

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES MERIEUX**

Année 2016 N°

**ETUDE ULISSE. UVEITES :
EVALUATION CLINIQUE ET MEDICO-ECONOMIQUE
D'UNE STRATEGIE STANDARDISEE
POUR LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard -Lyon 1

et soutenue publiquement le 22 Juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Audrey de PARISOT de BERNECOURT

Née le 9 Octobre 1986

A Homewood (Etats-Unis)

Etude ULISSE

**Uvéites : évaluation clinique et médico-économique d'une
stratégie standardisée pour le diagnostic étiologique**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2015-2016

. Président de l'Université	Frédéric FLEURY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Jérôme ETIENNE
. Directeur Général des Services	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST ETIENNE	Doyen : Jérôme
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX BURILLON	Doyen : Carole
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) VINCIGUERRA	Directeur : Christine
UFR D'ODONTOLOGIE BOURGEOIS	Doyen : Denis
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR) MATILLON	Directeur : Yves
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE SCHOTT	Directeur : Anne-Marie

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES MARCHI	Directeur : Fabien DE
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) VANPOULLE	Directeur : Yannick
POLYTECH LYON FOURNIER	Directeur : Pascal

I.U.T. LYON 1
VITON

Directeur : Christophe

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA)
LEBOISNE

Directeur : Nicolas

OBSERVATOIRE DE LYON
GUIDERDONI

Directeur : Bruno

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
DUBREUIL Christian	O.R.L.
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LLORCA Guy	Thérapeutique
LONG Anne	Chirurgie vasculaire

LUAUTE Jacques
MAGAUD Jean-Pierre
PEYRON François
PICAUD Jean-Charles
PIRIOU Vincent
POUTEIL-NOBLE Claire
PRACROS J. Pierre
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire
SAURIN Jean-Christophe
TEBIB Jacques
THOMAS Luc
TRILLET-LENOIR Véronique

Médecine physique et Réadaptation
Hématologie ; Transfusion
Parasitologie et Mycologie
Pédiatrie
Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Néphrologie
Radiologie et Imagerie médicale
Biochimie et Biologie moléculaire
Hépatogastroentérologie
Rhumatologie
Dermato-Vénérologie
Cancérologie ; Radiothérapie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric
BOHE Julien
BOULETREAU Pierre
CHAPET Olivier
CHOTEL Franck
COTTE Eddy
DAVID Jean Stéphane
DEVOUASSOUX Gilles
DISSE Emmanuel
DORET Muriel
DUPUIS Olivier
FARHAT Fadi
FEUGIER Patrick
FRANCO Patricia
GHESQUIERES Hervé
KASSAI KOUPI Berhouz
LASSET Christine
LEGER FALANDRY Claire
LIFANTE Jean-Christophe
LUSTIG Sébastien
MOJALLAL Alain-Ali
NANCEY Stéphane
PAPAREL Philippe
PIALAT Jean-Baptiste
POULET Emmanuel
REIX Philippe
RIOUFFOL Gilles
SALLE Bruno
SANLAVILLE Damien
SERVIEN Elvire
SEVE Pascal
TAZAROURTE Karim
THAI-VAN Hung
THOBOIS Stéphane
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
TRINGALI Stéphane
TRONC François
WALLON Martine
WALTER Thomas

Neurochirurgie
Réanimation urgence
Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Cancérologie, radiothérapie
Chirurgie Infantile
Chirurgie générale
Anesthésiologie et Réanimation urgence
Pneumologie
Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Chirurgie Vasculaire
Physiologie
Hématologie
Pharmacologie Fondamentale, Clinique
Epidémiologie., éco. santé
Médecine interne, gériatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie. Orthopédique,
Chirurgie. Plastique.,
Gastro Entérologie
Urologie
Radiologie et Imagerie médicale
Psychiatrie Adultes
Pédiatrie
Cardiologie
Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
Génétique
Chirurgie Orthopédique
Médecine Interne, Gériatrie
Thérapeutique
Physiologie
Neurologie
Anatomie et cytologie pathologiques
O.R.L.
Chirurgie thoracique et cardio.
Parasitologie mycologie
Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES

FILBET Marlène	Thérapeutique
LESURTEL Mickaël	Chirurgie générale
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DJOUUD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie

LEGA Jean-Christophe
LOPEZ Jonathan
MAUDUIT Claire
MEWTON Nathan
NOSBAUM Audrey
VUILLEROT Carole

Thérapeutique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie – Histologie
Cardiologie
Immunologie
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

*Les Professeur émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation.
Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANNAT Guy
BELLON Gabriel
BERLAND Michel
CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FABRY Jacques
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul

Physiologie
Pédiatrie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Epidémiologie
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie

REMERCIEMENTS

A mon président du jury et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pascal Sève,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail de thèse que j'ai trouvé passionnant et de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail et je vous en remercie. Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Christiane Broussolle,

Je suis très heureuse de pouvoir vous compter comme membre de mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié mon semestre dans votre service où j'ai pu énormément apprendre de votre expérience et de votre rigueur ; je vous en remercie énormément. C'est un honneur de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés. Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma plus grande considération.

A Monsieur le Professeur Laurent Kodjikian,

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury. Votre expertise a été précieuse pour l'élaboration de ce travail de même que la pertinence de vos remarques. Veuillez accepter l'expression de mon plus profond respect et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Laurent Pérard,

Je suis très heureuse de te voir participer à mon jury de thèse. C'est ton enthousiasme contagieux pour la médecine interne qui m'a fait choisir cette spécialité et je t'en suis particulièrement reconnaissante aujourd'hui. Sois assuré de ma plus profonde gratitude et de mon plus grand respect.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

TABLE DES MATIERES

TITRE	1
INTRODUCTION.....	3
I/ GENERALITES.....	4
1) Définition	4
2) Classification.....	4
3) Epidémiologie	5
4) Impact socio-économique	6
5) Rôle de l'interniste	6
6) Coût du bilan paraclinique.....	7
II/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	7
1) Bilan biologique standard	8
2) Biopsie des glandes salivaires accessoires et biopsie conjonctivale	8
3) Enzyme de conversion de l'angiotensine et lysozyme	9
4) Fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire	9
5) Scanner thoracique	9
6) PET scanner	10
7) Intradermoréaction et Interféron Gamma Release Assay	10
8) Bilan immunologique.....	11
9) Groupage HLA.....	11
10) Sérologies.....	12
11) Ponction de chambre antérieure et vitrectomie.....	12
12) IRM cérébrale et ponction lombaire.....	13
III/ STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	13
1) Etude pilote.....	14
2) Intérêt de l'étude.....	15
RESUME EN FRANÇAIS.....	17
ARTICLE.....	18
DISCUSSION.....	37
CONCLUSION	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	40

INTRODUCTION

I/ GENERALITES

1) Définition

L'uvéite est étymologiquement une inflammation de l'uvée (iris, corps ciliaire et choroïde) mais le terme regroupe actuellement toutes les inflammations endo-oculaires. Les étiologies sont très variées regroupant des maladies infectieuses, des maladies de système, des maladies neurologiques, des entités ophtalmologiques pures et des causes médicamenteuses (Tableau 1). D'autres entités qui peuvent mimer une uvéite, telles que le lymphome intraoculaire et les endophtalmies post-opératoires ou post-traumatiques, sont regroupées sous le terme « masquerade syndrome ».

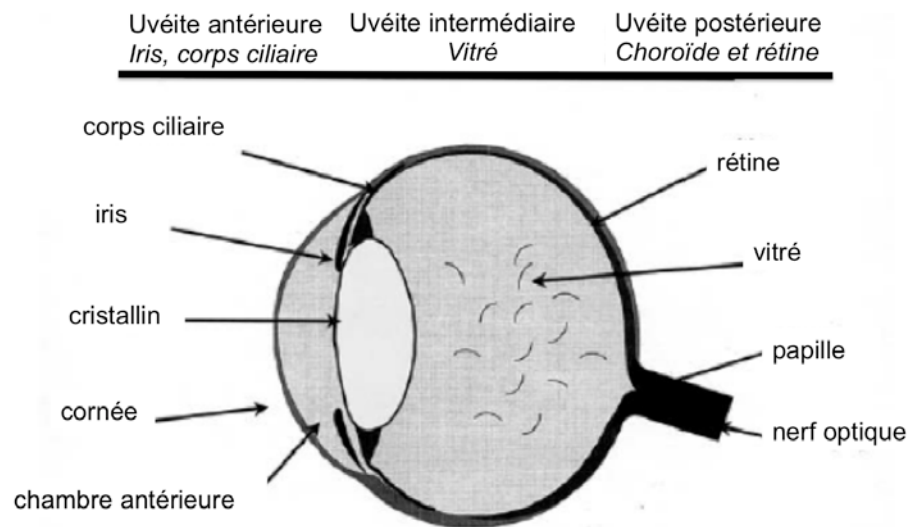
Tableau 1. Principales étiologies des uvéites

Entités ophtalmologiques	Maladies infectieuses	Maladies inflammatoires	Uvéites médicamenteuses
Choriorétinopathie de Birdshot Syndrome de Posner-Schlossman Ophtalmie sympathique Choréïdite multifocale Pars planite Cyclite hétérochromique de Fuchs Uvéite phaco-antigénique Syndrome des taches blanches (épithéliopathie en plaques, choréïdite serpiginieuse ...)	<i>Bactériennes :</i> syphilis, lyme, tuberculose, maladie des griffes du chat, rickettsioses, leptospirose, whipple <i>Virales :</i> herpès virus, HTLV-1 <i>Parasitaires :</i> toxoplasmose, toxocarose, <i>Mycotiques :</i> candidose, histoplasmosis	Uvéites associées à l'HLA B27 Entéropathies inflammatoires chroniques Sarcoïdose Maladie de Behcet Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Sclérose en plaques Arthrite juvénile idiopathique TINU syndrome	Rifabutine Cidofovir Bisphosphonates

2) Classification

Le groupe de recherche internationale sur les uvéites en 1987 (1) puis la standardisation de la nomenclature des uvéites (SUN) en 2005 (2) ont permis de définir une classification anatomique basée sur le site initial de l'inflammation intraoculaire. Cette classification a comme principal intérêt de permettre la comparaison entre les différentes études. L'uvéite antérieure regroupe les atteintes de l'iris et du corps ciliaire ; l'uvéite intermédiaire est marquée par une inflammation du vitrée ; l'uvéite postérieure correspond à une atteinte de la rétine et/ou de la choroïde. Enfin, le terme de panuvéite fait référence aux uvéites avec une atteinte de l'ensemble des structures oculaires (Figure 1).

Figure 1. Classification anatomique des uvéites



La classification SUN prend également en compte le mode d'installation, qui peut être brutal ou insidieux, et la durée qui peut être limitée (inférieure à 3 mois) ou persistante (plus de 3 mois). On parle d'uvéite aiguë pour les uvéites de survenue brutale et de durée limitée. Le terme d'uvéite récurrente est réservé aux poussées avec des périodes de quiescence à l'arrêt du traitement de plus de 3 mois et les uvéites chroniques sont définies par une inflammation persistante avec une rechute moins de 3 mois après l'arrêt du traitement.

3) Épidémiologie

L'uvéite est une maladie rare avec une incidence estimée à 17-52/100,000 habitants et une prévalence à 69-145/100,000 habitants (3-6). Elle touche préférentiellement les adultes jeunes avec un âge moyen de début situé entre 30 et 45 ans et un sexe ratio proche de 1 (3, 5-24). Dans les pays occidentaux les uvéites antérieures sont les plus fréquentes et représentent 45-67% des uvéites, suivies des uvéites postérieures (12-26%), des panuvéites (5,3-38%) et des uvéites intermédiaires (3-23%) (3, 5-6, 8, 11-13, 18, 20-22, 24).

L'épidémiologie des uvéites fait intervenir de nombreux facteurs tels que l'origine géographique des patients, le contexte génétique, les facteurs environnementaux, et les moyens mis en œuvre pour l'enquête étiologique. Ainsi la maladie de Behçet est beaucoup plus fréquente en Turquie où elle représente 26% des causes d'uvéites alors que la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, plus fréquente en Asie, rend compte de 10% des uvéites au Japon (9,16).

Par ailleurs, la répartition des uvéites dépend du mode de recrutement des patients. En effet, la proportion d'uvéite antérieure est plus importante dans un cabinet d'ophtalmologie de ville que dans un centre universitaire (90,6% vs 60,6%, $p<0,00005$) (22) et lorsque les patients sont adressés par un généraliste plutôt que par un ophtalmologiste (92,8% vs 67,4%, $p<0,001$) (13).

Enfin, la répartition des uvéites dépend de l'âge du patient. Chez l'enfant, l'arthrite juvénile idiopathique et la toxoplasmose sont les étiologies les plus fréquentes (25). En revanche, chez les sujets de plus de 60 ans, la sarcoïdose est plus fréquente que chez les patients plus jeunes, alors que les spondyloarthrites et les entités ophtalmologiques pures le sont moins (26).

4) Impact socio-économique

L'uvéite, bien que rare, représente 5 à 20% des causes de cécité dans les pays industrialisés (7, 27-29). Aux Etats-Unis, l'uvéite est responsable de 30 000 nouveaux cas de cécités légales par an (29) ; la cécité légale étant définie par une acuité visuelle corrigée inférieure ou égale à 20/200 au meilleur œil. L'uvéite survient surtout chez les adultes en âge de travailler et est donc responsable d'un impact socio-économique important (30). Bien qu'il y ait peu d'études sur le sujet, l'impact socio-économique de la cécité liée à l'uvéite représente un coût annuel aux Etats-Unis de 240 millions de dollars (27).

5) Rôle de l'interniste

Etant donné que l'uvéite peut se compliquer d'une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité, il est important d'en déterminer l'étiologie puisque l'évolution, le traitement et le pronostic en dépendent. Alors que les uvéites infectieuses requièrent un traitement antibactérien ou antiviral, les uvéites non infectieuses peuvent nécessiter un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs. Ainsi, le diagnostic est utile dans la prise en charge du patient puisque, dans plus de 90% des cas, il conduit à une modification du traitement, du suivi et permet l'arrêt des investigations (31). Malheureusement, dans 25 à 50% des cas aucune étiologie n'est identifiée (3-23).

Les étiologies des uvéites étant très variées, la démarche diagnostique peut être difficile. Elle est orientée avant tout par les données de l'interrogatoire, de l'examen ophtalmologique et de

l'examen clinique avec la recherche de signes extra-oculaires. Elle s'appuie également sur les données du bilan paraclinique qui peut apporter des éléments contributifs au diagnostic dans plus de trois quarts des cas (31).

Bien que l'analyse sémiologique puisse orienter d'emblée l'ophtalmologiste vers une pathologie purement oculaire, de nombreux auteurs s'accordent sur l'intérêt d'une collaboration entre ophtalmologistes et internistes. En 1989, Rosenbaum et al. (32) rapportaient que 80% des diagnostics étaient faits en collaboration avec l'interniste, données confirmées par Bouillet et al. (31) qui montraient que l'intervention de l'interniste était utile dans 68% des cas. De même, dans une étude comparative, Le Scanff et al. (33) avaient étudié une cohorte historique de patients pris en charge dans un service d'ophtalmologie ainsi qu'une cohorte prospective de patients qui consultaient à la fois dans un service d'ophtalmologie puis dans un service de médecine interne. La collaboration entre les 2 spécialités avait permis d'établir un diagnostic dans 60,6% des cas contre 30,3% lorsque l'expertise était menée par l'ophtalmologiste seul.

6) Coût du bilan paraclinique

Dans le cadre du bilan d'une uvéite, l'ophtalmologiste et l'interniste ont le choix parmi un large panel d'examens complémentaires, mais prescrire un bilan extensif peut s'avérer coûteux. Une étude canadienne récente a montré que, dans le cadre des uvéites antérieures, les ophtalmologistes réalisaient systématiquement plus d'examens complémentaires que nécessaire selon les données de la littérature (34) ; ceci appliqué à l'ensemble de la population représenterait un surcoût de 600 000 dollars pour le système de santé Canadien (35). Ces données invitent donc à rationaliser la démarche diagnostique et définir une stratégie coût-efficace.

II/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Alors qu'aucune étude jusqu'à présent n'a évalué la rentabilité d'une stratégie diagnostique devant une uvéite d'étiologie indéterminée, plusieurs études se sont intéressées à des examens complémentaires spécifiques. Par exemple, dans le cadre des uvéites sarcoïdiques, plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), du lysozyme sérique, de la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), du scanner

thoracique et de la tomographie par émissions de positons couplée à la tomodensitométrie (PET-TDM). Pour les uvéites présumées tuberculeuses, plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou des interféron-gamma release assays (IGRA). Pour les uvéites infectieuses ou néoplasiques plusieurs études ont montré l'intérêt de la ponction de chambre antérieure (PCA) ou de la vitrectomie.

1) Bilan biologique standard

Dans l'étude de Le Scanff et al (33), un bilan biologique standard était réalisé chez 80% des patients présentant une uvéite d'étiologie indéterminée mais le ionogramme sanguin, le bilan phosphocalcique, le bilan hépatique et le bilan de coagulation étaient rarement contributifs pour le diagnostic. Au contraire, la numération formule plaquette (NFP), la protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) contribuaient au diagnostic étiologique dans respectivement 6,4%, 9,8% et 4,3% des cas, résultats corroborés par l'étude de Bouillet et al. (31). Jones et al. ont montré récemment qu'une lymphopénie (inférieure à 1 Giga/l) était prédictive du diagnostic de sarcoïdose chez 31,6% des patients qui étaient référés dans leur centre pour le diagnostic étiologique d'une uvéite. (36).

2) Biopsie des glandes salivaires accessoires et biopsie conjonctivale

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la BGSA et des biopsies conjonctivales au cours des uvéites sarcoïdiques, dont le diagnostic repose sur une confirmation histologique. Ces techniques ont l'avantage d'être moins invasives que les biopsies transbronchiques ou qu'une médiastinoscopie.

Selon ces études, la sensibilité de la BGSA chez les patients avec une sarcoïdose prouvée histologiquement varie entre 18 et 41% (37-38). La restriction de cet examen aux patients ayant une imagerie thoracique anormale (37-38), une ECA élevée (38) ou une uvéite granulomateuse (37) pourrait permettre d'augmenter sa sensibilité sans modifier sa spécificité.

La biopsie conjonctivale est également un outil diagnostique potentiellement utile pour le diagnostic d'uvéites sarcoïdiques. Le taux de positivité varie selon les études de 33 à 55% (39-44) selon que la biopsie est uni- ou bilatérale, qu'elle s'adresse à des sarcoïdoses

prouvées histologiquement ou suspectées, et à des patients ayant ou non une atteinte oculaire. Alors que le taux de positivité peut atteindre 66,7% en présence de nodules conjonctivaux (39), il est de 31-38% (39-40) voire moins en l'absence de lésion visible (41).

3) Enzyme de conversion de l'angiotensine et Lysozyme

L'ECA et le lysozyme ont un intérêt pour le diagnostic présomptif d'uvéite sarcoïdique. Selon les études, la sensibilité varie entre 58-84% pour l'ECA et entre 60-78% pour le lysozyme, et la spécificité entre 83-95% pour l'ECA et 76-95% pour le lysozyme (45-47). De plus, d'autres études ont montré l'intérêt de combiner l'ACE ou le lysozyme sérique avec la radiographie pulmonaire ou le scanner thoracique pour le diagnostic d'uvéites sarcoïdiques (48-49).

4) Fibroscopie bronchique et Lavage Broncho-Alvéolaire

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt du lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour le diagnostic d'uvéite sarcoïdique (50). En effet, l'analyse du LBA permet la mise en évidence d'une lymphocytose >15% prédominant sur les CD4 (ratio CD4/CD8 >3,5) chez les patients avec une uvéite confirmée histologiquement ou présumée, y compris en l'absence d'anomalie radiologique (50-51). La biopsie bronchique n'est jamais positive dans cette dernière situation. Dans l'étude récente d'Hadjadj et al. (52), 60% des patients ont eu une fibroscopie bronchique dans le bilan d'une uvéite sans élément d'orientation et le LBA était contributif dans 23% des cas. Par ailleurs, plus de la moitié des patients avec une uvéite sarcoïdique prouvée, présumée ou probable avaient un LBA contributif alors que 35% des patients avec un LBA contributif avaient un scanner thoracique normal. Une fibroscopie bronchique couplée à une analyse microbiologique avec recherche des mycobactéries (examen direct, culture) peut également être proposée en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire.

5) Scanner thoracique

Kaiser et al. ont montré que le scanner thoracique mettait en évidence une anomalie pulmonaire ou ganglionnaire chez 57% des patientes de plus de 60 ans avec une uvéite chronique, et que le scanner thoracique était plus sensible que la radiographie pulmonaire pour le diagnostic de sarcoïdose. En effet, dans cette étude, le scanner a révélé des anomalies

chez 65% des patientes avec une radiographie pulmonaire normale (53), ce qui a été confirmé par d'autres études (48,54). Le scanner, qui est plus souvent contributif que la radiographie pulmonaire dans le bilan d'une uvéite sans élément d'orientation (23,1% vs 5,6%) (33), ne doit pas pour autant être réalisé en première intention et semble surtout intéressant chez les sujets caucasiens, âgés de plus de 60 ans, qui ont une uvéite postérieure chronique (48,55). Le scanner thoracique peut également montrer des séquelles de tuberculose pulmonaire sous la forme, notamment, de remaniements cicatriciels des apex ou d'adénopathie calcifiée.

6) PET scanner

Chez les patients présentant une uvéite inexplicée ou d'allure sarcoïdique, le PET-TDM peut mettre en évidence des fixations suggestives de sarcoïdose et ainsi guider les biopsies. Des travaux réalisés dans la sarcoïdose extrapulmonaire ont montré la supériorité du PET TDM par rapport à la scintigraphie au gallium (56). D'autre part, dans une étude récente portant sur 54 patients avec une uvéite chronique d'allure sarcoïdique, 17 patients (31,5%) avaient une fixation au PET TDM compatible avec une sarcoïdose, parmi lesquels 10 patients avaient un scanner thoracique normal (57). La rentabilité est meilleure chez les patients les plus âgés (>56 ans), en cas de synéchies postérieures et d'adénopathies médiastinales (57). Le coût élevé de cet examen et son caractère irradiant, doit conduire à réserver cet examen aux patients avec une uvéite d'allure sarcoïdique et un scanner thoracique normal.

7) Intradermoréaction et Interféron-Gamma Release Assay

Des études récentes ont évalué l'intérêt de l'IDR et des IGRA pour le diagnostic des uvéites présumées d'origine tuberculeuse. En effet, le diagnostic de certitude d'une uvéite tuberculeuse, qui s'appuie sur la mise en évidence de la présence de *M. tuberculosis* dans l'oeil (culture, polymérase chain reaction (PCR) ou biopsie), est rarement obtenu. En l'absence de preuve directe, le diagnostic est présomptif et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et la réponse au traitement (58). Le diagnostic s'appuie entre autre sur les résultats de la radiographie pulmonaire, qui peut être normale si l'uvéite est isolée (59), et de l'IDR. Les IGRA évaluent la production d'interféron-gamma par les lymphocytes T mémoires du patient en présence de protéines de *M. tuberculosis*. Depuis l'avènement des IGRA, des études cherchent à définir leur place par rapport à l'IDR dans la stratégie diagnostique.

Ces études ont montré que l'IDR est plus sensible que le T-SPOT.TB et que le Quantiferon® (69% vs 67% et 64% respectivement). Cependant, l'IDR est moins spécifique (74% vs 90,5% et 99,5% respectivement) (60-61), notamment dans les pays où la vaccination par le BCG est pratiquée. Ceci peut être à l'origine d'examens complémentaires, voire de traitements inutiles. Du coup, certains auteurs préconisent la réalisation d'un IGRA en cas d'IDR positive (62) ou d'emblée en association avec l'IDR (61,63). Une étude récente a montré que la stratégie associant IDR et IGRA d'emblée, versus isolement ou successivement, est la plus efficace en terme de coût-efficacité, y compris, en théorie, dans les pays à faible prévalence tuberculeuse (64). Le seuil de 2 UI/ml paraît le plus discriminant pour le diagnostic d'uvéite tuberculeuse présumée (65).

8) Bilan immunologique

Rosenbaum et al. ont montré qu'il n'y avait pas d'indication à rechercher des anticorps antinucléaires en pratique courante devant une uvéite chez l'adulte (66). En effet, du fait de la très faible probabilité pré-test du lupus, la valeur prédictive positive des anticorps antinucléaires est inférieure à 3% (66-67). De la même façon, d'autres études ont montré que les anticorps antinucléaires, qui étaient réalisés chez plus de 75% des patients présentant une uvéite sans élément d'orientation, étaient rarement contributifs au diagnostic de même que le reste du bilan immunologique (anticorps anti-DNA natifs, complément, facteur rhumatoïde, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, et cryoglobuline) (31,33). Ainsi, la recherche des anticorps antinucléaires doit se limiter chez l'enfant dans le cadre d'une arthrite juvénile idiopathique.

9) Groupage HLA

Seul le dosage de l'HLA B27 a un intérêt dans l'uvéite antérieure notamment pour le diagnostic d'une spondyloarthrite (68-70). La détermination du groupage HLA B51 présent chez 60% des patients ayant une maladie de Behçet et chez 20% des individus de la population générale n'a pas de valeur diagnostique (71). Le groupage HLA A29, présent chez 98 à 100% des rétinoblastomes de Birdshot a un intérêt pour sa valeur prédictive négative (72-73). A l'inverse, sa valeur prédictive positive au cours des uvéites postérieures est faible car présent chez 7% de la population générale (71).

10) Sérologies

Peu d'études ont évalué la rentabilité des sérologies dans le cadre d'une uvéite sans orientation diagnostique. Dans l'étude de Le Scanff et al.(33), les sérologies virales, bactériennes, et parasitaires ne contribuaient jamais au diagnostic étiologique des uvéites. Dans l'étude de Bouillet et al.(31) la sérologie toxoplasmose contribuait au diagnostic dans 5% des cas, mais les autres sérologies, étaient rarement contributives. Kazi et al. (74) ont montré l'absence d'intérêt de la réalisation systématique de la sérologie de la maladie de Lyme au cours des uvéites ; parmi 1126 patients pris en charge dans leur centre, 42 avaient une sérologie positive et aucune maladie de Lyme n'a été retenue. En raison des conséquences thérapeutiques, la sérologie syphilitique demeure le seul examen paraclinique à réaliser devant une uvéite quel que soit le type anatomo-clinique.

11) Ponction de chambre antérieure et vitrectomie

Une ponction de chambre antérieure ou une vitrectomie peuvent être utiles pour le diagnostic d'une uvéite infectieuse ou d'un lymphome intra-oculaire. Ces examens sont à réserver aux uvéites corticorésistantes ou devant une forme atypique (7). Parmi les patients qui ont un prélèvement intraoculaire pour une uvéite cortico-résistante ou d'étiologie indéterminée, faisant suspecter une étiologie infectieuse ou néoplasique, la vitrectomie permet de faire le diagnostic étiologique dans 20-60% des cas (75-78) et la ponction de chambre antérieure dans environ 30% des cas (75,79).

Différents examens peuvent être réalisés sur les prélèvements intraoculaires pour rechercher un agent infectieux (culture, PCR et coefficient de charge immunitaire). Alors que les cultures sont souvent longues et ont une faible sensibilité (80-83), plusieurs études ont montré l'intérêt des PCR, notamment pour la recherche des herpes virus (CMV, VZV, HSV) (80, 84-85), et la complémentarité entre la PCR et le coefficient de charge immunitaire (79, 86-88).

Outre de la détection d'agents infectieux, les prélèvements intraoculaires permettent de mettre en évidence des cellules lymphomateuses. Malheureusement ces cellules sont rares et fragiles, et la cytologie peut être mise en défaut (89-90). Dans ce cas, l'immunohistochimie ou la PCR peuvent mettre en évidence une clonalité (91-93) et le dosage de l'IL10, ou le rapport IL10/IL6>1 permettent d'orienter le diagnostic (91, 94-96).

12) IRM cérébrale et ponction lombaire

Peu d'études ont évalué la contributivité de la ponction lombaire et de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale dans le bilan d'une uvéite d'étiologie indéterminée. Dans l'étude de Le Scanff et al.(33), la ponction lombaire était contributive dans 22,2% des cas lorsqu'elle était réalisée, notamment pour le diagnostic de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et de sclérose en plaques. D'autre part, l'IRM cérébrale était contributive dans 4,7% des cas, avant tout pour le diagnostic de sclérose en plaques, sachant que dans cette étude il n'y avait aucun cas de lymphome oculo-cérébral. Ces données ont été confirmées par l'étude de Gil et al. (97) dans laquelle l'IRM cérébrale était réalisée chez 25% des patients présentant une uvéite intermédiaire, postérieure ou une panuvéite, et était contributive chez 8,4% des patients. Cependant, la réalisation systématique d'une IRM ne paraît pas légitime, d'autant qu'il s'agit d'un examen coûteux, mais garde une place en deuxième intention pour les uvéites intermédiaires et postérieures.

III/ STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Les différentes études présentées précédemment ont évalué l'intérêt de certains examens complémentaires en présence ou non d'une orientation diagnostique. Cependant aucune étude n'a évalué une stratégie diagnostique devant une uvéite d'étiologie indéterminée. A ce jour, la plupart des stratégies diagnostiques proposées au cours du bilan d'une uvéite s'appuient uniquement sur des avis d'experts. Le bilan paraclinique à réaliser est sujet à des controverses entre les auteurs qui préconisent un bilan minimal commun à toutes les uvéites, et ceux qui préconisent un bilan orienté par le type anatomoclinique de l'uvéite.

Parmi ceux qui proposent un bilan minimal commun à toutes les uvéites on retrouve :

- Smith et al. (98) qui préconisent la réalisation d'un bilan paraclinique réduit à une radiographie pulmonaire et une sérologie syphilitique. Bien que la syphilis rende compte de moins de 1% des cas d'uvéites, elle est recherchée systématiquement car sa présentation est très variable et son traitement est spécifique. En plus de ce bilan minimal, Rosenbaum propose la réalisation d'une sérologie de Lyme (99).
- Vadot et al. qui recommandent un bilan minimal comportant une NFP, une VS, une sérologie syphilitique, une radiographie des sinus et un panoramique dentaire (100).

- Kijlstra et al. qui préconisent la réalisation d'une NFP, d'une VS, d'une sérologie syphilitique, d'un groupage HLA et d'une ECA sérique (101).
- Mac Cluskey et al qui réalisent devant toute uvéite chronique une radiographie pulmonaire, une sérologie syphilitique et une ECA (102).
- Et enfin, Bouillet et al. qui recommandent la réalisation d'un bilan minimal comprenant une VS, une CRP, une électrophorèse des protéines sériques, un groupage HLA, la recherche de complexes immuns circulants, une sérologie syphilis, une sérologie VIH, une radiographie des sinus et un panoramique dentaire (31). Dans cette étude, ce bilan minimal a contribué au diagnostic dans 75% des cas.

A l'inverse, pour d'autres auteurs la démarche diagnostique doit s'appuyer sur le type anatomoclinique de l'uvéite. Ainsi, pour Harper (103) un deuxième épisode d'uvéite antérieure aiguë non granulomateuse doit conduire à la réalisation d'une NFP, d'une VS, d'une sérologie syphilitique et d'un groupage HLA. En cas d'uvéite granulomateuse le bilan comprend en plus un dosage de l'ECA et du lysozyme sérique et une radiographie des poumons. Pour une uvéite intermédiaire le bilan comprend une sérologie de la maladie de Lyme, de la syphilis, de la toxocarose, de la maladie des griffes du chat, une ECA et une IRM cérébrale. Enfin, devant une uvéite postérieure ou une panuvéite le bilan comprend une NFP, une VS et une sérologie de la toxoplasmose.

1) Etude pilote

Le Scanff et al. (33) ont évalué de façon rétrospective l'apport des examens complémentaires dans la démarche diagnostique des uvéites. Dans cette étude la plupart des patients bénéficiaient d'un bilan paraclinique très étendu quel que soit le type de l'uvéite.

Cette étude a permis de montrer l'absence de rentabilité du bilan infectieux large (sérologies bactériennes, virales et parasitaires), du bilan immunologique, des radiographies des sinus, de l'orthopantomogramme et du scanner cérébral. En revanche ces auteurs soulignaient l'intérêt de certains examens tels que le scanner thoracique, la ponction lombaire et la ponction de chambre antérieure. En effet, selon Le Scanff et al. (33), le diagnostic de sarcoïdose oculaire, qui dépend de l'exhaustivité du bilan réalisé, est probablement sous estimé. Dans cette étude, la valeur prédictive positive du scanner était de 55,5%, proche des données de Kaiser et al. (53). D'autre part, Le Scanff et al. recommandaient la réalisation d'une

ponction lombaire dans le bilan d'une uvéite intermédiaire ou d'une panuvéite puisqu'elle était contributive dans 22,2% des cas lorsqu'elle était réalisée. Enfin, ils préconisaient la réalisation d'une ponction de chambre antérieure pour les uvéites chroniques sévères afin de réaliser une PCR couplée à des cultures et au calcul du coefficient de charge immunitaire.

2) Intérêt de l'étude

A partir des données de la littérature et des avis d'experts nous avons proposé une stratégie diagnostique des uvéites (Tableau 2).

Tableau 2. Stratégie diagnostique des uvéites

1ère étape diagnostique	2 ^{ème} étape diagnostique: Bilans fonction du type anatomo-clinique de l'uvéite ou examens complémentaires orientés selon les données paracliniques, cliniques ou d'interrogatoire		
Bilan de 1ère intention commun NFP VS, CRP IDR 5 U tuberculine VDRL+TPHA Radiographie pulmonaire Puis bilan orienté selon les données de l'examen clinique, ophtalmologique ou d'interrogatoire	Type	Bilan de 2ème intention	Bilan de 3ème intention
	Uvéite antérieure aigue	- HLA-B27 si pas d'argument pour une origine herpétique	- PCA si recherche HLA-B27 négative
	Uvéite antérieure chronique	- ECA - TDM thoracique	- Pas de bilan
	Uvéite granulomateuse chronique ou choroïdite multifocale	- ECA - TDM thoracique	- Biopsie des glandes salivaires - Fibroscopie bronchique et LBA - Scintigraphie au gallium ou TEP
	Uvéite intermédiaire chronique	- ECA - TDM thoracique	- Ponction lombaire - IRM cérébrale
	Uvéite postérieure ou panuvéite chronique	- Sérologie toxoplasmose - ECA - TDM thoracique	- Ponction lombaire - IRM cérébrale
	Vascularite rétinienne isolée	- Complément - ACAN - Anticorps antiphospholipides - ANCA	- Pas de bilan
	Uvéite sévère et/ou corticorésistante	- Ponction de chambre antérieure: cytologie, interleukines, PCR herpes, PCR BK, PCR universelle... suivant l'orientation	- Vitrectomie (en 2ème intention si suspicion de lymphome)

La première étape diagnostique comprend un bilan minimal commun à toutes les uvéites avec des examens simples et peu coûteux tels que ceux proposés par certains auteurs (31, 98-102) : NFP, VS, CRP, IDR à la tuberculine, sérologie syphilis et une radiographie pulmonaire et un bilan orienté selon les données cliniques ou les résultats de ce bilan. La deuxième étape correspond à un bilan de deuxième et de troisième intention et est réalisée en cas de négativité du premier bilan ou en l'absence d'élément clinique d'orientation. Cette deuxième étape est orientée selon le type anatomoclinique de l'uvéite et s'apparente à la démarche diagnostique proposée par Harper. Elle intègre les résultats de récentes études qui suggèrent

(i) la sous-estimation des cas de sarcoïdose par la radiographie pulmonaire et l'intérêt du scanner thoracique (53), du PET TDM (56-57) et du lavage bronchoalvéolaire (50-51, 104) et (ii) l'intérêt de la ponction de chambre antérieure ou de la vitrectomie en cas d'uvéite sévère résistante au traitement (12,105) ou en cas de suspicion de lymphome (91,106). Le coût direct de la prise en charge d'une uvéite, utilisant cette démarche diagnostique, selon la nomenclature des actes, est évaluée à de 290,51 euros contre 560,83 euros dans l'étude de Le Scanff et al. (33).

Nous rapportons ici les résultats de l'étude ULISSE (uvéites : évaluation clinique et médico-économique d'une stratégie standardisée pour le diagnostic étiologique), qui est une étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, évaluant la rentabilité de cette stratégie standardisée par rapport à une stratégie libre.

RESUME EN FRANÇAIS

Objectif: L'objectif de cette étude était d'évaluer de façon prospective une stratégie standardisée par rapport à une stratégie libre pour le diagnostic étiologique des uvéites.

Type d'étude: Etude de non-infériorité, multicentrique, prospective et randomisée.

Méthodes: Tous les patients ayant consulté pour une uvéite dans un des centres participants ont été inclus. Dans la stratégie standardisée, tous les patients avaient un bilan de 1^{ère} intention commun (NFP, VS, CRP, RP, sérologie syphilis et IDR à la tuberculine) puis, en l'absence d'hypothèse diagnostique, un bilan de 2^{ème} et de 3^{ème} intention selon le type anatomoclinique de l'uvéite. Dans la stratégie libre, l'ophtalmologiste pouvait prescrire les examens complémentaires qu'il jugeait nécessaire. Le critère de jugement principal était l'obtention d'un diagnostic étiologique au 6^e mois.

Résultats: De juin 2010 à mai 2013, 903 patients présentant une uvéite ont été inclus et la population per-protocole comprenait 676 patients (libre : 373, standardisé 303). L'âge moyen était d'environ 46 ans dans les 2 groupes. La distribution anatomique était la suivante : uvéite antérieure (60,8% et 72,3%, $p=0,0017$), uvéite intermédiaire (11,7% et 12,3%, $p=0,8028$), uvéite postérieure (17,8% et 8,2%, $p=0,0004$), et panuvéite (15,3% et 15,2%, $p=0,9596$). Un diagnostic étiologique était établi chez 54,4% des patients dans le groupe libre et chez 49,5% des patients dans le groupe standardisé ($p=0,2029$). La différence entre les deux stratégies était de -4,9% (IC 95% (-12.5%; 2.6%)). Beaucoup plus d'examens complémentaires ont été réalisés dans le bras libre (5371 vs 3759, $p<0.0001$).

Conclusions: La stratégie standardisée semble être efficace pour établir un diagnostic étiologique, bien que l'on ne puisse pas affirmer sa non infériorité par rapport à la stratégie libre.

ARTICLE

RANDOMIZED CONTROL TRIAL EVALUATING A STANDARDIZED STRATEGY FOR UVEITIS ETIOLOGICAL DIAGNOSIS (ULISSE)

Audrey de Parisot 1, Laurent Kodjikian 2, Marie-Hélène Errera 3, Neila Sedira 4, Emmanuel Heron 4, Laurent Pérard 5, Pierre-Loïc Cornut 6, Christelle Schneider 7, Sophie Rivière 8, Priscille Ollé 9, Grégory Pugnet 10, Pascal Cathébras 11, Pierre Manoli 12, Bahram Bodaghi 13, David Saadoun 14, Stéphanie Baillif 15, Nathalie Tieulie 16, Marc Andre 17, Frédéric Chiambaretta 18, Nicolas Bonin 18, Philip Bielefeld 19, Alain Bron 20, Frédéric Mouriaux 21, Boris Bienvenu 22, Stéphanie Vicente 23, Sylvie Bin 23, Christiane Broussolle 1, Evelyne Decullier 23, Pascal Sève 1 and the ULISSE group.

¹ Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse Hospital, department of Internal Medicine, Lyon, France

² Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse Hospital, department of Ophthalmology, Lyon, France

³ Department of Ophthalmology, Quinze-Vingts Hospital, Paris, France

⁴ Department of Internal Medicine, Quinze-Vingts Hospital, Paris, France

⁵ Department of Internal Medicine, Edouard-Herriot Hospital, Lyon, France

⁶ Department of Ophthalmology, Edouard-Herriot Hospital, Lyon, France

⁷ Department of Ophthalmology, Hospital, Montpellier, France

⁸ Department of Internal Medicine, Hospital, Montpellier, France

⁹ Department of Ophthalmology, Pierre-Paul Riquet Hospital, Toulouse, France

¹⁰ Department of Internal Medicine, Purpan University Hospital, Toulouse, France

¹¹ Department of Internal Medicine, North Hospital, Saint-Étienne, France

¹² Department of Ophthalmology, North Hospital, Saint-Étienne, France

¹³ Department of Ophthalmology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

¹⁴ Department of Internal Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

¹⁵ Department of Ophthalmology, Archet Hospital, Nice, France

¹⁶ Department of Internal Medicine, Archet Hospital, Nice, France

¹⁷ Department of Internal Medicine, Gabriel-Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France

¹⁸ Department of Ophthalmology, Gabriel-Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France

¹⁹ Department of Internal Medicine, General Hospital, Dijon, France

²⁰ Department of Ophthalmology, General Hospital, Dijon, France

²¹ Department of Ophthalmology, Hospital, Caen, France

²² Department of Internal Medicine, Hospital, Caen, France

²³ Hospices Civils de Lyon, Pole IMER Lyon, France

Corresponding author: Pr. Pascal SEVE, Department of Internal Medicine, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 grande rue de la Croix-Rousse, F-69004, Lyon, France

E-mail: pascal.seve@chu-lyon.fr; Tel: +33 426 732 636; Fax: +33 426 732 637

Members of the ULISSE group are: Pr Corinne Dot, Dr Guillaume Gondran, Dr Graveleau, Dr Julie Gueudry, Pr Gilles Kaplanski, Dr Amadou Konaté, Pr Marc Labetoulle, Dr Jean- Christophe Lega, Pr Isabelle Marie, Dr Martine Maugey-Faysse, Dr Sarah Perignon, Dr Antoinette Perlat, Pr Pierre-Yves Robert, Dr Antoine Rousseau, Dr Elisabeth Salles-Thomasson, Pr Michel Weber and Dr Frédéric Mura.

Abstract

Purpose: To prospectively assess the efficiency of a standardized diagnostic approach, compared to an open strategy, for the etiological diagnosis of uveitis.

Design: Non-inferiority, prospective, multicenter, clustered randomized control trial.

Methods: Consecutive patients with uveitis, who visited one of the participating Departments of Ophthalmology, were included. In the standardized group, all patients had a minimal work-up regardless of the type of uveitis (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, tuberculin skin test, syphilis serology and chest X ray) followed by more complex investigations according to ophthalmological findings. In the open group, the ophthalmologist could order any type of investigation. Main outcome was the percentage of etiological diagnoses at 6 months.

Results: 903 patients with uveitis were included from January 2010 to May 2013 and the per-protocol population comprised 676 patients (open 373; standardized 303). Mean age at diagnosis was 46 years old. Anatomic distribution of uveitis was the following: anterior (60.8% and 72.3%, $p=0.0017$), intermediate (11.7% and 12.3%, $p=0.8028$), posterior (17.8% and 8.2%, $p=0.0004$), and panuveitis (15.3% and 15.2%, $p=0.9596$). An etiological diagnosis was established in 54.4% of cases in the open group and 49.5% in the standardized group ($p=0.2029$). The difference between both strategies (standardized minus open) was - 4.9% (95% CI (-12.5%; 2.6%)). There were more investigations in the open group than in the standardized group (5371 vs 3759, $p<0.0001$).

Conclusion: The standardized strategy appears to be an efficient diagnostic approach for the etiological diagnosis of uveitis, although its non-inferiority cannot be proved.

Key words: uveitis, etiological diagnosis, standardized strategy

Introduction

Uveitis is the third leading cause of blindness worldwide and currently accounts for approximately 10% of preventable vision loss in the United States and up to 15% worldwide (1-3). The etiological diagnosis of uveitis is important for prognosis and therapeutics but the etiology remains uncertain or unknown in 30-70% of cases (4-12).

So far, the strategy for selecting investigations has been evaluated in only a few retrospective studies and relies on the opinion of experts. Some authors have proposed a minimal routine work-up common to all kinds of uveitis. For instance, Smith et al. (13) and Rosenbaum et al. (14) routinely recommend a chest radiograph and serologic tests for syphilis. Kijlstra et al. order a CBC (Complete Blood Count), an ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate), a syphilis serology, a HLA (Human Leucocyte Antigen) determination and a serum ACE (Angiotensin Converting Enzyme) (15), and Mac Cluskey et al. perform in all chronic uveitis a chest radiograph, a syphilis serology and an ACE (16).

On the other hand, Harper et al. (17) recommend a tailored approach according to the anatomic type of uveitis. Similarly, Jabs and Busingye (18) argued, in a recent review, that investigations should be selected based on the pretest probabilities estimated according to the ophthalmological features and on the therapeutic implications. Thus, they contended that serological screening for syphilis, chest radiography and liver enzymes are the only tests appropriate in all forms of uveitis. They suggest that the ophthalmological findings guide the use of other investigations: for instance, HLA-B27 in acute anterior uveitis or testing for tuberculosis in Eales' disease, potential choroidal granuloma and serpiginous-like choroiditis.

In a previous retrospective study, we evaluated the utility of various diagnostic tests (19). Most patients had an extensive work-up regardless of the type of uveitis. This study showed that serological tests for infectious agents, immunological tests, and orthopantomograms, radiographs of the sinuses and of the sacroiliac joints were consistently unhelpful for identifying the cause of uveitis, when ordered in the absence of clinical orientation.

We then developed a standardized diagnostic strategy for uveitis incorporating data from recent studies and expert opinions pointing out the underestimation of sarcoidosis by chest radiography and the usefulness of chest CT scan (Computerized Tomography) (20), nuclear imaging techniques (21), and BAL (Bronchoalveolar Lavage) (22-24) for the diagnosis of sarcoidosis. In addition, our strategy involves anterior chamber tap in patients with acute

anterior uveitis when a herpes virus infection is suspected and/or a vitrectomy in patients with suspected lymphoma (25-26) or severe uveitis resistant to current treatment (27-28).

Our strategy is a tailored approach according to the anatomic type of uveitis and clinical findings. The first step is common for all types of uveitis and includes a minimal work-up with non-expensive laboratory investigations similar to those recommended by several authors (13-16). The second and third steps include more complex investigations according to ophthalmological findings, similar to Harper's strategy (17).

The main aim of the ULISSE study (Uveitis: cLlical and medicoeconomic evaluation of a Standardized Strategy of the Etiological diagnosis) was to assess the efficiency of this standardized diagnostic approach, compared to an open strategy where physicians could perform any diagnostic test.

Methods

Study design

This was a non-inferiority, open label, prospective, multicenter, clustered randomized control trial evaluating the efficiency of two different strategies for the etiologic diagnosis of uveitis.

The first strategy was a « open strategy » in which the ophthalmologist, after determining the anatomic type of uveitis, was free to order any investigation he thought necessary and to refer the patient to an internist.

The second strategy was a « standardized » one. The first step was common for all types of uveitis. An ophthalmologist and an internist examined the patient, determined the anatomic type of uveitis and prescribed a minimal work-up regardless of the type of uveitis (CBC, ESR, CRP, tuberculin skin test, syphilis serology and chest X ray). They could also order extra diagnostic tests guided by clinical or paraclinical findings. If no diagnosis was made at the end of this first step, the internist ordered more complex investigations according to the anatomic type of uveitis (as shown in Table 1), and could order extra diagnostic tests guided by paraclinical findings.

Table 1. Standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis

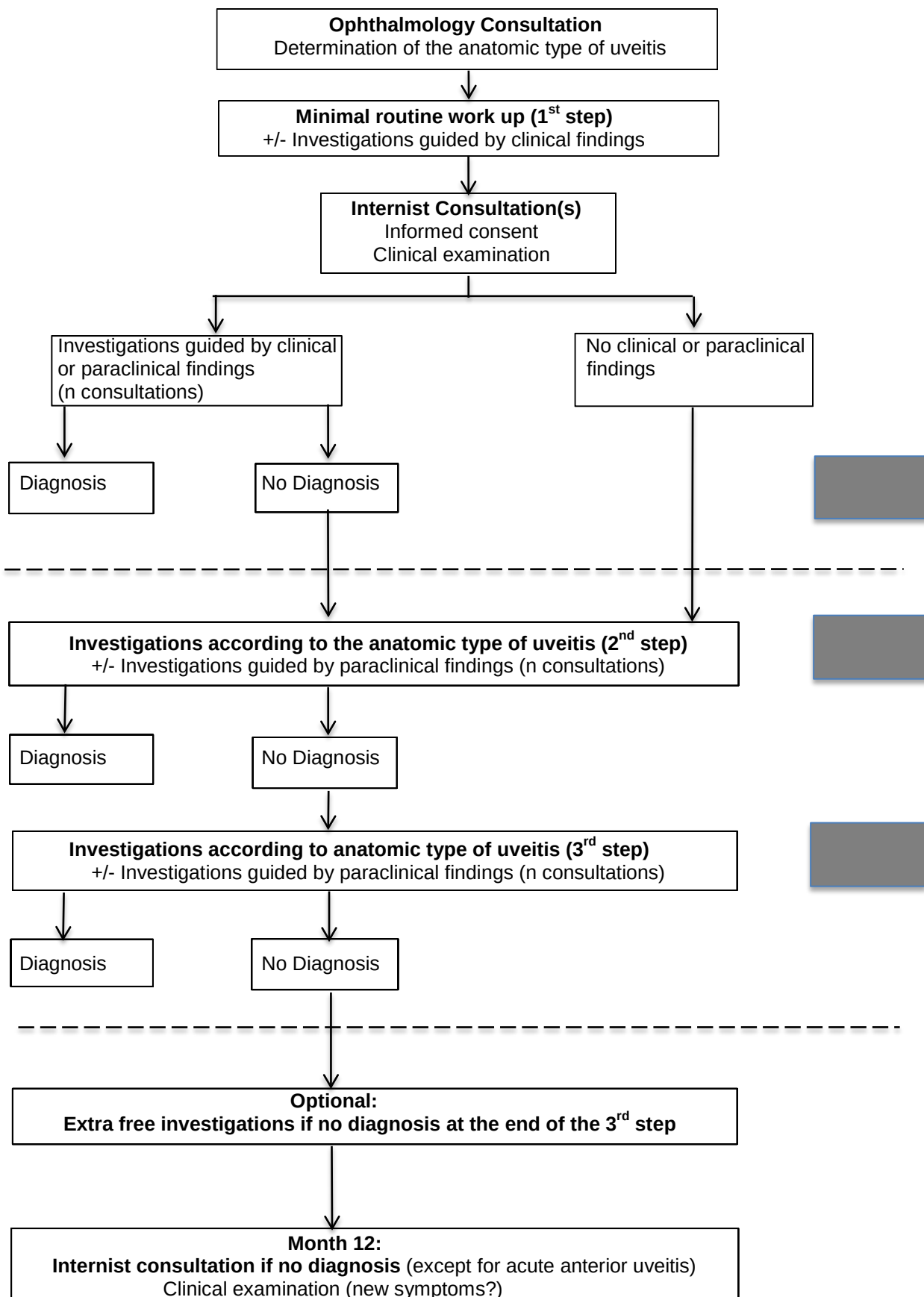
1 st stage	2 nd stage		
	Investigations guided by the anatomic type of uveitis OR guided by clinical and paraclinical findings or medical history		
1 st step	Type	2 nd step	3 rd step
Systematic investigations CBC ESR, CRP Tuberculin skin test Syphilis serology Chest X ray Then investigations guided by clinical, ophthalmological, and medical history findings	Acute anterior uveitis	- HLA-B27 if no argument for a herpes virus infection	- Anterior chamber tap if HLA-B27 negative
	Chronic anterior uveitis	- ACE - Chest CT	- None
	Chronic granulomatous uveitis or multifocal choroiditis	- ACE - Chest CT	- Salivary gland biopsy - Bronchoscopy and BAL - 18F-FDG PET or 67Ga scintigraphy
	Chronic intermediate uveitis	- ACE - Chest CT	- 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 corticosteroid-resistant uveitis	- 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.

If no diagnosis was established with the standardized strategy, physicians were authorized to perform free investigations, but this was considered as a failure of the standardized strategy (Figure 1). In addition, if physicians did not perform some of the algorithm's investigations (except for the third step's invasive investigations) or performed free investigations before the end of the third step it was considered as a major protocol deviation. This study was registered at ClinicalTrials.gov under the Unique Identifier: NCT01162070 on July 12, 2010.

Figure 1. Standardized strategy



Patients

This study included consecutive patients with uveitis who visited one of the participating Departments of Ophthalmology from June 2010 to May 2013 and gave written informed consent. Exclusion criteria were patients of less than 18 years of age, under law protection or guardianship, or pregnant women. Patients who had a surgery or a trauma, a known pathology likely to be the cause of the uveitis, a specific ocular disease diagnosed by ophthalmic examination only, toxoplasmosis infection, human immunodeficiency virus or who had a severe retinal vasculitis requiring an urgent treatment (defined by visual acuity of less than 20/200) were also excluded.

At inclusion, each patient received an ophthalmic examination consisting of visual acuity recordings (Snellen scale), slit lamp examination, intraocular pressure measurement, and dilated fundus exam with indirect ophthalmoscopy. Ancillary testing such as fluorescein angiography and optic coherence tomography were performed when necessary.

Patients were followed for a period of 6 months. Ophthalmologists and internists established the etiological diagnosis at 6 months whenever possible and the usefulness of diagnostic tests. If there was no diagnosis, an internist re-examined patients at 12 months (except for acute anterior uveitis) to search for new symptoms.

Outcomes

The primary outcome was the percentage of patients having an etiological diagnosis 6 months after the inclusion in the study for both strategies. Only diagnoses made at the end of the standardized strategy were recorded in this arm of the study; all diagnoses made after by the free authorized examinations in this same arm lead to standardized strategy failure.

In the standardized strategy, secondary outcomes were the percentage of patients having an established etiological diagnosis at the end of each step, and the ratio of free complementary investigations that contributed to an etiological diagnosis.

Definitions

The Standardization of Uveitis Nomenclature (29) was used throughout this study for the anatomic classification of uveitis. Infectious uveitis was diagnosed by a positive culture or

polymerase chain reaction in ocular fluid, blood, cerebrospinal fluid or tissue biopsy. The diagnosis could also be established by a positive serology or a therapeutic test for fastidious bacteria (30). For the diagnosis of intraocular tuberculosis we used the criteria recommended by Gupta et al. (31).

With regard to rheumatologic and ophthalmic disorders, we used the ASAS criteria for spondyloarthritis (32-33), the international study group criteria for Behcet's disease (34), the revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease (35), the international conference consensus criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy (36), and the 2010 revised McDonald criteria for multiple sclerosis (37). For sarcoidosis, in the absence of histological proof, we used both the international criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis (38) and Abad's criteria (39). Finally, we used Mandeville's criteria for the diagnosis of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) (40).

Ethics

The study has been approved by the institutional review board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of 2008. All patients provided written informed consent and the database used for the purpose of this study was reported to the Commission Nationale Informatique et Liberté.

Sample size determination

Assuming that an etiology would be found in 60% of patients at 6 months and using a non-inferiority margin of 10%, a total sample size of 754 subjects yielded more than 80 % power for establishing non-inferiority using a 2.5 % alpha. However, taking into consideration that it was a clustered randomized study and assuming that 3% of patients would be lost to follow-up, a total sample size of 894 subjects was calculated.

Randomization

Hospitals participating to the study were randomized by a computer (Proc PLAN SAS) into clusters with stratification according to the presence or not of an ophthalmological emergency department in the hospital.

Statistical analysis

The primary analysis was per protocol analyses of primary and secondary outcomes. Only patients who completed the study without any major deviation to the protocol and for whom the main outcome was reported were included in this analysis. In addition, an intention-to-treat analysis was performed for the primary outcome.

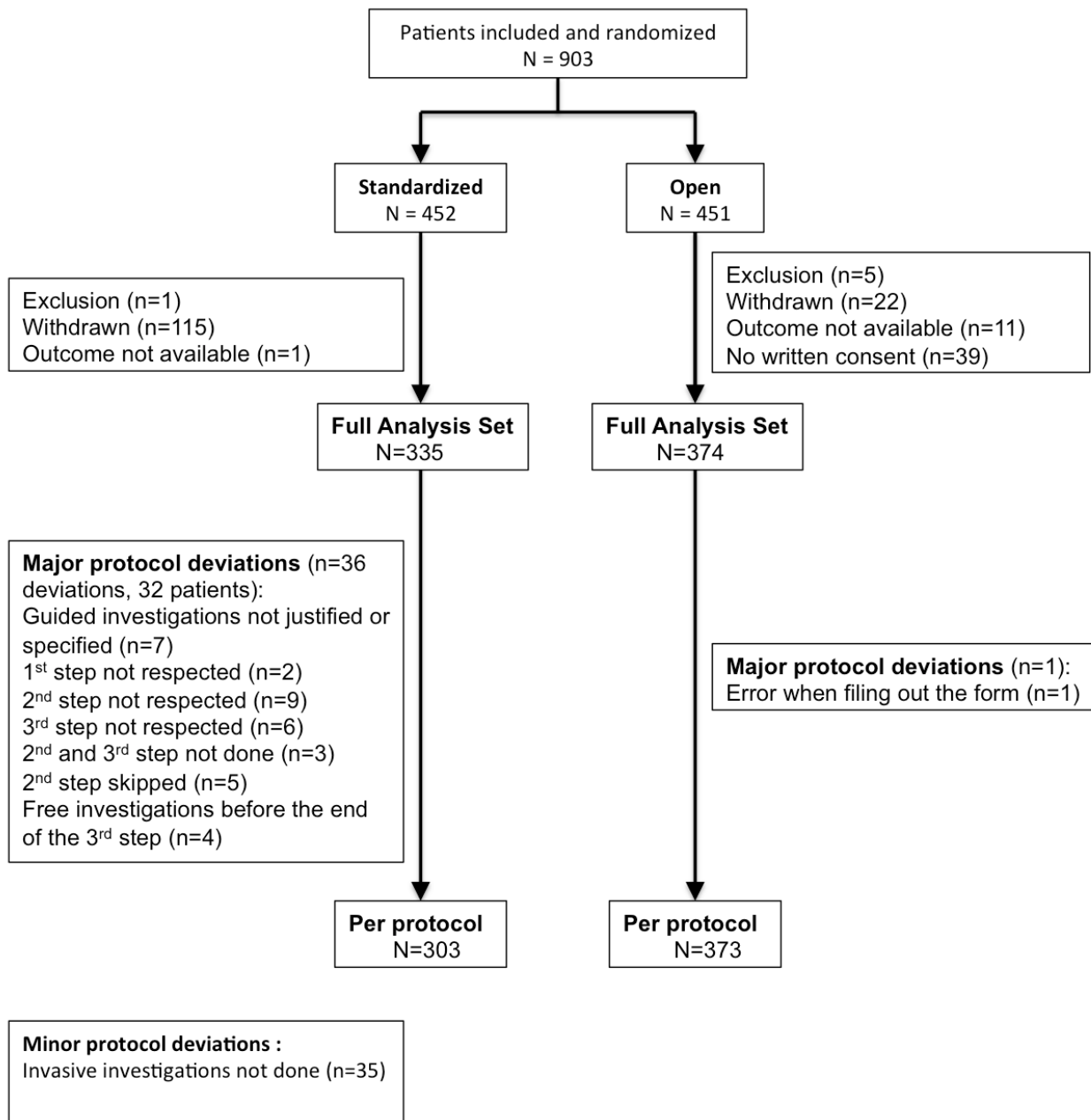
Differences between patient characteristics were assessed using a Student test or a Pearson's chi-square, as appropriate. Main and secondary outcomes were assessed using Klar and Doner's method for cluster randomization trials. Logistic regression was carried out as supplementary analysis for additional adjustment.

Results

Baseline demographic characteristics

Between June 2010 and May 2013, 903 patients with uveitis who visited one of the 23 participating Departments of Ophthalmology were included and randomized (Figure 2). As some patients were lost to follow-up, the full analysis set population comprised 709 patients and the per-protocol population comprised 676 patients (standardized 303; open 373).

Figure 2. Study Flow chart.



Mean age at inclusion was 47.3 (± 16.2) years in the standardized group and 45.8 (± 15.9) years in the open group ($p=0.2295$). There were 184 women in the standardized group and 181 women in the open group (60.7% vs 48.5%, $p=0.0015$).

Ophthalmological characteristics

Ophthalmological characteristics are presented in Table 2. The two arms were not comparable with regard to ophthalmological findings: there were statistically more anterior (72.3% and 60.8%, $p=0.0017$) and acute uveitis (69.6% and 60.7%, $p=0.0118$) in the

standardized group while recurrent (16.9% and 9.6%, $p=0.0118$) and posterior uveitis (17.8% and 8.2%, $p=0.0004$) were more frequent in the open group.

Table 2. Baseline clinical characteristics. Values are n (%)

		Standardized	Open	P-value
Onset	Not reported	1	5	0.0576
	Sudden	233 (77.2)	260 (70.7)	
	Insidious	69 (22.8)	108 (29.3)	
Course	Not reported	0	7	0.0118
	Recurrent	29 (9.6)	62 (16.9)	
	Acute	211 (69.6)	222 (60.7)	
	Chronic	63 (20.8)	82 (22.4)	
Duration	Not reported	0	7	0.1115
	Limited	231 (76.2)	259 (70.8)	
	Persistent	72 (23.8)	107 (29.2)	
Panuveitis	Not reported	0	1	0.9596
	Yes	46 (15.2)	57 (15.3)	
	No	257 (84.8)	315 (84.7)	
Anterior Uveitis	Not reported	3	3	0.0017
	Yes	217 (72.3)	225 (60.8)	
	No	83 (27.7)	145 (39.2)	
Intermediate uveitis	Not reported	10	4	0.8028
	Yes	36 (12.3)	43 (11.7)	
	No	257 (87.7)	326 (88.3)	
Posterior uveitis	Not reported	11	2	0.0004
	Yes	24 (8.2)	66 (17.8)	
	No	268 (91.8)	305 (82.2)	
Granulomatous Uveitis	Not reported	0	7	0.1740
	Yes	71 (23.4)	70 (19.1)	
	No	232 (76.6)	296 (80.9)	
Peripheral multifocal choroiditis	Not reported	0	9	0.1044
	Yes	19 (6.3)	13 (3.6)	
	No	284 (93.7)	351 (96.4)	
Isolated Retinal vasculitis	Not reported	0	10	0.4433
	Yes	18 (5.9)	27 (7.4)	
	No	285 (94.1)	336 (92.6)	
Severe uveitis (Visual Acuity<20/200)	Not reported	0	11	0.2445
	Yes	5 (1.7)	11 (3)	
	No	298 (98.3)	351 (97)	

Corticoreistance and/or dependance > 20 mg	Not reported	1	11	0.2281
	Yes	1 (0.3)	5 (1.4)	
	No	301 (99.7)	357 (98.6)	
Laterality	Not reported	0	1	0.1455
	Bilateral	108 (35.6)	153 (41.1)	
	Unilateral	195 (64.4)	219 (58.9)	

Primary outcome

At 6 months, an etiological diagnosis was determined in 152 out of 303 patients (50.4%) in the standardized group and in 203 out of 373 (54.4%) in the open group ($p=0.2702$). Among the 152 diagnoses in the standardized group, 2 patients had an etiological diagnosis thanks to free complementary investigations and were considered as a failure of the strategy (a urine analysis revealed a TINU syndrome, and a serum ACE and lysozyme revealed a possible sarcoidosis).

Thus, in per protocol analysis, the standardized strategy was successful in 49.5% (150/303) of cases and the open strategy in 54.4% (203/373) of cases ($p=0.2029$). Intention-to-treat analysis revealed that the strategy was a success in 44.8% (150/335) in the standardized group and in 54.3% ($n=203/374$) in the open group ($p=0.0115$). The difference between both strategies in per protocol analysis (standardized minus open) was - 4.9% (95% CI (-12.5%; 2.6%)). This comparison was inconclusive: the standardized strategy was neither inferior nor non-inferior to the open strategy because the 95% CI included zero and the non-inferiority margin. Furthermore, within each anatomic type, the diagnostic yield did not significantly differ between the two strategies (Table 3). Finally, there were more investigations in the open group than in the standardized group (5371 vs 3759, $p<0.0001$) with an average of 15.39 investigations per patient in the open group versus 12.41 in the standardized group ($p<0.0001$).

Table 3. Diagnosis per anatomic type. Values are n (%)

		Standardized	Open	p-value
Anterior Uveitis	Yes	100 (46.1)	122 (54.2)	0.0871
	No	117 (53.9)	103 (45.8)	
Intermediate Uveitis	Yes	17 (47.2)	19 (44.2)	0.7873
	No	19 (52.8)	24 (55.8)	
Posterior Uveitis	Yes	12 (50)	39 (59.1)	0.4415
	No	12 (50)	27 (40.9)	
Panuveitis	Yes	33 (71.7)	35 (61.4)	0.2709
	No	13 (28.3)	22 (38.6)	

Diagnoses

Among classified uveitis in the two groups, the most frequent forms were: systemic diseases (60.8%) followed by infections (25.1%), ocular specific disorders (10.7%), masquerade syndromes (1.7%) and medications (1.4%). The most common entities included HLA-B27 associated uveitis (22%), sarcoidosis (18%), spondyloarthritis (11%), tuberculosis (10.7%) and herpes virus infections (8.5%). These 5 entities accounted for 70% of all diagnoses. On the other hand, Behçet's disease and syphilis accounted for only 4.2% and 1.7% of cases respectively (Table 4).

Table 4. Etiological diagnosis at 6 months. Values are n (%)

		Total	Standardized	Open	P-value
Forms	Specific ocular disease	38 (10.7)	15 (9.9)	23 (11.3)	0.0795
	Infectious disease	89 (25)	35 (23)	54 (26.6)	
	Systemic disease	216 (60.8)	98 (64.5)	118 (58.1)	
	Masquerade syndrome	6 (1.7)		6 (3)	
	Medication	5 (1.4)	4 (2.6)	1 (0.5)	
	Other	1 (0.3)		1 (0.5)	
Specific diagnosis	HLA-B27 associated uveitis	78 (22)	34 (22.4)	44 (21.7)	0.0403
	Sarcoidosis	64 (18)	23 (15.1)	41 (20.2)	
	Spondyloarthritis	39 (11)	24 (15.8)	15 (7.4)	
	Tuberculosis	38 (10.7)	16 (10.5)	22 (10.8)	
	Herpes virus	30 (8.5)	10 (6.6)	20 (9.8)	
	Behçet's disease	15 (4.2)	4 (2.6)	11 (5.4)	
	Birdshot chorioretinopathy	12 (3.4)	4 (2.6)	8 (3.9)	
	Fuchs' heterochromic iridocyclitis	11 (3.1)	5 (3.3)	6 (3)	
	Toxoplasmosis	6 (1.7)		6 (3)	
	Syphilis	6 (1.7)	3 (2)	3 (1.5)	
	Vogt-Koyanagi-Harada's disease	5 (1.4)	5 (3.3)		
	Lymphoma	4(1.1)		4 (2)	
	Medication	4 (1.1)	3 (2)	1 (0.5)	
	Possner Schlossman syndrome	3 (0.8)		3 (1.5)	
	Pars planitis	3 (0.8)	3 (2)		
	Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy	3 (0.8)	1 (0.7)	2 (1)	
	Multiple sclerosis	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.5)	
	Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.5)	
	Cat scratch disease	1 (0.3)	1 (0.7)		
	Toxocarosis	1 (0.3)	1 (0.7)		

	Multifocal choroiditis	1 (0.3)	1 (0.7)		
	Phaco-antigenic uveitis	1 (0.3)		1 (0.5)	
	Others	26 (7.3)	12 (7.9)	14 (6.9)	

Standardized strategy

In the standardized strategy, 16 patients had a clinical diagnosis, although with regard to ophthalmic entities, the diagnosis was not initially ascertained at time of inclusion (5 Fuchs's heterochromic iridocyclitis, 6 herpes virus infection, 2 Vogt-Koyanagi-Harada's disease, 1 spondyloarthritis, 1 Birdshot chorioretinopathy, and 1 pars planitis). For the remaining patients, the diagnosis was established at the first step in 75.7% of cases (103/136), at the second step in 21.3% of cases (29/136) and at the third step in 1.5% of cases (2/136). At the end of the third step, 189 "free" extra investigations were performed in 43 patients but this enabled a diagnosis in only 2 patients (see above).

Follow-up

Finally, only 20 patients in the standardized group, and 12 in the open group, had a consultation with an internist at 12 months. Only one diagnosis (psoriatic arthritis) was established in the standardized group during follow-up.

Discussion

We report the first prospective study that assesses the efficiency of the use of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis, compared to an open strategy. An etiological diagnosis was established in approximately half of the patients in both groups, which is similar to the results of previous studies (7,9-10, 28). Nevertheless, the comparison of both strategies was inconclusive: the standardized strategy was neither inferior nor non-inferior to the open strategy.

Furthermore, in the standardized group, investigations guided by clinical or paraclinical findings were often helpful in establishing the cause of uveitis, which was not the case for investigations ordered in the absence of clinical orientation (extra free investigations). In addition, significantly fewer investigations were performed in this group.

The main limit to our study is that clinical characteristics of patients at inclusion differed between groups, with regard to ophthalmological findings. Since both groups were not strictly comparable at baseline, we cannot exclude a selection bias.

With regard to ophthalmological findings, there was a high proportion of anterior uveitis in the standardized group (72.3%) compared to what is usually reported in tertiary referral centers (22.3%-67.3%) (4-12). As a consequence, acute anterior uveitis was significantly more frequent in the standardized group and posterior uveitis was significantly more frequent in the open group. Since anterior uveitis is more often idiopathic than posterior uveitis (32-57,8% of cases vs 2-21,9% of cases) (4, 7-12, 41), the efficiency of the standardized strategy may have been underestimated. Indeed, within each anatomic type, the diagnostic yield did not significantly differ between the two strategies.

Another limit of our study is that, in the standardized group, 115 out of 452 patients (25.4%) were lost to follow-up and there were major protocol deviations in 32 out of 335 patients (9.5%), which limits the power of our study. Most of the patients lost to follow-up were young active men with acute anterior uveitis (data not shown), which suggests a less feasibility of the standardized strategy in this category of patients.

Furthermore, in the standardized strategy, 35 out of 303 patients (11.6%) did not undergo some invasive investigations, which were in fact not often performed (lumbar puncture in intermediate and chronic uveitis, bronchoscopy in chronic granulomatous uveitis or multifocal choroiditis, anterior chamber tap in acute anterior uveitis). We observed that physicians were reluctant to order these investigations, especially in patients who were in remission, because of their invasiveness.

Conclusion

ULISSE is a multicentric, prospective, randomized study evaluating the effectiveness of a standardized strategy compared to an open strategy. In the standardized strategy, 98.7% of diagnoses were established thanks to the strategy only and investigations ordered in the absence of clinical orientation were almost always unhelpful for identifying the cause of uveitis. In both groups, approximately half of the patients had an etiological diagnosis at 6 months. The standardized strategy was neither inferior nor non-inferior to the open strategy.

However, significantly more investigations were performed in the open group, which was presumably more costly, although further studies are needed to evaluate the cost-efficiency of this strategy, as well as the diagnostic yield of each test.

Acknowledgements

This study was supported by the French Ministry of Health (PHRC 2009).

No financial disclosures.

We thank Laure Buscarlet who coordinated this study.

References

1. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(4):263–70.
2. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14(5-6):303–
3. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol* 1962;68:502–14.
4. 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;7:57.
5. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(6):561-7.
6. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol* 2015;9:889–901.
7. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(1):35–46.
8. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res* 1997;16(9):865–74.
9. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(1):64–8.
10. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm* 2004 Dec;12(4):297–310.
11. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11(4):287–98.
12. Sengün A, Karadağ R, Karakurt A, Saricaoglu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13(1):45–
13. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: A rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):309–18.
14. Rosenbaum JT. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: guidelines for the consultant. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19(4):248–57.
15. Kijlstra A. The value of laboratory testing in uveitis. *Eye Lond Engl* 1990;4 (Pt 5):732–6.

16. McCluskey PJ, Towler HM, Lightman S. Management of chronic uveitis. *BMJ* 2000;320(7234):555-8.
17. Harper SL. Diagnosis of uveitis. Philadelphia: WB Saunders company, 2002: 79-103.
18. Jabs DA, Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):228-36.
19. Le Scanff J, Sève P, Kodjikian L, Grange J-D, Broussolle C. Apport de la consultation interniste dans le diagnostic étiologique des uvéites. Étude comparative portant sur 66 patients. *Rev Med Interne* 2006 Sep;27(9):671-8.
20. Kaiser PK, Lowder CY, Sullivan P, Sanislo SR, Kosmorsky GS, Meziane MA, et al. Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):499-505.
21. Seve P, Billotey C, Janier M, Grange J-D, Broussolle C, Kodjikian L. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of sarcoidosis in patients with unexplained chronic uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17(3):179-84.
22. Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;18(3):515-21.
23. Bienfait MF, Hoogsteden HC, Baarsma GS, Adriaansen HJ, Verheijen-Breemhaar L. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in ocular sarcoidosis. *Acta Ophthalmol* 1987;65(6):745-8.
24. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014;13(8):840-9.
25. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, Foerster AMH, Heiligenhaus A, Pleyer U, et al. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;41(10):860-70.
26. Hwang CS, Yeh S, Bergstrom CS. Diagnostic vitrectomy for primary intraocular lymphoma: when, why, how? *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(2):155-71.
27. Damato EM, Angi M, Romano MR, Semeraro F, Costagliola C. Vitreous analysis in the management of uveitis. *Mediators Inflamm* 2012;2012:863418.
28. Drancourt M, Berger P, Terrada C, Bodaghi B, Conrath J, Raoult D, et al. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(3):167-76.
29. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
30. Bodaghi B, Wechsler B, Du-Boutin LTH, Cassoux N, LeHoang P, Piette J-C. [Chronic severe uveitis: classification, search for etiology and therapeutic approach]. *Rev Med Interne* 2003;24(12):794-802.
31. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol* 2007;52(6):561-87.
32. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25-31.
34. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.

35. 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):647-52.
36. Levinson RD, Brezin A, Rothova A, Accorinti M, Holland GN. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy: results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):185-7.
37. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
38. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M, members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17(3):160-9.
39. 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: Peripheral Multifocal Choroiditis and Sarcoidosis. *Arthritis Care Res* 2004 15;51(6):974-82.
40. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46(3):195-208.
41. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992;76(3):137-41.

DISCUSSION

L'étude ULISSE est la première étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, qui évalue la rentabilité d'une stratégie standardisée par rapport à une stratégie libre pour le bilan étiologique d'une uvéite.

Au cours de cette étude, la stratégie standardisée a permis d'établir un diagnostic étiologique chez presque la moitié des patients, ce qui est un résultat concordant avec les données de la littérature. La différence entre le pourcentage de diagnostic établi à 6 mois dans chaque groupe n'est pas statistiquement significative en analyse per protocole, bien que nos résultats ne soient pas robustes en intention de traiter.

Malheureusement, cette étude comporte plusieurs limites. En effet, malgré la randomisation, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients diffèrent entre les deux groupes à l'inclusion, ce qui peut être source de biais. D'autre part, dans le groupe standardisé, environ un quart des patients ont été perdus de vue et un peu moins de 10% des patients ont été exclus de l'analyse per protocole pour cause de déviation majeure, ce qui limite la puissance de l'étude. La majorité des patients perdus de vue étaient des sujets jeunes, actifs, et présentaient une uvéite antérieure aigue. En conséquence, la stratégie standardisée semble moins applicable chez ces patients. Enfin, certains examens du bilan de 3^{ème} intention ont rarement été réalisés, peut-être en raison de leur caractère invasif.

Malgré ces limites, l'étude ULISSE montre, pour la première fois dans le cadre d'une étude prospective, l'efficacité d'une stratégie standardisée pour le diagnostic étiologique d'une uvéite, bien que la non infériorité par rapport à la stratégie libre n'ait été atteinte. En effet, dans le bras standardisé, 98,7% des diagnostics ont été établis grâce à la stratégie en elle-même. D'autre part, cette étude confirme que les examens libres prescrits en l'absence d'une orientation clinique sont exceptionnellement contributifs pour le diagnostic, puisque dans le bras standardisé ces derniers n'ont permis d'établir un diagnostic que chez deux patients. Enfin, moins d'examens complémentaires ont été réalisés dans le bras standardisé, ce qui peut laisser supposer que cette stratégie est moins couteuse que la stratégie libre.

CONCLUSION

Les uvéites sont une pathologie rare, mais qui représente 5 à 20% des causes de cécité dans les pays industrialisés. Alors que les étiologies des uvéites sont multiples, aucune étiologie n'est identifiée dans 25 à 50% des cas. Le diagnostic étiologique est important car le traitement et le pronostic en dépendent.

A ce jour, les stratégies diagnostiques proposées au cours du bilan d'une uvéite s'appuient sur des avis d'experts ou sur des études rétrospectives et aucune étude prospective n'a été réalisée. Ainsi, l'objectif de l'étude ULISSE était d'évaluer de façon prospective l'efficacité d'une stratégie standardisée, qui comprenait une première étape combinant un bilan minimal commun à toutes les uvéites et des examens orientés par la clinique, suivi d'une deuxième étape proposant des examens orientés selon le type anatomo-clinique de l'uvéite, ceci en comparaison d'une stratégie libre.

De juin 2010 à mai 2013, 903 patients qui présentaient une uvéite et qui ont consulté dans l'un des 23 services d'ophtalmologie participant à l'étude ont été inclus. Dans notre étude, la répartition des diagnostics par groupe étiologique était la suivante: maladies inflammatoires (60,8%), infections (25,1%), entités ophtalmologiques (10,7%), pseudo-uvéites (1,7%) et médicaments (1,4%). Les 5 diagnostics les plus fréquents (uvéites associées au groupage HLA-B27, spondyloarthrites, sarcoïdose, tuberculose, et infections à herpes virus) rendaient compte d'environ 70% des diagnostics. A 6 mois, un diagnostic étiologique était établi chez 49,5% des patients dans le groupe standardisé et chez 54,4% des patients dans le bras libre ($p=0,2029$). Dans le bras standardisé, 98,7% des diagnostics étaient établis grâce à la stratégie en elle-même. En effet, les examens libres réalisés en l'absence d'orientation clinique étaient rarement contributifs. D'autre part, nettement moins d'examens complémentaires ont été réalisés dans le bras standardisé par rapport au bras libre (3759 vs 5371, $p<0.0001$).

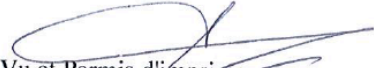
A ce jour, l'étude ULISSE est la première étude multicentrique, prospective, contrôlée, randomisée, qui a évalué la rentabilité d'une stratégie diagnostique pour le bilan étiologique

d'une uvéite. Cette étude montre que la stratégie standardisée est une stratégie efficace pour le diagnostic étiologique d'une uvéite et qu'elle est probablement moins coûteuse que la stratégie libre, bien que des études médico-économiques soient nécessaires pour évaluer le ratio coût-efficacité de cette stratégie.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Maïeutique
Lyon-Sud Charles Mérieux


Carole BURMELON


Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

SEVE

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 26 Avril 2016

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales


Professeur Jérôme ETIENNE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987 Feb 15;103(2):234–5.
2. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509–16.
3. Van Tran T, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol.* 1994;18(5):293–8.
4. Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol.* 2008 Dec;146(6):890–6.e8.
5. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015 Feb 15;
6. 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;7:57.
7. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jul;80(4):263–70.
8. Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, Khan I, Patrie J, Xin W, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2015;9:889–901.
9. Zheng Y, Zhang L-X, Meng Q-L, Zhang M, Cui Y, Liu Q-Y, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a secondary hospital in southern China. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(2):337–41.
10. Nguyen A-M, Sève P, Le Scanff J, Gambrelle J, Fleury J, Broussolle C, et al. [Clinical and etiological aspects of uveitis: a retrospective study of 121 patients referred to a tertiary centre of ophthalmology]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2011 Jan;32(1):9–16.
11. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):127–36.
12. Drancourt M, Berger P, Terrada C, Bodaghi B, Conrath J, Raoult D, et al. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of uveitis of unknown etiology. *Medicine (Baltimore).* 2008 May;87(3):167–76.
13. Chan SM, Hudson M, Weis E. Anterior and intermediate uveitis cases referred to a tertiary centre in Alberta. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 2007 Dec;42(6):860–4.
14. Sengün A, Karadağ R, Karakurt A, Saricaoglu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in a referral hospital in Ankara, Turkey. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005 Feb;13(1):45–50.
15. Oruc S, Kaplan AD, Galen M, Kaplan HJ. Uveitis referral pattern in a Midwest University Eye Center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003 Dec;11(4):287–98.
16. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003 Dec;11(4):277–86.
17. Soheilian M, Heidari K, Yazdani S, Shahsavari M, Ahmadi H, Dehghan M. Patterns of uveitis in a tertiary eye care center in Iran. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004 Dec;12(4):297–310.
18. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Feb;79(1):64–8.
19. Merrill PT, Kim J, Cox TA, Betor CC, McCallum RM, Jaffe GJ. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res.* 1997 Sep;16(9):865–74.

20. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, Colabelli Gisoldi RA, Abdulaziz MA. Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd.* 1996;210(4):234–8.
21. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1996 May;114(5):593–9.
22. McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1996 Jan;121(1):35–46.
23. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1987 Feb 15;103(2):131–6.
24. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Treffers WF, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(4):332–6.
25. Clarke LAL, Guex-Crosier Y, Hofer M. Epidemiology of uveitis in children over a 10-year period. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Aug;31(4):633–7.
26. Grégoire M-A, Kodjikian L, Varron L, Grange J-D, Broussolle C, Seve P. Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly: analysis of 91 patients in a tertiary center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Aug;19(4):219–26.
27. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(9):844.
28. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1962 Oct;68:502–14.
29. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol.* 1990 Oct;14(5-6):303–8.
30. Thorne JE, Skup M, Tundia N, Macaulay D, Revol C, Chao J, et al. Direct and indirect resource use, healthcare costs and work force absence in patients with non-infectious intermediate, posterior or panuveitis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016 Mar 2;
31. Bouillet L, Sarrot-Reynauld F, Gonzalvez B, Massot C, Romanet J, Mouillon M. [Diagnostic strategy in uveitis: a prospective study in 125 cases]. *J Fr Ophtalmol.* 2000 Jun;23(6):569–75.
32. Rosenbaum JT. Uveitis. An internist's view. *Arch Intern Med.* 1989 May;149(5):1173–6.
33. Le Scanff J, Sève P, Kodjikian L, Grange J-D, Broussolle C. Apport de la consultation interniste dans le diagnostic étiologique des uvéites. Étude comparative portant sur 66 patients. *Rev Médecine Interne.* 2006 Sep;27(9):671–8.
34. Forooghian F, Gupta R, Wong DT, Derzko-Dzulynsky L. Anterior uveitis investigation by Canadian ophthalmologists: insights from the Canadian National Uveitis Survey. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 2006 Oct;41(5):576–83.
35. Noble J, Hollands H, Forooghian F, Yazdani A, Sharma S, Wong DT, et al. Evaluating the cost-effectiveness of anterior uveitis investigation by Canadian ophthalmologists. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 2008 Dec;43(6):652–7.
36. Jones NP, Tsierkezou L, Patton N. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan.
37. Blaise P, Fardeau C, Chapelon C, Bodaghi B, Le Hoang P. Minor salivary gland biopsy in diagnosing ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2011 Dec 1;95(12):1731–4.
38. Bernard C, Kodjikian L, Bancel B, Isaac S, Broussolle C, Seve P. Ocular sarcoidosis: when should labial salivary gland biopsy be performed? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):855–60.
39. Spaide RF, Ward DL. Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 1990 Aug;74(8):469–71.

40. Chung Y-M, Lin Y-C, Huang D-F, Hwang D-K, Ho DM. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2006 Oct;69(10):472-7.
41. Crick R, Hoyle C, Mather G. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *Br Med J*. 1955 Nov 12;2(4949):1180-1.
42. Leavitt JA, Campbell RJ. Cost-effectiveness in the diagnosis of sarcoidosis: the conjunctival biopsy. *Eye Lond Engl*. 1998;12 (Pt 6):959-62.
43. Khan F, Wessely Z, Chazin SR, Seriff NS. Conjunctival biopsy in sarcoidosis: A simple, safe, and specific diagnostic procedure. *Ann Ophthalmol*. 1977 May;9(5):671-6.
44. Solomon DA, Horn BR, Byrd RB, Lorfel RS, Griggs GA. The diagnosis of sarcoidosis by conjunctival biopsy. *Chest*. 1978 Sep;74(3):271-3.
45. Baarsma GS, La Hey E, Glasius E, de Vries J, Kijlstra A. The predictive value of serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1987 Sep 15;104(3):211-7.
46. Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M, members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Jun;17(3):160-9.
47. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology*. 1995 Dec;102(12):2007-11.
48. Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, et al. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol*. 2015 Apr 2;
49. Birnbaum AD, Oh FS, Chakrabarti A, Tessler HH, Goldstein DA. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011 Apr;129(4):409-13.
50. Takahashi T, Azuma A, Abe S, Kawanami O, Ohara K, Kudoh S. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2001 Sep;18(3):515-21.
51. Bienfait MF, Hoogsteden HC, Baarsma GS, Adriaansen HJ, Verheijen-Breemhaar L. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in ocular sarcoidosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987 Dec;65(6):745-8.
52. Hadjadj H, Chapron T, Assala M, Salah S, Dunogu   B, Groh M et al. Intérêt diagnostique de la fibroscopie bronchique dans le bilan étiologique des uvéites adressées en médecine interne:   tude retrospective de 174 patients. *Rev Médecine Interne*. 2016.
53. Kaiser PK, Lowder CY, Sullivan P, Sanislo SR, Kosmorsky GS, Meziane MA, et al. Chest computerized tomography in the evaluation of uveitis in elderly women. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):499-505.
54. Chung Y-M, Lin Y-C, Liu Y-T, Chang S-C, Liu H-N, Hsu W-H. Uveitis with biopsy-proven sarcoidosis in Chinese--a study of 60 patients in a uveitis clinic over a period of 20 years. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2007 Nov;70(11):492-6.
55. Clement DS, Postma G, Rothova A, Grutters JC, Prokop M, de Jong PA. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with positive chest high-resolution computed tomography findings. *Br J Ophthalmol*. 2010 Feb;94(2):219-22.
56. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1571-6.
57. Rahmi A, Deshayes E, Maucourt-Boulch D, Varron L, Grange JD, Kodjikian L, et al. Intraocular sarcoidosis: association of clinical characteristics of uveitis with findings from 18F-labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jan;96(1):99-103.

58. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis--an update. *Surv Ophthalmol*. 2007 Dec;52(6):561–87.
59. Manousaridis K, Ong E, Stenton C, Gupta R, Browning AC, Pandit R. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye*. 2013;27(4):480–6.
60. Ang M, Wong WL, Kiew SY, Li X, Chee S-P. Prospective Head-to-Head Study Comparing 2 Commercial Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Tuberculous Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1306–14.e4.
61. Ang M, Wong WL, Li X, Chee S-P. Interferon γ release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug;97(8):1062–7.
62. Ball P-M, Pernollet M, Bouillet L, Maurin M, Pavese P, Quesada J-L, et al. Usefulness of an in-vitro tuberculosis interferon- γ release assay (T-SPOT.TB) in the first-line check-up of uveitis patients. *Ann Med*. 2010 Oct;42(7):546–54.
63. Ang M, Wong W, Ngan CCL, Chee SP. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye*. 2012;26(5):658–65.
64. Ang M, Nguyen HV, Kiew SY, Chen S, Chee S-P, Finkelstein E. Cost-effectiveness of alternative strategies for interferon- γ release assays and tuberculin skin test in tuberculous uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2015.
65. Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, Cassoux N, Boutin LTH, Amoura Z, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. sept 2011;152(3):433–440.
66. Rosenbaum JT, Wernick R. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1990 Sep;108(9):1291–3.
67. Gallagher K, Viswanathan A, Okhravi N. Association of Systemic Lupus Erythematosus With Uveitis. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul 16;
68. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005 Aug;50(4):364–88.
69. Martin TM, Rosenbaum JT. Genetics in uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):15–30.
70. Pato E, Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Godoy F, Morado C, et al. Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2198–202.
71. Zamecki KJ, Jabs DA. HLA typing in uveitis: use and misuse. *Am J Ophthalmol*. 2010 Feb;149(2):189–93.e2.
72. LeHoang P, Ozdemir N, Benhamou A, Tabary T, Edelson C, Betuel H, et al. HLA-A29.2 subtype associated with birdshot retinochoroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992 Jan 15;113(1):33–5.
73. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, Green WR, Maumenee AE. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol*. 1982 Aug;94(2):147–58.
74. Kazi H, de Groot-Mijnes JDF, Ten Dam-van Loon NH, Ossewaarde-van Norel J, Oosterheert JJ, de Boer JH. No value for routine serological screening for *B. burgdorferi* in patients with uveitis in the Netherlands. *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr.
75. Vasseneix C, Bodaghi B, Muraine M, Favennec L, Brasseur G. [Intraocular fluids analysis for etiologic diagnosis of presumed infectious uveitis]. *J Fr Ophtalmol*. 2006 Apr;29(4):398–403.
76. Oahalou A, Schellekens PAWJF, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Diagnostic pars plana vitrectomy and aqueous analyses in patients with uveitis of unknown cause. *Retina Phila Pa*. 2014 Jan;34(1):108–14.

77. Verbraeken H. Diagnostic vitrectomy and chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 1996 Aug;234 Suppl 1:S2-7.
78. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):822-9.
79. Rothova A, de Boer JH, ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of Aqueous Humor Analysis for the Diagnosis of Posterior Uveitis. *Ophthalmology*. 2008 Feb 1;115(2):306-11.
80. Van Gelder RN. CME review: polymerase chain reaction diagnostics for posterior segment disease. *Retina*. 2003;23(4):445-52.
81. Taravati P, Lam D, Van Gelder RN. Role of molecular diagnostics in ocular microbiology. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013 Dec 1;1(4).
82. Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol*. 2001 Dec;46(3):248-58.
83. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1995 Dec;113(12):1479-96.
84. McCann JD, Margolis TP, Wong MG, Kuppermann BD, Luckie AP, Schwartz DM, et al. A sensitive and specific polymerase chain reaction-based assay for the diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 1995 Aug;120(2):219-26.
85. Short GA, Margolis TP, Kuppermann BD, Irvine AR, Martin DF, Chandler D. A polymerase chain reaction-based assay for diagnosing varicella-zoster virus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1997 Feb;123(2):157-64.
86. De Groot-Mijnes JDF, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006 Feb;141(2):313-8.
87. De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, de Jong PT, Baarsma GS, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jun;121(6):650-8.
88. Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, de Groot-Mijnes JDF. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):781-5.
89. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VML, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2014 Oct;59(5):503-16.
90. Baehring JM, Androudi S, Longtine JJ, Betensky RA, Sklar J, Foster CS, et al. Analysis of clonal immunoglobulin heavy chain rearrangements in ocular lymphoma. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):591-7.
91. Merle-Béral H, Davi F, Cassoux N, Baudet S, Colin C, Gourdet T, et al. Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2004 Feb;124(4):469-73.
92. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, Foerster AMH, Heiligenhaus A, Pleyer U, et al. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2003 Oct;241(10):860-70.
93. Shen DF, Zhuang Z, LeHoang P, Böni R, Zheng S, Nussenblatt RB, et al. Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection of immunoglobulin gene rearrangement and translocation in primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 1998 Sep;105(9):1664-9.

94. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran THC, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jul;48(7):3253–9.
95. Wolf LA, Reed GF, Buggage RR, Nussenblatt RB, Chan C-C. Vitreous cytokine levels. *Ophthalmology.* 2003 Aug;110(8):1671–2.
96. Sugita S, Takase H, Sugamoto Y, Arai A, Miura O, Mochizuki M. Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction analysis and cytokine profiling of the vitreous fluid. *Jpn J Ophthalmol.* 2009 May;53(3):209–14.
97. Gil H, Fery-Blanco C, Schwartz C, Meaux-Ruault N, Tisserand G, Delbosc B, et al. [Contribution of cerebral magnetic resonance imaging to etiologic investigation of uveitis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2014 Dec;35(12):790–3.
98. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: A rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):309–18.
99. Rosenbaum JT. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: guidelines for the consultant. *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Feb;19(4):248–57.
100. Vadot E. [Etiologic evaluation of uveitis]. *Bull Sociétés Ophtalmol Fr.* 1988 May;88(5):719–24.
101. Kijlstra A. The value of laboratory testing in uveitis. *Eye Lond Engl.* 1990;4 (Pt 5):732–6.
102. McCluskey PJ, Towler HM, Lightman S. Management of chronic uveitis. *BMJ.* 2000 Feb 26;320(7234):555–8.
103. Harper SL. Diagnosis of uveitis. Philadelphia: WB Saunders company, 2002: 79-100.
104. Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):840–9.
105. Damato EM, Angi M, Romano MR, Semeraro F, Costagliola C. Vitreous analysis in the management of uveitis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:863418.
106. Hwang CS, Yeh S, Bergstrom CS. Diagnostic vitrectomy for primary intraocular lymphoma: when, why, how? *Int Ophthalmol Clin.* 2014;54(2):155–71.

de PARISOT de BERNECOURT Audrey Etude Ulisse. Uvéites : évaluation clinique et médico-économique d'une stratégie standardisée pour le diagnostic étiologique. 46 pages, 3 illustrations, 6 tableaux Th. Méd. : Lyon 2016 ; n°	
Résumé : Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer de façon prospective une stratégie standardisée par rapport à une stratégie libre pour le diagnostic étiologique des uvéites. Type d'étude : Etude de non-infériorité, multicentrique, prospective et randomisée. Méthodes : Tous les patients ayant consulté pour une uvéite dans un des centres participants ont été inclus. Dans la stratégie standardisée, tous les patients avaient un bilan de 1 ^{ère} intention commun (NFP, VS, CRP, RP, sérologie syphilis et IDR à la tuberculine) puis, en l'absence d'hypothèse diagnostique, un bilan de 2ème et de 3ème intention selon le type anatomoclinique de l'uvéite. Dans la stratégie libre, l'ophtalmologiste pouvait prescrire les examens complémentaires qu'il jugeait nécessaire. Le critère de jugement principal était l'obtention d'un diagnostic étiologique au 6 ^e mois. Résultats : De juin 2010 à mai 2013, 903 patients présentant une uvéite ont été inclus et la population per-protocole comprenait 676 patients (libre : 373, standardisé 303). L'âge moyen était d'environ 46 ans dans les 2 groupes. La distribution anatomique était la suivante : uvéite antérieure (60,8% et 72,3%, p=0,0017), uvéite intermédiaire (11,7% et 12,3%, p=0,8028), uvéite postérieure (17,8% et 8,2%, p=0,0004), et panuvéite (15,3% et 15,2%, p=0,9596). Un diagnostic étiologique était établi chez 54,4% des patients dans le groupe libre et chez 49,5% des patients dans le groupe standardisé (p=0,2029). La différence entre les deux stratégies était de -4,9% (IC 95% (-12,5%; 2,6%)). Beaucoup plus d'examens complémentaires ont été réalisés dans le bras libre (5371 vs 3759, p<0.0001). Conclusions : La stratégie standardisée semble être efficace pour établir un diagnostic étiologique, bien que l'on ne puisse pas affirmer sa non infériorité par rapport à la stratégie libre.	
Abstract: Purpose: To prospectively assess the efficiency of a standardized diagnostic approach, compared to an open strategy, for the etiological diagnosis of uveitis. Design: Non-inferiority, prospective, multicenter, clustered randomized control trial. Methods: Consecutive patients with uveitis, who visited one of the participating Departments of Ophthalmology, were included. In the standardized group, all patients had a minimal work-up regardless of the type of uveitis (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, tuberculin skin test, syphilis serology and chest X ray) followed by more complex investigations according to ophthalmological findings. In the open group, the ophthalmologist could order any type of investigation. Main outcome was the percentage of etiological diagnoses at 6 months. Results: 903 patients with uveitis were included from January 2010 to May 2013 and the per-protocol population comprised 676 patients (open 373; standardized 303). Mean age at diagnosis was 46 years old. Anatomic distribution of uveitis was the following: anterior (60.8% and 72.3%, p=0.0017), intermediate (11.7% and 12.3%, p=0.8028), posterior (17.8% and 8.2%, p=0.0004), and panuveitis (15.3% and 15.2%, p=0.9596). An etiological diagnosis was established in 54.4% of cases in the open group and 49.5% in the standardized group (p=0.2029). The difference between both strategies (standardized minus open) was -4.9% (95% CI (-12.5%; 2.6%)). There were more investigations in the open group than in the standardized group (5371 vs 3759, p<0.0001). Conclusion: The standardized strategy appears to be an efficient diagnostic approach for the etiological diagnosis of uveitis, although its non-inferiority cannot be proved.	
MOTS CLES	- Uvéite - Diagnostic étiologique - Stratégie standardisée
JURY	Président : Monsieur le Pr P. SEVE Membres : Madame le Pr C. BROUSSOLLE Monsieur le Pr L. KODJIKIAN Monsieur le Dr L. PERARD
DATE DE SOUTENANCE	22 Juin 2016
ADRESSE DE L'AUTEUR	19 Cours Vitton 69006 LYON audrey.de-parisot-de-bernecourt@chu-lyon.fr