

Traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : Une revue narrative de la littérature

Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease: A narrative literature review

Ibrahim Mamadou Abdoul Kadir¹, Amadou Oumarou², Toudou-Daouda Moussa³

Correspondance

Ibrahim-Mamadou Abdoul Kadir, MD
Courriel: kader.ibrahim@yahoo.fr

Summary

Non-traumatic, exudative, bilateral panuveitis associated with extraocular manifestations, Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKH) is an autoimmune disease mediated by Th1 lymphocytes reacting against melanocytes. It is a rare disease with female predominance. VKH disease is a diagnostic and therapeutic emergency. Treatment is based mainly on early and aggressive corticosteroid therapy to shorten the duration of the disease, prevent progression to chronicity, and reduce the incidence of extraocular manifestations. It is a corticosteroid-responsive disease, but unfortunately, relapses in the form of anterior uveitis are not rare, mainly at the time or at the end of tapering of corticosteroids. In these situations, or in case of intolerance to prolonged corticosteroid therapy, the use of conventional immunosuppressive agents or immunomodulatory drugs able to suppress the lymphocyte response is recommended. Intravenous immunoglobulins may also be used in patients with relapse or attack of the disease. In the present study, we performed a narrative literature review to summarize the different therapeutic aspects of VKH in the form of treatment algorithm.

Keywords: corticosteroid therapy, biologic drugs, intravenous immunoglobulins, immunosuppressive agents, Vogt-Koyanagi-Harada disease, treatment.

Received: June 9th, 2021

Accepted: September 30th, 2021

1 Service de Médecine et Spécialités Médicales, Centre Hospitalier Régional de Dosso, Dosso, Niger

2 Service de Médecine et Spécialités Médicales, Centre Hospitalier Régional de Niamey, Niamey, Niger

3 Service de Neurologie, Hôpital National de Niamey, Niamey, Niger

Résumé

Panuvéite bilatérale non traumatique, exsudative, associée à des manifestations extraoculaires, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes Th1 réagissant contre les mélanocytes. C'est une maladie rare à prédominance féminine. La maladie de VKH est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement repose essentiellement sur une corticothérapie précoce et agressive avec possibilité de dégression progressive lente sur plusieurs mois, afin de raccourcir la durée de la maladie, d'empêcher la progression vers la chronicité, et de réduire l'incidence des manifestations extraoculaires. C'est une maladie corticosensible, mais malheureusement des rechutes sous forme d'uvéite antérieure ne sont pas rares, principalement au moment ou en fin de dégression de la corticothérapie. Dans ces situations ou en cas d'intolérance à la corticothérapie prolongée, le recours aux immunosuppresseurs conventionnels ou médicaments immunomodulateurs capables de supprimer la réponse lymphocytaire est de règle. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent également être proposées chez les patients présentant une rechute ou une poussée de la maladie. Dans la présente étude, nous réalisons une revue narrative de la littérature en décrivant les différents aspects thérapeutiques de la maladie de VKH afin de les résumer sous forme d'un algorithme thérapeutique.

Mots-clés : corticothérapie, biothérapies, immunoglobulines intraveineuses, immunosuppresseurs, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, traitement

Reçu le 9 juin 2021

Accepté le 30 septembre 2021

<https://dx.doi.org/10.4314/aam.v15i1.9>

Introduction

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une panuvéite bilatérale non traumatique, exsudative associée à des manifestations extraoculaires telles que les manifestations neuroméningées, dermatologiques et auditives (1). C'est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes Th1 réagissant contre des mélanocytes (2-3). La maladie de VKH touche avec prédilection les sujets jeunes âgés de 20 à 50 ans, essentiellement de sexe féminin (2), mais de façon globale elle touche toutes les tranches d'âge (enfants, adolescents et adultes). La maladie de VKH affecte dans 13 à 15% des cas les enfants âgés ≤ 16 ans (4-5).

Cependant, l'évolution de la maladie chez les enfants serait plus agressive que chez les adultes (6-7). L'origine de cette affection reste inconnue, mais le rôle des facteurs génétiques a été reconnu dans les mécanismes pathologiques de cette maladie en raison de sa forte association avec certains antigènes HLA tels que HLA-DR4, HLA DRB1*0405 et HLA -DRB1*0410 (1, 8). La maladie VKH se développe chez les personnes ayant une prédisposition génétique qui sont exposées à un ou plusieurs déclencheurs environnementaux dont les plus rapportés sont le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus (9-10). Le diagnostic de cette entité nosologique repose sur une combinaison des résultats d'examen clinique et des tests biologiques et après avoir éliminé d'autres causes d'uvéites (11). Le Tableau 1 présente les critères diagnostiques de la maladie de VKH selon lesquels la maladie est classée en 3 catégories : la maladie de VKH complète, incomplète et probable.

Tableau 1. Critères diagnostiques de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (11)

Maladie de VKH complète

(les critères 1 à 5 doivent être présents)

1. Aucun antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie précédant l'apparition initiale de l'uvéite
2. Aucune preuve clinique ou biologique suggérant d'autres entités de la maladie oculaire
3. Atteinte oculaire bilatérale (les critères a ou b doivent être remplis, en fonction du stade de la maladie au moment de l'examen du patient).
 - a. Manifestations précoces de la maladie
 - (1) Il doit exister des signes de choroïdite diffuse (avec ou sans uvéite antérieure, réaction inflammatoire vitrée ou hyperémie du disque optique), pouvant se manifester comme suit :
 - a. Zones focales du liquide sous-rétinien
 - b. Décollements séreux bulleux de la rétine.
 - (2) Avec des résultats du fond d'œil équivoques. Les deux éléments suivants doivent également être présents :
 - a. Zones focales de retard dans la perfusion choroïdienne, zones multifocales de fuite ponctuelle, grandes zones placôides d'hyperfluorescence, accumulation dans le liquide sous-rétinien et coloration du nerf optique (énumérées par ordre d'apparition séquentielle) par angiographie à la fluorescéine
 - b. Épaississement choroïdien diffus, sans signe de sclérite postérieure par échographie.

- b. Manifestations tardives de la maladie
 - (1) Antécédents suggérant la présence antérieure de résultats de 3a et des deux et trois, ou de multiples signes suivants (3) :
 - (2) Dépigmentation oculaire (une des manifestations suivantes est suffisante) :
 - a. Sunset glow fundus
 - b. Signe de Sugiura.
 - (3) Autres signes oculaires :
 - a. Cicatrices dépigmentées choroïdiniennes nummulaires
 - b. Agglutination et/ou migration de l'épithélium pigmentaire rétinien.
 - c. Uvéite antérieure récurrente ou chronique.
 - (4) Résultats neurologiques et auditifs (peuvent être résolues au moment de l'examen)
 - a. Méningisme (malaise, fièvre, céphalées, nausée, douleur abdominale, raideur de la nuque et du dos, ou une combinaison de ces facteurs ; le mal de tête seul ne suffit pas pour répondre à la définition du méningisme)
 - b. Acouphènes
 - c. Pléiocytose du liquide céphalorachidien.
 - (5) Résultats tégumentaires (ne précédant pas l'apparition d'une maladie du système nerveux central ou oculaire).
 - a. Alopecie
 - b. Poliose
 - c. Vitiligo.

Maladie de VKH incomplète

(critères 1 à 3 et 4 ou 5 obligatoires)

1. Aucun antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie précédant l'apparition initiale de l'uvéite
2. Aucune preuve clinique ou biologique suggérant d'autres entités de la maladie oculaire
3. Atteinte oculaire bilatérale
4. Résultats neurologiques et auditifs tels que définis pour la maladie de VKH complète ci-dessus
5. Résultats tégumentaires tels que défini pour la maladie de VKH complète ci-dessus

Probable maladie de VKH

(maladie oculaire isolée et les critères 1 à 3 doivent être présents)

1. Aucun antécédent de traumatisme oculaire pénétrant ou de chirurgie précédant l'apparition initiale de l'uvéite
2. Aucune preuve clinique ou biologique suggérant d'autres entités de la maladie oculaire
3. Atteinte oculaire bilatérale telle que définie pour la maladie de VKH complète ci-dessus

Maladie de VKH: Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

Un diagnostic et une prise en charge précoce de la maladie sont nécessaires et doivent faire intervenir une équipe pluridisciplinaire afin de prévenir la survenue des complications telles que la cécité et/ou la surdité. La corticothérapie

constitue le traitement de choix de la maladie de VKH (12), mais en cas de corticorésistance ou corticodépendance ou contre-indication à la corticothérapie au long cours, on peut faire recours aux immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (2).

Dans la présente étude, nous réalisons une revue narrative de la littérature pour décrire les différents aspects thérapeutiques de la maladie de VKH afin de les résumer sous forme d'un algorithme thérapeutique.

Méthodes

Une recherche bibliographique en ligne a été effectuée sur les articles publiés entre janvier 2000 et le 31 mai 2021 dans les bases de données suivantes : Medline via PubMed et Scopus en combinant les mots clés suivants : "Vogt Koyanagi Harada syndrome" OR "Vogt Koyanagi Harada disease" AND "treatment" OR "biologic drugs" OR "immunosuppressive agents" OR "intravenous immunoglobulins". Nous avons examiné la liste de tous les articles issus de notre recherche bibliographique. Après avoir vérifié la liste des articles, nous avons extrait et analysé les articles avec texte intégral disponible qui sont focalisés sur la maladie de VKH et traitements.

Traitement

La maladie de VKH est une urgence diagnostique et thérapeutique. La corticothérapie systémique représente le traitement de première intention dans le syndrome de VKH (12). En cas de corticorésistance ou corticodépendance ou contre-indication à la corticothérapie au long cours, les agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou immunoglobulines intraveineuses sont utilisés (1, 13). Les objectifs du traitement sont d'améliorer la qualité de vie du patient, de contrôler l'inflammation, de prévenir les récurrences inflammatoires à l'origine de complications uvéitiques et d'empêcher la progression vers la chronicité. La surveillance du traitement, l'optimisation de la balance bénéfice-risque et une bonne observance thérapeutique sont facteurs clés de la réussite du traitement.

Corticothérapie

Traitement essentiel de la maladie de VKH, la corticothérapie doit être précoce et massive, suivie d'une dégression lente sur plusieurs mois, afin de raccourcir la durée de la maladie, d'empêcher la progression vers la chronicité, et de réduire l'incidence des manifestations extraoculaires (14). La corticothérapie peut être administrée par voie orale, sous forme de topique avec des gouttes, par injection périoculaire ou intravitréenne ou par implantation chirurgicale (15).

Les corticoïdes sont administrés à des doses élevées par voie orale (prednisone : 1–1,5 mg/kg/j) ou par voie intraveineuse de courte durée (méthylprednisolone : 1g/jour pendant 3 jours) avec un relai par voie orale (16). La durée de la corticothérapie n'est pas codifiée mais est au moins de 6 mois, et à adapter pour chaque patient en fonction de l'évolution clinique. Un arrêt trop précoce de la corticothérapie expose au risque de récurrence (17-18). La précocité d'initiation du traitement, l'administration de corticoïdes et la durée du traitement sont les facteurs clés pour réduire le risque de récurrence. Les corticoïdes topiques (dexaméthasone collyre 0,1% ou acétate de prednisolone collyre 1%), en association avec des mydriatiques/cycloplégiques (tropicamide collyre 1%) pour réduire les spasmes ciliaires et prévenir les synéchies postérieures, constituent la base du traitement de l'inflammation du segment antérieur (16). La dexaméthasone est le corticoïde topique le plus fréquemment utilisé et administré selon un rythme proportionnel à la sévérité de l'inflammation du segment antérieur. En cas d'inflammation sévère du segment antérieur, on préconise une instillation toutes les 5 minutes pendant 2 heures, puis par heure. Puis, on diminue progressivement la fréquence d'instillation selon l'évolution clinique pour une durée totale de traitement de 5 à 6 semaines (19). Les injections sous-ténoniennes postérieures ou péribulbaires d'acétonide de triamcinolone ou de bétamétasone retard sont utilisées en cas d'inflammation sévère et/ou persistante du segment antérieur (19).

Agents immunosuppresseurs

La corticosensibilité étant de règle, les rechutes sous forme d'uvéite antérieure ne sont pas rares, principalement au moment ou en fin de dégression de la corticothérapie. Dans ces situations ou en cas d'intolérance à la corticothérapie prolongée, le recours aux immunosuppresseurs conventionnels capables de supprimer la réponse lymphocytaire (mycophénolate mofétil, ciclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil) a longtemps été privilégié (1).

* Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine A

La ciclosporine est peu utilisée actuellement dans le traitement des uvéites non infectieuses en raison de ses effets indésirables (néphrotoxicité, hépatotoxicité, hypertension artérielle, etc.). Nakayama *et al.* (20) ont démontré qu'après un traitement agressif par corticoïdes chez des patients souffrant de la maladie de VKH aiguë, la transition vers la ciclosporine s'est traduite par des excellents résultats oculaires et de faibles taux de récurrence. Cuchacovich *et al.* (21) ont comparé prospectivement la ciclosporine et l'azathioprine chez des patients atteints de la maladie de VKH active. Les deux schémas thérapeutiques ont montré une bonne efficacité clinique, mais la ciclosporine semble être le meilleur traitement d'épargne cortisonique que l'azathioprine. La ciclosporine exerce son effet immunosuppresseur en supprimant la réponse des cellules Th1 et Th17. La dose recommandée de ciclosporine dans le traitement de la maladie de VKH, moins toxique, est de 3 à 5 mg/kg/jour, prescrite en association avec la prednisone à la dose 15 à 20 mg/jour (22). Après 3 mois de traitement par ciclosporine A en association avec la prednisone, on observe une amélioration significative de la vision, une normalisation des taux sériques des cytokines IFN- γ et IL-17 et aucun signe clinique d'inflammation intraoculaire active n'est retrouvé tels que les précipités kératiques de graisse de mouton frais, les cellules aqueuses et les cellules vitreuses (22).

* Agent alkylant : cyclophosphamide

Un puissant agent alkylant, le cyclophosphamide peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale. Il induit une suppression de l'activité des cellules T-suppressor et T-helper responsable de la suppression des réponses d'hypersensibilité retardée et des réponses humorales médiées par les cellules T (23). Il est administré par voie orale à des doses de 1 à 2 mg/kg/jour (16). Lorsqu'il est associé à la corticothérapie, le cyclophosphamide utilisé à la dose de 600 mg/m²/mois par voie intraveineuse pendant 6 mois puis 600 mg/m² tous les 3 mois pendant 24 mois, permet d'engranger de résultats satisfaisants (24). Les effets indésirables du cyclophosphamide sont entre autres l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie, les nausées, les vomissements, l'alopécie, l'aménorrhée, l'azoospermie, la cystite hémorragique stérile, les tumeurs secondaires, etc. (25).

* Antimétabolites : Mycophénolate mofétil, Azathioprine, Méthotrexate

Une étude a démontré que les patients traités par des antimétabolites en association avec des corticoïdes ont dans la majorité des cas un bon contrôle de l'inflammation après 6 mois du début du traitement avec une meilleure acuité visuelle (26). Bien que les patients atteints de la maladie de VKH aiguë aient présenté une amélioration visuelle supérieure à celle des patients atteints de la maladie chronique, cela ne correspondait pas à un taux plus élevé de contrôle de l'inflammation (26).

Abu El-Asrar *et al.* (27) ont montré l'efficacité du mycophénolate mofétil (MMF) utilisé en première intention seul ou en association avec des corticoïdes dans la réduction significative des récurrences de l'uvéite et des complications tardives et dans l'amélioration significative des résultats visuels. L'utilisation du MMF en première intention en association avec des corticoïdes systémiques chez des patients présentant la maladie de VKH aiguë prévient la progression de la maladie vers une uvéite antérieure granulomateuse chronique récurrente, le développement d'un "sunset glow fundus" et d'une atrophie chorio-rétinienne (28). La dose

recommandée du MMF dans le traitement de la maladie de VKH était de 2g/jour, et il prescrit en association avec la méthylprednisolone à la dose 1g/jour pendant 3 jours puis relais per os par la prednisone à la dose de 1mg/kg/j pendant 3 semaines puis dégression progressive (27-28). En l'absence de signe clinique d'inflammation intraoculaire active, la dose du MMF est diminuée jusqu'à la dose de 500mg/j qui sera poursuivie pendant plusieurs mois.

L'azathioprine, un dérivé de la 6-mercaptopurine et un inhibiteur de la synthèse des purines, induit une suppression sélective de l'activité des cellules T-helper et des cellules inductrices (23). L'azathioprine est utilisée par voie orale à des doses de 1 à 2,5 mg/kg/jour. Pour les patients déjà traités par allopurinol, la dose de l'azathioprine doit être réduite de 25 % car l'allopurinol inhibe l'enzyme xanthine oxydase et altérant ainsi la conversion de l'azathioprine en métabolites inactifs (23). La myélosuppression (neutropénie), les troubles gastro-intestinaux, stomatite, les infections sont ses principaux effets indésirables.

Un antagoniste de l'acide folique, le méthotrexate (MTX) inhibe de façon non spécifique la dihydrofolate réductase et la thymidylate synthétase et par conséquent il empêche la transformation de l'acide folique en tétrahydrofolate, un composé essentiel à la synthèse de l'ADN et de l'ARN (29). Le MTX possède une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive en supprimant de l'activité des cellules B et T (29). Les doses recommandées du MTX selon les études antérieures variaient de 5 à 25 mg/semaine avec une supplémentation hebdomadaire en acide folinique à des petites doses pour diminuer la toxicité du MTX (26). Les effets indésirables cliniques du MTX incluent les céphalées et les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements ou la diarrhée. Chez les enfants, le MTX est plus largement utilisé que les autres agents immunosuppresseurs et semble être efficace avec des effets secondaires minimes (16).

Anti-Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) alpha

Le TNF alpha est une cytokine clé dans la cascade inflammatoire des uvéites, qui participe à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Cette cytokine et son récepteur sont retrouvés à des taux élevés dans le sérum et l'humeur aqueuse des patients avec uvéites (30). La recherche active des agents infectieux doit être systématique chez tout patient candidat à une biothérapie. Toute tuberculose latente doit être traitée et l'introduction de l'anti-TNF alpha doit être retardée de trois semaines. La vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique sont recommandées. Les effets indésirables des anti-TNF alpha incluent les infections, les réactivations virales, les réactions anaphylactoïdes, le développement de maladies auto-immunes.

* Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les formes solubles et transmembranaire du TNF alpha. Il représente une option thérapeutique prometteuse dans la maladie de VKH. La réponse rapide de l'infliximab (survenant dès les 24 heures après sa perfusion) et son activité anti-inflammatoire supérieure aux immunosuppresseurs conventionnels suggère de l'utiliser en seconde ligne en cas d'échec des immunosuppresseurs conventionnels dans le traitement des uvéites réfractaires (31). L'infliximab s'est avéré efficace pour réduire l'inflammation oculaire dans environ 80% chez les patients avec uvéites réfractaires (notamment dans la maladie de VKH) avec relativement peu d'effets indésirables graves (31). Il est prescrit à la dose 5 mg/kg pour une perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures à la première semaine (S0), à 2 semaines (S2), à 6 semaines (S6) et toutes les 6 à 8 semaines (32). En raison de son activité rapide et de son efficacité, l'infliximab permet de réduire la durée d'exposition des patients atteints de la maladie de VKH à la corticothérapie, permettant ainsi de limiter les effets indésirables liés à la corticothérapie au long cours. Les limites de l'utilisation de l'infliximab sont représentées essentiellement par le coût élevé et

la nécessité d'un traitement prolongé du fait de son effet suspensif.

* Adalimumab

L'adalimumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-TNF- α recombinant, diminue l'immunité médiée par les cellules TH1 en empêchant le TNF- α de se lier à ses récepteurs de surface cellulaire. L'adalimumab diminue significativement le risque de rechute et de baisse d'acuité visuelle à la décroissance de la corticothérapie, tout en ayant un bon profil de tolérance à court terme (30). Il a montré son efficacité dans la prise en charge des uvéites réfractaires chez les patients avec la maladie de VKH et est prescrit à des doses de 20 à 40 mg toutes les 1 à 2 semaines par voie sous cutanée (33-34).

Immunomodulateurs et autres biothérapies

* Interféron alpha-2a (IFN- α -2a)

L'IFN- α -2a est une forme recombinante d'interféron endogène et appartient à la famille des interférons de type I qui participent à la défense naturelle de l'hôte contre les virus, les bactéries et les néoplasies. L'IFN- α -2a module la réponse immunitaire de différentes manières, en augmentant l'expression des molécules d'histocompatibilité majeures de classe I, en augmentant l'activité des cellules natural killer et celle des cellules T cytotoxiques, ou en induisant des chimiokines et des cytokines tels que l'interféron endogène (35). Les effets immunomodulateurs de l'IFN- α -2a, combinés à ses propriétés antivirales et anti-angiogéniques, majore à son efficacité dans le traitement des formes sévères et réfractaires d'uvéite telles que celles associées à la maladie de Behçet ou maladie de VKH comme démontré dans des études antérieures (36-37). L'IFN- α -2a est une bonne alternative aux agents immunosuppresseurs conventionnels dans les cas de maladie de VKH sévère ne répondant pas aux corticostéroïdes et lorsque les agents immunosuppresseurs devraient être évités. L'IFN- α -2a est administré par des injections sous-cutanées à la dose de 3 MUI \times 3/semaine (30, 36). En cas d'inefficacité et en l'absence d'intolérance, la

dose de l'IFN- α -2a est augmentée à 6 MUI trois fois par semaine (30). Les effets indésirables liés l'IFN- α -2a sont le syndrome pseudo-grippal, les troubles psychiatriques et les granulomatoses.

* Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs transmembranaires et solubles de l'interleukine-6 (38). Une étude a montré l'efficacité du tocilizumab chez des patients présentant un œdème maculaire cystoïde uvéitique réfractaire aux agents immunosuppresseurs conventionnels ou aux anti-TNF- α (39). Une autre étude a également montré, chez des patients avec uvéites réfractaires sévères, l'efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse (40). Le tocilizumab est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de cancer, de tuberculose, d'infection fongique invasive telle que la candidose, l'aspergillose et la pneumocystose, ou d'infections bactériennes, virales ou parasitaires actives (40).

* Certolizumab pégol

Le certolizumab pégol est un anticorps monoclonal dirigé contre le TNF-alpha. L'efficacité du certolizumab pégol a été prouvée dans des études antérieures chez des patients avec pan-uvéites ou uvéites antérieures aiguës récidivantes associées à la maladie de Behçet ou maladie de VKH (41-42). Le certolizumab pégol est administré à la dose de 200 mg tous les 15 jours par voie sous-cutanée avec une première injection de 200 mg \times 2 (41).

* Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Les IgIV sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines, à partir d'un pool de plasma de plus de 1000 individus sains (43). Les IgIV sont administrées par la voie intraveineuse à la dose de 0,8 à 2 g/kg répartis sur un à cinq jours. En cas d'efficacité et de bonne tolérance, les cures d'IgIV sont répétées quatre à six fois, toutes les quatre semaines (43).

Rituximab (RTX)

Le RTX est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B matures. La fixation du RTX sur les antigènes CD20 induit la mort des lymphocytes B par apoptose. Le RTX a montré son efficacité dans

le traitement des uvéites réfractaires de la maladie de VKH (44-45). Il est administré par la voie intraveineuse avec une cure initiale de deux perfusions de 1g à 2 semaines d'intervalle puis une perfusion de 1 g tous les 6 mois (45).

Algorithme du traitement de la maladie de VKH

La figure 1 présente l'algorithme du traitement de la maladie de VKH. La corticothérapie est proposée en première intention

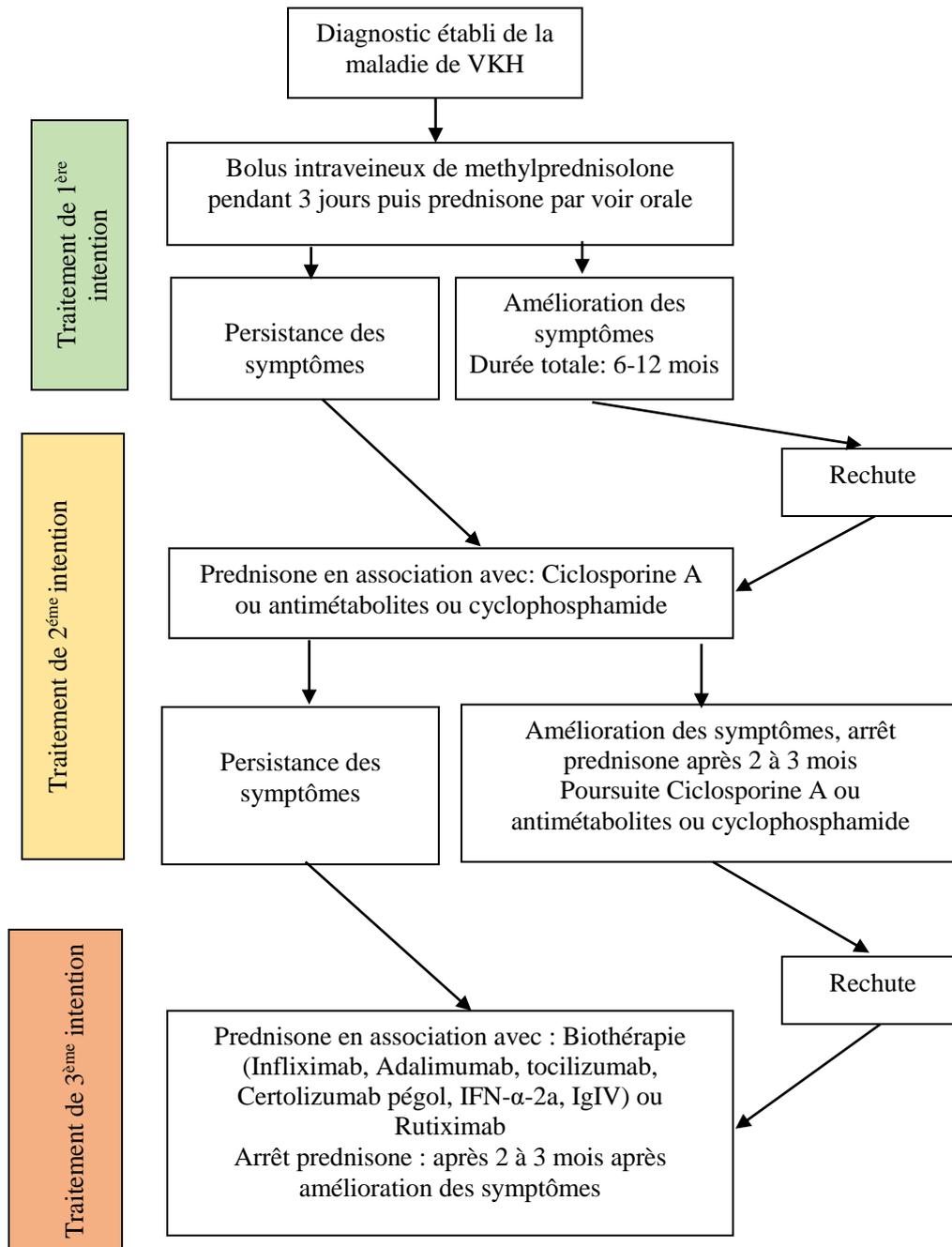


Figure 1. Algorithme du traitement de la maladie de VKH

Conclusion

La corticothérapie constitue le traitement de première intention dans la prise en charge de la maladie de VKH. Elle doit être précoce et agressive. En cas d'intolérance à la corticothérapie ou en cas de corticorésistance ou corticodépendance, les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs, les IgIV et le RTX retrouvent largement leur place. Chez les enfants, le MTX est plus fréquemment utilisé que les autres agents immunosuppresseurs et semble être efficace avec des effets secondaires minimes.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contribution des auteurs

Ibrahim Mamadou Abdoul Kadir : conception, revue de la littérature et rédaction de la version initiale du manuscrit.

Amadou Oumarou : révision critique de la version initiale du manuscrit.

Toudou-Daouda Moussa : revue de la littérature, révision critique de la version initiale du manuscrit.

Tous les auteurs ont approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Références

1. Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: Novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2016;**52**:84-111. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.02.002>.
2. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmun Rev.* 2013;**12**:1033-1038. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.01.004>
3. Ohno T, Meguro A, Takeuchi M, Yamane T, Teshigawara T, Kitaichi N et al. Association Study of ARMC9 Gene Variants with Vogt-Koyanagi-Harada Disease in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; **27**:699-705. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1523438>
4. AlQahtani DS, Al Shamrani M. Case Report of a 4-Year-Old Child with Complicated Vogt-Koyanagi-Harada at a Tertiary Eye Hospital. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2019; **26** (2):117-119. doi:10.4103/meajo.MEAJO_244_18.
5. Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA, Sullu Y, Akyol N, Soyulu M, Kazokoglu H. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2007; **27** (2-3):117-123. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9001-1>.
6. Katsuyama A, Kusahara S, Awano H, Nagase H, Matsumiya W, Nakamura M. A case of probable Vogt-Koyanagi-Harada disease in a 3-year-old girl. *BMC Ophthalmol.* 2019; **19** (1):179. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1192-0>.
7. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; **76**:723-726. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.1998.760619.x>.
8. Shi T, Lv W, Zhang L, Chen J, Chen H. Association of HLA-DR4/HLA-DRB1*04 with Vogt-Koyanagi-Harada disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014; **4**: 6887. <https://doi.org/10.1038/srep06887>.
9. Minoda H, Sakai J, Sugiura M, Imai S, Osato T, Usui M. High inducibility of Epstein-Barr virus replication in B lymphocytes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1999; **103**:289-296.
10. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007; **27**:87-95. <https://doi.org/10.1007/s10792-006-9020-y>.
11. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001; **131**(5):647-652. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00925-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00925-4)
12. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2006; **46** (2):111-122. <https://doi.org/10.1097/00004397-200604620-00011>.
13. González-Delgado M, González C, Blázquez JI, Salas-Puig J, Castro J, Hernández-Lahoz C. Intravenous immunoglobulin therapy in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Neurologia* 2004;**19** (7):401-403.
14. Nazari H, Rao NA. Resolution of subretinal fluid with systemic corticosteroid treatment in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 2012; **96** (11):1410-4. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301857>.
15. Brady CJ, Villanti AC, Law HA, Rahimy E, Reddy R, Sieving PC, et al. Corticosteroid implants for chronic non - infectious uveitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; **2**:CD010469. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010469.pub2>.
16. Lavezzo MM, Sakata VM, Morita C, Rodriguez EE, Abdallah SF, da Silva FT, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease: review of a rare autoimmune disease targeting antigens of melanocytes. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; **11**: 29. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0412-4>.

17. Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond)*. 2009; **23** (3):543–548. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.89>.
18. Errera MH, Fardeau C, Cohen D, Navarro A, Gaudric A, Bodaghi B, *et al*. Effect of the duration of immunomodulatory therapy on the clinical features of recurrent episodes in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2011; **89** (4):e357–366. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02055.x>
19. Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y. Uveitis in adults: What do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine* 2015;**82** (5):308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.002>
20. Nakayama M, Keino H, Watanabe T, Okada AA. Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 2019; **103** (2): 274-278. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311691>.
21. Cuchacovich M, Solanes F, Díaz G, Cermenati T, Avila S, Verdaguer J, *et al*. Comparison of the clinical efficacy of two different immune-suppressive regimens in patients with chronic vogt-koyanagi-harada disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010; **18** (3):200-207. <https://doi.org/10.3109/09273941003587541>.
22. Liu X, Yang P, Lin X, Ren X, Zhou H, Huang X, *et al*. Inhibitory effect of Cyclosporin A and corticosteroids on the production of IFN-gamma and IL-17 by T cells in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Clin Immunol*. 2009; **131** (2):333-342. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.12.007>.
23. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, *et al*. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000; **130** (4):492-513. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00659-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00659-0)
24. Alaoui FZ, Benamour S, El Kabli H, Amraoui A. Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. À propos de huit cas. *Rev Med Interne* 2007; **28** (4):250–254. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.12.009>
25. Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, *et al*. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: a critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol*. 2008; **146** (6):802-812.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.04.035>.
26. Shen E, Rathinam SR, Babu M, Kanakath A, Thundikandy R, Lee SM, *et al*. Outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada Disease : a Subanalysis From a Randomized Clinical Trial of Antimetabolite Therapies. *Am J Ophthalmol*. 2016; **168** (1):279-286. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.06.004>
27. Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2012; **90** (8):e603-608. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02498.x>
28. Abu El-Asrar AM, Dosari M, Hemachandran S, Gikandi PW, Al-Muammar A. Mycophenolate mofetil combined with systemic corticosteroids prevents progression to chronic recurrent inflammation and development of 'sunset glow fundus' in initial-onset acute uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol*. 2017; **95** (1):85-90. <https://doi.org/10.1111/aos.13189>.
29. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology* 2000; **47** (2-3): 247-257. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00189-2).
30. Saadoun D. Traitements systémiques des uvéïtes. *Rev Med Interne* 2018; **39** (Suppl 1):A37–A44. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.381>.
31. Bansal R, Gupta V, Gupta A. Current approach in the diagnosis and management of panuveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010; **58** (1):45-54. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.58471>.
32. Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007; **125** (7):895-900. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.7.895>.
33. Takayama K, Obata H, Takeuchi M. Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; **28** (3):509-512. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1603312>.
34. Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Efficacy and Safety of Adalimumab Therapy for the Treatment of Non-infectious Uveitis: Efficacy comparison among Uveitis Aetiologies. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021; **9**:1-8. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1857791>.
35. Sanda C, Weitzel P, Tsukahara T, Schaley J, Edenberg HJ, Stephens MA, *et al*. Differential gene induction by type I and type II interferons and their combination. *J Interferon Cytokine Res*. 2006; **26** (7):462-472. <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.462>.
36. Touitou V, Sene D, Fardeau C, Boutin TH, Duhaut P, Piette JC, *et al*. Interferon-alpha2a and Vogt-Koyanagi-Harada disease: a double-edged

- sword? *Int Ophthalmol.* 2007; **27** (2-3):211-215. <https://doi.org/10.1007/s10792-007-9040-2>.
37. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong du LT, *et al.* Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007; **91**(3):335-339. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.101550>.
 38. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2015; **9**: 1697-1702. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S68595>.
 39. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, Espinosa G, Molins B, Hernández MV, Pelegrín L. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; **251**(11):2627-3262. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2436-y>.
 40. Cunningham ET, Adán A, Nguyen QD, Zierhut M. Tocilizumab for the Treatment of Ocular Inflammatory Disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; **29** (1):2-5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1859257>.
 41. Bielefeld P, Devilliers H, Guillemin M, Boileau J, Vernier N, Bach B, *et al.* Traitement des uvéites par biothérapies : n'oublions pas le certolizumab pégol. *Rev Med Interne* 2017; **38** (Suppl 1) : A192. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.03.279>.
 42. Hernández MV, Mesquida M, Llorens V, Sainz de la Maza M, Espinosa G, Blanco R, *et al.* Effectiveness of Certolizumab Pegol in Patients with Uveitis Refractory to Other Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Report of 22 Cases [abstract N°1337]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; **68** (suppl 10). <https://doi.org/10.1002/art.39977>.
 43. Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P. Uvéites et biothérapies. *Rev Med Interne* 2015; **36** (2):107–116. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.07.008>.
 44. Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Díaz-Llopis M. Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2011; **1** (4):177-180. <https://doi.org/10.1007/s12348-011-0027-9>.
 45. Caso F, Rigante D, Vitale A, Costa L, Bascherini V, Latronico E, *et al.* Long-lasting uveitis remission and hearing loss recovery after rituximab in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Rheumatol.* 2015; **34** (10):1817-1820. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2781-1>.

Voici comment citer cet article: Kadir IMA, Oumarou A, Moussa TD. Traitement de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada : Une revue narrative de la littérature. *Ann Afr Med* 2021; **15** (1): e4481-e4490. <https://dx.doi.org/10.4314/aam.v15i1.9>