



**HAL**  
open science

# Prise en charge thérapeutique de la tuberculose oculaire présumée

Sabine Kouprianoff

► **To cite this version:**

Sabine Kouprianoff. Prise en charge thérapeutique de la tuberculose oculaire présumée. Médecine humaine et pathologie. 2007. dumas-00780348

**HAL Id: dumas-00780348**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00780348v1>**

Submitted on 23 Jan 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2007

N°

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA TUBERCULOSE**  
**OCULAIRE PRESUMEE**

**THESE**

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

**Sabine KOUPRIANOFF**

Née le 6 Août 1978 à Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE LE 24 OCTOBRE 2007

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.P. ROMANET, Président du jury

Monsieur le Professeur C. CHIQUET

Monsieur le Professeur M. MAURIN

Monsieur le Professeur J.P. STAHL

Madame le Docteur L. BOUILLET

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BAGUET	Jean-Philippe	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE	CHU
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE	CHU
BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
BAUDAIN	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
BEANI	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE	CHU
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BENSA	Jean Claude	CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BESSARD	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BLIN	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BOLLA	Michel	RADIOTHERAPIE	CHU
BONAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
BRICHON	Pierre-Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	CHU
CAHN	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACULTE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIROSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE	FACULTE
CINQUIN	Philippe	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
COHEN	Olivier	DISPO	
COULOMB	Max	(Surnombre)	CHU
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
DE GAUDEMARIS	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
DEMONGEOT	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J.François	(surnombre)	CHU
ESTEVE	François	CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE UNITE IRM	CHU
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR GENERALE, CHIR. DIGESTIVE	CHU
FAVROT	Marie Christine	CANCEROLOGIE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU
FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE	CHU
FONTAINE	Eric	NUTRITION PARENTERALE	CHU
FRANCO	Alain	GERIATRIE E. CHATIN	CHU
FRANCOIS	Patrice	EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET PREVENTION	CHU
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE	CHU
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE	CHU
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE	CHU
GIRARDET	Pierre	(surnombre)	CHU
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)	CHU
HALIMI	Serge	NUTRITION	CHU
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE	CHU
JOUK	Pierre- Simon	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	POLE PSYCHIATRIE ET NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	NEUROLOGIE	CHU
LE BAS	Jean- François	UNITE IRM	CHU
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE	CHU
LECCIA	Marie- Thérèse	DERMATOLOGIE	CHU
LEROUX	Dominique	GENETIQUE	CHU
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	CHU
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE	CHU
LEVERVE	Xavier	THERAPEUTIQUE	CHU
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE	CHU
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN	CHU
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE CHU	CHU
MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE 4E ETAGE	JEAN ROGET FACULTE
MALLION	J. Michel	(surnombre)	CHU
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE	CHU
MAURIN	Max	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU	CHU
MERLOZ	Philippe	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE CHU	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie DPT DES AGENTS INFECTIEUX	CHU
MOREL	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU	CHU
MORO-SIBLOT	Denis	ONCOLOGIE THORACIQUE	CHU
MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	CHU
PASQUIER	Basile	(surnombre)	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean- François	ANESTHESIOLOGIE	CHU
PELLOUX	Hervé	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE	CHU
PEPIN	Jean-Louis	LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO- RESP.	CHU
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE	CHU
PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE CHU	CHU
POLACK	Benoît	HEMATOLOGIE	CHU
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE	CHU
PONS	Jean- Claude	GYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
RAMBEAUD	J Jacques	UROLOGIE	CHU
RAPHAËL	Bernard	(surnombre)	CHU
REYT	Emile	O.R.L.	CHU
ROMANET	J. Paul	OPHTALMOLOGIE	CHU
ROUSSEAU	Sophie	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
SARAGAGLIA	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
SCHAAL	Jean- Patrick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED. REPROD.	CHU
SCHMERBER	Sébastien	O.R.L.	CHU
SEIGNEURIN	Daniel	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE	CHU
SEIGNEURIN	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE	CHU
SELE	Bernard	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
SOTTO	Jean- Jacques	(surnombre)	CHU
STAHL	Jean-Paul	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
TIMSIT	Jean- François	REANIMATION MEDICALE	CHU
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
VIALTEL	Paul	NEPHROLOGIE	CHU
VUILLEZ	Jean- Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
ZAQUI	Philippe	NEPHROLOGIE CHU	CHU
ZARSKI	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]



[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

[Remerciements et dédicaces retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

## ERRATUM

**PAGE 21** : quantification du niveau d'inflammation en chambre antérieure et dans le vitré (hyalite)

### **Tyndall de chambre antérieure**<sup>37</sup>

Grade	Nombre de cellules*
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-60
4+	>60

\* cellules observées dans une fente lumineuse de 1mm X 1mm au biomicroscope

### **Flare de chambre antérieure**<sup>37</sup>

Grade	flare
0	Absence
1+	Faible
2+	Modéré (iris et cristallin visibles)
3+	Marqué (iris et cristallin flous)
4+	Intense (fibrine)

### **Tyndall vitréen**<sup>37</sup>

Grade	Nombre de cellules vitréennes*
0	<1
0,5+	1-10
1+	11-20
2+	20-30
3+	30-100
4+	>100

\* cellules observées dans une fente lumineuse de 1mm X 1mm au biomicroscope

### **Flare vitréen**<sup>37</sup>

Grade	flare
0	Absence
1+	Papille et vaisseaux clairs, fibres nerveuses flous
2+	Papille et vaisseaux flous
3+	Seule la papille est visible
4+	Papille non visible

## ERRATUM

**PAGE 67** : légende

**TDM thoracique +** : scanner thoracique évocateur de tuberculose pulmonaire ou médiastinale, séquellaire ou active.

**TDM thoracique -** : scanner thoracique n'évoquant pas une tuberculose pulmonaire ou médiastinale, séquellaire ou active, et/ou en faveur d'un diagnostic différentiel.

**BK crachats/tubages/fibroscopie/médiastinoscopie +** : mise en évidence de BAAR à l'examen microscopique direct, et/ou isolement de *M. tuberculosis* en culture, et/ou mise en évidence d'un granulome géantocellulaire et épithélioïde avec nécrose caséuse à l'examen anatomopathologique.

**BK crachats/tubages/fibroscopie/médiastinoscopie -** : absence de BAAR, culture négative pour *M. tuberculosis*, analyse anatomopathologique n'évoquant pas une tuberculose et/ou en faveur d'un diagnostic différentiel.

**TAT** : traitement antituberculeux



## TABLE DES MATIERES

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>11</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>15</b>
Epidémiologie	15
Techniques d'identification de <i>M. tuberculosis</i>	16
Présentations cliniques de la tuberculose oculaire	17
<b>Matériels et méthode.....</b>	<b>19</b>
Critères d'inclusion	19
Examen ophtalmologique	20
Examens extra-ophtalmologiques (clinique et paracliniques)	22
Estimation de la probabilité de tuberculose oculaire présumée	25
Traitement de la tuberculose oculaire présumée	25
Evaluation de l'évolution clinique	26
<b>Résultats.....</b>	<b>27</b>
Epidémiologie	27
Atteintes ophtalmologiques	30
Examens extra-ophtalmologiques	31
Evolution sous traitement	32
Tolérance et compliance au traitement	39
<b>Discussion.....</b>	<b>40</b>
Epidémiologie	40
Atteintes ophtalmologiques	44
Les critères de la tuberculose oculaire présumée	45
Apport de l'imagerie thoracique	47
Apport de la biologie et de l'anatomopathologie	47
Importance de la précocité du diagnostic	54
Le traitement de la tuberculose oculaire présumée	55
<b>Conclusion.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>64</b>
Annexe 1 : Figures	64
Annexe 2 : Arbre décisionnel : instaurer un TAT devant une panuvéite	67
<b>Serment d'Hippocrate</b>	

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 2006.
2. Huchon G, Infections respiratoires, in Pneumologie pour le praticien. 2001, Masson, Paris. 174-184.
3. WHO report 2006. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. 2006.
4. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. Bull Epidemiol Hebd, 2007.**11**:85-89.
5. Avril J, Dubernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie clinique. Ellipses, ed. 3. 2000.
6. OMS Europe. La tuberculose dans la Région européenne de l'OMS: un problème préoccupant. Aide-mémoire EURO/01/04, 2004.
7. OMS Europe. Tuberculose ultrarésistante : les faits. Aide-mémoire EURO/01/07, 2007.
8. Foster S, Vitale AT, Tuberculosis, in Diagnosis and treatment of uveitis. 2002, WB Saunders Compagny, Philadelphia. 264 - 271.
9. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. Surv Ophthalmol, 2004.**49**:78-89.
10. Biswas J, Badrinath S. Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. Int Ophthalmol, 1996.**19**:293-298.
11. Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. Retina, 1995.**15**:461-8.
12. Sarvananthan N, Wiselka M, Bibby K. Intraocular tuberculosis without detectable systemic infection. Arch Ophthalmol, 1998.**116**:1386-8.
13. Bowyer JD, Gormley PD, Seth R, Downes RN, Lowe J. Choroidal tuberculosis diagnosed by polymerase chain reaction. A clinicopathologic case report. Ophthalmology, 1999.**106**:290-4.
14. Kotake S, Kimura K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Matsuda A, Nishikawa T, Fujii N, Matsuda H. Polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium tuberculosis in ocular tuberculosis. Am J Ophthalmol, 1994.**117**:805-6.
15. Therese KL, Jayanthi U, Madhavan HN. Application of nested polymerase chain reaction (nPCR) using MPB 64 gene primers to detect Mycobacterium tuberculosis DNA in clinical specimens from extrapulmonary tuberculosis patients. Indian J Med Res, 2005.**122**:165-70.
16. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bamberg P. PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. Retina, 2001.**21**:435-44.
17. Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM, Chen YY, Chirn SC, Wang JS. Ocular manifestations of tuberculosis. Ophthalmology, 2001.**108**:1580-5.
18. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. Curr Opin Ophthalmol, 2000.**11**:443-8.
19. Meunier I, Soubrane G, Coscas G, La tuberculose, in Les vascularites rétiniennees. Rapport BSOF. 2000. 191-196.
20. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. Surv Ophthalmol, 1993.**38**:229-56.
21. Mansour AM, Haymond R. Choroidal tuberculomas without evidence of extraocular tuberculosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1990.**228**:382-3.
22. Gopal L, Srinivas KR, Biswas J, Madhavan HN, Agarwal AS. Tuberculous granuloma managed by full thickness eye wall resection. Am J Ophthalmol, 2003.**135**:93-94.
23. Bloch-Michel, Nussenblatt R. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol, 1987.**103**:234-235.

24. Lagrange PH, Simonney N, Herrmann JL. les nouveaux tests immunologiques dans le diagnostic de la tuberculose (TB or not TB). *Revue des maladies respiratoires*, 2007.
25. Meugnier H, Davin-Régli A, De Rougemont A, Dauwalder O, Freney J, in *Précis de bactériologie clinique*. 2007.
26. Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bambery P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998.**76**:679-82.
27. Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T. Tuberculin skin testing in uveitis patients and treatment of presumed intraocular tuberculosis in Japan. *Ophthalmology*, 2002.**109**:851-7.
28. El-Asrar AM, Al-Kharashi SA. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of retinal vasculitis associated with tuberculoprotein hypersensitivity (Eales' disease). *Br J Ophthalmol*, 2002.**86**:1248-51.
29. Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-Léon A, Sifuentes-Osornio J. Nested Polymerase Chain Reaction for Mycobacterium tuberculosis DNA Detection in Aqueous and Vitreous of Patients with Uveitis. *Archives of Medical Research*, 2003.**34**:116-119.
30. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*, 2003.**110**:1744-9.
31. Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*, 2004.**52**:121-5.
32. Varma D, Anand S, Reddy AR, Das A, Watson JP, Currie DC, Sutcliffe I, Backhouse OC. Tuberculosis: an under-diagnosed aetiological agent in uveitis with an effective treatment. *Eye*, 2006.**20**:1068-73.
33. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus K. Tuberculosis, in *Ocular infection and immunity*. 1996, Mosby, C.V. 1405-1420.
34. Rahi A, Tabbara K. Retinal vasculitis: pathogenesis and laboratory investigations. *Int Ophthalmol Clin*, 1995.**35**:93-105.
35. Renie W, Murphy R, Anderson K. The evaluation of patients with Eales' disease. *Retina*, 1983.**3**:243-248.
36. Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000.**41**:822-5.
37. Foster CS, Vitale AT, *Diagnosis of Uveitis*, in *Diagnosis and treatment of uveitis*. 2002, WB Saunders Compagny, Philadelphia.
38. Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol*, 2005.**123**:844-849.
39. Lee JJ, Chong PY, Lin CB, Hsu AH, Lee CC. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: Characteristic findings before and after antituberculous therapy. *Eur J Radiol*, 2007.
40. Cimino L, Herbot CP, Aldigeri R, Salvarani C, Boiardi L. Tuberculous uveitis, a resurgent and underdiagnosed disease. *Int Ophthalmol*, 2007.
41. Salmeron D, Valeyre. *Le livre de l'interne de pneumologie*. 1998. Médecine-Sciences Flammarion.
42. Direction Générale de la Santé. Circulaire N°DGS/SD5C/2004/373. 2004:Annexe 373-A3.
43. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*, 2007.**131**:1898-906.

44. Abe C, Hirano K, Wada M, Kazumi Y, Takahashi M, Fukasawa Y, Yoshimura T, Miyagi C, Goto S. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens by polymerase chain reaction and Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test. *J Clin Microbiol*, 1993.**31**:3270-4.
45. Fain O. La tuberculose extra-thoracique. *Rev Prat*, 2002.**52**:2127-2132.
46. Antoun F, Mallet HP. La tuberculose à Paris en 2003. Situation actuelle et contribution du Service de lutte anti-tuberculeuse. *BEH*, 2005.**17**:70-72.
47. Biswas J, Kumar SK, Rupauliha P, Misra S, Bharadwaj I, Therese L. Detection of mycobacterium tuberculosis by nested polymerase chain reaction in a case of subconjunctival tuberculosis. *Cornea*, 2002.**21**:123-5.
48. Arora SK, Gupta V, Gupta A, Bambery P, Kapoor GS, Sehgal S. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tuber Lung Dis*, 1999.**79**:229-33.
49. Murray PR, Barron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, Molecular detection and identification of microorganism, in *Manual of clinical microbiology*. 1999, ASM Press, Washington, D.C. 215-246.
50. Algos MP, Kantelip B, Ranfaing E, Polycopié d'anatomie pathologique générale. 2003, Besançon. 51-52.
51. Mehta S. The treatment of ocular tuberculosis: a survey of published literature. *Indian J Ophthalmol*, 2006.**54**:278-80.
52. WHO. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes (WHO/CDS/TB/2003.313).
53. Abrams J, Schlaegel TF, Jr. The role of the isoniazid therapeutic test in tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*, 1982.**94**:511-5.
54. VIDAL 2007. Le dictionnaire. 83ème édition. 2007.
55. Kanski JJ, Lens, in *Clinical ophthalmology*. 2003, Elsevier. 162-191.
56. Abu el-Asrar AM, Tabbara KF. Clostridium perfringens endophthalmitis. *Doc Ophthalmol*, 1994.**87**:177-82.
57. Foster CS, Vitale AT, Brucellosis, in *Diagnosis and treatment of uveitis*. 2002, WB Saunders Compagny, Philadelphia. 278-285.
58. Flament J, Storck R, Pathologie de l'appareil rénal et uro-génital, in *Oeil et pathologie générale*, Masson Editor. 1997, Paris. 489-510.
59. Flament J, Storck R, Maladies infectieuses, in *Oeil et pathologie générale*, Masson Editor. 1997, Paris. 675-722.
60. Foster CS, Vitale AT, Rickettsial diseases, in *Diagnosis and treatment of uveitis*. 2002, WB Saunders Compagny, Philadelphia. 297-304.
61. Subashini K, Arvind G, Sabyasachi S, Renuka S. Stromal abscess caused by Enterococcus faecalis: an unusual presentation. *Indian J Ophthalmol*, 2007.**55**:160-1.
62. Scott IU, Loo RH, Flynn HW, Jr., Miller D. Endophthalmitis caused by enterococcus faecalis: antibiotic selection and treatment outcomes. *Ophthalmology*, 2003.**110**:1573-7.
63. Murray PR, Barron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, Coxiella, in *Manual of clinical microbiology*. 1999, ASM Press, Washington, D.C. 815-820.
64. Grenzebach U, Busse H, Tötsch M, B D-D. Endophtalmitis induced by atypical mycobacterial infection. *German J Ophthalmol*, 1996.**5**:202-206.
65. Blanchard JS. The ying and yang of rifampicin. *Nature med*, 1998.**4**:14-15.
66. Calleja C, Pascussi J, Mani J, Maurel P, Vilarem M. The antibiotic rifampicin is a nonsteroidal ligand and activator of the human glucocorticoid receptor. *Nature med*, 1998.**4**:14-15.
67. Dorosz. Guide pratique des médicaments 2002. 22ème édition. Maloine.

## ABREVIATIONS

<b>ADN</b> : acide désoxyribonucléique	<b><i>M. bovis</i></b> : <i>Mycobacterium bovis</i>
<b>ADP</b> : adénopathie	<b><i>M. tuberculosis</i></b> : <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>ARN</b> : acide ribonucléique	<b>mg</b> : milligramme(s)
<b>ARNr</b> : ARN ribosomal	<b>mm</b> : millimètre(s)
<b>ATCD</b> : antécédent(s)	<b>nPCR</b> : nested PCR (PCR nichée)
<b>AV</b> : acuité visuelle	<b>OCT</b> : Optical Coherence Tomography
<b>BAAR</b> : bacille acido-alcoolique résistant	<b>OD</b> : œil droit
<b>BCG</b> : bacille de Calmette et Guérin	<b>ODG</b> : œil droit et gauche
<b>CFP10</b> : culture filtrate protein 10	<b>OG</b> : œil gauche
<b>CLD</b> : compte les doigts	<b>OM</b> : œdème maculaire
<b>CMF</b> : choroïdite multifocale	<b>OMC</b> : œdème maculaire cystoïde
<b>CMV</b> : cytomegalovirus	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale pour la Santé
<b>EM</b> : examen microscopique direct	<b>PCR</b> : Polymerase Chain Reaction
<b>ESAT-6</b> : early secretory antigenic target 6	<b>PZA</b> : pyrazinamide
<b>ETB</b> : éthambutol	<b>RIF</b> : rifampicine
<b>F</b> : féminin	<b>RP</b> : radiographie pulmonaire
<b>FO</b> : fond d'œil	<b>RT</b> : reverse transcriptase
<b>HES</b> : Hématoxyline Eosine Safran	<b>SIDA</b> : syndrome d'immunodéficience acquise
<b>HLA</b> : Human Leucocyte Antigen	<b>TAT</b> : traitement antituberculeux
<b>HSV</b> : Herpes simplex virus	<b>TB</b> : tuberculose
<b>IDR</b> : intradermoréaction à la tuberculine	<b>TDM tho</b> : tomodensitométrie thoracique
<b>IFN-<math>\gamma</math></b> : interféron gamma	<b>TMA</b> : Transcription-Mediated Amplification
<b>INH</b> : isoniazide	<b>VIH</b> : Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>kg</b> : kilo	<b>VZV</b> : Varicelle Zona Virus
<b>LBA</b> : lavage broncho-alvéolaire	<b>WHO</b> : World Health Organization
<b>Log MAR</b> : logarithme de l'angle de résolution minimum	
<b>M</b> : masculin	
<b><i>M. africanum</i></b> : <i>Mycobacterium africanum</i>	

# INTRODUCTION

## Epidémiologie

La tuberculose est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde (trois millions de décès par an).<sup>1</sup> Cette infection bactérienne est due à *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* ou bacille de Koch, BK) et plus rarement à *M. bovis* ou *M. africanum*.<sup>2</sup>

L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) estimait le nombre de cas infectés par le bacille tuberculeux à environ un tiers de la population mondiale, et à neuf millions le nombre annuel de nouveaux cas de tuberculose maladie en 2004.<sup>3</sup> La France est considérée comme un pays à faible incidence (8,9 cas pour 100000 habitants en 2005)<sup>4</sup>, cependant il existe des taux élevés de tuberculose dans certains groupes de population (personnes nées dans des pays à haute incidence de tuberculose, notamment en Afrique sub-saharienne, personnes sans domicile fixe) et dans certaines zones géographiques (Ile de France et Guyane, respectivement 19,7/100000 et 44,0/100000).<sup>4</sup>

En France, 99% des tuberculoses humaines sont dues à *M. tuberculosis* et moins de 1% à *M. bovis*.<sup>5</sup>

Au cours des années 1980, l'incidence de la tuberculose a augmenté aux Etats Unis et en Europe du fait de la détérioration des infrastructures de lutte contre la tuberculose, de mauvaises conditions socio-économiques dans certains groupes de population, et de l'augmentation de l'immigration en provenance de pays à fort taux d'incidence.<sup>6</sup>

L'infection à VIH et le SIDA sont également en cause dans l'accélération de la propagation de la tuberculose.<sup>7</sup>

Suite à une contamination, les défenses immunitaires de l'hôte arrêtent la prolifération du bacille dans 90 à 95% des cas. Les bacilles peuvent cependant rester vivants, sous forme latente, dans l'organisme. Il s'agit de la tuberculose infection latente.

Dans 5 à 10% des cas <sup>5, 8</sup>, l'individu en contact avec le bacille tuberculeux développe une maladie (tuberculose maladie) au cours de son existence. La tuberculose maladie prend la forme d'une tuberculose pulmonaire dans trois quarts des cas. Environ 1% à 2% <sup>9, 10</sup> des patients infectés par la tuberculose développeraient une tuberculose oculaire (TB oculaire). L'absence de tuberculose pulmonaire n'exclut pas le diagnostic de TB oculaire.<sup>8</sup> En effet, des cas de TB oculaire prouvée ont été décrits sans atteinte extraoculaire associée.<sup>11</sup>

### **Techniques d'identification de *M. tuberculosis***

La recherche du bacille tuberculeux peut se faire sur des prélèvements oculaires (humeur aqueuse, vitré, biopsie rétinienne, énucléation...) ou extraoculaires (crachats, liquide broncho-alvéolaire, urine, liquide céphalorachidien, adénopathie...).

Les techniques classiques d'identification de *M. tuberculosis* reposent sur l'examen direct au microscope et la culture.

L'examen direct est effectué avec une coloration de Ziehl-Neelsen à la fuchsine phéniquée en microscopie classique à immersion. Il permet de mettre en évidence des bacilles acido-alcool résistants (BAAR) (fig. 1). La visualisation d'un BAAR ne permet pas de différencier *M. tuberculosis* d'une mycobactérie atypique.

La culture sur milieu solide de Löwenstein-Jensen et/ou de Colestos permet de mettre en évidence le bacille à partir de trois semaines de culture mais parfois nécessite jusqu'à trois mois (en moyenne six à huit semaines). La culture sur milieu liquide de type Bactec 960 (MGIT® BD) permet une détection dès la fin de la première semaine mais peut demander jusqu'à six semaines. Après isolement du bacille, un antibiogramme est réalisé afin de détecter les résistances primaires (environ 5% des souches en France en 1995) ou secondaires (en cas de traitement mal conduit).<sup>5</sup>

Sur plan histologique (examen d'une adénopathie, d'une pièce d'énucléation...), la tuberculose est à l'origine d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse (fig. 2).

Enfin, les méthodes plus récentes de biologie moléculaire telles que l'amplification génique par PCR (polymerase chain reaction) ou par TMA (Transcription-Mediated Amplification) permettent de détecter et d'identifier des mycobactéries en quelques heures et pourraient constituer une alternative intéressante.<sup>12-16</sup>

L'atteinte oculaire par *M. tuberculosis* est prouvée lorsque le bacille est retrouvé en culture sur un prélèvement d'humeur aqueuse, de vitré ou sur une biopsie oculaire (biopsie rétinienne ou sclérale, énucléation).<sup>17</sup>

Cependant, nous sommes confrontés au problème de la faible sensibilité des techniques conventionnelles d'isolement de *M. tuberculosis* en cas de tuberculose extra-pulmonaire.

Ainsi, en pratique, la preuve microbiologique de tuberculose oculaire est rarement obtenue<sup>14, 18, 19</sup>, et le diagnostic demeure habituellement présumé devant un faisceau d'arguments (cf. critères d'inclusion).<sup>11, 19-21</sup>

### **Présentations cliniques de la tuberculose oculaire**

La TB oculaire primaire est définie comme étant en rapport avec une porte d'entrée au niveau de l'œil et concerne les atteintes cornéennes, conjonctivales, et sclérales.

La TB oculaire secondaire est due à une dissémination du BK par voie hématogène.<sup>8</sup>

La TB oculaire peut toucher toutes les structures de l'œil.

L'atteinte des paupières peut simuler un chalazion ou se présenter sous la forme d'un abcès.<sup>20</sup>



On peut également observer une conjonctivite chronique, une kératite interstitielle ou une sclérite.<sup>18, 20 22</sup>

L'uvéite tuberculeuse est la manifestation la plus fréquente de la TB oculaire.<sup>8</sup> Une uvéite correspond à une atteinte inflammatoire de l'uvéa, qui comprend l'iris, le corps ciliaire, et la choroïde.

L'uvéite tuberculeuse est en général granulomateuse, avec classiquement des précipités retrocornéens en graisse de mouton (fig. 3), des granulomes iriens (fig. 4 : nodules de Koeppe, ou de Busacca), et/ou des synéchies iridocristalliniennes (fig. 5). Au niveau du segment postérieur, une hyalite, une vascularite, une papillite, une neurorétinite, un œdème maculaire, ainsi qu'une atteinte choroïdienne ont été rapportés. Les tubercules choroïdiens (de Bouchut) représentent la manifestation la plus fréquente lors de la dissémination du bacille par voie hématogène (fig. 6). Ceci s'explique par le fort débit sanguin traversant la choroïde par rapport aux autres tissus de l'organisme. Les tubercules choroïdiens sont fréquemment unilatéraux, à proximité du pôle postérieur et parfois associés à un décollement séreux rétinien.<sup>18, 19</sup>

Du fait de sa faible incidence, de sa présentation clinique non spécifique, ainsi que des difficultés diagnostiques, on assiste dans les pays développés à un retard au diagnostic de tuberculose oculaire, celle-ci étant souvent longtemps méconnue.

Notre étude porte sur 13 cas de patients examinés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble entre 2002 et 2006 ayant présenté une tuberculose oculaire présumée. Notre objectif est d'analyser la démarche diagnostique et les réponses au traitement antituberculeux (TAT) en fonction des atteintes oculaires initiales.

## MATERIELS ET METHODE

Notre étude est rétrospective et descriptive. Les dossiers cliniques de 13 patients consécutifs pour lesquels le diagnostic de tuberculose oculaire présumée a été porté entre 2002 et 2006 au CHU de Grenoble ont été analysés. Ces patients sont issus des consultations d'ophtalmologie et/ou de médecine interne.

### Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients ayant une inflammation oculaire (épisclérite, uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure, panuvéite et/ou vascularite) compatible avec une tuberculose oculaire dont le bilan paraclinique avait permis d'exclure toute autre étiologie infectieuse ou inflammatoire, et présentant au moins un des critères suivants :

- a) une IDR positive (phlycténulaire ou supérieure à 10 mm d'induration à 72h),
- b) une radiographie pulmonaire et/ou un scanner thoracique évocateur(s) de tuberculose (nodule(s) et/ou caverne(s) et/ou infiltrats au niveau du segment apical et/ou dorsal du lobe supérieur et/ou des segments apicaux des lobes inférieurs, fibrose pulmonaire et rétraction, adénopathies médiastinales au niveau des hiles et de la région paratrachéale, de caractère compressif ou nécrotique<sup>2</sup>...),
- c) une culture positive pour *M. tuberculosis* au sein d'un prélèvement extra-oculaire,
- d) un antécédent de tuberculose extra-oculaire prouvé par culture.

Chaque patient a eu des examens ophtalmologiques et extraophtalmologiques.

### **Examen ophtalmologique**

- Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique comprenant : l'examen externe (paupières, annexes), la mesure de l'acuité visuelle (AV), l'examen biomicroscopique à la lampe à fente, la tonométrie à aplanation, l'examen du fond d'œil (FO), ainsi qu'une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine lors de l'examen initial. Ces examens ont été répétés à chaque fois qu'ils étaient nécessaires lors du suivi.

Les AV sont données selon l'échelle de Monoyer et converties en log MAR (logarithme de l'angle de résolution minimum) afin de permettre le calcul de moyennes.

- Nous utilisons la classification anatomique de l'International Uveitis Study Group (IUSG) pour décrire l'uvéite<sup>23</sup> :
  - L'**uvéite antérieure** correspond à une atteinte inflammatoire prédominant en chambre antérieure.
  - Le site inflammatoire principal de l'**uvéite intermédiaire** est le vitré et inclut la pars planite, la hyalite et la cyclite postérieure.
  - L'**uvéite postérieure** est définie par une atteinte inflammatoire résidant principalement au niveau de la rétine ou de la choroïde et comprend la choroïdite focale, multifocale, ou diffuse, la chorioretinite, la rétinochoroïdite, la rétinite, et la neurorétinite.

- La **panuvéite** correspond à une atteinte inflammatoire de la chambre antérieure, du vitré, et de la rétine ou de la choroïde.
- D'autres atteintes sont décrites dans la TB oculaire :
    - Le terme **panophtalmie** est employé dans certaines publications et correspond à une inflammation marquée de toutes les structures oculaires (conjonctive, cornée, sclère, segments antérieur et postérieur) +/- associée à un œdème palpébral.
    - La **vascularite** peut être associée à l'uvéite tuberculeuse ou être isolée. Elle peut être artérielle et/ou veineuse, sectorielle ou diffuse, périphérique et/ou au niveau du pôle du postérieur.
- Pour caractériser l'évolution de l'uvéite, nous utilisons les recommandations de « The Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group ». <sup>23</sup>
    - Une inflammation **aiguë** est définie par un épisode de début brutal et de durée limitée.
    - L'uvéite **récurrente** correspond à des épisodes répétés séparés par des périodes d'inactivité supérieures à 3 mois, sans traitement.
    - L'inflammation est considérée comme **chronique** lorsqu'elle est persistante avec des rechutes survenant moins de 3 mois après avoir arrêté le traitement.
    - L'**aggravation** de l'inflammation correspond à une augmentation de deux paliers de niveau d'inflammation (tyndall de chambre antérieure ou hyalite), ou un passage du grade 3+ au grade 4+.

- L'**amélioration** est définie par une diminution de l'activité de l'uvéïte de deux paliers de niveau d'inflammation, ou un passage au grade 0.
- Le terme **rémission** correspond à une inactivité de l'uvéïte de 3 mois minimum après avoir arrêté tout traitement.
- Ainsi, il faut souligner que l'efficacité du traitement se juge sur l'activité inflammatoire de l'atteinte oculaire, et non pas sur l'AV qui est donnée à titre indicatif. En effet, suite à une inflammation prolongée ou intense, l'AV peut ne pas s'améliorer du fait de séquelles (cataracte, atrophie rétinienne...).

### **Examens extra-ophtalmologiques (clinique et paracliniques)**

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet par un médecin interniste.

Un bilan paraclinique étiologique adapté au tableau clinique a été réalisé et comprenait :

une numération et formule sanguine, une vitesse de sédimentation, une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) par injection intradermique de 0,1 ml de tuberculine P.P.D (dérivé protéinique purifié) , soit 5 unités de tuberculine liquide (Tubertest ®, Sanofi Pasteur MSD, SNC, Lyon, France), à la face antérieure de l'avant-bras (lecture de l'induration à 72 heures), une radiographie pulmonaire ainsi qu'un scanner thoracique, une recherche de *M. tuberculosis* (examen direct à la coloration de Ziehl-Neelsen et culture sur milieu liquide Bactec 960 (MGIT® BD)) dans les crachats voire dans les tubages gastriques, l'aspiration bronchique ou le lavage broncho-alvéolaire (LBA), un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les sérologies syphilis, VIH, Lyme, HSV, VZV, CMV, toxoplasmose, le typage HLA de classe I.

Dans certains cas, en fonction du tableau clinique de l'uvéïte, nous avons réalisé la recherche d'anticorps anti nucléaires, de cryoglobulinémie, ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et orbitaire.

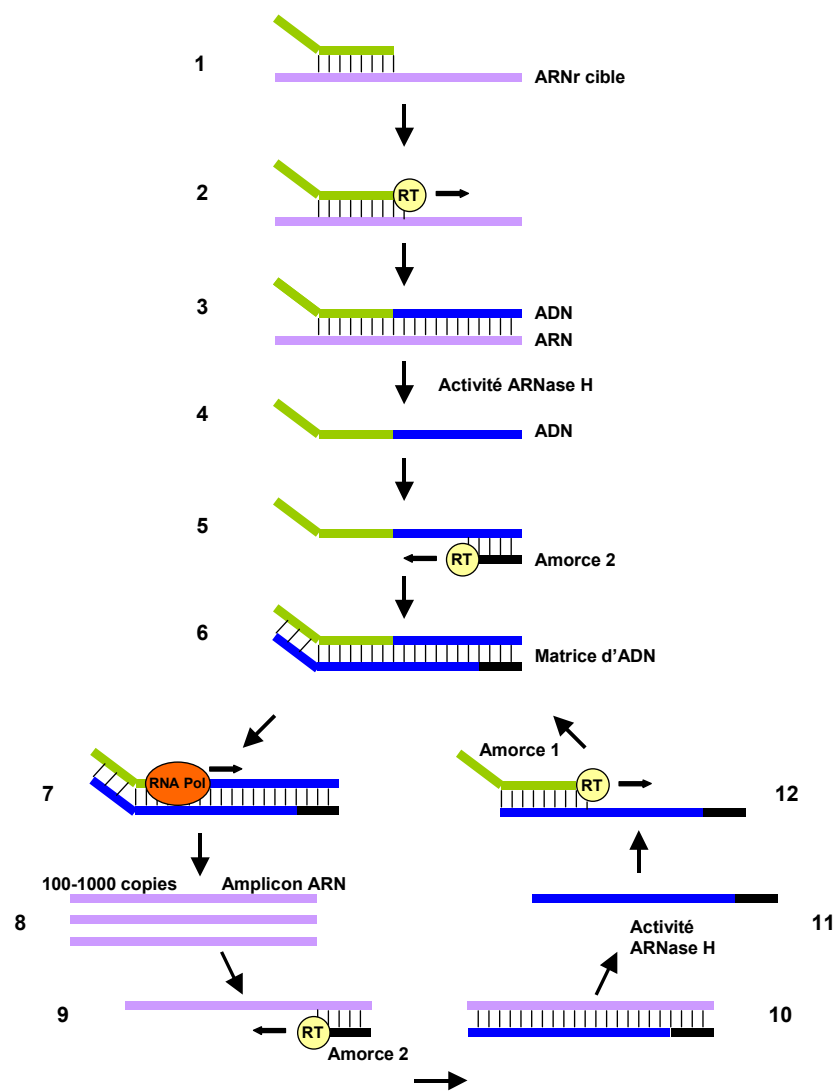
Pour certains patients, nous avons pu réaliser une biopsie par voie transbronchique ou par médiastinoscopie pour réaliser un examen bactériologique (examen direct et culture avec recherche de *M. tuberculosis*) et anatomopathologique.

Le test Elispot (T SPOT- TB®, Oxford, Immunotec) a été réalisé pour les cas les plus récents. Ce test quantifie le nombre de cellules T sécrétrices d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) suite à une stimulation in vitro par des peptides (ESAT-6 et CFP10). Parmi les espèces mycobactériennes étudiées, seul le complexe *M. tuberculosis*, à l'exception de *M. bovis* BCG, ainsi que cinq mycobactéries non tuberculeuses (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. terrea*, *M. oenae*), produisent le complexe ESAT-6/CFP10. <sup>24</sup>

Pour certains patients, nous avons réalisé une ponction de chambre antérieure pour effectuer une analyse par TMA (Transcription-Mediated Amplification) de l'humeur aqueuse (Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test Gen-Probe®, San Diego, USA, Biomérieux). Cette technique (cf. schéma 1) consiste à synthétiser une copie ADN de l'ARN ribosomal (ARNr) cible par extension d'une amorce-promoteur à l'aide d'une transcriptase inverse (ou reverse transcriptase, RT)(2). L'ARN de l'hybride ARN/ADN est dégradé par l'activité RNase H de la transcriptase inverse (4). Une seconde amorce se fixe alors à la copie ADN (5). Un nouveau brin ADN est synthétisé à partir de l'extrémité de l'amorce par la transcriptase inverse, créant ainsi une molécule d'ADN double brin (6). Une ARN polymérase reconnaît la séquence promoteur de la matrice ADN et initie la transcription (7). Chacun des amplicons d'ARN nouvellement créés (8) entre de nouveau dans le cycle d'amplification TMA, et sert de matrice pour un nouveau cycle de réplication, permettant une reproduction exponentielle de l'amplicon ARN. Chaque matrice ADN permettant de produire 100 à 1000

copies d'ARN amplicon, cette expansion permet la synthèse de 10 milliards d'amplicons en moins d'une heure. Cette technique, contrairement à la PCR (polymerase chain reaction), se déroule à une température unique.<sup>25</sup> La détection des amplicons se fait par chimioluminescence.

**Schéma 1** : La technique TMA (d'après Craig S. HILL, Ph. D- Gen-Probe Incorporated)



## **Estimation de la probabilité de tuberculose oculaire présumée pour chaque patient**

Afin d'analyser la réponse au traitement en fonction du tableau clinique initial, nous définissons plusieurs niveaux de probabilité de tuberculose oculaire.

La probabilité est **élevée** lorsque le patient présente les trois critères énoncés ci-dessous, **intermédiaire** lorsque seulement deux critères sont présents, et **faible** lorsqu'un seul critère est retrouvé :

- un contact tuberculeux et/ou un antécédent de tuberculose extra-oculaire
- une IDR et/ou un test Elispot positif
- une imagerie thoracique évocatrice de tuberculose et/ou une tuberculose extra-oculaire prouvée par culture

## **Traitement de la tuberculose oculaire présumée**

Tous les patients inclus ont été traités par traitement anti tuberculeux (TAT) pendant une période de six à neuf mois, consistant en une trithérapie ou une quadrithérapie par rifampicine (10mg/kg/jour) , isoniazide (5 mg/kg/jour) et pyrazinamide (30 mg/kg/jour) +/- éthambutol (20 mg/kg/jour) pendant deux à trois mois suivie d'une bithérapie par rifampicine et isoniazide pendant quatre à sept mois.

La décision d'instaurer ou non une corticothérapie générale ou périoculaire a été prise lorsque l'inflammation était considérée comme sévère ( $\geq 2+$  de hyalite), lorsqu'il y avait un oedème maculaire (OM), une vascularite et/ou une papillite.

Les patients présentant une vascularite avec ischémie périphérique, sectorielle ou diffuse, compliquée ou non de néovaisseaux, à l'angiographie à la fluorescéine, ont bénéficié d'une photocoagulation au laser argon des zones ischémiques.



Au cours du traitement, nous avons réalisé plusieurs examens ophtalmologiques et internistes de contrôle et un suivi de l'observance et de la tolérance du traitement.

### **Evaluation de l'évolution clinique**

L'évolution clinique est basée sur le dernier examen ophtalmologique et interniste.

La durée de suivi correspond à la période s'étendant entre l'instauration du TAT et le dernier examen clinique.

La compliance et la tolérance au traitement ont été évaluées.

## RESULTATS

Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

### **Epidémiologie**

Nous avons inclus 13 patients (six hommes et sept femmes) dont la moyenne d'âge au moment de l'instauration du TAT était de 54 +/- 15 ans. L'âge des patients correspond à celui auquel le TAT a été instauré.

Neuf patients sont originaires du bassin méditerranéen, trois patients sont caucasiens, et un patient est d'Afrique de l'Ouest.

Une seule patiente présentait au moment du diagnostic un antécédent significatif (adénocarcinome sigmoïdien T3N0M0 traité par chirurgie).

Les autres patients ne présentaient pas d'immunodépression (notamment pas d'antécédent de cancer, de séropositivité pour le VIH, de diabète, de traitement immunosuppresseur).

Dans notre série, six patients avaient un antécédent de contagement tuberculeux.

Une patiente avait présenté une adénite tuberculeuse suppurée cervicale non traitée à l'âge de 18 ans.

Une patiente est décédée après quatre années de suivi (mort subite).

Aucun patient n'a été perdu de vue.

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de TB oculaire présumée**

N	âge	sexe	ATCD	origine	TDM thoracique	IDR (mm)	Autres examens	Type uvéite	AV début TAT	Log MAR	Caractère de l' inflammation	Durée uvéite avant TAT
1	31	M	Contage	Guinée	Caverne poumon	Phl	Anapath + <sup>(1)</sup>	Episclérite	10/10 ; 10/10	0 ; 0	Rémission	3 mois
2	75	F	Adénite cervicale BK	Caucasien	-	-	-	PanU bi, HTO	6/10 ; CLD20cm	+0,2 ; +2	Chronique Corticodép 20mg	12 ans
3	70	F	Non	Caucasien	ADP médiast, nodules pulmonaires	-	Elisplot -	UP bi vascularite V	6/10 ; 4/10	+0,2 ; +0,4	Chronique	8 mois
4	68	F	Contage (IDR faiblement+)	Caucasien	ADP médiast, nodules sous pleuraux	Phl	Elisplot +	PanU bi	7/10 ; 7/10	+0,1 ; +0,1	Chronique	2 ans
5	38	F	Non	Espagne	-	Phl	-	UI bi	10/10 ; 10/10	0 ; 0	Chronique	1 an
6	50	M	Contage	Italie	Séquelles apicales	13	-	PanU bi, pseudoserpigineuse	1/10 ; 5/10	+1 ; +0,3	Chronique	5 ans
7	73	F	Contage	Turquie	ADP médiast	22	-	PanU bi synéchiant OM OG	CLD 1m; 3/10	+1,7 ; +0,5	Chronique	3 ans
8	50	M	Non	Afrique du Nord	-	14	Elisplot +	Vascularite isch artérielle Néovaisseaux	8/10 ; 10/10	+0,1 ; 0	Chronique	11 mois
9	37	M	Contage	Italie	-	25	Elisplot -	Vascularite V periph isch, OMC	3/10 ; 4/10	+0,5 ; +0,4	Aiguë	0
10	29	M	Non	Afrique du Nord	-	25	-	PanU bi synéchiant granulomateuse Vascularite veineuse	3/10 ; 2/10	+0,5 ; +0,7	Chronique	7 ans
11	46	M	Non	Italie	-	Phl	-	UP bi, vascularite V	7/10 ; 9/10	+0,1 ; 0	Chronique	4 ans
12	57	F	Non	Turquie	ADP médiast	Phl	N.caséuse	PanU bi vascularite A et V choroïdite multifocale	CLD1m/CLD1m	+1,7 ; +1,7	Chronique	5 ans
13	53	F	Contage	Afrique du Nord	ADP médiast	25	cult +	PanU bi synéchiant granulomateuse	5/10 ; 3/10	+0,3 ; +0,5	Chronique	5 ans

**A** : artérielle ; **ADP médiast** : adéno-pathie(s) médiastinale(s) ; **ATCD** : antécédent(s) ; **AV** : acuité visuelle ; **bi** : bilatérale ; **BK** : bacille de Koch ; **CLD** : compte les doigts ; 1 m : 1 mètre ; 20 cm : 20 centimètres ; **Corticodép** : corticodépendance ; **cult +** : culture positive pour *M. tuberculosis* ; **F** : féminin ; **HTO** : hypertonie oculaire ; **IDR** : intradermoréaction à la tuberculine ; **isch** : ischémique ; **Log MAR** : logarithme de l'angle de résolution minimum ; **M** : masculin ; **N caséuse** : granulome géantocellulaire et épithélioïde avec nécrose caséuse ; **OG** : oeil gauche ; **OM** : oedème maculaire ; **OMC** : oedème maculaire cystoïde ; **PanU** : panuvéite ; **périph** : périphérique ; **Phl** : phlycténulaire ; **pseudoserpigineuse** : pseudochoroïdite serpigineuse ; **TAT** : traitement antituberculeux ; **TDM** : tomodynamométrie ; **UI** : uvéite intermédiaire ; **UP** : uvéite postérieure ; **V** : veineuse .

<sup>(1)</sup> : mise en évidence d'un granulome géantocellulaire et épithélioïde sans nécrose caséuse à l'examen anatomopathologique d'une biopsie transbronchique.

**Tableau 2** : Traitement et évolution des patients présentant une TB oculaire présumée

N	Traitement	Activité uvéite	Evolution clinique ophtalmologique	AV fin de suivi	Log MAR	Tolérance traitement	suivi (mois)
1	IREP	Rémission	Pas de récurrence	10/10 ; 10/10	0 ; 0	Bonne	17
2	IRP Sevrage CT en 8 mois	Rémission	Cataracte OD et cat II OG Pas de récurrence	6/10 ; 1/20 (10/10 ; 5/10)§	+0,2 ; +1,3	Bonne	48 †
3	IRP	Rémission	Pas de récurrence	10/10 ; 9/10	0 ; 0	Bonne	14
4	IREP	Rémission	Cat II OG , pas de récurrence	10/10 ; 9/10	0 ; 0	Bonne	15
5	IRP	Récurrente	Pas de séquelle	10/10 ; 10/10	0 ; 0	Bonne	52
6	IRP puis arrêt* Triamcinolone OG	Récurrente	Séquelles rétinienne	7/10 ; 7/10	+0,1 ; +0,1	Cytolyse hépatique	22
7	IRP	Rémission	Cataracte OG Pas de récurrence	3/10 ; 3/10	+0,5 ; +0,5	Troubles digestifs bénins	28
8	IRP Laser	Stable	Néovaisseaux actifs	10/10 ; 10/10	0 ; 0	Bonne	10
9	IRP CT en ↓	Amélioré	OMC=0	12/10 ; 9/10	-0,1 ; 0	Réaction vasomotrice, prurit à la rifampicine	10
10	IRP IT celestène	Amélioré	Cataracte OG , synéchies Pas de récurrence	10/10 ; 5/10	0 ; +0,3	Bonne Observance douteuse	46
11	IRP	Stable	UP bi, vascularite V	6/10 ; 7/10	+0,2 ; +0,1	Bonne	12
12	IRP	Rémission	Pas de récurrence Séquelles de CMF, vx occlus PP	1/10 ; CLD1m	+1 ; +1,7	Bonne	28
13	IRP	Rémission	Pas de récurrence OVCR OG	10/10; CLD1m	0; +1,7	Bonne	53

**I** : isoniazide ; **R** : rifampicine ; **E** : éthambutol ; **P** : pyrazinamide ; **CT** : corticothérapie générale

**AV** : acuité visuelle ; **cat II** : cataracte secondaire ; **CMF** : choroïdite multifocale ; **CLD 1m** : compte les doigts à un mètre ; **IT** : injection intraténionienne de corticoïde ; **Log MAR** : logarithme de l'angle de résolution minimum ; **OD** : œil droit ; **OG** : œil gauche ; **OMC** : œdème maculaire cystoïde ; **OVCR** : occlusion de la veine centrale de la rétine ; **PP** : pôle postérieur ; **UP bi** : uvéite postérieure bilatérale ; **V** : veineuse ; **vx** : vaisseaux ; \* cytolysé hépatique à l'isoniazide après 1 mois de traitement ; † : décès ; § : AV à la fin du traitement

## Atteintes ophtalmologiques

Les caractéristiques cliniques des atteintes ophtalmologiques étaient les suivantes :

- sept patients présentaient une panuvéite bilatérale (#2,4,6,7,10,12,13) dont deux avec vascularite et un avec œdème maculaire. Deux de ces panuvéites étaient granulomateuses, une de ces panuvéites était associée à une pseudochoroïdite serpiginieuse.
- deux patients présentaient une uvéite postérieure bilatérale avec vascularite associée,
- deux patients présentaient une vascularite ischémiant bilatérale (maladie de Eales) dont un avec œdème maculaire cystoïde bilatéral ,
- un patient présentait une épisclérite unilatérale,
- un patient présentait une uvéite intermédiaire bilatérale.

La médiane de la durée d'évolution de l'uvéite avant instauration du TAT était de 36 mois (0 mois - 12 ans).

Au moment de l'instauration du TAT, 11 patients étaient en phase chronique, dont un corticodépendant, un patient était en phase aiguë (#9), et un patient était en rémission suite au traitement local (#1).

La médiane des acuités visuelles lors de l'instauration du TAT était de 5/10 (CLD 20 cm-10/10).

La moyenne des AV en log MAR était de 0,5 +/- 0,6, ce qui correspond à 3,2/10 sur l' échelle de Monoyer.

## Examens extra-ophtalmologiques

- Hypersensibilité aux antigènes tuberculeux (IDR et Elispot)

Onze patients avaient une IDR positive à la tuberculine dont six avaient une induration supérieure à 13 mm et cinq avaient une réaction phlycténulaire. Deux patients avaient une IDR négative.

Nous n'avons de notion de virage de la réaction cutanée tuberculique que pour un seul patient (#4) dont l'IDR était faiblement positive dans l'enfance après le contact tuberculeux.

Quatre patients ont eu un test Elispot :

Deux patients ont eu un test Elispot positif (# 4,8), leur IDR l'étant également.

Deux patients ont eu un test négatif (# 3, 9) dont un avait une IDR négative et un avait un IDR positive à 25 mm d'induration.

- Imagerie pulmonaire :

Cinq patients présentaient des adénopathies médiastinales. Parmi eux, un patient (#4) présentait des adénopathies d'allure nécrotique associées à des nodules sous pleuraux.

Un patient présentait des séquelles apicales évocatrices de tuberculose ancienne (#6).

Un patient présentait une caverne pulmonaire (#1) (fig. 7).

- Examens microbiologiques et anatomopathologiques :

Les examens des crachats réalisés pendant trois jours de suite à jeun ont été réalisés pour tous les patients et étaient négatifs à l'examen direct comme en culture.

Les tubages ont été réalisés pour deux patients (#6 et 9) et étaient négatifs à l'examen direct comme en culture.

La fibroscopie bronchique a été réalisée pour cinq patients (#1,4,11,12,13). L'examen de l'aspiration bronchique et du lavage broncho-alvéolaire n'a pas été contributif pour les cinq patients.

Une biopsie transbronchique a été réalisée pour le patient 1 (qui présentait une caverne pulmonaire) et a permis de mettre en évidence un granulome giganto-cellulaire et épithélioïde sans nécrose caséuse à l'examen anatomopathologique.

Une médiastinoscopie a été réalisée pour deux patients. Les examens des adénopathies médiastinales ont mis en évidence un granulome gigantocellulaire et épithélioïde avec nécrose caséuse (# 12), et une culture positive pour *M. tuberculosis* (# 13).

Nous avons réalisé quatre ponctions de chambre antérieure pour réaliser une culture et une recherche de l'ARNr de *M. tuberculosis* par TMA ; celles-ci ont été négatives (# 6,7, 8, 12).

### **Evolution sous traitement**

La médiane de la durée de suivi (durée entre le début du traitement et le dernier examen clinique) a été de 22 mois (10 – 52 mois).

L'instauration du TAT a permis pour neuf des treize patients une évolution favorable (rémission ou amélioration), deux patients sont restés stables, et un patient a présenté des récurrences.

Un patient (#6) n'a pas suivi le TAT dans son intégralité (arrêt à un mois de traitement) et a présenté une récurrence.

- Sept patients étaient **en rémission** (absence de tout processus inflammatoire pendant au moins 3 mois après avoir arrêté tout traitement) et n'avaient présenté aucune récurrence pendant la durée du suivi (moyenne 27 +/- 14 mois).

- Le patient 1 a été traité alors que son épisclérite (fig. 8) était en rémission suite au traitement corticoïde local. Son AV était de 10/10 des deux côtés. Il présentait une présomption forte de tuberculose oculaire avec notamment au scanner la mise en évidence d'une caverne pulmonaire. L'examen anatomopathologique d'une biopsie transbronchique a révélé un granulome géantocellulaire et éphélioïde sans nécrose caséuse. Suite au TAT, le scanner thoracique s'est normalisé et le patient n'a présenté aucune récurrence oculaire (suivi un an).
- Un patient (#2) présentait une panuvéite bilatérale avec hypertonie oculaire évoluant depuis 12 ans, corticodépendante à 20 mg/jour. La présomption d'uvéite tuberculeuse était faible du fait de la présence d'un seul critère (adénite tuberculeuse suppurée à l'âge de 18 ans, non traitée). L'AV était initialement à 6/10 au niveau de l'œil droit (OD) et CLD à 20 cm au niveau de l'œil gauche (OG). Elle est remontée à la fin du TAT, et pendant plusieurs années, à 10/10 OD et 5/10 OG malgré une cataracte secondaire à gauche. Le TAT a permis un sevrage de la corticothérapie générale ainsi qu'une disparition de l'inflammation oculaire. En fin de suivi, peu avant le décès, l'AV était à 6/10 OD et 1/20 OG du fait de l'apparition d'une cataracte à droite et de l'augmentation de la cataracte secondaire à gauche.
- Le patient 3 présentait une uvéite postérieure bilatérale (hyalite à 1+ à droite et 2+ à gauche) avec vascularite des gros troncs veineux et une AV initiale de 6/10 OD et 4/10 OG. La présomption d'uvéite tuberculeuse était faible. Le



scanner thoracique avait mis en évidence deux nodules pulmonaires calcifiés du segment médio-basal droit évoquant des granulomes séquellaires, et des ganglions calcifiés du groupe de la bifurcation et pédiculaires droits évoquant un complexe primaire post tuberculeux. Le traitement antituberculeux seul a permis de supprimer l'inflammation et l'AV est remontée à 10/10 OD et 9/10 OG.

- Le patient 4 présentait une panuvéite bilatérale évoluant depuis deux ans avec une AV initiale de 7/10 des deux côtés. La présomption de tuberculose oculaire était élevée (contage tuberculeux dans l'enfance, virage des réactions cutanées tuberculiniques, scanner thoracique évocateur et test Elispot positif). Le TAT seul a permis une disparition de l'inflammation et une remontée de l'AV à 10/10 à droite et 9/10 au niveau de l'OG qui présentait par ailleurs une cataracte secondaire. Il n'y a pas eu de récurrence oculaire au cours des 15 mois de suivi. Le scanner thoracique avait mis en évidence une régression de taille et un aspect plus homogène du ganglion sous carinaire qui était initialement d'allure nécrotique.
- Le patient 7 présentait une panuvéite bilatérale évoluant depuis 3 ans, avec une seclusion pupillaire à droite, des synéchies irido-cristalliniennes à gauche et une acuité visuelle respectivement à CLD à 1 mètre et 3/10. La suspicion de tuberculose oculaire était forte. Le FO gauche retrouvait un œdème maculaire cystoïde (OMC) et une hyalite séquellaire à ½+. Le FO à droite était difficile du fait de la seclusion. Le TAT a permis une disparition de l'OMC à gauche sans adjonction d'une corticothérapie pour laisser place à une atrophie

maculaire, l'AV étant stable à 3/10 (apparition d'une cataracte). A droite l'AV s'est améliorée à 3/10. A la fin du suivi, le patient était en rémission et n'avait pas présenté de récurrence inflammatoire (28 mois de suivi).

- Le patient 12 présentait une panuvéite bilatérale avec vascularite veineuse (fig. 9) et artérielle (fig. 10) ainsi qu'un aspect de choroïdite multifocale. L'AV était réduite à CLD à un mètre des deux côtés. Le diagnostic de tuberculose extra-oculaire était très probable. Le scanner thoracique avait mis en évidence des adénopathies axillaires droites (25 mm), latéro-trachéale droite calcifiée (30 mm), sus, rétro, sous-carénales et médiastinales antérieures ainsi qu'une masse médiastinale latéro-oesophagienne. L'examen anatomopathologique d'une adénopathie médiastinale prélevée lors d'une médiastinoscopie avait permis de mettre en évidence un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse. Le TAT avait permis une disparition de l'inflammation oculaire. L'AV était remontée à 1/10 à droite et était restée stable à gauche du fait de séquelles rétiniennes à type d'atrophie choroïdienne, de choroïdite multifocale et de vaisseaux occlus. Le scanner thoracique avait montré une régression des adénopathies médiastinales.

La durée d'évolution de l'uvéite avant instauration du TAT était de cinq ans.

- Le patient 13 présentait une panuvéite bilatérale synéchiale et granulomateuse avec une AV initiale à 5/10 OD et 3/10 OG. Le scanner thoracique avait mis en évidence une volumineuse adénopathie para-trachéale droite (4 cm) dans la loge de Baréty refoulant la crosse de la veine azygos ainsi qu'un aspect de verre dépoli sans micronodule. La tuberculose extra-oculaire avait été prouvée

par les cultures réalisées sur une adénopathie prélevée lors d'une médiastinoscopie (isolement de *M. tuberculosis*). Le TAT seul avait permis une rémission de la panuvéite bilatérale et une normalisation du scanner thoracique. L'AV était remontée à 10/10 ODG 20 mois après l'instauration du traitement. Le patient n'avait pas présenté de récurrence inflammatoire pendant les 53 mois de suivi. Une occlusion de la veine centrale de la rétine au niveau de l'œil gauche avait été responsable d'une baisse d'AV marquée secondaire.

- Deux patients étaient **améliorés** par le traitement (diminution de deux paliers d'activité de l'inflammation ou disparition de toute inflammation) :
  - Un patient (#9) présentait une vascularite veineuse ischémisante périphérique compliqué d'œdème maculaire cystoïde (OMC) bilatéral avec une AV initiale de 3/10 OD et 4/10 OG (fig. 11 et 12). La présomption d'uvéite tuberculeuse était intermédiaire. Il avait bénéficié d'une corticothérapie générale associée au TAT du fait de l'importance du processus inflammatoire initial et de l'OMC. A la fin du suivi, le patient était en phase de décroissance de corticothérapie (8 mg/jour de prednisone) et ne présentait plus aucune inflammation oculaire ni d'œdème maculaire (fig.13). L'AV était de 12/10 OD et 9/10 OG.
  - Un patient (# 10) présentait une panuvéite bilatérale avec vascularite veineuse associée à une probabilité de tuberculose oculaire faible. Son AV était de 3/10 à droite et 2/10 à gauche. Peu après l'instauration du TAT, une injection intraténonienne de dexaméthasone avait été réalisée au niveau de l'OG. Le patient avait été amélioré sur le plan inflammatoire (absence de tyndall de chambre

antérieure et de hyalite). Son AV avait augmenté à 10/10 à droite et 5/10 à gauche. Le patient n'a pas été considéré comme étant en rémission puisqu'un traitement local par anti inflammatoires non stéroïdiens était toujours nécessaire. Cependant, le suivi de ce patient était difficile et l'observance n'avait peut être pas été optimale.

- Deux patients étaient **stables** après le TAT.
  - Un patient (#8) présentait une vascularite ischémiant bilatérale (maladie de Eales) avec une probabilité faible de TB oculaire. Son AV était de 8/10 à droite et 10/10 à gauche. Le traitement avait consisté en une photocoagulation des territoires ischémiques périphériques au laser argon associé au TAT. L'AV à la fin du suivi était de 10/10 des deux côtés. L'angiographie à la fluorescéine mettait toujours en évidence une activité néovasculaire périphérique sans qu'il n'y ait eu de récurrence d'hémorragie intra-vitréenne (fig. 14). La corticothérapie générale avait été discutée chez ce patient mais non instaurée du fait d'un traitement par antivitamine K et anti épileptique associé (risque de iatrogénicité).
  - Un patient (#11) présentait une vascularite veineuse bilatérale des gros troncs associée à hyalite bilatérale à 1+ et des œufs de fourmis avec une acuité visuelle initiale à 7/10 à droite et 9/10 à gauche. La probabilité de TB oculaire était faible. A la fin du TAT, le fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine

étaient inchangés. Un traitement par corticothérapie générale à la dose de 1mg/kg/jour a été débuté en septembre 2007.

- Un patient présentait des **réurrences** :
  - Le patient 5 présentait une probabilité faible de tuberculose oculaire. Le TAT avait permis une rémission de l'uvéite intermédiaire pendant deux ans. Le patient avait ensuite présenté des récurrences sans diminution de l'AV (10/10 des deux côtés).
- Un patient n'a pas reçu l'intégralité du traitement :
  - Le patient 6 avait dû interrompre le TAT après un mois de traitement du fait d'une cytolyse hépatique. Ce patient présentait une pseudochoroïdite serpentineuse avec panuvéite bilatérale (fig. 15). L'AV initiale était de 1/10 à droite et 5/10 à gauche. La probabilité de TB oculaire était forte. Dix jours après l'instauration du TAT, l'AV à droite était remontée à 5/10, et l'OG était stable. Une injection sous ténonienne de triamcinolone avait été réalisée au niveau de l'œil gauche, 15 jours après l'instauration du TAT, ce qui avait permis un arrêt du processus inflammatoire oculaire. Après arrêt du TAT, les enzymes hépatiques s'étaient normalisées. Le patient avait ensuite présenté une récurrence inflammatoire en chambre antérieure au niveau de l'OD qui avait bien répondu à un traitement corticoïde local.

La médiane des AV en fin de suivi était de 10/10 (5/10 à l'instauration du traitement).

La moyenne des AV en Log MAR à la fin du suivi était de 0,3 +/- 0,5, ce qui correspond à 5/10 sur l'échelle de Monoyer (3/10 à l'instauration du traitement).

### **Tolérance et compliance au traitement**

- Aucun patient n'a présenté de complication ophtalmologique liée au TAT.
- Un patient a présenté un effet indésirable sévère au TAT :

Le patient 6 a arrêté le TAT un mois après son instauration du fait d'une cytolyse hépatique à l'isoniazide. Le bilan hépatique s'est normalisé après arrêt du TAT.

- Deux patients ont présenté des effets indésirables mineurs :

Le patient 7 a présenté des troubles digestifs sans gravité (douleurs abdominales, nausées) quelques jours après l'instauration du TAT qui a pu être repris progressivement.

Le patient 9 a présenté une réaction vasomotrice avec prurit résolutive sous antihistaminiques.

- Un patient a eu une observance douteuse (#10).

Le patient 10 était peu compliant et a eu une observance possiblement non optimale.

## DISCUSSION

### Epidémiologie

- L'âge moyen des patients de notre série (54 ans) est supérieur à celui des études que nous retrouvons dans la littérature à propos de cas de TB oculaire présumée (20-48,5 ans) (tableau 3).
- Dans notre série, cinq patients sont originaires d'Afrique du nord et un patient d'Afrique De l'Ouest. Ceci est concordant avec la littérature, qui rapporte en grande majorité des cas de patients provenant de zones d'endémie tuberculeuse (tableau 3 et 4).

**Tableau 3** : Etudes comportant au minimum trois cas de TB oculaire présumée et publiées dans des revues anglophones entre 1998 et 2006

1er auteur/ Année/ Lieu étude	Nb cas	Age moy	Origine des patients	ATCD	Signes extraoculaires	Prélèvements oculaires	Signes ophtalmologique	Traitement	Résultat	Suivi moy
Gupta 1998 Inde <sup>26</sup>	17	31	NR	1 TB pulm. 16 NR	8 IDR + 7 RP + 7 NR	10 PCR HA + 7 PCR HA -	4 UA granulom. 8 vascularites 3 CMF 1 tuberc. choroïdien 1 PanU granulom.	7 TAT +/-CT 1 TAT + CT 2 CT <sup>(1)</sup> 7 NR	7 rémissions 1 rémission 2 récurrences 7 NR	18 m
Gupta 2001 Inde <sup>16</sup>	13	20	Inde	NR	10 IDR + 11 RP + 2 AP ++	13 PCR HA +	13 PanU+vascularite	6 TAT CT laser 4 TAT laser 2 TAT CT 1 TAT CT VPP laser	13 rémissions	17 m
Morimura 2001 Japon <sup>27</sup>	10	41	Japon	NR	1 RP + 9 RP - 10 IDR +	1 PCR vitré -	3 CMF 3 vascularites 1 choroïdite 1 nodule N.O	5 TAT+CT 4 TAT 1 TAT+ VPP	9 améliorés 1 stables	NR
El-Asrar 2002 Arabie Saoudite <sup>28</sup>	30 (28 H)	31	Inde Bangladesh Pakistan Arabie Saoudite	TB vertébrale TB	30 IDR +	NR	30 Eales	19 TAT CT 21 yeux PRP 11 yeux VPP 4 yeux chir DR	28 rémissions 2 perdus de vue	10 m
Ortega- Larrocea 2003 Mexique <sup>29</sup>	22	41+/- 18	NR	3 VIH +	16 IDR + 5 cult +	9 nPCR HA + 9 nPCR vitré + (17/22 patients+)	UP ou panU (distribution non précisée)	19 TAT+CT 3 TAT	22 améliorés	15 m
Gupta 2003 Inde <sup>30</sup>	7	23	Inde	NR	7 RP+ 7 IDR + 2 AP ++	5 PCR HA/vitré +	7 pseudoserpig	7 TAT+CT	6 améliorés 1 récurrence	6 à 72 m



**Tableau 3 (suite) :** Etudes comportant au minimum trois cas de TB oculaire présumée et publiées dans des revues anglophones entre 1998 et 2006

1er auteur/ Année/ Lieu étude	Nb cas	Age moy	Origine des patients	ATCD	Signes extraoculaires	Prélèvements oculaires	Signes ophtalmologique	Traitement	Résultat	Suivi moy
Demicri 2004 Phila- delphie <sup>9</sup>	5	37	Inde	Ostéomyé- lite BK  TB pulm (VIH+)	Miliaire	EM+, AP+ Biopsie aiguille*  EM+, AP+	Tuberc. choroïdien	TAT+CT	Amélioration	12 m
		23	Inde		ADP hilaire		Tuberc. choroïdien	TAT	Rémission	6 m
		28	Zaïre		ADP hilaire		Panoph	Non	Enucléation	6 m
		29	Afrique				Tuberc. choroïdien	TAT	Régression	10 m
29	Equateur	ADP hilaire	Panoph+perforation	TAT après	Enucléation	7 m				
Singh 2004 Inde <sup>31</sup>	125	NR	Inde	NR	NR	NR	48 UA 47 panU 22 UP 8 UI	NR	NR	NR
Varma 2006  Royaume Uni <sup>32</sup>	12	48,5	11 asiatiques 1 caucasien	1 TB pulm	11 IDR + 4 RP -		4 panU 3 UA 2 UI 1 UP 1 serpig 1 périphlébite +HIV 2 tuberc. choroidiens	4 TAT 2 TAT CT	11 excellent  1 modéré	1 an

**ADP** : adénopathie(s) ; **AP +** : granulome giganto cellulaire et épithélioïde sans nécrose caséuse ; **AP ++** : granulome giganto cellulaire et épithélioïde avec nécrose caséuse ; **ATB** : antibiotiques ; **ATCD** : antécédent(s) ; **BK** : bacille de Koch ; **chir** : chirurgie ; **CMF** : choroïdite multifocale ; **CT** : corticothérapie générale ; **cult +** : culture positive pour *M. tuberculosis* ; **DR** : décollement de rétine ; **EM +** : présence de BAAR à l'examen microscopique direct ; **granulom.** : granulomateuse ; **H** : hommes ; **HA** : humeur aqueuse ; **HIV** : hémorragie intra-vitréenne ; **IDR** : intradermoréaction ; **m** : mois ; **moy** : moyen ; **N** : normal ; **Nb** : nombre ; **N.O** : nerf optique ; **nPCR** : nested PCR ; **NR** : non renseigné ; **Panoph** : panophtalmie ; **PanU** : panuvéite ; **PCR** : polymérase chain reaction pour *M. tuberculosis* ; **PRP** : photocoagulation pan rétinienne ; **pseudoserpig** : pseudochoroïdite serpigineuse ; **RP +** : radiographie pulmonaire évocatrice de TB ; **RP -** : radiographie pulmonaire normale ; **serpig** : choroïdite serpigineuse ; **TAT** : traitement antituberculeux ; **TB** : tuberculose ; **TB pulm** : tuberculose pulmonaire ; **TB syst** : tuberculose systémique ; **Tuberc. choroïdien** : tubercule choroïdien ; **UA** : uvéite antérieure ; **UI** : Uvéite intermédiaire ; **UP** : uvéite postérieure ; **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine ; **VPP** : vitrectomie par la pars plana.  
\* : Technique d'identification de *M. tuberculosis* non précisée ; <sup>(1)</sup> : patients ayant refusé le TAT.

**Tableau 4** : Publications de cas de TB oculaire prouvée par l'identification en culture de *M. tuberculosis* à partir de prélèvements oculaires, parues entre 1995 et 2007 dans les revues anglophones

1 <sup>er</sup> Auteur/ Année/ Lieu étude	Nb cas	Origine des patients	Age moy	ATCD	signes extraoculaires	Type atteintes	Confirmation	Traitement	Résultat oculaire	Suivi
Biswas 1995 Inde <sup>11</sup>	4	NR	42	1 TB pulm 1 sarcoïdose 1 TB syst.	3 IDR + 3 RP + 1 EM +	1 sclérite perforante 2 abcès sous rétiens 1 tuberc. choroïdien+panU	2 HA cult + 1 vitré cult + 1 conjonctive cult +	4 TAT	1 énucléation 2 éviscération 1 amélioration†	NR
Sheu 2001 Taiwan <sup>17</sup>	3	NR	75	Tuberculose pulmonaire	AP++, EM+	Panoph	Enucléation Cult +	TAT	énucléation	NR
		NR	68	-	RP - puis miliaire	Panoph	Enucléation EM+, cult, AP ++	TAT	énucléation	5 ans
		NR	58	-	-	Kératite greffon	Greffon EM+, PCR, cult +	TAT	KT 2 fois rémission	3 ans
Gopal 2003 Inde <sup>22</sup>	1	NR	26	-	IDR+ RP+	Sclérite nodulaire	Biopsie sclérale EM+, cult+, AP ++	TAT	Rémission	6 mois

**AP ++** : granulome giganto cellulaire et épithélioïde avec nécrose caséuse ; **ATCD** : antécédent(s) ; **cult +** : culture positive pour *M. tuberculosis* ; **EM +** : présence de BAAR à l'examen microscopique direct ; **HA** : humeur aqueuse ; **IDR** : intradermoréaction ; **KT** : kératoplastie transfixiante ; **moy** : moyen ; **Nb** : nombre ; **NR** : non renseigné ; **Panoph** : panophtalmie ; **PanU** : panuvéite ; **PCR** : polymérase chain reaction pour *M. tuberculosis* ; **RP +** : radiographie pulmonaire évocatrice de TB ; **RP -** : radiographie pulmonaire normale ; **TAT** : traitement antituberculeux ; **TB pulm** : tuberculose pulmonaire ; **TB syst** : tuberculose systémique ; **Tuberc. choroïdien** : tubercule choroïdien ;  
† : décès

## Atteintes ophtalmologiques

- Les différentes formes d'inflammation oculaire en cas de TB oculaire présumée sont très diverses, ce qui est également le cas dans notre série qui retrouve le même type d'atteintes (tableau 3).<sup>26-28, 30, 32</sup>

Nous n'avons pas observé de tubercule choroïdien. Cette lésion s'observe plus fréquemment dans les cas de dissémination par voie hématogène du bacille.<sup>33</sup>

- Les **vascularites rétiniennes** sont connues pour être d'origine dysimmunitaire (maladie de Behçet, lupus erythémateux systémique, maladie de Wegener, sarcoïdose...) ou infectieuse comme la toxoplasmose, la maladie de Lyme, ou la tuberculeuse.<sup>34</sup>

Dans notre série, six patients présentaient une vascularite, dont deux patients (#8, 9) atteints d'une maladie de Eales. Cette dernière constitue une entité à part. Depuis des décennies, la tuberculose est suspectée dans l'étiopathogénie de la maladie de Eales. Cette maladie touche principalement les hommes dans la troisième ou la quatrième décennie. Elle semble plus fréquente en Inde, au Pakistan et en Afghanistan.<sup>20</sup> Nos deux patients sont d'origine nord africaine et italienne. Les différents auteurs s'accordent à dire qu'un taux élevé d' hypersensibilité à la tuberculine est associé à cette pathologie<sup>20,35</sup>, ce qui est également le cas pour nos deux patients. Une étude récente a mis en évidence la présence d'ADN de *M. tuberculosis* dans les membranes épitréiniennes de patients présentant une maladie de Eales.<sup>36</sup> Ceci confirme le rôle probable de cette bactérie dans l'étiopathogénie de cette vascularite rétinienne.

- Les **pseudochoroidites serpigneuses** sont également connues pour être possiblement d'origine tuberculeuse. Ainsi, Gupta V. *et al* ont obtenu cinq PCR positives pour *M.*

*tuberculosis* sur des prélèvements d'humeur aqueuse ou de vitré parmi sept patients atteints de pseudochoroïdite serpiginieuse.<sup>30</sup>

- Dans les autres cas, notamment en cas de **panuvéite** ou d'**uvéite intermédiaire**, l'orientation étiologique est difficile. Nous avons réalisé alors un bilan comportant, en fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique général, des sérologies (notamment la syphilis), une recherche d'autoanticorps si une maladie autoimmune était suspectée, ainsi qu'un scanner thoracique et une IDR à la tuberculine.<sup>37</sup>

Lorsque le bilan étiologique a permis d'éliminer toute autre maladie infectieuse ou autoimmune, l'imagerie thoracique et l'IDR nous ont orienté vers une uvéite d'origine tuberculeuse.

- Pour le patient qui a présenté une **épisclérite**, c'est la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et d'une radiographie pulmonaire anormale au cours d'un bilan étiologique minimal qui ont motivé la poursuite des investigations.

### **Les critères de la tuberculose oculaire présumée**

- Les critères permettant de porter le diagnostic de tuberculose oculaire présumée ne sont pas consensuels à ce jour.
- Le tableau 5 précise les critères pris en compte par les différentes équipes pour porter le diagnostic de TB oculaire présumée.

**Tableau 5** : critères diagnostiques de la TB oculaire présumée publiées dans des revues anglophones entre 1998 et 2006

1 <sup>er</sup> auteur/ Année/ Lieu	Aspect uvéïte	ATCD TB	IDR	RP	TDM tho	Prélèvement(s) extra oculaire(s)	PCR oculaire	Réponse TAT
Gupta 1998 Inde <sup>26</sup>	X		X ≥20 mm	X			Renforce la présomption	
Morimura 2001 Japon <sup>27</sup>	X		X ≥10 mm					
El-Asrar 2002 Arabie Saoudite <sup>28</sup>	X		X					
Ortega- Larrocea 2003 Mexique <sup>29</sup>	X	X	X	X		X	Renforce la présomption	X
Gupta 2003 Inde <sup>30</sup>	X		X ≥20 mm	X		X	Renforce la présomption	X
Demicri 2004 Phila- delphie <sup>9</sup>	X	X	X	X		X		
Singh 2004 Inde <sup>31</sup>	X		X ≥20 mm	X		X	X	X
Varma 2006 UK <sup>32</sup>	X	X	X					

- Les différentes équipes prennent toutes en considération les caractéristiques cliniques de l'atteinte oculaire. Néanmoins, celles-ci sont très diverses et peu spécifiques hormis la présence de tubercules choroïdiens.
- Nous remarquons également que l'IDR est un critère pris en compte par toutes les études citées, mais la valeur seuil de l'induration est variable.
- La radiographie pulmonaire ne fait partie des critères diagnostiques que pour certaines études, et le scanner thoracique n'est pas réalisé de façon systématique.

- Les prélèvements oculaires ou extraoculaires font partie des critères diagnostiques de certaines publications.
- Enfin, certains incluent la réponse au TAT pour conforter le diagnostic de TB oculaire présumée à posteriori.<sup>21, 31</sup>

### **Apport de l'imagerie thoracique**

L'imagerie thoracique (radiographie pulmonaire et/ou scanner thoracique) est évocatrice de tuberculose (séquellaire ou récente) dans sept cas sur treize. Ce critère est également pris en compte par la majorité des auteurs<sup>18, 20, 38</sup>. Il faut souligner la supériorité de la tomodensitométrie (TDM) sur la radiographie pulmonaire standard car elle est plus sensible et permet de préciser l'ancienneté des lésions.<sup>39</sup> Cependant, la TDM n'est pas réalisée de façon systématique par les différents auteurs (cf. tableau 5). Le résultat de l'imagerie thoracique fait partie du faisceau d'argument pour porter le diagnostic de TB oculaire présumée.

### **Apport de la biologie et de l'anatomopathologie**

#### *Hypersensibilité aux antigènes tuberculeux (IDR et Elispot)*

- Nous retrouvons un nombre important d'**IDR** à la tuberculine positive (11 cas sur 13). Ce test est pris en compte par la plupart des équipes pour porter le diagnostic de TB oculaire présumée. Pour certains auteurs, ce seul test positif associé à une présentation ophtalmologique compatible avec le diagnostic de TB oculaire suffit pour présumer de ce diagnostic lorsque le bilan paraclinique a exclu toute autre étiologie.<sup>27, 28, 32, 40</sup>
- Lorsqu'il est positif, ce test est le témoin d'une hypersensibilité retardée à la tuberculine. Cependant, il est controversé du fait de sa difficulté d'interprétation<sup>41</sup>, notamment dans

les pays à forte couverture vaccinale par le BCG. La notion de virage de l'IDR est souvent difficile à mettre en évidence. En effet, le résultat de la précédente IDR est rarement retrouvé.

Pour certains, la primo-vaccination par le BCG est suffisamment ancienne chez l'adulte pour ne pas interférer dans l'interprétation de l'IDR.<sup>42</sup> Ainsi, une IDR entre 10 et 14 mm d'induration est en faveur d'une TB infection probable. Une IDR supérieure ou égale à 15 mm est en faveur d'une TB infection probablement récente.<sup>42</sup>

Pour d'autres, ce test présente une spécificité variable du fait de réactions faussement positives en cas de vaccination par le BCG, ou de réactions croisées en cas d'infection par une mycobactérie non tuberculeuse.<sup>24</sup>

D'autre part, une réaction négative peut être liée à une erreur de technique ou à une anergie (patient immunodéprimé notamment).

Enfin, il faut souligner la variabilité inter-observateur dans la technique de lecture de l'induration.<sup>24</sup>

- Le **test Elispot** semble être une alternative intéressante. Il consiste à déterminer si les lymphocytes T d'un patient sont sensibilisés aux antigènes du complexe *M. tuberculosis*. La détection de l'INF- $\gamma$ , produit par les lymphocytes mis en présence des antigènes (ESAT6 et CFP10), peut être réalisée soit par ELISA dans le surnageant de culture (quantiFERON-TB®), soit par numération des cellules sécrétrices d'INF-  $\gamma$  (T-SPOT TB®).

La vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin, souche atténuée de *M. bovis*) n'entraînerait pas de réponse positive (contrairement à l'IDR).<sup>24</sup>

De plus, le test Elispot ne détecte que les lymphocytes T mémoire effecteurs immédiats qui ont déjà été activés récemment in vivo. Il ne détecterait donc que les tuberculoses

actives ou latentes avec présence dans l'organisme de mycobactéries actives sur le plan métabolique. Le test serait par conséquent négatif en cas de tuberculose ancienne traitée. Il faut souligner que ce test peut être positif en cas d'infection par *M. kansasii* (qui touche principalement les patients immunodéprimés : séropositifs pour le VIH, hémopathies...) et *M. marinum* (contexte et clinique différents de *M. tuberculosis*).<sup>24</sup>

La haute autorité de santé (HAS) a estimé que les tests de détection de production d'IFN- $\gamma$  pouvaient remplacer l>IDR notamment pour l'aide au diagnostic des formes extrapulmonaires de TB maladie et pour réaliser l'enquête autour d'un cas (diagnostic de TB infection latente) chez les patients de plus de 15 ans.<sup>1</sup>

Cependant, étant donné le manque de « gold standard » d'une TB infection latente, il est impossible de déterminer précisément la sensibilité et la spécificité de ces tests pour le diagnostic de TB infection latente.<sup>1</sup>

Les études portant sur des patients atteints de TB maladie retrouvent une sensibilité de 97,2% pour le T-SPOT TB® et entre 81 et 89% pour le quantiFERON-TB Gold®. La spécificité a été évaluée parmi des patients ne présentant pas de facteur de risque d'exposition à *M. tuberculosis*. L'étude de l'HAS l'évalue entre 96 et 98% pour le test quantiFERON-TB Gold®.<sup>1</sup>

Cependant, les données publiées sont encore insuffisantes pour juger de la valeur diagnostique réelle de ces tests.<sup>43</sup>

### Microbiologie :

- L'**examen microscopique** a une sensibilité faible puisqu'il n'est positif qu'à partir d'une concentration de  $10^4$  bacilles/ml.<sup>5,44</sup>



La sensibilité est estimée entre 40 et 60% dans les formes pulmonaires. Elle est bien inférieure chez les patients atteints de formes extrapulmonaires.<sup>45</sup> Sa spécificité est élevée chez les patients non immunodéprimés<sup>24</sup>, sans être parfaite puisque il ne permet pas de différencier le bacille tuberculeux d'une mycobactérie atypique.

- Pour une spécificité de 100%, la sensibilité de **la culture** est estimée à moins de 60% dans les formes extrapulmonaires.<sup>45,46</sup>

Au niveau des prélèvements oculaires, l'examen direct et la culture sont exceptionnellement positifs. Ceci est probablement dû en partie au fait que les prélèvements oculaires sont limités de par leur volume (0,1 à 0,15 ml pour l'humeur aqueuse) et présentent un caractère invasif (biopsie rétinienne, sclérale par exemple).

Le tableau 4 présente les publications de cas de TB oculaire prouvée par l'identification en culture de *M. tuberculosis* à partir de prélèvements oculaires, parues entre 1995 et 2007 dans les revues anglophones. Le diagnostic a pu être porté pour cinq des huit patients sur la mise en culture d'une pièce d'éviscération ou d'énucléation. Ainsi, la preuve d'une TB oculaire est très rarement obtenue, et dans la majorité des cas il s'agit d'atteintes déjà très évoluées. Les atteintes que présentaient les patients étaient alors consécutives à une TB oculaire primaire (sclérite perforante, kératite sur greffon), ou secondaire à une dissémination par voie hématogène du bacille (panophtalmie, tubercules choroïdiens).<sup>8</sup>

- L'intérêt des techniques de **biologie moléculaire** est l'obtention rapide des résultats ainsi qu'une sensibilité élevée dans les prélèvements broncho-pulmonaires. La fiabilité de cette technique n'a pas été évaluée pour les liquides intraoculaires. En pratique, les techniques

d'amplification de l'ADN (PCR) ou de l'ARN (TMA) sont peu sensibles dans ce dernier cas.

Dans notre série, nous avons effectué quatre ponctions de chambre antérieure dont l'examen par biologie moléculaire (TMA) et la culture se sont avérés négatifs.

Parmi ces quatre patients, les patients 7 et 12 présentaient une probabilité élevée de TB oculaire. Le patient 8 présentait une présomption faible de TB oculaire avec néanmoins une IDR et un test Elispot positifs.

Plusieurs équipes ont montré l'intérêt de la PCR pour la détection du complexe *M. tuberculosis* dans des liquides biologiques (liquide péritonéal, liquide céphalo-rachidien...) <sup>15</sup> et dans des prélèvements d'humeur aqueuse ou de vitré <sup>12-14, 16, 26, 47, 48</sup>. Cette technique, contrairement à la TMA, amplifie l'ADN de la bactérie recherchée. Certaines équipes réalisent une PCR nichée. Cette technique, qui utilise deux amorces différentes, est plus sensible que la PCR. La première amorce est utilisée pour la première partie de l'amplification (15 à 30 cycles). Les produits de la première amplification sont soumis à une deuxième amplification avec une amorce spécifique d'une séquence se situant à l'intérieur de l'amplicon. Le nombre de cycles étant très important, la PCR nichée a une sensibilité élevée. La spécificité est en théorie plus élevée que la PCR qui n'utilise qu'une seule amorce (à nombre de cycles égal). En effet, la seconde amorce vérifie la spécificité des produits issus de la première amplification. Cependant, cette technique comporte un risque élevé de contamination et donc de faux positifs du fait du transfert des produits de la première amplification dans un deuxième tube. <sup>49</sup>

- Therese *et al* <sup>15</sup> ont réalisé 120 ponctions de chambre antérieure de patients présentant une uvéite granulomateuse d'étiologie indéterminée. Ils ont réalisé sur ces

prélèvements une PCR nichée et une culture sur milieu de Lowenstein Jensen. Dans deux cas, l'examen microscopique, la culture, et la PCR étaient positifs pour *M. tuberculosis*. Dans 11 cas (9,3%), seule la PCR était positive. Les 20 prélèvements témoins réalisés lors de chirurgie de la cataracte de patients asymptomatiques étaient toutes négatives.

- Gupta *et al* <sup>26</sup> ont obtenu dix PCR positives pour *M. tuberculosis* parmi 17 patients présentant une tuberculose oculaire présumée. Aucune culture n'a été réalisée sur ces prélèvements du fait de la faible quantité de liquide disponible (50 à 100 µl).
- Sarvananthan *et al* <sup>12</sup> rapportent l'étude de deux patients dont seul l'examen par PCR d'un prélèvement d'humeur aqueuse a permis de mettre en évidence *M. tuberculosis* (tous les autres examens dont la radiographie pulmonaire et l'IDR étaient négatifs). Ces patients ont évolué favorablement sous TAT.
- Dans certaines études, la sensibilité de la PCR nichée semble élevée, mais la spécificité n'est pas parfaite comme le montre l'étude de Ortega-Larrocea *et al.* <sup>29</sup> Les auteurs ont réalisé des PCR nichées sur des prélèvements d'humeur aqueuse et/ou de vitré de 22 patients présentant une TB oculaire présumée et 38 patients contrôles présentant une uvéite d'autre étiologie (dont certaines sont documentées). Parmi les cas, 77,3 % des patients ont eu une PCR positive pour *M. tuberculosis* (47,3% de PCR positives dans l'humeur aqueuse et 60% dans le vitré). Toutes les cultures bactériennes (tous germes et BK) sur ces mêmes prélèvements étaient négatives. Parmi les témoins, trois patients (7,9%) ont eu une PCR positive pour *M. tuberculosis* alors que deux d'entre eux présentaient une uvéite toxoplasmique et un présentait une vascularite auto-immune.

Ainsi, la possibilité d'un résultat faussement positif n'étant pas nulle, une PCR ou une TMA positive pour *M. tuberculosis* constitue un argument supplémentaire en faveur d'une TB oculaire présumée. Ce résultat est à intégrer dans le contexte clinique et paraclinique.

Parmi les 241 cas de TB oculaire présumée présentés dans le tableau 3, les résultats de 58 PCR sur prélèvement oculaire (humeur aqueuse ou vitré) sont donnés. Parmi ces 58 PCR, 45 étaient positives pour *M. tuberculosis*. Cependant, ces PCR ont été réalisées par seulement trois équipes différentes.

- Dans leur série de dix patients, Morimura *et al* n'ont effectué qu'une seule PCR au cours d'une vitrectomie d'un patient présentant une hémorragie intravitréenne (vascularite et néovascularisation)<sup>27</sup>.
- Ortega-Larrocea *et al* ont obtenu 17 nPCR positives sur 22 patients présentant une TB oculaire présumée.<sup>29</sup>
- Enfin, l'équipe de Gupta V. et Gupta A. (Chandigarh, Inde) a publié trois études entre 1998 et 2003. L'étude publiée dans *Retina* en 2001 n'a inclus que des patients atteints de vascularite et présentant une PCR positive pour *M. tuberculosis* (critères d'inclusion).<sup>16</sup> De plus, il est possible que cette étude ait inclus des patients précédemment cités dans leur étude de 1998 qui décrivait huit cas de vascularite.<sup>26</sup> En effet, l'article paru dans *Retina* concernait des patients examinés entre février 1997 et décembre 1999 dans le même établissement.<sup>16</sup>
- De plus, il est fort probable que les études faisant état de PCR négatives dans des cas de TB oculaire présumée n'aient pas été publiées.

Au total, la difficulté à isoler *M. tuberculosis* en culture à partir d'un prélèvement oculaire rend difficile l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des technologies basées sur la recherche des acides nucléiques (PCR ou TMA).

De plus, certaines atteintes oculaires pourraient être en rapport avec une véritable infection de l'œil par le bacille, alors que d'autres seraient liées à une réaction d'hypersensibilité retardée et aseptique à *M. tuberculosis*<sup>18, 27</sup>. Ceci expliquerait le faible rendement des prélèvements oculaires dans certaines séries.

### Anatomopathologie

L'**examen anatomopathologique** est très évocateur d'une atteinte tuberculeuse lorsqu'il met en évidence un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse. Cependant, cette lésion peut également être observée dans plusieurs pathologies : la lèpre, la syphilis, la maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*), et les mycobactérioses atypiques.<sup>50</sup> La sarcoïdose peut être responsable de granulome épithélioïde et géantocellulaire, mais classiquement sans nécrose.<sup>50</sup> Cet examen participe donc également au faisceau d'argument sans permettre un diagnostic de certitude.

### **Importance de la précocité du diagnostic**

Certains patients présentent des séquelles suite à l'inflammation oculaire. Celles-ci peuvent limiter la récupération fonctionnelle, notamment en cas de séquelles rétiniennes (#12). D'autres séquelles comme l'apparition d'une cataracte peuvent être prises en charge chirurgicalement.

Le diagnostic de certitude de TB oculaire est très rarement obtenu et concerne des atteintes déjà très évoluées (tableau 4). Il est donc important de pouvoir porter le diagnostic de TB oculaire présumée précocement afin de discuter de l'instauration du TAT dans les plus brefs délais.

Dans notre série, la médiane d'évolution de l'inflammation oculaire avant instauration du TAT était de 36 mois (0 mois-12 ans). Cimino *et al*<sup>40</sup> (en Italie) retrouvent un délai diagnostique de 5,7 +/- 4 ans.

## **Le traitement de la tuberculose oculaire présumée**

### Indications

- En cas de TB oculaire présumée associée à une TB extraoculaire prouvée par l'identification en culture de *M. tuberculosis*, l'indication d'instaurer un TAT est formelle.
  - En cas de TB oculaire présumée, l'indication à mettre en place un TAT dépend de la probabilité de TB oculaire, de son activité, et de la présence ou non de séquelles.
- L'annexe 2 a pour objectif d'aider à la décision d'instaurer un TAT devant une panuvéite d'origine tuberculeuse présumée, après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

### Schémas thérapeutiques

- Le traitement contre la tuberculose oculaire doit être dirigé à la fois contre l'agent infectieux et la réaction inflammatoire.
- Les protocoles d'**antibiothérapie antituberculeuse** ne sont pas établis pour la TB oculaire.<sup>51</sup>

Nous proposons de suivre les recommandations données pour le traitement de la TB pulmonaire.

L'OMS recommande une quadrithérapie de deux mois (INH, RIF, PZA, ETB), suivie d'une bithérapie de quatre mois (INH, RIF) pour les patients présentant une TB pulmonaire.<sup>52</sup>

Dans notre étude, onze patients ont eu une trithérapie de deux à trois mois (INH, RIF, PZA) suivie d'une bithérapie de quatre à sept mois (INH, RIF), et deux patients ont eu

une quadrithérapie de deux mois (INH, RIF, PZA, ETB) suivie d'une bithérapie de six mois. Les durées de traitement ont parfois été supérieures au schéma initialement prévu du fait d'un retard de consultation, le patient n'ayant pas arrêté le traitement à la date prévue.

Dans sa revue de la littérature (82 patients atteints de TB oculaire présumée ou prouvée traités par TAT entre 1995 et 2005), Mehta retrouve seulement 54,5% de patients ayant eu le TAT recommandé par l'OMS.<sup>51</sup>

- Dans certains cas d'inflammation oculaire particulièrement marquée (hyalite  $\geq 2+$ , œdème maculaire, vascularite et/ou papillite) un traitement par **corticoïdes** généraux<sup>27</sup> (ou en injection périoculaire) peut être associé.<sup>18</sup> Dans ce cas, outre le traitement de la TB oculaire présumée, le TAT permet l'instauration de la corticothérapie sans risquer une réactivation tuberculeuse. Celle-ci peut en effet s'avérer délétère sur le plan oculaire et/ou vital chez ces patients présentant une probabilité non négligeable de tuberculose.<sup>12</sup>

La corticothérapie générale est débutée environ trois semaines après l'instauration du TAT, à une dose de 1mg/kg/jour, suivie d'une décroissance progressive sur trois à six mois en fonction de l'intensité de l'inflammation. Ainsi, si la réponse au TAT est favorable durant les trois premières semaines, l'introduction de la corticothérapie n'est pas systématique.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une corticothérapie générale associée au TAT (#9), et deux patients ont bénéficié d'une injection périoculaire de corticoïdes (#6,10) afin de maîtriser la réaction inflammatoire.

- En cas de maladie de Eales ou de vascularite rétinienne ischémiante, une **photocoagulation** des territoires ischémiques périphériques est réalisée au laser argon.

Plusieurs équipes proposent également ce traitement dans de tels cas, plus ou moins associé à une vitrectomie en cas d'hémorragie intra-vitréenne.<sup>16, 28</sup>

### Efficacité

- L'efficacité du traitement se juge sur le nombre de rémissions (arrêt du processus inflammatoire sur une période de trois mois minimum sans traitement) et d'améliorations (diminution de deux paliers ou plus de niveau d'inflammation ou arrêt du processus inflammatoire en cours de traitement ou moins de trois mois après son arrêt).  
Il est également important de juger du nombre de récurrence(s) au cours du suivi ultérieur.
- Dans notre série, tous les patients présentant une **présomption forte** de TB oculaire (# 1, 4, 7, 13) ont bien répondu (rémissions) au TAT seul, à la fois sur le plan oculaire et général. Ils n'ont présenté aucune récurrence pendant la durée du suivi (15-53 mois) (tableau 2).  
Il faut souligner l'efficacité du TAT pour le patient 2 qui présentait une panuvéite bilatérale depuis 12 ans, corticodépendante à 20 mg/jour. L'instauration du TAT a permis un sevrage de la corticothérapie ainsi qu'une rémission avec absence de récurrence pendant quatre ans, le patient étant alors décédé d'une cause brutale.
- Parmi les patients présentant une **probabilité intermédiaire** de TB oculaire, un patient (#12), a bien évolué sous TAT seul (rémission), un patient (#9) s'est amélioré avec le TAT associé à une corticothérapie générale, et un patient (#8) est resté stable suite au TAT et à la photocoagulation rétinienne des zones ischémiques.
- Les patients ayant une **probabilité faible** de TB oculaire ont répondu diversement au traitement : deux patients (#2, 3) sont en rémission, un patient (#10) est amélioré, un patient (#11) est stable, et un patient (#5) présente des récurrences.



- Ainsi, le TAT +/- associé à la corticothérapie périoculaire (deux cas) ou générale (un cas) a permis un contrôle de l'inflammation oculaire pour 11 patients sur les 12 ayant reçu l'intégralité du TAT, soit plus de 91%.
- Notre résultat est concordant avec la littérature. Sur les 241 cas de TB oculaire présumée rapportés dans le tableau 3, le traitement et l'évolution clinique sont renseignés pour 107 patients. Parmi ces 107 patients, plus de 94% des cas ont eu une bonne évolution (57 % de rémissions, 37% d'amélioration, 0,9% stable). Près de 2,8% ont présenté des récurrences, 1,8% ont mal évolué (énucléations).

#### Spécificité du traitement antituberculeux d'épreuve

Abrams *et al* ont suggéré la réalisation d'un test à l'isoniazide dans les cas de tuberculose oculaire présumée afin de confirmer le diagnostic.<sup>53</sup> Ce type de test thérapeutique est discutable car il peut s'avérer inefficace du fait d'une résistance primaire à l'isoniazide, et peut à contrario favoriser l'apparition d'une résistance secondaire dans ce cas de monothérapie.

De même, d'autres auteurs incluent dans les critères de la TB oculaire présumée la réponse au TAT (cf. tableau 5).

Etant donné le large spectre de la quadrithérapie antituberculeuse, il est licite de se demander si l'efficacité de celle-ci ne pourrait pas être due à son action sur un autre germe, intra ou extracellulaire, qui serait responsable de l'inflammation oculaire.

Ainsi, hormis *M. tuberculosis*, la **rifampicine** est active sur de nombreux germes, notamment *Streptococcus pneumoniae*, Streptocoques viridans, *Staphylococcus aureus* méti-S, *Staphylococcus méti-R*, *Staphylococcus* à coagulase négative, *Propionibacterium*

*acnes*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *brucella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnettii*, *M. kansasii*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*. Cet antibiotique a une action plus limitée sur les entérocoques (sensibilité intermédiaire).<sup>54</sup>

Le **pyrazinamide** est actif sur *M. tuberculosis* et *M. africanum*, tout comme l'**isoniazide** qui est également actif sur *M. bovis*, *M. bovis BCG*, et un peu moins sur *M. kansasii*.<sup>54</sup>

L'**éthambutol** agit électivement sur les mycobactéries typiques humaines et bovines (bacilles de la tuberculose) et atypiques.<sup>54</sup>

Hormis la brucellose et *Coxiella burnettii*, les atteintes oculaires pouvant être causées par ces différents germes ne sont pas responsables du même tableau clinique ophtalmologique et/ou se rencontrent dans un contexte différent de la TB oculaire (tableau 6).

**Tableau 6** : atteintes oculaires provoqués par les germes sensibles aux antituberculeux

Germes	Atteinte oculaire
Staphylocoques	Conjonctivite, blépharite, abcès cornéen, cellulite orbitaire, endophtalmie aiguë post chirurgicale <sup>55</sup>
Streptocoques	Conjonctivite, endophtalmie aiguë post chirurgicale <sup>55</sup>
<i>P. acnes</i>	Endophtalmie chronique post chirurgicale <sup>55</sup>
<i>Costridium perfringens</i>	Endophtamie post traumatique, rarement post chirurgicale <sup>56</sup>
Brucella	uvéite granulomateuse ou non, hyalite, panuvéite, endophtalmie, CMF, vascularite rétinienne, OMC, sclérite, atteinte cornéenne, papillite <sup>57</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	conjonctivite aiguë, kératite stromale, iridocyclite aiguë <sup>58</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	trachome, conjonctivite folliculaire aiguë mucopurulente ou chronique, uvéite antérieure dans le syndrome de Feissinger-Leroy-Reiter <sup>59</sup>
<i>Chlamydia psittaci</i>	Rare conjonctivite folliculaire <sup>59</sup>
<i>Coxiella burnettii</i>	UA non granulomateuse modérée, atteintes rétiniennes (nodules cotonneux, hémorragies, vascularite...) ou du nerf optique. <sup>60</sup>
Entérocoques	Endophtalmie post chirurgicale <sup>61, 62</sup>

La brucellose oculaire est un des diagnostics différentiels de la TB oculaire, pouvant s'exprimer de façon variable (tableau 6). Cependant l'infection par la brucellose (*Brucella spp*) survient dans un contexte particulier puisque le réservoir est essentiellement représenté par les bovins et les ovins. Les patients à haut risque sont les vétérinaires, les personnes travaillant dans les abattoirs, les bergers et les personnes consommant du lait non pasteurisé. Le diagnostic est confirmé par l'isolation et la culture, le diagnostic étant évoqué par un taux élevé d'anticorps anti-*Brucella*.<sup>57</sup>

*Coxiella burnettii* est l'agent étiologique de la fièvre Q. L'infection se fait essentiellement par contact avec des animaux infectés (bovins, ovins, chèvres...) par voie aéroportée, par piqûre de tique ou par l'ingestion de lait contaminé.<sup>63</sup> *C. burnettii* est rarement responsable d'atteintes oculaires qui sont diverses (tableau 6).<sup>60</sup>

*M. kansasii* atteint essentiellement les patients immunodéprimés (hémopathies, séropositifs pour le VIH...)

Certaines mycobactéries atypiques peuvent être très rarement responsables d'atteintes cornéennes (*M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. flavescens*) ou d'endophtalmies (*M. chelonae*, *M. avium*).<sup>64</sup>

De plus, il faut souligner l'activité anti-inflammatoire de la rifampicine qui peut également jouer un rôle dans le contrôle de l'inflammation oculaire. En effet, cet antibiotique est capable de se lier au récepteur des glucocorticoïdes et d'exercer ainsi une activité immunosuppressive concomitante.<sup>65, 66</sup>

## Tolérance

Le TAT a été bien toléré dans notre série. Un patient sur treize a présenté une manifestation majeure (cytolyse hépatique) qui s'est normalisée suite à l'arrêt du traitement, et deux patients ont présenté des effets secondaires mineurs. Ces effets indésirables sont cohérents avec ceux décrits dans la littérature (tableau 6).<sup>67</sup>

**Tableau 6** : principaux effets indésirables des traitements antituberculeux

Antituberculeux	Effets indésirables principaux
Rifampicine	Hépatotoxicité faible en monothérapie 30% augmentation transaminases avec INH 5 à 8% hépatite clinique en association avec INH 0,5 à 5% réactions allergiques (éruption cutanée, fièvre)
Isoniazide	Hépatotoxicité 30% élévation transaminases avec RIF 10% élévation transaminases en monothérapie 5 à 8% hépatite clinique en association avec RIF 1% hépatite cytolitique en monothérapie 2% neuropathie périphérique, 1% syndrome lupique
Pyrazinamide	1 à 5% hépatotoxicité, dose dépendante Hépatite fulminante rare Hyperuricémie
Ethambutol	Névrite optique rétrobulbaire (0,5 à 2%)

Ainsi, il est important de réaliser une surveillance régulière des patients sous TAT afin de pouvoir suspendre le traitement en cas de nécessité (bilan hépatique et examen ophtalmologique notamment).

THESE SOUTENUE PAR : Sabine KOUPRIANOFF

TITRE : Prise en charge thérapeutique de la tuberculose oculaire présumée.

### CONCLUSION :

Nous assistons actuellement à un regain d'intérêt pour la tuberculose. Ceci est dû à l'importance de l'endémie tuberculeuse dans les pays en voie de développement, les flux migratoires en provenance de ces pays, la prédisposition des patients séropositifs pour le VIH à contracter cette maladie, et l'apparition de résistances aux traitements anti-tuberculeux.

La tuberculose oculaire est rare et de présentation clinique variable. La mise en évidence de *M. tuberculosis* à partir de prélèvements oculaires est difficile.

Lorsque ces derniers sont négatifs, il n'existe pas de critère permettant de porter le diagnostic certain de tuberculose oculaire, et celui-ci est alors le plus souvent présumé devant un faisceau d'arguments comportant essentiellement les caractéristiques cliniques de l'atteinte ophtalmologique, l>IDR à la tuberculine et l'imagerie thoracique. La preuve bactériologique d'une tuberculose extra-oculaire peut confirmer cette présomption.

Les nouvelles techniques diagnostiques telle que la TMA ou la PCR du complexe *M. tuberculosis* et le test Elispot semblent prometteuses et doivent être standardisées et évaluées.

La tuberculose oculaire est traitée par une association d'antibiotiques pendant une période minimale de six mois. Ce traitement peut constituer un traitement d'épreuve et conforter le

diagnostic à posteriori. Dans notre série il a permis de contrôler l'inflammation dans 91% des cas. Cependant il n'est pas dénué d'effets secondaires potentiels et il faut en évaluer le rapport bénéfice / risque.

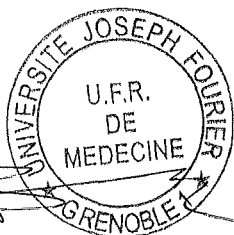
Dans certains types d'atteintes oculaires (œdème maculaire cystoïde, vacularite ou inflammation sévère), ou en cas de stabilité voire d'aggravation de l'inflammation sous traitement anti-tuberculeux, un traitement par corticostéroïdes est associé sans qu'il n'y ait de risque de réactivation de la maladie tant au niveau local que général.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18.9.07

LE DOYEN

Pr B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

Pr J.P ROMANET

## ANNEXE 1 : Figures

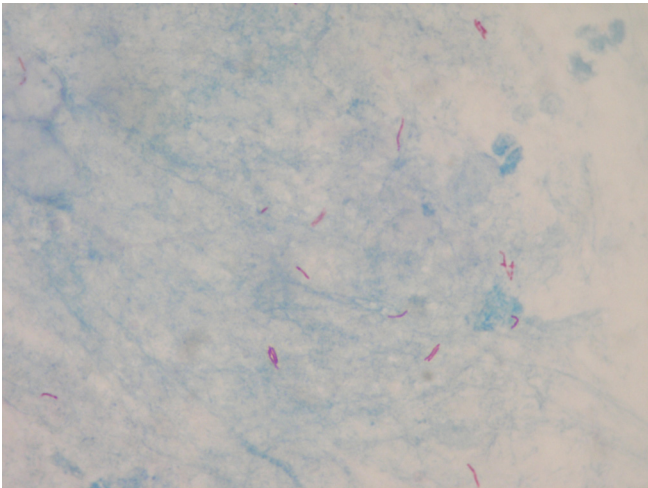


FIG. 1: Bacilles acido-alcoolo résistants, coloration de Ziehl-Neelsen, microscopie optique à immersion X 1000. (Collection Pr M. Maurin, Service de bactériologie, CHU de Grenoble)

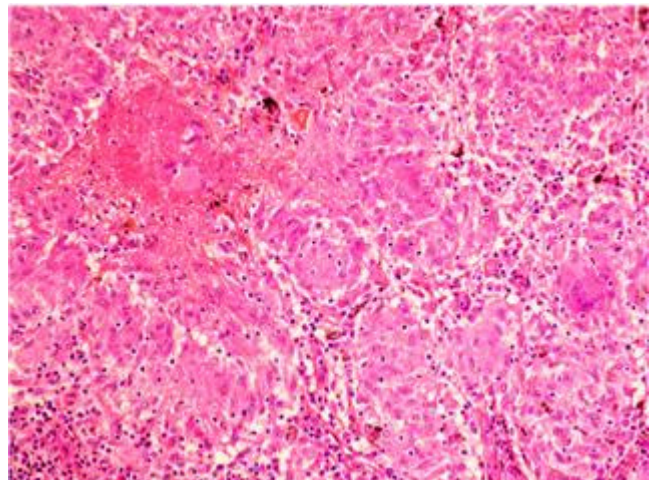


FIG. 2: Granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse, coloration HES, microscopie optique X 200. (Collection Dr C. Salon, Service d'anatomopathologie, CHU de Grenoble)

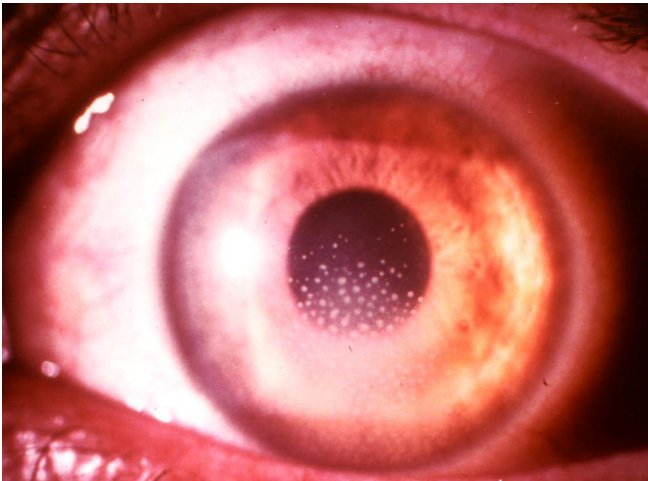


FIG. 3 : Précipités rétrodescemetiques granulomateux. (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)



FIG. 4 : Nodules iriens de Koepple → (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)



FIG. 5 : Synéchies iridocristalliniennes (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

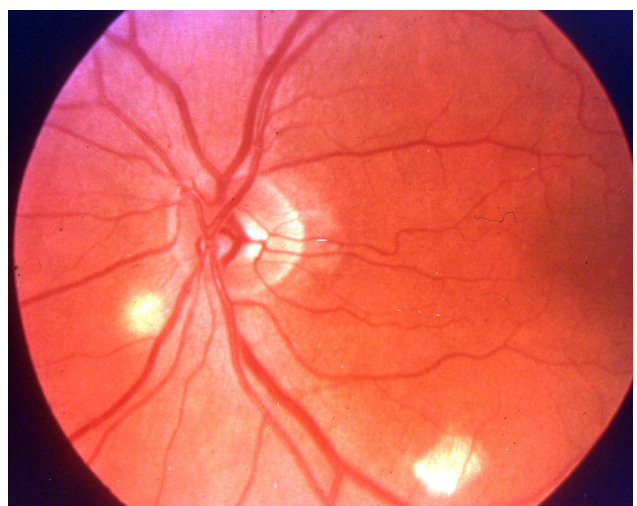


FIG. 6 : Tubercules de Bouchut, rétinographie. (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)



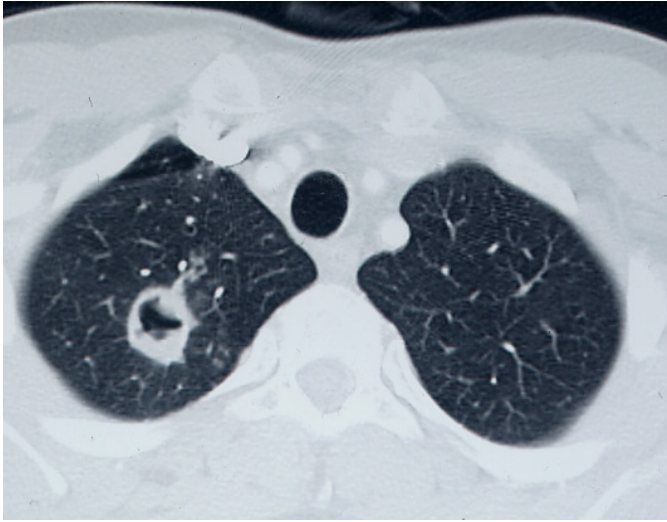


FIG. 7 : Caverne pulmonaire, tomodensitométrie thoracique.

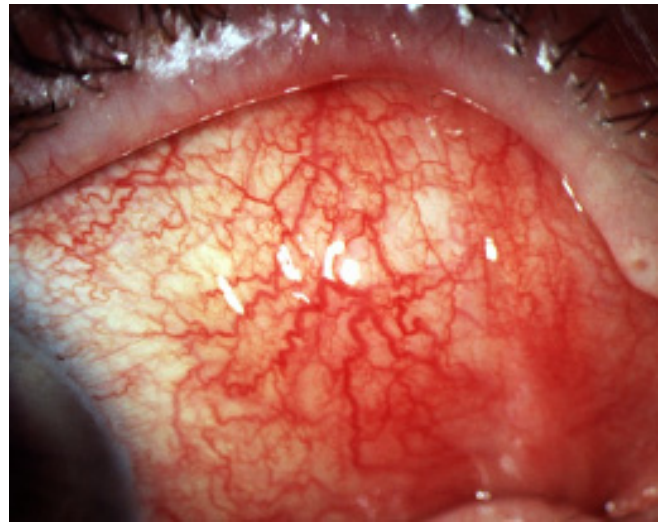


FIG. 8 : Episclérite. (Collection Pr J.P. Romanet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

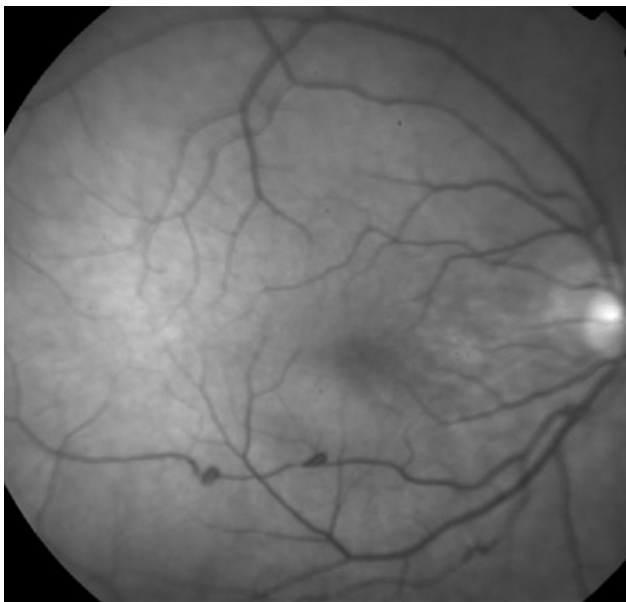


FIG. 9 : Vascularite veineuse, cliché anérythre. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

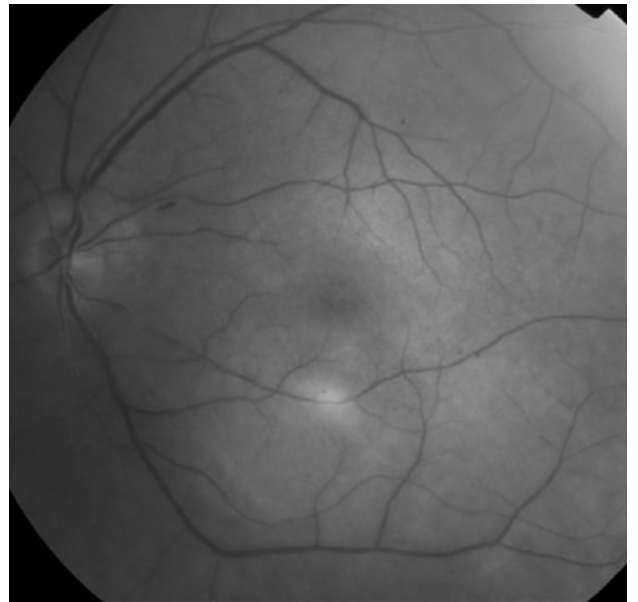


FIG. 10 : Vascularite artérielle, cliché anérythre. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)



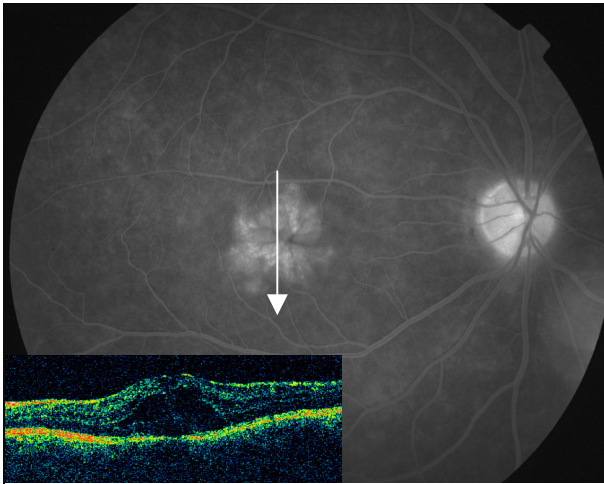


FIG. 11 : Œdème maculaire cystoïde, œil droit. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif, et coupe OCT maculaire. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

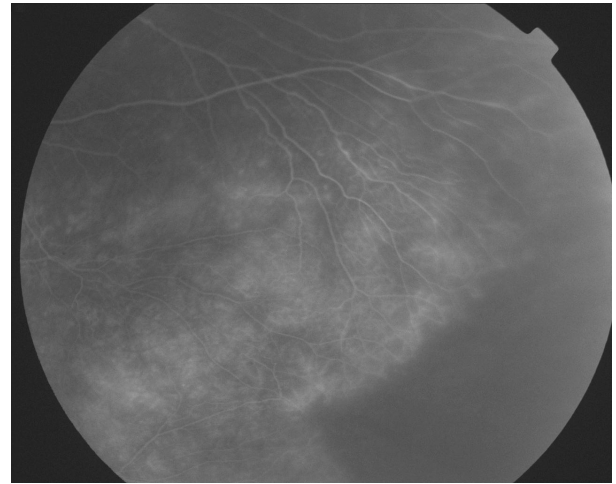


FIG. 12 : Vascularite veineuse ischémiante périphérique, œil droit. Angiographie à la fluorescéine. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

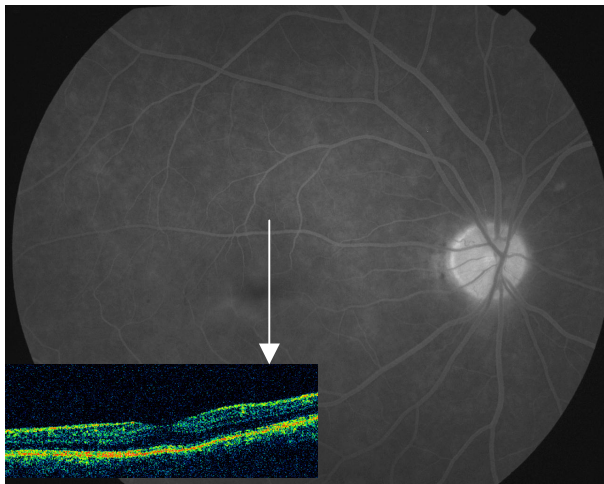


FIG. 13 : Absence d'œdème maculaire cystoïde, œil droit. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif, et coupe OCT maculaire. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

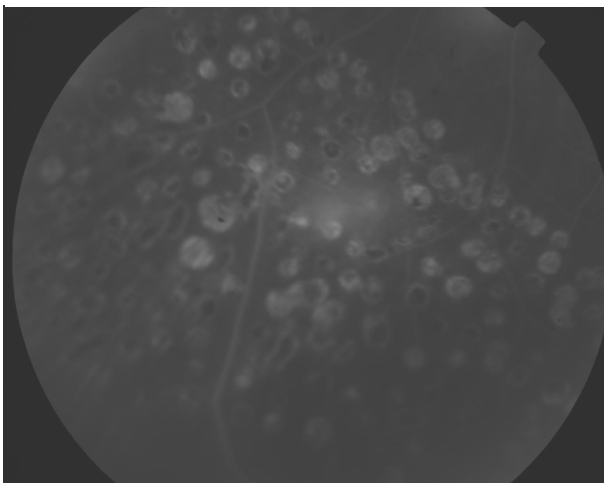


FIG. 14 : Néovascularisation périphérique. Angiographie à la fluorescéine, temps tardif. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

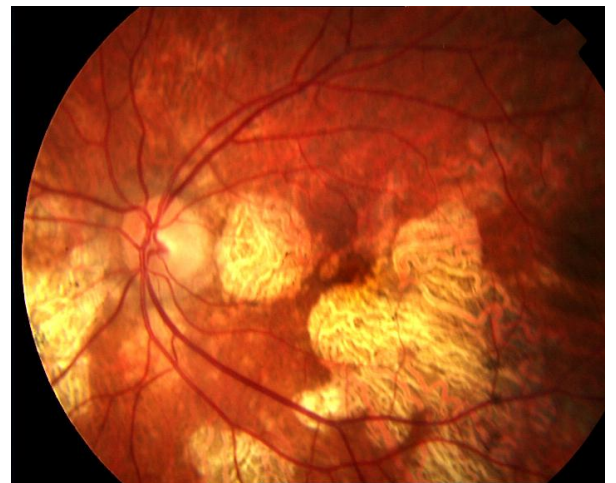
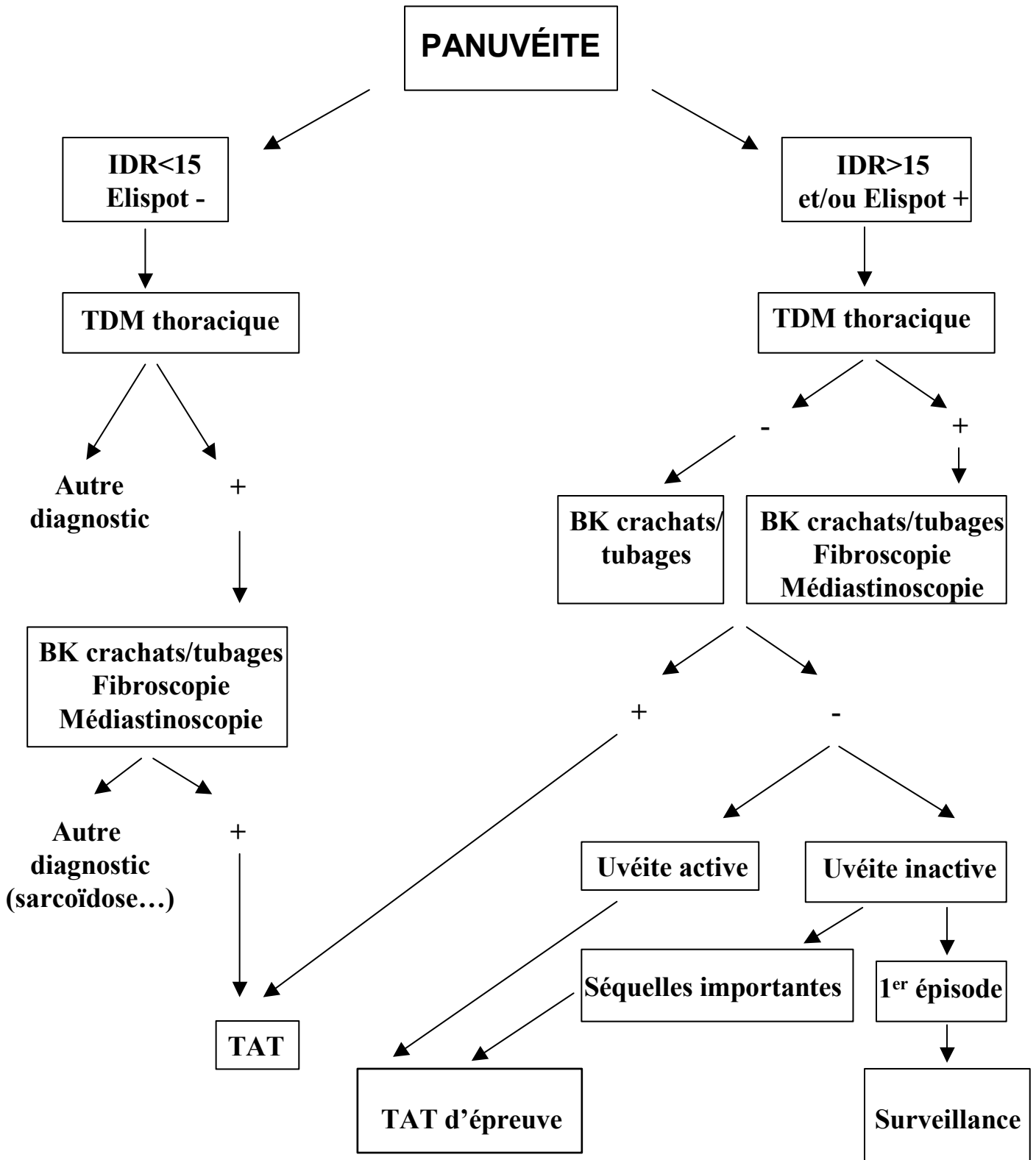


FIG. 15 : pseudochoroïdite serpigineuse, rétinothotographie de l'œil gauche. (Collection Pr C. Chiquet, service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble)

# ARBRE DÉCISIONNEL: INSTAURER UN TAT DEVANT UNE PANUVÉITE





## SERMENT D'HIPPOCRATE

Qui diasmemorem laudes, repetámque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.  
 Democriti auditor. Phœbea, ô, Coë propago,  
 Certius an quis te tradidit artis opes?

*En présence des Maîtres de cette Faculté, 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.*

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

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

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

*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.*