

Case report : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada induit par Nivolumab et Ipilimumab dans le cadre du traitement d'un mélanome muqueux métastatique

Case report : VKH Syndrome Triggered by dual immune checkpoint inhibitor in Mucosal Melanoma

SCHROOYEN A.-S.¹, MEERT A.-P.², FONTSA LANGOUO M.³, RASQUIN F.⁴, HASNAOUI A.⁴ et ILZKOVITZ M.²

¹Service de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Service de Médecine interne, H.U.B - Institut Jules Bordet (ULB)

³Service d'Oncologie médicale, H.U.B - Institut Jules Bordet (ULB)

⁴Service d'Ophtalmologie, H.U.B – Hôpital Erasme (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada like (VKH-like) est un effet secondaire rare mais potentiellement grave, associé aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Cas clinique : Nous présentons le cas d'une femme de 79 ans atteinte d'un mélanome muqueux multi-métastatique, qui a développé un syndrome de type VKH après une seule administration d'une double immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab. Deux semaines après le début du traitement, la patiente a souffert d'une perte de vision aiguë bilatérale. L'imagerie multimodale de la rétine a révélé un décollement exsudatif bilatéral de la rétine et un épaississement choroïdien compatibles avec le syndrome de type VKH, sans symptômes extra-oculaires. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont été arrêtés et un traitement par corticostéroïdes systémiques à haute dose, associé à des implants de stéroïdes intraoculaires, a conduit à une amélioration visuelle significative et à la résolution des décollements rétinien. Lors de la première évaluation, trois mois après les doses initiales, la patiente montrait une réponse quasi complète des métastases extra-cérébrales et une réponse partielle des métastases cérébrales.

Conclusion : Ce cas met en lumière l'importance de la vigilance face à un effet indésirable immunitaire rare mais sévère, associé aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Une intervention précoce par des équipes multidisciplinaires est cruciale pour éviter des complications graves.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 659-663

Doi : 10.30637/2025.25-003

Mots-clés : Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), uvéite, inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), événement indésirable lié à l'immunité (irAE)

ABSTRACT

Introduction: Vogt-Koyanagi-Harada-like (VKH-like) syndrome is a rare but sight-threatening immune-related adverse event associated with immune checkpoint inhibitors

Clinical case: Here we present the case of a 79-year-old woman with multi-metastatic mucosal melanoma who developed VKH-like syndrome following a single administration of dual immunotherapy with Nivolumab and Ipilimumab. Two weeks after initiating treatment, the patient experienced acute bilateral vision loss. Multimodal imaging of the retina revealed bilateral exudative retinal detachment and choroidal thickening consistent with VKH-like syndrome, without extraocular symptoms. ICIs were discontinued, and treatment with high-dose systemic corticosteroids combined with intraocular steroid implants led to significant visual improvement and resolution of retinal detachments. At the first evaluation, three months after the initial doses, the patient showed a near complete response in extra-cerebral metastases and a partial response in brain metastases.

Conclusion: This case highlights the importance of awareness regarding a rare, yet specific and severe immune-related adverse event associated with immune checkpoint inhibitors. Early intervention by multidisciplinary teams is crucial to prevent poor outcomes.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 659-663

Doi : 10.30637/2025.25-003

Keywords : Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), uveitis, immune checkpoint inhibitors (ICI), immune related adverse event (irAE)

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICIs), tels que le Nivolumab (anti-PD-1) et l'Ipilimumab (anti-CTLA-4), ont révolutionné la prise en charge des cancers avancés. Initialement expérimentés pour traiter les mélanomes, ces agents sont aujourd'hui largement utilisés dans divers cancers, même métastatiques. Leur mécanisme repose sur la levée d'anergie des lymphocytes T cytotoxiques, inhibant ainsi les mécanismes d'évasion tumorale. Bien que cette réactivation cible les cellules malignes en réduisant leur prolifération, elle peut également déséquilibrer le système immunitaire, provoquant des réactions auto-immunes ou inflammatoires appelées effets secondaires immuno-médiés (irAEs). Ces complications touchent fréquemment le système endocrinien, la peau, les poumons et le système gastro-intestinal. Plus rarement, elles affectent les yeux (1-2 %), en particulier sous forme d'uvéïtes qui peuvent être sévère (0,3-1 %) ¹⁻⁴.

CAS CLINIQUE

Une femme caucasienne de 79 ans, est admise aux urgences pour une diminution brutale de l'acuité visuelle bilatérale. Elle décrit une vision floue apparue la veille au matin, s'aggravant progressivement le jour même au point de ne plus parvenir à lire. Ces symptômes visuels sont associés à des céphalées holocrâniennes survenues simultanément. Les antécédents médicaux incluaient une bronchopneumopathie chronique obstructive traitée par trithérapie inhalée et une fibrillation auriculaire sous anticoagulation par Apixaban.

La patiente est suivie pour un mélanome muqueux d'emblée métastatique aux niveaux cérébral (lésions hémisphériques bilatérales asymptomatiques), pulmonaire, hépatique, utérin et ganglionnaire. Deux mois après le diagnostic initial, une double immunothérapie par Nivolumab (1 mg/kg) et Ipilimumab (3 mg/kg) a été initiée. Les symptômes visuels sont apparus deux semaines après l'initiation de la double immunothérapie. L'examen neurologique initial ne révèle aucune anomalie notable, notamment aucun déficit sensitivomoteur, hypoacousie, acouphènes ou autre signe neurologique spécifique. L'examen physique ne met en évidence ni vitiligo, ni alopecie, ni poliose. Aucun antécédent d'intervention oculaire ou de traumatisme récent n'est rapporté.

Le scanner cérébral montre une augmentation des métastases cérébrales, avec des hémorragies subaiguës dans certaines lésions, sans autre anomalie démontrée. Comme une hypertension intracrânienne secondaire aux saignements intra-métastatiques est suspectée, l'anticoagulation par Apixaban est interrompue et un traitement antiépileptique par Keppra® 500 mg 2x/jour est instauré.

Le lendemain de l'admission, l'examen ophtalmologique révèle une acuité visuelle réduite à 1/20 aux 2 yeux avec la meilleure correction. L'imagerie multimodale (rétinographie couleur, angiographie à la

fluorescéine et au vert d'indocyanine, tomographie par cohérence optique) met en évidence bilatéralement de multiples décollements séreux rétiens au niveau du pôle postérieur associés à un épaississement choroïdien diffus (figures 1-3). Ces images sont évocatrices d'une inflammation de la choroïde. Le bilan infectieux et immunologique avec sérologies HIV, CMV, toxoplasmose, hépatite B, hépatite C et syphilis revient négatif de même que le Quantiferon. L'IRM cérébrale montre une transformation hémorragique des métastases cérébrales parenchymateuses, avec une nouvelle prise de contraste frontale gauche de 8 mm, suggérant une progression métastatique.

FIGURE 1

Rétinographie couleur montrant les multiples décollements séreux rétiens aux 2 yeux.

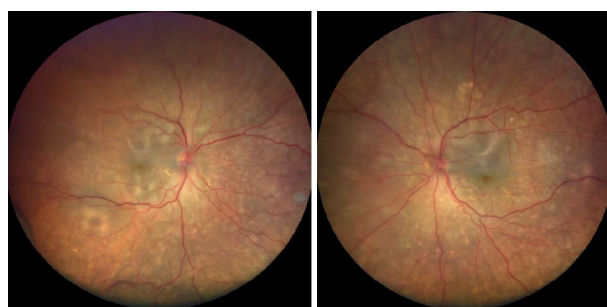


FIGURE 2

Angiographie à la fluorescéine (A-B) : multiples points hyperfluorescents en tête d'épingle avec coloration du liquide sous-rétinien.

Angiographie au vert d'indocyanine (C-D) : taches hypofluorescentes au sein de la choroïde.

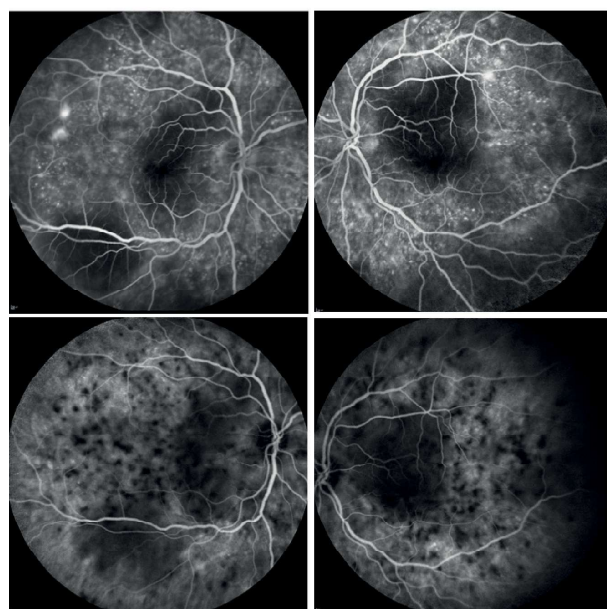


FIGURE 3

Tomographie en cohérence optique. Au diagnostic: décollements séreux rétiens et épaississement choroïdien diffus (A-B). Après un mois de traitement : résolution des décollements séreux rétiens et réduction de l'épaisseur choroïdienne (C-D).



Un diagnostic de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-like secondaire à l'immunothérapie est posé. Une corticothérapie par méthylprednisolone 1000 mg/jour IV est initiée pendant 3 jours, suivie d'un relais oral à 1 mg/kg/jour.

Après trois jours de corticothérapie, on observe une amélioration de l'acuité visuelle (3/10 à droite et 2/10 à gauche), associée à une diminution des décollements séreux rétiens, plus marqués à droite. Un implant intraoculaire de corticoïdes, Ozurdex® (700 µg de dexaméthasone) est injecté dans les 2 yeux à une semaine d'intervalle, permettant une action plus ciblée des corticoïdes sur la rétine et la choroïde.

La patiente quitte l'hôpital après la pose du deuxième implant intraoculaire, sous un schéma dégressif de corticothérapie *per os* sur un mois. Un mois après, l'acuité visuelle est évaluée à 5/10 à droite et 7/10 à gauche avec la meilleure correction. L'imagerie par tomographie par cohérence optique (OCT) révèle une résolution des décollements séreux rétiens et une réduction de l'épaisseur choroïdienne (figure 3). Deux mois après l'épisode aigu, une IRM cérébrale montre une évolution favorable des métastases cérébrales, avec une réduction de la taille de certaines lésions et une absence de nouvelles anomalies.

En raison des effets secondaires sévères de l'immunothérapie et de la réponse oncologique, la décision est prise de ne pas reprendre le traitement par ICI. La patiente continue actuellement son suivi oncologique et ophtalmologique régulier pour adapter la prise en charge thérapeutique.

DISCUSSION

Nous rapportons ici un cas rare de syndrome VKH-like survenu chez une patiente traitée par une combinaison de Nivolumab et d'Ipilimumab pour un mélanome muqueux métastatique. Il s'agit d'une complication rare des ICIs.

Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une pathologie auto-immunitaire rare, caractérisée par une attaque des mélanocytes par les lymphocytes T. Dans sa forme complète, il affecte le système nerveux central, l'oreille interne, les téguments et les yeux, se manifestant par une méningite lymphocytaire, des

acouphènes ou une hypoacousie, ainsi qu'une alopecie, un vitiligo ou une poliose. Sur le plan oculaire, le VKH se traduit par une panuvéite granulomateuse bilatérale accompagnée de décollements séreux rétiens. Bien que cette affection soit largement documentée dans le cadre des uvéites auto-immunes, des cas de syndromes VKH-like - caractérisés par des manifestations cliniques similaires au syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, mais de manière partielle ou atypique (par exemple, en l'absence d'atteinte tégumentaire, auditive ou neurologique) - sont de plus en plus décrits dans la littérature, notamment comme complications associées à l'utilisation des ICIs^{1,3,5,6}.

D'après une analyse des rapports de pharmacovigilance issue de la base de données internationale de l'OMS en 2020, seuls les ICIs et les inhibiteurs de protéines-kinases ont été significativement associés à des uvéites de type VKH induites par des médicaments⁷.

Une revue de la littérature réalisée par Zhang *et al.* a mis en exergue que les patients concernés par un VKH étaient majoritairement des femmes, d'un âge moyen de 68 ans, traitées principalement pour un mélanome (59 %) avec des inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 (76 %)³. Par ailleurs, le VKH est plus fréquent dans les populations d'Asie de l'Est que chez les Caucasiens. Au Japon, cette maladie constitue la deuxième cause d'uvéite après la sarcoïdose. Cette prévalence pourrait s'expliquer par une susceptibilité génétique imputable aux allèles HLADR4, HLA DRB104:05, HLA DRB104:10 plus fréquents dans ces populations. De surcroît, ces deux derniers allèles seraient associés à une forme prolongée de la maladie⁴.

PHYSIOPATHOLOGIE ET MÉCANISMES IMMUNITAIRES

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ jouent un rôle majeur dans la physiopathologie du syndrome de VKH. L'inhibition des récepteurs immunitaires PD-1 et CTLA-4 par les ICIs entraîne une activation intense des lymphocytes T, incluant les sous-populations Th1 et Th17, avec une affinité particulière pour les tissus riches en mélanocytes tels que l'œil, la peau, les cheveux, l'oreille interne et les plexus choroïdiens^{3,7,8}. Ce tropisme pourrait expliquer les manifestations cliniques caractéristiques du VKH complet.

Cette observation suggère l'existence d'épitopes communs entre les cellules tumorales du mélanome et les mélanocytes normaux, entraînant une réponse auto-immune dirigée contre ces derniers. Bien que les mécanismes soient bien documentés dans les formes classiques du VKH, leur extrapolation aux formes VKH-like nécessite davantage d'études.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL D'UNE DIMINUTION BRUTALE D'ACUITÉ VISUELLE SOUS ICIs

La diminution brutale de l'acuité visuelle chez les patients traités par ICIs peut résulter de plusieurs mécanismes. L'uvéite (antérieure, postérieure ou panuvéite) est la plus fréquemment rapportée et

peut, dans certains cas, s'exprimer sous forme d'un syndrome de VKH⁷. L'hyperactivation immunitaire induite par ces thérapies peut également provoquer une neuropathie optique inflammatoire. Des rétinopathies associées à des hémorragies ou à des décollements séreux de l'épithélium pigmentaire, ainsi que des occlusions vasculaires rétinienues, probablement liées à un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique ont également été décrites. Finalement, une hypertension intraoculaire secondaire à une uvéite peut se présenter sous forme de glaucome⁹.

Le diagnostic différentiel repose sur des examens spécialisés : l'uvéite est confirmée par un examen à la lampe à fente et un OCT, tandis que la neuropathie optique inflammatoire nécessite une IRM orbitaire au gadolinium et un bilan neuro-ophtalmologique. Les rétinopathies et occlusions vasculaires sont explorées par fond d'œil, angiographie rétinienne et bilan de coagulation. L'hypertension intraoculaire impose une tonométrie et une gonioscopie^{7,9}.

Par conséquent, une étroite collaboration entre les oncologues et les ophtalmologues est essentielle pour mettre au point et traiter l'atteinte oculaire et évaluer la poursuite de l'immunothérapie.

MISE AU POINT D'UN SYNDROME DE VKH

Dans la littérature, les formes pharmaco-induites de syndrome VKH se caractérisent souvent sous forme incomplète, rendant le diagnostic complexe⁷. Une revue menée par Denu *et al.* indique que, parmi les signes associés à l'atteinte oculaire, les atteintes auditives et le vitiligo sont les plus fréquentes (38,2 % et 35,3 %) ¹⁰.

Pour les manifestations oculaires, une approche méthodique et rigoureuse est essentielle au diagnostic différentiel. Il est désormais acquis que l'OCT, l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine sont des éléments-clés pour détecter précocement les anomalies rétinienues et choroïdiennes spécifiques du syndrome^{3,5,11}. Dans notre cas, l'OCT a confirmé la présence de décollements séreux rétinienues, associés à un épaississement choroïdien diffus, caractéristiques retrouvées dans le syndrome de VKH, tandis que l'IRM cérébrale a écarté d'autres étiologies, telles qu'une méningite carcinomateuse.

L'identification des irAEs oculaires nécessite une évaluation précise de la chronologie entre l'administration des ICIs et l'apparition des symptômes oculaires. Une revue de la littérature par Denu *et al.* rapporte un délai moyen de 19,5 semaines entre l'initiation des ICIs et le développement d'un syndrome VKH-like, conforme aux observations généralement rapportées pour les irAEs. Toutefois, des cas précoces ont été rapportés, et ce dès deux semaines après l'administration de la double immunothérapie comme dans le cas rapporté ci-dessus^{2,6}.

PRISE EN CHARGE ET ÉVOLUTION

La corticothérapie systémique à haute dose demeure le traitement de référence pour les uvéites non infectieuses aiguës. Bien qu'elle améliore le pronostic visuel, ses effets secondaires à long terme favorisent l'émergence de thérapies locales comme les implants intraoculaires de corticoïdes.

Une revue Cochrane de 2023 montre que ces implants réduiraient le risque de récurrence d'uvéites et amélioreraient l'acuité visuelle. Toutefois, ils sont associés à des complications locales, comme la cataracte et l'élévation de la pression intraoculaire. Comparés à la corticothérapie systémique, ils offriraient une efficacité similaire pour contrôler l'inflammation et contribueraient à limiter les séquelles chroniques, telles que l'atrophie choroïdienne ou les synéchies postérieures. Sur le plan systémique, les patients implantés présenteraient moins d'hypertension artérielle mais des taux équivalents de diabète, d'ostéoporose, de troubles hématologiques, hépatiques et de taux anormaux en créatinine sérique¹².

Dans une récente revue de la littérature incluant 34 patients avec un VKH-like induit par les ICIs, Denu *et al.*, rapportent que 35,3 % des patients ont été traités par des stéroïdes topiques uniquement, avec 86 % de réponse complète de l'uvéite et/ou de l'acuité visuelle⁹. Dans notre cas, l'association de méthylprednisolone IV et d'implants intraoculaires a permis une récupération visuelle notable (de 1/10 à près de 6/10 en trois mois) et une résolution des décollements séreux rétinienues (mise en évidence par OCT) sans effet secondaire notable de la corticothérapie systémique.

D'un point de vue oncologique, cette même étude suggère que la quasi-totalité des patients atteints d'un syndrome VKH-like induit par ICIs présentent une bonne réponse tumorale (47,8 % de réponse complète et 34,8 % de réponse partielle)¹⁰. En revanche, la reprise des ICIs, bien qu'envisagée à doses réduites, s'accompagne d'un risque accru de récurrence des irAEs⁶. Dans ce cas, la décision d'interrompre définitivement l'immunothérapie a été motivée par la sévérité de l'atteinte oculaire et le contrôle satisfaisant de la maladie métastatique.

PERSPECTIVES ET RECHERCHES FUTURES

Ce cas met en évidence la nécessité de biomarqueurs prédictifs pour identifier les patients à risque de développer des irAEs sévères. Le typage HLA pourrait aider à anticiper la survenue de ces complications et à adapter les stratégies thérapeutiques¹.

CONCLUSION

Le syndrome VKH-like induit par les ICI représente un défi clinique majeur en raison de sa rareté et de sa gravité potentielle. Ce cas souligne l'importance d'un diagnostic précoce et l'efficacité des corticostéroïdes dans le contrôle de l'inflammation pour préserver la fonction visuelle. Toutefois, le diagnostic différentiel d'une baisse de l'acuité visuelle sous ICI peut être complexe. Ainsi, une prise en charge multidisciplinaire impliquant oncologues et ophtalmologues est essentielle pour optimiser le diagnostic, adapter le traitement et équilibrer les bénéfices oncologiques avec les irAEs. Enfin, un suivi étroit est indispensable afin d'ajuster rapidement la prise en charge et prévenir d'éventuelles complications irréversibles^{1,3,8}.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Chaudot F, Sève P, Rousseau A, Maria ATJ, Fournie P, Lozach P, *et al.* Ocular Inflammation Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Clin Med.* 2022;11(17):4993.
2. Kikuchi R, Kawagoe T, Hotta K. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like uveitis following nivolumab administration treated with steroid pulse therapy: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):252.
3. Zhang H, Houadj L, Wu KY, Tran SD. Diagnosing and Managing Uveitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *Diagnostics.* 2024;14(3):336.
4. Takeuchi M, Meguro A, Nakamura J, Chikagawa R, Osada R, Shibuya E, *et al.* HLA-DRB1*04:05 is involved in the development of Vogt-Koyanagi-Harada disease-like immune-related adverse events in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Sci Rep.* 2023;13(1):13580.
5. Kilani A, Vounotrypidis E, König SF, Wolf A. Retinal Toxicity after Initial Administration of Nivolumab and Ipilimumab. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2023 Dec 21;2023:9931794.
6. Minami K, Egawa M, Kajita K, Murao F, Mitamura Y. A Case of Vogt-Koyanagi-Harada Disease-Like Uveitis Induced by Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy. *Case Rep Ophthalmol.* 2021;12(3):952-60.
7. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Touhami S, Desbois AC, Maalouf G, *et al.* Evolving spectrum of drug-induced uveitis at the era of immune checkpoint inhibitors results from the WHO's pharmacovigilance database. *J Autoimmun.* 2020;111:102454.
8. Bonnet C, Daudin JB, Monnet D, Brézin A. La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(6):512-9.
9. Parikh RA, Chaon BC, Berkenstock MK. Ocular Complications of Checkpoint Inhibitors and Immunotherapeutic Agents: A Case Series. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(7-8):1585-90.
10. Denu RA, McDermott JJ, Patel SC, Patel T, Dahr SS. Vogt-Koyanagi-Harada-Like Uveitis Secondary to Pembrolizumab in Metastatic Gastric Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2024;17(1):1071-86.
11. Touthou V, Escande C, Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Lemaitre C, *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. *J Fr Ophtalmol.* 2005;28(1):9-16.
12. Reddy A, Liu SH, Brady CJ, Sieving PC, Palestine AG. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. *Cochrane Eyes and Vision Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2023 [cité 2 janv 2025];2023(1). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010469.pub3>

Travail reçu le 19 janvier 2025 ; accepté dans sa version définitive le 27 mars 2025.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A.-S. SCHROOYEN
H.U.B - Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : anne-sophie.schrooyen@ulb.be