

Quelles sont les données récentes de l'uvéite associée à l'antigène HLA-B27 ?

Dominique Monnet

L'uvéite antérieure aiguë associée à l'antigène HLA-B27 reste la première cause d'uvéite dans la plupart des pays occidentaux. En l'absence de traitement rapide, le risque principal est la formation de synéchies iridocristalliniennes, et, en cas d'inflammation persistante ou suraiguë, la survenue d'un œdème maculaire cystoïde qui va conditionner le pronostic visuel. De nouveaux concepts thérapeutiques se dégagent, notamment les biothérapies prescrites en cas de rhumatismes inflammatoires associés.

Où en sommes-nous dans la compréhension de sa physiopathogénie ?

Des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la structure et des fonctions des molécules HLA de classe 1 en général. Leur rôle clé dans la réponse immunitaire, en particulier à travers la présentation antigénique de peptides aux lymphocytes, a été précisé. Pourtant, malgré 40 ans de recherche depuis la découverte du lien entre l'HLA-B27 et l'uvéite antérieure, son rôle exact dans la physiopathogénie garde son mystère. Cependant, la molécule B27 présente un **comportement biologique anormal** comparé à la plupart des molécules HLA de classe 1. L'anomalie la plus caractéristique de B27 est sa capacité à former des homodimères de chaînes lourdes, au lieu de l'association classique à la $\beta 2$ microglobuline invariante (figure 1).

De même, le rôle d'un facteur déclenchant infectieux a été très étudié avec l'identification du groupe des bactéries Gram négatives comme *Chlamidia trachomatis*, sans que toutefois le mécanisme du déclenchement de l'uvéite soit compris. Il prouve toutefois le rôle de l'environnement dans le déclenchement de la maladie.

Les avancées récentes proviennent des données génétiques. En effet, les études de modélisations génétiques (concordance chez les jumeaux, agrégation familiale) ont permis d'affirmer que l'antigène HLA-B27 n'était pas le seul gène en cause, définissant

l'uvéite B27 comme une **maladie polygénique** [1]. La recherche génétique à travers des « tours de génome » ou GWAS (*Genome Wide Association Study*), a permis d'identifier plusieurs régions chromosomiques (chr 3, 5, 9 et 13). La plus forte liaison a été observée en 9p21-9p24 ; elle était de plus spécifique de l'uvéite et sans liaison avec le développement d'une spondylarthrite ankylosante [2]. De même, une étude récente a impliqué les récepteurs d'immunoglobuline like des cellules Killer (KIRs) [3]. Ces récepteurs interagissent

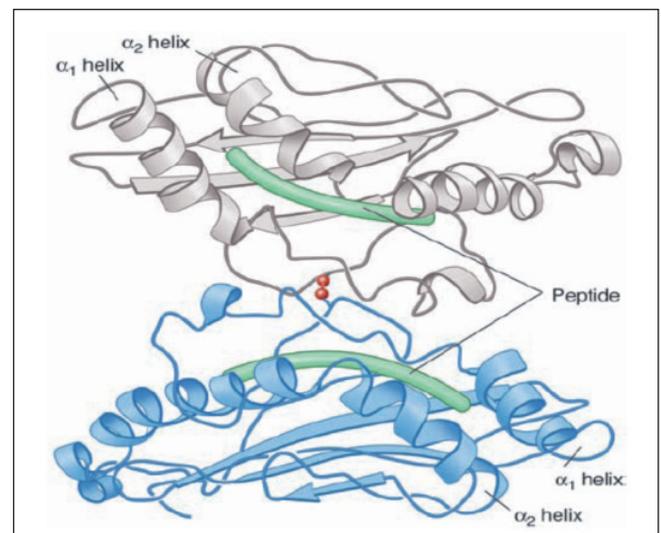


Figure 1. La molécule HLA-B27 a la capacité de former des homodimères de chaînes lourdes (HC-B27) in vivo et in vitro, par l'intermédiaire de ponts disulfures à partir des deux cystéines en position 67 (en rouge). Cette forme homodimérique conserverait une capacité d'interaction en présentant des peptides, aux cellules NK, voire aux lymphocytes CD4+.

naturellement avec les molécules HLA de classe I ; ils sont exprimés à la surface des cellules NK et CD8+ activées. Ces relations KIR-HLAB27 entraineraient une moindre inhibition de la réponse immunitaire favorisant le développement d'une uvéite antérieure aiguë. La découverte d'autres gènes de prédisposition au développement de la spondylarthrite ankylosante est encore plus avancée, avec l'identification formelle des gènes ERAP1, IL23R [4]. Nous avons de même pu montrer le lien des gènes du cluster de l'interleukine 1 à côté de B27 dans le développement des spondylarthropathies [5]. La compréhension du rôle de ces nouveaux gènes, ainsi que leur lien avec le gène majeur de prédisposition, l'antigène HLA-B27, restent à élucider.

La présentation clinique de l'uvéite B27

L'uvéite antérieure aiguë (UAA) associée à l'antigène HLA-B27 reste la première cause d'uvéite dans la plupart des pays occidentaux [6]. La prévalence de l'HLA B27 est de 8 à 10 %, mais atteint près de 50 % chez les patients souffrant d'UAA [7]. Le phénotype typique de l'uvéite B27 comporte un début brutal, une atteinte unilatérale, une présentation non granulomateuse, avec un Tyndall cellulaire et un flare important ($\geq 3+$), conduisant de manière fréquente à l'existence d'un hypopion (figure 2). La propension aux récurrences est importante avec une atteinte possible de l'œil adelphe.

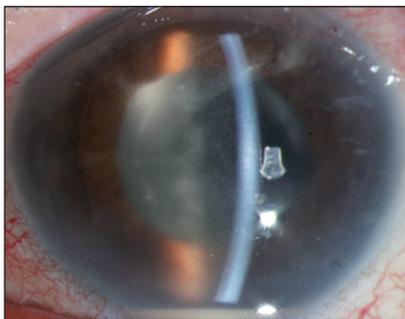


Figure 2. Uvéite antérieure aiguë liée à l'antigène HLA-B27, avec Tyndall 4+ et hypopion.

Récemment a pu être confirmé le fait que les récurrences affectent plus fréquemment le premier œil atteint, remettant en cause le concept d'atteinte à bascule sans prédominance d'œil [7,8]. Par opposition, le comportement des uvéites antérieures non B27 est plus hétérogène en présentation, avec une tendance à être plus souvent bilatérale et d'évolution chronique. L'uvéite B27 a de plus la particularité d'être potentiellement associée aux maladies systémiques B27+ (groupe des spondylarthropathies). Ainsi, un interrogatoire précis à la recherche de douleurs lombaires inflammatoires, de

lésions dermatologiques (psoriasis) ainsi que de signes digestifs (maladie inflammatoire chronique intestinale) doit être réalisé en présence d'une uvéite liée à B27.

Devant une uvéite antérieure aiguë de phénotype évocateur, le bilan étiologique peut se résumer à la recherche d'une antigénémie B27, d'une sérologie syphilitique (TPHA/VDRL) et d'une formule sanguine (NFS-VS).

Les nouveaux concepts thérapeutiques

La première ligne thérapeutique reste les corticoïdes topiques, avec une fréquence d'instillation horaire et adaptée à l'intensité de l'uvéite. On y associera un ou plusieurs collyres cycloplégiques à visée mydriatique et antalgique (homatropine). Les corticoïdes seront progressivement diminués sur une durée moyenne de traitement allant de 4 à 6 semaines. En l'absence de traitement rapide, le risque principal est la formation de synéchies iridocristalliniennes, et, en cas d'inflammation persistante ou suraiguë, la survenue d'un œdème maculaire cystoïde qui va conditionner le pronostic visuel. Rappelons que l'atteinte du segment postérieur par contiguïté ne change pas le site primaire d'inflammation, et l'uvéite B27 reste définie comme une uvéite antérieure [9].

Les traitements par voie systémique seront réservés aux formes très sévères (flash de solumédrol) ou aux uvéites d'évolution chronique ou compliquées d'œdème maculaire cystoïde. Le méthotrexate ainsi que la salazopyrine ont pu montrer un effet préventif des récurrences et de la sévérité des uvéites. Les biothérapies, au premier rang desquelles les anti-TNF, sont prescrites par nos confrères rhumatologues en cas de rhumatismes inflammatoires associés. Il convient de privilégier les anticorps monoclonaux (infiximab, adalimumab) à la protéine de fusion (étanercept) qui semble moins efficace sur l'uvéite [10].

Conclusion

Les connaissances et la compréhension de l'uvéite liée à B27 progressent notamment en raison des données récentes de la génétique qui ont permis d'impliquer d'autres gènes en dehors de B27. La recherche du lien entre B27 et maladies est entrée dans une nouvelle ère où la compréhension des fonctions de ces nouveaux gènes sera une étape clé et peut-être décisive dans leur élucidation physiopathogénique. Les progrès thérapeutiques proviennent des biothérapies, qui res-

tent dans la plupart des cas d'indication rhumatologique avec des effets bénéfiques, mais non équivalents entre les molécules, sur les uvéites et leurs récurrences.

Bibliographie

1. Derhaag PJ, Linssen A, Broekema N *et al.* A familial study of the inheritance of HLA-B27-positive acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1988;105(6):603-6.
2. Martin TM, Zhang G, Luo J, Jin L *et al.* A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):269-74.
3. Levinson RD, Martin TM, Luo L *et al.* Killer cell immunoglobulin-like receptors in HLA-B27-associated acute anterior uveitis, with and without axial spondyloarthropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1505-10.
4. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ *et al.* Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility.

Nat Genet 2011;43(8):761-7.

5. Monnet D, Kadi A, Breban M. Association between the Interleukin-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011. *In press.*
6. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ *et al.* Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121(1):35-46.
7. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004;111(4):802-9.
8. Agnani S, Choi D, Martin TM *et al.* Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1643-7.
9. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
10. Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(7):393-7.

Suite des Actualités

Formation

La cornée : mise à jour

Le 19 novembre dernier, le Centre de la cornée et du kératocône (CCK) a organisé une réunion inaugurale qui a accueilli plus de 70 participants et réuni les meilleurs spécialistes français de la cornée pour présenter les dernières évolutions sur l'analyse et les maladies de la cornée, les nouvelles technologies chirurgicales et leurs applications.

Paul Dighiero a présenté un diaporama de la pathologie cornéenne médicale. Damien Gatinel a décrit l'optique cornéenne et son application au dépistage du kératocône et Thanh Hoang Xuan la cicatrisation cornéenne. Jean-Louis Bourges a

donné les résultats d'une étude personnelle sur l'infection post-lentilles de contact.

Dans la session sur les états kératocôniques, Joseph Colin a discuté la problématique de l'identification des différents états kératocôniques. Xavier Subirana a présenté l'adaptation en lentilles, qui reste l'équipement optique le meilleur, et les règles d'adaptation, mais Olivier Prisant a rappelé que les anneaux intracornéens sont indiqués en cas d'intolérance aux lentilles de contact pour améliorer l'acuité visuelle, et leurs complications, rares, ont été passées en revue par Dan Lebuissou. François Malecaze a indi-

qué que le cross-linking est la seule technique efficace pour traiter la pathologie ectasique, et Dominique Pietrini a présenté son association aux techniques capables de réhabiliter la vision : anneaux intracornéens et photoablations guidées par la topographie. L'équipement contactologique post-opératoire reste possible (Catherine Peyre).

Les techniques de greffes lamellaires ont été traitées par Philippe Chastang et Marc Muraine. Béatrice Cochenner a évoqué toutes les techniques chirurgicales de correction de l'astigmatisme post-greffe et Dominique Monnet a insisté sur l'importance de la

topographie cornéenne et ses implications dans la chirurgie de la cataracte. Alain Abenhaïm a présenté les techniques d'implantation sur œil phaqué pour corriger l'astigmatisme. Les dernières techniques chirurgicales de reconstruction de la surface oculaire dans les cas d'atteinte sévères cornéennes ont été traitées par Vincent Borderie, Jean-Louis Bourges décrivant l'apport prometteur des lasers femtoseconde à la chirurgie cornéenne. Pierre-Jean Pisella, insistant sur l'importance des larmes en pathologie cornéenne, a conclu la paix des larmes.

www.cckparis.fr - 01 42 73 90 34