



HAL
open science

Utilisation de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'uvéïte sarcoïdосique et idiopathique

Sarah Plavonil

► **To cite this version:**

Sarah Plavonil. Utilisation de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'uvéïte sarcoïdосique et idiopathique. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04756397

HAL Id: dumas-04756397

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04756397v1>

Submitted on 28 Oct 2024

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.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES
FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTARAUD

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
DES DE MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

**Utilisation de l'hydroxychloroquine dans le traitement de
l'uvéite sarcoïdique et idiopathique**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine des Antilles

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 24 octobre 2023

Par

Sarah PLAVONIL

Sous la direction de M. Pascal SÈVE, Professeur en médecine

Membres du jury :

M. Christophe DELIGNY	Professeur en médecine	Président du Jury
M. Harold MERLE	Professeur en médecine	
Mme Florence MOINET	Docteur en médecine	

Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY
Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Antoine ADENIS _____	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50
Véronique BACCINI _____	Hématologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pascal BLANCHET _____	Chirurgie Urologique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
Sébastien BREUREC _____	Bactériologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
Laurent BRUREAU _____	Urologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André CABIE _____	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE _____	Neurologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE _____	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
Nadège CORDEL _____	Dermatologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pierre COUPPIE _____	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

CHERET Antoine _____	Thérapeutique-Médecine de la douleur CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Michel DE BANDT _____	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Bertrand De TOFFOL _____	Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50
Magalie DEMAR - PIERRE _____	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Christophe DELIGNY _____	Médecine Interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
Felix DJOSSOU _____	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ _____	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Suzy DUFLO _____	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16
Narcisse ELENGA _____	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Loïc EPELBOIN _____	Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Karim FARID _____	Médecine Nucléaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
Jocelyn INAMO _____	Cardiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Hatem KALLEL _____	Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Annie LANNUZEL _____	Neurologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
Harold MERLE _____	Ophtalmologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Mathieu NACHER _____	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Rémi NEVIERE _____	Physiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Olivier PARANT _____	Gynécologie-Obstétrique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Stéphanie PUGET _____	Neurochirurgie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Chantal RAHERISON-SEMJEN _____	Pneumologie, Addictologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Dabor RESIERE _____	Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER _____	Maladies infectieuses et tropicales CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
François ROQUES _____	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE _____	Chirurgie Digestive CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Maturin TABUE TEGUO _____	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André-Pierre UZEL _____	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Magaly ZAPPA _____	Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
------------------------------	---

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

Stéphane AMADEO _____	Psychiatrie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL _____	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Papa Ngalgou GUEYE _____	Médecine d'Urgence CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Hossein MEHDAOUI _____	Médecine intensive-réanimation CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Stéphane PLAWEKI _____	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Patrick PORTECOP _____	Médecine d'urgence CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Marc PUJO _____	Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Cindy BERAL _____	Ophthalmologie CHU de Guadeloupe Tél. : 0590 89 10 10
Romain BLAIZOT _____	Dermatologie-Vénérologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Moana GELU-SIMEON _____	Gastroentérologie hépatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET _____	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

	CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH <hr/>	Nutrition CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00
Amélie ROLLE <hr/>	Anesthésie Réanimation CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Emmanuelle SYLVESTRE <hr/>	Biostatistique, Informatique médicale et Technologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE <hr/>	Endocrinologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03

Maître de Conférences

Yoann GARNIER <hr/>	Biologie Moléculaire et Cellulaire INSERM
-------------------------------	---

Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers

Maïder FIRPION-COPPRY <hr/>	Hygiène hospitalière CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
---------------------------------------	--

Professeur des Universités de Médecine Générale

Jeannie HELENE-PELAGE <hr/>	Médecine Générale CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
---------------------------------------	---

Professeur Associé de Médecine Générale

Franciane GANE-TROPLENT <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37
---	---

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale

Philippe CARRERE <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
----------------------------------	---

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Wal <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
--	---

Franck MASSE <hr/>	Médecine générale Cabinet libéral
------------------------------	---

Professeur émérite

Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique <hr/>
----------------------	---

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	8
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES.....	12
RÉSUMÉ	13
ABSTRACT	14
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET ACRONYMES.....	15
1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	18
1.1 Classification et épidémiologie des uvéites	18
1.2 Grands cadres étiologiques	18
1.3 Spécificité de la sarcoïdose	21
1.4 Spécificité de l'uvéite idiopathique	21
1.5 L'uvéite : un problème de santé publique ?.....	23
1.6 État actuel des connaissances thérapeutiques	24
1.6.1 Traitements utilisés dans l'uvéite associée à la sarcoïdose	24
1.6.2 Traitements utilisés dans l'uvéite idiopathique	25
1.6.3 Place de la chirurgie	26
1.6.4 Limites des traitements.....	26
1.7 Une place pour l'hydroxychloroquine ?	26
2 ORIGINAL ARTICLE.....	29
2.1 Contributions des auteurs du travail.....	29
2.2 Statut de l'article	29
2.3 Original article	29
3 DISCUSSION	54
4 CONCLUSION	58
5 ANNEXES.....	59
6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	66
7 SERMENT D'HIPPOCRATE	68
8 IMPRIMATUR.....	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales étiologies des uvéites	19
Tableau 2. Bilan étiologique adapté de l'étude ULISSE et du PNDS.....	20
Tableau 3. Critères révisés de l'International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) pour le diagnostic de la sarcoïdose oculaire (adapté)	22

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Signes ophtalmiques suggestifs de sarcoïdose au fond d'œil	23
--	----

RÉSUMÉ

Introduction : Les uvéites sont un problème de santé publique majeur, responsable de 10 à 15% des cas de cécité légale (définie par une acuité visuelle < 20/400 pour le meilleur œil selon l'Organisation Mondiale de la Santé) toutes causes confondues aux États-Unis. Malgré un éventail thérapeutique large pour traiter les uvéites chroniques non infectieuses, les échecs et les effets secondaires liés aux traitements demeurent fréquents. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans l'uvéite associée à la sarcoïdose (SAU) et l'uvéite idiopathique (IU).

Patients et méthode : Étude rétrospective monocentrique incluant 42 patients atteints de SAU et 15 patients atteints d'IU traités par HCQ pendant au moins six mois entre mars 2003 et décembre 2022 à l'hôpital de la Croix-Rousse. Le critère de jugement principal était le nombre de succès de l'HCQ à 6 et 12 mois, et lors de la dernière visite, et était définie par un contrôle de l'inflammation oculaire, pas plus de 5mg/j de prednisone and au maximum 2 gouttes/j de dexaméthasone phosphate 0.1%, et pas d'arrêt du traitement pour intolérance.

Résultats : La durée médiane jusqu'à la dernière visite était de 19.5 [11; 44.8] mois chez les patients avec SAU et 18 [13; 38] mois chez les patients avec IU. À la dernière visite, 55% des sujets avec SAU (dont 71% avec SAU antérieure et 100% avec SAU intermédiaire), et 40% dans le groupe IU (dont 40% avec IU antérieure) étaient considérés en succès ; 24% des patients atteints de SAU et 47% des patients atteints d'IU avaient rechuté. Le rapport des taux d'incidence de poussée était de 0,73 ($p = 0,143$) chez les patients SAU et de 0,26 ($p < 0,001$) chez les patients IU. À la dernière visite, la dose médiane de prednisone est passée de 10 [IQR, 8,0 ; 27,5] à 4 [IQR, 2,5 ; 5,75] mg/j dans le groupe SAU et de 15,5 [IQR, 12,5 ; 19,5] à 3,0 [IQR, 3,0 ; 5,0] mg/j dans le groupe IU ; cette réduction était significative dans le groupe SAU ($p=0,002$). L'acuité visuelle était stable dans les deux groupes. Deux patients (5%) ont développé une rétinopathie induite par les antipaludiques dans le groupe SAU. À la fin de l'étude, 62% des patients atteints de SAU et 47% des patients atteints d'IU étaient sous HCQ.

Conclusion : Cette étude suggère le potentiel de l'HCQ à contrôler l'inflammation oculaire dans les SAU antérieures et intermédiaires et les IU antérieures. L'HCQ est associé à une préservation de l'acuité visuelle, une réduction significative la dose médiane de prednisone pour les SAU, et du taux de poussée dans l'IU. Son profil de tolérance en termes de toxicité rétinienne semble favorable.

Mots-clés : uvéite idiopathique ; sarcoïdose ; hydroxychloroquine

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) in sarcoidosis-associated uveitis (SAU) and idiopathic uveitis (IU).

Methods: Monocentric retrospective study including 42 patients with SAU and 15 patients with IU treated with HCQ for at least 6 months between March 2003 and December 2022. The main objective was to determine the success rate of the HCQ at 6 and 12 months, and at the last visit, and was defined as having control of inflammation, no more than 5 mg prednisone daily and less than or equal to 2 drops of dexamethasone phosphate 0.1%, and no treatment failure due to safety.

Results: The median duration to the last visit was 19.5 [11; 44.8] months in SAU patients and 18 [13; 38] months in IU patients. At the last visit, 55% patients with SAU (including 71% anterior SAU and 100% intermediate SAU) and 40% patients with IU (including 40% anterior IU) were successfully treated with HCQ ; the median prednisone dose decreased from 10 [IQR, 8.0; 27.5] to 4 [IQR, 2.5; 5.75] mg/d and from 15.5 [IQR, 12.5; 19.5] to 3.0 [IQR, 3.0; 5.0] mg/d in SAU and IU patients, respectively. This reduction in median prednisone dose was significant in patients with SAU ($p=0.002$). The incidence rate ratio of flare was 0.73 ($p=0.143$) in SAU patients and 0.26 ($p < 0.001$) in IU patients.

Conclusion: HCQ could be an interesting therapeutic option in certain types of SAU and IU. Additionally, HCQ decreased the incidence of flare-ups and the need for oral prednisone in these patients.

Keywords: sarcoid uveitis; hydroxychloroquine; idiopathic uveitis

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET ACRONYMES

AMM	Autorisation de mise sur le marché
APS	Antipaludéens de synthèse
ARN	Acide ribonucléique
AZA	Azathioprine
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CRP	C-reactive protein
CTLA 4	Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4
CXCL	Chemokine (C-X-C motif) ligand
EBV	Epstein Barr virus
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EPP	Electrophorèse des protéines plasmatiques
FDG	Fluorodeoxyglucose
HAS	Haute Autorité de Santé
HCQ	Hydroxychloroquine
HLA	Human leukocyte antigen
HTLV1	Virus T lymphotrope humain 1
HSV	Herpes simplex virus
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule

IDR	Intradermoréaction
IFN	Interféron
IGRA	Interferon- γ release assay
IL	Interleukine
IRBP	Interphotoreceptor retinoid binding protein
IRM	Imagerie par resonance magnétique
IU	Idiopathic uveitis (uvéite idiopathique en français)
IWOS	International Workshop on Ocular Sarcoidosis
JAK	Janus Kinase
LCR	Liquide céphalorachidien
LogMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution
MEK	Mitogen-activated extracellular protein kinase
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMF	Mycophenolate mofetil
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MTX	Méthotrexate
NFS	Numération formule sanguine
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders
OCT	Optical Coherence Tomography
PCA	Ponction de chambre antérieure
PCR	Polymerase Chain reaction
PD-(L) 1	Programmed cell death (ligand) 1
PNDS	Protocole Nationaux de Diagnostic et de Soins
PU	Panuvéite
SAU	Sarcoid associated uveitis (uvéite associée à la sarcoïdose)

SFO	Société Française d’Ophtalmologie
SNFMI	Société Nationale Française de Médecine Interne
SPA	Spondylarthrite ankylosante
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
TINU	Néphrite tubulo-interstitielle et uvéite
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
UA	Uvéite antérieure
UI	Uvéite intermédiaire
UP	Uvéite postérieure
VEGF	Vascular Epithelial Growth Factor
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
VS	Vitesse de sédimentation
VZV	Varicella-zooster virus

1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Classification et épidémiologie des uvéites

Le terme d'uvéite désigne une inflammation pouvant toucher : l'iris, le corps ciliaire, le vitré, la rétine, et la choroïde (**Annexe 1**). Selon la classification anatomique internationale la plus récente de la Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) de 2005 [1], il existe quatre types d'uvéites :

- **L'uvéite antérieure** (UA) qui intègre l'iritis, l'iridocyclite ou la cyclite antérieure.
- **L'uvéite intermédiaire** (UI) qui inclut la pars planite, la hyalite ou la cyclite postérieure.
- **L'uvéite postérieure** (UP) qui comporte la choroïdite, la rétinite, la chorioretinite, et la neurorétinite.
- **La panuvéite** (PU) qui associe les trois précédentes.

Elle est soit **aiguë** (*durée de moins de trois mois*), **chronique** (*durée de plus de trois mois avec rechute dans les trois mois après arrêt du traitement*) ou **récurrente** (*épisode répété séparé par des périodes d'inactivité d'au moins trois mois sans traitement*) [1]. Elle peut apparaître à tout âge. Selon les séries, l'incidence est estimée entre 17 à 52 cas /100 000 habitants et la prévalence entre 38 à 714 cas /100 000 habitants [2]. L'uvéite antérieure est l'atteinte anatomique la plus fréquente et est retrouvée dans 60-81% cas [2]. L'épidémiologie causale est fortement influencée par les facteurs génétiques et environnementaux, le mode de sélection des patients, les critères de définition des maladies, et les moyens d'investigation [2].

1.2 Grands cadres étiologiques

Les principales étiologies peuvent être classées en cinq cadres en excluant les pseudo-uvéites (**Tableau 1 et Annexe 2**). En France, 70% des étiologies rencontrées en centre tertiaire sont représentées entre la sarcoïdose, les uvéites associés à l'allèle HLA-B27, les spondylarthrites, la tuberculose oculaire, et les uvéites associés au virus du groupe Herpès. Les pseudo-uvéites regroupent essentiellement le lymphome oculocérébral, le mélanome, le rétinoblastome, les leucémies et métastases, les traumatismes, les corps étrangers intra-oculaires, et l'endophtalmie.

L'étude ULISSE a proposé une stratégie diagnostique standardisée (**Annexe 3**) basée sur les caractéristiques anatomocliniques de l'uvéite. Cela a permis de poser un diagnostic dans 50,4% des cas. Le **Tableau 2** présente cette stratégie, adaptée aux recommandations des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) utilisés en France [3]. Ce bilan pourra être complété par des examens de 2^e intention (**Annexe 3**) en fonction de la présomption clinique pour une cause spécifique.

Tableau 1. Principales étiologies des uvéites

Uvéites infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Bactériennes</i> : syphilis, tuberculose, maladie de Lyme, bartonellose, brucellose, leptospirose, rickettsiose, maladie de Whipple, post-streptococcique -<i>Parasitaires</i> : toxoplasmose, toxocarose, onchocercose, cysticerose -<i>Fongiques</i> : candidose, histoplasmosse, pneumocystose, cryptococcose, aspergillose -<i>Virales</i> : HSV, VZV, CMV, EBV, HTLV1, Chikungunya, West Nile virus, Dengue
Uvéites d'origine inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> -Uvéites associées à l'HLA B27 (psoriasis, MICI, SPA, arthrite réactionnelle) -Sarcoïdose -Maladie de Behçet -Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada -Sclérose en plaques et maladie associée aux anti-MOG, et anti NMOSD -Arthrite juvénile idiopathique -TINU syndrome -Maladie coeliaque -Lupus, vascularites systémiques (maladie de Kawasaki, périartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite, artérite géiganto-cellulaire) -Syndrome de Blau, cryopyrinopathies -Déficit immunitaire commun variable
Uvéite d'entités ophtalmologiques	<ul style="list-style-type: none"> -Choriorétinopathie de Birdshot -Choroïdite multifocale -Cyclite hétérochromique de Fuchs -Syndrome des taches blanches -Syndrome de Possner-Schlossman -Ophtalmie sympathique -Pars planite -Uvéite phaco-antigénique
Uvéites médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> -Rifabutine -Biphosphonates -Inhibiteurs de BRAF et inhibiteurs de MEK, inhibiteurs de CTLA4 et de PD-1/PD-L1. -Certains collyres (analogues de prostaglandines, brimonidine topique) -BCG thérapie -IFN-α ou -β, Anti-TNF α
Uvéite idiopathique	

D'après HAS 2020, Sève.P et al. Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee. RMI 2018

En gras : les plus fréquentes causes d'uvéite reportées dans les séries occidentales

Abbréviations : HSV: herpes simplex virus ; VZV: varicella-zooster virus ; CMV: cytomégalo virus ; EBV: Epstein Barr virus ; HTLV1: Virus T lymphotrope humain 1 ; HLA: Human leukocyte antigen ; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; SPA: spondylarthrite ankylosante ; MOG: Myelin oligodendrocyte glycoprotein ; NMOSD : Neuromyelitis optica spectrum disorders ; TINU: Néphrite tubulo-interstitielle et uvéite ; BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 ; MEK: Mitogen-activated extracellular protein kinase ; CLTA4: Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 ; PD(L)1: Programmed cell death (ligand) 1 ; BCG: Bacille de Calmette et Guérin ; IFN: Interféron ; TNF: Tumor Necrosis Factor

Tableau 2. Bilan étiologique adapté de l'étude ULISSE et du PNDS.

Type d'uvéite	Bilan paraclinique
Bilan minimal devant toute uvéite	NFS VS, CRP Sérologie TPHA-VDRL Radiographie pulmonaire de face (ou scanner thoracique à l'appréciation du clinicien) IDR à la tuberculine (10 UI) Si uvéite granulomateuse ou intermédiaire : ECA, lysozyme, EPP, bilan phosphocalcique, IGRA
Uvéite antérieure aiguë non granulomateuse	HLA B 27 Imageries des sacro-iliaques en cas de douleurs
Uvéite antérieure aiguë granulomateuse unilatérale inexpliqué	Sérologie herpes ± Ponction de chambre antérieure (virus du groupe herpès) si négative
Uvéite chronique	ECA IGRA Scanner thoracique
Uvéite intermédiaire	Si bilan minimal précédent négatif et selon le contexte : Sérologies Lyme, toxocarose, Borréliose, Bartonellose, rickettsiose PCA (herpès virus, ARN 16S, Bartonella, toxoplasmose, T. Whipplei entres autres) Si sujet > 40 ans : PCA avec dosage IL6/IL10 ^a
Uvéite postérieure	Sérologie toxoplasmose (si chorioretinite) Si sujet > 40 ans : IRM cérébrale (si examens précédents négatifs)
Œdème papillaire bilatéral	IRM cérébrale Ponction lombaire (avec recherche de bandes oligoclonales, ± mesure de la pression d'ouverture du LCR)
Uvéite corticorésistante	PCA (cytologie, IL 6, IL10, PCR herpès, toxoplasmose, PCR 16S) Ponction de vitré (si suspicion de lymphome)

^a Une élévation de l'IL-10 > 30 pg/ml dans l'humeur aqueuse et > 65 pg/ml dans le vitré et un rapport IL-10/IL-6 > 0,6 dans l'humeur aqueuse et > 1 dans le vitré sont évocateurs de lymphome oculo-cérébral.

Abbréviations : NFS: numération formule sanguine ; VS: vitesse de sédimentation ; CRP: C-reactive protein ; TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; IDR: intradermoréaction; ECA: Enzyme de conversion de l'angiotensine; EPP: Electrophorèse des protéines plasmatiques; IGRA: Interferon- γ release assay; HLA: Human leukocyte antigen; ARN: Acide ribonucléique; IL: interleukine; IRM : Imagerie par résonnance magnétique; LCR : Liquide céphalo-rachidien.

1.3 Spécificité de la sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse pouvant affecter plusieurs organes. L'uvéite associée à la sarcoïdose (SAU) représente 2 à 17% des uvéites prises en charge en centre tertiaire [4]. Environ 20 à 30% des patients atteints de sarcoïdose développeront une uvéite, et elle peut être révélatrice de la maladie dans 11 à 30% des cas [4]. Plusieurs classifications diagnostiques ont été proposées par : (1) l'American Thoracic Society, l'European Respiratory Society, la World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders en 1999 pour la sarcoïdose en général, (2) Abad et al. en 2004 pour les choroïdites multifocales périphériques (**Annexe 4**), (3) l'International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) après révision en 2017 (**Figures 1 et 2**), et (4) par la SUN en 2021 (**Annexe 5**) [4]. Ces deux dernières, réservées aux uvéites sarcoïdiques quel que soit le type anatomique, sont les plus utilisées. En dehors de la preuve histologique (référence diagnostique), l'association de signes oculaires évocateurs et d'adénopathies hilaires bilatérales offrent une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic de SAU[5]. Ces critères sont les seuls éléments communs à toutes ces classifications, et ils impliquent également l'exclusion d'autres maladies granulomateuses.

La physiopathologie de la SAU est partiellement élucidée et implique divers mécanismes. Les Toll-Like-Receptors (TLR) 2 et 4 exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont activés en réponse aux antigènes rétiniens ou aux antigènes croisés (infectieux ou environnementaux). Cela entraîne l'activation et la différenciation Th1 et Th17 des lymphocytes T CD4+ et entraîne le relargage de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-2, l'IL17, le TNF- α et l'IFN γ . Certaines de ces cytokines, notamment l'IL-2 et l'IFN γ , sont impliquées dans la formation de granulomes qui est un élément caractéristique de cette pathologie. Par ailleurs, une déficience de la fonction des lymphocytes Treg a été démontré également [6].

Nous aborderons la prise en charge thérapeutique dans la section 1.6.

1.4 Spécificité de l'uvéite idiopathique

L'uvéite est idiopathique dans environ 23-44% des séries européennes. Les mécanismes pathogéniques de l'uvéite idiopathique (IU) sont toujours en cours d'exploration. Ceux retrouvés reposent aussi sur l'activation des lymphocytes T CD4+ et impliquent une possible réponse Th1, et moins probablement une réponse Th2 d'après Calder et al. [7].

Les traitements de l'IU seront brièvement abordés dans la section 1.6.

Tableau 3. Critères révisés de l'International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) pour le diagnostic de la sarcoïdose oculaire (adapté)

I. Les autres causes d'uvéïte granulomateuse doivent être exclues

II. Signes ophtalmologiques évocateurs de sarcoïdose oculaire

1. Précipités rétro-cornéens en graisse de mouton et/ou nodules iriens du bord libre (Koeppé) ou du stroma (Busacca)
 2. Nodules trabéculaires et/ou synéchie antérieure périphérique en toile de tente
 3. Opacités vitréennes en banquise, ou en collier de perles
 4. Choriorétinite périphérique multifocale (actives ou cicatricielles)
 5. Périphlébites segmentaires ou nodulaires (\pm taches de bougies) et/ou macro-anévrysmes avec un œil inflammatoire.
 6. Nodule(s) de la papille/granulome(s) et/ou nodule solitaire chorôidien
 7. Bilatéralité (évaluée par un examen ophtalmique incluant une inflammation infraclinique à l'imagerie : photométrie laser, angiographie au vert d'indocyanine)
-

III. Signes paracliniques évocateurs de sarcoïdose

1. Adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie pulmonaire ou au scanner thoracique
 2. Anergie tuberculique (si vaccination antérieure par le BCG) ou test interféron-gamma release assay négatif
 3. Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique
 4. Élévation du lysozyme sérique
 5. Élévation du rapport CD4/CD8 ratio ($> 3,5$) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire
 6. Fixation anormale sur la scintigraphie au gallium-67 ou la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodeoxyglucose
 7. Lymphopénie
 8. Anomalie du parenchyme pulmonaire compatible avec le diagnostic de sarcoïdose (confirmé par un radiologue ou pneumologue)
-

Diagnostic de sarcoïdose oculaire :

1. **Prouvée** : si preuve histologique et signes ophtalmologique compatible.
 2. **Présumée** : si présence d'adénopathies hilaires bilatérales et deux signes ophtalmologiques compatible, sans preuve histologique.
 3. **Probable** : si présence de trois signes ophtalmologiques compatible et deux critères paracliniques, hors présence d'adénopathies hilaires bilatérales et en absence de preuve histologique.
-

D'après Mochizuki et al. & International Workshop on Ocular Sarcoidosis Study Group (2019). Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. The British journal of ophthalmology. 2018.

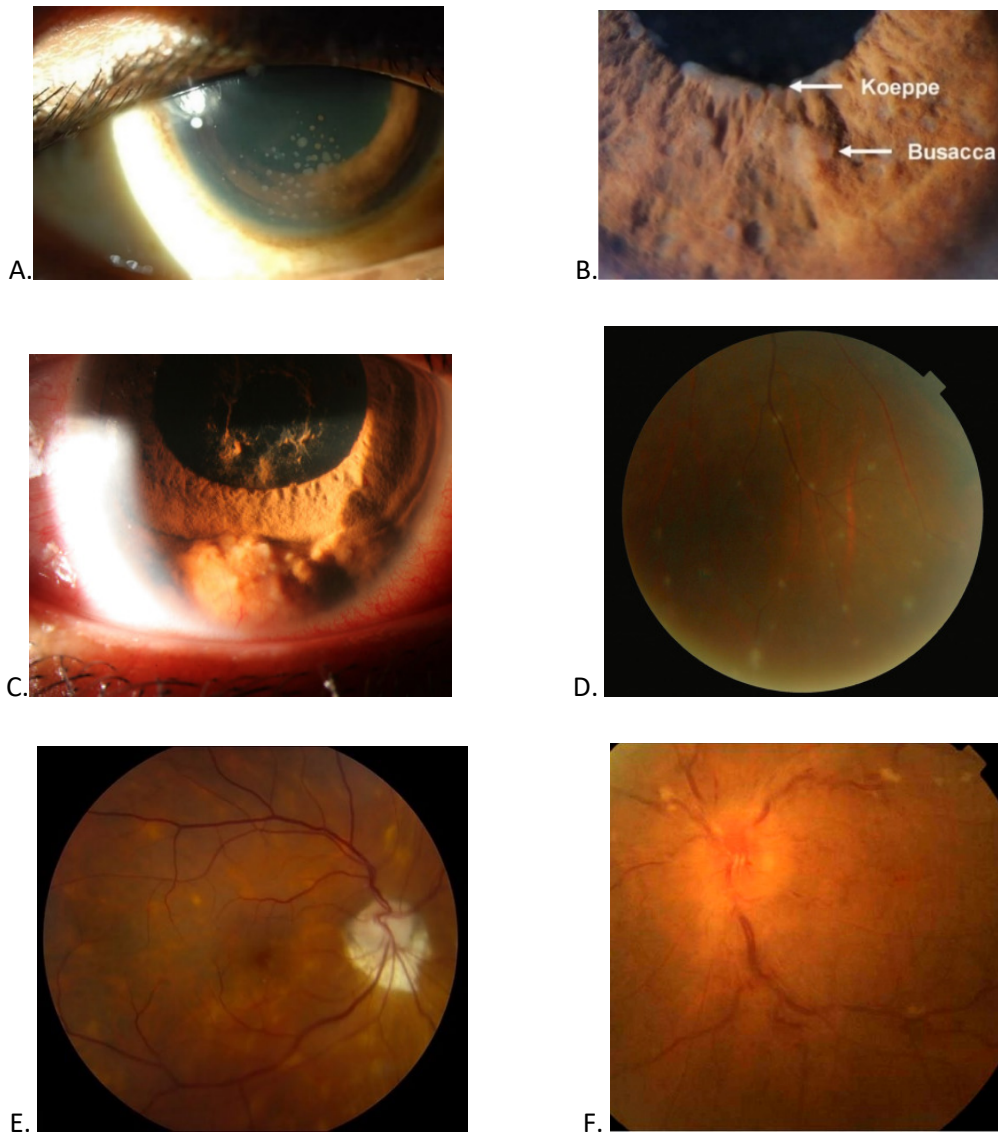


Figure 1. Signes ophtalmiques suggestifs de sarcoïdose au fond d'œil

D'après la Société Française d'ophtalmologie et la SUN working group. Am J Ophthalmol. 2021.

A. Précipités kératiques de graisse de mouton. **B.** Nodule irien de Koeppe, et nodule stromal de Busacca. **C.** Granulome de l'angle iridocornéen (d'après Abad & Al 2019). **D.** Opacités vitréennes avec œufs de fourmis. **E.** Foyers de choroïdite multifocale. **F.** Vasculite rétinienne avec occlusion, œdème maculaire.

1.5 L'uvéïte : un problème de santé publique ?

L'uvéïte représente la cinquième principale cause de cécité dans le monde et est responsable de plus de 25% des cas de cécité légale (définis par une acuité visuelle du meilleur œil inférieure ou égale à 1/10) dans les pays en voie de développement [8].

Bien que l'atteinte du segment antérieur soit la plus fréquente, c'est l'atteinte du segment postérieur (en particulier l'œdème maculaire et la vascularite rétinienne occlusive) qui met en jeu le pronostic visuel. Le handicap visuel ne résulte pas d'un seul épisode, mais plutôt des formes chroniques et récurrentes d'uvéite. Elle est aussi influencée par d'autres facteurs tels que le délai diagnostic, la durée de l'épisode, la présence d'un glaucome, et les complications liées au traitement [3].

De plus, il faut considérer les enjeux liés aux complications systémiques, tels que le risque de diabète associé aux corticostéroïdes ou le risque d'infections lié à l'utilisation d'immunosuppresseurs [4].

La prise en charge de l'uvéite nécessite une attention particulière pour préserver l'acuité visuelle.

1.6 État actuel des connaissances thérapeutiques

Le traitement de l'uvéite est, en premier lieu, celui de la pathologie causale. Nous nous intéresserons brièvement ici au traitement de la SAU et de l'IU.

De manière générale, les traitements mydriatiques ont une place en association des corticoïdes topiques dans l'uvéite antérieure active et les hypotonisants sont utilisés en cas de glaucome associé.

1.6.1 Traitements utilisés dans l'uvéite associée à la sarcoïdose

Les recommandations internationales les plus récentes concernant le traitement des SAU ont été publiées par l'IWOS en 2021 [9]. Dans l'ensemble, pour les UA, le traitement de première ligne repose sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques, administrés sous forme de collyres ou par injections périoculaires ou intraoculaires (intravitréennes ou implants). Pour les UI, la corticothérapie topique peut être associée à une corticothérapie systémique. Dans les UP, la corticothérapie systémique peut être envisagée seule en première intention, ou en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs en cas de sévérité [3]. Elle est utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j (maximum de 80mg/j) pour une durée d'attaque de 2 à 4 semaines avec un objectif de sevrage dans les 3 à 6 mois [9].

Parmi les immunosuppresseurs de deuxième ligne, on trouve en premier lieu le méthotrexate, avec une posologie de 0,3 mg/kg/semaine. D'autres options incluent, l'azathioprine (de 2 à 2,5 mg/kg/j), le mycophénolate mofétil (MMF) (de 2 à 3 g/j) et la ciclosporine (\leq 3 mg/kg/j). Ces médicaments sont généralement prescrits en cas de dépendance aux corticoïdes pour réduire leur utilisation et prévenir les rechutes inflammatoires, ou en cas d'effets secondaires à la corticothérapie [3,4,9].

La résistance aux corticostéroïdes ou au méthotrexate est rare et doit faire rechercher une inobservance thérapeutique, éliminer une granulomatose d'une autre origine ou un lymphome [4].

Les biothérapies comme les inhibiteurs du TNF α (anti-TNF) sont utilisés en 3^e ligne thérapeutique. Il s'agit de l'adalimumab¹ et de l'infliximab² en premier lieu. Ils peuvent se discuter en première intention en présence d'une vascularite rétinienne ou d'un œdème maculaire sévère, et en cas d'échec, de contre-indication ou à visée d'épargne de la corticothérapie systémique. Les anti-TNF peuvent être administrés seuls, ou en association à un immunomodulateur/ immunosuppresseur, pour potentialiser leurs effets ou réduire leurs risques d'immunisation [3,4].

À ce jour, la ciclosporine et l'adalimumab sont les seuls traitements ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en France pour l'UI, l'UP et la PU (*pour l'adalimumab*) non infectieuse. Cependant, le méthotrexate a montré de très bons résultats avec une efficacité chez 77% des 365 patients atteints de SAU dans l'étude de Baughman et al. Ainsi, il est considéré comme le traitement de 2^e ligne de référence pour cette pathologie [4].

Par ailleurs, il est important de mentionner l'émergence des inhibiteurs de la Janus Kinase (JAK) comme option thérapeutique des uvéites chroniques non infectieuses. Plusieurs séries de cas ont déjà rapporté son efficacité dans les manifestations pulmonaires, cutanées et articulaires de la sarcoïdose [4]. A ce jour, une seule observation a montré l'efficacité du tofacitinib en 3^e ligne thérapeutique d'une panuvéite sarcoïdienne développée sous adalimumab chez une patiente traitée pour une polyarthrite rhumatoïde [4].

Quant au Rituximab (antiCD20), son utilisation est très limitée en pratique courante, et peut être discutée en cas d'uvéite réfractaire [4]. Le tocilizumab a montré une efficacité dans l'œdème maculaire réfractaire mais il n'y a pas de données actuellement dans cette indication pour la SAU [4].

1.6.2 Traitements utilisés dans l'uvéite idiopathique

La prise en charge de l'IU est similaire à celle de la SAU. Parmi les traitements de seconde ligne, le méthotrexate reste de loin le plus utilisé. Parmi les anti-TNF α , en plus de ceux précédemment cités, le certolizumab pegol³ peut être utilisé. Il a aussi montré une tolérance favorable au cours de la grossesse. Les interféron alpha (IFN- α) peuvent être envisagés en cas d'œdème maculaire réfractaire dans l'uvéite idiopathique [10], après échecs des injections ou implants intravitréens de

¹ Adalimumab : dose de charge de 80mg puis 40mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée

² Infliximab : dose de charge de 3-5mg/kg puis 3-10mg/kg toutes les 4-8 semaines par voie intraveineuse.

³ Certolizumab pegol : dose de 400 mg au jour 0 puis jour 15, puis 200 mg tous les 15 jours en voie SC.

dexaméthasone, d'anti VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor) tels que le ranibizumab ou l'aflibercept, ou après la thérapie par photocoagulation laser. Les traitements moins courants, comme les anti-IL 6 (Tocilizumab), sont plutôt utilisés en cas d'UP réfractaires aux immunosuppresseurs et biothérapies suscités, et notamment avec présence d'œdème maculaire [4].

1.6.3 Place de la chirurgie

La chirurgie est utile dans le traitement des complications telles que la cataracte ou dans l'hypertonie oculaire après échec du traitement médical. La vitrectomie postérieure s'est avérée efficace dans les UI et UP compliquées d'œdème maculaire avec membranes épitréiniennes, de trou maculaire ou de décollement de rétine rhégmatoïdes et/ou tractionnels [10].

1.6.4 Limites des traitements

Cependant, malgré cette gamme étendue de traitements, les taux de rechute demeurent élevés. Bien que le taux de succès du méthotrexate soit de 66,7% selon l'étude de Rathinam et al., 33% des patients ont été considérés en échec à 6 mois, dont 63% ont dû changer de traitement [11]. Dans l'étude VISUAL I sur l'adalimumab, un taux de rechute de 54,5% a été observé, avec un délai médian de 6 mois [3]. Par ailleurs, dans l'étude de Jamilloux et al., 33% des 132 patients traités par anti-TNF α (principalement infliximab) pour une sarcoïdose réfractaire (incluant 29 patients avec atteinte oculaire) ont développé des effets secondaires liés au traitement. Ceux-ci étaient majoritairement d'ordre infectieux [4].

Il est également crucial de prendre en compte les complications potentielles de ces traitements, telles que le risque de cataracte et de glaucome avec les corticoïdes, les risques infectieux associés aux anti-TNF et la toxicité hématologique et hépatique du méthotrexate [10]. Dans l'intérêt du patient, il est nécessaire de rechercher des options plus favorables pour préserver sa vision et sa qualité de vie.

1.7 Une place pour l'hydroxychloroquine ?

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un antipaludéen de synthèse (APS) qui a démontré son effet immunomodulateur dans différentes maladies systémiques. Dans la sarcoïdose, son utilisation dans le traitement des manifestations cutanées et articulaires est bien connue [12]. Son efficacité a été aussi rapportée dans le traitement des manifestations pulmonaires, orbitaires et neurologiques de cette

pathologie [12]. L'HCQ est connu pour s'accumuler dans les lysosomes et interférer avec l'autophagie cellulaire. Ainsi, l'HCQ empêche la présentation de l'antigène médié par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2 des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Par ailleurs, l'HCQ inhibe la voie de signalisation des TLR ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires telles que les IL 1 et 6, de TNF et d'IFN γ [12] (**Annexe 6**). Dans l'ensemble, par ses propriétés moléculaires, l'HCQ pourrait être un traitement efficace dans le traitement de la SAU et l'IU.

Récemment, Hu et al. ont montré l'efficacité de l'HCQ dans un modèle d'uvéite auto-immune chez des souris C57BL/6J [8]. L'uvéite a été induite en injectant une substance contenant une protéine appelée IRBP-1-20 (interphotoreceptor retinoid binding protein). Les souris « cas » ont reçu de l'HCQ par injection intrapéritonéale à raison de 100 mg/kg/jour pendant 30 jours, tandis que les souris « témoins » ont reçu une solution saline. Les fonds d'œil ont été examinés à plusieurs intervalles, et une analyse histopathologique de la rétine a été réalisée. De plus, des cellules endothéliales vasculaires humaines ont été exposées à différentes concentrations d'HCQ, suivies d'une incubation avec du TNF- α recombinant chez les souris « cas ». Les résultats globaux ont confirmé les effets bénéfiques de l'HCQ, notamment :

- Atténuer significativement l'inflammation rétinienne. Les fond d'œil des souris « témoins » révélaient des lésions inflammatoires diffuses avec fuite vasculaire sévère, une dilatation des vaisseaux, et une évolution vers l'atrophie rétinienne. Quant à ceux des souris « cas », les rétines étaient normales ou présentaient un léger œdème papillaire.
- Atténuer le dysfonctionnement des cellules de l'endothélium vasculaire rétinien.
- Réprimer l'expression de gènes inflammatoires tels que l'IL17A, de l'IFN- γ , et de l'IL1 β .
- Limiter l'expression de gène synthétisant les chimiokines et molécules d'adhésion (CXCL2-CXCL-10, CXCL-11, et ICAM) impliqués dans le recrutement des lymphocytes.
- Accroître la fréquence des lymphocytes T régulateurs (Tregs), inhiber l'activation des lymphocytes T CD4+ et leur différenciation en lymphocyte T effecteurs (Teff) Th1 et Th17, voire inhiber leur prolifération.

Sur le plan clinique, Bert et al. ont montré l'efficacité de l'HCQ sur les formes antérieures et intermédiaires d'uvéites sarcoïdiques à partir d'une série rétrospective de 27 patients. La durée moyenne de suivi était de 20 mois. A la fin de cette période, l'inflammation oculaire était considérée comme contrôlée chez 55,6% des patients de l'étude [12]. Ainsi, par les effets secondaires de la corticothérapie, des immunosuppresseurs, et par le coût de ces derniers et la faible prévalence de la maculopathie liée aux APS, l'HCQ pourrait être un potentiel candidat dans le traitement de l'uvéite.

Dans la section suivante, nous présentons notre travail de recherche portant sur l'utilisation rétrospective de l'HCQ dans le traitement de 42 patients atteints de SAU et de 15 patients atteints d'IU.

Références bibliographiques

1. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509–16.
2. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. Vol. 26, *Ocular Immunology and Inflammation.* Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 2–16.
3. Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS). Uvéites chroniques non infectieuses. Mai 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_ucni.pdf; HAS 2020. pnds_ucni.
4. Sève P, Jacquot R, El Jammal T, Bert A, Jamilloux Y, Kodjikian L, et al. Uvéites sarcoïdiques : regards croisés de l'ophtalmologiste et de l'interniste. *Rev Med Interne.* 2023 Mar;44(3):112–22.
5. Acharya NR, Browne EN, Rao N, Mochizuki M. Distinguishing Features of Ocular Sarcoidosis in an International Cohort of Uveitis Patients. *Ophthalmology.* 2018 Jan 1;125(1):119–26.
6. Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, et al. Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: An update. Vol. 51, *European Journal of Clinical Investigation.* John Wiley and Sons Inc; 2021.
7. Calder VL, Shaer B, Muhaya M, Mclauchlan M, Pearson R V, Jolly G, et al. Increased CD4 Expression and Decreased IL-10 in the Anterior Chamber in Idiopathic Uveitis.
8. Hu Y, Li Z, Chen G, Li Z, Huang J, Huang H, et al. Hydroxychloroquine Alleviates EAU by Inhibiting Uveitogenic T Cells and Ameliorating Retinal Vascular Endothelial Cells Dysfunction. *Front Immunol.* 2022 Mar 25;13.
9. Takase H, Acharya NR, Babu K, Bodaghi B, Khairallah M, McCluskey PJ, et al. Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology.* 2021 Nov 1;105(11):1515–9.
10. Couret C, Ducloyer JB, Touhami S, Angioi-Duprez K, Rougier MB, Labalette P, et al. Traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et panuvéites non infectieuses. *J Fr Ophtalmol.* 2020 Apr;43(4):341–61.
11. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis. *JAMA.* 2019 Sep 10;322(10):936.
12. Bert A, El Jammal T, Kodjikian L, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Seve P. Hydroxychloroquine Therapy in Sarcoidosis-Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023

2 ORIGINAL ARTICLE

2.1 Contributions des auteurs du travail

S. Plavonil et P. Sève ont élaboré la méthodologie. S. Plavonil a collecté les données. S. Plavonil a fait les analyses statistiques et T. El-Jammal les a révisées. S Plavonil, R. Jacquot, T. El-Jammal, A.Bert, Y. Jamilloux, L. Kodjikian et P.Sève ont lu et révisé le manuscrit.

2.2 Statut de l'article

Ce travail a été soumis le 17/09/2023 pour une communication orale au 87^e congrès de la Société Nationale Française de Médecine interne (SNFMI) (numéro d'enregistrement 000513), mais n'a pas été sélectionné.

Le manuscrit a été formaté selon les exigences de la revue « **Ocular Immunology and Inflammation** » en vue d'une soumission après la soutenance de thèse.

2.3 Original article

Hydroxychloroquine in the treatment of sarcoidosis-associated uveitis and idiopathic uveitis.

Sarah PLAVONIL^{1,2}; Thomas EL-JAMMAL, MD^{3,5}; Robin JACQUOT^{3,5}; Arthur BERT^{3,5}, MD; Yvan JAMILLOUX^{3,5}, MD, PhD; Laurent KODJIKIAN^{4,5,6}, MD, PhD; Pascal SEVE^{3,5,7}, MD, PhD ;

1 Department of Internal Medicine, University Hospital of Martinique, Fort-De-France, Martinique

2 Université des Antilles, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

3 Department of Internal Medicine, University Hospital Lyon Croix-Rousse, 69004 Lyon

4 Department of Ophthalmology, University Hospital Lyon Croix-Rousse, 69004 Lyon

5 Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

6 Laboratoire MATEIS, UMR-CNRS 5510, INSA, Université Lyon 1 69100 Villeurbanne, France

7 Research on Healthcare Performance (RESHAPE), INSERM U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Article type: original article

Word count: 4552 words

Corresponding author: Sarah PLAVONIL, Department of Internal Medicine, CHU de Martinique, Hôpital Pierre Zobda-Quitmann, CS 90632, Fort de France Cedex, Martinique

Abstract (255 words)

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) in sarcoidosis-associated uveitis (SAU) and idiopathic uveitis (IU).

Methods: Monocentric retrospective study including 42 patients with SAU and 15 patients with IU treated with HCQ for at least 6 months between March 2003 and December 2022. The main objective was to determine the success rate of the HCQ at 6 and 12 months, and at the last visit, and was defined as having control of inflammation, no more than 5 mg prednisone daily and less than or equal to 2 drops of dexamethasone phosphate 0.1%, and no treatment failure due to safety.

Results: The median duration to the last visit was 19.5 [11; 44.8] months in SAU patients and 18 [13; 38] months in IU patients. At the last visit, 55% patients with SAU (including 71% anterior SAU and 100% intermediate SAU) and 40% patients with IU (including 40% anterior IU) were successfully treated with HCQ ; the median prednisone dose decreased from 10 [IQR, 8.0; 27.5] to 4 [IQR, 2.5; 5.75] mg/d and from 15.5 [IQR, 12.5; 19.5] to 3.0 [IQR, 3.0; 5.0] mg/d in SAU and IU patients, respectively. The reduction in median prednisone dose was significant in patients with SAU ($p=0.002$). The incidence rate ratio of flare was 0.73 ($p=0.143$) in SAU patients and 0.26 ($p < 0.001$) in IU patients.

Conclusion: HCQ could be an interesting therapeutic option in certain types of SAU and IU. Additionally, HCQ decreased the incidence of flare-ups and the need for oral prednisone in these patients.

Keywords: sarcoid uveitis; hydroxychloroquine; idiopathic uveitis

Abbreviations:

ATS : American Thoracic Society

AZA : Azathioprine

ENT : Ears, Nose and Throat

ERS : European Respiratory Society

HCQ : Hydroxychloroquine

IFN : Interferon

IL : Interleukine

IU : idiopathic uveitis

IWOS : International Workshop on Ocular Sarcoidosis

MMF : Mycophenolate mofetil

MTX : Methotrexate

SAU : sarcoidosis-associated uveitis

SUN : Standardization of Uveitis Nomenclature

TNF : Tumor Necrosis Factor

Treg: Regulatory T cells

WASOG : World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders

Introduction

Uveitis refers to the inflammation of the iris, ciliary body, vitreous body, retina or choroid. Its incidence is estimated to be 17-52 per 100,000 person-years and its prevalence varies from 38 to 714 per 100,000 persons [1,2]. Uveitis accounts for 10% to 15% of all cases of total blindness in the United States, defined by the World Health Organization as the best corrected visual acuity in the better eye of less than 20/400 [3]. It is the fifth most common cause of blindness in people between the ages of 20 and 60 in developed countries [4].

The literature reports 80 causes of uveitis, which can be categorized into five main groups: ophthalmologic entities, infectious diseases, systemic diseases, drug-induced, and unknown origin [5]. Among the patients who are referred to a tertiary center for uveitis, sarcoidosis is usually found in 2 to 17% of them [6,7]. Idiopathic uveitis (IU) represents 23-44% of uveitis cases in Western countries [8–13].

Topical steroids, systemic glucocorticoids, immunosuppressants such as methotrexate, or biologics such as anti-tumor necrosis factor (TNF) are part of the therapeutic arsenal in autoimmune uveitis. However, side effects and nonresponse remain high with these treatments [14,15]. Indeed, a post-hoc analysis of VISUAL I revealed that the incidence of adverse events related to corticosteroids was 12.6 times higher during treatment than after discontinuation [14]. In addition, infectious adverse events related to anti-TNF were reported in 65% of cases in VISUAL III study [16].

Hydroxychloroquine (HCQ), an antimalarial drug, has demonstrated immunomodulatory effects in several systemic diseases, including sarcoidosis. In the latter, its efficacy has been reported in treating various organ involvement, such as skin, joints, lungs, and neurosarcoidosis, as well as hypercalcemia [17–21].

In an experimental murine model of autoimmune uveitis, Hu et al. recently demonstrated that HCQ reduces the expression of inflammatory and chemokine factors by inhibiting the activation of naive CD4+ T cells and promoting T regulatory cells [22].

More recently, our team introduced the use of HCQ in the treatment of 27 patients with sarcoid uveitis despite the potential ocular toxicity of antimalarials [23]. In this retrospective study with a mean duration on HCQ of 20 months, efficacy seemed to be more important in anterior and intermediate uveitis. Other benefits appeared to be significant reduction in systemic corticosteroid therapy and in the number of relapses. However, HCQ was discontinued in 12 patients during follow-up, including 8 patients because of ineffectiveness. We report herein the effect of HCQ treatment in a larger cohort

of patients with sarcoidosis-associated uveitis (SAU) and idiopathic uveitis (IU). The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of HCQ in the treatment of SAU and IU.

Materials and methods

Patients

We retrospectively identified all cases of uveitis among patients seen at the Ophthalmology and Internal Medicine Departments of the Croix Rousse Hospital in Lyon, France, between March 2003 and December 2022. The diagnosis of uveitis was confirmed in all patients by an ophthalmologic assessment and a complete and systematic clinical examination by an internist.

Patients were eligible for inclusion if they were diagnosed with SAU or IU according to a standard screening protocol [24–26], had received HCQ treatment for at least 6 months, and were not receiving immunosuppressive therapy at the start of HCQ. Patients treated for extra-ocular involvement were excluded if their uveitis was inactive at the initiation of HCQ.

Biopsy-proven sarcoidosis was defined as histological demonstration of non-caseating granuloma and exclusion of other diseases, according to the World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders/American Thoracic Society/European Respiratory Society (WASOG/ATS/ERS) criteria [27,28]. In the absence of histological evidence, Abad's modified criteria were used. Patients were classified in presumed SAU if they had at least two of the following criteria: (1) typical changes on chest X-ray or CT scan, (2) a predominant CD4 lymphocytosis on bronchoalveolar lavage (BAL) fluid analysis, (3) an elevated serum angiotensin-converting enzyme (sACE) and (4) an 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) uptake on positron emission tomography (PET) instead of 99mTc scintigraphy. Patients with only one of the previous criteria were classified as probable SAU [29]. Moreover, we used the SUN criteria for SAU [30].

Ethics

This study received local ethics committee approval in March 2019 (No 19-31) and was registered on clinicaltrials.gov (NCT03863782). According to French law, this study did not require written informed consent due to its retrospective nature, and patient management was not modified.

Data collection

The following ophthalmic examination characteristics were collected at baseline, 3, 6, 12 months, and last follow-up visit available on HCQ, if available: biomicroscopic evaluation (conjunctiva, cornea,

anterior chamber, iris, lens, vitreous, and retina), intraocular pressure (IOP), best corrected visual acuity (BCVA), and optionally optical coherence tomography (OCT) and fluorescein and/or indocyanine green angiography. Uveitis was classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) [31]. Additionally, we reported the presence or absence of granulomatous uveitis. Acute or chronic status was recorded in accordance with the SUN definition. LogMAR BCVA⁴ was calculated from visual acuity according to the Monoyer chart used in France. Ocular complications such as cataract, glaucoma, macular edema, papilledema, retinal vasculitis, optic atrophy, multifocal choroiditis, and synechiae were collected. Patient demographics, extraocular manifestations, and all previous or concomitant therapies, including topical steroid injections, were also registered. Macular toxicity was determined if the patient underwent an examination that included visual acuity testing, color vision testing, OCT and/or electroretinography (ERG). This screening was not conducted systematically. Nineteen patients from our previous study were included [23].

HCQ success was determined at 6 months, 12 months, and final visit and was defined by: (1) $\leq 0.5+$ anterior chamber cells, $\leq 0.5+$ vitreous cells, $\leq 0.5+$ vitreous haze, and no active retinal/choroidal lesions, (2) ≤ 5 mg oral prednisone daily and ≤ 2 drops dexamethasone phosphate 0.1% (or equivalent) daily, and (3) no discontinuation of HCQ due to adverse effects [23].

Flares were evaluated prior to and during the HCQ period. Flare was characterized by the presence of reactivation of ocular inflammation, including: anterior chamber cells $\geq 1+$, or vitreous haze $\geq 1+$, or active chorioretinal lesions, or inflammatory retinal vascular lesions, or optic nerve inflammation, or by chart review.

Relapses were assessed at 6 months, 12 months, and the final visit and defined as a flare requiring a modification in the therapeutic regimen (intraocular corticoid injection, increase in corticosteroid dose, or change in steroid-sparing agent).

The median dose and the number of patients requiring systemic corticosteroids were compared before HCQ initiation, at 3, 6, and 12 months and at the last visit. Corticosteroid dependence was defined as the inability to control ocular inflammation with > 5 mg of oral prednisone or > 2 drops of dexamethasone phosphate 0.1% (or equivalent) [23]. Frequency of ocular complications and HCQ safety were also evaluated.

The main objective was to assess the effectiveness of HCQ after 6 and 12 months, and at the final visit based on the number of successes achieved. Secondary outcomes assessed the frequency of relapses at 6, 12 months, and at the final visit; the time before the first flare; the incidence rate of flare prior

⁴Annexe 7

and during HCQ treatment; corticosteroid dependence; impact on logMAR; and the safety profile of HCQ.

Statistical analysis

All patients who fulfilled the Abad's criteria were included for the statistical analysis. Means and standard deviations or median and interquartile range (IQR) were used for quantitative data and frequencies and percentages for qualitative data. Henry's line and the Shapiro-Wilk test were used to assess the normality of the distribution. Qualitative data were compared with the Fisher's exact test and quantitative data with the Wilcoxon rank test. Prednisone dose and BCVA were compared using a mixed model. This model was not applicable for the analysis of the prednisone in UI patient due to the sample size. Poisson regression was used for the comparison of the incidence rate ratio. Statistical significance was set at a p-value < 0.05. Analyses were performed using version 4.3.1 of R (R Core Team (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>).

Results

Characteristics of patients

Among the 1868 patients with uveitis treated at our university hospital between March 2003 and December 2022, 99 patients received treatment with HCQ. Among them, 8 patients were excluded due to concomitant immunosuppressive therapy, 9 patients were treated with HCQ for less than 6 months, 7 patients were treated with HCQ for extraocular manifestations of sarcoidosis, and 18 patients were lost to follow-up (Figure 1). Fifty-seven patients were included in this study, including 42 patients with SAU and 15 patients with IU. Their characteristics at diagnosis are detailed in Tables 1 and 2. The overall mean age at diagnosis was 51.2 years (\pm 17.9). Thirty-one patients (54%) were female. Thirty-nine (68%) were Caucasian, 11 (19%) were North African, and 7 (12%) were Afro-Caribbean.

Panuveitis was found in 24 (42%) patients, and bilateral uveitis was most common (n=40; 70%). Major complications before HCQ were macular edema (n=21; 37%), glaucoma (n=19; 33%), retinal vasculitis involving either veins or arteries (n=18; 32%). Except for cataract and anterior associated with intermediate uveitis (p=0.03 and p=0.007 respectively), there were no significant differences between SAU and IU patients (Table 1).

Uveitis was the first manifestation of sarcoidosis in 29 (69%) patients. Sarcoidosis was histologically proven in 22 (52%) patients, presumed in 14 (33%) and probable in 6 (14%) (Table 1). The SUN criteria were not retrospectively met in 9 (21%) patients. Twenty-nine (69%) patients had extraocular sarcoidosis and the most common manifestations were: thoracic (n=25; 59%), cutaneous (n=6; 14%), ear nose and throat (ENT) (n=4; 10%).

Prior to HCQ, 18 (31%) patients received intravitreal or subconjunctival steroid injections. Two (4%) patients received anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections. Twenty-two (39%) patients were previously treated with systemic corticosteroids, 5 (9%) with methotrexate (MTX), 1 (2%) with mycophenolate mofetil (MMF), and 2 (4%) with azathioprine (AZA) and 2 (4%) with salazopyrine. Three (5%) patients received empiric systemic antituberculosis (rifampicin and isoniazid) and antiviral therapy for herpes simplex infection (valaciclovir) (Table 1).

Efficacy and safety data

HCQ was started at 400 mg daily in all patients except one patient in the IU group, who was started at 200 mg due to his weight. The reasons for initiating HCQ are shown in Table 2. Most patients had uncontrolled ocular inflammation (n=33; 79% in the SAU group and n=13; 87% in the IU group).

Sarcoid associated uveitis

HCQ was administered to treat active uveitis with extraocular involvement of sarcoidosis in 9 patients (21%), involving the skin (n=6; 14%), joints (n=2; 5%), and multiplex neuritis (n=1; 2%).

Patients were treated with HCQ for a median duration of 24.5 [17.3; 46.5] months. Most of them were also treated with oral prednisone (n=22, 52%) with a median dose of 10 [8.0; 27.5] mg/d in addition to HCQ (Table 2). Among patients on systemic prednisone at baseline, 12 (54%) were able to take ≤ 5 mg/d at the last visit, 6 (27%) required topical injections or implants of corticosteroid during follow-up. The median prednisone dose was reduced from 10 [8.0; 27.5] mg/d at baseline to 4 [2.5; 5.75] mg/d at the last HCQ visit. The reduction in the median prednisone dose was significant in patients with SAU ($p=0.002$) (Table 3 and Figure 2).

The number of relapses was 7/27 (26%) at 6 months, 7/24 (29%) at 12 months, and 10/42 (24%) at the last visit on HCQ (Table 3). The incidence rate ratio of flare was 0.73 ($p=0.143$; [IC 95 %: 0.47, 1.10]), and the median time to first flare was 13 [8; 18] months. The most common reason for being classified as relapse was macular edema. Eighteen (42%) patients never had flare. Of the 24 patients who experienced a flare, 2 were on 200 mg HCQ after achieving success at 12 months and 2 were non-

compliant. Seventeen (71%) of these required local treatment, including: dexamethasone eye drops (n=1, 4%), subconjunctival corticosteroid injections (n=5, 21%), intravitreal dexamethasone implants (n=8, 33%), intravitreal anti-VEGF injections (n=2, 8%), and subtenon corticosteroid injection (n=1, 4%). The others required methotrexate (n=3, 13%) and azathioprine (n=1, 4%) for disease progression, and anti-TNF for corticosteroid sparing (n=1, 4%).

BCVA could be analyzed in 82 eyes at baseline, 48 at 3 months, 46 at 6 months, 34 at 12 months and 69 at the last visit. The median variation in logMAR [IQR] was stable from 0.00 [0.00; 0.20] to 0.00 [0.00; 0.15]. All changes in logMAR were not significant on HCQ (p=0.727) (figure 2). Nine (21%) patients developed cataract and 2 (5%) developed optic atrophy during follow-up. Compared to baseline, macular edema was normalized in 12/16 (75%) patients, papilledema in 9/10 (90%) patients, retinal vein or arterial vasculitis in 14/14 (100%) patients, and multifocal choroiditis in 6/6 (100%) patients at the last HCQ visit. Most of them had received concomitant systemic steroids or subconjunctival or intravitreal steroid injections.

HCQ success was achieved in 15/27 (46%) patients at 6 months, in 17/24 (71%) patients at 12 months, and in 23/42 (55%) patients at the last visit on HCQ (including 71% anterior SAU and 100% intermediate SAU). Among them, 77% (10 out of 13) of patients initially on prednisone were taking \leq 5mg/d at the last visit on HCQ.

At the end of follow-up, 26 (62%) patients were on HCQ, including 3 patients who were able to reduce the HCQ dose to 200mg for effectiveness. Five (12%) patients were able to discontinue prednisone, 4 (10%) were dependent on systemic prednisone, and 2 (5%) were dependent on dexamethasone eye drops (Table 3). HCQ was discontinued in 16 (38%) patients including 4 patients for ineffectiveness, 3 patients for adverse events and 5 of them for extra-ocular disease progression. All reasons are detailed in Table 3. Two of the 16 patients who had an ERG and/or OCT developed macular toxicity leading to the discontinuation of HCQ. Among them, one patient was treated with HCQ for 18 months while the other received treatment for 41 months.

Disease progression was observed with thoracic (n=8; 19%), skin (n=2; 5%), joint (n=1; 2%), hepatosplenic (n=8; 19%), lymph node (n=5; 12%), heart (n=1; 2%), nervous system (n=1; 2%) involvements and hypercalcemia (n=1; 2%).

Idiopathic Uveitis

Patients were treated with HCQ for a median duration of 31.0 [16.5; 40.0] months. Concomitant steroids treatments are described in Table 2. The median prednisone dose was reduced from 15.5

[12.5; 19.5] mg/d at baseline to 3.0 [3.0; 5.0] mg/d at the last HCQ visit (Table 4 and Figure 2). Due to the sample size, no model could be adjusted to assess this reduction. All patients on prednisone at baseline were able to be on ≤ 5 mg/d at 6 months.

The number of relapses was 1/10 (10%) at 6 months, 3/11 (27%) at 12 months, and 7/15 (47%) at the last visit on HCQ (Table 4). The incidence rate ratio of flare was 0.26 ($p < 0.001$; [IC 95 %: 0.14, 0.45]) and the median time to the first flare was 11 [7; 16] months. Eight (53%) patients never had flare. Of the 7 patients who experienced flares, patients required dexamethasone eye drops ($n=1$; 14%), subconjunctival corticosteroid injections ($n=3$; 43%), intravitreal dexamethasone implants ($n=2$; 29%) and methotrexate ($n=1$; 14%)

BCVA could be analyzed in 30 eyes at baseline, 12 at 3 months, 20 at 6 and 12 months and 28 at the final visit. The median variation of logMAR [IQR] increased from 0.00 [0.00; 0.16] to 0.06 [0.00; 0.20]. All changes in logMAR were not significant ($p = 0.470$) (Figure 2).

One (7%) patient developed optic atrophy. Compared to baseline, macular edema was normalized in 3/5 (60%) patients, papilledema in 6/6 (100%) patients, retinal vein or arterial vasculitis in 3/4 (75%) patients, and multifocal choroiditis in 5/5 (100%) patients at the last HCQ visit. Most of them had received concomitant systemic steroids or subconjunctival or intravitreal steroid injections.

HCQ success was achieved in 6/10 (60%) patients at 6 months, in 5/11 (45%) patients at 12 months and in 6/15 (40%) patients at the last visit on HCQ (including 40% patients in the anterior subgroup).

At the end of follow-up, 7 (47%) patients were on HCQ, including 1 patient who was able to reduce the HCQ dose to 200mg after achieving success. Three (20%) were on ≤ 5 mg of prednisone, 2 (13%) were dependent on oral prednisone, and 1 (7 %) was dependent on dexamethasone eye drops. (Table 4).

HCQ was discontinued in 8 (53%) patients because of efficacy ($n=1$; 7%), ineffectiveness ($n=5$; 33%), non-severe adverse events ($n= 1$; 7%) and progression with myelitis ($n=1$; 7%) which required methotrexate (Table 4). Adverse events experienced by the patients are detailed in Table 5. Of the 9 patients who had an ERG and/or OCT, none developed macular toxicity.

Discussion

This study suggests the ability of HCQ to control ocular inflammation, preserve visual acuity, decrease the median prednisone dose required, and reduce the incidence rate of flares in certain types of SAU and IU.

HCQ is one of the drugs currently used in the treatment of extraocular sarcoidosis [17–20], but only a few studies have evaluated its efficacy for uveitis treatment. Bert et al., have reported the efficacy of HCQ in mild anterior and intermediate sarcoid uveitis [23]. This study also shows that even in a larger and longer cohort, the success rate in SAU patients remains high (n=23, 55%) and that HCQ delays the onset of relapse in these patients. Moreover, subgroup data suggests that patients with the anterior type of IU have a higher response rate to HCQ compared to other types.

SAU pathogenesis involves several key mechanisms. In addition to genetic susceptibility and potential infectious triggers, the inflammatory process is central to the development of sarcoidosis. Toll-like receptor 2 and 4 (TLR2, TLR 4), expressed by macrophages and dendritic cells, is activated in response to eye antigens or cross-reactive antigens [32,33]. This activation leads to the stimulation of T cells. Subsequently, pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-12 and TNF- α are released. This cascade of events results in the differentiation of autoreactive CD4+ cells into Th1 and Th17 subsets expressing INF γ and IL-2 and IL-17, respectively. These cytokines are responsible for ongoing inflammation and are also involved in granuloma formation. In addition, Treg cell deficiency and serum amyloid A protein secreted by macrophages play a role in granuloma proliferation [32]. The pathogenesis of idiopathic uveitis is not well established but seems to share also a CD4+ T-cell mediated inflammatory process involving a possible Th1, and less likely, a Th2 response [34–36].

In an experimental autoimmune uveitis murine model, Hu et al. demonstrated that HCQ suppressed the expression of inflammatory genes producing IL17a, INF γ , and IL1b and decreased the expression of chemokines involved in the recruitment of lymphocytes. As well, HCQ treatment inhibited the activation and differentiation of LT CD4+ in T effectors Th1 and Th17 and their proliferation. In addition, they demonstrated that HCQ reduced retinal inflammation in mice through photographic and histopathologic assessment [37].

Our study presents new insights on HCQ in the treatment of IU. In the literature, it has been found that IU shares similarities with the most common causes of uveitis, such as sarcoidosis and HLA B27-related uveitis [26,38]. This led us to consider some of our patients with IU as having a sarcoidosis-like phenotype. Our patients with IU were mainly Caucasian females with a median age of 46 years with chronic bilateral anterior or anterior and intermediate granulomatous uveitis. This demographic similarity is supported by Choi et al. who identified presumed sarcoidosis (based on IWOS criteria) in 36.5% of the 52 patients who were diagnosed from 179 patients with IU. Their patients were mainly Caucasian females with a mean age of 55 years with bilateral intermediate followed by anterior IU [38]. Additionally, in Richard-Colmant et al. study, 335 patients with IU were included, and after one year of follow-up, 20 patients received a final diagnosis. Among them, 30% had probable (according to

Abad et al. modified criteria) or proven sarcoidosis including 20% diagnosed after underwent a 18F-FDG-PET [26]. Their characteristics were similar to those of the patients in Choi et al. cohort, except their mean age was 52 years and panuveitis was most common. Overall, although our patients with IU were younger, this supported that they may have a sarcoidosis-like phenotype and allowed us to consider HCQ as a therapeutic option for these patients.

In our study, although patients with IU appeared to have similar ocular characteristics to those with SAU, there were few differences in their outcomes. First, the reduction in the median prednisone dose in patients with IU could not be statistically evaluated due to our small sample size. Furthermore, we observed a higher prevalence of the anterior combined with the intermediate IU subgroup. This can be explained by several factors, including the natural evolution of uveitis or its diagnosis at an earlier stage in our tertiary center, variations in the definition criteria for uveitis found in the literature, and the small sample size. This subgroup initially responded to HCQ at 6 and 12 months but experienced relapses at the last visit. Interestingly, they exhibited a reduction in the flare incidence rate ratio, which contradicted the elevated number of relapses observed. In fact, 67% of them experienced their first flare at the last visit. This may raise the hypothesis of HCQ resistance in some cases of IU or its inability to sustain long-term remission. It is widely recognized that intermediate and posterior uveitis can cause complications leading to a poor visual prognosis. However, this should be considered with caution due to the absence of an isolated intermediate IU group for comparison, and the small sample size. Additionally, there is insufficient data on the pathogenesis or potential mechanism of HCQ resistance in uveitis to conclusively support this hypothesis. Furthermore, the response rate was lower among patients in the anterior IU subgroup when compared to those in the anterior SAU subgroup. Due to our limited sample size, we were unable to assess complications such as macular edema, papillitis, or retinal vasculitis as predictive factors of relapse of HCQ resistance. Moreover, the study by Prete et al. found that most treatments required to manage IU included MTX, MMF, cyclosporine A, Adalimumab or cyclophosphamide. This resulted in an overall rate of inactive uveitis around 50% at 6 months and approximately 65% at 12 months [39]. Thus, a more comprehensive study is needed to determine confounding factors or predictive risk factors for relapses in IU.

In this study, where most patients were treated with concomitant topical or systemic corticosteroids, we observed an improvement in macular edema, papilledema, retinal vasculitis, and multifocal choroiditis in both the SAU and IU groups on HCQ. In fact, current guidelines recommend the use of corticosteroids as first-line therapy for these complications [6,40–42]. Furthermore, some patients treated or not with systemic prednisone at the onset of HCQ, received additional treatment with topical corticosteroid injections or implants (6/22 and 8/20 in the SAU group and 1/4 and 4/9 in the IU group, respectively). This may have led to an overestimation of the efficacy of HCQ as a cortisone-

sparing agent in SAU and IU patients. Using our definition of success, we accepted a potentially lower rate of success. However, it was essential to aim for a prednisone dose of ≤ 5 mg/d, rather than the typical range of ≤ 7.5 -10mg/d, to mitigate the adverse effects of corticosteroids [23].

Preservation of a patient's visual acuity and quality of life is one of the main goals in uveitis management. Although HCQ did not improve visual acuity, it did help stabilize it, suggesting a positive effect in limiting vision loss. Several factors, including cataract, glaucoma, optic atrophy, and other causes of maculopathy, may have influenced these outcomes. Due to our sample size, we were unable to thoroughly investigate these factors as potential confounders affecting visual acuity. Nevertheless, the role of HCQ in maintaining visual function in patients with uveitis is promising.

The safety profile of HCQ is well established [43]. One concern in uveitis is the risk of developing antimalarial-induced retinal toxicity. Long-term use, cumulative dose of HCQ or pre-existing maculopathy have been shown to increase this risk [44,45]. In our study, screening for macular toxicity was poor because most patients were on HCQ for less than 2 years. Nevertheless, among the few patients who had ERG, 13% of patients with SAU developed antimalarial-induced maculopathy. Additionally, they were treated with HCQ for less than 2 years, contrary to the common 5-year cumulative duration to observe an increased risk of antimalarial toxicity [45]. Preexisting maculopathy is commonly associated with an increased risk of developing antimalarial-induced maculopathy due to previous tissue damage or difficulty in detecting this complication during screening [45]. One of the two patients had macular edema, but no other ocular factors were identified, and the assessment of other comorbidities was limited by the design of our study. Further and longer-term studies are needed to confirm that HCQ could be a safe therapeutic option without affecting the visual prognosis. In addition, a more frequent screening in this population also needs to be assessed. Moreover, our study did not find any cases of cardiomyopathy associated with the macular toxicity of antimalarial drugs, a phenomenon reported in approximately 12% of patients in a few series [46]. Furthermore, HCQ toxicity does not require blood monitoring as frequently as immunosuppressive agents and can be used during pregnancy [45]. However, the risk of non-adherence to HCQ remains a concern. As reported in a few series of patients with refractory or flaring systemic lupus erythematosus (SLE), non-compliance was observed in 7-18% of cases [47,48]. Similarly, our two noncompliant SAU patients had a blood HCQ concentrations of 0.61 mg/L and 0.15 mg/L at their first flare on HCQ. These levels were below the 1.00mg/L cutoff commonly used as a predictive biomarker associated with reduced flares in SLE studies [49]. This suggests the importance of measuring HCQ exposure during follow-up, particularly in cases of relapse. This needs to be evaluated in an additional study.

This study has several limitations. Firstable, the absence of a control group and the retrospective nature of the study were limitations in assessing the primary outcomes and the corticosteroid-sparing effect. Moreover, we selected our SAU patients based on Abad's criteria instead of the SUN criteria established in 2021 [30]. Retrospectively, only 21 % in the SAU group did not meet the SUN criteria suggesting that the Abad's criteria can identify most SAU patients who also meet the SUN criteria. These differences are explained by the presence of hilar lymph nodes on 18F-FDG-PET instead of CT scan or chest X-ray (n=2), the presence of mediastinal instead of hilar lymphadenopathy on CT-scan (n=3), and the absence of lung involvement (n= 4). Notably, 17 of 21 SAU patients who underwent 18F-FDG-PET showed hypermetabolic foci consistent with sarcoidosis. Among them, the diagnosis of presumed SAU was made in seven patients and probable SAU in two patients. Few studies have found that using 18F-FDG-PET can aid in the classification of 20-30% of cases of IU or suspected SAU [26,50]. This finding suggest that 18F-FDG-PET should be considered when classifying cases of SAU. Another limitation lies in the substantial amount of missing data, which accounted for 26% and 34% at 6 months, and 43% and 27% at 12 months for SAU and IU groups, respectively. This was largely due to the lack of systematic follow-up during this time period. In practice, patients with mild uveitis have longer follow-up intervals. Furthermore, it should be noted that the patients evaluated at 6 and 12 months were not consistently the same, making it difficult to interpret treatment success and relapse results during these periods. Nonetheless, it is worth mentioning that the analysis conducted on the last visit did not reveal any significant differences compared to the 6- and 12- month periods. Additionally, using the last medical information on HCQ to define the last visit may have affected the success and relapse rates, given the substantial variation in time between HCQ initiation and the last visit among patients.

In conclusion, HCQ could be an interesting therapeutic option for certain types of SAU and IU, and a potential corticosteroid-sparing agent. However, longer and randomized controlled trials are required in these indications to confirm its efficacy, corticosteroid-sparing ability, and safety with regard to retinal toxicity.

Acknowledgments

We extend our gratitude to Mr. Subtil (MD, PhD), who graciously opted not to be included as an author, despite contributing to a specific aspect of the statistical analysis.

Declaration

Laurent Kodjikian is a consultant for AbbVie, Alimera, Horus, Bayer, Krys, Novartis, Roche and Théa. The other authors declare no conflicts of interest. No funding was received.

Author's contribution

SP collected the data and contributed to the redaction of the manuscript. Data analysis was made by SP and TEJ. PS take responsibility for the integrity and accuracy of the data. AB, PS, YJ and LK participated in the management of the enrolled patients. All authors have read and approved this manuscript.

References

1. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. Vol. 26, *Ocular Immunology and Inflammation*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 2–16.
2. García-Aparicio Á, García de Yébenes MJ, Otón T, Muñoz-Fernández S. Prevalence and Incidence of Uveitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 28, *Ophthalmic Epidemiology*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 461–8.
3. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *British Journal of Ophthalmology*. 1996 Sep 1;80(9):844–8.
4. Durrani OM. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2004 Sep 1;88(9):1159–62.
5. Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee [Internet]. Vol. 39, *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson SAS; 2018 [cited 2022 Jul 10]. p. 676–86. Available from: Uveitis: Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee
6. Giorgiutti S, Jacquot R, El Jammal T, Bert A, Jamilloux Y, Kodjikian L, et al. Sarcoidosis-Related Uveitis: A Review. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Apr 29 [cited 2023 May 19];12(9):3194. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/9/3194>
7. Bertrand PJ, Jamilloux Y, Ecochard R, Richard-Colmant G, Gerfaud-Valentin M, Guillaud M, et al. Uveitis: Autoimmunity... and beyond [Internet]. Vol. 18, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2023 Feb 21]. p. 102351. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899721930151X?via%3Dihub>
8. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017. p. 1254–64.
9. Jones NP. The Manchester Uveitis Clinic: The First 3000 Patients—Epidemiology and Casemix. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Mar 4;23(2):118–26.

10. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):57.
11. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003 Jan 8;11(4):287–98.
12. Suzuki T, Kaburaki T, Tanaka R, Shirahama S, Komae K, Nakahara H, et al. Incidence and changing patterns of uveitis in Central Tokyo. *Int Ophthalmol.* 2021 Jul 28;41(7):2377–88.
13. Keino H, Nakashima C, Watanabe T, Taki W, Hayakawa R, Sugitani A, et al. Frequency and clinical features of intraocular inflammation in Tokyo. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Aug;37(6):595–601.
14. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M, Betts KA, Tari S, Camez A, et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post Hoc Analyses from the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *Ophthalmology.* 2017 Dec 1;124(12):1799–807.
15. Lee K, Bajwa A, Freitas-Neto CA, Metzinger JL, Wentworth BA, Foster CS. A comprehensive review and update on the biologic treatment of adult noninfectious uveitis: Part II. Vol. 14, Expert Opinion on Biological Therapy. Informa Healthcare; 2014. p. 1651–66.
16. Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, Lim LL, Merrill PT, Dick AD, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology.* 2021 Jun 1;128(6):899–909.
17. Sharma OP. Effectiveness of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Treating Selected Patients With Sarcoidosis With Neurological Involvement. *Arch Neurol.* 1998 Sep 1;55(9):1248–54.
18. Hilton JM, Cooper DM, Henry RL. Hydroxychloroquine therapy of diffuse pulmonary sarcoidosis in two Australian male children. *Respirology.* 1997 Mar;2(1):71–4.
19. Rabinowitz MP, Murchison AP. Orbital Sarcoidosis Treated With Hydroxychloroquine. *Orbit.* 2011 Jan 31;30(1):13–5.
20. Mathis Ch, Maugars Y, Vilon Ph, Prost A. Hypercalcémie majeure révélatrice d’une sarcoïdose. *Rev Med Interne.* 1993 Apr;14(4):249–521.
21. Jamilloux Y, Jammal T El, Bert A, Sève P. Mouvement thérapeutique-La Revue de Médecine Interne L’hydroxychloroquine pour la sarcoïdose extra-pulmonaire non-sévère Hydroxychloroquine for non-severe extra-pulmonary sarcoidosis. 2022.
22. Hu Y, Li Z, Chen G, Li Z, Huang J, Huang H, et al. Hydroxychloroquine Alleviates EAU by Inhibiting Uveitogenic T Cells and Ameliorating Retinal Vascular Endothelial Cells Dysfunction. *Front Immunol.* 2022 Mar 25;13.
23. Bert A, El Jammal T, Kodjikian L, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Seve P. Hydroxychloroquine Therapy in Sarcoidosis-Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;
24. de Parisot A, Kodjikian L, Errera MH, Sedira N, Heron E, Pérard L, et al. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun 1;178:176–85.

25. Grumet P, Kodjikian L, de Parisot A, Errera MH, Sedira N, Heron E, et al. Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). Vol. 17, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2018. p. 331–43.
26. Richard Colmant G, Kodjikian L, De Parisot De Bernecourt A, Guillaud M, Gerfaud-Valentin M, Denis P, et al. Uveitis of Unknown Etiology: Clinical and Outcome features. A Retrospective Analysis of 355 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Nov 17;27(8):1251–8.
27. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology*. 2019 Oct;103(10):1418–22.
28. ATS/ERS/WASOG. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug 1;160(2):736–55.
29. Abad S, Meyssonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet AL, Monnet D, et al. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: A study of thirty-seven patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004 Dec 15;51(6):974–82.
30. SUN working group. Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021 Aug;228:220–30.
31. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509–16.
32. Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, et al. Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: An update. Vol. 51, *European Journal of Clinical Investigation*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
33. Bansal R, Gupta A. Protein Biomarkers in Uveitis. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
34. Calder VL, Shaer B, Muhaya M, Mclauchlan M, Pearson R V, Jolly G, et al. Increased CD4 Expression and Decreased IL-10 in the Anterior Chamber in Idiopathic Uveitis.
35. Manohar BB, Rathinam SR. Intermediate uveitis. In: *Indian Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2010. p. 21–7.
36. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the Noninfectious Posterior and Intermediate Uveitides. *Surv Ophthalmol*. 2001 Nov;46(3):209–33.
37. Hu Y, Li Z, Chen G, Li Z, Huang J, Huang H, et al. Hydroxychloroquine Alleviates EAU by Inhibiting Uveitogenic T Cells and Ameliorating Retinal Vascular Endothelial Cells Dysfunction. *Front Immunol*. 2022 Mar 25;13.
38. Choi RY, Rivera-Grana E, Rosenbaum JT. Reclassifying Idiopathic Uveitis: Lessons From a Tertiary Uveitis Center. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb 1;198:193–9.
39. Prete M, Dammacco R, Fatone MC, Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. Vol. 16, *Clinical and Experimental Medicine*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2016. p. 125–36.

40. Takase H, Acharya NR, Babu K, Bodaghi B, Khairallah M, McCluskey PJ, et al. Recommendations for the management of ocular sarcoidosis from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology*. 2021 Nov 1;105(11):1515–9.
41. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézín AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. Vol. 125, *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 757–73.
42. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep 1;140(3):509–16.
43. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. Vol. 59, *Clinical Toxicology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020.
44. Garrity ST, Jung JY, Zambrowski O, Pichi F, Su D, Arya M, et al. Early hydroxychloroquine retinopathy: Optical coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects. *British Journal of Ophthalmology*. 2019 Nov 1;103(11):1600–4.
45. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. Vol. 31, *Eye (Basingstoke)*. Nature Publishing Group; 2017. p. 828–45.
46. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, Harvey P, Urowitz MB. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus*. 2018 Apr 9;27(4):591–9.
47. Arnaud L, Zahr N, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z. The importance of assessing medication exposure to the definition of refractory disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):674–8.
48. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P, Guern V Le, Navarra S, Jolly M, et al. A Prospective International Study on Adherence to Treatment in 305 Patients With Flaring <sc>SLE</sc> : Assessment by Drug Levels and Self-Administered Questionnaires. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Aug 2;106(2):374–82.
49. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3284–90.
50. Chauvelot P, Skanjeti A, Jamilloux Y, De Parisot A, Broussolle C, Denis P, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useful for the diagnosis of intraocular sarcoidosis in patients with a normal CT scan. *British Journal of Ophthalmology*. 2019 Nov 1;103(11):1650–5.

Table 1. Epidemiologic data and clinical features of patients at baseline.

	Sarcoid uveitis	Idiopathic uveitis	p-value
Number of patients n (%)	42 (74)	15 (26)	
Mean age (year) ± SD	52.8 ± 17.4	46.3 ± 19.0	0.28
Sex n (%)			
Female	23 (55)	8 (53)	1
Male	19 (45)	7 (47)	1
Ethnic groups n (%)			
Caucasian	28 (76)	11 (73)	0.75
North African	8 (19)	3 (20)	1
Afro Caribbean	6 (14)	1 (7)	0.66
Sarcoidosis probability, n (%)			
Proven	22 (52)	NA	
Probable	14 (33)	NA	
Presumed	6 (14)	NA	
Systemic features, n (%)	29 (69)	0	
Thoracic	26 (62)	0	
Cutaneous	6 (14)	0	
Joint	2 (5)	0	
ENT	4 (10)	0	
Digestive	1 (2)	0	
Lymph nodes	3 (7)	0	
Nervous system	1 (2)	0	
Uveitis characteristics, n (%)			
Bilateral	32 (76)	8 (53)	0.11
Chronic	26 (62)	10 (67)	1
Granulomatous	32 (76)	10 (67)	0.51
Localization			
Anterior	7 (17)	5 (33)	0.27
Intermediate	6 (14)	0	0.32
Posterior	2 (5)	1 (7)	1
Anterior + Intermediate	3 (7)	6 (40)	0.07
Intermediate + Posterior	3 (7)	0	0.56
Panuveitis	21 (50)	3 (20)	0.067
Grade of anterior chamber cells			
≥ 0,5	10 (24)	5 (33)	0.51
≥ 1	12 (29)	5 (33)	0.75
≥ 2	6 (14)	3 (20)	0.69
Grade of vitreous inflammation			
≥ 0,5	10 (24)	3 (20)	1
≥ 1	12 (29)	4 (27)	1
≥ 2	5 (12)	2 (13)	1
Glaucoma	12 (29)	7 (47)	0.22
Synechiae	11 (26)	5 (33)	0.74
Macular edema	16 (38)	5 (33)	1
Papillary edema	10 (24)	6 (40)	0.32
Retinal vasculitis	14 (33)	4 (27)	0.75
Multifocal choroiditis	6 (14)	5 (33)	0.14
Cataract	7 (17)	7 (47)	0.03
Optic atrophy	4 (10)	0	0.56
Median LogMAR BCVA [IQR]	0.0 [0.0 ; 0.3]	0.0 [0.0;0.2]	0.54
Median duration of follow-up before HCQ [IQR]	20 [6 ; 52]	27 [18; 52]	0.36
Previous treatment, n (%)			
Oral prednisone	17 (40)	5 (33)	0.76
MTX	5 (12)	0	0.31
AZA	2 (5)	0	1
MMF	1 (2)	2 (13)	0.17
Salazopyrine	0	2 (13)	0.66
Antituberculosis	1 (2)	2 (13)	0.17
Anti herpes simplex	1 (2)	2 (13)	0.17
Median flare before HCQ [IQR]	1 [1 ; 2]	2 [1; 4]	0.08

AZA: azathioprine; MMF : Mycophenolate Mofetil ; BCVA: best corrected visual acuity; ENT: Ear nose and throat; HCQ: hydroxychloroquine, IQR: interquartile range; MTX: methotrexate; SD: standard deviation ; NA : not applicable.

Table 2. Associated treatment and reasons of HCQ onset.

	Sarcoid uveitis n(%)	Idiopathic uveitis n(%)	p-value
Associated treatment at HCQ onset			
Corticosteroid eye drops	9 (21)	4 (27)	0.73
Oral prednisone	22 (52)	5 (33)	0.24
median dose in mg/d (IQR)	10.0 [8.0; 27.5]	15 [15.0; 16.0]	0.97
Intravitreal dexamethasone implant	9 (21)	4 (27)	0.73
Subconjunctival corticosteroid injection	3 (7)	4 (27)	0.07
Ocular injection of antiVEGF	2 (5)	0	1
Reasons to start HCQ			
Uncontrolled inflammation	33 (79)	13 (87)	0.71
Steroids dependance	4 (10)	2 (13)	0.65
Ineffective immunosuppressant	2 (5)	0	1
Steroid side effect	2 (5)	0	1

HCQ : hydroxychloroquine ; IQR: interquartile range ; VEGF : vascular endothelial growth factor

Table 3. HCQ outcomes in sarcoid uveitis.

	Total population (N=42)	AU (n=7)	IU (n=6)	PU (n=2)	AU + IU (n=3)	IU + PU (n=3)	P (n=21)
Median duration on HCQ, months [IQR]	24.5 [17.25; 46.5]	36 [24; 52.5]	47.5 [36.8; 51.5]	45.5 [41.8; 49.2]	23 [15.0; 40.5]	26 [18.5; 33.5]	19 [14; 29]
Median duration to the last visit on HCQ, months [IQR]	19.5 [11; 44.8]	20 [17.5; 49]	44 [35.8; 49.3]	43.5 [40.8; 46.3]	20 [13.5; 36]	25 [18; 33]	14 [9; 20]
Primary outcome							
HCQ success, n (%)							
M6 (n=27)	15 (56)	5	0	0	0	1	9
M12 (n=24)	17 (71)	4	0	0	1	2	10
Last visit (n=42)	23 (55)	5	6	0	2	1	9
Secondary outcomes							
Relapse, n (%)							
M6 (n=27)	7 (26)	0	2	1	1	1	2
M12 (n=24)	7 (29)	0	2	2	0	0	3
Last visit (n=42)	10 (24)	1	0	1	1	1	6
Median variation of LogMar [IQR]							
M0	0.00 [0.00; 0.20]						
M3	0.00 [0.00; 0.16]						
M6	0.00 [0.01; 0.18]						
M12	0.00 [0.00; 0.16]						
Last visit	0.00 [0.00; 0.15]						
Reasons of HCQ failure, n (%)	16 (38)						
Ineffective	4 (10)	0	0	0	0	1	3
Adverse effect	3 (7)	1	1	0	0	1	0
Other reasons	9 (21)	0	1	1	1	1	5
Time to first flare (months) [IQR]	13 [8; 18]	15 [12; 20]	35 [27;40]	16 [15;16]	11 [9;13]	5 [5;5]	12 [8; 14]
Incidence rate of flare before vs on HCQ (100 p/y)	52 vs 42	109 vs 43	29 vs 43	200 vs 55	37 vs 46	72 vs 31	50 vs 39
Median dose Prednisone (mg)[IQR]							
M3	7.5 [5.0; 15.0]						
M6	5 [5.0; 7.5]						
M12	5 [2.5; 5.0]						
Last visit	4 [2.5; 5.8]						
Prednisone dependence at last visit, n(%)	4 (10)	0	0	0	1	0	3
Eye drops dependence at last visit, n(%)	2 (5)	1	0	0	0	0	1

AU: anterior uveitis; HCQ: Hydroxychloroquine; IU: intermediate uveitis; PU: posterior uveitis ; P : panuveitis; p/y: person-years ; NA : not applicable ; IQR : interquartile range

All results at M6 and M12 should be interpreted cautiously due to missing data.

Table 4. HCQ outcomes in idiopathic uveitis.

	Total population N= 15	AU (n=5)	IU (n=0)	PU (n=1)	AU + IU (n=6)	IU + PU (n=0)	P (n=3)
Median duration on HCQ (months) [IQR]	31.0 [16.5; 40.0]	36 [31; 36]	NA	59	16 [12.5; 21.8]	NA	44 [29.5; 52.5]
Median duration to the last visit on HCQ, months [IQR]	18 [13; 38]	31 [16; 36]	NA	41	12.5 [6.5; 17]	NA	40 [27; 48.5]
Primary outcome							
HCQ success, n (%)							
M6 (n=10)	6 (60)	3	NA	1	1	NA	1
M12 (n=11)	5 (45)	1	NA	0	4	NA	0
Last visit (n=15)	6 (40)	2	NA	1	1	NA	2
Secondary outcomes							
Relapse, n (%)							
M6 (n=10)	1 (10)	1	NA	0	0	NA	0
M12 (n=11)	3 (25)	2	NA	0	0	NA	1
Last visit (n=15)	7 (47)	2	NA	0	5	NA	1
Median variation of LogMar [IQR]							
M0	0.00 [0.00; 0.16]						
M3	0.00 [0.00; 0.05]						
M6	0.02 [0.00; 0.30]						
M12	0.00 [0.00; 0.13]						
Last visit	0.06 [0.00; 0.20]						
Reasons of HCQ failure, n (%)							
Ineffective	5 (33)	2	NA	0	2	NA	1
Adverse effect	1 (7)	0	NA	0	1	NA	0
Other reasons	2 (13)	2	NA	0	0	NA	0
Time to first flare (months) [IQR]	11 [7; 16]	11 [9; 13]	NA	NA	14 [12; 18]	NA	4 [4;4]
Incidence rate of flare before vs on HCQ (100 p/y)	82 vs 46	169 vs 59	NA	54 vs 0	67 vs 34	NA	47 vs 30
Median dose Prednisone (mg) [IQR]							
M3	10 [9.0 10.0]						
M6	5 [5.0; 5.0]						
M12	5 [3.0; 5.1]						
Last visit	3 [3.0; 5]						
Prednisone dependence at last visit, n(%)	2 (13)	1	NA	0	0	NA	0
Eye drops dependence at last visit, n(%)	1 (7)	0	NA	0	1	NA	0

AU: anterior uveitis; HCQ: Hydroxychloroquine; IU: intermediate uveitis; PU: posterior uveitis; P : panuveitis; p/y: person-years; NA : not applicable

All results at M6 and M12 should be interpreted cautiously due to missing data.

Table 5. Safety results on HCQ.

	Sarcoid uveitis n (%)	Idiopathic uveitis n (%)
Any adverse event	7 (17)	1 (7)
Life-threatening adverse event	0	0
Death	0	0
Adverse event		
<i>Gastro-intestinal</i>	1 (2)	0
<i>Cutaneous lesion</i>	3 (7)	0
<i>Cardiac</i>	0	0
<i>Neurologic, psychiatric</i>	1 (2)	0
<i>Ocular toxicity</i>	2 (5)	0
<i>Other</i>	0	1 (7)

Figure 1 . Flow chart

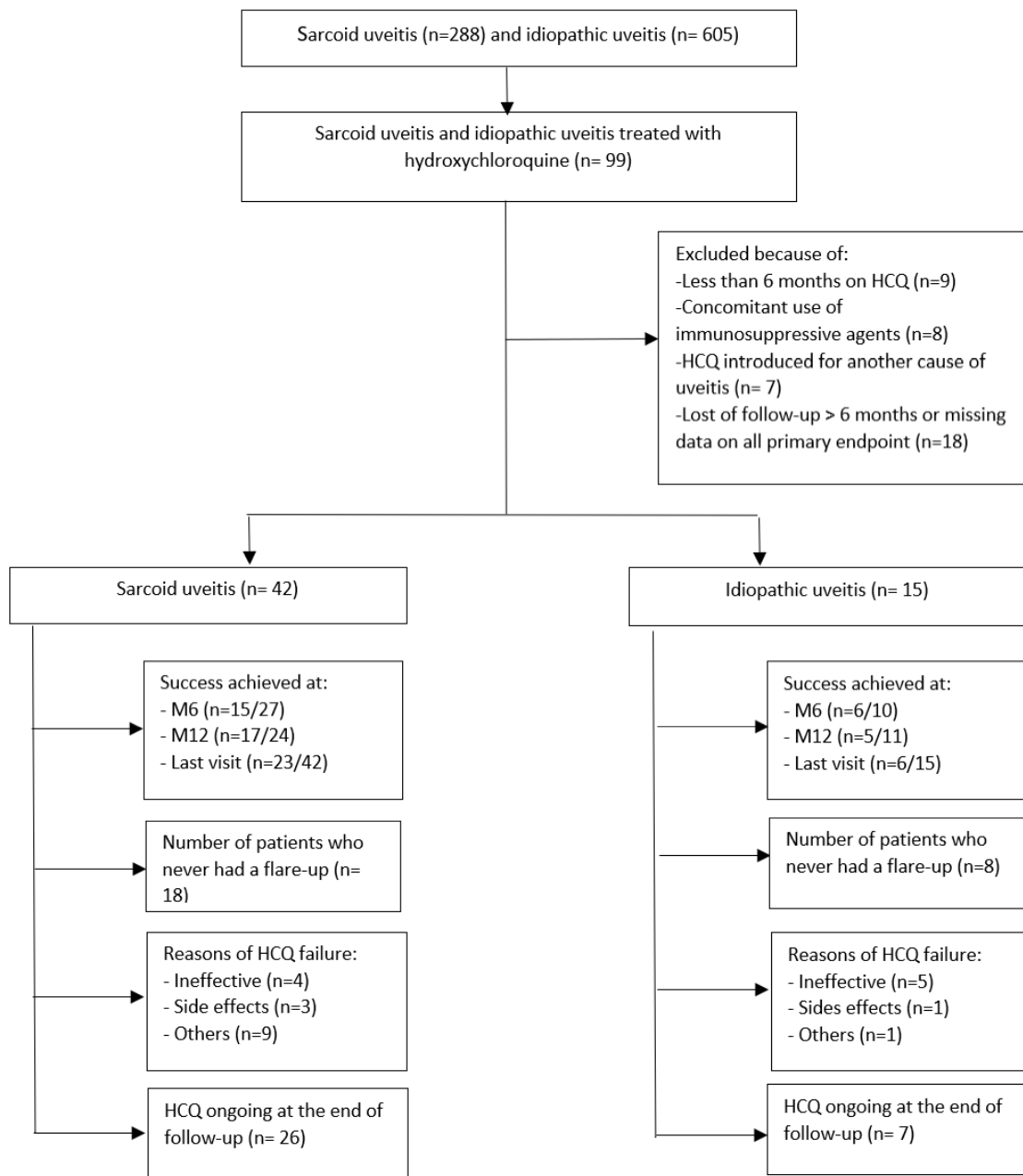
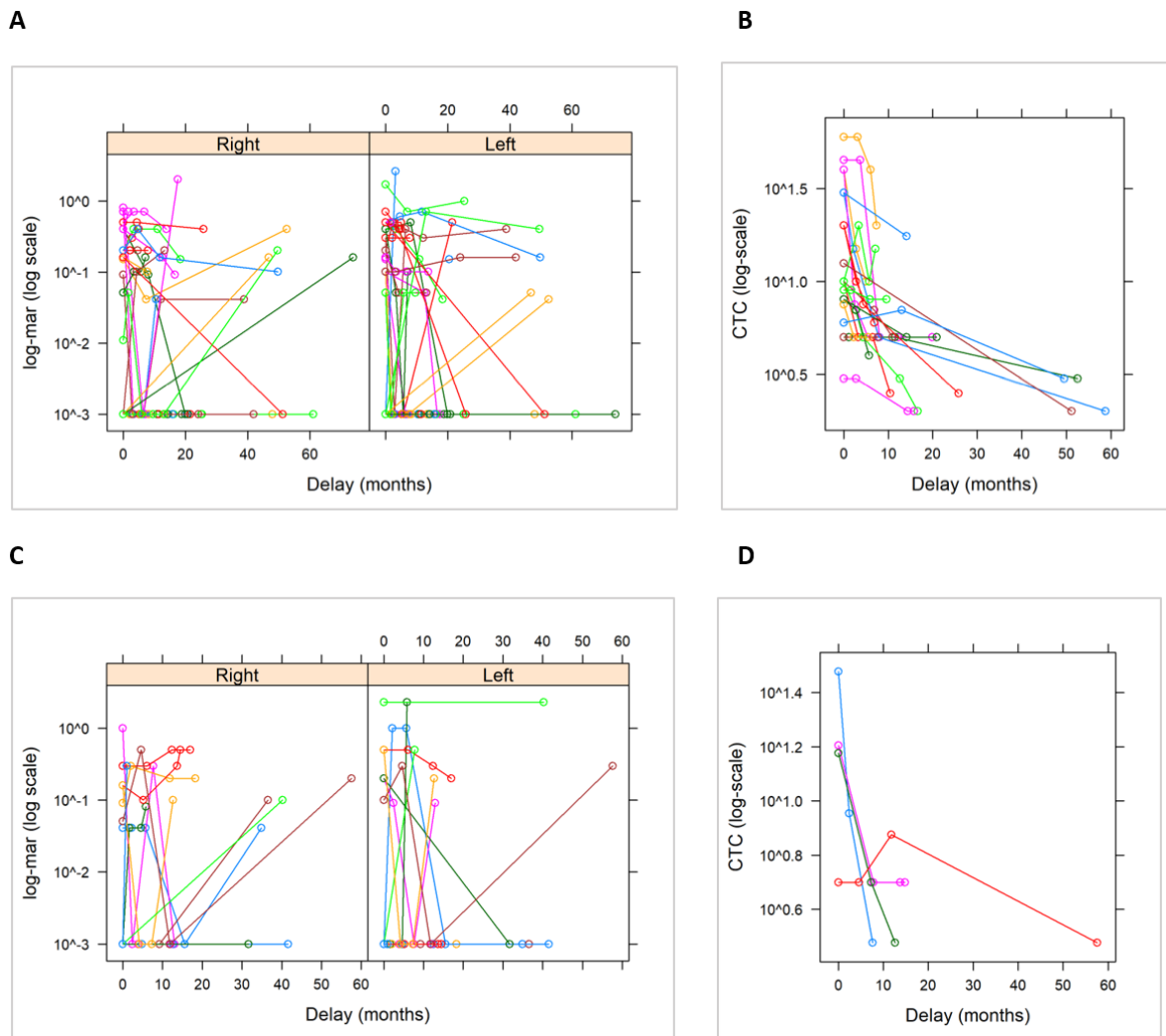


Figure 2. Visual acuity and steroid use outcomes during follow-up.



Visual acuity analysis is carried out by a mixed model, incorporating a fixed effect of time, an intercept, and a random slope per patient, as well as random intercepts and slopes per nested eye within the patient level for sarcoid uveitis patient (A ; $p = 0.727$), and idiopathic uveitis patients (C ; $p = 0.470$).

Corticosteroid dose analysis is conducted using a mixed model, incorporating a fixed effect of time, an intercept, and a random slope per patient for sarcoid uveitis patient (B ; $p = 0.002$). For idiopathic uveitis patients (D), no model is adjusted for corticosteroid dosage due to the sample size.

3 DISCUSSION

Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de l'HCQ peut contribuer au contrôle de l'inflammation oculaire, à préserver l'acuité visuelle, à réduire l'usage de la corticothérapie systémique et à diminuer le risque de rechute chez ces patients. Ainsi, nos résultats soutiennent ceux retrouvés par Bert et al. concernant la SAU et ce, à plus grande échelle et avec un plus long suivi [12]. Par ailleurs, nous avons observé que la progression systémique vers une atteinte cutanée ou articulaire était rare chez nos patients atteints de SAU (5% et 2% respectivement). Cela suggère que l'HCQ pourrait réguler voire freiner la progression de la sarcoïdose vers d'autres organes connus pour être des indications de traitement par HCQ dans cette maladie. Toutefois, dans l'étude de Ma et al. portant sur 113 patients atteints de SAU, 43,9% des 66 patients atteints d'uvéite isolée au diagnostic ont développé une atteinte extraoculaire avec un délai médian de 12 mois (minimum de deux mois et maximum de 84 mois). L'atteinte cutanée était retrouvée dans 17,2% des cas et une atteinte multisystémique dans 27.6% des cas [13]. De même, Rochepeau et al. avaient retrouvé une progression cutanée dans 2% des cas et articulaire dans 1% des cas chez 52 patients avec SAU isolée au diagnostic [14]. Cependant, l'HCQ ne faisait pas partie des traitements utilisés dans ces études pour traiter la SAU. Ainsi, cette hypothèse que l'HCQ pourrait limiter l'extension de la maladie à d'autres organes nécessite d'être vérifiée par des études randomisées et contrôlées.

Comme le montre notre étude, la variabilité des critères diagnostiques des SAU utilisés dans la littérature, reste un défi pour l'extrapolation de ces résultats. En effet, 21% de nos patients diagnostiqués sur la base de critères modifiés d'Abal et al. ne remplissaient pas les critères de classifications SUN de 2021. De même, cinq (12%) de nos patients diagnostiqués sur les critères d'Abad et al. modifiés ne remplissaient pas les critères révisés de l'IWOS. Ils avaient tous au moins deux critères paracliniques en dehors de la présence d'adénopathies hilaires à l'imagerie thoracique, mais uniquement deux critères ophtalmiques contre le minimum de trois requis pour être diagnostiqué en SAU probable selon les critères révisés de l'IWOS. Quatre d'entre eux avaient bénéficié d'une tomographie par émission de positons (TEP) au 18-Fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG) retrouvant une hyperfixation sur un organe cible. Certains auteurs, soulignent la pertinence bonne ou moins bonne de certains critères utilisés dans ces différentes classifications, et notamment l'influence ethnique sur quelques-uns [4,15]. Entre autres, Groen-Hakan et al. avaient rapporté aux Pays-Bas qu'une lymphopénie < 1000/mm³ offrait une sensibilité et spécificité de 75% et 77% respectivement, alors que ces dernières ont été évaluées à 15% et 91% dans l'étude japonaise de Handa-Miyauchi et al. qui visait à étudier la validité des critères IWOS révisés en 2017 [4,15]. De même une IGRA (Interferon

Gamma Release Assays) positive était retrouvée chez 12 % des patients SAU issus d'une série française répondant aux critères d'Abad et al.[4], alors que ce test n'est pas requis en zone non endémique selon la classification de la SUN. À la lumière de l'étude de Handa-Miyauchi et al. sur les critères IWOS, la présence de trois signes ophtalmiques et de deux signes paracliniques, définissant une SAU probable, offrait une sensibilité de 61% et une spécificité de 96%. À l'inverse, la présence de deux signes ophtalmiques avec deux signes paracliniques offrait une meilleure sensibilité à 71% et une spécificité à 95% [15]. Ainsi, les auteurs ont suggéré que certaines combinaisons pourraient être plus adaptées pour cette définition de SAU probable. En ce sens, nos 12% patients non répondeurs aux critères IWOS auraient pu être considérés comme ayant une SAU probable en tenant compte de l'association de deux critères ophtalmiques et de deux critères paracliniques. La place de la TEP au ¹⁸F-FDG n'est pas retrouvée au sein de la classification de la SUN et peu d'études ont évaluées sa valeur diagnostique dans la SAU [16]. Dans l'étude de Chauvelot et al., 28,4% des 67 patients avec IU ou suspectés SAU avec un scanner thoracique normal ont présentés des foyers hypermétaboliques médiastinaux compatibles avec la sarcoïdose permettant de classer les patients en SAU prouvés (n=6), SAU présumés (n=6), et SAU indéterminée (n=7) selon les critères d'Abad et al [16]. Cela sous-tend que son intérêt n'est pas négligeable. À ce jour, aucune étude n'a été réalisée pour comparer ces différentes classifications diagnostiques et identifier quelle proportion de patients atteints de SAU présumés selon les critères modifiés d'Abad et al. ou de l'IWOS répondrait également aux critères SUN (hors preuve histologique).

Nous montrons aussi l'efficacité à moindre mesure de l'HCQ pour le traitement à long terme des IU antérieures. Celle-ci est l'atteinte la plus fréquemment rencontrée dans la littérature [2]. Dans notre étude, il existait une surreprésentation d'IU antérieure et intermédiaire associées. Cela peut être expliqué par plusieurs facteurs : l'évolution naturelle de l'uvéïte ou son diagnostic plus précoce en centre tertiaire, des variations dans les critères de définition de l'uvéïte, et un possible biais d'échantillonnage liée à la petite taille de notre échantillon. Deux études intéressantes ont montré que certains types d'IU étaient finalement diagnostiqués en SAU présumée (selon les critères IWOS) pour celle de Choi et al., ou de SAU probable ou prouvée (selon les critères d'Abad et al. modifiés) pour celle de Richard-Colmant et al. [17,18]. Il s'agissait majoritairement de femmes caucasiennes, âgées de plus de 50 ans, avec IU bilatérale, intermédiaire puis antérieure pour la première étude [18]. La panuvéïte était plus fréquente dans la deuxième étude, avec un diagnostic obtenu par la réalisation d'une TEP au ¹⁸F-FDG chez quatre des six patients finalement diagnostiqués en SAU. Cette dernière avait identifié des atteintes extraoculaires permettant d'obtenir une preuve histologique de SAU chez deux sujets [17]. Bien que six de nos patients atteints d'IU soient issus de la même cohorte que celle de Richard-Colmant et al., nous avons observé davantage d'IU antérieure et intermédiaire associées dans

notre étude. Toutefois, la proximité démographique de nos patients atteints d'IU et de ceux finalement diagnostiqués en SAU de l'étude de Choi et al., nous a conduits à les considérer comme ayant un phénotype similaire à la sarcoïdose. Ainsi, l'HCQ s'avérait une bonne option thérapeutique pour nos patients atteints d'IU. Récemment, Saito et al. ont émis l'hypothèse de mécanismes épigénétiques partagés entre ces deux causes d'uvéite. Ils ont trouvé une similitude entre le profil des microARN sériques (soit sur ou sous-régulés) des patients atteints d'IU et de SAU, comparés à ceux de témoins en bonne santé [19]. Cependant, compte tenu des petits effectifs et des critères de définition des IU et SAU de leur étude, cette hypothèse doit être confirmée par de plus amples investigations. Néanmoins, il convient de souligner que l'amélioration du pronostic visuel demeure l'enjeu principal. Nos données suggèrent que l'HCQ pourrait offrir un contrôle relativement efficace de l'uvéite chronique antérieure idiopathique.

Dans leur modèle expérimental, Hu et al. avaient retrouvé un effet bénéfique de l'HCQ sur l'inflammation rétinienne, ce qui laisse présager du potentiel bénéfique de l'HCQ dans l'atteinte du segment postérieur. Nous avons retrouvé une réponse moindre dans les sous-groupes d'uvéites postérieures des patients atteints de SAU et d'IU comparés aux autres sous-groupes. Cependant, l'HCQ semblait améliorer l'œdème maculaire et papillaire, et la choroïdite multifocale, en les prenant comme variable individuelle. Toutefois, l'interprétation de ces observations doit rester prudente. En effet, la plupart de nos patients étaient traités de façon concomitante par prednisone ou corticothérapie topique actuellement recommandées dans ces indications [9,20,21]. Ainsi, mieux comprendre la physiopathologie de l'uvéite, y compris les variations potentielles dans les mécanismes inflammatoires en fonction du type anatomique et de l'étiologie, pourrait aider à expliquer la faible réponse observée dans l'uvéite postérieure chez nos patients atteints de SAU et IU.

Notre étude rapporte des résultats facilement exploitables à la population caucasienne, cependant la question de l'applicabilité de ceux-ci à la population afro-caribéenne se pose naturellement. Si nous considérons l'épidémiologie de l'uvéite, la sarcoïdose est recensée comme une étiologie sensiblement plus répandue chez les afrodescendants [22,23]. D'autre part, l'étude menée par Coquart et al., qui a analysé l'épidémiologie de la sarcoïdose au sein d'une population caribéenne, a relevé une incidence moindre (2,28 pour 100 000 habitants/an) par rapport aux cohortes américaine ou européenne. De plus, la manifestation ophtalmique n'était présente que chez 12,5 % des patients lors du diagnostic, et le traitement consistait en une corticothérapie systémique en absence de réponse aux corticoïdes topiques [22]. Actuellement, il n'existe pas de données épidémiologiques concernant les SAU et IU dans la Caraïbe. Par ailleurs, il a été identifié que le début tardif, le sexe féminin, l'origine afro-américaine, la présence de choroïdite multifocale, l'atteinte systémique sont des facteurs associés à un moins bon pronostic visuel chez les sujets atteints de SAU [4]. Cependant, dans l'étude de Coulon

et al., les sujets afro-caribéens avaient un pronostic visuel légèrement meilleur avec une récupération complète dans 72,7% des cas comparés aux autres groupes ethniques [24]. Par conséquent, de nouvelles études dans la population caraïbienne permettraient d'élargir notre compréhension de l'influence génétique, ethnique et environnementale dans ces affections. Cependant, cela n'altérerait pas l'activité anti-inflammatoire de l'HCQ observée dans les formes antérieures de SAU qui sont fréquemment retrouvées chez les sujets d'ascendance africaine [24]. Néanmoins, il serait difficile de prédire l'efficacité à long terme de l'HCQ dans ces contextes, notamment en raison des variations inter- et intra-individuelles. A cela s'ajoute les manifestations systémiques qui semblent être plus fréquentes au diagnostic de l'uvéite chez les patients afro-caribéens [24]. Ainsi, l'utilisation de l'HCQ dans le traitement des SAU ou d'IU chez un sujet antillais pourrait nécessiter une évaluation au cas par cas, en attendant d'agrandir nos connaissances. De surcroît, et indépendamment de l'ethnicité, des études randomisées et contrôlées seraient souhaitables avant de modifier les pratiques.

En ce qui concerne la maculopathie associée aux APS, il manque à ce jour des études de longue durée confirmant son innocuité dans le traitement de l'uvéite. En ajoutant aux mesures de précaution déjà établies pour minimiser cette toxicité oculaire, la présence d'un œdème maculaire pourrait justifier une réserve quant à son utilisation par les praticiens. En effet, l'existence d'une telle complication pourrait rendre difficile la détection de cette maculopathie liée aux APS.

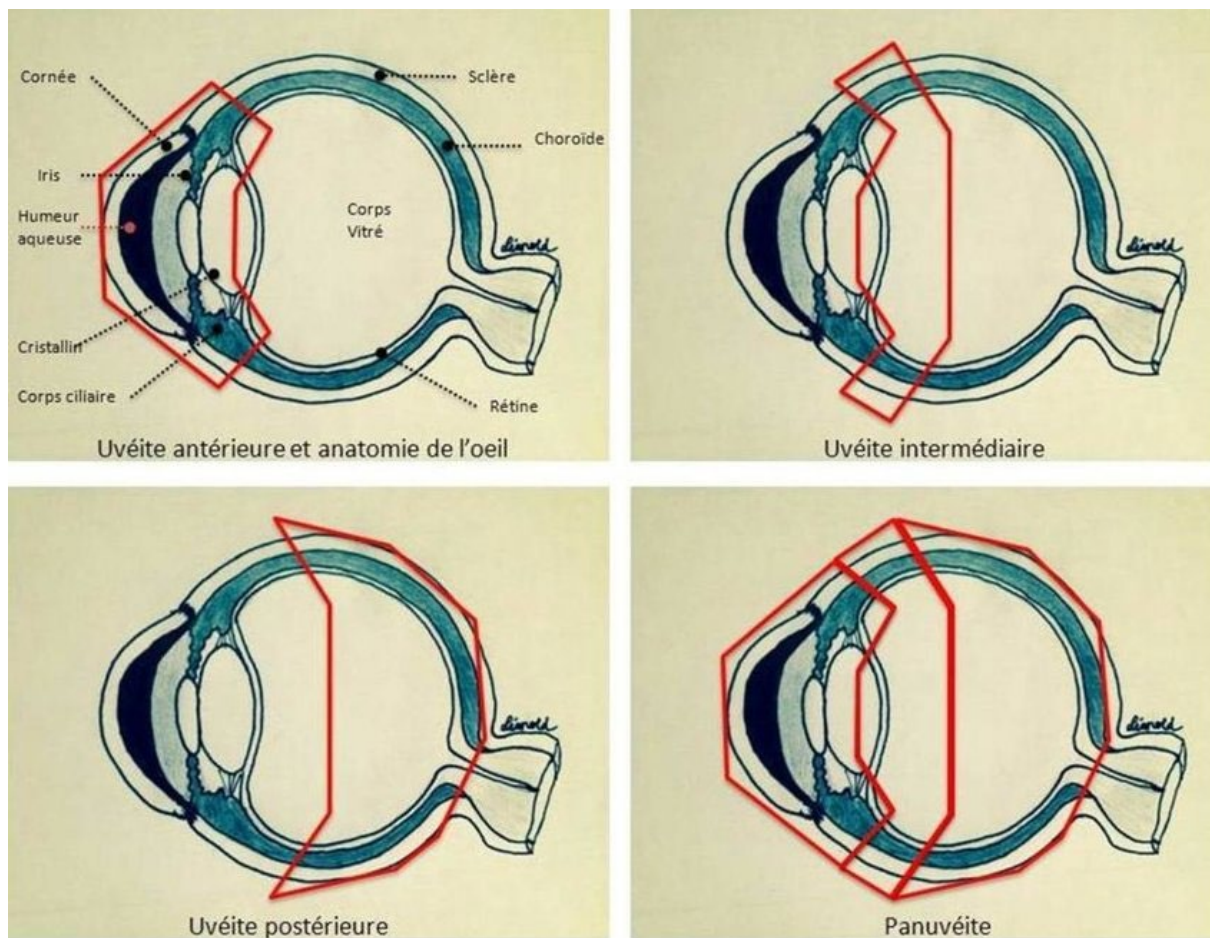
4 CONCLUSION

L'HCQ démontre que son potentiel ne se limite pas aux indications classiques reconnues, mais qu'il pourrait constituer un avantage en termes d'efficacité et de coût pour le traitement de certaines formes de SAU ou IU. Nos résultats ont suggéré un effet favorable sur les formes antérieures et intermédiaires de SAU. Bien que cet effet soit moindre à long terme pour les formes antérieures d'IU, l'HCQ a permis de réduire significativement le taux de poussée des patients atteints d'IU. Par ailleurs, l'HCQ a été associé à une réduction significative de la dose médiane de prednisone chez les patients atteints de SAU. L'utilisation de l'HCQ permettrait d'élargir les options thérapeutiques dans ces pathologies, mais nous ne pouvons pas à l'heure actuelle le recommander en pratique courante. Nos résultats nécessitent d'être confirmés par de plus amples études randomisées et contrôlées dans les SAU et pour l'IU.

La gestion de l'uvéite chronique est complexe, d'autant plus qu'elle nécessite de prendre en compte les manifestations systémiques qui peuvent y être associées en raison de ses origines variées. Nous savons que l'inflammation chronique, quelle que soit son intensité, peut entraîner des dommages cumulatifs qui finissent par causer une perte visuelle significative. Cette réalité souligne la nécessité d'une approche multidisciplinaire impliquant l'ophtalmologiste et l'interniste pour préserver la vision des patients concernés. Il faut garder à l'esprit que la pratique médicale reste en partie influencée par des considérations individuelles.

5 ANNEXES

Annexe 1 : Anatomie de l'œil et type d'uvéite.



D'après Sève et al. Prise en charge diagnostique des uvéites : recommandations d'un groupe d'experts. La Revue de Médecine Interne. 39. 10.1016/j.revmed.2017.09.015.

Annexe 2 : Orientation étiologique selon les caractéristiques du fond d'œil

Uvéite antérieure aiguë	Unilatérale	-Uvéite associée à l'HLA-B27 -Arthrite juvénile idiopathique -Herpès virus (HSV, VZV, CMV)
	Bilatérale	-Médicaments (biphosphonates, rifabutine) -Uvéite post-infectieuse (post-streptococciques) <i>-TINU syndrome</i> <i>-Uvéite associée au HLAB27</i> <i>-Kawasaki</i>
Uvéite antérieure chronique	Granulomateuse	-Sarcoïdose <i>-Tuberculose, syphilis, herpès virus</i> -Sclérose en plaques -SPA, arthrite juvénile idiopathique
	Non granulomateuse	-Arthrite juvénile idiopathique -Maladie de Behçet -Cyclite de Fuchs
Uvéite intermédiaire		-Sarcoïdose -Sclérose en plaques <i>-Maladie de Lyme, tuberculose, syphilis, toxocarose, rickettsioses</i>
Uvéite postérieure	Avec chorioretinite focale	-Toxoplasmose -CMV
	Avec choroïdite diffuse	-Herpes virus, syphilis, tuberculose -Sarcoïdose -Maladie de Behçet -VKH -Choroïdite de Birdshot -Choroïdite serpiginieuse
	Avec vascularite rétinienne	-Sarcoïdose -Maladie de Behçet -Sclérose en plaques -Syphilis
Panuvéite		-Sarcoïdose -Behçet -VKH -Ophtalmie sympathique -Toxoplasmose, tuberculose, herpes virus, syphilis

Les causes les moins fréquentes sont en italique.

Abbréviations : HLA: Human leukocyte antigen; HSV: herpes simplex virus ; VZV: varicella-zoster virus ; CMV: cytomégalovirus; TINU: Néphrite tubulo-interstitielle et uvéite ; SPA: spondylarthrite ankylosante ; VKH : maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Adapté d'après PNDS 2020 et Sève P et al. Uveitis: Diagnostic work-up. Recommendations from an expert committee. Revue de Médecine Interne. 2018;39(9):676-686. doi:10.1016/j.revmed.2017.09.015

Annexe 3 : Stratégie diagnostique de l'étude ULISSE (adaptée).

Table 1
Standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis.

1st stage	2nd stage Investigations guided by the anatomic type of uveitis OR guided by clinical and paraclinical findings or medical history ('oriented' test)		
1st step Systematic investigations - CBC - ESR, CRP - Tuberculin skin test - Syphilis serology - Chest X-ray Then investigations guided by clinical, ophthalmological, and medical history findings ('oriented' test)	Type	2nd step	3rd step
	Acute anterior uveitis	- HLA-B27 if no argument for a herpes virus infection	- Anterior chamber tap if HLA-B27 negative
	Chronic anterior uveitis	- ACE	- None
	Chronic granulomatous uveitis or multifocal choroiditis	- Chest CT	- Minor salivary gland biopsy - Bronchoscopy and BAL - 18F-FDG PET or 67Ga scintigraphy
	Chronic intermediate uveitis		- Lumbar puncture - Brain MRI
	Chronic posterior or panuveitis	- Toxoplasma serology - ACE - Chest CT	- Lumbar puncture - Brain MRI
	Isolated retinal vasculitis	- Complement - Antinuclear antibodies - Antiphospholipid antibodies - Antineutrophil cytoplasmic antibodies	- None
	Severe and/or corticoreistant	- Anterior chamber tap: cytology, interleukins, herpes PCR, mycobacterium tuberculosis PCR, universal PCR...	- Vitrectomy (if lymphoma suspected)

ACE: angiotensin converting enzyme, BAL: bronchoalveolar lavage, CBC: complete blood count, CRP: C-reactive protein, CT: computerized tomography, ESR: erythrocyte sedimentation rate, 18F-FDG PET: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, HLA: human leucocyte antigen, PCR: polymerase chain reaction, MRI: magnetic resonance imaging.
Note: If a patient has uveitis with several anatomic characteristics, all corresponding investigations must be done.

D'après Grumet et al. Contribution of diagnostic tests for the etiological assessment of uveitis, data from the ULISSE study (Uveitis: Clinical and medicoeconomic evaluation of a standardized strategy of the etiological diagnosis). Vol. 17, Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2018. p. 331–43.

Annexe 4 : Critères diagnostiques de l'uvéite associée à la sarcoïdose proposée par Abad et al.

Critères diagnostiques

1. Critère clinique compatible avec présence de choroïdite multifocale

ET

2. Critères paracliniques évocateurs :

- a. Preuve histologique avec présence de granulome non caséux
 - b. Adénopathies hilaires bilatérales à l'imagerie thoracique
 - c. Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 - d. Fixation à la scintigraphie au gallium (salivaire, lacrymale ou médiastino-hilaire)
 - e. Alvéolite lymphocytaire supérieure à 15 % avec un rapport CD4/CD8 > 3,5.
-

Diagnostic

- a. Sarcoïdose oculaire certaine : si critère clinique compatible et preuve histologique.
 - b. Sarcoïdose oculaire présumée : si critère clinique compatible, et présence d'au moins 2 critères paracliniques hors preuve histologique.
 - c. Sarcoïdose oculaire probable : si critère clinique compatible, et présence d'au moins 1 critère paraclinique hors preuve histologique.
-

Adapté d'après Abad S et al. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: A study of thirty-seven patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004 Dec 15;51(6):974–82.

Annexe 5 : Critères de classification de l'uvéïte associée à la sarcoïdose selon la SUN 2021.

Critères de classification

1. Critère clinique compatible (1 critère parmi les suivants) :
 - a. Uvéïte antérieure
 - b. Uvéïte intermédiaire ou une uvéïte antérieure et intermédiaire
 - c. Uvéïte postérieure avec choroïdite (nodule(s) isolé(s) ou multifocales)
 - d. Panuvéïte avec choroïdite ou engainement vasculaire rétinien ou occlusion vasculaire rétinienne

ET

2. Critères en faveur d'une sarcoïdose (≥ 1 critère parmi les suivants) :
 - a. Biopsie tissulaire montrant des granulomes non caséux
 - b. Adénopathies hilaires bilatérales à l'imagerie thoracique

Critères d'exclusion

1. Sérologie syphilis positive avec test tréponémique
2. Evidence d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis** (1 critère parmi les suivants)
 - a. Preuve histologique ou microbiologique†
 - b. Test par interferon gamma release assay positif‡
 - c. Test cutané par intradermo-réaction à la tuberculine positif§

*L'exclusion systématique de la tuberculose n'est pas requise en zone où la tuberculose n'est pas endémique, mais elle doit être réalisée en zone endémique ou chez les patients exposés à la tuberculose. En cas de tuberculose lente chez un patient avec une uvéïte compatible avec la sarcoïdose ou avec la tuberculose et présentant des adénopathies hilaires bilatérales, une classification comme uvéïte associée à la sarcoïdose n'est possible qu'en cas de preuve histologique (et donc excluant la tuberculose).

†par biopsie, technique d'immunofluorescence par auramine-rhodamine, culture ou par polymérase chain reaction.

‡ par QuantiFERON-gold® or T-spot®.

§ à base de dérivé protéique purifié contenant 10UI : un test est positif en présence d'une induration >10 mm.

Adapté de la SUN working group. Classification Criteria for Sarcoidosis-Associated Uveitis.
Am J Ophthalmol. 2021 Aug;228:220–30.

Annexe 6 : Mécanismes d'action potentiels de l'hydroxychloroquine d'après Schrezenmeier *et al.* (2020) et Dima *et al.* (2022).

Cette image a dû être supprimée pour la version en ligne

Reproduced with permission from Springer Nature

Schrezenmeier, E. et al. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 16, 155–166 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>

Mécanisme d'action	Conséquences potentielles
Accumulation de l'HCQ dans les lysosomes et donc inhibition de la fusion des autophagosomes avec le lysosome	Empêche la présentation des autoantigènes médiés par le CMH de type II par les cellules présentatrices d'antigène aux LT CD4+
Inhibition de l'activation des TLR-7 et TLR-9	Inhibition de la production d'IFN-I et donc la maturation des cellules dendritiques empêchant la présentation des autoantigènes via le CMH de type II aux LT CD4+.
Inhibition de la voie de signalisation cGAS-STING en interférant avec la liaison de cGAS à l'ADN cytosolique	Inhibition de production d'IFN-I
Inhibition de la production de cytokines inflammatoires et de l'angiogenèse	Diminue la synthèse d'IL1, IL6, TNF- α par les cellules mononuclées (cellules dendritiques, monocytes, macrophages) Diminue l'expression de VEGF
Modification de la polarisation des lymphocytes T	Diminue les cytokines produites via la différenciation en LT Th17 et en LT Th22.
Inhibition des cellules NK	Diminue la prolifération, la cytotoxicité et les cytokines produites par les cellules NK

Abréviations : HCQ, hydroxychloroquine ; TLR, Toll-like receptor ; cGAS, nucleic acid sensor cyclic GMP-AMP (cGAMP) synthase (cGAS) ; STING, Stimulator of interferon genes ; ADN, Acide désoxyribonucléique ; NK, Natural Killers ; LT, lymphocytes T ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; IFN, Interferon ; IL, interleukines ; TNF, tumor necrosis factor ; VEGF, Vascular endothelial growth factor

Adapté d'après Dima A et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2022;14. doi:10.1177/1759720X211073001.

Annexe 7. Conversion acuité visuelle (Monoyer et Log MAR)

Catégorie OMS	Valeur LogMAR	Notation Monoyer
Catégorie 5 : cécité totale	+ 2,6	Pas de perception lumineuse
Catégorie 4 : cécité presque totale	+2,3	1/200 (voit bouger la main)
	+2,1	1/120
	+ 2	1/100 (CLD à 30 cm)
	+ 1,9	1/80
	+ 1,8	1/60
	+ 1,7	1/50 (CLD à 1mm)
Catégorie 3 : Cécité partielle	+ 1,6	1/40
	+ 1,5	1/30
	+ 1, 4	1/25
Catégorie 2 : Baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale : déficience sévère	+ 1,3	1/20
	+ 1,2	1/16
	+ 1,1	1/12
Catégorie 1 : baisse de vision, malvoyance, amblyopie bilatérale : déficience moyenne	+ 1	1/10
	+ 0, 9	1,25/10
	+ 0,8	1,6/10
	+ 0,7	2/10
	+ 0,6	2,5/10
Vision rapportée correcte	+ 0,5	3,2/10
	+ 0,4	4/10
	+ 0,3	5/10
	+ 0,2	6,3/10
Vision normale	+ 0,16	7/10
	+ 0,1	8/10
	+ 0, 05	9/10
	0	10/10
	- 0,1	12,5 /10
	- 0,2	16/10
	- 0,3	20/10

Adapté d'après la Société Française d'ophtalmologie

6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références citées dans la revue bibliographique [1-12] ont été ajoutées à la suite de cette section 1, conformément aux exigences de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud.

Les références de l'article original ont été ajoutées dans la section correspondante 2.3, conformément aux exigences de la revue médicale « **Ocular Immunology and Inflammation** ».

Les références de la discussion (section 3) sont présentées ci-dessous. À noter que les références [15], [16-18] et [20-21] ont été également citées dans l'article original.

13. Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, Hodgson L, Brennan J, Stawell RJ, et al. Sarcoidosis-related Uveitis: Clinical Presentation, Disease Course, and Rates of Systemic Disease Progression After Uveitis Diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:30–6.
14. Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, Febvay C, Perard L, Broussolle C, et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Jul 1;101(7):856–61.
15. Handa-Miyauchi M, Takase H, Tanaka M, Akiyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M. A Validation Study of the Revised Diagnostic Criteria from the International Workshop on Ocular Sarcoidosis at a Single Institute in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Nov 17;29(7–8):1501–6.
16. Chauvelot P, Skanjeti A, Jamilloux Y, De Parisot A, Broussolle C, Denis P, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useful for the diagnosis of intraocular sarcoidosis in patients with a normal CT scan. *British Journal of Ophthalmology*. 2019 Nov 1;103(11):1650–5.
17. Richard Colmant G, Kodjikian L, De Parisot De Bernecourt A, Guillaud M, Gerfaud-Valentin M, Denis P, et al. Uveitis of Unknown Etiology: Clinical and Outcome features. A Retrospective Analysis of 355 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Nov 17;27(8):1251–8.
18. Choi RY, Rivera-Grana E, Rosenbaum JT. Reclassifying Idiopathic Uveitis: Lessons From a Tertiary Uveitis Center. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb 1;198:193–9.
19. Saito S, Keino H, Takasaki I, Abe S, Kohno H, Ichihara K, et al. Comparative Analysis of Serum microRNA in Diagnosed Ocular Sarcoidosis versus Idiopathic Uveitis with Ocular Manifestations of Sarcoidosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 1;23(18).
20. Giorgiutti S, Jacquot R, El Jammal T, Bert A, Jamilloux Y, Kodjikian L, et al. Sarcoidosis-Related Uveitis: A Review. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Apr 29 [cited 2023 May 19];12(9):3194. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/9/3194>
21. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for UveitiS (FOCUS) Initiative. Vol. 125, *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 757–73.

22. Coquart N, Cadelis G, Eres T, Cordel N. Epidemiology of sarcoidosis in Afro-Caribbean people: a 7-year retrospective study in Guadeloupe.
23. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Wenjun X, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clinical Ophthalmology*. 2015 May;889.
24. Coulon C, Kodjikian L, Rochepeau C, Perard L, Jardel S, Burillon C, et al. Ethnicity and association with ocular, systemic manifestations and prognosis in 194 patients with sarcoid uveitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019 Nov 1;257(11):2495–503.

7 SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRÉNOM : PLAVONIL Sarah

SUJET DE LA THÈSE : Utilisation de l'hydroxychloroquine dans le traitement de l'uvéite sarcoïdique et idiopathique.

THESE : MÉDECINE – Université des Antilles – Faculté de médecine Hyacinthe BASTARAUD

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNÉE : 2023

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2023ANTI1031

MOTS CLEFS : uvéite idiopathique, sarcoïdose, hydroxychloroquine

Résumé

Objectif : Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans l'uvéite associée à la sarcoïdose (SAU) et l'uvéite idiopathique (IU).

Patients et méthode : Étude rétrospective monocentrique incluant 42 patients atteints de SAU et 15 patients atteints d'IU traités par HCQ pendant au moins six mois entre mars 2003 et décembre 2022. Le critère de jugement principal était le taux de succès à 6 et 12 mois, et à la dernière visite.

Résultats : La durée médiane jusqu'à la dernière visite était de 19.5 mois chez les patients avec SAU et 18 mois chez les patients avec IU. À la dernière visite, 55 % des sujets dans le groupe SAU (dont 71 % et 100 % des sujets dans le groupe antérieur et intermédiaire des SAU), et 40 % de ceux du groupe IU (dont 40 % des sujets dans le groupe antérieur des IU) étaient considérés comme répondeurs ; 24 % des patients atteints de SAU et 47 % des patients atteints d'IU avaient rechuté. Le rapport des taux d'incidence était de 0,73 ($p = 0,143$) chez les patients avec SAU et de 0,26 ($p < 0,001$) chez les patients avec IU. À la fin du suivi, la dose médiane de prednisone est passée de 10 [IQR, 8,0 ; 27,5] à 4 [IQR, 2,5 ; 5,75] mg/j et de 15,5 [IQR, 12,5 ; 19,5] à 3,0 [IQR, 3,0 ; 5,0] mg/j dans les groupes SAU et IU respectivement, avec une réduction significative dans le groupe SAU ($p=0,002$). L'acuité visuelle était stable dans les deux groupes. À la fin de l'étude, 62 % des patients atteints de SAU et 47 % de patients atteints d'IU étaient sous HCQ.

Conclusion : Cette étude suggère la capacité de l'HCQ à contrôler certains types de SAU et d'IU, à préserver l'acuité visuelle, à réduire la dose médiane de prednisone dans les SAU et le taux de poussées dans l'IU.

Directeur de thèse : M. Pascal Sève, PU-PH

JURY : Président : M. Christophe DELIGNY, PU-PH

Juges : M. Harold MERLE, PU-PH