%). Le vitiligo était présent au moment du diagnostic chez quatre patients (dont deux patients vus à la phase aiguë de la maladie), et est apparu secondairement chez quatre autres patients.

Selon la classification internationale de la maladie datant de 2001, sept patients ont présenté une forme complète de la maladie, 14 une forme incomplète et 12 une forme probable.

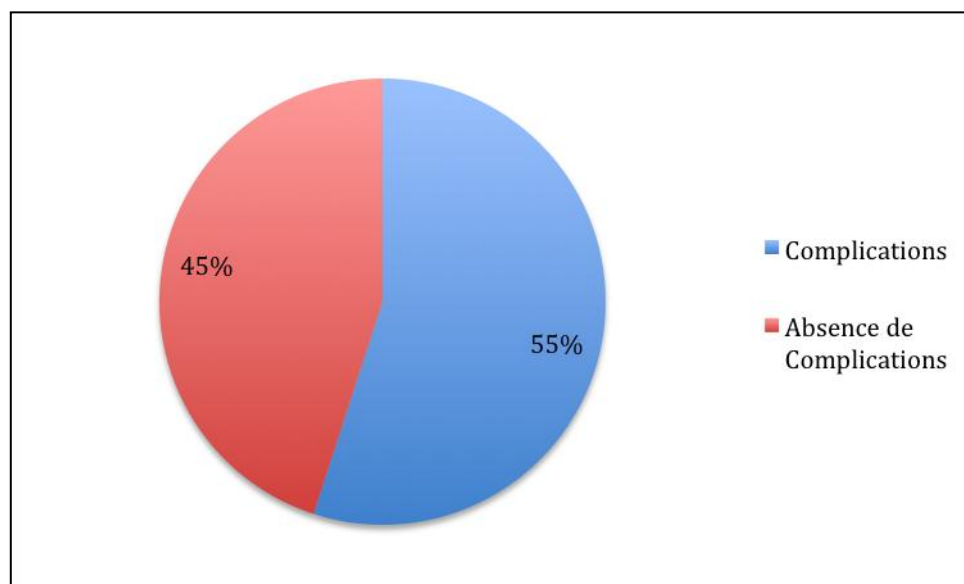
<b>Manifestations extra-oculaires</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Manifestations neurologiques</b>	<b>16</b>	<b>48</b>
Céphalées	16	48
Syndrome méningé clinique	3	9
Méningite lymphocytaire	4	12
<b>Manifestations auditives</b>	<b>16</b>	<b>48</b>
Vertiges	4	12
Acouphène	5	15
Hypoacousie	7	21
Surdité	7	21
<b>Manifestations dermatologiques</b>	<b>11</b>	<b>33</b>
Vitiligo	8	24
Poliose	5	15
Alopécie	1	3
Dépigmentation du limbe	1	3

*Tableau 10 : Manifestations extra-oculaires retrouvées chez les 33 patients de l'étude.*



### ***1.4 Complications***

Dix-huit patients (55%) ont présenté au moins une complication oculaire au cours du suivi (11 patients : 1 complication, 6 patients : 2 complications et un patient : 4 complications).



**Figure 4 :** *Pourcentage de patients ayant présenté une complication oculaire.*

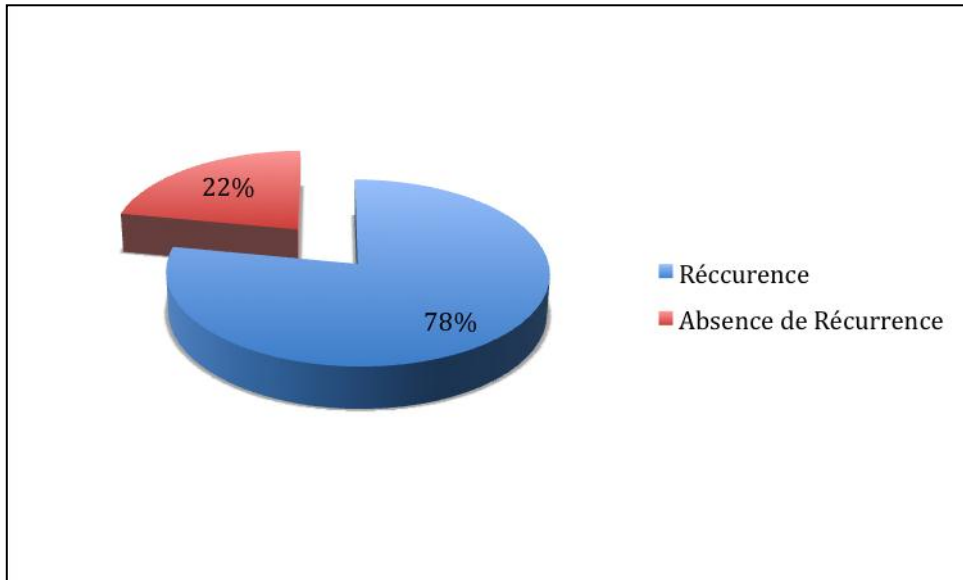
La complication oculaire la plus fréquente était la cataracte et a été observée chez 12 patients (36%) et 22 yeux (33%). Un traitement chirurgical a été pratiqué sur 20 yeux (11 patients). Six yeux n'ont pas bénéficié d'implantation.

L'hypertension oculaire était observée chez huit patients (24%) et dans 15 yeux (23%) ; et a répondu le plus souvent de façon favorable aux traitements hypotonisants locaux. Une trabéculéctomie a été nécessaire pour un œil et a permis la normalisation de la pression intra-oculaire.

Cinq patients (15%) et 6 yeux (9%) de notre série ont présenté une membrane néovasculaire. Une fibrose sous rétinienne était notée chez deux patients (6%) et dans deux yeux (3%).

### ***1.5 Récurrences***

Une récurrence est survenue chez 25 patients (78%), correspondant à la phase de récurrence de la maladie.



**Figure 5 :** *Pourcentage de patients ayant présenté au moins un épisode de récurrence inflammatoire.*

Le nombre moyen d'épisode de récurrence par patient était de 2,8 et la médiane est de un épisode (avec des extrêmes allant de 0 à 14 épisodes par patient). Le délai moyen de survenue du premier épisode de récurrence était de 7,3 mois (extrêmes allant de 7 jours à 3 ans). Ce premier épisode s'agissait d'uvéite antérieure dans 18 cas (72%), d'uvéite postérieure dans 3 cas (12%) et de panuvéite dans 3 cas (12%). Une patiente a présenté une récurrence neurologique de la maladie avec un syndrome méningé et vertigineux. Quinze patients (45%) ont présenté au minimum 2 épisodes de récurrence au cours du suivi.

L'uvéite antérieure était granulomateuse dans 50% des cas.

## ***1.6 Traitements***

### **1.6.1 Corticoïdes**

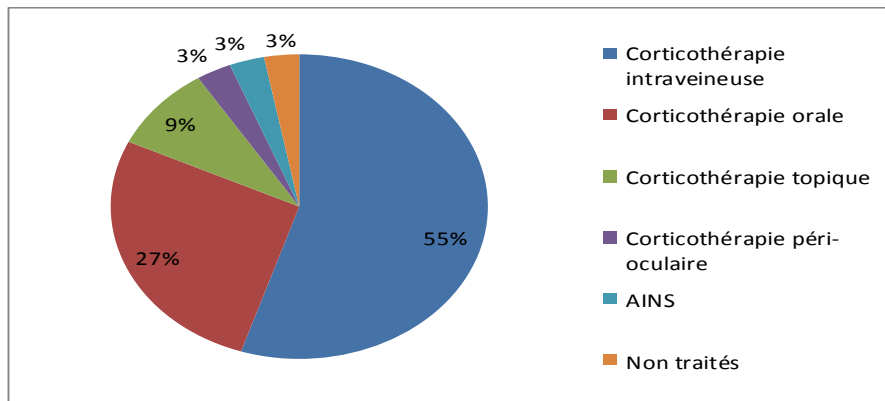
Une corticothérapie systémique a été prescrite chez 27 patients (82%). Dix-huit patients (55%) ont bénéficié initialement d'une corticothérapie en bolus par méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs le plus souvent (un cas a reçu 4 bolus et un autre 5 bolus) avec relais per os par prednisone à la dose de 1mg/kg/j initialement. Neuf patients (27%) ont reçu initialement une corticothérapie orale par prednisone à la dose de 1mg/kg/j associée à une injection sous conjonctivale de triamcinolone dans deux cas et de bétaméthasone dans un autre cas. La plupart des patients traités oralement (7/9 soit 78%) étaient diagnostiqués à la phase chronique de récurrence.

En raison d'une inflammation limitée au segment antérieur, une corticothérapie topique a été utilisée chez trois patients (9%). À cause d'un diabète totalement déséquilibré, un patient n'a pu bénéficier que d'une injection sous conjonctivale de bétaméthasone. Un traitement local par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été prescrit chez un patient présentant uniquement un œdème maculaire chronique. Devant l'absence d'inflammation clinique et de lésions de choroïdite actives à l'ICG, un cas n'a pas été traité (figure 6).

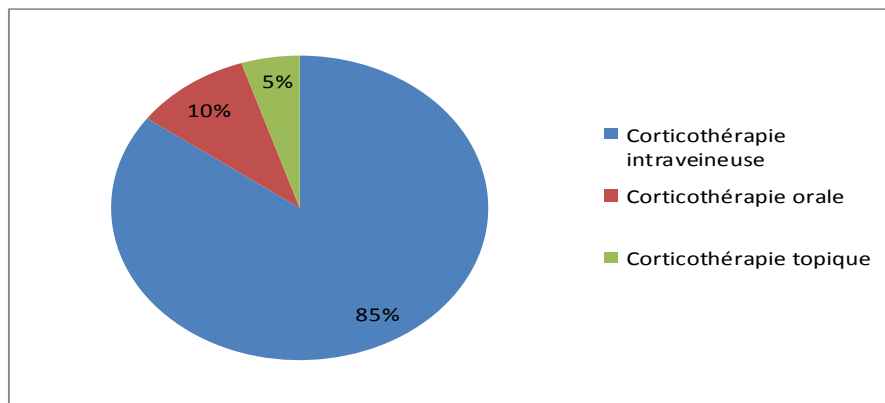
L'efficacité de la corticothérapie a été évaluée par l'évolution de l'acuité visuelle, du tyndall de chambre antérieur (estimé par biomicroscopie et photométrie automatisée dès que nous avons disposé de l'appareil dans le service), du tyndall vitréen, des décollements séreux rétiniens et de l'inflammation choroïdienne (appréciée sur l'ICG).

La décroissance de la corticothérapie systémique a été guidée par la sévérité de l'inflammation.

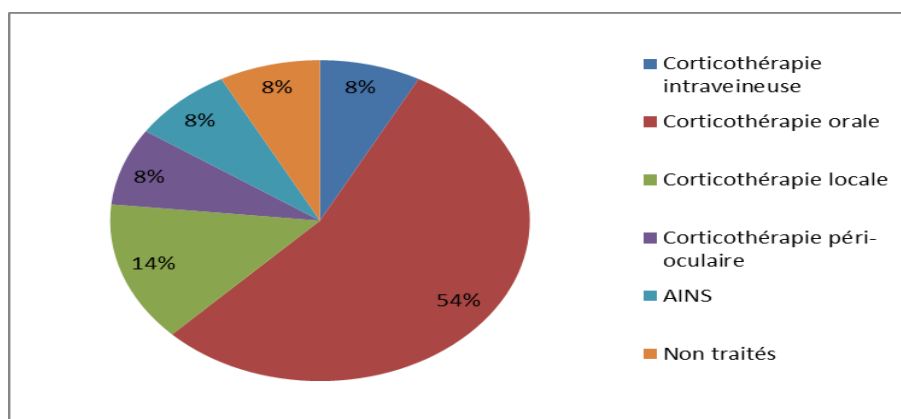
La durée moyenne de la corticothérapie systémique initiale était de 8,7 mois +/- 8 mois, avec des extrêmes allant de 2 à 36 mois.



**Figure 6 :** Répartition des traitements reçus par les patients de notre série lors du diagnostic de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.



**Figure 7 :** Répartition des traitements reçus par les patients diagnostiqués à la phase aiguë de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.



**Figure 8 :** Répartition des traitements reçus par les patients diagnostiqués à la phase chronique de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

### **1.6.2 Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs**

Le recours aux agents immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs a eu lieu chez huit patients (24%). Dans sept cas (21%) l'inflammation oculaire n'a pas pu être contrôlée par la seule corticothérapie systémique et un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur a été nécessaire. En raison d'un diabète déséquilibré n'ayant pas permis l'introduction de la corticothérapie systémique, un patient a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseur. Chez trois patients, dont la corticothérapie systémique était déconseillée en raison de leurs antécédents, le recours de façon consécutive à plusieurs immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (avec une médiane de 3 traitements par patient) a été nécessaire.

Les traitements ont été interrompus en cas d'inefficacité avec récurrence des épisodes inflammatoires, d'effets secondaires et du désir du patient.

	<b>Nombre de patients</b>	<b>Durée médiane de traitement</b>	<b>Effets secondaires</b>	<b>Arrêt</b>
<b>Azathioprine</b>	5	3 mois (1 à 62)	1 : cholestase hépatique 2 : troubles digestifs	3 : effets secondaires 1 : arrêt par le patient
<b>Methotrexate</b>	2	14 mois (8 à 20)	1 : douleur abdominale	1 : effets secondaires 1 : inefficacité
<b>Ciclosporine</b>	1	7 mois	1 : épisodes infectieux	1 : inefficacité
<b>Mycophénolate mofétil</b>	1	2 mois		1 : inefficacité
<b>Infliximab</b>	4	5 mois (3 à 9)	1 : tachycardie 1 : urticaire	2 : effets secondaires 1 : arrêt par le patient
<b>Adalimumab</b>	1	18 mois	1 : infections ORL multiples	1 : effets secondaires

*Tableau 11 : Traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs dans notre série.*

### **1.6.3 Autres**

Des injections intravitréennes (IVT) de Bevacizumab ont été réalisées chez quatre patients dans le cadre du traitement des membranes néovasculaires avec une moyenne de 3 injections par patient (extrêmes allant de 2 à 5 IVT par patient).

## 2. FACTEURS DE PRONOSTIC VISUEL

### *2.1 Analyse bivariée*

En analyse bivariée, les facteurs retrouvés significativement associés à un mauvais pronostic visuel étaient : l'origine ethnique (les sujets issus du bassin méditerranéen y sont plus sensibles ( $p = 0,045$ )), le niveau initial d'acuité visuelle (plus le niveau d'acuité visuelle est initialement faible, moins les chances d'amélioration fonctionnelles sont importantes ( $p = 0,031$ )), le niveau d'acuité visuelle 1 mois après l'initiation du traitement ( $p = 0,004$ ), la présence d'un vitiligo ( $p = 0,023$ ), le traitement par corticothérapie systémique par voie orale initialement ( $p = 0,023$ ), l'existence d'une dépigmentation du FO à l'examen final ( $p = 0,05$ ), le développement de complications ( $p = 0,008$ ) tels que cataracte ( $p = 0,003$ ), glaucome ( $p = 0,010$ ) et MNV ( $p = 0,0004$ ), le nombre de complications ( $p < 0,0001$ ), le nombre d'épisodes de récurrence inflammatoire ( $p = 0,016$ ) et la durée de la maladie ( $p = 0,023$ ).

L'âge, le sexe, l'existence de synéchies irido-cristalliniennes à l'examen du segment antérieur ou de DSR lors du diagnostic, la présence de manifestations extra-oculaires tels que hypoacousie, la durée de la corticothérapie initiale et l'apparition d'une fibrose sous rétinienne n'étaient pas significatifs. La durée de l'intervalle entre l'apparition des premiers signes fonctionnels et le traitement n'est pas apparue comme un facteur statistiquement significatif du pronostic visuel ( $p = 0,08$ ). Toutefois, nous avons observé une tendance : plus le diagnostic est posé tardivement, moins bon serait le pronostic visuel.

Variables	P
Âge du diagnostic < 30 vs ≥ 30 ans	0,75
Sexe F vs H	0,79
Ethnie (Bassin méditerranéen vs Caucasiens)	<b>0,045</b>
Acuité visuelle initiale	<b>0,031</b>
Acuité visuelle 1 mois après le début du traitement	<b>0,0047</b>
Synéchies irido-cristalliniennes	0,1
Décollement Séreux Rétinien	0,29
Manifestations exta-oculaires	0,25
Vitiligo	<b>0,023</b>
Hypoacousie	0,94
Dépigmentation du FO	<b>0,05</b>
Corticothérapie initiale par voie orale	<b>0,022</b>
Corticothérapie initiale par voie IV	0,12
Intervalle entre premiers signes fonctionnels et traitement < vs ≥ 30 jours	0,081
Durée de la corticothérapie initiale < 6 mois vs 6 mois- 9 mois vs >9 mois	0,55
Traitement par immunosuppresseurs	0,08
Complications	<b>0,008</b>
Nombre de complications	<b>&lt; 0,0001</b>
Cataracte	<b>0,003</b>
Glaucome	<b>0,010</b>
Membrane néovasculaire	<b>0,0004</b>
Fibrose sous rétinienne	0,70
Récurrence	0,99
Nombre de récurrences	<b>0,016</b>
Durée de suivi en mois	<b>0,023</b>

**Tableau 12** : Analyse bivariée des facteurs associés à un mauvais pronostic visuel. Les chiffres en gras correspondent aux éléments statistiquement significatifs.



## ***2.2Analyse multivariée***

En analyse multivariée, trois facteurs prédictifs indépendants associés à un mauvais pronostic visuel ont été identifiés: un niveau d'acuité visuelle initialement faible ( $p = 0,0382$ ), l'apparition de cataracte ( $p = 0,0003$ ) et de MNV ( $p < 0,0001$ ).

### 3. FACTEURS DE RISQUES ASSOCIÉS A LA SURVENUE DE COMPLICATIONS

#### 3.1 Analyse bivariée

En analyse bivariée, les facteurs associés de manière significative à la survenue de complications étaient : l'existence de synéchies irido-critalliniennes à l'examen initial ( $p = 0,012$ ), la présence d'une dépigmentation du FO à l'examen final ( $p = 0,016$ ), un retard diagnostique ( $p = 0,025$ ), une inflammation récurrente ( $p = 0,005$ ), la survenue de deux épisodes de récurrence inflammatoire ou plus ( $p = 0,001$ ) et la durée de la maladie ( $p = 0,001$ ). La présence d'un DSR à l'examen initial apparaît comme un facteur protecteur ( $p = 0,001$ ).

L'âge, l'acuité visuelle initiale et la durée de la corticothérapie initiale n'étaient pas associés au développement de complications. Nous avons retrouvé une tendance concernant le mode d'administration de la corticothérapie initialement. Il semblerait que les complications seraient moindres si les sujets étaient traités par voie veineuse ( $p = 0,09$ ).

	Complications (n = 18)	Absence de complications (n = 15)	P
Âge du diagnostic (en années)			
Moyenne	31,5	32,2	0,98
Médiane	33 (4-62)	32 (15-54)	
Sexe	11F / 7H	9F / 6H	0,94
Ethnie, n (%)			
Caucasien	8 (47%)	7 (50%)	0,87
Bassin méditerranéen	9 (53%)	7 (50%)	

**Tableau 13** : Analyse bivariée des facteurs démographiques associés aux complications dans notre série.

	Complications (n = 18) n (%)	Absence de complications (n = 15) n (%)	P
Acuité visuelle initiale			
Moyenne (LogMAR)	0,56	0,5	0,32
Médiane (LogMAR)	0,35	0,2	
Acuité visuelle 1mois après le début du traitement			
Moyenne (LogMAR)	0,30	0,16	0,24
Médiane (LogMAR)	0,25	0,2	
Synéchies irido-cristalliniennes	10 (55,5)	2 (13,3)	<b>0,012</b>
DSR	5 (27,8)	13 (86,7)	<b>0,001</b>
Manifestations extra-oculaires,	10 (55,5)	8 (53,3)	0,98
Vitiligo	7 (38,9)	2 (13,3)	0,13
Hypoacousie	5 (29,4)	4 (26,6)	1
Dépigmentation du FO	16 (88,8)	6 (46,1)	<b>0,016</b>
Corticothérapie initiale orale	6 (33,3)	2 (13,3)	0,24
Corticothérapie initiale IV	8 (44,4)	11 (73,3)	0,09
Intervalle entre premiers signes fonctionnels et traitement			
< 30 jours	5 (27,8)	10 (66,7)	<b>0,025</b>
≥ 30 jours	13 (72,2)	5 (33,3)	
Durée de la corticothérapie initiale			
< 6mois	8 (44,5)	4 (33,4)	0,63
6mois- 9 mois	6 (33,3)	3 (25)	
>9 mois	4 (22,2)	5 (41,6)	
Traitement par immunosuppresseurs	6 (33,3)	2 (13,3)	0,24
Récurrence			
Médiane	3 (0-14)	1 (0-3)	<b>0,005</b>
Moyenne	4,28	0,93	
Récurrence			
<2 épisodes	5 (27,8)	12 (85,7)	<b>0,001</b>
≥ 2 épisodes	13 (72,2)	2 (14,3)	
Durée de suivi en mois			
Médiane	48	23	<b>0,001</b>
Moyenne	81,7	22,5	

**Tableau 14** : Analyse bivariée des facteurs associés aux complications dans notre série.

### **3.2 Analyse multivariée**

Après analyse multivariée, la survenue de multiples épisodes ( $\geq 2$ ) de récurrence inflammatoire et l'absence d'observation d'un DSR à l'examen initial apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants de développement de complications.

	Odds Ratio	IC95%	P
$\geq 2$ épisodes de récurrence inflammatoire	12,978	[1,614 ; 104,336]	0,015
Absence de DSR	12,978	[1,614 ; 104,336]	0,015

**Tableau 15** : Analyse multivariée des facteurs associés à la survenue de complications.

## **4. Facteurs de risques associés À la survenue de multiples épisodes de récurrence inflammatoire :**

### ***4.1Analyse bivariée***

En analyse bivariée, trois facteurs étaient associés au risque de survenue de multiples épisodes ( $\geq 2$ ) de récurrence inflammatoire: un retard diagnostique (diagnostic posé au-delà de 30 jours après le début des signes fonctionnels) ( $p = 0,031$ ), l'absence d'observation d'un DSR à l'examen clinique initial ( $p = 0,035$ ) et l'utilisation des immunosuppresseurs ( $p < 0,0006$ ). Les autres variables étudiées n'étaient pas significatives.

	Récurrences ≥ 2 épisodes (n= 15) n, %	Récurrences < 2 épisodes (n= 17) n, %	P
Âge du diagnostic (en années)			
Moyenne	32,7	31,6	0,85
Médiane	32 (5-62)	34 (4-54)	
Sexe	10F / 5H	10F / 7H	0,94
Ethnie			
Caucasien	7 (47)	8 (53)	0,71
Bassin méditerranéen	8 (53)	7 (47)	
Acuité visuelle initiale			
Moyenne (Log MAR)	0,41	0,65	0,70
Médiane (Log MAR)	0,30	0,30	
Synéchies irido-cristalliniennes	8 (53,3)	4 (23,5)	0,08
DSR	5 (27,8)	12 (86,7)	<b>0,035</b>
Manifestations extra-oculaires	9 (60)	9 (53)	0,68
Vitiligo	6 (40)	3 (17,6)	0,24
Hypoacousie	5 (35,7)	4 (23,5)	0,69
Corticothérapie initiale orale	5 (33,3)	3 (17,6)	0,42
Corticothérapie initiale IV	7 (46,7)	11 (64,7)	0,30
Intervalle premiers signes fonctionnels et traitement			
< 30 jours	4 (26,7)	11 (64,7)	<b>0,031</b>
≥ 30 jours	11 (73,3)	6 (35,3)	
Durée de la corticothérapie initiale			
< 6mois	6 (42,8)	6 (37,6)	1
6mois-9 mois	4 (28,6)	5 (31,2)	
>9 mois	4 (28,6)	5 (31,2)	
Immunosuppresseurs	8 (53,3)	0 (0)	<b>&lt;0,0006</b>

**Tableau 16** : Analyse bivariée des facteurs associés à la survenue de multiples épisodes (≥ 2) de récurrence inflammatoire.

#### ***4.2Analyse multivariée***

En analyse multivariée, le retard diagnostique apparaît comme le seul facteur prédictif indépendant de survenue de multiples épisodes ( $\geq 2$ ) de récurrence inflammatoire  $p = 0,036$  (OR=5,042, IC95% = [1,107-22,966]).

# **DISCUSSION**



Notre étude comprend 33 patients présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada recensés sur une période de 24 ans (1987- 2011) : il s'agit d'une cohorte de petite taille. Toutefois il s'agit d'une pathologie rare en Europe puisqu'elle représente 2% de l'ensemble des uvéites. Dans la littérature, la plupart des séries sont plus importantes : 410 patients pour Yang et al recensés sur une période de 10 ans [105], 101 patients pour Read et al recensés sur une période de 5ans [3], 68 patients pour Al-Kharashi et al recueillis sur 5 ans [99], 65 patients pour Moorthy et al recueillis sur 10 ans [1] et 49 patients pour Khairallah et al recueillis sur une période de 12 ans [106]. La majorité de ces études ont été réalisées dans des pays où l'incidence de cette pathologie est plus importante.

En France, notre série est la plus importante en terme d'effectifs (11 cas pour Abad et al [25], 17 cas pour Guenoun et al [107] et 22 cas pour Touitou et al [48]) ; mais l'inclusion des patients a été réalisée sur une période plus longue. A notre décharge, les autres études ont été effectuées dans des centres de référence d'uvéite en Île de France où le nombre des patients originaires du Maghreb et d'Afrique Noire est plus important que dans notre région.

## **Population étudiée**

Les caractéristiques des patients de notre série sont comparables à celle retrouvées dans la littérature.

Comme pour la plupart des études, nous avons retrouvé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,5 en faveur des femmes.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 31,8 ans similaire à celui retrouvé par Moorthy et al, et concordant avec les données de la littérature [1]. On remarque cependant que

notre série comprend un nombre important de cas pédiatriques (7 cas soit 21%). Tabbara et al avaient rapporté 13 cas pédiatriques en Arabie Saoudite sur un ensemble de 97 patients soit 13,5% [39] ; et la série de Martin qui fut conduite en Inde et qui est la plus importante avait rapporté 22 cas sur un ensemble de 267 patients atteints de VKH soit 8% [108]. La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une cause rare d'uvéïte chez l'enfant. Le diagnostic est souvent difficile sur ce terrain car l'enfant est d'emblée examiné à la phase chronique, en présence de synéchies irido-cristalliniennes et en absence de signes extra-oculaires.

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est rencontrée avec prédilection en extrême Orient et dans les pays du bassin méditerranéen. Pour notre part, nous n'avons pas constaté une différence majeure concernant l'ethnie. 48,5% de nos patients étaient originaires du bassin méditerranéen et 45,5% de nos patients étaient caucasiens.

Selon certains auteurs, il existerait une relation entre la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et d'autres pathologies auto-immunes. Dans la littérature, des cas associant la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada à des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, la dysthyroïdie, le diabète de type 1 et la polyendocrinopathie auto-immune ont été rapportés [109, 110, 111]. L'association entre VKH et psoriasis a été rapportée plusieurs fois dans la littérature, et est retrouvée plutôt chez les femmes. Le psoriasis précède en général l'apparition des premiers symptômes oculaires [109]. Notre série a retrouvé un antécédent de psoriasis chez deux patientes et deux cas pédiatriques de notre série (une fille et un garçon) avaient un diabète de type 1 diagnostiqué avant l'apparition de la maladie de VKH. Toutes ces maladies impliquent un processus auto-immun. Certains typages HLA sont associés à un risque relatif plus élevé de développer la maladie de VKH en particulier les allèles HLA-DRB1\*0405 et HLA-

DQB1\*0401[26, 27]. Or ces deux allèles ont été associés également au diabète type 1 et aux dysthyroïdies auto-immunes dans la population japonaise [112].

### **Caractéristiques cliniques :**

Dans notre série les signes fonctionnels révélateurs de la maladie sont multiples, présents chez tous les patients et représentés essentiellement par une BAV (88%). L'atteinte oculaire a été bilatérale chez tous les patients. La majorité des patients (61%) ont été vus à la phase aiguë de la maladie. Ces données sont cohérentes avec la littérature.

Dans notre série, la durée d'évolution des symptômes avant le diagnostic est en moyenne de 20 mois et la médiane est d'un mois. Cette durée moyenne est supérieure à celle retrouvée dans la littérature. Le diagnostic de VKH est basé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Différents critères ont été établis afin de faciliter ce diagnostic. Toutefois, en absence de manifestations extra-oculaires, le diagnostic peut être difficile et différents diagnostics différentiels peuvent être évoqués. Dans notre série, le diagnostic a été posé tardivement chez cinq patients. Un patient a été adressé tardivement dans notre service, 20 ans après le premier épisode d'iridocyclite. Dans deux cas, le diagnostic d'épithéliopathie en plaques de type III a été retenu initialement. Un patient a présenté un tableau de panuvéite récidivante pendant 12 ans sans étiologie initiale. Le diagnostic de VKH a été évoqué chez ces quatre patients lors de l'apparition d'une dépigmentation choroïdienne typique de la maladie au FO. Le cinquième patient a présenté un tableau d'iridocyclite récidivante évoluant depuis 8 ans et le diagnostic de VKH a été porté lors d'une récurrence postérieure avec un DSR multifocal typique.

Lors du diagnostic, la majorité des patients avaient une forme probable ou incomplète de la maladie (78%), liée certainement au caractère peu pigmenté de notre série.

La fréquence des manifestations extra-oculaires varie selon les publications.

Une méningite lymphocytaire a été retrouvée chez 50% des cas ayant eu une ponction lombaire lors du bilan initial, ce qui est comparable aux résultats retrouvés dans les populations non japonaises.

Dans notre série, les signes cutanés étaient notés chez 11 patients (33%), ce qui est cohérent par rapport aux données rapportées dans les populations non japonaises. Mais cette fréquence est moindre que celle rapportée par Touitou et al dans sa série [48]. Toutefois, il semble exister un biais dans cette étude lié à l'origine ethnique des patients. L'atteinte cutanée est observée lors de la phase chronique de la maladie ou lors des récurrences de la maladie. Néanmoins, trois patients de notre série diagnostiqués à la phase aiguë de la maladie avaient un vitiligo (2 cas) et une alopecie (1 cas). Huit patients de notre série (24%) avaient développé un vitiligo dont six originaires du bassin méditerranéen. La plupart des signes dermatologiques sont survenus chez des patients dont le contrôle de l'inflammation s'est avéré difficile et le recours aux immunosuppresseurs a été nécessaire. Une repigmentation cutanée a été notée chez quatre patients lors des périodes de rémission.

L'atteinte auditive était relativement fréquente avec 48% de nos patients qui présentaient au moins un symptôme auditif. 21% des patients ont présenté une hypoacousie et 15% des acouphènes. Moorthy avait retrouvé des taux similaires dans la population non hispanique [1]. Tous les patients avec atteinte auditive ont été vus à la phase aiguë de la maladie ou lors des phases de récurrence ce qui est conforme aux données de la littérature. Trois cas de surdité de

perception ont été diagnostiqués à l'audiogramme sans signes fonctionnels à l'interrogatoire. Un audiogramme doit donc être réalisé devant toute suspicion de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada afin de traiter la déficience auditive si la corticothérapie seule ne permet pas de restaurer complètement l'audition.

## **Facteurs de pronostic visuel**

Le pronostic visuel de la maladie Vogt-Koyanagi-Harada est globalement bon si la prise en charge a été précoce et un traitement adapté par corticothérapie systémique a été instauré. Dans notre série, une acuité visuelle finale supérieure ou égale à 5/10 a été observée pour 81% des yeux et seulement 9% des yeux avaient une acuité visuelle finale inférieure à 1/10. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par AL-Kharashi [99].

Nous pouvons ressortir de notre étude que l'un des principaux facteurs pronostiques de la maladie de VKH serait le niveau d'acuité visuelle initiale. Notre analyse multivariée retrouve que l'acuité visuelle initiale est un facteur prédictif indépendant du pronostic visuel. Le gain visuel est d'autant moins conséquent que le niveau d'acuité visuelle est initialement faible. La plupart des séries publiées dans la littérature sont concordantes sur ce point. Selon Ohno et al, le pronostic fonctionnel serait pauvre si l'acuité visuelle initiale était médiocre [113]. Pour Read, il existait une relation significative entre le niveau d'acuité visuelle initiale et le pronostic final, dans une série rétrospective de 101 yeux ( $p = 0,001$ ) [3]. Al-Kharashi retrouvait dans son étude une corrélation entre le niveau d'acuité visuel initial et final ( $p = 0,0415$ ) [99]. De même khairallah retrouvait dans sa série que l'acuité visuelle initiale était un facteur de pronostic visuel [106]. En revanche, pour Rubsamen et Gass le niveau d'acuité

visuel initial ne serait pas un facteur pronostique. Il s'agirait plutôt de la survenue de complications [77].

D'ailleurs, le second facteur pronostique apparaissant dans notre série serait le développement de complications telles que cataracte et membrane néovasculaire. Ce facteur est retrouvé dans toutes les publications [1, 3, 99, 100, 106]. L'étude de Read, comme la nôtre, conclue que le pronostic visuel serait également lié au nombre de complications [3]. Le pronostic est moins bon chez les patients qui développent le plus de complications.

Le niveau d'acuité visuelle un mois après le début de traitement par corticoïdes serait un facteur de pronostic visuel. Plus le niveau d'acuité visuelle est faible à un mois, moins les chances d'amélioration fonctionnelle sont importantes. Toutefois ce facteur n'a pas été identifié en analyse multivariée, comme dans l'étude de Chee [100], du fait du manque de données. En effet, certains de nos patients étaient revus par leur ophtalmologiste traitant à un mois. Dans son étude, Chee suggère que l'acuité visuelle à un mois après le début du traitement soit utilisée comme un indicateur pour adapter le traitement immunosuppresseur. Si l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 à un mois, un traitement plus agressif serait justifié. Cependant ce facteur n'a été analysé que dans une population chinoise par Chee, il serait intéressant de l'étudier dans d'autres populations et avec une cohorte plus importante que la nôtre.

Un autre facteur identifié dans notre série serait la récurrence d'épisodes d'uvéïtes. Plus l'évolution est émaillée de récurrences inflammatoires, plus la durée de la maladie est longue, plus le risque de complications est important et plus le pronostic visuel sera médiocre. Rubsamen et Gass avaient rapporté en premier que l'uvéïte antérieure chronique récurrente était associée à un mauvais pronostic visuel [77]. Selon Moorthy, le développement de

cataracte est lié à l'inflammation antérieure récurrente ( $p < 0,002$ ) [1]. De même pour Al-Kharashi, l'apparition de cataracte et de glaucome est fortement liée à la survenue d'épisodes récurrents d'uvéites [99]. Selon Fang, cette uvéite antérieure récurrente serait même plus réfractaire au traitement [50]. Par ailleurs, la rupture de la barrière hémato-aqueuse évaluée par le laser flare meter et l'inflammation sont plus sévères chez les patients pendant la phase chronique récurrente que pendant la phase aiguë de la maladie [50]. Comme notre étude, Read retrouve une corrélation entre le pronostic visuel et le nombre d'épisodes de récurrence inflammatoire ( $p = 0,0004$ ) [3].

L'observation d'une dépigmentation du FO lors du dernier examen serait également un facteur de mauvais pronostic visuel. En dépit d'un traitement bien conduit par corticoïdes à la phase aiguë de la maladie, certains patients développent une inflammation chronique récurrente et une dépigmentation du FO. En 2002, Keino avait démontré qu'il existait un lien significatif entre l'incidence d'une inflammation oculaire chronique récurrente de durée supérieure à 6 mois et l'apparition de l'aspect du « coucher de soleil » au FO [114].

A notre connaissance, aucune étude n'a établi de lien entre le pronostic visuel et l'origine ethnique. Dans notre série, il semblerait que les sujets issus du bassin méditerranéen aient un niveau d'acuité visuelle finale plus bas. D'ailleurs, ces mêmes sujets auraient développé plus de vitiligo que les autres ethnies. Ce qui expliquerait que ce symptôme a également été retrouvé comme facteur pronostique dans notre série. Ces sujets auraient donc une forme plus sévère de la maladie ; et le contrôle de l'inflammation s'avère plus difficile.

Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement repose sur la corticothérapie systémique. Selon notre étude, un traitement initial par corticothérapie par voie orale serait un

facteur de mauvais pronostic. Une étude rétrospective multicentrique a démontré que l'efficacité de la corticothérapie incluant des bolus intraveineux serait équivalente à celle de la corticothérapie orale seule sur l'acuité visuelle finale [80]. Toutefois cette étude n'a inclus que des patients en phase aiguë de la maladie. Les patients diagnostiqués à la phase chronique récurrente auraient le plus souvent une forme plus sévère de la maladie et nécessiteraient alors un traitement plus agressif initialement et plutôt par voie veineuse que par voie orale.

Les données concernant l'âge comme facteur pronostique sont contradictoires dans la littérature. Selon certains auteurs, l'âge avancé serait un facteur de mauvais pronostic à cause de l'incidence des complications [3, 115]. D'autres retrouvent que le jeune âge est un facteur de mauvais pronostic visuel [39, 113]. Dans notre série, l'âge n'étant pas retenu comme facteur pronostique.

Pour certains auteurs, la sévérité de l'inflammation initiale serait un facteur de mauvais pronostic [99]. Pour notre part, aucun lien statistique n'a été retrouvé d'une part entre les synéchies irido-cristalliniennes et l'acuité visuelle finale et d'autre part entre le DSR et l'acuité visuelle finale.

## **Facteurs de risque de survenue de complications**

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada est une pathologie dont le pronostic visuel est globalement bon en absence de complications et si un traitement adapté et une surveillance régulière ont été mis en place. Nous avons donc voulu avec cette étude analyser les différents facteurs de risques de survenue de complications.

Comme décrit dans la littérature, la cataracte est la principale complication de notre série (22 yeux, 33%) suivie par le glaucome (15 yeux, 23%). La survenue de MNV concerne 9% des



yeux de nos patients, fréquence retrouvée également par Rubsamen et Gass [77]. La fibrose sous rétinienne (MNV cicatricielle) est retrouvée chez 3% des yeux de notre série, versus 7-8% dans les autres études [99]. Le suivi s'est étalé de 3 mois à 25 ans avec une moyenne de 4,6 ans. Comme dans toute pathologie inflammatoire chronique, il est indispensable d'avoir un suivi à long terme afin de dépister les complications.

Le premier facteur de risque de survenue de complications serait la récurrence d'épisodes d'uvéïtes. L'analyse multivariée a montré que la survenue de deux épisodes de récurrence inflammatoire au plus au cours du suivi serait un facteur prédictif indépendant d'apparition de complications. Ce facteur a d'ailleurs été identifié par plusieurs auteurs [3, 38, 99]. Selon Read, il existerait un parallélisme entre le nombre de complications, le nombre d'épisodes de récurrence inflammatoire et la durée de la maladie ( $p = 0,0001$ ) [3]. Plus l'évolution est émaillée de récurrence d'uvéïtes, plus l'inflammation est active, plus la maladie perdure et plus le risque de complications est important. Moorthy avait rapporté que l'inflammation intraoculaire chronique est le principal facteur de risque de survenue de complications [1]. Al-Kharashi avait également retrouvé une corrélation entre le nombre d'épisodes de récurrence inflammatoire et l'apparition de cataracte et/ou de glaucome [99].

La présence d'un DSR à l'examen initial apparaît comme un facteur protecteur vis-à-vis de l'apparition ultérieure de complications. Le DSR fait partie des signes cliniques observés au FO chez les sujets diagnostiqués à la phase aiguë de la maladie. Les synéchies irido-cristaliniennes et le retard diagnostique seraient deux autres facteurs de risque associés à la survenue de complications dans notre étude. Ces deux facteurs sont plutôt observés chez les sujets diagnostiqués à la phase chronique de la maladie. Ainsi les complications seraient liées à un retard diagnostique et donc thérapeutique.

Notons toutefois que Sheu et al [115] avaient noté que l'étendu du DSR était un facteur de risque de développement de complications. Sheu était la seule à avoir analysé ce facteur. Néanmoins, il existe un biais dans cette étude, lié au fait que l'étendu du DSR était codifié de façon empirique en absence de classification connue.

La présence d'une dépigmentation du FO à l'examen final serait un facteur de risque de survenue de complications. Selon Keino, en présence d'une inflammation chronique et récurrente le FO prend le plus souvent un aspect en « coucher de soleil » et les complications seraient plus nombreuses dans ce groupe de patients [114].

Pour Al-Kharashi, une acuité visuelle initiale inférieure à 1/10 lors du diagnostic serait un facteur prédictif de complications [99]. Dans notre étude cette corrélation n'a pas été retrouvée. Néanmoins, 31,6% des yeux de la série d'AL Kharashi avaient une acuité visuelle initiale inférieure à 1/10 comparativement à 18% dans notre série et le pronostic visuel était identique dans les deux séries.

L'influence éventuelle de l'âge a été recherchée. Il semble qu'un âge supérieur à 18 ans au moment du diagnostic soit un facteur de risque de développement de complications [99]. Dans notre étude, aucun lien statistique n'a été retrouvé entre ces deux facteurs.

### **Facteurs prédictifs de récurrence inflammatoire**

Dans notre série, 25 patients (78%) ont présenté au moins un épisode de récurrence d'uvéite au cours du suivi. Cette récurrence inflammatoire prédominait au niveau du segment antérieur, comme cela a été rapporté dans les études précédentes. L'uvéite antérieure était traitée localement et prenait un aspect granulomateux que dans la moitié des cas versus 60-70% dans les autres études [1].

Nous avons cherché à identifier les facteurs prédictifs de récurrence d'uvéite afin d'identifier les patients qui auraient besoin d'une surveillance plus rapprochée et d'une thérapeutique plus agressive.

En analyse bivariée, aucun lien statistique n'a été retrouvé entre l'ensemble des variables étudiées et la survenue de récurrence. Ceci pourrait être expliqué par le faible effectif du groupe de patients n'ayant pas développé de récurrence inflammatoire dans notre série. Nous avons alors cherché à savoir s'il y aurait des facteurs prédictifs de survenue de plusieurs épisodes d'uvéites chez un même patient.

Une corrélation entre trois facteurs et la survenue de multiples épisodes d'uvéites a été retrouvée dans notre étude. Il s'agissait du retard diagnostique, de l'absence d'observation d'un DSR à l'examen initial et de l'utilisation d'immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs. Le retard diagnostique était ressorti comme facteur indépendant de survenue d'épisodes récurrents d'uvéites. Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit de patients diagnostiqués le plus souvent à la phase chronique de la maladie. Un retard diagnostique et donc thérapeutique serait responsable de la difficulté à contrôler l'inflammation. Le recours aux agents immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs devient alors nécessaire dans ces formes d'uvéites chroniques et récurrentes. Tout retard diagnostique entrainerait une inflammation chronique récurrente qui serait responsable donc d'un mauvais pronostic visuel. Bouchenaki avait trouvé que l'inflammation oculaire était mieux contrôlée chez les patients dont la symptomatologie évoluait depuis moins de 2 semaines [76]. De même, dans une série pédiatrique en Arabie Saoudite, Abu El-Asrar a noté que les récurrences seraient plus fréquentes si le diagnostic était porté tardivement après 2

semaines d'évolution [38]. Selon Mondkar, le pronostic visuel serait meilleur si les patients étaient diagnostiqués dans le mois suivant l'apparition de la symptomatologie [116].

L'influence éventuelle de la durée initiale de la corticothérapie a été étudiée. Selon certaines études, la corticothérapie initiale doit être maintenue 6 voire 9 mois afin d'éviter les récurrences [6, 78, 99]. Dans notre série, la durée de la corticothérapie initiale n'était pas retenue comme facteur prédictif de récurrence, ça serait peut-être dû au faible effectif de notre cohorte.

Enfin selon Al-Kharasi, la sévérité de l'inflammation oculaire initiale serait un facteur prédictif de récurrence. En effet, il existait une corrélation entre la présence de synéchies irido-cristalliniennes et la survenue d'épisodes récurrents d'uvéites [99]. Sur ce critère, on observe une tendance à la limite de la significativité dans notre étude

# **CONCLUSION**

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada se manifeste le plus souvent sous forme de panuvéite bilatérale avec décollements séreux réiniens multifocaux, éventuellement associée à des manifestations neuroméningées et dermatologiques. La physiopathogénie de cette maladie n'est pas parfaitement élucidée. Une atteinte auto-immune des mélanocytes présents dans le tissu uvéal a été suggérée. La maladie évolue en plusieurs phases successives avec la survenue chez certains patients de récurrence inflammatoire et de complications.

Le pronostic visuel est globalement bon si un traitement rapide et adapté par corticothérapie systémique a été instauré. La précocité du diagnostic et donc de la prise en charge thérapeutique est essentielle. Notre étude retrouve que le retard diagnostique est un facteur de risque de survenue d'épisodes récurrents d'uvéites et de complications.

L'apparition de complications telles que cataracte et membrane néovasculaire demeure le facteur pronostique le plus important. Par ailleurs, il existe un parallélisme entre le développement de complications et le nombre d'épisodes récurrents d'uvéites.

Le deuxième facteur pronostique dont la place est bien établie est l'acuité visuelle initiale : ce facteur est indépendant des autres. Le gain visuel est d'autant moins conséquent que le niveau d'acuité visuelle est initialement faible. Une acuité visuelle initiale faible serait un indice de sévérité de la maladie.

Le traitement repose sur la corticothérapie systémique. Certaines formes aiguës corticorésistantes et certaines formes chroniques récurrentes de la maladie nécessitent un traitement par immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1995 Jan-Feb;39(4):265-92.
- 2 Read RW, Holland G, Rao NA et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001 May;131(5): 647-52.
- 3 Read RW, Rechodouni A, Butani N et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2001 May;131(5):599-606.
- 4 Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol.* 2007 Apr-Jun;27(2-3):67-79.
- 5 Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Haradadisease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1999 Apr;103(4):289-96.
- 6 Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007 Apr-Jun;27(2-3):87-95.
- 7 Bassili SS, Peyman GA, Gebhardt BM, Daun M, Ganiban GJ, Rifai A. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in the vitreous from a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina.* 1996;6(2):160-1.
- 8 Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007 Apr-Jun;27(2-3):81-5.



- 9 Inomata H, Sakamoto T. Immunohistochemical studies of Vogt-Koyanagi-Harada disease with sunset sky fundus. *Curr Eye Res.* 1990;9 Suppl:35-40.
- 10 Okada T, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H. Vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease: immunohistological analysis of inflammatory site. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996 Jun;234(6):359-63.
- 11 Sakamoto T, Murata T, Inomata H. Class II major histocompatibility complex on melanocytes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep;109(9):1270-4.
- 12 Kim LA, Khurana RN, Parikh JG, Rao NA. Melanin-laden macrophages in the CSF to diagnose Vogt-Koyanagi-Harada simulating ocular syphilis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Jan-Feb;16(1):59-6.
- 13 Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sakuragi S. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol.* 2000 Dec;165(12):7323-9.
- 14 Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC et al. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1\*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Jul;46(7):2465-71.
- 15 Sugita S, Sagawa K, Mochizuki M, Shichijo S, Itoh K. Melanocyte lysis by cytotoxic T lymphocytes recognizing the MART-1 melanoma antigen in HLA-A2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Immunol.* 1996 May;8(5):799-803.
- 16 Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2009 May-Jun;72(3):413-20.

- 17 Sakaguchi M, Sugita S, Sagawa K, Itoh K, Mochizuki M. Cytokine production by T cells infiltrating in the eye of uveitis patients. *Jpn J Ophthalmol*. 1998 Jul-Aug;42(4):262-8.
- 18 Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt- Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001Aug;42(9):2004-9.
- 19 Miyazawa I, Abe T, Narikawa K et al. Chemokine profile in the cerebrospinal fluid and serum of Vogt-Koyanagi- Harada disease. *J Neuroimmunol*. 2005 Jan;158(1-2):240-4.
- 20 Chen L, Yang P, Zhou H et al. Diminished frequency and function of CD4+CD25 high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug;49(8):3475-82.
- 21 Chi W, Yang P, Li B et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May;119(5):1218-24.
- 22 Yamaki K, Ohono S. Animal models of Vogt-Koyanagi-Harada disease (sympathetic ophthalmia). *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):129-35.
- 23 Yamaki K, Takiyama N, Itho N, et al. Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs. *Exp Eye Res*. 2005;80(2):273-80.
- 24 Rutzen AR, Ortega-Larrocea G, Schwab IR, Rao NA. Simultaneous onset of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in monozygotic twins. *Am J Ophthalmol*. 1995 Feb;119(2):239-40.
- 25 Abad S, Monnet D, Caillat-Zucman S et al. Characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada disease in a French cohort: ethnicity, systemic manifestations, and HLA genotype data. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 Jan-Feb;16(1):3-8.

- 26 Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1\*0405 and DRB1\*0410. *Br J Ophthalmol*. 1994 Mar;78(3):223-6.
- 27 Levinson RD, See RF, Rajalingam R et al. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in mestizo patients with Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Southern California. *Hum Immunol*. 2004 Dec;65(12):1477-82.
- 28 Kim MH, Seong MC, Kwak NH et al. Association of HLA with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Koreans. *Am J Ophthalmol*. 2000 Feb;129(2):173-7.
- 29 Arellanes-Garcia L, Bautista N, Mora P, Ortega-Larrocea G, Burguet A, Gorodezky C. HLA-DR is strongly associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Mexican Mestizo patients. *Ocular Immunol Inflamm*, 1998 Jun;6(2):93-100.
- 30 Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM et al. HLA-DRB1\*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol*. 1998 Mar; 59(13):183-88.
- 31 Iqniebi A, Gaafar A, Sheereen A et al. HLA-DRB1 among patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Saudi Arabia. *Mol Vis*. 2009 Sep 12;15:1876-80.
- 32 Levinson RD, Du Z, Luo L et al. KIR and HLA gene combinations in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol*. 2008 Jun;69(6):349-53.
- 33 Yang P, Chen L, Zhou H et al. Resistance of lymphocytes to Fas-mediated apoptosis in Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002 Mar;10(1):47-52.

- 34 Perry HD, Font RL. Clinical and histopathologic observations in severe Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1977 Feb;83(2):242-54.
- 35 Friedman AH, Deutsch-Sokol RH. Sugiura's sign. Perilimbal vitiligo in the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology.* 1981 Nov;88(11):1159-65.
- 36 Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1977 May;83(5):735-40.
- 37 Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center Medicine (Baltimore). 2001 Jul;80(4):263-70.
- 38 Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D. Vogt-Koyanagi-Harada disease in children. *Eye (Lond).* 2008 Sep;22(9):1124-31.
- 39 Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998 Dec;76(6):723-26.
- 40 Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, Nozik RA, Cunningham ET Jr. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *Ocular Immunol Inflamm.* 1998 Sep;6(3):155-61.
- 41 Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1980 Jul;90(1):69-75.
- 42 Sugiura S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1978;22:9-35.
- 43 Rao NA, Sukavatcharin S, Tsai JH. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *Int Ophthalmol.* 2007 Apr-Jun;27(2-3):195-9.

- 44 Al Dousary S. Auditory and vestibular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Laryngol Otol.* 2011 Feb;125(2):138-41.
- 45 Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1873-6.
- 46 Oku H, Ishikawa S. Vestibulo-ocular reflex abnormality in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1994 Dec;78(12):912-6.
- 47 Wu W, Wen F, Huang S, Luo G, Wu D. Choroidal folds in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2007 May;143(5):900-901.
- 48 Touitou V, Escande C, Bodaghi B et al. Diagnostic and therapeutic management of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2005 Jan;28(1):9-16.
- 49 Hayasaka S, Okabe H, Takahashi J. Systemic corticosteroid treatment in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;218(1):9-13.
- 50 Fang W, Zhou H, Yang P, Huang X, Wang L, Kijlstra A. Longitudinal quantification of aqueous flare and cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2008 Feb;92(2):182-5.
- 51 Sachdev N, Gupta V, Gupta A, Singh R. Posterior segment recurrences in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2008 Oct;28(5):339-45.
- 52 Bacsal K, Wen DS, Chee SP. Concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2008 Mar;145(3):480-486.

- 53 Arellanes-García L, Hernández-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):155-61.
- 54 Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):173-82.
- 55 Bouchenaki N, Herbort CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):54-64.
- 56 Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. *Ophthalmic Vis Res*. 2011 Oct;6(4):241-8.
- 57 Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):163-72.
- 58 Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2007 Aug;144(2):260-5.
- 59 Zhao C, Zhang MF, Dong FT et al. Spectral domain optical coherence tomography of Vogt-Koyanagi-Harada disease: novel findings and new insights into the pathogenesis. *Chin Med Sci J*. 2012 Mar;27(1):29-34.

- 60 Nakayama M, Keino H, Okada AA et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in vogt-koyanagi-harada disease. *Retina*. 2012 Nov;32(10):2061-9.
- 61 Yamamura K, Mori K, Hieda O, Kinoshita S. Anterior segment optical coherence tomography findings of acute angle-closure glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2008 May-Jun;52(3):231-2.
- 62 Foster DJ, Cano MR, Green RL, Rao NA. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1990 Oct;108(10):1421-6.
- 63 Wada S, Kohno T, Yanagihara N et al. Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body changes in the post-treatment phase of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2002 Dec;86(12):1374-9.
- 64 Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijlstra A. Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):767-71.
- 65 Nagaya T. Use of the electro-oculogram for diagnosing and following the development of Harada's disease. *Am J Ophthalmol*. 1972 Jul;74(1):99-109.
- 66 Yang P, Sun M, Liu X et al. Alterations of color vision and central visual field in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012 Jun;2(2):75-9.
- 67 Tsai JH, Sukavatcharin S, Rao NA. Utility of lumbar puncture in diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):189-94.

- 68 Keino H, Goto H, Mori H, Iwasaki T, Usui M. Association between severity of inflammation in CNS and development of sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jun;141(6):1140-42.
- 69 Han HJ, Kim HY, Park JH, Lee EJ, Kim do G, Shin DI. Magnetic resonance imaging of pachymeningeal enhancement in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Neurol Sci*. 2010 Dec;31(6):785-8.
- 70 Vaphiades MS, Read RW. Magnetic resonance imaging of choroidal inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Neuroophthalmol*. 2004 Dec;24(4):295-6.
- 71 Imai Y, Sugita M, Nakamura S, Toriyama S, Ohno S. Cytokine production and helper T cell subsets in Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Curr Eye Res*. 2001 Apr;22(4):312-8.
- 72 Li F, Yang P, Liu X, Wang C, Hou S, Kijlstra A. Upregulation of interleukin 21 and promotion of interleukin 17 production in chronic or recurrent Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arch Ophthalmol*. 2010 Nov;128(11):1449-54.
- 73 Wang C, Tian Y, Lei B et al. Decreased IL-27 expression in association with an increased Th17 response in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jul 10;53(8):4668-75.
- 74 Yi X, Yang P, Sun M, Yang Y, Li F. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D3 level is involved in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. *Mol Vis*. 2011 Mar 9;17:673-9.



- 75 Errera MH, Fardeau C, Cohen D et al. Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2011 Jun;89(4):e357-66.
- 76 Bouchenaki N, Morisod L, Herbort CP. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: importance of rapid diagnosis and therapeutic intervention. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000 May;216(5):290-4.
- 77 Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol.* 1991 May;109(5):682-7.
- 78 Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond).* 2009 Mar;23(3):543-8.
- 79 Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Studies on corticosteroid therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica.* 1990;201(3):162-7.
- 80 Read RW, Yu F, Accorinti M et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jul;142(1):119-24.
- 81 Wakatsuki Y, Kogure M, Takahashi Y, Oguro Y. Combination therapy with cyclosporin A and steroid in severe case of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32(3):358-60.
- 82 Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt-Koyanagi-Harada patients as first-line therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006 Apr;14(2):87-90.

- 83 Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G et al. Comparison of the clinical efficacy of two different immunosuppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010 Jun;18(3):200-7.
- 84 Kim SJ, Yu HG. The use of low-dose azathioprine in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007 Sep-Oct;15(5):381-7.
- 85 Kondo Y, Fukuda K, Suzuki K, Nishida T. Chronic noninfectious uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with low-dose weekly systemic methotrexate. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Jan;56(1):104-6.
- 86 Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1993 Jun 15;115(6):763-9.
- 87 Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol.* 2012 Dec;90(8):e603-8.
- 88 Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006 Dec;113(12):2317-23.
- 89 Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jul;123(7):903-12.

- 90 Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Gini G, Lenzetti I, Cantini F. Efficacy of infliximab therapy in two patients with refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2009 Nov;93(11):1553-4.
- 91 Wang Y, Gaudio PA. Infliximab therapy for 2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Jul-Aug;16(4):167-71.
- 92 Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011 Dec;1(4):177-80.
- 93 Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):335-9.
- 94 Touitou V, Sene D, Fardeau C, et al. Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged sword?. *Int Ophthalmol.* 2007 Apr-Jun;27(2-3):211-5.
- 95 Soma M, Hirata A, Takahashi T, Okinami S. Relapse of Vogt-Koyanagi-Harada Disease during Interferon- $\alpha$  and Ribavirin Therapy in a Case of Chronic Viral Hepatitis C. *Case Report Ophthalmol.* 2011 Jan 7;2(1):5-9.
- 96 Al-Muammar AM, Al-Mudhaiyan TM, Al Otaibi M, Abdo A, Abu El-Asrar AM. Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):611-3.
- 97 Julián K, Terrada C, Fardeau C, et al. Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results. *Acta Ophthalmol.* 2011 Mar;89(2):179-84.

- 98 Chee SP, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):137-42.
- 99 Al-Kharashi AS, Aldibhi H, AL-Fraykh H et al. Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):201-10.
- 100 Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):154-61.
- 101 Moorthy RS, Rajeev B, Smith RE, Rao NA. Incidence and management of cataracts in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1994 Aug 15;118(2):197-204.
- 102 Forster DJ, Rao NA, Hill RA, Nguyen QH, Baerveldt G. Incidence and management of glaucoma in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology*. 1993; May;100(5):613-8.
- 103 Moorthy RS, Chong LP, Smith RE, Rao NA. Subretinal neovascular membranes in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1993 Aug 15;116(2):164-70.
- 104 Inomata H, Minei M, Taniguchi Y, Nishimura F. Choroidal neovascularization in long-standing case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1983;27(1):9-26.
- 105 Yang P, Ren Y, Li B et al. Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3): 606-14.
- 106 Khairallah M, Zaouali S, Messaoud R et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Tunisia, North Africa. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):125-30.
- 107 Guenoun JM, Parc C, Dhote R, Brezin AP. Vogt-Koyanagi-Harada Disease: clinical features, therapy and long-term visual outcome in a Caucasian and African population. *J Fr Ophthalmol*. 2004 Nov;27(9 Pt 1):1013-6.

- 108 Martin TD, Rathinam SR, Cunningham ET Jr. Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in children with Vogt-Koyanagi-Harada disease in South India. *Retina*. 2010 Jul-Aug;30(7):1113-21.
- 109 Howsden SM, Herndon JH Jr, Freeman RG. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and psoriasis. *Arch Dermatol* 1973; 108: 395–398.
- 110 Jaggarao N, Voth D, Jacobsen J. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1989; 65: 587–588.
- 111 Jovic NS, Nesovic M, Vranjesevic DN, Ciric J, Marinkovic DM, Bonaci B. The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Postgrad Med J*. 1996 Aug;72(850): 495-97.
- 112 Suzuki H, Isaka M, Suzuki S. Type 1 diabetes mellitus associated with Graves' disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Intern Med*. 2008;47(13):1241-4.
- 113 Ohno S, Minakawa R, Matsuda H. Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32(3):334-43.
- 114 Keino H, Goto H & Usui M (2002): Sunset glow fundus in Vogt–Koyanagi–Harada disease with or without chronic ocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 878–882.
- 115 Sheu SJ, Kou HK, Chen JF. Significant prognostic factors for Vogt-Koyanagi-Harada disease in the early stage. *Kaohsiung J Med Sci*. 2004 Mar;20(3):97-105.
- 116 Mondkar SV, Biswas J, Ganesh SK. Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2000 May-Jun;44(3):296-301.

# **ANNEXES**

1. Absence d'histoire de traumatisme pénétrant oculaire ou de chirurgie oculaire.
2. Présence d'au moins 3 de ces 4 critères :

Uvéite antérieure chronique bilatérale

Uvéite postérieure bilatérale : décollement séreux rétinien, état pré-exsudatif (hyperhémie papillaire, œdème papillaire, œdème maculaire) et dépigmentation du fond d'œil.

Signes neurologiques : syndrome méningé, paralysie crânienne, pléiocytose du liquide céphalo-rachidien ou acouphènes.

Signes dermatologiques : alopecie, poliose ou vitiligo.

*Annexe 1: Critères diagnostiques de « l'American Uveitis Society ». D'après Snyder SD, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol. 1980;90(1):69-75.*

**AUTEUR** : BOUABANE Imen

**Date de Soutenance** : 30 Janvier 2013

**Titre de la Thèse** : Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : facteurs pronostiques, facteurs prédictifs de survenue de récurrence et de complications.

**Thèse, Médecine, Lille, 2013**

**Cadre de classement** : DES Ophtalmologie

**Mots-clés** : Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, corticoïdes, uvéite récurrente, complications, acuité visuelle.

## **INTRODUCTION**

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) se manifeste le plus souvent de forme de panuvéite bilatérale, associée éventuellement à des manifestations systémiques. Son évolution chronique peut être émaillée de récurrences inflammatoires et de complications. Le but de l'étude est de rechercher d'éventuels facteurs pronostiques, des facteurs de risque de survenue de complications et des facteurs prédictifs de récurrence.

## **MATERIEL ET METHODE**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique concernant 33 patients qui présentent une maladie de VKH. Les paramètres étudiés sont : les caractéristiques démographiques, l'acuité visuelle, les signes cliniques inflammatoires à l'examen ophtalmologique, les manifestations extra-oculaires, les récurrences inflammatoires, les complications et les traitements proposés.

## **RESULTATS**

Le pronostic visuel est globalement bon dans notre série avec une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 pour 84% des yeux. Le taux de complications et de récurrence est respectivement de 55% et de 78%. Quinze patients (45%) ont présenté au minimum deux épisodes de récurrence inflammatoire au cours du suivi. L'acuité visuelle initiale et l'apparition de complications telles que cataracte et membrane néovasculaire sont des facteurs prédictifs indépendants du pronostic visuel en analyse multivariée. Le retard diagnostique est le seul facteur indépendant de survenue d'épisodes récurrents d'uvéites ( $p=0,036$ ). La récurrence de ces épisodes inflammatoires et l'absence d'observation d'un décollement séreux rétinien à l'examen initial sont des facteurs de risque significatifs et indépendants de développement de complications ( $p=0,015$ ).

## **CONCLUSION**

La maladie de VKH est de bon pronostic fonctionnel si les patients sont diagnostiqués rapidement et un traitement adapté par corticoïdes est mis en place. La gravité de la maladie est liée essentiellement au risque d'évolution vers une inflammation chronique et récurrente, avec comme conséquence la survenue de complications mettant en jeu le pronostic visuel. Le recours aux immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs est alors indiqué.

## **Composition du Jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

**Assesseurs** : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA  
Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE  
Monsieur le Docteur Thomas RANDON