



ONCOLOGIE OCULAIRE

Chez le même éditeur

Rapports présentés à la Société Française d'Ophtalmologie :

- Neuro-ophtalmologie pratique*, par C. Vignal Clermont, C. Lamirel et collaborateurs, 2020, 520 pages.
- L'endothélium cornéen*, par G. Thuret, M. Muraine, P. Gain et collaborateurs, 2020, 204 pages.
- OCT en ophtalmologie*, par J.-F. Korobelnik et collaborateurs, 2019, 484 pages.
- Les myopies*, par D. Gaucher, N. Leveziel et collaborateurs, 2019, 201 pages.
- Urgences en ophtalmologie*, par J.-L. Bourges et collaborateurs, 2018, 612 pages.
- Ophtalmologie pédiatrique*, par D. Denis, E. Bui Quoc, A. Aziz-Alessi et collaborateurs, 2017, 887 pages.
- Déficiences visuelles*, par P.-Y. Robert et collaborateurs, 2017, 277 pages.
- Œdèmes maculaires*, par C. Creuzot-Garcher, P. Massin et collaborateurs, 2016, 635 pages.
- Chirurgie du regard*, par O. Galatoire, 2016, 256 pages.
- Surface oculaire*, par P.-J. Pisella, C. Baudouin, T. Hoang-Xuan et collaborateurs, 2015, 677 pages.
- Glaucome primitif à angle ouvert*, par J.-P. Renard, E. Sellem et collaborateurs, 2014, 747 pages.
- Strabisme*, par A. Péchereau et collaborateurs, 2013, 544 pages.
- Presbytie*, par B. Cochener et collaborateurs, 2012, 456 pages.
- Décollements de rétine*, par G. Caputo et collaborateurs, 2011, 560 pages.
- Les uvéites*, par A. P. Brézin et collaborateurs, 2010, 760 pages.
- Les lentilles de contact*, par F. Malet et collaborateurs, 2009, 1088 pages.
- Pathologies vasculaires oculaires*, par C. Pournaras et collaborateurs, 2008, 848 pages.
- Les DMLAs*, par G. Soubrane et collaborateurs, 2007, 672 pages.
- Les voies lacrymales*, par A. Ducasse et collaborateurs, 2006, 640 pages.
- Œil et génétique*, par J.-L. Dufier, J. Kaplan et collaborateurs, 2005, 640 pages.
- Neuro-ophtalmologie*, par A.B. Safran et collaborateurs, 2004, 848 pages.
- Pathologie du vitré*, par G. Brasseur et collaborateurs, 2003, 528 pages.
- Tumeurs intraoculaires*, par L. Zografos et collaborateurs, 2002, 740 pages.
- Chirurgie réfractive*, par J.-J. Saragoussi et collaborateurs, 2001, 826 pages.
- Œil et virus*, par H. Offret et collaborateurs, 2000, 584 pages.
- Exploration de la fonction visuelle*, par J.-F. Risse et collaborateurs, 1999, 800 pages.
- Pathologie orbito-palpébrale*, par J.-P. Adenis, S. Morax et collaborateurs, 1998, 848 pages.
- Œil et pathologie générale*, par J. Flament, D. Storck et collaborateurs, 1997, 848 pages.
- L'imagerie en ophtalmologie*, par E.-A. Cabanis, H. Bourgeois, M.-T. Iba-Zizen et collaborateurs, 1996, 784 pages.
- La rétinopathie diabétique*, par J.-D. Grange et collaborateurs, 1995, 648 pages.

Rapport 2022

ONCOLOGIE OCULAIRE

par

Nathalie Cassoux

Laurence Desjardins

Christine Levy-Gabriel

Livia Lumbroso-Le Rouic

Avec la collaboration de

Isabelle Aerts-Gajdos, Nathalie Badois, Raymond Barnhill, Olivier Bergès, Pierre Bey, Raphaël Blanc, Nicolas Bonnin, Toufik Bouhadiba, Anne Brédart, Dominique Brémond-Gignac, Hervé J. Brisse, Valentin Calugaru, Georges Caputo, Liesbeth Cardoen, Jean-Pierre Caujolle, Géraldine Chotard, Joanna Cyrta, Alejandra Daruich, François Delvoye, Rémi Dendale, Sylvie Dolbeault, Pascal Dureau, Éric Frau, Paul Fréneaux, Arnaud Gauthier, Marion Gauthier-Villars, Lisa Golmard, Nicolas Kiavue, Valérie Krivosic, Fatima Laki, Augustin Lecler, Jessica Le Gall, Benjamin Maier, Denis Malaise, Pascale Mariani, Célia Maschi, Alexandre Matet, Thibaud Mathis, Laurent Meyer, Alexandre Moulin, Frédéric Mouriaux, Sacha Nahon-Estève, Catherine Nauraye, Anh-Minh Nguyen, Michel Paques, Jean-Yves Pierga, Noelle Pierrat, Gaëlle Pierron, Sophie Piperno-Neumann, Yves Quentin, François Radvanyi, Matthieu P. Robert, Léonore Robieux, Manuel Rodrigues, Laurence Rosier, Ann Schalenbourg, Étienne Seigneur, Vincent Servois, Pascal Sirignano, Marc-Henri Stern, Johanna Terrasson, Juliette Thariat, Sarah Tick, Valérie Toutou, Adélaïde Toutée, Jérémie Villaret, Leonidas Zografos

Préface de

Carol L. Shields

ELSEVIER

Illustrations de Cyrille Martinet

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Société Française d'Ophtalmologie, 2022

ISBN : 978-2-294-76594-0

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex

www.elsevier-masson.fr



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Auteurs et collaborateurs



Nathalie Cassoux

Ophtalmologiste, professeur, département de chirurgie, service d'oncologie oculaire, directrice déléguée, Institut Curie, Paris ; Université Paris Descartes



Laurence Desjardins

Ophtalmologiste, Institut Curie, Paris ; directrice administrative et scientifique de la Société Française d'Ophtamologie, Présidente de l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC)



Christine Levy-Gabriel

Ophtalmologiste, service d'oncologie oculaire, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris



Livia Lumbroso-Le Rouic

Ophtalmologiste, service d'oncologie oculaire, département de chirurgie, service d'ophtalmologie, Institut Curie, Paris

Isabelle Aerts-Gajdos

Oncopédiatre, Institut Curie, Paris

Nathalie Badois

ORL, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Raymond Barnhill

Anatomopathologiste, professeur, département de recherche translationnelle, Institut Curie, Paris ; Université de Paris

Olivier Bergès

Radiologue, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Pierre Bey

Oncologue radiothérapeute, professeur, ancien directeur général de l'Institut Curie ; directeur médical de l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC), Paris

Raphaël Blanc

Radiologue interventionnel, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Nicolas Bonnin

Ophtalmologiste, Centre d'ophtalmologie du Zénith, Cournon-d'Auvergne

Toufik Bouhadiba

Chirurgien viscéral, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Anne Brédart

Docteur en psychologie médicale, psychologue, unité de psycho-oncologie, Institut Curie, Paris

Dominique Brémond-Gignac

Ophtalmologiste, professeur, service d'ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfant malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Hervé J. Brisse

Radiologue, chef de département d'imagerie médicale, Institut Curie, Paris

Valentin Calugaru

Oncologue radiothérapeute, département d'oncologie radiothérapie, Institut Curie, Orsay ; Institut Curie, Paris

Georges Caputo

Ophtalmologiste, chef de service, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris

Liesbeth Cardoen

Radiologue, département d'imagerie médicale, Institut Curie, Paris

Jean-Pierre Caujolle

Ophthalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, Université Côte d'Azur

Géraldine Chotard

Ophthalmologiste, unité de cancérologie, service du Pr Paques, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Joanna Cyrta

Anatomopathologiste, pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Institut Curie, Paris

Alejandra Daruich

Ophthalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Université de Paris ; INSERM, UMRS1138, Équipe 17, Centre de recherche des Cordeliers, Paris

François Delvoye

Radiologue interventionnel, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Rémi Dendale

Oncologue radiothérapeute, département d'oncologie radiothérapie, directeur du site Institut Curie, Orsay ; département d'oncologie radiothérapie, Institut Curie, Paris

Sylvie Dolbeault

Psychiatre, unité de psycho-oncologie, Institut Curie, Paris

Pascal Dureau

Ophthalmologiste, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Éric Frau

Ophthalmologiste, unité de cancérologie, service du Pr Paques, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Paul Fréneaux

Anatomopathologiste, pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Institut Curie, Paris

Arnaud Gauthier

Anatomopathologiste, pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Institut Curie, Paris

Marion Gauthier-Villars

Généticienne, pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Institut Curie, Paris

Lisa Golmard

Docteur en pharmacie, généticienne, département de génétique, Institut Curie, Paris ; Université PSL, Paris

Nicolas Kiavue

Oncologue médical, département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris

Valérie Krivosic

Ophthalmologiste, Centre ophtalmologique de l'Odéon, Paris ; service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité

Fatima Laki

Chirurgien sénologue, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Augustin Lecler

Radiologue interventionnel, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Jessica Le Gall

Généticienne, pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Institut Curie, Paris

Benjamin Maier

Radiologue interventionnel, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Denis Malaise

Ophthalmologiste, service d'oncologie oculaire, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Pascale Mariani

Chirurgien digestif, département d'oncologie chirurgicale, Institut Curie, Paris

Célia Maschi

Ophthalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, Université Côte d'Azur

Alexandre Matet

Ophthalmologiste, département d'oncologie oculaire, département de chirurgie, Institut Curie, Paris ; Université Paris Descartes, Paris

Thibaud Mathis

Ophthalmologiste, service d'ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, CHU de Lyon, Hospices Civils de Lyon ; Université de Lyon 1

Laurent Meyer

Ophthalmologiste, Hôpitaux Civils de Colmar

Alexandre Moulin

MER, médecin associé, responsable du laboratoire d'histopathologie oculaire, Hôpital ophtalmique Jules-Gonin (FAA) ; Université de Lausanne, Suisse

Frédéric Mouriaux

Ophthalmologiste, professeur, Hôpital Pontchailloux, CHU de Rennes ; Université de Rennes 1

Sacha Nahon-Estève

Chef de clinique assistant, service d'ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, Université Côte d'Azur

Catherine Nauraye

Physicienne médicale, département de physique médicale, Institut Curie, Paris

Anh-Minh Nguyen

Ophthalmologiste, Centre ophtalmologique Pôle Vision Val d'Ouest, Lyon

Michel Paques

Ophthalmologiste, professeur, unité de cancérologie, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Jean-Yves Pierga

Oncologue médical, professeur, chef du département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris ; Université de Paris

Noelle Pierrat

Physicienne médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Gaëlle Pierron

PHSc. PhD, responsable adjoint de l'unité de génétique somatique, service de génétique, Institut Curie, Paris

Sophie Piperno-Neumann

Oncologue, département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris

Yves Quentin

Oculariste, exercice libéral, Paris

François Radvanyi

PhD, chef d'équipe, équipe oncologie moléculaire, UMR144 CNRS – Institut Curie ; Université PSL, Paris

Matthieu P. Robert

Ophthalmologiste, professeur, Hôpital Necker-Enfant malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Léonore Robieux

Maître de conférences en psychologie clinique, Université Paris 8 ; Institut Curie, Paris

Manuel Rodrigues

Oncologue médical, Institut Curie, Inserm U830, Paris

Laurence Rosier

Ophthalmologiste, Clinique Gallien, Bordeaux

Ann Schalenbourg

PD, MER, médecin adjoint, responsable de l'unité d'oncologie oculaire de l'adulte, Hôpital ophtalmique Jules-Gonin (FAA) ; Université de Lausanne, Suisse

Étienne Seigneur

Psychiatre, unité de psycho-oncologie, Institut Curie, Paris

Vincent Servois

Radiologue, département de radiologie et de médecine nucléaire, Institut Curie, Paris

Pascal Sirignano

Oculariste, exercice libéral, Paris

Marc-Henri Stern

MD, PhD, Inserm U830, Team Leader D.R.U.M., section de recherche, Institut Curie, Paris

Johanna Terrasson

Chercheuse en psychologie, post-doctorante en psychologie de la santé, Institut Curie, Paris

Juliette Thariat

Oncologue radiothérapeute, professeur, département d'oncologie radiothérapie, Centre François Baclesse, Caen

Sarah Tick

Ophthalmologiste, unité de cancérologie, service du Pr Paques, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Valérie Toutou

Ophthalmologiste, professeur, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; Université Sorbonne Paris Cité

Adélaïde Toutée

Ophthalmologiste, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; Université Sorbonne Paris Cité

Jérémy Villaret

Ophthalmologiste, unité de cancérologie, service du Pr Paques, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Leonidas Zografos

Dr. med., Dr. HC mult., professeur honoraire de la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne ; médecin attaché à l'Hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne, Suisse

This page intentionally left blank

Preface

A Panoramic Look into the World of Ocular Oncology

Peeking through a keyhole can be an eye-opening experience. Some keyholes might expose the sun shining through a curtained window onto a table, while others might reveal a busy playroom with children and toys, and yet another might show an outdoor market with colorful vegetables and fruits. The world's most famous keyhole is located in Rome, Italy and those who peek through it are greeted with a gorgeous view of St Peter's Basilica framed by rows of green vegetation through the garden of the *Villa Magistrale*. An extraordinary experience — to say the least.

But a keyhole view can be limiting, providing only a small slice of the true image. A more complete view would be a panorama of the curtained room, playroom, or market. To achieve that, a wide-angle fish-eye lens would be ideal. This versatile lens captures 180 degrees field of view so that the viewer can see from horizon to horizon.

In this book, Cassoux and Desjardins provide a wide-angle, panoramic vista of ocular oncology, a true experience of the spectrum of cancers seen around and within the eye. They open this atlas with basic principles of ophthalmic surgery from “no touch” technique for conjunctival tumors, to iridocyclectomy for select intraocular tumors, to enucleation, exenteration and prosthesis fitting. So, the reader understands the tools and rules for management from the start.

They then investigate each tumor, organized by location, describing features of both conjunctival and intraocular tumors. Regarding conjunctival tumors, clinical features of squamous neoplasia and melanocytic tumors, as well as lymphoid variants and less common tumors such as choristomas, histiocytic, sarcomatous, vascular, and lipomatous lesions are provided. A broad and colorful array of conjunctival tumors is illustrated and described for the reader.

Entering into the eye, these authors first focus on iris tumors and then tumors of the choroid. Clinical and illustrative cases are portrayed including choroidal nevus, comprising the bland and suspicious variants, choroidal melanoma and its differential diagnosis, including conditions such as melanocytoma, bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation, peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy, scleritis, and others. In the world of ocular oncology, it is important that the clinician be able to distinguish the malignant processes from the benign imposters and this is well illuminated herein. Other interesting choroidal tumors like hemangioma, metastasis, osteoma, and sclerochoroidal calcification are illustrated.

Next, Cassoux and Desjardins differentiate the variety of fascinating and mysterious retinal pigment epithelial tumors, a family of pigmented lesions that can be congenital, atypical, and occasionally have overlapping features with malignant melanoma. From congenital hypertrophy to hyperplasia to adenoma, the reader will be more comfortable with these unusual retinal pigment epithelial tumors.

Lastly, these authors explore the ominous retinal tumors that often impact the pediatric population, including retinoblastoma and its challenging clinical therapies and its simulators, such as medulloepithelioma and Coats disease. Retinal hemangioblastoma and vitreoretinal lymphoma, seen more often in the adult population, are described and illustrated to complete the journey through the eye.

This atlas is a panoramic feast of the assorted spectrum of conjunctival and intraocular tumors, prepared by the seasoned and absolutely expert authorship of Cassoux and Desjardins. These authors have unparalleled experience with ocular oncology at the world-renown Institute Curie in Paris, France. The illustrations, descriptions, and managements are sure to capture the interest of the reader and provide necessary instruction in this valuable topic of ocular tumors. Perhaps the reader might spend a day or maybe a week or possibly a lifetime exploring the “horizon to horizon”, sweeping world of ocular oncology.

Carol L. Shields, M.D.
Director, Ocular Oncology Service
Wills Eye Hospital
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA, USA

Préface

Un regard panoramique sur l'univers de l'oncologie oculaire

Regarder par le trou d'une serrure peut être une expérience qui ouvre les yeux. Un trou de serrure peut révéler un rayon de soleil traversant les rideaux d'une fenêtre jusqu'à une table, tandis qu'un autre peut révéler des enfants s'amusant dans une pièce remplie de jouets, et un autre encore permettre de voir un marché extérieur avec ses fruits et légumes de toutes les couleurs. Le trou de serrure le plus célèbre du monde est situé à Rome, en Italie. Ceux qui regardent à travers lui sont comblés par une vue superbe sur la basilique Saint-Pierre, entourée des rangées de végétations verdoyantes de la Villa Magistrale. Une expérience extraordinaire – c'est le moins que l'on puisse dire.

Mais la vue par un trou de serrure peut être limitée, n'offrir qu'une petite tranche de la véritable image. Une vue plus complète serait un panorama de la pièce aux rideaux tirés, de celle où jouent les enfants ou du marché. Pour y parvenir, un objectif grand angle serait idéal. Un tel objectif couvre 180 degrés de champ de vision, permettant de voir d'un horizon à l'autre.

Dans ce livre, Cassoux et Desjardins fournissent une vue panoramique, grand angle, de l'oncologie oculaire, une véritable expérience du spectre des cancers péri- et intraoculaires. Elles ouvrent cet atlas avec les principes de base de la chirurgie ophtalmique, de la *no touch technique* pour les tumeurs conjonctivales à l'iridocyclectomie pour certaines tumeurs intraoculaires, à l'énucléation, l'exentération et à la pose de prothèses oculaires. De cette façon, le lecteur est en mesure de comprendre les outils et les règles de la prise en charge dès le départ.

Puis, chaque tumeur est évoquée, selon sa localisation, en décrivant les caractéristiques des tumeurs conjonctivales et intraoculaires. Concernant les tumeurs conjonctivales, les caractéristiques cliniques des carcinomes épidermoïdes et des tumeurs mélanocytaires sont détaillées, de même que celles de variantes lymphoïdes et de tumeurs plus rares, comme les choristomes, les lésions histiocytaires, sarcomateuses, vasculaires et lipomateuses. De nombreuses illustrations en couleurs de tumeurs conjonctivales sont fournies.

Pénétrant dans l'œil, les auteurs se concentrent d'abord sur les tumeurs iriennes, puis sur les tumeurs choroïdiennes. Des cas cliniques sont détaillés, notamment les *nævus choroïdiens*, bénins et suspects, le mélanome choroïdien et son diagnostic différentiel, qui comprend des affections comme le mélanocytome, la prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux, la chorioretinopathie exsudative hémorragique périphérique, la slérite et d'autres. Dans l'univers de l'oncologie oculaire, il est important que le clinicien puisse distinguer des processus malins de lésions bénignes pouvant simuler un cancer, et c'est ce qui est mis en lumière ici. D'autres tumeurs choroïdiennes intéressantes sont décrites, comme l'hémangiome, les métastases, l'ostéome et les calcifications sclérochoroïdiennes.

Ensuite, les auteurs décrivent la grande variété des fascinantes et mystérieuses tumeurs de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Il s'agit d'une famille de lésions pigmentées qui peuvent être congénitales, atypiques, et dont les caractéristiques chevauchent parfois celles d'un mélanome. De l'hypertrophie congénitale à l'hyperplasie et à l'adénome, le lecteur se sentira plus à l'aise avec ces tumeurs peu courantes de l'épithélium pigmentaire.

Enfin, les auteurs explorent les inquiétantes tumeurs rétinienues qui touchent souvent la population pédiatrique, dont le rétinoblastome, et son difficile traitement, et les atteintes qui le simulent, comme le médulloépithéliome et la maladie de Coats. L'hémangioblastome rétinien et le lymphome vitréorétinien, qui atteignent davantage la population adulte, sont décrits et illustrés pour achever ce voyage à travers l'œil.

Cet atlas, préparé et dirigé par Cassoux et Desjardins, chevronnées et d'une très grande expertise, offre un régal panoramique de la grande variété des tumeurs conjonctivales et intraoculaires. Ces auteures ont une expérience incomparable de l'oncologie oculaire à l'Institut Curie, à Paris, de renommée mondiale. Les illustrations, les descriptions et les prises en charge capteront assurément l'intérêt du lecteur et lui fourniront les informations nécessaires sur le sujet important des tumeurs oculaires. Le lecteur passera peut-être une journée, une semaine voire toute une vie à explorer d'«un horizon à l'autre», à balayer l'univers de l'oncologie oculaire.

Carol L. Shields, M.D.

Director, Ocular Oncology Service
Wills Eye Hospital
Thomas Jefferson University
Philadelphie, PA, États-Unis

Avant-propos

Nous avons eu l'honneur, Laurence Desjardins et moi-même, de coordonner ce rapport sur les tumeurs oculaires. Je remercie la Société Française d'Ophtalmologie de ce privilège qui nous est accordé de partager nos connaissances en matière d'oncologie et d'ophtalmologie avec nos collègues.

Ce rapport a été construit sur la base d'un atlas. À cela deux raisons : d'une part, il nous a semblé inutile de réécrire, pour la partie sur les tumeurs intraoculaires, l'excellent rapport du Pr Leonidas Zografos, très complet sur l'anatomie, le diagnostic clinique, l'anatomopathologie, etc. D'autre part, à l'heure du numérique, on trouve énormément d'informations en ligne sur PubMed® et il est difficile de faire un rapport exhaustif. C'est pourquoi nous avons voulu ce rapport avec beaucoup d'images et d'arbres décisionnels. L'ophtalmologiste, quel que soit son mode d'exercice, doit pouvoir, avec ce rapport et l'application qui y est jointe, reconnaître la tumeur qu'il découvre chez un patient en salle d'examen et initier une prise en charge optimale.

N'oublions pas que les tumeurs de l'œil sont des cancers au même titre que ceux des autres organes, avec lesquels ils partagent le même pronostic péjoratif. Nous savons tous qu'un cancer diagnostiqué tardivement a moins de chance d'obtenir une guérison. Or ce sont des tumeurs rares, loin de la pratique quotidienne; elles n'entrent pas dans le «réflexe diagnostique» des ophtalmologistes non oncologues. Le but de ce rapport est donc de sensibiliser nos collègues, et de leur apporter les moyens permettant un diagnostic précoce ainsi que l'établissement d'une prise en charge optimale en collaboration avec les centres de référence.

La prise en charge des cancers rares a été définie par l'Institut national du cancer (INCa). Le réseau des soins est organisé autour d'un centre national de référence. Ce centre peut être unique lorsque le cancer est très rare et que la prise en charge multidisciplinaire nécessite de nombreuses spécialités différentes et des moyens importants, comme c'est le cas pour le rétinoblastome de l'enfant.

Dans le cas du mélanome oculaire, le centre national de référence, associé à plusieurs centres de compétence régionaux ou inter-régionaux (réseau Mélachonot), permet une prise en charge régionale homogène de ces tumeurs. Les membres du réseau Mélachonot, que je remercie chaleureusement, ont participé activement à la rédaction de ce rapport.

Également, vous trouverez dans ce rapport des éléments plus généraux en cancérologie, sur la législation des parcours de soins, des conseils sur l'annonce d'une maladie grave ainsi que les données les plus récentes en matière de génétique, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique.

Par un hasard du calendrier et de la pandémie mondiale liée à la Covid-19, ce rapport sort l'année du centenaire de la Fondation Curie créée par Marie Curie et Claudius Regaud, pionniers de la radiothérapie faisant suite à l'Institut du radium.

Ainsi que le disait Marie Curie: «rien dans la vie n'est à craindre, tout doit être compris. C'est le moment de comprendre davantage, afin de craindre moins».

Ainsi, chers collègues, j'espère que ce rapport vous sera utile et que vous aimerez le lire comme nous avons aimé l'écrire.

Nathalie Cassoux

This page intentionally left blank

Avant-propos

L'oncologie ophtalmique est une surspécialité dont l'individualisation est assez récente. Lorsque j'ai commencé mon internat dans les années 1970 et 1980, il y avait très peu d'oncologues ophtalmologistes et les patients avec une tumeur de l'œil étaient traités par des ophtalmologistes non spécialisés en oncologie. Il y avait peu de publications. Les premiers congrès spécialisés ont eu lieu à Cambridge en 1977, puis à Schwerin, en Allemagne de l'Est, en 1981, et à Nyon, en Suisse, en 1984.

Ce n'est qu'en 1992 qu'a été créé l'Ophthalmic Oncology Group (OOG) qui est le groupe européen d'oncologie oculaire. Ce groupe, d'abord créé au sein de l'EORTC, a été dissous à la fin des années 1990, puis récréé sous forme d'une association loi 1901 dont j'ai déposé les statuts en tant que présidente de l'époque.

En 2004 a été créé à Philadelphie par Jerry Shields l'ISOO, ou International Society of Ocular Oncology, dont j'ai eu l'honneur d'organiser en 2015 le congrès international à Paris.

Ces sociétés internationales ont la particularité de rassembler un petit nombre de spécialistes dans chaque pays qui se croisent régulièrement et se connaissent bien.

Ma carrière en oncologie a débuté à New York en 1977 au Edward Harkness Eye Institute où j'ai côtoyé les plus grands spécialistes du rétinoblastome (Bob Ellsworth et David Abramson) dans l'un des premiers services d'oncologie oculaire.

De retour en France, j'ai eu la chance d'être la première au monde à avoir pu développer un service d'oncologie ophtalmique à l'Institut Curie dans un centre anticancéreux, ce qu'ont fait ensuite David Abramson à New York et Dan Gombos à Houston. L'Institut Curie avait pris en charge le traitement des tumeurs de l'œil depuis les années 1940 avec les professeurs Dollfuss puis Haye. Cette antériorité a facilité mon intégration à Curie et le développement des traitements conservateurs et de la protonthérapie a rapidement augmenté le nombre de patients pris en charge. L'univers très spécifique des centres anticancéreux permet d'assurer aux patients une prise en charge multidisciplinaire et facilite la recherche clinique.

En 2010, l'Institut national du cancer (INCa) a lancé son deuxième appel d'offres pour la structuration des soins pour les cancers rares, et c'est donc sous l'égide de l'INCa que j'ai développé en 2011 un réseau de prise en charge du mélanome choroïdien, MELACHONAT, dont les membres ont activement participé à ce rapport. Ce groupe de travail, maintenant sous la direction du Pr Cassoux, a des réunions de concertation hebdomadaires par web et des référentiels de traitement pour garantir à tous les patients une prise en charge optimale.

L'oncologie ophtalmique concerne des pathologies rares, mais elle partage avec la neuro-ophtalmologie la possibilité de concerner des affections d'une gravité particulière mettant en jeu le pronostic vital.

En matière de cancérologie, tout retard au diagnostic peut être délétère et les tumeurs de l'œil ne font pas exception. C'est dire si le rôle de l'ophtalmologiste est important pour détecter ces tumeurs précocement et adresser rapidement les patients dans des centres de référence. La prise en charge d'une tumeur maligne de l'œil doit mettre en balance le bénéfice et le risque du traitement pour le patient sachant que le contrôle tumoral est primordial pour le pronostic vital qui est notre première préoccupation. Le but du traitement est donc de préserver la vie du patient et aussi, si possible, de conserver l'œil et la vision.

L'autre particularité de l'oncologie ophtalmique est que la prise en charge des tumeurs nécessite une équipe pluridisciplinaire où chaque spécialiste joue un rôle et où une concertation régulière est indispensable.

Le rapport SFO 2002 sur l'oncologie oculaire rédigé par le Pr Leonidas Zografos et son équipe était remarquable et avait colligé une énorme quantité de connaissances sur les tumeurs intraoculaires.

Nous avons, avec Nathalie Cassoux, rédigé ce rapport 2022 avec pour objectif de mettre à jour ces connaissances avec les données les plus récentes, de donner aux ophtalmologistes un atlas et un guide pratique pour faciliter le diagnostic des tumeurs de l'œil, et aussi de bien montrer les particularités de la prise en charge oncologique ainsi que le rôle de la pluridisciplinarité.

Je tiens à remercier la SFO de nous avoir confié ce travail et tous les auteurs qui ont travaillé pour réaliser ce rapport. Nous espérons que ce but sera atteint et que vous aurez plaisir à utiliser ce livre ainsi que l'application.

Laurence Desjardins

Table des matières

Auteurs et collaborateurs	V
Preface	IX
Préface	X
Avant-propos	XI
Avant-propos	XIII
Abréviations	XIX

PARTIE I

Principes généraux en oncologie

CHAPITRE 1 – Introduction et principes de la cancérologie	3
1.1. Principes de l'oncologie oculaire	3
N. KIAVUE, J.-Y. PIERGA, M. RODRIGUES	
1.2. Qualité et organisation du parcours de soins dans la prise en charge chirurgicale du cancer	10
F. LAKI, N. CASSOUX	
1.3. Annonce diagnostique et impact sur la qualité de vie des adultes et enfants atteints de cancers de l'œil	14
L. ROBIEUX, A. BRÉDART, E. SEIGNEUR, J. TERRASSON, S. DOLBEAULT	
CHAPITRE 2 – Principes de la chirurgie	21
2.1. Introduction – principes de la chirurgie des tumeurs solides	21
N. CASSOUX	
2.2. Exérèse des tumeurs conjonctivales – <i>no touch technique</i>	23
C. LEVY-GABRIEL	
2.3. Tumorectomie (iridectomie, iridocyclectomie, choroïdectomie, endorésection)	27
N. CASSOUX	
2.4. Énucléation	32
N. CASSOUX	
2.5. Exentération	34
N. BADOIS	
2.6. Équipement prothétique	40
Prothèse oculaire	40
P. SIRIGNANO	
Épithèse oculopalpébrale	42
Y. QUENTIN	
CHAPITRE 3 – Principe de la radiothérapie	49
R. DENDALE, J. THARIAT, N. PIERRAT, C. NAURAYE, V. CALUGARU	

PARTIE II

Pathologie tumorale de la surface oculaire

CHAPITRE 4 – Introduction – tumeurs cornéoconjonctivales et caronculaires	67
C. LEVY-GABRIEL	
CHAPITRE 5 – Tumeurs épithéliales	71
5.1. Tumeurs épithéliales bénignes	71
F. MOURIAUX	
5.2. Tumeurs épithéliales précancéreuses et malignes	75
C. LEVY-GABRIEL	
CHAPITRE 6 – Tumeurs mélanocytaires	91
6.1. Introduction	91
C. LEVY-GABRIEL	
6.2. Nævus conjonctival	93
C. LEVY-GABRIEL	
6.3. Mélanose ethnique	99
C. LEVY-GABRIEL	
6.4. Mélanose primitive acquise ou prolifération mélanocytaire intra-épithéliale sans atypies et avec atypies	101
C. LEVY-GABRIEL	
6.5. Mélanome conjonctival	109
C. LEVY-GABRIEL	
CHAPITRE 7 – Tumeurs glandulaires de la surface oculaire	127
C. LEVY-GABRIEL	
CHAPITRE 8 – Lésions lymphoïdes, leucémiques et métastatiques de la surface oculaire	133
N. CASSOUX	
CHAPITRE 9 – Tumeurs plus rares	139
9.1. Tumeurs vasculaires de la conjonctive	139
A. MATET, D. MALAISE, C. LEVY-GABRIEL, N. CASSOUX	
9.2. Tumeurs des tissus mous	143
C. LEVY-GABRIEL	
CHAPITRE 10 – Tumeurs congénitales	149
D. BRÉMOND-GIGNAC	
CHAPITRE 11 – Lésions inflammatoires ou dégénératives pouvant simuler une tumeur	155
D. MALAISE, A. MATET, C. LEVY-GABRIEL	

PARTIE III

Tumeurs intraoculaires

CHAPITRE 12 – Tumeurs de l'iris	161
12.1. Nævus de l'iris	161
A. MATET	
12.2. Mélanome de l'iris	165
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
12.3. Métastases iriennes	174
A. MATET	
12.4. Diagnostic différentiel des lésions iriennes chez l'enfant	176
P. DUREAU	
CHAPITRE 13 – Tumeurs de l'uvée	181
13.1. Nævus choroïdiens bénins	181
L. DESJARDINS	
13.2. Nævus choroïdiens suspects	186
L. DESJARDINS	
13.3. Mélanome uvéal	193
I. Aspects cliniques et diagnostic positif	193
L. DESJARDINS	
II. Diagnostic différentiel	204
L. DESJARDINS, N. CASSOUX, L. MEYER	
III. Imagerie	223
Échographie	223
O. BERGÈS	
Imagerie photographique et angiographique des mélanomes de l'uvée	224
L. ZOGRAFOS	
Apport de l'imagerie multimodale du mélanome choroïdien (hors échographie)	237
S. TICK, J. VILLARET, G. CHOTARD, E. FRAU, M. PAQUES	
Apport de l'IRM au diagnostic des tumeurs oculaires de l'adulte	243
A. LECLER, O. BERGÈS	
IV. Diagnostic histologique	245
R. BARNHILL	
V. Mécanismes de transformation maligne du mélanome uvéal	249
M.-H. STERN	
VI. Apport de la génomique dans le pronostic des mélanomes uvéaux – expérience du réseau MELACHONAT	253
G. PIERRON	
VII. Traitement du mélanome de l'uvée	257
Prise en charge thérapeutique locale	257
N. CASSOUX	
Complications du segment antérieur liées à l'irradiation	271
N. BONNIN, L. DESJARDINS	
Rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques	276
A. MATET, J. VILLARET, D. MALAISE, S. TICK	
13.4. Tumeurs vasculaires de l'uvée	291
I. Hémangiome choroïdien circonscrit	291
L. ROSIER	
II. Hémangiome choroïdien diffus	308
D. MALAISE	

13.5. Métastases uvéales	312
J.-P. CAUJOLLE, C. MASCHI, S. NAHON-ESTÈVE	
13.6. Ostéome de la choroïde et calcifications choroïdiennes	328
N. CASSOUX	
CHAPITRE 14 – Tumeurs bénignes de l'épithélium pigmentaire de la rétine	343
14.1. Hypertrophie congénitale, hamartome isolé et hamartomes combinés	343
T. MATHIS, A.-M. NGUYEN	
14.2. Adénomes et adénocarcinomes de l'épithélium pigmentaire de la rétine	348
A. SCHALENBOURG, A. MOULIN	
CHAPITRE 15 – Tumeurs rétinienne	353
15.1. Rétinoblastome	353
I. Rétinoblastome – aspects moléculaires et cellulaires	353
F. RADVANYI, L. GOLMARD, A. MATET	
II. Génétique du rétinoblastome	356
J. LE GALL, L. GOLMARD, M. GAUTHIER-VILLARS	
III. Clinique et classification	359
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
IV. Diagnostic différentiel	364
Maladie de Coats	364
G. CAPUTO	
Autres diagnostics différentiels du rétinoblastome	366
A. DARUICH, M.P. ROBERT, D. BRÉMOND-GIGNAC	
V. Imagerie : diagnostic différentiel et bilan d'extension	371
H.J. BRISSE, L. CARDOEN	
VI. Anatomopathologie du rétinoblastome	374
A. GAUTHIER, J. CYRTA, P. FRÉNEAUX	
VII. Traitements de première ligne	377
Principes thérapeutiques	377
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
Traitement non conservateur	382
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
Traitements conservateurs de première ligne	383
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
VIII. Suivi post-thérapeutique et traitement des rechutes	395
L. LUMBROSO-LE ROUIC, I. AERTS-GAJDOS	
IX. Traitement des formes avancées et métastatiques de rétinoblastome	402
I. AERTS-GAJDOS	
X. Le rétinoblastome dans les pays en voie de développement	406
L. DESJARDINS, P. BEY	
15.2. Diagnostic et prise en charge des hémangioblastomes capillaires rétiens isolés ou associés à une maladie de von Hippel-Lindau	410
V. KRIVOSIC	
15.3. Lymphomes	414
I. Lymphome oculaire primitif ou lymphome vitréorétinien	414
V. TOUITOU, A. TOUTEE	
II. Lymphome uvéal primitif	418
N. CASSOUX	
Index	427

Abréviations

ACI	artère carotide interne	LZMG	lymphome de la zone marginale ganglionnaire
AJCC	American Joint Committee on Cancer	LZMS	lymphome de la zone marginale splénique
AMCC	Alliance mondiale contre le cancer	M3	monosomie du chromosome 3
AMM	autorisation de mise sur le marché	MALT	<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
AO	artère ophtalmique	MH	métastase hépatique
AV	acuité visuelle	MHMMU	métastase hépatique de mélanome uvéal
BAV	baisse d'acuité visuelle	MLPA	<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
BSE	<i>BAP1, Splice et EIF1AX</i>	MTX	méthotrexate
CGE	<i>cobalt fray equivalent</i>	MU	mélanome uvéal
CGH-array	<i>array comparative genomic hybridization</i>	MUM	mélanome uvéal métastatique
CMV	cytomégalovirus	NK	<i>natural killer</i>
CNV	<i>copy number variations</i>	OAR	organe à risque
CRSC	choriorétinopathie séreuse centrale	OCT	<i>optical coherence tomography</i> (tomographie par cohérence optique)
DMLA	dégénérescence maculaire liée à l'âge	OCT-A	tomographie par cohérence optique-angiographie
DPV	décollement postérieur du vitré	PAF	polypose adénomateuse familiale
DSR	décollement séreux rétinien	PAM	<i>primary aquired conjunctival melanosis</i> (mélanose conjonctivale primitive acquise)
EBV	virus d'Epstein-Barr	PAS	<i>periodic acid Schiff</i>
EDI	<i>enhanced depth imaging</i>	PBDMU	prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>	PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
EP	épithélium pigmentaire	PDT	photothérapie dynamique
FISH	<i>fluorescence in situ hybridization</i>	PKC	protéine kinase C
FO	fond d'œil	PMMA	polyméthacrylate de méthyle acrylique
Gy	grays	PPAC	programme personnalisé de l'après-cancer
HAS	Haute autorité de santé	PPS	programme personnalisé de soins
HCC	hémangiome choroïdien circonscrit	PVF	persistance de la vascularisation foetale
HCD	hémangiome choroïdien diffus	QdV	qualité de vie
HCEPR	hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine	RC3D	radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
HCR	hémangioblastome capillaire rétinien	RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
HGP	<i>histopathological growth pattern</i>	RF	radiofréquence
HHV	herpèsvirus humain	RR	risque relatif
HIF	<i>hypoxia-inducible factor</i>	RTE	radiothérapie externe
HPV	<i>human papillomavirus</i> (papillomavirus humain)	SD	<i>spectral domain</i>
HR	<i>hazard ratio</i>	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
HSV	<i>herpes simplex virus</i>	SHH	Sonic Hedgehog
IC	intervalle de confiance	SNC	système nerveux central
ICE	<i>iridocorneal endothelial syndrome</i> (syndrome iridocornéo-endothélial)	SNV	<i>single nucleotide variations</i>
ICG	<i>indocyanine green</i> (vert d'indocyanine)	SS	<i>swept source</i>
IELSG	<i>International Extranodal Lymphoma Study Group</i>	TDM	tomodensitométrie
IIRC	<i>International Intraocular Retinoblastoma Classification</i>	TEP	tomographie par émission de positons
IL	interleukine	TGF	<i>transforming growth factor</i>
IMPT	<i>intensity-modulated proton therapy</i>	TTT	thermothérapie transpupillaire
IMRT	<i>intensity-modulated radiation therapy</i>	UBM	<i>ultrasound biomicroscopy</i>
INCa	Institut national du cancer	UV	ultraviolets
IRM	imagerie par résonance magnétique	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
IRSS	<i>International Retinoblastoma Staging System</i>	VHL	von Hippel-Lindau (maladie de)
IVT	injection intravitréenne	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
LAF	lampe à fente	VMAT	<i>volumetric modulated arc therapy</i>
LDH	lactate déshydrogénase	VZV	<i>varicella-zoster virus</i>
LNH	lymphome non hodgkinien	XGJ	xanthogranulome juvénile
LOH	<i>loss of heterozygosity</i>	XP	xeroderma pigmentosum
LVR	lymphome vitréorétinien		
LZM	lymphome de la zone marginale		

This page intentionally left blank

Partie I

PRINCIPES GÉNÉRAUX EN ONCOLOGIE

This page intentionally left blank

Introduction et principes de la cancérologie

1.1. PRINCIPES DE L'ONCOLOGIE OCULAIRE

N. KIAVUE, J.-Y. PIERGA, M. RODRIGUES

L'oncologie est l'un des domaines médicaux où la recherche fondamentale et la recherche clinique sont les plus intenses, favorisées par de nombreuses découvertes depuis les années 1970. L'oncologie oculaire n'y fait pas exception. Après un rappel épidémiologique, nous aborderons les différents aspects de la biologie des cancers avant de décrire les principes de leur prise en charge.

Épidémiologie descriptive

Le cancer est une affection fréquente, avec en France un taux d'incidence standardisé annuel de 362/100 000 pour les hommes et 252/100 000 pour les femmes en 2012 [1]. Les cancers peuvent être d'origines très diverses : épithéliale (carcinomes), mésoenchymateuse (sarcomes), hématologique ou mélanocytaire (mélanomes) par exemple. Les cancers primitifs de l'œil (mélanome uvéal, conjonctival, lymphome, carcinome épidermoïde de la conjonctive et rétinoblastome) restent rares, avec une incidence d'environ 1,4/100 000 par an, notamment en comparaison avec les métastases oculaires de cancers non ophtalmiques (environ 6/100 000) et les cancers de la paupière (carcinomes basocellulaires, épidermoïdes, annexiels, à cellules de Merkel). Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs dont l'incidence varie grandement selon le type histologique et la localisation (fig. 1-1). En dehors des métastases oculaires et des tumeurs des paupières, le mélanome uvéal reste la tumeur ophtalmique primitive la plus fréquente, avec environ 500 nouveaux cas par an en France ; chez l'enfant, il s'agit du rétinoblastome, avec environ 50 cas par an.

■ Biologie du cancer

■ CARACTÉRISTIQUES DE LA CELLULE TUMORALE

Les transformations subies par les cellules tumorales durant la tumorigenèse varient notablement entre les différents types histologiques. Pourtant, celles-ci entraînent l'acquisition de caractéristiques communes à l'ensemble des cancers aboutissant à un phénotype malin (survie, prolifération, migration). Ces caractéristiques ont été compilées par Douglas Hanahan et Robert Weinberg sous le nom des « *hallmarks of cancer* » dans l'un des articles les plus cités en cancérologie [2] (fig. 1-2). Nous décrivons ici ces principales caractéristiques.

Les cellules saines ne peuvent pas se diviser indéfiniment. L'extrémité de leurs chromosomes est protégée par des télomères raccourcissant à chaque division cellulaire ; les cellules deviennent donc sénescents au bout d'un certain nombre de divisions et ne prolifèrent plus ou meurent. Par opposition, les cellules tumorales sont immortelles, et peuvent se diviser indéfiniment, notamment en réactivant l'expression de la télomérase, enzyme capable d'allonger les télomères. La présence permanente et soutenue de signaux de prolifération est indispensable à l'oncogenèse. Il peut exister une sécrétion autocrine (c'est-à-dire de la cellule tumorale pour elle-même) de facteurs de croissance ainsi qu'une induction de la sécrétion de ces facteurs par les cellules non tumorales du micro-environnement tumoral. Plus fréquemment, les cellules peuvent être porteuses de mutations activant intrinsèquement une voie cellulaire de prolifération sans nécessité d'un ligand extracellulaire (mutations *GNAQ*, *KIT* ou *BRAF* par exemple). La tumeur peut également devenir capable d'échapper aux mécanismes externes ou internes de régulation, limitant la division et la croissance cellulaires. Un exemple typique est l'inactivation des gènes de l'apoptose. Les protéines régulant l'apoptose intègrent un grand nombre de signaux d'origine intra- ou extracellulaire, pro- ou anti-apoptotiques, pouvant conduire au déclenchement de la

mort cellulaire. L'inactivation des protéines pro-apoptotiques telles que Bax ou l'augmentation de l'expression de régulateurs anti-apoptotiques tels que Bcl-2 permet aux cellules tumorales d'échapper à l'apoptose.

Contrairement à la plupart des tissus sains, les tumeurs ont un métabolisme proche du métabolisme anaérobie, favorisant la glycolyse et utilisant peu la chaîne respiratoire mitochondriale (effet Warburg). Cette adaptation métabolique permet aux cellules de survivre dans un milieu pauvre en oxygène. De plus, ce phénomène a probablement un rôle également dans l'oncogénèse qui reste encore à préciser. Sur un plan clinique, l'effet Warburg est exploité au quotidien, puisque cette consommation accrue de glucose par les cellules tumorales est détectée par les TEP-scanners.

La vascularisation est nécessaire à la survie de la tumeur. Cela s'observe en clinique dans les tumeurs les plus volumineuses qui présentent souvent une nécrose intratumorale, là où la vascularisation est déficiente. L'expression de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ou HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*) et l'inhibition de facteurs anti-angiogéniques tels que VHL accélère la néo-angiogénèse tumorale. Cette vascularisation reste anarchique et son importance varie selon le type de tumeur.

L'invasion et la dissémination métastatiques nécessitent notamment l'altération des protéines impliquées dans les jonctions entre cellules ou avec la matrice extracellulaire telle que E-cadhérine. Dans les carcinomes, l'activation d'un ensemble de facteurs de transcription impliqués dans l'embryogenèse permet à la tumeur d'acquies ses capacités d'invasion et de dissémination, dans un phénomène appelé « transition épithélio-mésenchymateuse ». L'inflammation participe également à la progression tumorale, notamment en apportant un micro-environnement tumoral les facteurs pro-angiogéniques, de survie et de croissance qui lui sont nécessaires. Plus globalement, le rôle du micro-environnement tumoral est essentiel dans la progression tumorale. Le système immunitaire a un rôle central dans la prévention du développement des cellules tumorales, comme on peut l'observer dans l'augmentation du risque de cancers chez les patients immunodéprimés. Pire encore, certains macrophages et fibroblastes infiltrant les tumeurs auraient un rôle protumorigène. De nombreux travaux ont récemment contribué à éclaircir les mécanismes d'échappement au système immunitaire présents dans les tumeurs et ont ainsi permis de développer de nouvelles voies thérapeutiques.

■ GÉNÉTIQUE DES CANCERS

Le plus souvent, les tumeurs acquies un grand nombre de mutations et/ou d'altérations génomiques (gains, pertes, amplifications, translocations) mais seule une minorité de ces altérations participent au phénotype tumoral [3]. Les mutations participant au phénotype tumoral sont appelées mutations « conductrices » (*driver* en anglais), tandis que les autres sont appelées « passagères » (*passenger*). Plusieurs classes de gènes peuvent présenter des mutations conductrices. La première classe de gènes est celle des oncogènes. Les oncogènes codent généralement des récepteurs aux facteurs de croissance ou des protéines impliquées dans les voies de signalisation d'aval à ces récepteurs. Les mutations des oncogènes touchent généralement un seul des deux allèles et systématiquement les mêmes résidus protéiques ; elles sont alors dites « mutations de points chauds » (*hotspot*). À titre d'exemple, on citera les mutations de *BRAF*, fréquemment muté dans les mélanomes cutanés et conjonctivaux [4, 5]. La protéine B-Raf joue un rôle clé dans l'activation de la voie des MAP kinases, une voie de signalisation impliquée dans

la prolifération et la survie cellulaires (fig. 1-3). Les mutations les plus fréquentes de *BRAF* touchent la valine 600, activant ainsi la voie MAP kinases sans stimulus en amont, contrairement à une cellule saine, non mutée. D'autres oncogènes sont mutés en oncologie oculaire, tels que *NRAS*, *KIT* (mélanome conjonctival), *GNAQ*, *GNA11*, *CYSLTR2*, *PLCB4* (mélanome uvéal) et *PTCH* (carcinome basocellulaire). Un autre mécanisme d'action des oncogènes activés est le changement de fonction. À titre d'exemple, les mutations *SF3B1* et *EIF1AX* dans les mélanomes uvéaux semblent modifier en profondeur l'épissage et la traduction protéique au sein de la cellule tumorale.

La seconde classe de gènes est celle des gènes suppresseurs de tumeur, codant des protéines aux effets antitumoraux. Ces mutations touchent le plus souvent les deux allèles du gène et sont souvent inactivées par des mutations délétères pouvant toucher n'importe quelle portion du gène. On distingue généralement les gènes codant des protéines aux effets antiprolifératifs jouant sur le cycle cellulaire (appelés *gatekeepers*), tels que *RB1* dans le rétinoblastome ou *CDKN2A* dans le mélanome conjonctival, de ceux codant pour des protéines impliquées dans le maintien de l'intégrité du génome, tels que *BRCA1/BRCA2* dans les cancers du sein ou *MBD4* dans le mélanome uvéal (appelés *caretakers*).

■ SIGNALISATION INTRACELLULAIRE

La fonction de beaucoup d'oncogènes s'intègre dans des voies de signalisation cellulaire. Ces voies de signalisation sont principalement composées de récepteurs membranaires ou intracellulaires, qui, une fois activés par leurs ligands, vont entraîner une cascade de signalisation enzymatique et de messagers intracellulaires aboutissant le plus souvent à l'activation de facteurs de transcription régulant le programme d'expression génique de la cellule. À titre d'exemple, le récepteur membranaire codé par l'oncogène *KIT* (muté dans certains mélanomes conjonctivaux) est à l'origine de l'activation de plusieurs voies de signalisation aux effets oncogéniques. Dans les carcinomes basocellulaires, c'est la voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH), impliquée également dans l'embryogenèse, qui joue un rôle central dans la transformation. Dans ces tumeurs, ce n'est généralement pas le récepteur activateur (SMO) qui est muté ou la voie d'aval, mais le récepteur à SHH (PTCH), qui, lui, est impliqué dans la répression de l'activité de la voie. Dans certains cancers, il existe une forte dépendance des cellules tumorales envers une voie de signalisation particulière (SHH, MAP kinases, etc.) ; on parle alors d'addiction oncogénique. Ces addictions oncogéniques sont des cibles thérapeutiques idéales.

■ RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTITUMORALE

Le système immunitaire joue un rôle important dans la lutte antitumorale. Des régressions tumorales spontanées ont d'ailleurs été observées, souvent à l'occasion d'un processus infectieux, dans certains cancers tels que les mélanomes et les cancers du rein, témoignant d'une puissante activité antitumorale du système immunitaire. Un grand nombre d'acteurs participent à cette réponse immune, mais on considère actuellement que les fonctions effectrices les plus importantes sont assurées par les lymphocytes, notamment par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, capables de détruire directement les cellules tumorales. Il s'agit d'une réponse immunitaire adaptative, nécessitant la présence d'antigènes à la surface de cellules tumorales reconnus comme faisant partie du non-soi, et qui

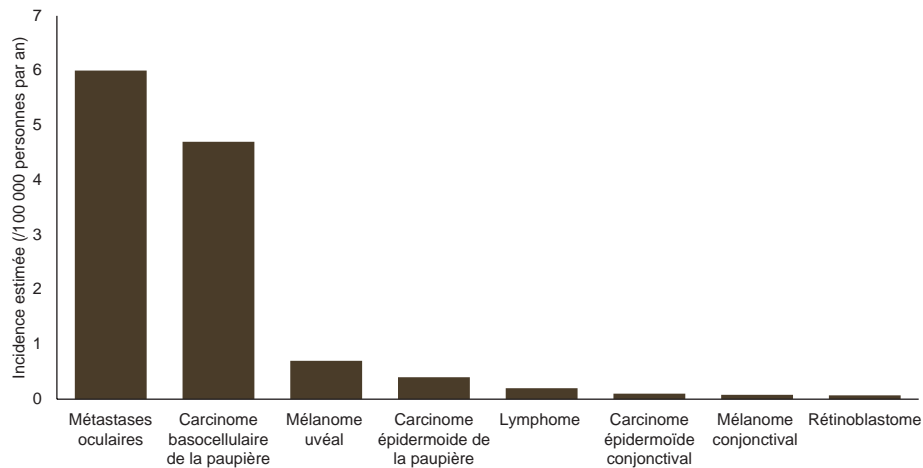


Fig. 1-1 Prévalence (en nombre de cas pour 100 000 personnes) des principaux cancers de l'œil et de la paupière.

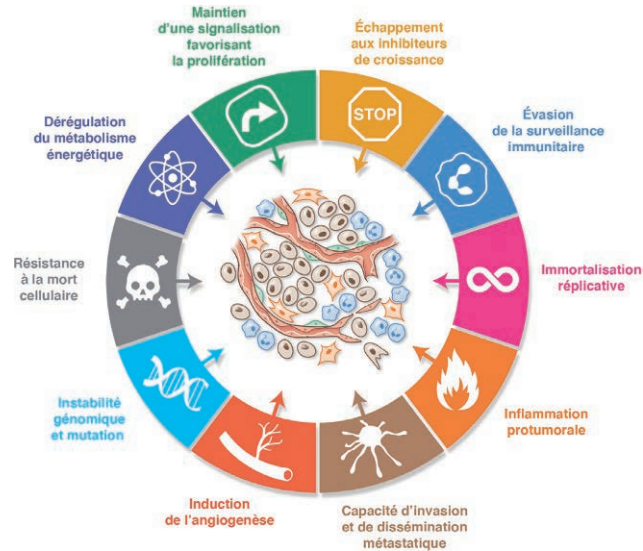


Fig. 1-2 Les « hallmarks of cancer », tels que décrits par D. Hanahan et R.A. Weinberg [2].

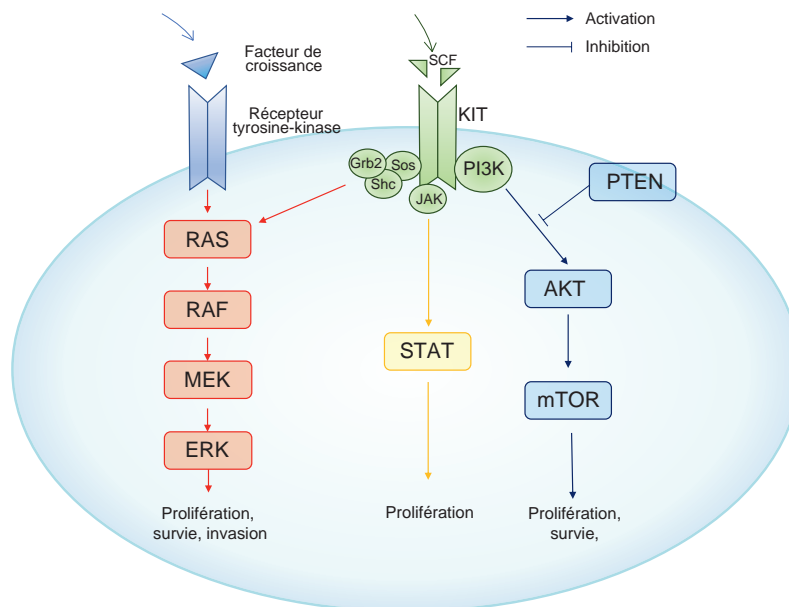


Fig. 1-3 Le récepteur tyrosine-kinase KIT et une vue simplifiée des principales voies de signalisation associées : la voie JAK/STAT, la voie PI3K et la voie RAS.

Après son activation par son ligand SCF, le récepteur KIT dimérisé recrute des adaptateurs comme Grb2, Shc ou Sos. Ceux-ci vont activer une cascade d'intermédiaires aboutissant au recrutement de facteurs de transcription. Certaines protéines comme PTEN ont un effet inhibiteur sur la voie de signalisation.

résultent généralement de séquences peptidiques codées par des gènes mutés.

Les cellules tumorales sont cependant capables d'échapper au système immunitaire par de nombreux mécanismes : sécrétion de facteurs immunosuppresseurs tels que le TGFβ (*transforming growth factor beta*), recrutement de cellules immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs, les macrophages de type M2, certains fibroblastes, ou encore expression de protéines de surface inhibant directement l'action des cellules immunitaires (*checkpoints* immuns). Ainsi, l'expression du plus connu de ces *checkpoints*, la protéine PD-L1, par les cellules tumorales participe à l'inactivation des lymphocytes T cytotoxiques en interagissant avec un de ses récepteurs, PD-1. De même, lors de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, étape indispensable à leur activation, l'interaction du récepteur lymphocytaire CTLA-4 avec ses ligands exprimés par la cellule présentatrice d'antigène empêche son activation. La découverte de ces interactions a conduit au développement d'immunothérapies antitumorales visant à prévenir cet état de tolérance immunitaire.

Facteurs de risque et prévention

La survenue d'un cancer résulte d'un processus multifactoriel, impliquant des événements biologiques aléatoires, mais aussi de nombreux facteurs de risque, expliquant près de 45 % des cancers en France. Parmi les facteurs de risques liés au mode de vie et à l'environnement (tableau 1-1), on relèvera la fumée de cigarette (20 % des cancers en France), l'alcool (8 %), les facteurs alimentaires (5,5 %), le surpoids (5,5 %), les agents infectieux (*Helicobacter pylori*, les papillomavirus comme dans les carcinomes épidermoïdes de la conjonctive, l'herpès humain 8 [HHV8] dans le sarcome de Kaposi, le virus d'Epstein-Barr [EBV] dans certains lymphomes), l'exposition aux ultraviolets, comme dans les mélanomes conjonctivaux et carcinomes cutanés (3 %). Ces facteurs de risque peuvent faire l'objet de mesures de prévention : lutte contre la consommation alcool-tabagique, protection solaire, vaccination.

Parmi les facteurs génétiques, on retrouve des mutations germinales (c'est-à-dire transmises par les gamètes des parents), généralement dans des gènes suppresseurs de tumeur. À titre d'exemple, l'inactivation du gène *RB1* est nécessaire pour développer un rétinoblastome. Celle-ci passe par l'apparition séquentielle d'une mutation inactivatrice sur chacun des deux allèles (maternel et paternel) du gène. Ce double événement est rare, sauf si une mutation germinale d'un des deux allèles de *RB1* est déjà présente, constituant alors une prédisposition au rétinoblastome puisqu'une mutation inactivatrice de l'autre allèle durant la petite enfance suffira au déclenchement de la cancérogenèse. Le même phénomène explique nombre de prédispositions, comme pour le syndrome sein-ovaire (*BRCA1* et *BRCA2*), le syndrome de Lynch (gène de réparation des mésappariements), le syndrome *BAP1* prédisposant aux mélanomes uvéaux, tumeurs cutanées mélanocytaires, mésothéliomes et carcinomes rénaux à cellules claires, ou encore la récente découverte des mutations *MBD4* prédisposant aux mélanomes uvéaux par exemple [6–8]. Il y a de plus rares exemples de mutations d'oncogènes prédisposant aux cancers. Il s'agit majoritairement de mutation mosaïque, apparaissant lors du développement de l'embryon et ne touchant qu'une partie du corps. À titre d'exemple en oncologie oculaire, on citera le nævus d'Ota, prolifération mélanocytaire oculopalpebrale liée à une mutation *GNAQ*.

Tableau 1-1 – Principaux facteurs de risque environnementaux des cancers.

Facteurs de risque	Tumeurs impliquées
Fumée de cigarette	Cancers bronchiques, des VADS, de la vessie, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'utérus et du pancréas
Alcool	Cancers des VADS, de l'œsophage, du foie, du pancréas, colorectal et du sein
Sel et nitrates	Cancer de l'estomac
Viande rouge	Cancer colorectal
Ultraviolets	Mélanomes conjonctivaux, cancers cutanés : mélanomes, basocellulaires, carcinome épidermoïde
Infection à EBV	Cancer du nasopharynx
Infection à HPV	Carcinome épidermoïde du col utérin, de l'anus, des VADS, de la conjonctive
Infection au VIH	Cancer du col utérin, lymphomes
Infection à HHV 8	Sarcome de Kaposi
Hépatite virale chronique	Carcinome hépatocellulaire
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Adénocarcinome gastrique, lymphomes du MALT gastrique
Amiante	Mésothéliome pleural, cancers bronchiques
Rayonnements ionisants	Tous types de cancer, en particulier cutanés, cancers de la thyroïde, hémopathies malignes, sarcomes

EBV : virus d'Epstein-Barr; HHV : herpèsvirus humain; HPV : *human papillomavirus* (papillomavirus humain); VADS : voies aérodigestives supérieures, MALT : *mucosa-associated lymphoid tissue*.

Principes de prise en charge

Bien que la prise en charge des cancers varie selon le type tumoral, certains principes généraux sont communs à la prise en charge de toutes les tumeurs. Ainsi, une fois le diagnostic posé, un bilan d'extension est nécessaire avant de passer à la définition de la stratégie thérapeutique et à l'exécution de ses différentes étapes.

■ PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

L'examen clinique reste la première étape de la phase diagnostique. On peut retrouver des signes cliniques en rapport directement avec les masses tumorales, primitives ou métastatiques, constituant alors le « syndrome tumoral » : masse visible ou palpable, douleur, inflammation, atteinte fonctionnelle des organes concernés, saignement ou compression de structures du voisinage. Concernant l'œil, les tumeurs superficielles seront visibles et peuvent provoquer une inflammation locale. Les tumeurs intraoculaires, quant à elles, sont peu symptomatiques, avec une baisse de l'acuité visuelle ou une amputation du champ visuel tardives si la tumeur est antérieure, et parfois des symptômes secondaires en cas de décollement rétinien ou plus rarement d'hémorragie intravitréenne.

Il est important de connaître les principales localisations métastatiques de chaque type tumoral afin de savoir où rechercher des signes de métastases selon la localisation du primitif (fig. 1-4). Le profil métastatique des tumeurs oculaires est très

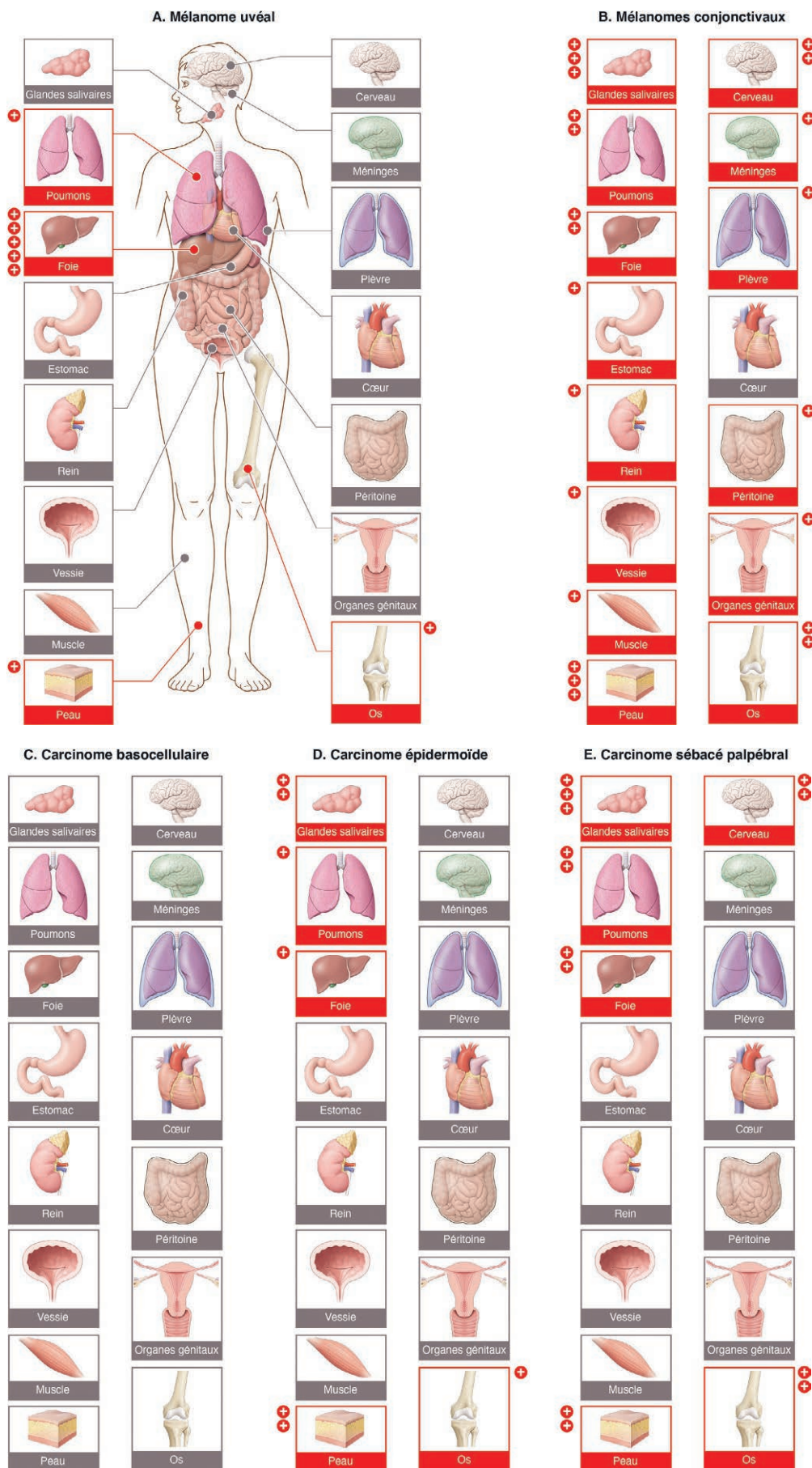


Fig. 1-4 a-e. Principales localisations métastatiques selon la localisation du primitif.

varié. Certaines tumeurs sont dites «lymphophiles»; il faudra alors systématiquement rechercher une évolution ganglionnaire sur les territoires de drainage, à savoir prétragien, parotidien, cervical (rétinoblastome, mélanome et carcinome conjonctival), tumeurs des paupières et des annexes. Certaines peuvent présenter un mode de dissémination sanguin qui peut être exclusif (mélanome uvéal) ou secondaire après une évolution ganglionnaire locale (mélanome conjonctival, rétinoblastome, carcinome épidermoïde). On notera quelques spécificités. Les carcinomes basocellulaires sont des tumeurs à risque local et présentent exceptionnellement des évolutions métastatiques à distance. Les mélanomes uvéaux présentent un hépatotropisme exceptionnel ; plus de 90 % des cas métastatiques sont révélés par des métastases hépatiques et l'immense majorité des patients décédant de l'évolution de cette maladie meurent de progression hépatique. Il n'y a pas de métastases ganglionnaires dans le mélanome de l'uvée, même dans les formes extériorisées. Quant aux mélanomes conjonctivaux, ils ont comportement métastatique similaire à celui des mélanomes cutanés. Ces tumeurs peuvent développer des métastases dans n'importe quel tissu cellulaire ou presque (poumon, foie, os, mais aussi peau, tube digestif, cerveau, méninges, vésicule biliaire, rate, etc.). Inversement, il est indispensable de connaître, pour chaque site métastatique, les principaux cancers primitifs responsables de telles métastases afin d'orienter l'examen clinique et le choix des examens complémentaires. Les principales tumeurs pourvoyeuses de métastases oculaires sont présentées dans le [tableau 1-2](#).

La réalisation d'une biopsie avec examen anatomopathologique est la plupart du temps nécessaire, mais pour certains cancers, notamment les tumeurs intraoculaires, elle est facultative voire non recommandée car l'examen clinique et les examens complémentaires sont suffisamment spécifiques.

Afin d'estimer le pronostic et de déterminer la stratégie thérapeutique à appliquer, l'extension de chaque cancer est catégorisée selon une classification bien définie. Le système de classification le plus utilisé est généralement le système TNM, permettant d'évaluer l'extension de la tumeur selon trois critères : l'extension locale ou locorégionale (T), l'extension ganglionnaire (N) et l'extension métastatique (M). Selon le niveau d'extension pour chacun de ces critères, la tumeur est classée selon quatre stades, correspondant généralement à une extension locale limitée (I), locale plus importante (II), locorégionale ou ganglionnaire (III) et à distance (IV).

Tableau 1-2 – Fréquence estimée des cancers responsables de métastases uvéales selon Shields et al. [9].

Localisation du primitif	Fréquence (n = 1111)
Sein	37 %
Poumon	27 %
Rein	4 %
Gastro-intestinal	4 %
Mélanome cutané	2 %
Tumeur carcinoïde pulmonaire	2 %
Prostate	2 %
Thyroïde	1 %
Pancréas	1 %
Autre	4 %
Inconnu	16 %

L'extension locale est déterminée par des examens tels que l'échographie oculaire, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'examen pathologique dans les cas où la tumeur est réséquée. La détermination de l'extension régionale et à distance du cancer exige la réalisation d'examens complémentaires. La connaissance des principaux sites métastatiques de chaque cancer est ici encore nécessaire afin de choisir les examens à réaliser dans le cadre du bilan d'extension à distance. À titre d'exemple, on choisira dans les mélanomes uvéaux un examen performant sur le foie pour la détection de lésions mélaniques (IRM avec séquences de diffusion) éventuellement associé à une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne. Dans les mélanomes conjonctivaux, on choisira un examen performant sur les aires ganglionnaires cervicales (IRM par exemple) associé à une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. Alternativement, on peut proposer un TEP-scanner qui peut remplacer ces deux examens. On notera que cet examen très peu sensible et donc non recommandé dans la prise en charge des mélanomes uvéaux.

■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Une fois le bilan d'extension réalisé, la stratégie thérapeutique est définie en fonction de l'objectif du traitement. On distingue schématiquement les tumeurs incurables, pour lesquelles le but des traitements est de prolonger la durée de vie tout en conservant une bonne qualité de vie, des tumeurs curables, pour lesquelles on cherche à maximiser les chances de guérison en associant les modalités thérapeutiques. Cette stratégie thérapeutique est définie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), regroupant au minimum trois médecins de spécialités différentes. Elle est proposée au patient lors de la consultation d'annonce, pendant laquelle un plan personnalisé de soin est remis au patient.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Dans le cadre d'une tumeur curable, c'est-à-dire une tumeur primitive avec une extension régionale limitée, le pivot du traitement consiste généralement en une chirurgie d'exérèse complète. Celle-ci est parfois associée à un traitement adjuvant visant à détruire les micrométastases indétectables. Ce traitement adjuvant peut consister en une radiothérapie du site opératoire ou un traitement systémique (chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie). Dans les tumeurs malignes invasives de la conjonctive, par exemple, une irradiation adjuvante doit être systématiquement réalisée après résection chirurgicale pour diminuer le risque de rechute locale. En effet, la localisation de la tumeur au niveau de la conjonctive et donc au contact de l'œil ne permet pas de réaliser de chirurgie RO. Plus rarement, dans un mélanome uvéal traité par énucléation d'emblée, une radiothérapie orbitaire adjuvante est indiquée en cas d'extension extrasclérale sur la pièce opératoire afin de diminuer le risque de rechute locale dans la cavité orbitaire.

PRINCIPES DE LA CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE

La chirurgie carcinologique doit être réalisée par un opérateur expérimenté, et doit obéir à un certain nombre de principes : résection complète, avec marges de sécurité, emportant si possible la tumeur en un seul bloc, minimisant ainsi le risque de dissémination de cellules tumorales dans le lit opératoire. La chirurgie d'exérèse complète ou RO est définie par une exérèse

de la tumeur en totalité avec des marges de tissus sains de 2 à 4 cm selon les cas. La qualité des marges est contrôlée par l'examen anatomopathologique de la pièce. Dans certains organes, comme la conjonctive, une exérèse chirurgicale peut être complète macroscopiquement mais incomplète microscopiquement sur l'analyse histologique, en raison de l'impossibilité d'avoir des marges en profondeur à la surface de l'œil. L'exérèse simple d'une tumeur invasive de la conjonctive (mélanome ou carcinome) est insuffisante et nécessite une irradiation complémentaire du lit d'exérèse.

PRINCIPES DE LA RADIOTHÉRAPIE

Autre traitement locorégional majeur, il peut s'agir d'une radiothérapie externe ou d'une curiethérapie, la source radioactive étant directement placée au contact de la zone à traiter. La dosimétrie permet de déterminer précisément et de contrôler la dose délivrée à la zone traitée, mais aussi aux organes adjacents afin de limiter la toxicité de la radiothérapie sur les tissus sains adjacents.

PRINCIPE DES TRAITEMENTS MÉDICAUX

Les traitements médicaux, ou systémiques, sont les principaux moyens thérapeutiques utilisés en situation adjuvante, néoadjuvante ou métastatique. Développées principalement depuis le milieu du XX^e siècle, les chimiothérapies furent, avec les hormonothérapies, les principaux traitements médicaux des cancers jusqu'aux années 2000, et le restent encore dans de nombreux types tumoraux. Elles détruisent les cellules tumorales en perturbant les étapes du cycle cellulaire.

Le début des années 2000 a vu l'apparition de nouveaux traitements regroupés sous le nom de « thérapies ciblées ». Il s'agit de médicaments conçus pour inhiber une cible moléculaire bien précise, le plus souvent une protéine faisant partie d'une voie de signalisation impliquée dans l'oncogenèse. Ces traitements ont généralement montré leur intérêt dans les cancers où la protéine ciblée est surexprimée et porteuse d'une mutation activatrice. Ainsi, l'avènement des inhibiteurs de B-Raf a transformé la prise en charge des mélanomes cutanés et conjonctivaux porteurs de la mutation *BRAF V600E* (environ la moitié des mélanomes cutanés, le tiers des mélanomes conjonctivaux, mais elle est absente des mélanomes uvéaux). Pour les plus rares mélanomes présentant une mutation activatrice de *KIT*, une réponse tumorale peut être obtenue avec les agents inhibant c-kit. Dans les carcinomes basocellulaires de la paupière localement avancée, le vismodegib, un inhibiteur de la voie SHH, constitue une option de traitement. La dernière classe thérapeutique à avoir considérablement modifié la prise en charge de nombreux cancers est celle des inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires. Il s'agit d'anticorps monoclonaux inhibant les interactions entre CTLA4 et CD80/CD86 (anti-CTLA-4 : ipilimumab, trémélimumab) ou les interactions entre PD-1 et PD-L1/PD-L2 (anti-PD-1 : nivolumab, pembrolizumab ; anti-PD-L1 : atézolizumab, durvalumab), responsables de la tolérance immunitaire envers le cancer.

Comme pour tout traitement anticancéreux, il existe des effets indésirables à surveiller ; il s'agit ici de manifestations auto-immunes de tous types. En oncologie oculaire, ces médicaments ont un rôle majeur en phase adjuvante des mélanomes conjonctivaux avec atteinte ganglionnaire régionale ; en phase métastatique des mélanomes conjonctivaux, des carcinomes épidermoïdes ; ou dans les carcinomes basocellulaires localement avancés résistants aux inhibiteurs de SHH.

Les essais thérapeutiques en cancérologie

Les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique sont étroits en cancérologie, permettant le développement de nombreux nouveaux traitements. On distingue les essais précoces, permettant de déterminer la dose maximale tolérée pour chaque médicament (essais de phase I ou Ia) et d'évaluer des critères préliminaires d'efficacité (phase Ib ou II), des essais thérapeutiques de phase III, randomisés et contrôlés visant à comparer un nouveau traitement au traitement de référence. Il existe d'autres types d'essais, comme les essais de stratégie testant les mêmes traitements donnés selon des séquences différentes. Les essais thérapeutiques sont souvent associés à des études biologiques dites ancillaires, permettant de répondre à des questions de recherche fondamentale ou à des problèmes cliniques, comme l'identification de biomarqueurs permettant de prédire la réponse au traitement.

Principes de la surveillance

Après le traitement d'une tumeur curable, une surveillance est toujours recommandée. Sa fréquence varie selon le type de cancer traité et les modalités de ce traitement. Son intérêt est multiple : la détection précoce d'une récurrence locale permet de proposer un nouveau traitement locorégional avec des chances de réussite d'autant plus élevées que le traitement est précoce, tout en permettant une préservation de la fonction de l'organe concerné. Ainsi, pour le mélanome conjonctival, la détection précoce d'une récurrence locale (ou d'un second primitif sur une mélanose primitive acquise) permet de proposer plus souvent un traitement conservant l'œil. La détection précoce de métastases n'a fait la preuve de son utilité que pour une minorité de cancers restant curables au stade métastatique (tumeurs très chimiosensibles telles que les tumeurs germinales). Les consultations de surveillance sont aussi une occasion d'évaluer les effets indésirables des traitements systémiques, de la chirurgie ou de la radiothérapie, ceux-ci pouvant être tardifs et prolongés.

Conclusion

Au-delà des généralités énoncées ici, le cancer est une entité très hétérogène, dont la prise en charge varie grandement selon le type histologique et le site primitif. Les avancées en recherche fondamentale, translationnelle et clinique ont par ailleurs rendu le traitement de la plupart des tumeurs beaucoup plus complexe et fait apparaître des sous-types différents au sein de types tumoraux qui étaient autrefois traités de la même façon. Ces évolutions justifient le fait que les cancers soient aujourd'hui pris en charge par des équipes entraînées, dans des centres ayant un niveau d'activité suffisamment élevé dans chacun des types tumoraux qui y sont pris en charge.

1.2. QUALITÉ ET ORGANISATION DU PARCOURS DE SOINS DANS LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DU CANCER

F. LAKI, N. CASSOUX

■ Introduction

Avec une incidence de près de 37,3 pour 10⁶ personnes, les cancers primitifs de l'œil – que ce soit les mélanomes uvéaux (5 cas/million), les mélanomes conjonctivaux (0,4 cas par million), ou les carcinomes conjonctivaux – sont des cancers rares. Sont définis cancers rares les cancers dont l'incidence est inférieure à 6 cas pour 100 000 personnes. Les cancers oculaires primitifs représentent 1 % des cancers (Office for National Statistics, Royaume-Uni).

Plusieurs particularités distinguent les cancers oculaires des autres tumeurs solides. Les tumeurs intraoculaires ne sont généralement pas biopsiées soit que l'accès à la biopsie soit difficile, soit que le risque de dissémination soit élevé (rétinoblastome). Le diagnostic repose alors sur des arguments cliniques et les examens complémentaires ophtalmologiques. Les tumeurs intraoculaires ne sont pas traitées par chirurgie première, sauf si le volume de la tumeur impose une énucléation, mais par des moyens physiques – radiothérapie pour les mélanomes de l'uvée et chimiothérapie pour les rétinoblastomes. L'autre difficulté pour les tumeurs primitives de la surface oculaire (mélanome et carcinome de la conjonctive) est l'impossibilité de réaliser une chirurgie R0.

Pour la grande majorité des tumeurs solides comme le mélanome de la peau, la qualité de la résection chirurgicale est un facteur majeur dans la survie sans métastase et la survie globale. Dans un article récent, il est montré qu'une exérèse chirurgicale d'un mélanome de la peau avec des marges de 2 cm offre une meilleure survie sans rechute et sans métastases qu'avec une marge plus réduite de 1 cm [1].

Pour les cancers de la surface oculaire, aucune résection R0 (résection complète avec des marges de tissus sains de 2 cm) n'est possible sans retirer l'œil et les paupières. La chirurgie est donc au mieux R1 (résection complète avec des marges insuffisantes) ou R2 (résection avec marges envahies). Il est donc indispensable, dans les tumeurs invasives, de compléter cette résection insuffisante par, au mieux, une radiothérapie.

L'harmonisation des pratiques, la mise en place de référentiels de prise en charge et la prise en charge dans un centre spécialisé garantissent la qualité et améliorent la survie des patients [2].

Une mesure importante a été la mise en place du «niveau minimal requis» dans l'activité chirurgicale. En effet, le lien entre le nombre de cancers pris en charge dans un établissement et le taux de survie est connu depuis plus de 40 ans, et cela concerne tout particulièrement l'équipe de chirurgie et le chirurgien lui-même. Une qualité de haut niveau dans la prise en charge des cancers diffusée à l'ensemble du territoire français a donc été et est l'objectif des différents plans Cancer, définissant les étapes requises du parcours de soins ainsi que les mesures d'évaluation de la qualité de cette prise en charge. Ces mises en place et évaluations ont été pla-

cées sous la responsabilité de deux organismes d'État : la Haute autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa).

Ces mesures s'appliquent aussi bien pour les tumeurs fréquentes soumises à un seuil minimal (cancer du sein) que pour les tumeurs rares dont les cancers oculaires.

L'organisation des soins en cancérologie – les plans Cancer

La mise en place d'une organisation des soins en cancérologie permettant une coordination dans la lutte contre le cancer et l'amélioration de la prise en charge des malades a été impulsée par le président Jacques Chirac en 2003 sous la forme d'une suite de plans Cancer lancés par les gouvernements français. Ainsi, avec le premier plan Cancer (2003-2007 [3]), puis les suivants (2009-2013, 2014-2019 [4, 5]), l'organisation des soins en cancérologie a été structurée pour prendre en compte l'ensemble des mesures prévues. En application de l'ordonnance du 4 septembre 2003, l'arrêté du 27 avril 2004 a inscrit «la prise en charge des personnes atteintes de cancer» comme thématique du schéma régional d'organisation sanitaire (SROS). Le «parcours de soins en cancérologie» correspond à l'organisation de la prise en charge des patients atteints de cancer, afin de garantir à tous une prise en charge de qualité (circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005). Les six grands thèmes de l'ensemble des mesures organisationnelles qui en ont résulté définissent les grandes lignes de ce parcours :

- l'information du patient et son accord sur l'orientation et les modalités de son parcours thérapeutique ;
- l'accès rapide au diagnostic, phase déterminante nécessitant une coordination de tous les acteurs du soin, libéraux et hospitaliers, pour réduire les délais et orienter le patient, avec son accord, dans le dispositif de soins. L'analyse des difficultés rencontrées est un indicateur important pour évaluer les organisations mises en place ;
- le dispositif d'annonce du cancer, devant prendre en compte le temps médical nécessaire et la mise à disposition de personnels soignants.
- la stratégie de traitement définie sur la base d'un avis pluridisciplinaire lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), et des référentiels validés et régulièrement actualisés au niveau national par l'INCa, en coordination avec les programmes européens ou internationaux et les sociétés savantes concernées ;
- la remise au patient d'un programme personnalisé de soins (PPS) décrivant un parcours individualisé ;
- l'accès aux soins de support.

Le parcours de soins en cancérologie

■ INFORMATION ET ACCORD DU PATIENT

L'information du patient et son accord sur l'orientation et les modalités de son parcours thérapeutique sont une attente prioritaire des patients, ce qui implique une relation de qualité avec les soignants et une véritable participation aux décisions les concernant (voir plus loin).

■ ACCÈS RAPIDE AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE

Un accès rapide au diagnostic et à la prise en charge est une phase initiale capitale; en effet, elle correspond au moment ressenti par le patient comme une bascule dans la maladie. Il est impératif de coordonner tous les acteurs de ville (les patients sont souvent adressés avec une première partie du bilan) et le centre spécialisé pour réduire les délais et orienter le patient, avec son accord.

Une première mesure au niveau de l'établissement de santé est la mise en place d'un bureau dédié à la prise de rendez-vous pour les patients atteints d'un cancer oculaire, avec un numéro de téléphone unique et des assistantes médicales formées à répondre à ces patients. L'analyse des difficultés rencontrées, voire des dysfonctionnements, dans ces premiers temps du parcours patient est un indicateur important pour évaluer la performance de l'organisation mise en place.

■ DISPOSITIF D'ANNONCE DU CANCER

Le dispositif d'annonce du cancer a été conçu pour «permettre aux patients de bénéficier de meilleures conditions d'annonce du diagnostic de leur maladie». La mise en place de ce dispositif doit prendre en compte le temps médical nécessaire à l'annonce du cancer et la mise à disposition de personnels soignants pour le patient et ses proches, afin de les soutenir et les accompagner durant cette période. Le choix a été fait de se «référer à la fois à l'annonce d'un diagnostic confirmé et à l'annonce d'une proposition thérapeutique s'appuyant sur l'avis et les conclusions d'une concertation pluridisciplinaire tout en ne méconnaissant pas l'antériorité d'autres annonces effectuées par le médecin généraliste, l'ophtalmologiste ou parfois le radiologue». Ce dispositif prévoit des temps de discussion et d'explication de la maladie et du traitement dont le but est d'apporter au patient une information adaptée, progressive et respectueuse. Il est construit en quatre temps, chacun correspondant à une étape de la prise en charge :

- un temps médical pour que le malade assimile les informations reçues. Une ou plusieurs consultations médicales sont dédiées à l'annonce du diagnostic et à la proposition de traitement;
- un temps d'accompagnement soignant effectué par un infirmier ou un manipulateur en radiothérapie qui permet au malade et à ses proches de compléter les informations médicales reçues, d'être informés sur les droits et de connaître les associations pouvant venir en aide;
- un temps de soutien pour proposer au malade un accompagnement social et l'accès aux soins de support (voir plus loin);

- un temps d'articulation avec la médecine de ville pour optimiser la bonne coordination entre l'équipe soignante de l'établissement de santé, l'ophtalmologiste traitant et le médecin traitant (voir plus loin).

■ LA RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)

La RCP matérialise une stratégie de traitement définie sur la base d'un avis pluridisciplinaire et des référentiels validés et régulièrement actualisés. Elle permet d'émettre la proposition de traitement la plus adaptée à chaque patient, se fondant sur les recommandations de bonne pratique et sur la situation personnelle du patient en pesant les bénéfices-risques. De nombreux paramètres sont pris en considération : médicaux (stade d'évolution, etc.) ou individuels (âge, état général, antécédents médicaux, contraintes socio-professionnelles, etc.). Les dossiers de tous les patients doivent bénéficier d'une présentation en RCP. Au terme de la RCP, chaque patient sera informé lors de la remise de son PPS.

L'organisation des RCP implique :

- un enregistrement par le secrétariat de la RCP de tous les dossiers des patients quel que soit le traitement initial prévu;
- une présentation du dossier de chaque patient devant une équipe pluridisciplinaire constituée d'au moins trois spécialistes différents. Dans le cas de l'oncologie oculaire, il est conseillé au minimum un ophtalmologiste, un radiothérapeute et un pathologiste pour les adultes et un oncologue pédiatre pour les enfants. Cependant, il est admis que les dossiers qui répondent à une procédure standard de prise en charge, situations ayant fait l'objet d'un référentiel de pratique clinique validé et actualisé, peuvent ne pas faire l'objet d'une discussion initiale mais doivent être enregistrés;
- l'intégration des soins de support dans l'organisation des RCP, en particulier pour les mélanomes lors de la RCP maladie métastatique;
- des fiches préremplies standardisées incluses dans le dossier communiquant, intégrées aux référentiels techniques des systèmes d'information de santé;
- une fréquence de réunions préétablie.

En conclusion de la RCP :

- si le praticien du patient propose de ne pas appliquer l'avis de la RCP, il doit le justifier et le mentionner dans le dossier (à prendre en compte au regard de l'article 64 du code de déontologie médicale);
- à la suite de la RCP, le médecin informe son patient des traitements proposés et lui remet son PPS;
- le compte-rendu de RCP est envoyé au médecin traitant du patient afin d'assurer une bonne coordination des acteurs du parcours de soins et ainsi de participer à leur continuité.

Des procédures de contrôle, internes et externes, sont mises en place pour vérifier le respect de ce processus pour chaque patient ainsi que l'adéquation des dossiers discutés en RCP. Ce taux d'adéquation et son évolution constituent un des indicateurs qualité requis.

■ LE PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SOINS (PPS)

C'est un outil opérationnel qui formalise la proposition de parcours de soins individualisé en l'organisant et le planifiant. Il est le résultat de la présentation du dossier médical du patient par le «médecin référent» au cours de la RCP. Dès le diagnostic, en lien avec le dispositif d'annonce, le médecin référent prenant en charge le patient l'informe de la présentation de son dossier en RCP, où il est discuté puis validé. Suite à cette RCP, le médecin

réfèrent est chargé de remettre et d'expliquer le PPS formalisé, lui indiquant l'enchaînement coordonné des soins sous la forme d'un document papier, donnant des indications sur les prochains rendez-vous et la nature du traitement qui va être engagé. Le PPS doit contenir au minimum la proposition thérapeutique acceptée par le patient, les noms et coordonnées du médecin et de l'équipe soignante référents, ainsi que celles des associations de patients avec lesquelles il peut prendre contact.

Le PPS comprend un volet « informations générales » et un volet « soins ».

- Le volet informations générales comprend les :
 - informations administratives sur le patient ;
 - informations générales relatives au document PPS (date de la dernière RCP, date de remise du document au patient) ;
 - informations relatives à la séquence de traitement (nom et spécialité du médecin référent, nom et coordonnées de l'établissement de santé, coordonnées de l'équipe soignante) ;
 - coordonnées du médecin traitant et des autres correspondants utiles ;
 - coordonnées de la structure de coordination ou d'interface ville-hôpital et d'une personne référente dans cette structure ;
 - coordonnées des structures de soutien et d'information.
- le volet soins contient les éléments suivants :
 - le diagnostic ;
 - le programme thérapeutique : les traitements proposés et leur ordre (chirurgie, traitements médicaux, radiothérapie), les bilans prévus, le calendrier prévisionnel et le suivi, les lieux prévisionnels, les besoins identifiés et la programmation des soins de support.

Le PPS peut et doit être réadapté tout au long du parcours de soins du patient. Tout professionnel impliqué dans l'accompagnement du patient peut, en fonction de l'évolution des traitements et des besoins en soins de support du patient, demander au médecin référent sa réadaptation.

Chaque PPS constitue l'une des conditions transversales de la qualité, rendues obligatoires dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement du cancer. Sa remise aux patients fait l'objet d'un suivi spécifique au sein des établissements autorisés.

Le PPS sera relayé, une fois la phase active des traitements terminée, par le programme personnalisé de l'après-cancer (PPAC).

Au PPS devra être associée une « fiche de détection de la fragilité sociale », afin de permettre une détection précoce de la fragilité sociale par les infirmiers coordonnateurs et une orientation précoce des patients vers le service social. Elle a été élaborée par un groupe de travail composé de professionnels du travail social et assistants sociaux ayant été soumis à la concertation de représentants des malades et de professionnels de santé.

■ LE PROGRAMME PERSONNALISÉ DE L'APRÈS-CANCER (PPAC)

Le PPAC est conduit avec et par les médecins traitants. Il prend le relais du PPS en fin de traitement pour acter l'entrée dans une nouvelle période de la prise en charge, celle de l'après-cancer (ou de l'après-traitement). Il est destiné à être remis au patient à la fin des traitements actifs, pour lui permettre d'intégrer dans sa vie quotidienne son suivi, adapté à ses besoins et révisable au fil du temps. Le PPAC est formalisé par un document contenant les éléments minimaux nécessaires à la mise en place du suivi global du patient en réponse à ses besoins, incluant :

- la surveillance médicale, avec mise en place d'une démarche de surveillance médicale alternée entre médecin traitant et spécialiste hospitalier ;
- l'accompagnement social et l'accès aux soins de support ;
- l'identification des relais de proximité nécessaires à la poursuite du suivi.

■ L'ACCÈS AUX SOINS DE SUPPORT

Tous les patients atteints de cancer oculaire en phase métastatique doivent avoir accès à des soins de support, définis en oncologie comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements oncologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ».

Les soins de support viennent en complément du traitement médico-chirurgical visant à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients tout au long de la maladie, sur le plan physique, psychologique et social. Les nécessités en soins de support des patients doivent donc être évaluées tôt dans leur parcours de santé et intégrées dès la RCP où sera décidée la coordination mobilisant différentes compétences afin de rapidement répondre aux besoins.

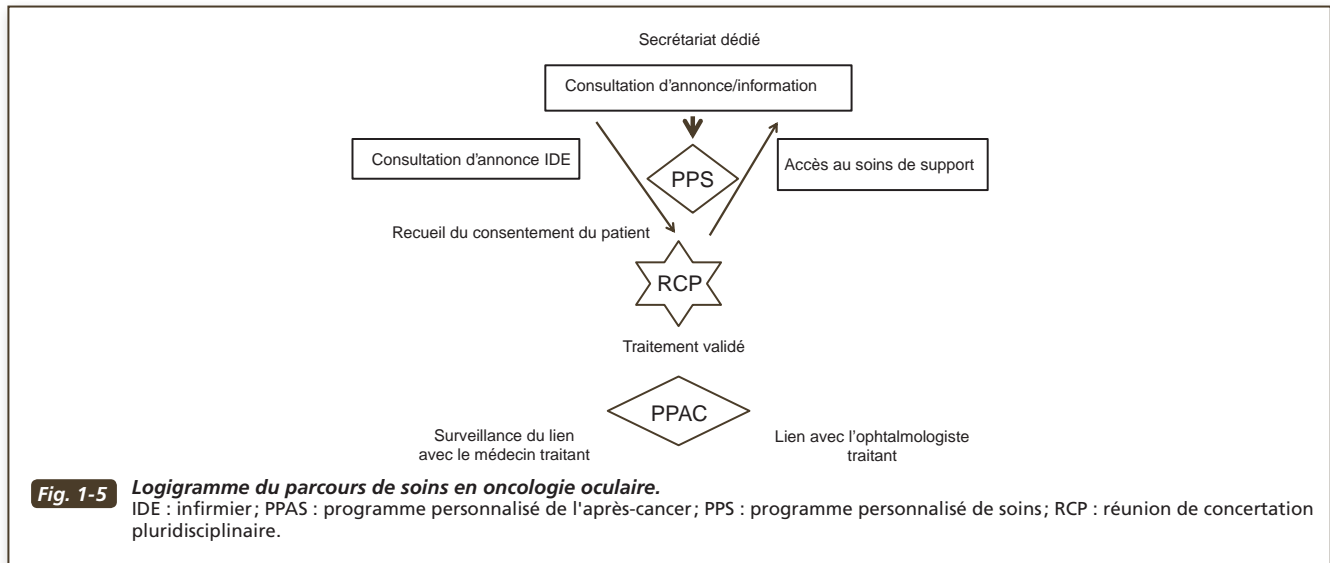
Les soins de support répondent donc à une approche globale de la personne malade prenant en compte la douleur, la fatigue, les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs, respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et handicaps. Ils ne doivent pas méconnaître les problèmes odontologiques, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle et l'accompagnement de fin de vie des patients ainsi que celui de leur entourage. Cette mise en œuvre pré suppose une réflexion conjointe entre les équipes cliniques et les différentes équipes ressources en soins de support (professionnels de lutte contre la douleur, équipes de soins palliatifs, psychologues formés à l'oncologie, professionnels formés à l'accompagnement social des patients, ceux formés dans les domaines de la nutrition et de la réadaptation fonctionnelle). Les soins palliatifs intègrent totalement la problématique des soins de support. Les malades et/ou les proches doivent avoir connaissance dès le début de leur parcours dans la maladie des ressources proposées dans le cadre des soins de support. Ils pourront ainsi y faire appel tout au long de leur parcours, pendant les traitements mais également à distance de ceux-ci.

La connaissance de l'activité développée au titre des soins de support, l'évaluation du service rendu aux patients et l'évaluation par le patient doivent faire l'objet de procédures d'audit, par exemple au niveau des réseaux.

La [figure 1-5](#) présente un logigramme du parcours de soins en oncologie oculaire.

L'organisation de la chirurgie cancérologique oculaire

Le chirurgien ophtalmologiste est le professionnel qui intervient en première intention dans la majorité des cas, jouant un rôle déterminant pour la guérison des patients. Il est le plus souvent l'entrée du patient dans le dispositif de prise en charge des soins. Cette prise en charge initiale conditionne donc directement le pronostic et la survie des patients [6]. Les conséquences d'un



plateau technique insuffisant ou d'une prise en charge individuelle inadéquate peuvent être graves pour l'avenir du patient.

L'expérience de l'ophtalmologiste dépend, en grande partie, de son volume d'activité et de son niveau de formation. C'est la raison pour laquelle le rétinoblastome n'est pris en charge en France que dans un seul centre. Pour les tumeurs oculaires de l'adulte, un réseau de soins a été mis en place (réseau MELACHONAT). La chirurgie des cancers oculaires exige une pluridisciplinarité : lors de la prise en charge initiale avec les oncologues radiothérapeutes, les pathologistes, les physiciens médicaux, les oncologues pédiatres, les radiologues et les oncologues médicaux lors de la phase métastatique.

L'organisation territoriale et le parcours de soins

L'organisation de la cancérologie au sein des territoires de santé est centrée sur la prise en charge du patient au sein d'établissements de santé et sur la continuité des soins entre la ville et l'hôpital au sein des réseaux de santé. Ce parcours de soins s'inscrit dans une organisation locale, régionale et nationale garante de sa mise en place et du respect des critères assurant la qualité de la prise en charge. C'est la fonction du réseau MELACHONAT.

L'organisation de la relation ville-hôpital associe étroitement le médecin traitant et l'ophtalmologiste traitant; elle est garante de la continuité des soins par une prise en charge de qualité sur le plan médical et médico-social.

L'ophtalmologiste traitant est généralement le spécialiste référent du patient dans le centre spécialisé. Il organise l'accès du patient au centre de référence. À la suite du traitement, l'ophtalmologiste traitant prend en charge la surveillance du patient et des complications des traitements. Le médecin traitant assure la surveillance du risque métastatique et la coordination des soins ville-hôpital en cas d'apparition de métastases.

Les établissements et structures de soins à domicile participent activement à la prise en charge de proximité en appliquant ou assurant le suivi des traitements prévus dans le PPS. Ils le font, avec l'accord du malade, et en coordination avec l'équipe de l'établissement de santé qui le traite.

Mesures d'évaluation de la qualité du parcours de soins

■ DÉLAIS DANS LES PREMIÈRES ÉTAPES DU PARCOURS DE SOINS

Les délais dans les premières étapes du parcours de soins ont été parmi les premiers critères de qualité reconnus :

- temps médian de première consultation avec un ophtalmologiste spécialiste en oncologie oculaire;
- proportion de patientes ayant leur intervention dans les 3 semaines après le premier rendez-vous.

■ LES SIX MESURES TRANSVERSALES DE QUALITÉ

Ces mesures ont été identifiées comme impératives. Leur respect est obligatoire et doit donc être soumis à une évaluation régulière. Ce sont :

- la mise en place du dispositif d'annonce;
- la mise en place de la RCP;
- la remise à la personne malade d'un PPS;
- le suivi des référentiels de bonne pratique clinique;
- l'accès pour la personne malade à des soins de support;
- l'accès pour la personne malade aux traitements innovants et aux essais cliniques.

Conclusion

La cancérologie traverse une révolution profonde, provoquée par l'arrivée de la médecine personnalisée [7]. Parmi les tendances les plus structurantes pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer à horizon 2020, certaines concernent la chirurgie du cancer en ophtalmologie (centres maladies rares, réseau de soins).

1.3. ANNONCE DIAGNOSTIQUE ET IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE DES ADULTES ET ENFANTS ATTEINTS DE CANCERS DE L'ŒIL

L. ROBIEUX, A. BRÉDART, E. SEIGNEUR, J. TERRASSON, S. DOLBEAULT

■ Introduction

Le parcours des personnes atteintes de tumeurs oculaires présente un certain nombre de spécificités : parcours marqué par la rareté de ces pathologies au sein des populations adulte et pédiatrique, par la survenue de symptômes pouvant longtemps laisser penser à des troubles oculaires bénins, ou bien qui surviennent tardivement alors que la maladie est déjà en phase métastatique ; enfin, il existe la notion que, dans un certain nombre de cas, il s'agit de maladies au pronostic d'emblée sombre.

Les traitements proposés comportent des effets secondaires et des séquelles qu'il importe de considérer pour mettre en place des interventions en soins de support susceptibles de répondre aux besoins du patient, en particulier en termes d'information et de soutien.

Abordant d'abord la population adulte puis la population pédiatrique, l'objectif de ce chapitre est double : d'une part évoquer les modalités de l'annonce diagnostique, d'autre part évoquer le retentissement du diagnostic et des traitements des tumeurs oculaires sur la qualité de vie des patients, adultes puis enfants.

■ Les enjeux de la communication médecin-patient face au cancer

La communication entre le médecin et son patient (et/ou ses proches) comporte différents objectifs, en particulier : recueillir et fournir des informations, décider des modalités de la prise en charge médicale, favoriser l'observance thérapeutique, établir une relation de confiance, enfin prodiguer un soutien émotionnel [1] (encadré 1-1).

Plusieurs études ont montré l'impact favorable d'une bonne communication médecin-patient sur la santé physique, mais aussi psychologique des patients [2]. Ainsi, une communication de qualité donne une opportunité d'améliorer des indices de santé tels que la survie, la guérison, le contrôle et le soulagement des symptômes douloureux en améliorant la connaissance des besoins et du vécu de chaque patient par le médecin. La communication médecin-patient améliore également la com-

préhension, la satisfaction, la confiance envers le médecin, l'implication et la motivation des patients ; elle limite aussi leur niveau de détresse et d'incertitude.

L'annonce du diagnostic de cancer constitue un moment fondamental de l'entrée dans la trajectoire de soins, souvent associé à une phase de sidération émotionnelle décrite par nombre de patients comme une onde de choc, un tsunami.

Différents éléments sont susceptibles d'aider le médecin à faire l'annonce et en parallèle d'aider le patient à intégrer la nouvelle.

■ L'annonce d'un diagnostic de cancer oculaire

Annoncer un cancer à une personne représente l'une des tâches les plus stressantes et difficiles confiées aux médecins [3]. Dans un tel contexte, il arrive que certains professionnels aient tendance à éviter de parler d'informations pénibles (par exemple d'un mauvais pronostic), ou bien à transmettre un optimisme excessif au patient. C'est pourquoi un certain nombre de recommandations ont été publiées pour aider les médecins à annoncer, mais aussi leur permettre d'avoir plus confiance en eux, de mieux déterminer les valeurs et souhaits du patient, et de mieux accompagner la possible détresse de ce dernier [4]. Parmi ces

Encadré 1-1

Principaux objectifs d'une consultation d'annonce de cancer

- Évaluer le niveau d'information initial du patient, ses connaissances, ses besoins et attentes
- Fournir/délivrer des informations intelligibles en fonction des besoins et désirs du patient
- Soutenir le patient pour réduire l'impact émotionnel et l'isolement perçu
- Développer une stratégie thérapeutique pour donner un objectif et une stratégie face au problème médical ; présenter les étapes de soins à venir si possible avec la contribution et la coopération du patient

recommandations, le modèle *SPIKES* (EPICES en français) propose une stratégie reconnue d'annonce [5]. Le processus décrit est bien sûr à adapter aux besoins et aux rythmes de chaque patient.

■ UN MODÈLE D'ANNONCE DE DIAGNOSTIC : EPICES

Le modèle EPICES propose un cheminement selon six étapes successives.

PRÉPARER L'ENTRETIEN

L'environnement de la consultation (cadre, contexte) peut faciliter l'annonce voire la compréhension des patients [6–8]. C'est pourquoi il est si important de privilégier un face à face dans un endroit calme et intime (par exemple le cabinet ou la salle de consultation), d'impliquer d'autres personnes importantes pour le patient (par exemple membre de la famille), de s'asseoir, de tenter d'établir un contact avec le patient (par exemple regarder le patient), et de limiter les interruptions et contraintes de temps (par exemple couper le téléphone). Ces éléments démontrent au patient l'attention qui lui est portée et lui permettent d'être le plus détendu et le plus en confiance possible. Au-delà de cette anticipation pratique, le médecin peut se préparer à l'annonce, prendre un temps pour relire le dossier médical, visualiser le déroulé de la consultation et anticiper les réactions émotionnelles et/ou les questions difficiles du patient.

ÉVALUER LA PERCEPTION DU PATIENT

Avant de discuter des résultats médicaux, le médecin explore la manière dont le patient perçoit sa situation médicale (nature et gravité). Pour cela, il peut utiliser des questions ouvertes telles que : «Qu'avez-vous compris jusqu'à présent de votre situation ?». Selon les informations données, le médecin peut alors adapter son discours, rebondir, expliquer voire corriger les informations erronées. Cette étape permet également d'identifier certaines difficultés auxquelles peut être confronté le patient et des besoins de prise en charge spécifique (par exemple difficultés sociales, financières).

OBTENIR L'INVITATION DU PATIENT

Si la plupart des patients déclarent souhaiter des informations complètes sur leur diagnostic et sur le pronostic de la maladie annoncée, d'autres ne le souhaitent pas. Afin d'identifier l'attente du patient, le médecin peut lui demander : «Qu'aimeriez-vous savoir à propos de ce qui vous arrive/ce test ? Souhaitez-vous avoir tous les détails sur votre situation/maladie, ou préférez-vous que je vous en donne une image plus globale pour l'instant ?». Si les patients ne veulent pas connaître tous les détails, il est alors possible de leur donner une partie des informations, de proposer de répondre à leurs questions ou encore d'en reparler au cours d'un autre entretien.

DÉLIVRER DES INFORMATIONS AU PATIENT

Il s'agit de l'annonce en soi, moment où l'on partage avec le patient les informations qu'il souhaite recevoir sur sa situation. Débuter en prévenant le patient qu'il s'agit d'une mauvaise nouvelle permet d'atténuer le choc, mais surtout permet au patient de se préparer et de lui faciliter sa compréhension (par exemple : «J'ai une mauvaise nouvelle à vous annoncer» ou «J'ai la tâche difficile de devoir vous annoncer que...»). Pour rendre le discours médical accessible et compréhensible au

patient, il est toujours utile de reprendre le vocabulaire du patient (par exemple «la boule», «le point que vous voyez tout le temps»), d'employer des mots simples, sans jargon médical, sans euphémismes, mais en nommant la maladie par son nom (par exemple tumeur, cancer). Ces éléments de langage sont très importants car une annonce trop technique ou trop générale est susceptible de laisser le patient isolé et anxieux, voire en colère. Il s'agit également de remettre les informations par étapes et de vérifier régulièrement que le patient a bien compris, pour éviter la submersion par un trop-plein d'informations. Ces annonces entraînent souvent un choc psychique pour les patients, qui peut temporairement limiter leur capacité à mémoriser les informations, d'où la nécessité, fréquente, de reprendre avec eux certains éléments d'information lors d'un deuxième entretien. Lorsque le pronostic de la pathologie est défavorable, il est important de montrer au patient que l'équipe médicale est engagée auprès du patient quelle que soit l'évolution de la maladie, notamment pour contrôler les différents symptômes susceptibles de survenir, qu'ils soient d'ordre physique, fonctionnel ou psychologique.

RÉPONDRE AUX ÉMOTIONS DU PATIENT

Cette étape représente certainement l'un des défis les plus difficiles à relever lors d'une annonce d'une mauvaise nouvelle. Face au choc, à la détresse, les émotions des patients sont multiples : silence, colère, pleurs, déni, etc. Pour pouvoir offrir son soutien au patient, le médecin doit d'abord identifier l'émotion qui traverse le patient, la nommer et valider ce vécu (par exemple : «Vous semblez très en colère face à cette nouvelle, et cela est tout à fait compréhensible»). Il est aussi possible de demander au patient ce qu'il ressent pour ne pas interpréter les signes émotionnels de manière erronée. Enfin, le médecin doit être très attentif à ne pas entrer dans un système de réassurance inappropriée (par exemple : «Vous avez de multiples métastases cérébrales, mais rassurez-vous, on peut irradier et tout ira bien»), car ce processus de «fausse réassurance» risque d'aggraver le niveau d'anxiété chez le patient.

RÉSUMER LA CONSULTATION ET PRÉSENTER LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Cette dernière étape est particulièrement importante puisqu'elle limite l'anxiété et l'incertitude des patients. Avant de présenter la ou les stratégies thérapeutiques, il faut vérifier que le patient est prêt à l'entendre (émotion plus apaisée, écoute, etc.) ; si ce n'est pas le cas, il faudra temporiser et reporter cette annonce à une consultation ultérieure. Aider le patient à comprendre les enjeux médicaux à l'œuvre doit lui permettre de mieux appréhender, d'intégrer et ainsi d'adhérer à la proposition de soins, surtout s'il peut y participer activement.

■ LA PERSONNALISATION D'UNE ANNONCE

L'annonce consiste en un délicat jeu d'équilibre qui nécessite de s'adapter continuellement selon la relation individuelle établie avec chaque patient, l'institution de soins et le milieu culturel [9]. De plus, les patients ont des préoccupations et des besoins respectifs très divers. Ainsi, chaque annonce doit pouvoir rendre compte de ces différences et demande au médecin de s'adapter au plus juste à la configuration du moment [10]. En effet, le bon déroulement d'une prise en charge dépend souvent beaucoup de la qualité de l'alliance thérapeutique qui s'établit entre le

patient et le médecin, et en particulier des éléments relationnels qui se jouent lors de la (des) première(s) rencontre(s).

■ L'ANNONCE DU RISQUE MÉTASTATIQUE : GESTION DE L'INCERTITUDE

Le mélanome uvéal comporte un important risque d'évolution métastatique, le plus souvent hépatique. Pour cette raison, un test génomique est réalisé pour établir un profil de risque (bas, intermédiaire ou haut). Le rythme du suivi post-thérapeutique par échographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique est adapté au profil génomique de la tumeur primitive. Ainsi, en cas de haut risque d'évolution métastatique, une surveillance intensive par IRM hépatique semestrielle est adoptée. Face à ce risque et à cette épée de Damoclès, l'objectif du médecin consiste à appréhender quel niveau, quel degré et quelle temporalité d'information sont susceptibles d'aider le patient à s'ajuster le mieux possible à cette situation de risque particulièrement anxiogène, marquée par la présence d'une forte incertitude quant aux perspectives d'avenir [11]. Il est alors nécessaire d'informer le patient de ce risque en discutant des conditions de surveillance mises en place, des avantages et inconvénients de chaque modalité [12]. Autant que possible, il importe de faire participer le patient à la décision de ce qui correspond le mieux à son attitude face au risque.

Rappelons aussi que les besoins des patients évoluent avec le temps et qu'il est nécessaire de s'adapter aux changements émanant de la position du patient si l'on veut maintenir des soins personnalisés. Cela nécessite non seulement une réactivité aux besoins de chaque patient, mais aussi la sensibilité et l'empathie nécessaires à la reconnaissance de ces besoins. Enfin, une aide psychologique peut être nécessaire et proposée pour faciliter la gestion de l'incertitude [13].

Qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de tumeur oculaire

Du fait de ses caractéristiques cliniques exemplaires et parce que les études publiées portent principalement sur cette pathologie, nous ciblerons ici les travaux portant sur le mélanome uvéal.

Le terme de qualité de vie (QdV) liée à la santé se réfère à la perception qu'a le patient de son état face à la maladie et au traitement. Il s'agit d'une notion subjective et multidimensionnelle. Un certain nombre d'outils d'auto-évaluation existent pour la mesurer. Il existe un questionnaire spécifique pour le cancer oculaire (EORTC QLQ-OPT30, ou *Quality of Life Questionnaire – Ophthalmic Cancer*¹ [14, 15]), et d'autres évaluant certaines dimensions de la QdV : fonctionnelles, telles que le retentissement visuel (NEI-VFQ [16]), ou bien psychologiques, telles que l'anxiété (STAI-B [17]), la dépression (SDS [18]) ou la détresse (HADS [19]).

Évaluée depuis une vingtaine d'années [20, 21], la QdV des patients atteints de mélanome uvéal est reconnue comme

un critère important dans la prise de décision thérapeutique. Globalement, les patients atteints de mélanome uvéal présentent une QdV altérée par rapport à des populations appariées [22, 23].

■ LA QUALITÉ DE VIE SELON LES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES/ ANTI-TUMORAUX

La comparaison des deux traitements principaux – traitement chirurgical radical (énucléation) et traitement conservateur (radiothérapie) – ne met en évidence aucune différence significative sur le score global de QdV [24, 25], mais plutôt sur les scores fonctionnels et visuels. En effet, les patients énucléés rencontrent des difficultés fonctionnelles plus importantes à 6 mois des traitements, qui diminuent ensuite au cours du temps, tandis que les patients traités par radiothérapie sont, eux, confrontés à de plus grandes difficultés en termes de vision, centrale et périphérique, ainsi qu'à la lecture, au cours des 24 mois de suivi. Par ailleurs, l'évaluation de la QdV faisant suite au traitement spécifique par radiothérapie associée à une radiochirurgie stéréotaxique (Gamma Knife®) souligne une diminution du fonctionnement physique et de la capacité à accomplir les tâches physiques, mais un meilleur état psychologique [26]. Enfin, une étude récente s'intéressant au traitement par protonthérapie pour un mélanome de la choroïde rapporte une baisse d'acuité visuelle et un niveau de dépression plus importants chez ces patients par rapport à un groupe contrôle [27].

■ LA QUALITÉ DE VIE AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE

En cours de suivi, d'importants aspects de la QdV semblent altérés dans le registre psychosocial, tels que l'image du corps, l'émergence de préoccupations quant au futur et l'ajustement psychologique et social à la situation, en particulier en cas de persistance de symptômes visuels [28]. Si les niveaux de QdV apparaissent bons et stables, à l'exception du fonctionnement social qui reste altéré, c'est surtout la peur de la récurrence qui s'avère importante et se maintient au cours du temps [29].

Les effets secondaires des traitements apparaissent prédicteurs de détresse émotionnelle. Ainsi, les problèmes d'irritation oculaire, de céphalées et de troubles fonctionnels constituent des facteurs de risque d'anxiété et de dépression à long terme. De plus, les patients ayant une peur de la récurrence significative, présente conjointement avec des symptômes physiques et fonctionnels, présentent une plus grande anxiété. La dépression, en revanche, ne résulterait pas de cette peur spécifique [30].

Une large étude prospective portant sur 1596 patients menée sur 20 ans met en évidence une différence à long terme sur les scores globaux de QdV des patients en fonction des traitements reçus. Ainsi, une moindre QdV est observée suite à l'énucléation par rapport à la radiothérapie. Cependant, cette différence peut moins être attribuée au traitement qu'aux facteurs prédisposant au choix du traitement, à savoir la sévérité de la maladie [31].

Comme évoqué plus haut, l'enjeu principal pour les patients atteints de mélanome de l'uvée est en effet lié au risque d'évolution métastatique hépatique et au mauvais pronostic qui y est alors associé à court ou moyen terme, le plus souvent en l'absence de symptômes. Quelques études se sont penchées sur la question des besoins d'information et de soutien des patients confrontés à cette situation particulièrement difficile.

¹. Développé par l'Organisation européenne de recherche et traitement du cancer (EORTC).

L'une d'elles montre que les patients souhaitent être informés du résultat du test génomique indiquant leur niveau de risque de récurrence – bas, intermédiaire ou élevé –, et ce malgré sa signification pronostique [32]. Une étude longitudinale menée sur 12 mois a mis en évidence un lien entre dépression et regret d'avoir effectué cette analyse génomique de pronostication [33]. Ce regret peut surtout se révéler chez les patients dont le risque reste indéterminé après l'analyse génomique et donc ne permet pas d'orienter la prise en charge médicale.

L'incertitude à laquelle sont confrontés ces patients face au risque de récurrence et ses conséquences dramatiques est difficile à vivre; et le test pronostique ne permet pas de s'y confronter plus facilement [11].

Une étude récente menée aux États-Unis a mis en évidence une insuffisance de réponse aux besoins en information et de soutien psychologique chez les personnes traitées pour un mélanome uvéal [34]. Cette étude souligne également des besoins d'aide pratique (comme pour les déplacements jusqu'au centre de soins). Toujours aux États-Unis, une enquête portant sur l'expérience des soins chez ces patients rapporte différentes plaintes sur la manière dont leur sont communiquées les «mauvaises nouvelles», avec des témoignages comme : «l'ophtalmologiste aurait pu passer plus que 5 minutes seulement avec moi après m'avoir annoncé mon diagnostic de cancer²»; «je n'ai pas de doute sur l'expertise de mon ophtalmologiste mais j'aurais souhaité qu'il/elle me fournisse plus d'informations». Comme décrit plus haut, la prise en charge médicale repose sur une communication médecin-patient de qualité et de nombreuses études disponibles aujourd'hui peuvent en fournir des recommandations [35].

Cette enquête montre également une insatisfaction face au manque d'offre de soutien psychologique [36]. À cet égard, des expériences de services de psycho-oncologie [29] ou de psychologie clinique de la santé [37] ont montré leur intérêt pour le repérage des difficultés, dont la détresse psychologique, et la mise en place de réponses adaptées en fonction du contexte médical et psychosocial du patient.

Particularités en pédiatrie : enjeux thérapeutiques et spécificités psychologiques du diagnostic et du traitement du rétinoblastome

Le rétinoblastome est la tumeur oculaire la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. C'est une tumeur cancéreuse développée aux dépens des cellules de la rétine. Le rétinoblastome est une tumeur particulière à plusieurs titres. Tout d'abord c'est, comme la plupart des cancers pédiatriques, une pathologie rare, qui touche chaque année en France un enfant sur 15 000 à 20 000 naissances. Elle concerne particulièrement les bébés et

les très jeunes enfants, généralement avant l'âge de 2 ans. Enfin, c'est une tumeur qui touche l'œil, organe dont on connaît la valeur symbolique, et qui peut entraîner une altération plus ou moins importante et parfois définitive de la vision selon sa localisation, son caractère uni- ou bilatéral et enfin selon le type de traitement utilisé (traitements dits conservateurs et/ou énucléation). L'objectif du traitement est bien sûr de guérir l'enfant atteint, mais aussi en préservant, autant que faire se peut, l'œil d'une part et la vision d'autre part.

C'est généralement en un temps très court que les parents reçoivent toutes les informations relatives au diagnostic et au traitement du rétinoblastome. La brutalité du diagnostic et la rapidité avec laquelle s'enchaînent ensuite annonce diagnostique, décisions thérapeutiques et gestes médicaux et chirurgicaux, dont l'énucléation lorsque celle-ci est indiquée, participent à l'aspect excessivement traumatique de ces situations. Il faut également prendre en compte, du fait du très jeune âge de l'enfant, la proximité d'avec la naissance qui rend ce diagnostic particulièrement violent car il vient atteindre également de jeunes parents parfois en pleine construction de leur parentalité, tout particulièrement lorsque l'enfant est nouveau-né et/ou lorsqu'il s'agit du premier enfant du couple. La blessure narcissique profonde ressentie alors par les parents rend compte de la particularité de cette tumeur qui les plonge dans le plus grand désarroi [38].

Les études consacrées spécifiquement au rétinoblastome montrent que la détresse des parents est majeure dès lors que l'on suspecte cette pathologie grave. L'arrivée dans le service spécialisé est jugée plutôt rassurante, mais les discussions au sujet des décisions thérapeutiques ont tendance à réactiver l'anxiété des parents [39, 40].

Par ailleurs, cette tumeur cancéreuse touche l'œil, organe dont on connaît la valeur symbolique – l'œil comme «reflet ou miroir de l'âme» – et le prix qu'on y associe, comme en témoigne l'expression «y tenir comme à la prune de ses yeux»! L'œil n'est donc pas qu'un organe; il est dépositaire du regard, siège des émotions, essentiel à la communication avec l'autre et encore support de la pulsion scopique (voir et être vu) et du plaisir qui y est naturellement associé. Enfin, c'est au travers des regards que s'échangent mère et enfant et de l'investissement réciproque que ceux-ci permettent et soutiennent que se constitue la découverte progressive que l'enfant fait de lui-même, prélude à la constitution de sa propre identité [41].

D'assez nombreuses recherches ont été menées concernant le devenir des enfants traités pour un rétinoblastome. Elles s'intéressent tout autant à leur devenir en termes d'état de santé et d'éventuelles pathologies chroniques que de développement visuel et cognitif et enfin que de conséquences psychologiques émotionnelles et affectives.

Sur le plan médical, le suivi à long terme de personnes traitées pour un rétinoblastome durant l'enfance met en évidence un risque accru de problèmes de santé chroniques [42]. Après exclusion des problèmes concernant la vision et ceux liés à la survenue possible de seconds cancers, le risque majoré ne concerne plus que les patients ayant eu un rétinoblastome bilatéral. Quoi qu'il en soit, les complications potentielles justifient un suivi médical à long terme [43] et une évaluation régulière du développement visuel et psychomoteur [44].

Concernant le développement cognitif et visuel, les résultats des différentes études ne sont pas homogènes. Alors que l'on évoquait généralement jusque-là une absence de retentissement sur le développement mental et moteur de l'enfant, il semblerait qu'un déclin des capacités cognitives puisse néanmoins être observé au fil des années sans qu'on en connaisse exactement la raison [45]. L'immaturation cérébrale des enfants traités durant les premiers mois de vie pourrait participer à ces effets cognitifs

². Traduction de l'anglais par les auteurs du chapitre.

tardifs, notamment en cas d'irradiation [46]. Plusieurs études évoquent également les effets du stress parental sur le développement de l'enfant, et réciproquement, notamment lorsque ce dernier présente un handicap visuel et/ou un retard du développement qui affecte les interactions précoces [47–49]. D'autres études longitudinales doivent être menées afin de mieux comprendre l'influence précise de chaque facteur dans la genèse de ces troubles éventuels. Les auteurs recommandent de manière systématique un suivi neurocognitif prolongé pour l'enfant traité et la mise en place d'un soutien adapté pour les parents préoccupés par ces questions relatives au développement de leur enfant.

Si l'on s'intéresse au devenir émotionnel et psychologique des personnes traitées pour un rétinoblastome durant l'enfance, on ne retrouve pas une plus grande fréquence de troubles psychopathologiques [50]. La QdV de ces personnes semble comparable à la population générale, à condition que l'acuité visuelle soit conservée. Le handicap visuel, au travers notamment de ses répercussions sur le parcours scolaire, et la crainte de la survenue d'un cancer secondaire chez les personnes à risque du fait de la présence d'une prédisposition génétique sont en effet des facteurs d'anxiété et d'altération de l'estime de soi [51–55]. Enfin, il semble que l'impact traumatique de l'énucléation soit plus difficilement verbalisable par les enfants énucléés avant l'âge de 2 ans qui n'ont donc pas la mémoire de l'énucléation; ils auraient davantage de difficultés pour l'évoquer et y donner du sens [56]. Les parents des enfants énucléés ont, eux, tendance à évoquer plus fréquemment leur perception d'une mauvaise estime de soi chez leur enfant [57].

Enfin, quelques travaux s'intéressent aux questions génétiques spécifiques soulevées par cette pathologie. Sont mises en avant tout d'abord l'extrême complexité de l'information génétique délivrée aux parents, une information qui apparaît difficilement comprise et intégrée, ainsi que la présence de représentations fantasmatiques et d'une vive culpabilité qui orientent beaucoup les attentes de ces parents vis-à-vis de cette consultation d'oncogénétique [58]. S'agissant des personnes traitées pour un rétinoblastome durant l'enfance, l'information génétique doit leur être délivrée durant l'adolescence ou le début de la vie adulte, et ce quel que soit le niveau de risque de transmission à la descendance, car il est montré que c'est le risque perçu, plus que le risque objectif, qui conditionne les comportements vis-à-vis de la reproduction [59].

Conclusion

Les pathologies tumorales touchant l'œil comportent de nombreuses spécificités, tant chez l'adulte que chez l'enfant, auxquelles le médecin va devoir s'adapter au fil du temps en fonction du moment du parcours de soins de chaque patient.

La qualité de la communication entre le médecin et son patient représente un élément essentiel de la prise en charge, caractérisant la nature de l'alliance thérapeutique qui va s'établir entre les acteurs de la relation. C'est cette relation qui permettra au patient et/ou à ses proches de se sentir accompagné(s), et ainsi de se sentir plus à même de se confronter à la violence inéluctable d'un diagnostic de tumeur oculaire, de ses conséquences physiques, fonctionnelles et esthétiques; et a fortiori de ses conséquences vitales dans les cas d'évolution métastatique de la maladie cancéreuse.

C'est pourquoi l'investissement du médecin dans cette relation thérapeutique apparaît comme un élément primordial et potentiellement comme un atout majeur, susceptible d'aider le patient quelle que soit sa situation médicale.

BIBLIOGRAPHIE

1.1. Principes de l'oncologie oculaire

- [1] Données globale d'épidémiologie des cancers. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
- [2] Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer : next generation. *Cell* 2011 ;144(5):646–74.
- [3] Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000;408:307–10.
- [4] Bakhoum MF, Esmali B. Molecular characteristics of uveal melanoma : insights from the Cancer Genome Atlas (TCGA) Project. *Cancers (Basel)* 2019 ;11(8):1061.
- [5] Gardrat S, Houy A, Brooks K, et al. Definition of biologically distinct groups of conjunctival melanomas according to etiological factors and implications for precision medicine. *Cancers (Basel)* 2021 ;13(15):3836.
- [6] Derrien AC, Rodrigues M, Eeckhoutte A, et al. Germline MBD4 mutations and predisposition to uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2021 ;113(1):80–7.
- [7] Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun* 2018 ;9(1):1866.
- [8] Winsor CP. The Gombertz curve as a growth curve. *Proc Natl Acad Sci USA* 1932 ;18(1):1–8.
- [9] Shields CL, Welch RJ, Malik K, et al. Uveal metastasis : clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018 ;25(2):81–90.

1.2. Qualité et organisation du parcours de soins dans la prise en charge chirurgicale du cancer

- [1] Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. UK Melanoma Study Group; British Association of Plastic; Reconstructive and Aesthetic Surgeons, and the Scottish Cancer Therapy Network. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016 ;17(2):184–92.
- [2] Frezza AM, Trama A, Blay JY, Casali PG. Networking in rare cancers : What was done, what's next. *Eur J Surg Oncol* 2019 ;45(1):16–8.
- [3] Plan cancer, <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007> ; 2003-2007.
- [4] Plan cancer, <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019> ; 2014-2019.
- [5] Veyrat C. 3C Savoie Les plans cancer, https://3c.onco-aura.fr/haute-savoie-nord/wp-content/uploads/sites/2/2020/09/charte_organisation_rcp_locales_3C-74-Nord_VERSION-VALIDEE.pdf ; 2015.
- [6] Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care : Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 ;122:164–78.
- [7] Anon, <http://www.unicancer.fr/patients/quelle-prise-charge-cancers-2020>.

Pour en savoir plus

- Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003 ;349:2117–27.
- Colonna M, Boussari O, Cowplli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol* 2018 ;56:97–105.
- Anon, <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Autorisation-en-chirurgie-du-cancer-Impact-de-la-mise-en-oeuvre-du-dispositif-sur-l-activite-des-etablissements>.
- Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med* 1979 ;301:1364–9.

Textes officiels

Décret n° 2007-388 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). Version consolidée au 30 décembre 2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000275848>.

Décret n° 2007-389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer. Version consolidée au 30 décembre 2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000464336>.

HAS. Réunion de concertation pluridisciplinaire en cancérologie, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire; 2017.

INCa. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé, mesure 40 du plan cancer; 2005.

INCa. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient, <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-des-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>; 2019.

INCa. Que sont les soins de support ? <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Definition>; 2019.

INCa. Autorisation en chirurgie du cancer, <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Autorisation-en-chirurgie-du-cancer-Impact-de-la-mise-en-oeuvre-du-dispositif-sur-l-activite-des-etablissements>; 2017.

INCa. Cancers du sein du diagnostic au suivi, <https://www.oncomel.org/fichs/11895.pdf>; 2016.

Les indicateurs de qualité

ANAES. Construction et utilisation des indicateurs dans le domaine de la santé –Principes généraux. Mai 2002 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/construction_et_utilisation_des_indicateurs_dans_le_domaine_de_la_sante_-_principes_generaux_guide_2002.pdf; 2002.

Andreano A, Anghinoni E, Autelitano M, et al. Indicators based on registers and administrative data for breast cancer : routine evaluation of oncologic care pathway can be implemented. *J Eval Clin Pract* 2016;22(1):62–70.

Andreano A, Rebora P, Valsecchi MG, Russo AG. Adherence to guidelines and breast cancer patients survival : a population-based cohort study analyzed with a causal inference approach. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(1):119–31.

Anon, <http://www.unicancer.fr/patients/quelle-prise-charge-cancers-2020>.

INCa. Cancer du sein indicateurs de qualité et de sécurité des soins, https://www.e-cancer.fr/content/download/262259/3689703/file/Cancer_du_sein_indicateurs_de_qualite_et_de_securite_des_soins_mel_20190405.pdf; 2019.

Miller ME, Bleicher RJ, Kaufman CS, et al. Impact of breast center accreditation on compliance with breast quality performance measures at commission on cancer-accredited centers. *Ann Surg Oncol* 2019;26(5):1202–11.

1.3. Annonce diagnostique et impact sur la qualité de vie des adultes et enfants atteints de cancers de l'œil

[1] de Haes H, Bensing J. Endpoints in medical communication research, proposing a framework of functions and outcomes. *Patient Educ Couns* 2009;74(3):287–94.

[2] Street RL, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal ? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns* 2009;74(3):295–301.

[3] Surbone A, Zwitter M, Rajer M, Stiefel R. New challenges in communication with cancer patients. *New Challenges in Communication with Cancer Patients* Springer 2013.

[4] Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 2004;363(9405):312–9.

[5] Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news : application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000;5(4):302–11.

[6] Parker PA, Baile WF, De Moor C, et al. Breaking bad news about cancer : Patients' preferences for communication. *J Clin Oncol* 2001;19(7):2049–56.

[7] Ptacek JT, Fries EA, Eberhardt TL, Ptacek JJ. Breaking bad news to patients : physicians' perceptions of the process. *Support Care Cancer* 1999;7(3):113–20.

[8] Fujimori M, Uchitomi Y. Preferences of cancer patients regarding communication of bad news : A systematic literature review. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(4):201–16.

[9] Bousquet G, Orri M, Winterman S, et al. Breaking bad news in oncology : A metasynthesis. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2437–43.

[10] Fujimori M, Akechi T, Uchitomi Y. Factors associated with patient preferences for communication of bad news. *Palliat Support Care* [Internet] 2017;15(3):328–35. Jun 2.

[11] Hope-Stone L, Brown SL, Heimann H, et al. How do patients with uveal melanoma experience and manage uncertainty ? A qualitative study *Psychooncology* 2015;24(11):1485–91.

[12] Damato B, Heimann H. Personalized treatment of uveal melanoma. *Eye* 2013;27(2):172–9.

[13] Mishel MH, Germino BB, Lin L, et al. Managing uncertainty about treatment decision making in early stage prostate cancer : a randomized clinical trial. *Patient Educ Couns* 2009;77(3):349–59.

[14] Brandberg Y, Damato B, Kivelä T, et al. The EORTC ophthalmic oncology quality of life questionnaire module (EORTC QLQ-OPT30). Development and pre-testing (Phase I-III). *Eye* 2004;18(3):283–9.

[15] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–76.

[16] Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol* 1998;116(11):1496–504.

[17] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al. Manual for the Stait-Trait Anxiety Inventory. In: Consulting Psychologists Press, Inc; 1983.

[18] Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12(1):63–70.

[19] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.

[20] Brandberg Y, Kock E, Oskar K, et al. Psychological reactions and quality of life in patients with posterior uveal melanoma treated with ruthenium plaque therapy or enucleation : a one year follow-up study. *Eye* 2000;14(6):839.

[21] Melia M, Moy CS, Reynolds SM, et al. Development and validation of disease-specific measures for choroidal melanoma : COMS-QOLS report No. 2. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 2003;121(7):1010–20.

[22] Erim Y, Scheel J, Breidenstein A, et al. Psychosocial impact of prognostic genetic testing in the care of uveal melanoma patients : Protocol of a controlled prospective clinical observational study. *BMC Cancer* 2016;16(1):1–10.

[23] Miniati M, Fabrini MG, Genovesi Ebert F, et al. Quality of life, depression, and anxiety in patients with uveal melanoma : a review. *J Oncol* 2018;2018:1–10.

[24] Hope-Stone L, Brown SL, Heimann H, et al. Two-year patient-reported outcomes following treatment of uveal melanoma. *Eye* 2016;30(12):1598–605.

[25] van Beek JGM, Buitendijk GHS, Timman R, et al. Quality of life : fractionated stereotactic radiotherapy versus enucleation treatment in uveal melanoma patients. *Acta Ophthalmol* 2018;96(8):841–8.

[26] Klingenstein A, Fürweger C, Nentwich MM, et al. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after CyberKnife treatment. *Melanoma Res* 2013;23(6):481–8.

[27] Moschos MM, Moustafa GA, Lavaris A, et al. Depression in choroidal melanoma patients treated with proton beam radiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38(5):3055–61.

[28] Frenkel S, Rosenne H, Briscoe D, et al. Long-term uveal melanoma survivors : measuring their quality of life. *Acta Ophthalmol* 2018;96(4):e421–6.

- [29] Suchocka-Capuano A, Bredart A, Dolbeault S, et al. Quality of life and psychological state in patients with choroidal melanoma : longitudinal study. *Bull Cancer* 2011;98(2):97–107.
- [30] Brown SL, Hope-Stone L, Heimann H, et al. Predictors of anxiety and depression 2 years following treatment in uveal melanoma survivors. *Psychooncology* 2018;27(7):1727–34.
- [31] Damato B, Hope-Stone L, Cooper B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life after treatment of choroidal melanoma : a comparison of enucleation versus radiotherapy in 1596 patients. *Am J Ophthalmol* 2018;193:230–51.
- [32] Beran TM, McCannel TA, Stanton AL, et al. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J Genet Couns* 2009;18(3):265–74.
- [33] Schuermeyer I, Maican A, Sharp R, et al. Depression, anxiety, and regret before and after testing to estimate uveal melanoma prognosis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(1):51–6.
- [34] Williamson TJ, Jorge-miller A, McCannel TA, et al. Sociodemographic, medical, and psychosocial factors associated with supportive care needs in adults diagnosed with uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2018;156(4):1–8.
- [35] Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication : American society of clinical oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(31):3618–32.
- [36] Afshar AR, Deiner M, Allen G, Damato BE. The patient's experience of ocular melanoma in the US : A survey of the Ocular Melanoma Foundation. *Ocul Oncol Pathol* 2018;4(5):280–90.
- [37] Hope-Stone L, Ablett J, Salmon P. Reflections on a health psychology service for patients with uveal melanoma : the challenge of psychological screening and intervention when distress is “normal”. *J Clin Psychol Med Settings* 2019;26(4):421–9.
- [38] Ek U. Emotional reactions in parents and children after diagnosis and treatment of a malignant tumour in the eye. *Child Care Health Dev* 2000;26(5):415–28.
- [39] Delage M, Boisserolles V, Savignioni A, et al. Comment les parents perçoivent-ils la prise en charge de leur enfant atteint de rétinoblastome ? *Rev Oncol Hematol Pédiatr* 2014;2(4):180–7.
- [40] Hamama-Raz Y, Rot I, Buchbinder E. The coping experience of parents of a child with retinoblastoma-malignant eye cancer. *J Psychosoc Oncol* 2012;30(1):21–40.
- [41] Auffret S, Gambis M, Seigneur E, Delage M. « Qu'est-ce qu'on a fait de mon œil ? » Se construire après une énucléation durant l'enfance. *Psycho-Oncologie* 2008;2(2):86–90.
- [42] Friedman DN, Chou JF, Oeffinger KC, et al. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma : Results of the Retinoblastoma Survivor Study. *Cancer* 2016;122(5):773–81.
- [43] Nahum MP, Gdal-On M, Kuten A, et al. Long-term follow-up of children with retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18(3):173–9.
- [44] Ross G, Lipper EG, Abramson D, Preiser L. The development of young children with retinoblastoma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(1):80–3.
- [45] Willard VW, Qaddoumi I, Chen S, et al. Developmental and adaptive functioning in children with retinoblastoma : A longitudinal investigation. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2788–93.
- [46] Ek U, Seregard S, Jacobson L, et al. A prospective study of children treated for retinoblastoma : Cognitive and visual outcomes in relation to treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):294–9.
- [47] Nagayoshi M, Hirose T, Omori T, et al. A prospective study of factors related to mother-infant interaction in one-year-old infants with retinoblastoma. *J Med Dent Sci* 2015;62(4):103–13.
- [48] Nagayoshi M, Hirose T, Toju K, et al. Parenting stress related to raising infants receiving treatment for retinoblastoma. *Psychooncology* 2016;25(12):1507–11.
- [49] Willard VW, Qaddoumi I, Zhang H, et al. A longitudinal investigation of parenting stress in caregivers of children with retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(4):1–7.
- [50] Ford JS, Chou JF, Sklar CA, et al. Psychosocial outcomes in adult survivors of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3608–14.
- [51] Sheppard L, Eiser C, Kingston J. Mothers' perceptions of children's quality of life following early diagnosis and treatment for retinoblastoma (Rb). *Child Care Health Dev* 2005;31(2):137–42.
- [52] Van Dijk J, Huisman J, Moll AC, et al. Health-related quality of life of child and adolescent retinoblastoma survivors in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:1–8.
- [53] van Dijk J, Imhof SM, Moll AC, et al. Quality of life of adult retinoblastoma survivors in the Netherlands. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:1–7.
- [54] van Dijk J, Oostrom KJ, Imhof SM, et al. Behavioural functioning of retinoblastoma survivors. *Psychooncology* 2009;18(1):87–95.
- [55] van Dijk J, Oostrom KJ, Huisman J, et al. Restrictions in daily life after retinoblastoma from the perspective of the survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):110–5.
- [56] Norgate SH, Littleton KS. Children's memories for events relating to treatment for eye cancer : Influence of age at loss of eye. *Infant Ment Health J* 2011;32(5):563–77.
- [57] Weintraub N, Rot I, Shoshani N, et al. Participation in daily activities and quality of life in survivors of retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(4):590–4.
- [58] Delage M, Alajane F, Pacquement H, Seigneur E. Rétinoblastome de l'enfant : étude qualitative de l'expérience subjective des parents et de leur compréhension de la consultation d'oncogénétique à la recherche d'une prédisposition génétique. *Psycho-Oncologie* 2015;9(3):160–4.
- [59] Dommering CJ, Garvelink MM, Moll AC, et al. Reproductive behavior of individuals with increased risk of having a child with retinoblastoma. *Clin Genet* 2012;81(3):216–23.

Principes de la chirurgie

2.1. INTRODUCTION – PRINCIPES DE LA CHIRURGIE DES TUMEURS SOLIDES

N. CASSOUX

Même si la chirurgie a été le seul moyen thérapeutique des cancers solides jusqu'au début du XX^e siècle, elle reste encore aujourd'hui un pivot incontournable du traitement de la majorité des cancers solides. De nombreux progrès depuis les années 1950 ont permis des associations de chirurgie/radiothérapie ou de chirurgie/chimiothérapie permettant de réaliser des chirurgies moins mutilantes. Ces progrès s'appliquent aux tumeurs oculaires, permettant d'éviter de nombreuses chirurgies mutilantes (énucléations, exentération orbitaire). Citons ici deux exemples : le rétinoblastome, où l'introduction de la chimiothérapie a permis non seulement d'augmenter la survie, mais également de limiter le nombre des énucléations; la radiothérapie suivie d'une endoresection chirurgicale d'un mélanome choroïdien permet de conserver le globe oculaire sur des tumeurs de volume important.

■ Chirurgie diagnostique

La chirurgie intervient dans un cadre diagnostique (biopsie/biopsie exérèse) pour établir le diagnostic et la classification histologique, la classification TNM, la recherche de marqueurs, l'étude des chromosomes, la biologie moléculaire qui caractérisent aujourd'hui les tumeurs solides. L'œil est un organe qui ne permet pas de réaliser des biopsies facilement et sans effet secondaires pour les tumeurs intraoculaires. Les biopsies sont utilisées pour des tumeurs de la surface oculaire, mais restent discutées dans le mélanome de l'uvée et contre-indiquées dans le rétinoblastome. Les biopsies sont indispensables au diagnostic des tumeurs orbitaires pour lesquelles l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne suffit généralement pas. En revanche, les tumeurs intraoculaires, directement visibles par l'examen du fond d'œil, possèdent des caractéristiques cliniques et paracliniques suffisamment spécifiques pour qu'une biopsie ne soit pas nécessaire dans la grande majorité des cas.

■ Chirurgie thérapeutique

L'objectif de la chirurgie est de permettre d'obtenir la meilleure survie sans récurrence et la meilleure survie sans métastase du patient. Pour cela, chaque société savante des différentes spécialités chirurgicales a établi des normes de qualité de la résection chirurgicale en fonction du type de tumeur, de l'organe et de la localisation de la tumeur vis-à-vis d'organes à risque. Les pouvoirs publics, dans leur démarche d'accréditation des centres habilités à la chirurgie des cancers, ne font que relayer les sociétés savantes qui, depuis une décennie, émettent des recommandations qui deviendront inéluctablement opposables à plus ou moins brève échéance. La notion de seuil d'activité en est un bon exemple. Il est en effet aujourd'hui clairement démontré que, pour les patients opérés de cancer, le pronostic est meilleur lorsqu'ils sont opérés par des équipes ayant une expertise en oncologie et une activité importante [1].

L'importance prise désormais par les classifications TNM, et anatomopathologiques, et par la biologie moléculaire, au sein même de la décision thérapeutique, impose au chirurgien oncologue, qui aujourd'hui a l'obligation légale de partager ses décisions thérapeutiques avec ses collègues au sein d'une concertation pluridisciplinaire pour tout patient, d'acquiescer ces connaissances nouvelles, qu'il a le devoir d'intégrer à sa pratique (voir [chapitre 1.2](#)).

La définition des chirurgies radicales est dite R pour « résiduel » et se décline en R0, R1, R2.

- L'exérèse R0 consiste à retirer l'intégralité de la tumeur en préservant une marge de sécurité de tissu sain dont les dimensions dépendent du type histologique de la tumeur.
- Dans le cas d'une exérèse R1, la tumeur permet au chirurgien de réaliser une résection visuellement complète mais sans marge histologique de tissus sains suffisante.
- Dans le cas d'une exérèse R2, la tumeur ne permet pas de résection complète avec marge de tissu sain. La résection est visuellement et microscopiquement incomplète.

Dans le cas particulier de l'ophtalmologie pour les tumeurs de la surface oculaire, la proximité de la conjonctive et de la tumeur conjonctivale avec le globe ne permet pas de réaliser de chirurgie R0. Pour un mélanome conjonctival, si on considère les marges établies pour le mélanome cutané et le mélanome des muqueuses et qui doit être au minimum de 2 cm, on comprend bien que cela n'est pas possible au niveau conjonctival. Dans ce cas, seule une exérèse suivie d'une irradiation complémentaire du résidu microscopique permet d'obtenir une bonne survie sans récurrence locale. Pour les tumeurs intraoculaires, seule l'énucléation peut être considérée comme chirurgie R0 en raison de la très solide barrière sclérale et à condition qu'il n'y ait pas d'extériorisation extrasclérale.

■ Chirurgie locorégionale

Certaines tumeurs solides ayant un drainage lymphatique nécessitent une chirurgie d'exérèse large associée à un curage ganglionnaire régional ou l'utilisation de la détection et de l'ablation du ganglion sentinelle. Les mélanomes de l'uvée ayant une diffusion hématogène, l'exploration des ganglions cervicaux n'a pas d'intérêt. La question s'est posée pour les

mélanomes de la conjonctive. Une revue de la littérature sur le bénéfice de la détection du ganglion sentinelle dans le mélanome conjonctival montre qu'elle reste discutée car le taux de négativité est supérieur à 80 %, avec un temps opératoire allongé, la nécessité d'une équipe de chirurgien ORL, le coût de la gamma caméra entre autres. Peut également se discuter dans les cas de mélanomes conjonctivaux évolués soit un curage ganglionnaire (avec la morbidité associée), soit une radiothérapie cervicale prophylactique qui n'est pas non plus sans effets secondaires [2].

■ Chirurgie des complications

La chirurgie des complications comprend les énucléations secondaires que l'on peut être amené à effectuer en cas d'échec des traitements conservateurs avec rechute locale, ou en cas de complications post-radiques avec douleurs importante, sécheresse sévère, œil non voyant inesthétique, etc.

Même si la chirurgie est à visée esthétique, il reste contre-indiqué de réaliser une éviscération (voir [chapitre 2.4](#)).

2.2. EXÉRÈSE DES TUMEURS CONJONCTIVALES – NO TOUCH TECHNIQUE

C. LEVY-GABRIEL

Présentation de la technique

La *no touch technique* est une technique chirurgicale recommandée pour l'exérèse des tumeurs conjonctivales malignes, en particulier en cas de mélanome ou de carcinome épidermoïde. Dans ce contexte, l'intervention chirurgicale doit être programmée rapidement et être réalisée sous anesthésie générale. La diffusion de produits anesthésiques sous la conjonctive, source de dissémination des cellules tumorales, est à proscrire. L'anesthésie topique ou péribulbaire peut éventuellement être envisagée en cas de petites tumeurs limitées au voisinage du limbe.

Avant de réaliser l'exérèse chirurgicale, il est indispensable de réaliser des photographies de la tumeur ainsi qu'un schéma précisant la localisation et les dimensions tumorales (atteinte horaire du limbe, envahissement cornéen en millimètres, diamètres tumoraux en millimètres) (fig. 2-1 à 2-13). Ces renseignements seront nécessaires au radiothérapeute pour définir le champ de l'irradiation complémentaire si celle-ci est indiquée.

Principes de la technique

Les principes de la *no touch technique* sont les suivants [1, 2] :

- cautérisation des vaisseaux nourriciers ;
- éviter toute manipulation directe de la tumeur pour ne pas disséminer de cellules tumorales à distance ;
- utilisation d'alcool absolu pour décoller l'épithélium cornéen ;
- exérèse en bloc de la tumeur avec des marges latérales saines de quelques millimètres. Lorsqu'il est possible d'organiser une irradiation complémentaire après l'exérèse chirurgicale, les marges chirurgicales peuvent être réduites. Il est alors préférable de ne pas léser la sclère, ni la membrane de Bowman, et de ne pas réaliser de kératectomie, ni de sclérectomie lamellaire [3]. Si, en revanche, les possibilités thérapeutiques locales ne permettent pas la réalisation d'une irradiation complémentaire, l'exérèse devra être la plus complète possible et pourra nécessiter une kératectomie et/ou une sclérectomie lamellaire ;
- changements d'instruments pour la reconstruction.

La reconstruction privilégiera la fermeture directe par glissement de la conjonctive adjacente, avec suture des berges idéalement au centre du lit d'exérèse tumorale. Lorsque la zone d'exérèse est étendue, la reconstruction sera assurée par une greffe de membrane amniotique.

La pièce d'exérèse devra si possible être orientée et étalée sur du papier ou sur une éponge afin d'éviter qu'elle ne s'enroule sur elle-même.

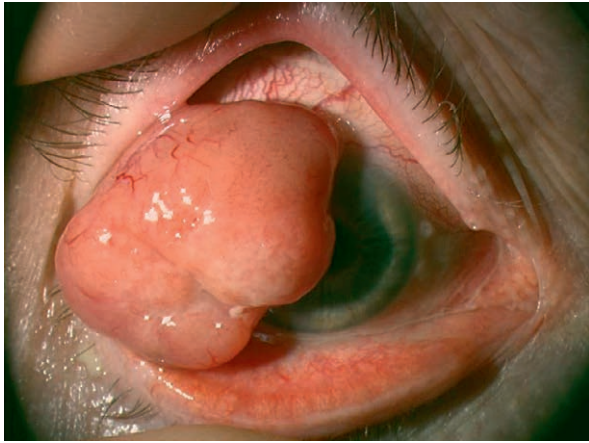
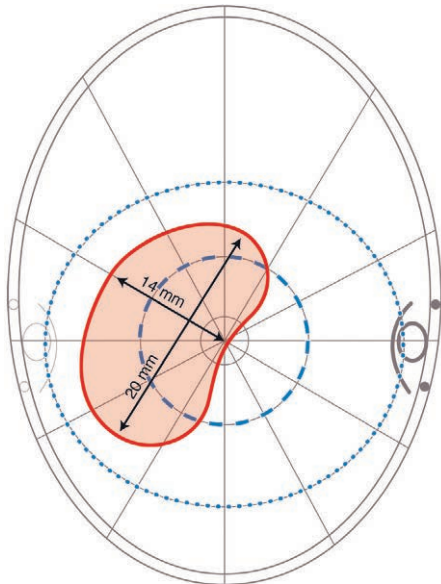


Fig. 2-1 Photo en lampe à fente d'un volumineux mélanome achrome de l'œil droit.



Fig. 2-2 Mesure des dimensions tumorales avec un compas.



--- Limbe : étendue au limbe de 1 h à 6 h
 - - - Cul-de-sac : reste à distance des culs-de-sac

Fig. 2-3 Schéma précisant l'implantation horaire de la tumeur au limbe, les diamètres, les dimensions de l'envahissement cornéen - œil droit. Tumeur de 20 x 14 mm à cheval sur la demi-temporale de la cornée (empiète sur 7 mm).

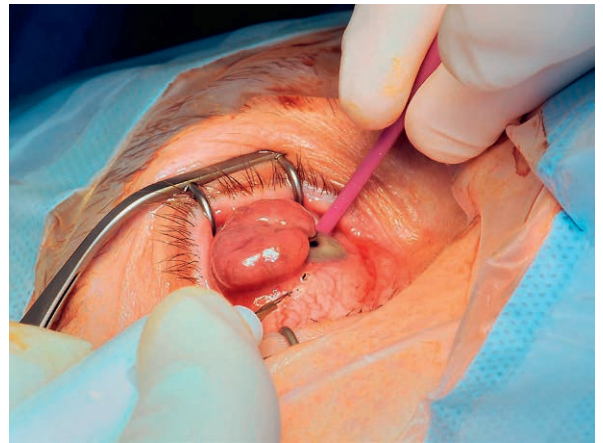


Fig. 2-4 Cautérisation des vaisseaux autour de la base d'implantation de la tumeur.

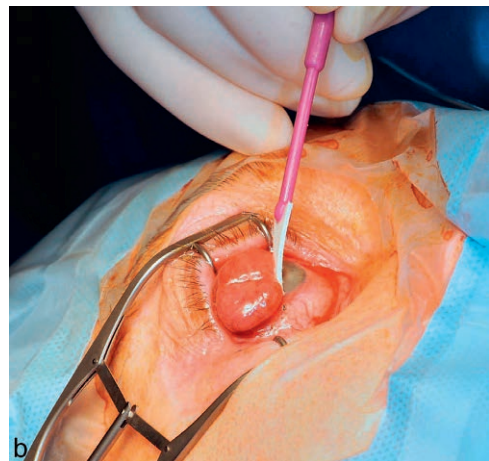


Fig. 2-5 a, b. Décollement de l'épithélium cornéen et de la zone d'envahissement tumoral cornéen à l'aide d'une Microsponge® imbibée d'alcool absolu.

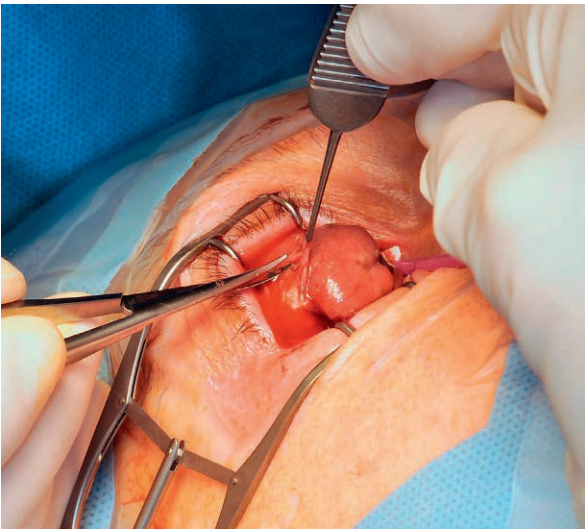


Fig. 2-6 Exérèse en bloc de la tumeur avec une marge de conjonctive saine de quelques millimètres au pourtour.
On évitera au maximum de manipuler la tumeur avec la pince. Lors d'une première exérèse, la tumeur adhère en général très peu à la sclère et à la cornée.



Fig. 2-7 La tumeur peut être un peu adhérente au niveau du limbe. Il est alors possible de repousser doucement la tumeur à l'aide d'un scarificateur.



Fig. 2-8 a, b. Changement d'instrument et de gants avant la reconstruction.

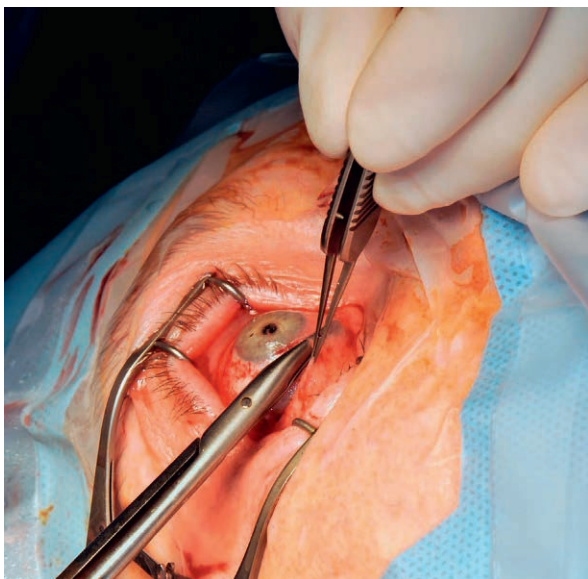


Fig. 2-9 Décollement de la conjonctive adjacente.

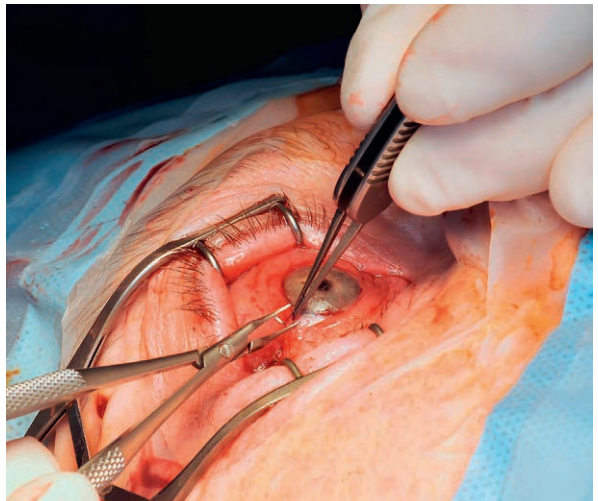


Fig. 2-10 Glissement de la conjonctive libérée et suture directe au centre de la zone d'exérèse.

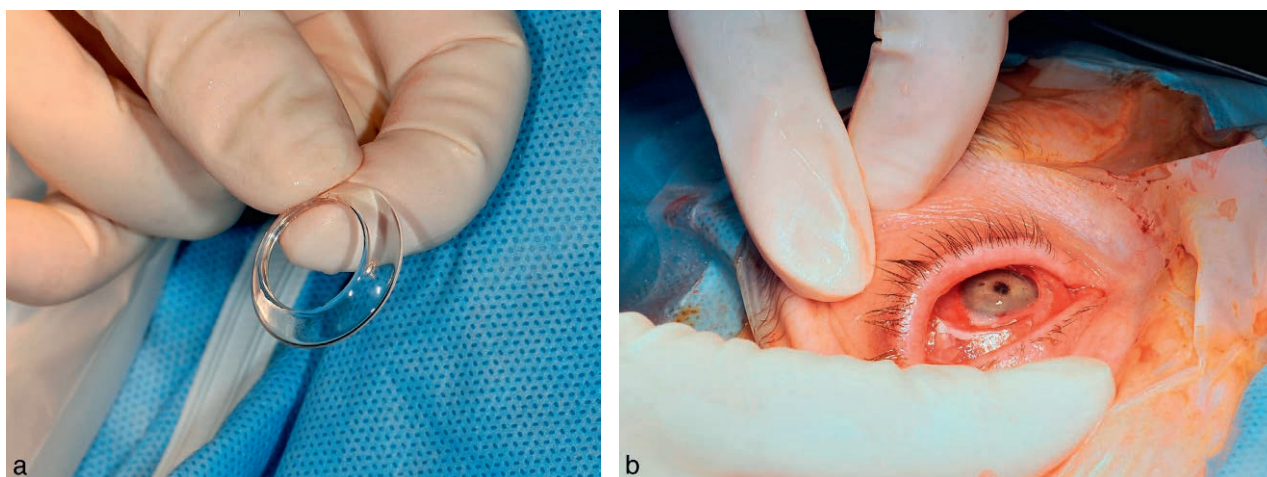


Fig. 2-11 a, b. Mise en place d'un anneau à symblépharons.

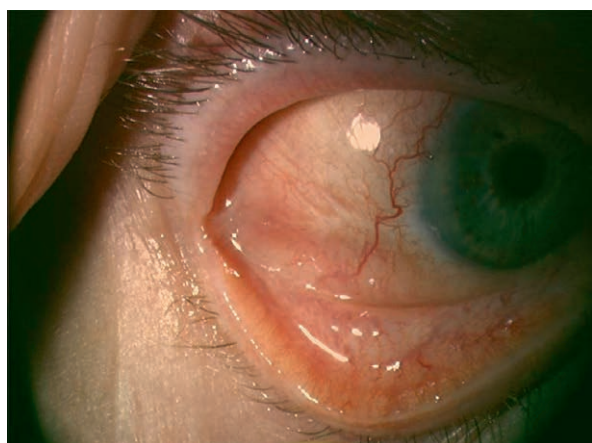


Fig. 2-12 Aspect 2 mois post-thérapeutique (exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire par faisceaux de protons).



Fig. 2-13 Mélanome conjonctival étendu intéressant le cul-de-sac inférieur, le repli semi-lunaire et la conjonctive bulbaire adjacente. Aspect avant traitement (a), en postopératoire immédiat (b, reconstruction par greffe de membrane amniotique, anneau à symblépharons en place), et aspect 1 mois post-thérapeutique (c, exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire conventionnelle).

2.3. TUMORECTOMIE (IRIDECTOMIE, IRIDOCYCLECTOMIE, CHOROÏDECTOMIE, ENDORÉSECTION)

N. CASSOUX

■ Introduction

Le principe de la chirurgie des tumeurs intraoculaires est toujours un sujet controversé. En effet, que l'on cherche à retirer une tumeur *ab externo* via un volet scléral ou *ab interno* à l'aide d'un vitréotome le plus souvent, cette chirurgie n'est en rien carcinologique. Pour le rétinoblastome, il reste interdit de réaliser une chirurgie *ab interno* sous peine de voir rapidement une récurrence orbitaire qui peut aboutir à une maladie métastatique. On peut constater heureusement rarement ce type de récurrence très grave dans les chirurgies « à tort » lors d'une erreur de diagnostic entre une uvéite et un rétinoblastome infiltrant [1]. Dans ce cas, la récurrence orbitaire est assez rapide car le rétinoblastome est une tumeur agressive avec de nombreuses mitoses.

Les exérèses chirurgicales ont plutôt été décrites pour le mélanome uvéal. Dans ces cas, la chirurgie ne permet pas une ablation de la tumeur avec des marges saines compatibles avec l'exérèse théorique d'un mélanome cutané pour lequel les marges de résection sont de 2 cm. Le risque de récurrence est donc très important lorsque les marges ne sont même pas à 1 mm au maximum. Cependant, lorsqu'une récurrence locale se produit, c'est souvent tard. Le mélanome de l'uvée est une tumeur d'évolution lente ; le nombre de mitoses par champ en histologie est souvent de deux à trois par champ. Le mélanome croît ainsi lentement au départ lorsque le volume tumoral est faible. Les récurrences se produisent donc plusieurs années après la chirurgie (entre 5 à 10 ans), ce qui induit d'importants biais dans les études vantant les bénéfices d'une chirurgie seule, le recul de ces études n'excédant pas 2 ans en moyenne [2].

■ Exérèse des mélanomes de l'iris

La chirurgie des mélanomes de l'iris est classique et décrite depuis longtemps. Elle consiste en une iridectomie plus ou moins large sans marges de sécurité ou d'un millimètre au maximum. Cette méthode, décrite par peu d'auteurs, induit, outre un risque de récurrence locale, des diplopies, un éblouissement lié à l'iridectomie, une cataracte, une hémorragie. Le taux de récurrence est publié comme étant identique à l'irradiation, ce qui montre bien les limites des articles rétrospectifs sans recul suffisant [3, 4].

La plupart des auteurs ne traitent plus les mélanomes de l'iris par chirurgie mais par protons ou disques radioactifs [5]. L'irradiation apporte un excellent contrôle local en ne modifiant pas la structure de l'iris. La complication la plus fréquente est la cataracte, qui peut être opérée sans problème. Pour certains

mélanomes étendus voire diffus de l'iris, une irradiation de tout le segment antérieur est possible, mais les complications principales sont cornéennes, avec l'apparition d'une insuffisance limbique [3, 6]. Cette complication peut être évitée par le prélèvement des cellules souches limbiques avant protons, leur conservation pendant la semaine des protons dans du liquide de conservation et leur réimplantation [7, 8].

Dans certains cas de mélanome diffus de l'iris avec glaucome irréductible par envahissement tumoral de l'angle, il est parfois préférable de réaliser une énucléation, le glaucome n'étant pas amélioré par l'irradiation. Cette option thérapeutique doit être discutée avec le patient [9].

■ Exérèse des mélanomes du corps ciliaire

Pour les mêmes raisons, l'iridocyclectomie ne se justifie pas devant une tumeur du corps ciliaire envahissant la racine de l'iris dont l'aspect clinique et échographique évoque fortement un mélanome. En revanche, certaines tumeurs du corps ciliaires bénignes comme les adénomes ou les léiomyomes peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse qui évite une irradiation inutile. En pratique, les tumeurs ciliaires achromes, repoussant la racine de l'iris sans l'envahir et montrant des signes de chronicité (refoulement du cristallin, encoche, cataracte en regard), peuvent être des lésions bénignes. Une échographie UBM (*ultrasound biomicroscopy*) permet non pas d'apporter des arguments pour ou contre une tumeur bénigne, mais donne les dimensions tumorales et l'extension ou non à la pars plana.

Techniquement, l'iridocyclectomie se pratique sous anesthésie générale avec un maintien de la tension artérielle basse. On réalise un volet scléral en avant de l'ora de 2 mm plus large que la largeur de la tumeur [10, 11]. On extirpe ensuite la tumeur en bloc en découpant la sclère du fond du volet, la choroïde et la racine de l'iris si besoin. La masse doit être retirée en bloc. Une issue de vitré est obligatoire et une vitrectomie soigneuse permet ensuite de reposer le volet scléral de façon étanche [10, 12]. Cette chirurgie occasionne peu de complications, si ce n'est une cataracte et parfois une iridectomie sectorielle. La chirurgie de la cataracte pourra combiner l'insertion d'un iris artificiel [13]. La pièce est ensuite envoyée en histologie. Si le diagnostic retenu est finalement une tumeur maligne (médulloépithéliome ou mélanome) (fig. 2-14 et fig. 2-15), il est fortement recommandé d'irradier le lit d'exérèse par un disque radioactif. En effet, ces chirurgies ne sont pas « carcinologiques », car elles n'apportent aucune marge de sécurité et des cellules tumorales peuvent contaminer le lit opératoire [14].

Biopsies des tumeurs du segment postérieur

Ces biopsies, longtemps prohibées en raison du risque d'ensemencer le trajet de l'aiguille, ont été remises au goût du jour non pas pour réaliser un diagnostic – qui est le plus souvent clinique, associé à une imagerie multimodale – que pour analyser les cellules tumorales du mélanome de l'uvée et classer le risque de métastase du patient. À noter que toute biopsie d'un rétinoblastome est toujours prohibée. Il a été établi il y a plusieurs années sur les yeux énucléés pour mélanome que la présence d'une perte du chromosome 3 par les premières techniques FISH (*fluorescence in situ hybridization*) était associée à une surmortalité des malades. Le diagnostic s'est ensuite affiné avec des techniques de CGH-array (*array comparative genomic hybridization*) ou de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), montrant trois groupes de patients :

- pas d'anomalie du chromosome 3 et du chromosome 8 : risque faible (les patients peuvent développer des métastases mais tardivement et en moindre proportion)
- les patients ayant soit une monosomie du 3, soit une addition du 8q où le risque est intermédiaire ;
- et les patients ayant les deux anomalies ou le risque de métastase précoce atteint 80 % à 5 ans [15, 16].

Une technique commercialisée aux États-Unis (Castle Biosciences) permet d'identifier par l'étude des gènes (*GNA alfa*, *Bap1*, *SF3B1*, *E1xfax* ect) des classes de bas risque (classe 1a), de risque intermédiaire (classe 1b) ou de haut risque (classe 2) [17]. Du fait de leur coût très important, des tests commercialisés ne sont pas ou peu utilisés en Europe. Une autre possibilité est d'utiliser les données du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) [18].

Biopsies des tumeurs choroïdiennes

Plusieurs méthodes ont été décrites. La simple biopsie à l'aiguille peut être réalisée soit par voie transvitréenne sous ophtalmoscopie indirecte ou sous microscope, soit par voie transsclérale. Elle permet de recueillir du matériel tumoral utilisable pour l'étude des chromosomes (FISH, CGH-array, MLPA) recherchant les pertes d'un des deux chromosome 3 ou les gains (8q, 6p), ou permettant d'étudier des mutations, dont *BAP1* (voir au chapitre 13.3, «V. Mécanismes de transformation maligne du mélanome uvéal»).

D'autres équipes utilisent un vitréotome ou une pince fabriquée à cet effet (*Essen forceps*) [19].

On peut également utiliser une voie transsclérale pour les lésions antérieures à l'équateur ou ciliochoroïdiennes [20].

Quelle que soit la méthode, il existe un risque faible de rechute locale ou orbitaire liée à l'implantation de cellules tumorales dans le trajet de l'aiguille ou dans l'orbite [21].

Si l'on veut être tout à fait tranquille et n'avoir aucun risque de rechute, la biopsie peut se faire après irradiation. L'irradiation ne modifie pas les modifications chromosomiques ou les mutations déjà existantes dans la tumeur [22].

Dans quelques rares cas, la biopsie peut être réalisée dans un but diagnostique pour des présentations très atypiques de mélanome, ou dans des lésions achromes pour aider au

diagnostic de métastases, de lymphome ou de mélanome achrome.

Tumorectomie postérieure

Le principe est de retirer chirurgicalement le mélanome soit comme traitement à part entière, soit pour moins irradier le malade et donc induire moins d'effet secondaire, soit en adjuvant à l'irradiation pour éviter le syndrome de la tumeur toxique (fig. 2-16). Il existe deux possibilités : la chirurgie *ab externo* ou la choroïdectomie *ab interno* au vitréotome ou endorésection.

La chirurgie *ab externo* est destinée au départ aux tumeurs les plus volumineuses (diamètre supérieur à 15 mm et épaisseur supérieure à 8 mm). Le risque de décollement exsudatif et de glaucome néovasculaire est estimé à 50 % voire à 100 % pour les plus grosses tumeurs et si le patient est en outre diabétique. Ces complications sont liées à l'ischémie rétinienne d'une grande surface de rétine irradiée et à une « toxicité » de la tumeur nécrotique qui s'accompagne de sécrétions de chimiokines inflammatoires et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Pour les tumeurs dont la taille est supérieure à 20 mm et/ou l'épaisseur est supérieure à 10 mm, il est préférable de proposer au patient une énucléation d'emblée.

Lorsqu'il existe un décollement bulleux persistant qui ne permet plus de surveiller la tumeur autrement que par échographie, que l'œil est hypertone et douloureux, le patient devra subir une énucléation secondaire alors même que le traitement initial se voulait conservateur. Cela explique l'apparition de solutions chirurgicales ou médicales destinées à lutter contre le glaucome néovasculaire et le décollement de rétine.

Les techniques chirurgicales ont pour but de retirer le matériel tumoral soit avant l'irradiation (sclérochoroïdectomie), soit après l'irradiation (endorésection de la tumeur) [23, 24].

Sclérochoroïdectomie ou résection *ab externo*

La sclérochoroïdectomie mise au point par Foulds et Damato consiste à extirper la tumeur par voie transsclérale après avoir réalisé un volet scléral. Le site tumoral est ensuite irradié par plaque ou faisceaux de protons [23]. Cette technique comporte de nombreux inconvénients ; entre autres, une courbe d'apprentissage importante, une procédure longue, une anesthésie générale lourde avec une pression artérielle basse pour éviter les phénomènes hémorragiques incontrôlables. Elle ne peut pas s'adresser aux patients âgés ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires. En outre, les tumeurs évoluées en dôme ou a fortiori en champignon ont un envahissement de la rétine qui rend très difficile d'extirper la tumeur sans ouvrir la rétine.

Cette technique ne doit pas être utilisée seule. Dans une étude de Kivelä et al., une série de patients traités par résection transsclérale seule a été comparée à une série de patients traités par brachythérapie. Si la conservation visuelle est un peu meilleure dans le groupe chirurgical, le taux de rechute locale est

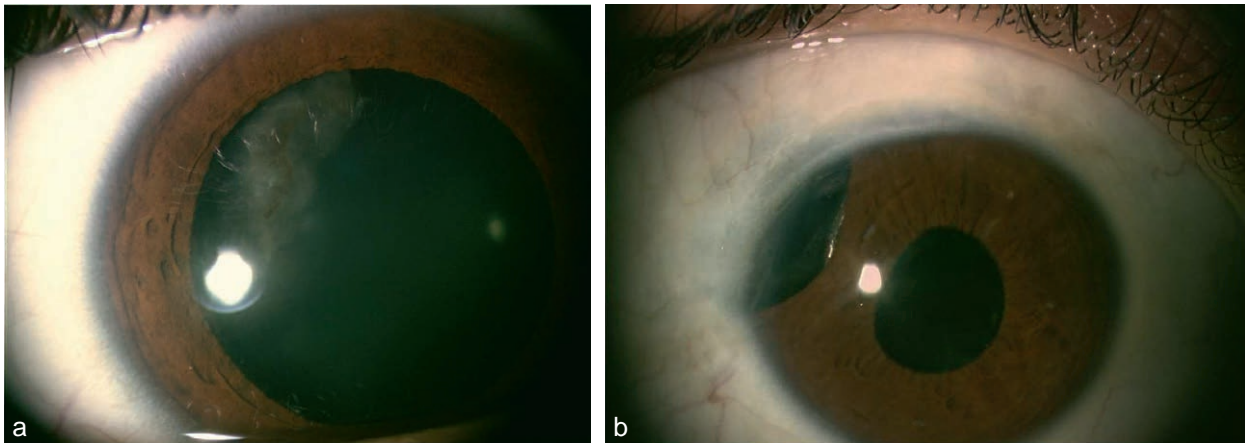


Fig. 2-14 a. Tumeur du corps ciliaire achrome avec kystes chez un jeune de 14 ans. b. Après iridocyclectomie amenant au diagnostic de medulloépithéliome.

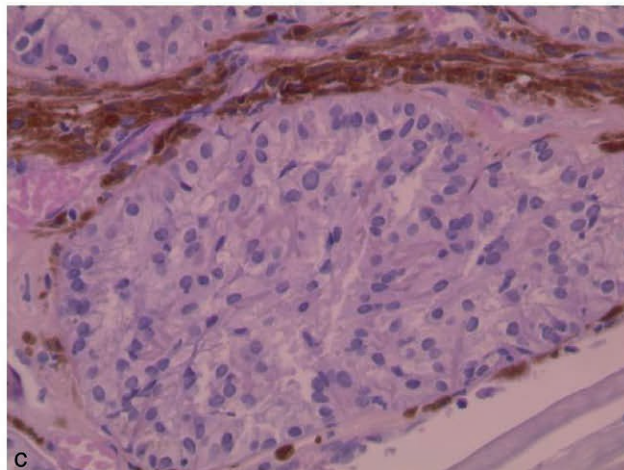
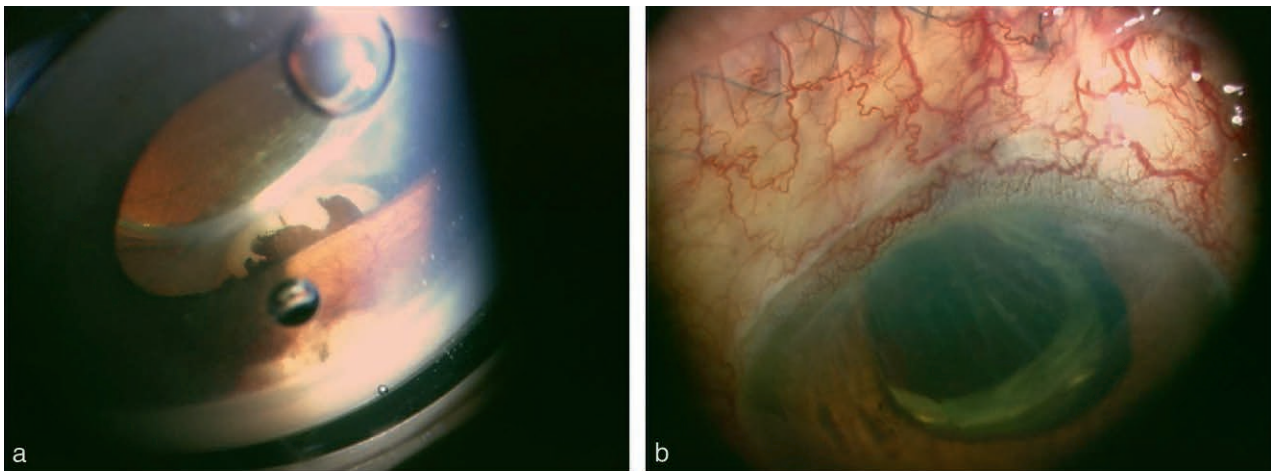


Fig. 2-15 a. Tumeur du corps ciliaire achrome avec rubéose de l'iris. b. Après iridocyclectomie. c. Histologie montrant des cellules glandulaires sans atypie. Le diagnostic est un adénome de Fuchs.

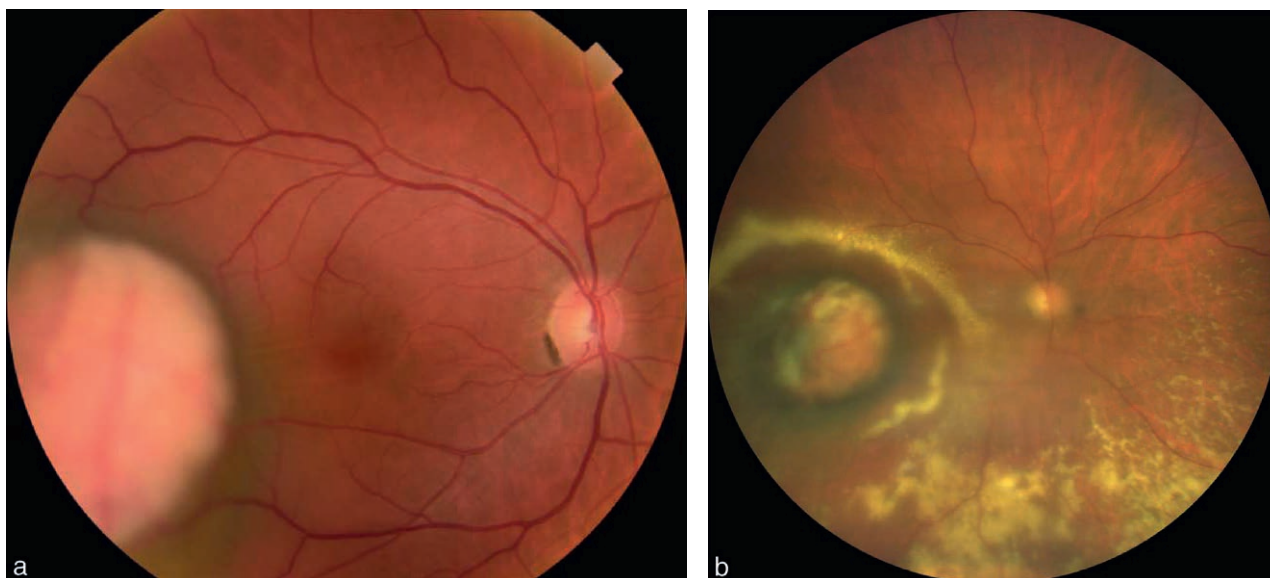


Fig. 2-16 Exemple de syndrome de la tumeur toxique.
a. Mélanome achrome avant protons. b. Après irradiation, exsudation importante, décollement exsudatif.

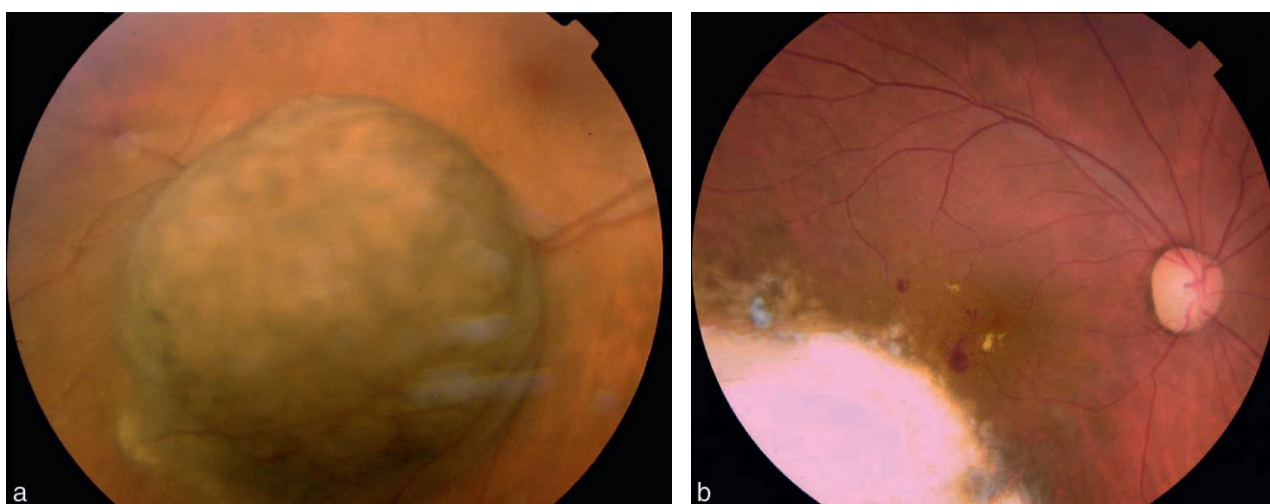


Fig. 2-17 a, b. Mélanome choroidien traité par protons puis endorésection à 10 ans.
Acuité visuelle à 6/10° malgré une maculopathie radique.

de plus de 34 % par rapport à 7 % dans le groupe irradiation seule [23–25].

Les rares équipes réalisant ce type de chirurgie préconisent l'adjonction d'un disque d'iode ou de ruthénium en fin d'intervention [2].

Endorésection

L'autre technique, moins lourde, plus récemment développée, est l'endorésection de la tumeur (fig. 2-17 et voir fig. 13-154 à 13-156). L'anesthésie générale, qui ne nécessite pas une hypotension artérielle prolongée, est accessible à la plupart des patients. L'abord est endo-oculaire; la tumeur est broutée à travers la rétine au vitréotome. L'entrée et la sortie du vitréotome dans les orifices de sclérotomie, et la dispersion potentielle de cellules tumorales dans la cavité vitréenne rendent nécessaire l'irradiation préopératoire [26, 27].

L'endorésection, telle que nous l'avons définie avec l'équipe de l'institut Curie, concerne des patients ayant des facteurs de risques majeurs de développer des complications post-irradiation sévère (une tumeur de diamètre inférieur à 16 mm et/ou une épaisseur supérieure à 8 mm). Les meilleures indications sont les masses en champignon avec une base étroite mais une épaisseur importante. L'intervention est proposée toujours après l'irradiation afin de réséquer un matériel tumoral inactif et nécrotique. La lésion ne doit pas envahir le nerf optique ou le corps ciliaire car la coagulation du saignement est impossible. La présence d'un décollement de rétine n'est pas une contre-indication; au contraire, l'intervention permettra de réappliquer la rétine. En revanche, un décollement de rétine massif avec la rétine massée derrière le cristallin est une vraie difficulté.

Nous avons opéré à ce jour 98 patients dont 58 patients avec un recul de 3 ans. La chirurgie réalisée après irradiation comporte une vitrectomie complète, un broutage de la tumeur et de la rétine qui la recouvre, une diathermie des points hémorragiques, du laser sur le pourtour du colobome et la mise en place d'un tamponnement par huile de silicone. Ce dernier est retiré avec la cataracte 6 mois plus tard. Il n'est pas recommandé de travailler sous air à haute pression car quelques cas d'embolie gazeuse ont été rapportés dont un cas aboutissant au décès du malade [28].

Les tumeurs opérées avaient un diamètre moyen de 13,9 mm (2,7 mm à 19 mm) et une épaisseur moyenne de 8,6 mm (6,3 mm à 12,2 mm). Avant chirurgie, 80 % des patients présentaient un décollement de rétine associé.

Si l'on compare avec des patients historiques issus de la database de Curie, sur 889 patients ayant un diamètre tumoral

≥ 15 mm et une épaisseur > 7 mm après 5 ans, 65 % des patients ont développé un glaucome néovasculaire et 34 % ont été énucléés. Dans cette étude, l'endorésection post-protons réduit le risque de glaucome néovasculaire dans 80 % des cas [29].

En pratique, l'endorésection est actuellement proposée aux patients dont les tumeurs ont un diamètre inférieur à 16 mm mais une épaisseur supérieure à 7 à 8 mm. Le retrait du matériel tumoral permet également d'obtenir une analyse histologique que l'on n'a pas en traitant les patients seulement par protons et une analyse génomique [6]. Il a récemment été montré que la génomique n'est pas modifiée par l'irradiation préalable [22].

L'endorésection a également été proposée comme seul traitement [30, 31].

Quelques études montrent que l'endorésection sans protons a un taux de récurrence nul avec un recul moyen de 54 mois. Une autre étude de Caminal et al. compare l'irradiation par disque d'iode 125 et l'endorésection simple [32]. Cette étude présente de nombreux biais. Le nombre de patients ayant développé des métastases est beaucoup plus important dans le groupe traité par disque, ce qui n'est pas logique sauf biais méthodologique. Le recul est hétérogène et insuffisant pour juger du risque de rechute locale. Ainsi, l'endorésection ne permet pas de faire une résection carcinologique (il reste obligatoirement des cellules tumorales dans le colobome), mais ces cellules ne vont occasionner une rechute locale que tardivement en raison de la lenteur de la croissance de cette tumeur. Autrement dit, il paraît assez peu probable que l'endorésection seule soit un traitement à recommander, en particulier aux patients jeunes. Une étude histologique sur des globes énucléés après endorésection seule a montré un taux d'énucléation secondaire de 20 % et un taux de rechute locale de 13 % [12]. Ce taux de rechute locale est supérieur aux taux habituels de 4 % à 8 % des cas traités par protons ou disques radioactifs [33, 34].

Reste à savoir si le risque de rechute locale, comme c'est le cas pour la grande majorité des tumeurs solides, augmente le risque de métastases. Cela semble être le cas dans l'étude initiale de Damato et Foulds [14]. Le groupe *Ophthalmic Oncology Task force* a publié en 2016 une étude multicentrique sur 3809 patients traités pour un mélanome uvéal. Une étude spécifique de la récurrence locale a montré que les patients ayant présenté une rechute locale ont un risque métastatique 6 fois plus élevé que ceux qui ont un excellent contrôle local avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Dans cette étude, une rechute locale apparaît entre 5 et 10 ans suivant le traitement conservateur. Il faut donc un recul important pour évaluer le contrôle local d'un traitement conservateur quel qu'il soit [35].

2.4. ÉNUCLÉATION

N. CASSOUX

■ Présentation

L'énucléation du globe oculaire est la technique la plus ancienne pour traiter les tumeurs oculaires. L'énucléation a été décrite selon plusieurs techniques depuis Ambroise Paré (1510–1590), au départ sans conservation des muscles oculomoteurs avec un système de prothèse en or et argent (*ekblephara and hypoblephara*) placé devant ou derrière les paupières et maintenu par un demi-anneau au crâne. La technique se perfectionne au XVIII^e siècle et va progressivement s'affiner pour permettre un équipement prothétique de plus en plus esthétique.

L'énucléation a été le traitement le plus ancien des tumeurs oculaires et reste aujourd'hui indiqué pour les plus grosses tumeurs non accessibles à un traitement conservateur. La technique consiste à retirer le globe oculaire en totalité en préservant les paupières, les muscles oculomoteurs et la graisse orbitaire. Il est recommandé de réaliser une section du nerf optique la plus longue possible afin de sectionner le nerf optique en marge saines. Pour ce faire, on peut utiliser les ciseaux courbes, mais il faut beaucoup tirer sur le globe car les ciseaux ont tendance à remonter. Pour plus de sécurité, l'utilisation d'un serre-nœud (fig. 2-18) ou névrotome, inventé par le Dr Henry Joseph au début du XX^e siècle, permet des sections du nerf optique de 10 à 12 mm [1].

Attention : l'éviscération qui consiste à retirer le contenu du globe oculaire en laissant la sclère est interdite en cas de tumeur oculaire. Lorsque l'on réalise une éviscération, on laisse la sclère en place dans l'orbite et donc des cellules tumorales qui vont entraîner une rechute tumorale orbitaire très grave [2].

■ Indication de l'énucléation primaire

Ce sont : le mélanome diffus de l'iris inaccessible à un traitement conservateur ; le mélanome ciliochoroïdien ou choroïdien dont la taille ne permet pas un traitement conservateur (tumeur de plus de 20 mm de diamètre et de plus de 10 mm d'épaisseur).

La présence d'un nodule d'extériorisation ne contre-indique pas la réalisation d'une énucléation élargie au nodule si la taille le permet. Il faudra y associer une irradiation complémentaire de la cavité orbitaire pour éviter les rechutes locales.

Les autres tumeurs oculaires nécessitant une énucléation sont le rétinoblastome évolué et le médulloépithéliome diffus.

■ Technique

La conjonctive est désinsérée sur 360°, sauf s'il existe un nodule d'extériorisation au limbe, auquel cas il faut laisser la conjonctive en regard du nodule et passer à distance.

Les muscles sont pris en charge (quatre ou six selon les habitudes, sur un fil de Vicryl® ; fig. 2-19), et l'énucléation proprement dite est réalisée au serre-nœud. Le serre-nœud permet de sectionner loin le nerf optique, mais aussi de glisser le long d'un nodule d'extériorisation postérieur qui est généralement bien encapsulé (fig. 2-20, fig. 2-21). Le serrage du serre-nœud fait également l'hémostase de l'artère centrale de la rétine et des artères ciliaires par écrasement [3]. L'orbite est ensuite équipée d'un implant biocolonisable sur lequel sont suturés les muscles [4] (fig. 2-22, fig. 2-23). Une suture en deux plans, Tenon et conjonctive, est ensuite réalisée (fig. 2-24, fig. 2-25). Dans cette chirurgie, il ne faut pas utiliser de fils non résorbables, source de réaction à corps étranger et de rejet. Afin de minimiser le risque d'infection chronique et de rejet du matériau biocolonisable, il peut être utile de le laisser quelques minutes dans une solution d'antibiotique (données personnelles). La suture des muscles devant l'implant diminue également le risque d'exposition du matériau [5].

Le risque d'exposition est également minimisé par l'habillage de la bille poreuse. L'utilisation de sclère de donneur n'étant plus autorisée en France depuis l'épidémie de maladie à prion, l'habillage peut se faire à l'aide d'un treillis de Vicryl® ou de greffe d'aponévrose (temporal) [6]. Les systèmes d'ancrage impliquant un percement de la bille poreuse, bien que donnant un très bon résultat esthétique, sont également associés à une augmentation des extrusions tardives [7].

L'énucléation secondaire peut aussi être indiquée après le traitement conservateur d'un mélanome uvéal ou d'un rétinoblastome en cas de complications douloureuses de l'irradiation (syndrome sec majeur, glaucome néovasculaire, œil non voyant et douloureux, phtyose), ou pour une rechute locale. Dans ce cas, il reste interdit de réaliser une éviscération car rien ne permet d'affirmer qu'il n'y a plus de cellules viables pouvant donner une récurrence orbitaire [8].

Il est important de noter – et le patient doit en être informé – que le résultat esthétique d'une énucléation secondaire après irradiation est nettement moins bon qu'après une énucléation primaire. L'équipement des cavités sèches est plus difficile, la prothèse est mal tolérée et inesthétique. La cavité est plus énoptalmale par fonte de la graisse et la fibrose des tissus orbitaires induit un manque de mobilité. Pour toutes ces raisons, il est important, dans le cas de volumineux mélanomes choroïdiens, d'arriver à convaincre le patient que l'énucléation primaire permettra d'obtenir un meilleur résultat esthétique qu'une tentative d'irradiation suivie quelques mois plus tard d'une énucléation secondaire. La réhabilitation de la cavité avec les techniques actuelles est excellente [4].

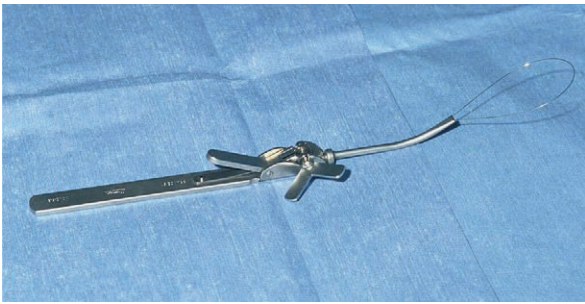


Fig. 2-18 Instrument indispensable, le serre-nœud.

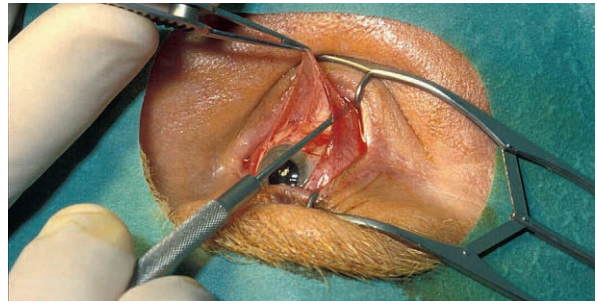


Fig. 2-19 Péritomie limbique, puis prise en charge des muscles.

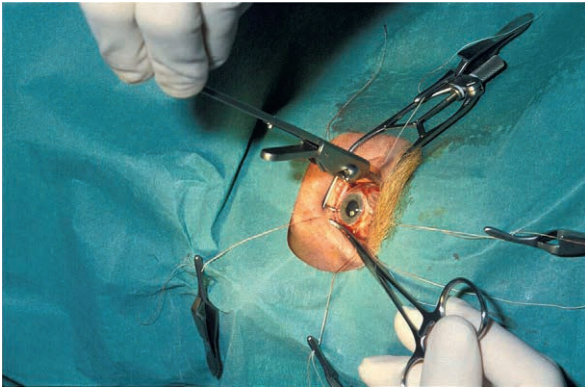


Fig. 2-20 Introduction du serre-nœud et section du nerf optique au fond de l'orbite.

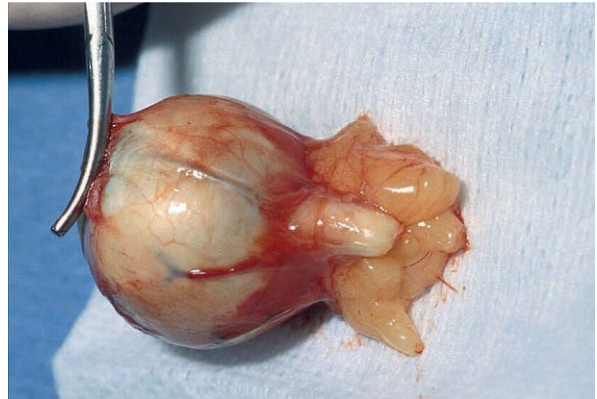


Fig. 2-21 Globe oculaire avec un nerf optique de 10 mm.

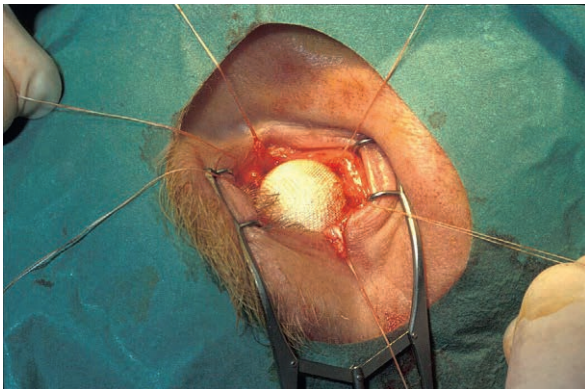


Fig. 2-22 Mise en place de la bille biocolonisable entourée d'un treillis de Vicryl®.

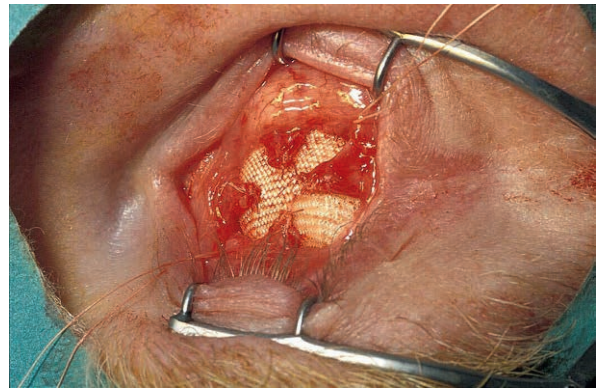


Fig. 2-23 Repose des muscles oculomoteurs au Vicryl® en avant de la bille.



Fig. 2-24 Fermeture en deux plans et mise en place d'un conformateur.



Fig. 2-25 Prothèse en place.

2.5. EXENTÉRATION

N. BADOIS

■ Introduction

L'exentération est une intervention chirurgicale qui consiste en l'exérèse du contenu orbitaire. Elle peut être partielle (conservation d'une partie des paupières ou de la graisse péri-orbitaire), complète (sacrifice des paupières et passage sous le périoste, mettant ainsi à nu l'os de la cavité orbitaire) ou élargie aux structures voisines (peau, os, ethmoïde, sinus maxillaire) (fig. 2-26 à 2-30).

Le type d'exentération réalisé dépend de la localisation de la tumeur et de son type histologique [1].

La technique de reconstruction doit être choisie en prenant en compte la perte de substance à reconstruire, l'état général du patient et la demande d'appareillage par épithèse orbitaire [2].

■ Exentération totale

La technique chirurgicale est la suivante (voir fig. 2-26) :

- incision cutanée en regard du rebord orbitaire en emportant les paupières supérieures et inférieures; abord direct jusqu'au périoste que l'on incise;
- dissection à la rugine en sous-périosté, au contact de l'os. Lors de cette dissection, ligature sur la partie médiane des artères ethmoïdales antérieures puis postérieures;
- coagulation ou ligature du pédicule vasculaire et nerveux au niveau du cône orbitaire. Prévenir l'équipe d'anesthésie du risque de bradycardie lors de la traction du contenu orbitaire. Libération de la pièce opératoire.

■ Techniques de reconstruction

■ ÉPIDERMISATION SPONTANÉE

À la fin de l'intervention par exentération, un pansement gras est mis en place dans la cavité orbitaire. La réfection du pansement intervient à J3 (parfois sous anesthésie générale), puis tous les 2 à 3 jours. L'épidermisation complète de la cavité est obtenue après plusieurs mois et celle-ci reste incomplète dans certains cas [3, 4] (fig. 2-31). Cette technique permet l'obtention d'une cavité creuse, autorisant l'appareillage par épithèse.

■ GREFFE DE PEAU TOTALE

La greffe de peau est une option très intéressante lors d'une exentération partielle (fig. 2-32 à 2-34). La conservation dans certaines zones du périoste et/ou de la graisse péri-orbitaire permet une bonne prise de greffe et la cicatrisation est généralement obtenue en 1 à 3 semaines. Cette technique permet l'obtention d'une cavité creuse facilitant l'appareillage par épithèse.

La greffe de peau est parfois réalisée à la suite d'une exentération totale, mais le taux de prise de greffe est faible en raison de l'absence de périoste.

■ LAMBEAU DE MUSCLE TEMPORAL

La reconstruction par lambeau de muscle temporal permet le comblement de la cavité d'exentération par le muscle temporal avec une épidermisation obtenue en 1 à 3 mois (fig. 2-35). Le prélèvement est rapide et ce lambeau est fiable. Les cavités obtenues sont souvent moins creuses et les possibilités d'appareillage par épithèse sont donc moindres que dans les autres techniques de reconstruction.

La technique chirurgicale est la suivante :

- anatomie : la vascularisation du muscle se fait majoritairement par sa face profonde où cheminent les pédicules temporaux profonds qui sont issus de l'artère maxillaire interne;
- incision hémi-coronale élargie dans la région prétragienne (fig. 2-36);
- au niveau de la partie supérieure, dissection dans le plan avasculaire sous la galéa; au niveau de la partie moyenne et inférieure, dissection sous le fascia temporalis, juste au ras de l'aponévrose temporale. Le décollement doit s'arrêter 2 cm au-dessus de l'arcade zygomatique;
- incision du périoste 1 cm environ au-dessus de la ligne d'insertion temporale supérieure. Décollement à la rugine en sous-périosté au niveau de la fosse temporale, libérant ainsi le muscle temporal et son aponévrose de ses attaches supérieures. La rotation se fera à partir des attaches inférieures qui ont été conservées. La portion antérieure, ou la totalité du muscle peut être utilisée;
- réalisation d'un tunnel sous-cutané entre la perte de substance et l'incision temporale afin de permettre la bascule du muscle temporal dans la cavité orbitaire. Lors de ce temps opératoire, il est important de rester en profondeur afin de ne pas léser le rameau frontal du nerf facial. Lorsque la portion antérieure du muscle a été utilisée, il est conseillé de basculer la portion postérieure vers l'avant afin de limiter la dépression inesthétique temporale;
- fermeture en deux plans sur drain aspiratif; pansement gras au niveau de la cavité d'exentération.

■ LAMBEAU LIBRE ANTÉBRACHIAL

Chez les patients en bon état général, la reconstruction par lambeau libre antébrachial est une solution permettant l'obtention d'une fermeture complète immédiate avec peu de soins postopératoires (fig. 2-37 à 2-39). La réalisation d'un lambeau libre implique l'abord des vaisseaux cervicaux ou temporaux ainsi que la réalisation des anastomoses vasculaire sous microscope. La durée opératoire est donc plus importante (5 heures en moyenne) et nécessite une équipe entraînée. La finesse du lambeau associée à une conformation en cône permet l'obtention d'une cavité creuse généralement compatible avec un appareillage par épithèse orbitaire [5] (fig. 2-40).



Fig. 2-26 Exentération totale.



Fig. 2-27 Exentération partielle.

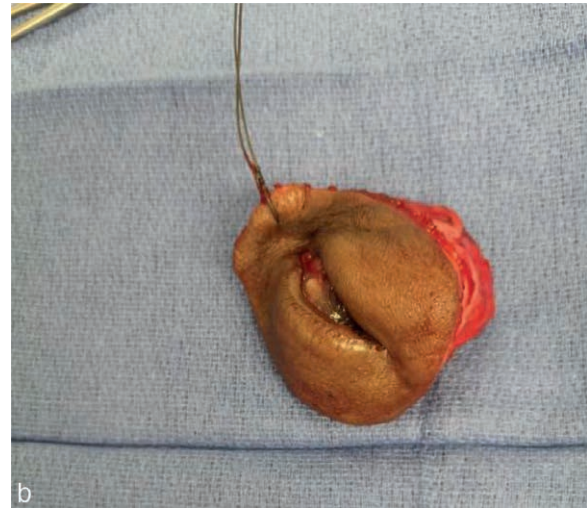


Fig. 2-28 Exentération totale élargie à l'ethmoïde (astérisque).
a. Site opératoire. b. Pièce opératoire.



Fig. 2-29 a, b. Exentération élargie au plancher d'orbite, à l'ethmoïde et à la paroi inter-sinuso-nasale.
1. Ethmoïde. 2. Plancher de l'orbite. 3. Cornet moyen.

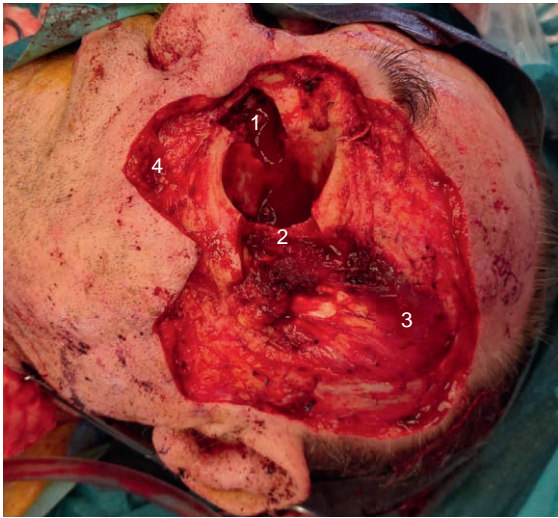


Fig. 2-30 Exentération totale élargie à l'ethmoïde (1), au cadre orbitaire externe (2), à la peau frontotemporale (3) et jugale (4).

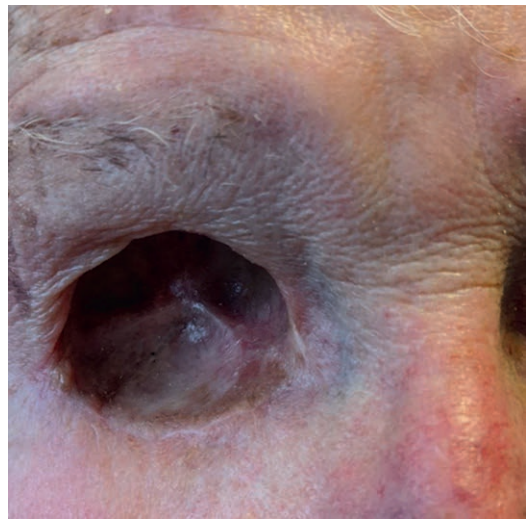


Fig. 2-31 Photographie post-opératoire d'une exentération partielle.



Fig. 2-32 a. Photographie peropératoire d'une greffe de peau totale dans les suites immédiates d'une exentération partielle. Les fils longs servent à la fixation du bourdonnet. b. Résultat à 3 mois.

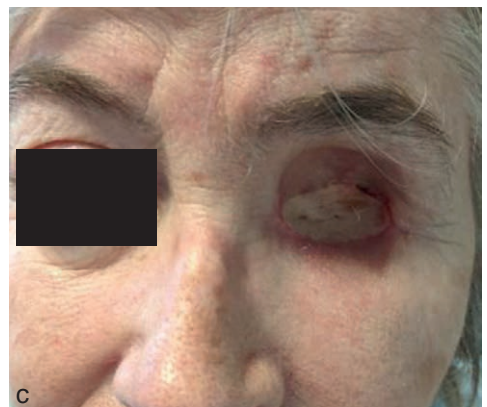
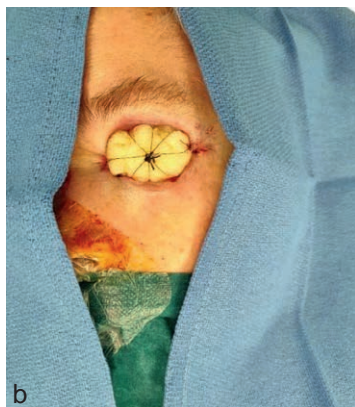


Fig. 2-33 Greffe de peau totale dans les suites immédiates d'une exentération partielle. a. Photographie peropératoire, greffe de peau totale en place. b. Bourdonnet fixé; il sera laissé en place 5 jours. c. Résultat à 1 mois.

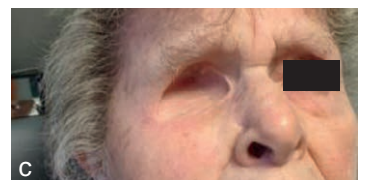
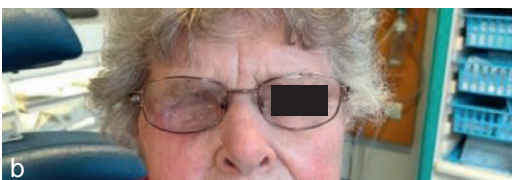


Fig. 2-34 Exentération partielle avec greffe de peau totale. a, b. Résultat à 1 mois. c. Résultat à 4 mois.



Fig. 2-35 Exentération droite élargie à l'os au niveau du cadre orbitaire et reconstruction par un lambeau de muscle temporal droit. a, b. Photographies peropératoires. c. Résultat à 2 mois.

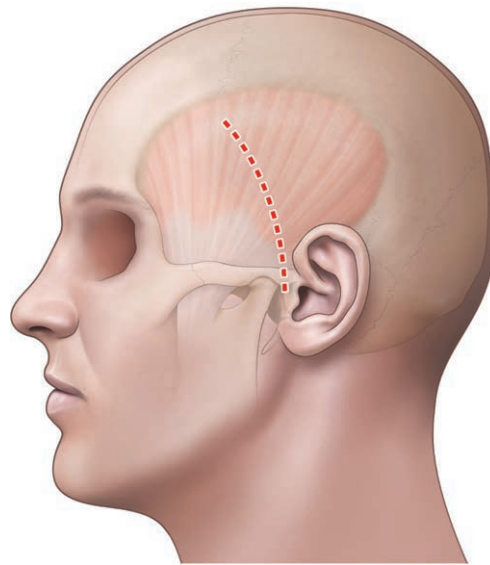


Fig. 2-36 Incision cutanée pour la réalisation d'une reconstruction par lambeau de muscle temporal dans les suites d'une exentération totale.

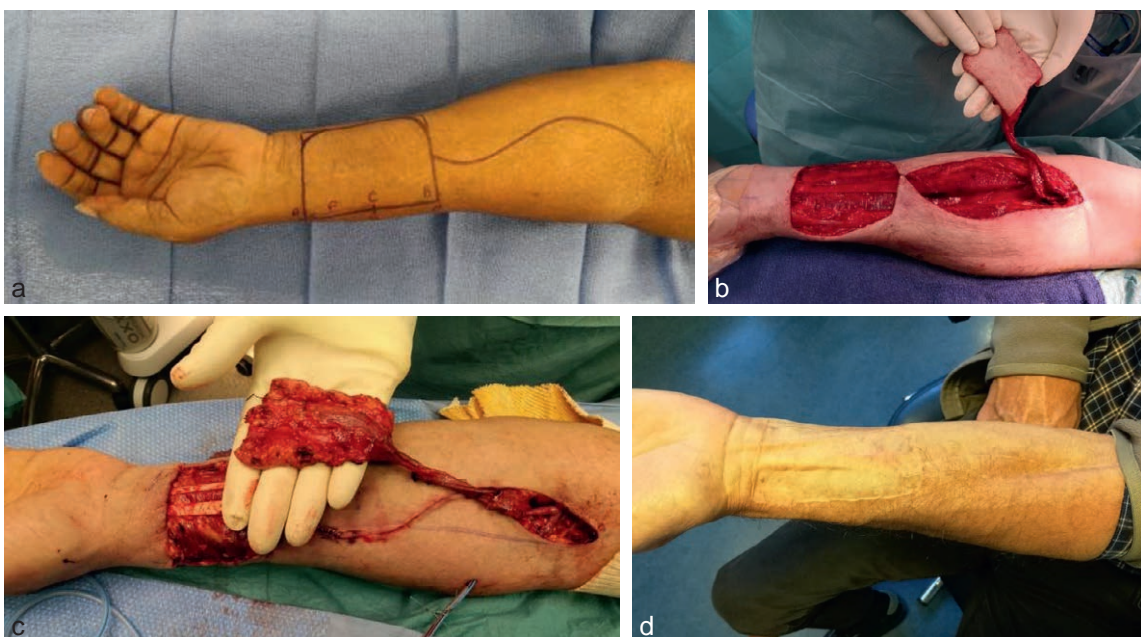


Fig. 2-37 a. Tracé de l'incision pour une reconstruction par lambeau libre antébrachial conformé en cône pour comblement d'une cavité orbitaire. b, c. Prélèvement d'un lambeau libre antébrachial. d. Cicatrisation à 1 an d'un prélèvement de lambeau libre antébrachial.



Fig. 2-38 Reconstruction par lambeau libre antébrachial conformé en cône dans les suites d'une exentération totale. a, b. Photographies peropératoires. c. Photographie postopératoire immédiate. Résultats à 4 semaines (d) et à 4 mois (e).



Fig. 2-39 Résultat 1 an après une exentération élargie à la peau temporale reconstruite par un lambeau libre antébrachial.

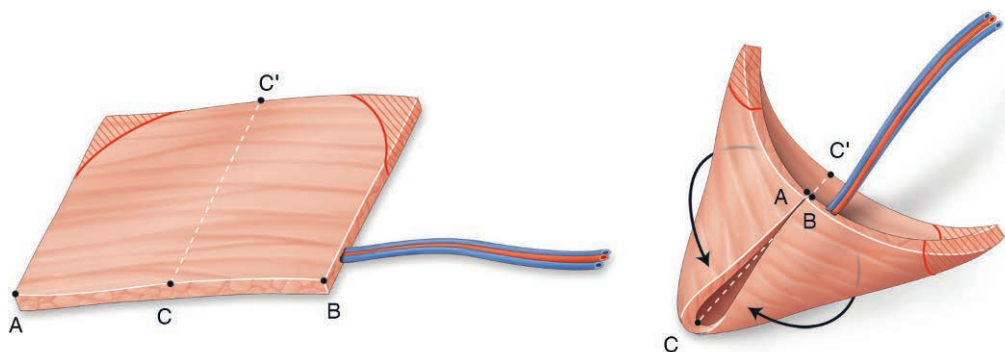


Fig. 2-40 Palette cutanée d'un lambeau antébrachial et conformation de celui-ci en forme de cône pour la reconstruction d'une exentération. A-B = 7-8 cm, largeur = 6 cm; zones hachurées = à réséquer si besoin.

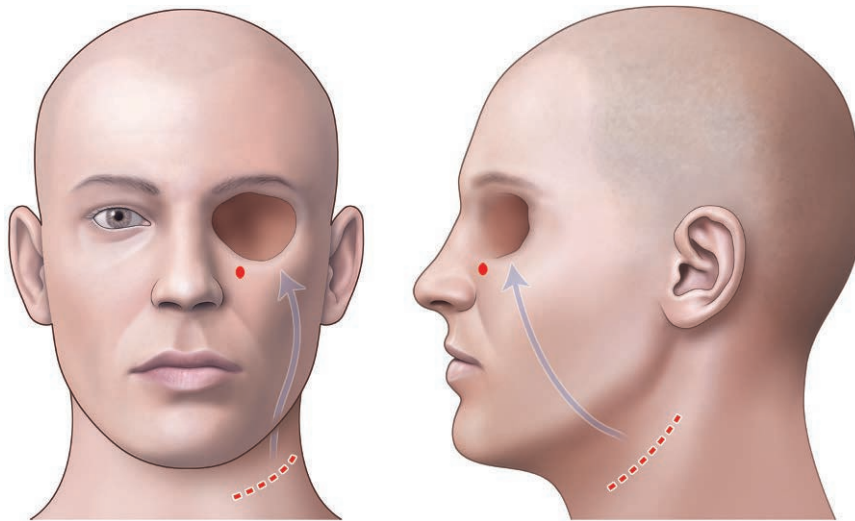


Fig. 2-41 Trajet du décollement cutané destiné au passage du pédicule vasculaire lors d'une reconstruction par lambeau libre antébrachial après exentération totale.



Fig. 2-42 a-c. Résultat 1 an après une exentération élargie au plancher d'orbite et au maxillaire reconstruite par un lambeau libre de muscle grand dorsal.

La technique chirurgicale est la suivante :

- intervention réalisée dans l'idéal en double équipe : équipe 1, préparation des vaisseaux receveurs et exentération totale \pm élargie; équipe 2, prélèvement du lambeau libre;
- dessin de la palette cutanée (voir [fig. 2-37a](#)); vérification de la qualité du test d'Allen du côté du lambeau. Palette cutanée à démarrer 2 cm au-dessus du pli du poignet, réalisant un rectangle de 7 à 8 cm \times 6 cm environ (s'adapter à la taille de la cavité et à la perte de substance en cas d'exentération élargie). Décaler la palette cutanée vers le rebord radial afin d'inclure la veine céphalique dans le prélèvement si le réseau veineux superficiel le permet (voir [fig. 2-40](#));
- prélèvement du lambeau antébrachial selon la technique habituelle [6] (voir [fig. 2-37b, c](#));
- exentération totale selon la technique décrite précédemment;
- réalisation d'un tunnel sous-cutané entre la cavité orbitaire et le cou. La dissection doit être superficielle et réalisée sur la partie externe de la joue afin de ne pas léser le nerf V_2 ni les branches du nerf facial;
- passage des vaisseaux dans le tunnel puis réalisation des anastomoses vasculaires au niveau cervical ([fig. 2-41](#));
- conformation du lambeau en forme de cône en réalisant une suture sous-cutanée entre le point A et le point B et sur toute la longueur jusqu'au point C (voir [fig. 2-40](#));

- fixation du lambeau en profondeur par la réalisation d'un ou de deux points entre les tissus restants du cône orbitaire et le sommet du cône (point C) du lambeau;
- résection cutanée si nécessaire du lambeau et fixation de celui-ci en deux plans sur les berges cutanées de la cavité orbitaire;
- après s'être assuré du bon positionnement du pédicule vasculaire du lambeau, fermeture cervicale en deux plans sur drain ou lame de Delbé.

■ AUTRES LAMBEAUX

En cas d'exentération élargie, un lambeau libre apportant plus de volume peut être nécessaire [7]. Dans ces circonstances, les lambeaux libres de muscle grand dorsal ou scapulo-dorsal sont fréquemment utilisés, avec ou sans palette cutanée ([fig. 2-42](#)). D'autres types de lambeaux libres peuvent être utilisés, mais devront être anastomosés sur les vaisseaux temporaux en raison d'un pédicule vasculaire plus court, comme le lambeau de gracilis ou le lambeau antérolatéral de cuisse [8].

Les lambeaux locaux comme le lambeau frontal ou le lambeau bilobé peuvent apporter une aide précieuse dans certaines circonstances et sont utilisés de façon courante par des équipes [9, 10].

2.6. ÉQUIPEMENT PROTHÉTIQUE

■ Prothèse oculaire

P. SIRIGNANO

■ RÉALISATION D'UNE PROTHÈSE PROVISOIRE APRÈS ÉNUCLÉATION ET POSE D'IMPLANT

Il faut attendre 3 semaines à 1 mois après l'intervention chirurgicale avant de poser une prothèse oculaire provisoire, après s'être assuré que la cicatrisation est correcte et que les fils de sutures sont résorbés.

Le prothésiste va effectuer une prise de mesure et noter tous les paramètres après la dépose du conformateur. Le conformateur a un rôle essentiel pour la tenue de la future prothèse car il permet de maintenir la profondeur et la souplesse des culs-de-sac. On va ainsi noter sur l'œil adelphe :

- la teinte de la sclérotique ;
- la teinte de l'iris ;
- le diamètre de l'iris ;
- la vascularisation conjonctivale ;
- le choix de la coque à empreinte.

On va ensuite procéder à un moulage de la cavité avec du silicone. Cette opération est totalement indolore et ne nécessite pas d'anesthésie (fig. 2-43).

Ce moulage va être mis en moufle, ce qui va permettre de réaliser une forme d'essai. On va pouvoir ainsi s'assurer de la bonne adaptation dans la cavité, de l'harmonie de l'ouverture palpébrale et déterminer la position future de l'iris (fig. 2-44).

Cette forme d'essai va être à nouveau mise en moufle et on va y incorporer la bonne teinte de la sclérotique ainsi que l'iris de la même couleur que l'œil sain (fig. 2-45).

Après polymérisation et ébarbage, on va maquiller et vasculariser la future prothèse (fig. 2-46 et 2-47) et ensuite la recouvrir d'une couche de résine transparente pour rendre la pièce anallergique, en utilisant de la résine acrylique PMMA (polyméthacrylate de méthyle acrylique), également employée pour certaines prothèses dentaires. Après polymérisation et ébarbage, on va procéder au polissage [1].

■ RÉALISATION D'UNE PROTHÈSE DÉFINITIVE

La prothèse définitive est effectuée entre 3 et 6 mois après la prothèse provisoire quand la cicatrisation est optimale.

Le procédé est le même que pour la prothèse provisoire, mais on va pouvoir affiner davantage les détails et corriger certaines imperfections (volume, centrage, couleurs, etc.) constatées sur la prothèse provisoire. Dans la plupart des cas, une prothèse bien adaptée passe totalement inaperçue (fig. 2-48 et 2-49).

La prothèse se porte nuit et jour et il n'est pas nécessaire de l'enlever. Il y a parfois des sécrétions qui peuvent se déposer sur la prothèse. Il faut simplement les nettoyer avec de la gaze et du sérum physiologique (jamais avec de l'alcool).

On peut pratiquer des sports avec une prothèse. Certains sports de combat doivent être pratiqués avec des précautions, et la natation doit l'être avec des lunettes de piscine.

■ PROTHÈSE DE RENOUVELLEMENT

La prothèse est renouvelée pour les adultes en moyenne tous les 5 ans (prise en charge par la Sécurité sociale).

Ce renouvellement peut être anticipé dans certains cas (modification biométrique importante de la cavité) sur prescription médicale.

Chez les enfants, le renouvellement de la prothèse est pris en charge une fois par an en moyenne car la taille de la prothèse doit s'adapter à la croissance de l'enfant.

■ RÉALISATION D'UN VERRE SCLÉRAL

La réalisation d'un verre scléral est indiquée lorsque l'œil est non voyant et a un aspect esthétique médiocre afin de corriger cette esthétique. On va procéder à un moulage du globe pour réaliser un test de tolérance (grande lentille transparente) et adapter au globe avec un dégagement cornéen perforé pour oxygéner la cornée. Quand ce moulage est bien toléré, il va nous servir de maquette pour pouvoir procéder à l'élaboration du verre scléral (fig. 2-50).

■ RÉALISATION D'UNE PROTHÈSE CHEZ LES ENFANTS

Quand cela est possible, on adopte le même procédé que chez l'adulte. Quand les manipulations sont trop difficiles (enfant craintif ou pusillanime), on se contente dans un premier temps de mettre en place un gabarit (conformateur coloré), qui nous donne déjà quelques indications pour réaliser la future prothèse.

■ POLISSAGE DE LA PROTHÈSE

La Sécurité sociale prend en charge le polissage d'une prothèse deux fois par an. Cela va permettre de nettoyer la cavité ainsi que la prothèse, de retirer les dépôts de sels minéraux (muco-sités) déposés sur la surface de la prothèse et de vérifier que celle-ci est toujours bien adaptée [2].

■ SYNDROME DE L'ÉNUCLÉÉ

Différentes complications peuvent survenir après énucléation et mise en place d'une prothèse. Les principales sont la déhiscence conjonctivale en regard d'un implant, le ptosis, l'entropion, l'ectropion et la présence d'un creux sus-tarsal trop important, ou bien l'absence ou l'insuffisance du cul-de-sac inférieur. Une éno-phthalmie est parfois visible. Une inflammation conjonctivale avec des sécrétions peut survenir [2]. Certaines de ces complications peuvent être corrigées par une prothèse bien adaptée. Mais un geste chirurgical peut être conseillé pour optimiser la tenue de la prothèse ou corriger les phénomènes disgracieux [3].

La mobilité de la prothèse est variable. Lorsque les muscles oculomoteurs ont été conservés et sont suturés à l'implant, les mouvements de l'implant, synchrones des mouvements de l'œil valide, sont transmis à la prothèse par frottement à travers la conjonctive. Il existe alors une mobilité de la prothèse, mais avec des mouvements moins rapides et moins amples que l'œil valide.



Fig. 2-43 *Prise d'empreinte.*



Fig. 2-44 *Préparation du moule.*



Fig. 2-45 *Recherche de la teinte de la sclérotique.*



a



b

Fig. 2-46 *Maquillage (a) et vascularisation de la sclère (b).*



a



b

Fig. 2-47 *a, b. Peinture de l'iris.*



Fig. 2-48 Enfant avant (a) et après (b) mise en place de prothèse.



Fig. 2-49 Enfant avant (a) et après (b) mise en place de prothèse.



Fig. 2-50 a, b. Pose d'un verre scléral.



Épithèse oculopalpébrale

Y. QUENTIN

■ INTRODUCTION

L'épithèse implanto-portée est adaptée à la suite d'une exentération totale (fig. 2-51), et parfois dans certains cas de rétraction importante orbito-palpébrale post-radique (fig. 2-52), où l'appareillage par prothèse oculaire conventionnelle est irréalisable, en représentant une alternative à la chirurgie reconstructrice. Ce traitement a l'avantage d'être réversible, la dépose des piliers transcutanés étant possible sans retirer les implants endo-osseux, ou bien comme solution définitive, lorsque la reconstruction ne peut pas rivaliser avec l'épithèse.

La procédure pour l'appareillage nécessite une prise en charge multidisciplinaire qui associe chirurgien, oncologue, radiothérapeute, infirmière, prothésiste et parfois psychologue. Ces derniers occupent un rôle important dans l'accompagne-

ment des patients, sachant que le port d'une épithèse demande une hygiène parfaite de la part du patient, et une surveillance étroite par l'ophtalmologiste et le prothésiste afin de dépister précocement une éventuelle récurrence tumorale.

L'information du patient et son suivi psychologique sont primordiaux car la modification de l'image corporelle est considérable.

Le chirurgien peut, avant d'intervenir, conseiller à certains patients, pour conforter leur prise en charge, de rencontrer le prothésiste qui complétera son information, lui faisant ainsi connaître l'ensemble de l'équipe médico-technique mobilisée pour l'aider.

Cette consultation préalable à l'intervention permet d'instaurer un climat de confiance, en expliquant au patient les multiples avantages que procure une prothèse implanto-portée par des implants endo-osseux, malgré le délai de 6 mois pour leur ostéo-intégration, auquel s'ajoute 1 mois supplémentaire pour le second temps opératoire après la pose des piliers transcutanés pour la rétention de la prothèse.

Lors de cette visite, le patient est également informé de la durée d'environ 7 semaines qu'imposent la réalisation d'un tel appareillage et son adaptation, en lui précisant que la prise en charge par l'assurance maladie sera totale.



Fig. 2-51 a-d. Épithèses oculopalpébrales implanto-portées après exentération.

Source : fig. a et b, Durand M, Durand M. Prothèse oculaire et palpébrale. EMC (© Elsevier Masson SAS, Paris) Ophtalmologie, 21-300-A-20, 2006.

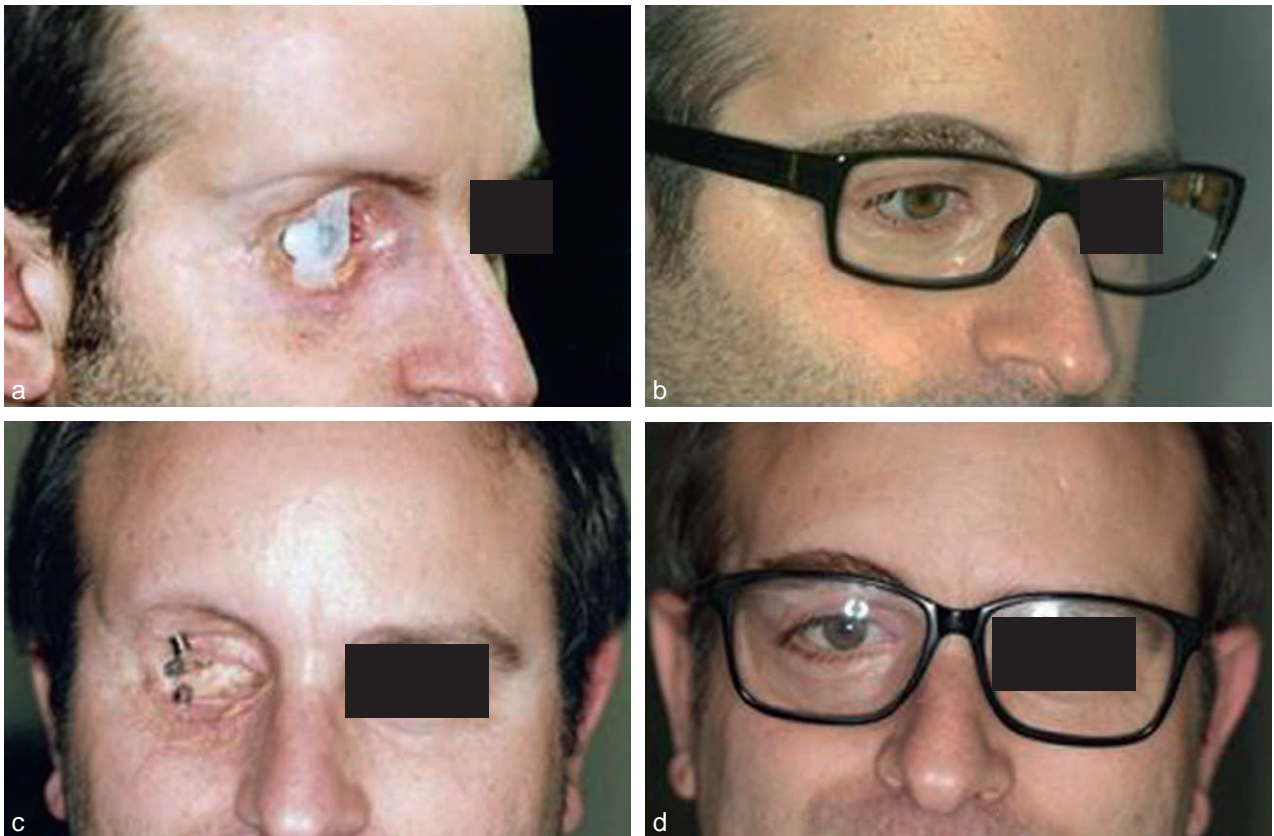


Fig. 2-52 a-d. Épithèse oculopalpébrale implanto-portée post-radique.

Source : Cabinet Michel Durand.

■ MODE DE RÉTENTION

Le mode de rétention peut être :

- implanto-porté : aimants ou mécanique (clips) ;
- fixation à la monture de lunettes ;
- collé.

La contention par ancrage osseux est la méthode actuellement la mieux adaptée aux épithèses de réhabilitation faciale. La fixation à la monture de lunettes instable oblige à choisir une monture suffisamment épaisse pour y fixer la prothèse (fig. 2-53). Cette solution est indiquée pour des patients âgés qui ne souhaitent plus subir de nouvelles interventions ou dans certaines cavités irradiées où l'ostéo-intégration est aléatoire.

L'utilisation de colle biologique est source d'intolérance, en obligeant le patient à enlever la prothèse quotidiennement pour nettoyer la peau et la prothèse des résidus de colle avant une nouvelle application d'adhésif. Elle contribue aussi à détériorer rapidement l'épithèse.

Pour l'épithèse implanto-portée, le système de rétention se trouve incorporé au silicone dans l'intrados de la prothèse, principalement magnétique. Pour certaines épithèses de volume important, il est parfois indiqué d'avoir recours à une contention complémentaire mécanique (clips) pour obtenir une meilleure rétention. Ce mode de fixation présente aussi l'avantage de laisser au patient le libre choix de sa monture de lunettes qui contribue à rendre moins visible l'aspect figé du regard. Celle-ci est fabriquée avec un élastomère de silicone biocompatible très souple. Les bords qui la limitent, très fins et translucides, doivent être le moins perceptibles possible et se confondre avec les tissus cutanés voisins en épousant la mimique du visage sans risque d'expulsion.

■ RÉALISATION ET ADAPTATION D'UNE ÉPITHÈSE OCULOPALPÉBRALE IMPLANTO-PORTÉE MAGNÉTIQUE

L'utilisation du silicone et de l'alginate pour l'empreinte faciale bilatérale peut être avantageusement remplacée en partie par l'empreinte numérique, et sa modélisation par une imprimante 3D permet d'avoir le relief palpébral controlatéral, ce qui facilite la réalisation de la maquette en cire. Toutefois, cela n'exclut pas la prise d'empreinte au silicone (fig. 2-54a) des piliers transcutanés d'après leur position dans la partie du défaut qui permet avec plus de précision d'y fixer les transferts de piliers (fig. 2-54b) au moyen de leur vis guide (fig. 2-54c), en prenant la précaution de ne pas les recouvrir de silicone pour pouvoir désolidariser l'empreinte.

L'empreinte est préparée pour la mise en place des répliques de piliers (fig. 2-54d, e) qui seront utilisés comme analogues intégrés dans le moulage (fig. 2-54f) pour y visser les Magnacaps® et placer les aimants (fig. 2-54g) à leur

contact pour les solidariser par une armature en résine (fig. 2-55a, b).

La forme de la prothèse oculaire est modelée d'après l'ouverture palpébrale de l'œil adelphe et ses contours tiennent compte de la présence de l'armature magnétique (fig. 2-55c) avant sa réalisation. Le galbe de sa face antérieure est essentiel pour la sculpture morphologique des paupières.

La maquette céroplastique hyperréaliste est confectionnée à base de cire d'abeille translucide, chargée de pigments répertoriant les différentes teintes de la peau. Elle est essayée sur le patient, et retouchée in situ pour obtenir une parfaite congruence au visage. Cela permet déjà au patient d'observer le résultat esthétique dans le miroir et de le valider avant de poursuivre la fabrication. Ensuite, le moulage de la maquette est réalisé. Par la technique de la cire perdue, celle-ci est évacuée et remplacée par l'élastomère de silicone aux couleurs de la peau, appliqué avec précision sur les différentes zones concernées du moulage pour être finalement placé dans un polymérisateur sous pression pour sa réticulation.

L'épithèse en silicone est finalisée en présence du patient par quelques retouches chromatiques de surface qui peuvent compléter la coloration intrinsèque, par la correction de taches pigmentées, de varicosités, par l'ajout de sourcils, procurant un effet plus naturel, lorsque ces retouches sont observées sur son visage, avant de pouvoir lui poser. Ces modifications complémentaires impliquent de replacer l'épithèse dans une étuve pendant 2 heures à 90° pour obtenir une réticulation totale du silicone.

Au cours de la dernière visite pour la pose de l'épithèse (fig. 2-55 et 2-56), le prothésiste doit à nouveau prodiguer au patient les indispensables conseils d'hygiène, notamment le nettoyage autour des piliers transcutanés qui doit s'effectuer soigneusement, et le rassurer en lui proposant à 2 mois une visite de contrôle pour vérifier que la prothèse est bien tolérée sur le plan cutané.

■ CONCLUSION

Le suivi du patient démontre l'importance d'une étroite collaboration de l'équipe pluridisciplinaire. Celle-ci est rendue nécessaire pour la surveillance (par IRM) permettant le dépistage précoce des récives tumorales. Cela requiert de faire ôter avant l'examen par l'oculariste les Magnacaps® (capuchons-vis) magnéto-réceptifs (fig. 2-56a, b, e), très légèrement magnétisés par leur accolement aux aimants (fig. 2-56f) de l'armature magnétique, et qui risqueraient d'altérer l'imagerie.

Une vigilance particulière doit être apportée au niveau des piliers transcutanés (fig. 2-56d) lors du suivi en vérifiant leur stabilité. Cela requiert éventuellement de les resserrer, au moyen d'une clé à torque *driver* dynamométrique (NobelPharma™) (fig. 2-56b), pour éviter une irritation cutanée provoquée par la mobilité d'un pilier ; surtout, le risque est de le désolidariser de sa fixation (fig. 2-56c), provoquant sa perte.

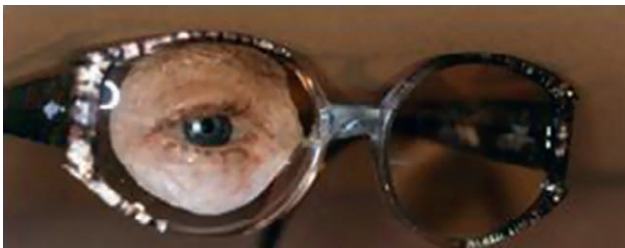
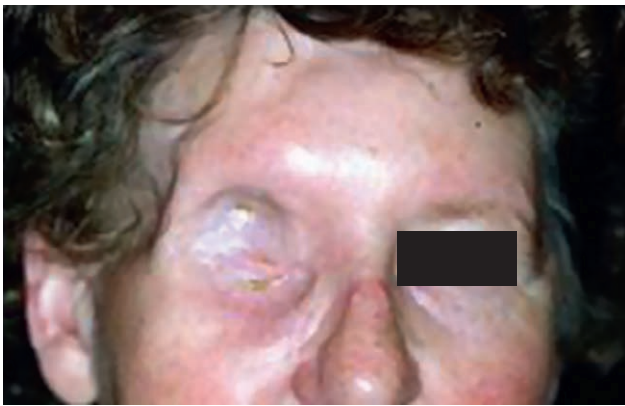


Fig. 2-53 Épithèse oculopalpébrale fixée à la monture de lunettes.
Source : Cabinet Michel Durand.

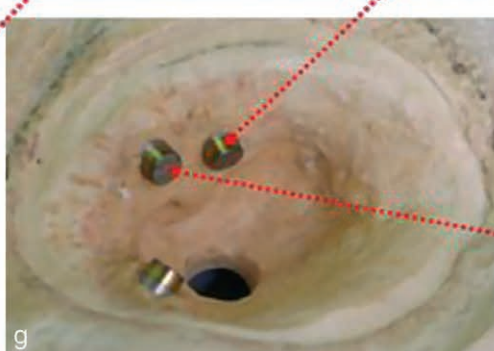
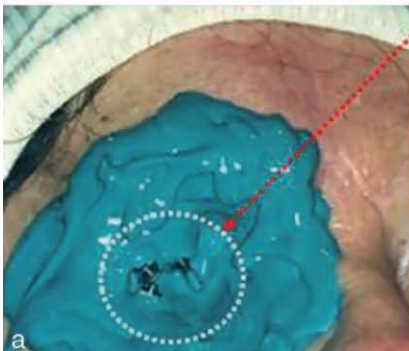
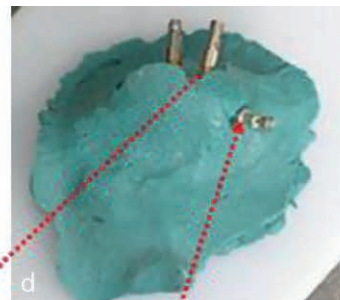
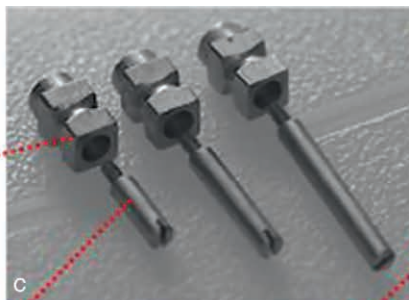


Fig. 2-54 Empreinte faciale au silicone.
a. Empreinte au silicone. b, c. Transferts de piliers + vis guide. d. Intradoss empreinte silicone avec répliques de piliers. e, f. Analogues de laboratoire. g. Magnacap® Technovent.
Source : Cabinet Michel Durand.

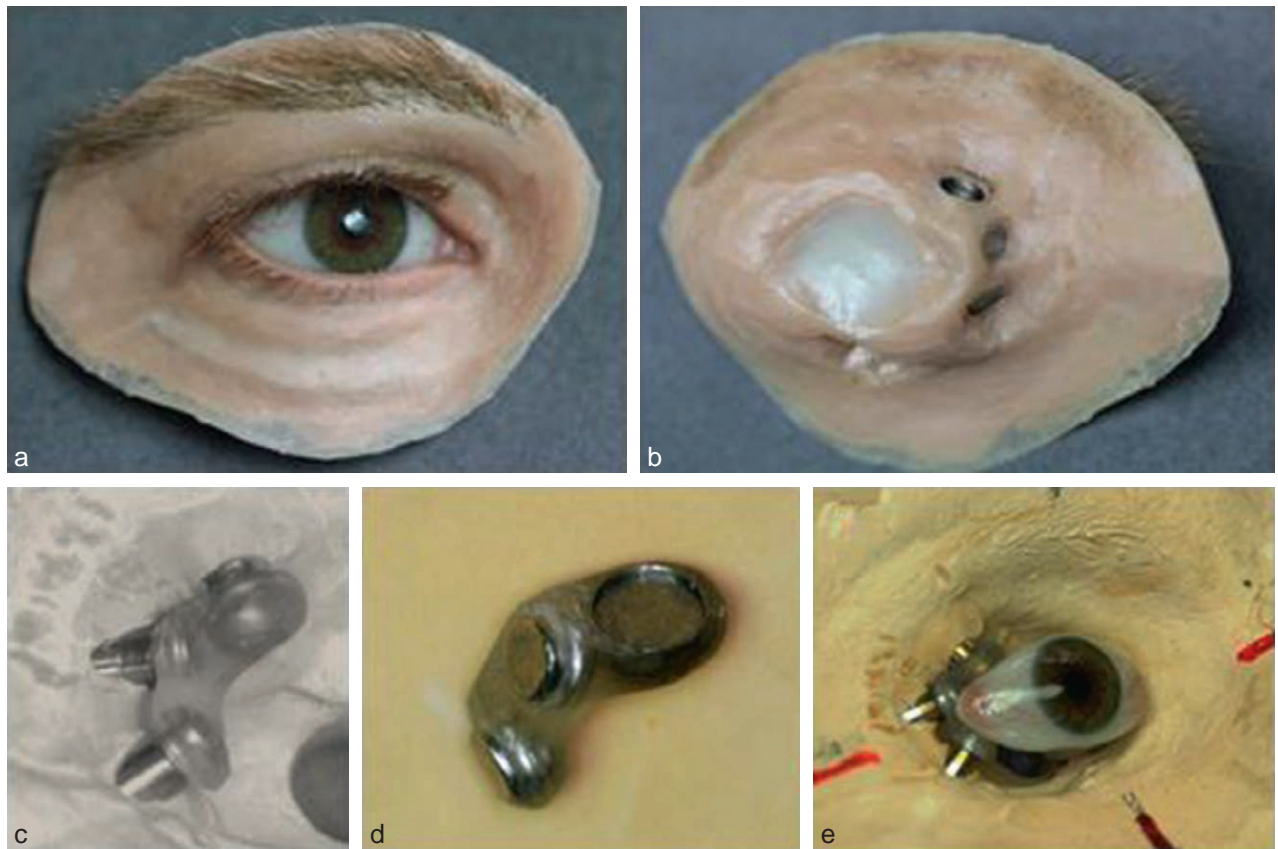
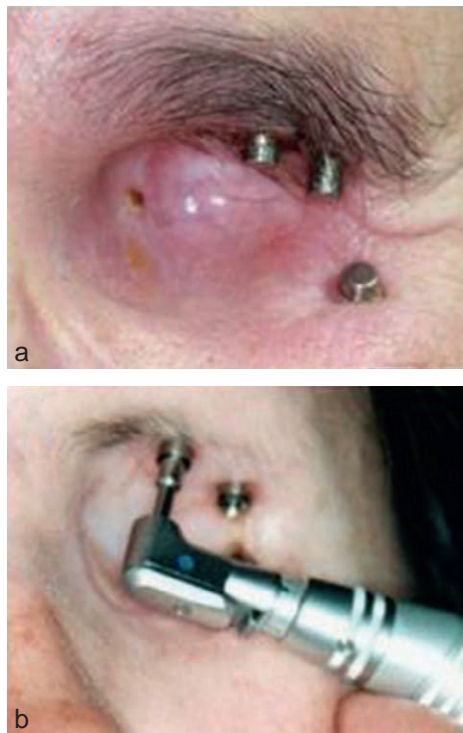


Fig. 2-55 Pose de l'épithèse oculopalpébrale.
 a. Extrado, épithèse oculopalpébrale. b. Intrado, épithèse oculopalpébrale. c, d. Armature magnétique. e. Prothèse oculaire.
 Source : Cabinet Michel Durand.



Système de rétention magnétique

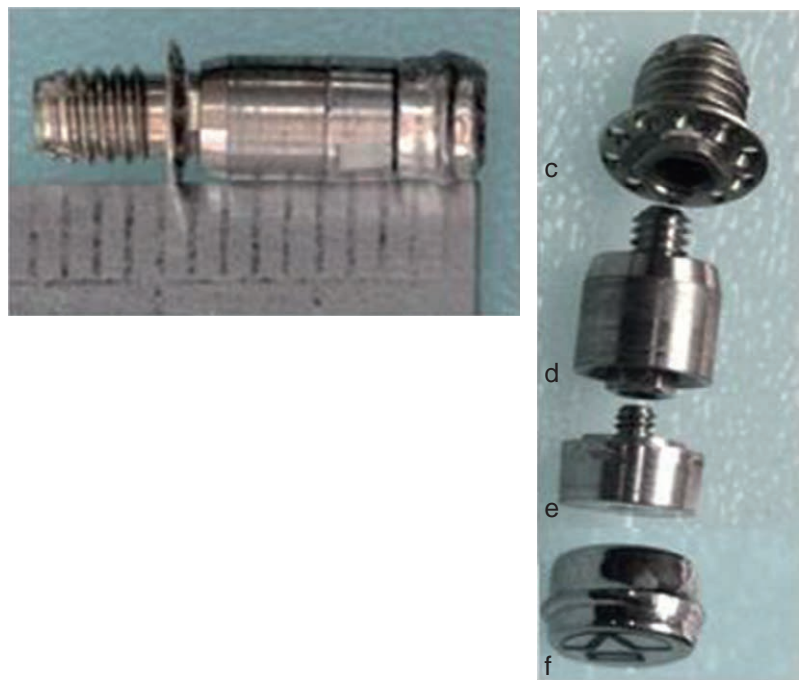


Fig. 2-56 Système de rétention magnétique.
 a, e. Magnacap® (capuchons-vis) magnéto-réceptifs. b. Clé à torque driver dynamométrique (NobelPharma™). c. Fixture Nobel-Biocare® Brademark. d. Pilier transcutané. f. Aimant Dyna®.
 Source : Cabinet Michel Durand.

BIBLIOGRAPHIE

2.1. Introduction – principes de la chirurgie des tumeurs solides

- [1] Grunenwald D. Principes de la chirurgie oncologique. In: Thérapeutique du cancer. Paris: Springer; 2011.
- [2] Aziz HA, Gastman BR, Singh AD. Management of conjunctival melanoma : critical assessment of sentinel lymph node biopsy. *Ocul Oncol Pathol* 2015;1(4):266–73.

2.2. Exérèse des tumeurs conjonctivales – no touch technique

- [1] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Indian J Ophthalmol* 1930;67(12):1930–48.
- [2] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):808–15.
- [3] Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye* 2013;27(2):142–52.

2.3. Tumorectomie (iridectomie, iridocyclectomie, choroïdectomie, endorésection)

- [1] Stevenson KE, Hungerford J, Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. *Br J Ophthalmol* 1989;73(9):739–42.
- [2] Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996;80(2):109–16.
- [3] Popovic M, Ahmed IIK, DiGiovanni J, Shields CL. Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma : A review. *Surv Ophthalmol* 2017;62:302–11.
- [4] Rospond-Kubiak I, Damato B. The surgical approach to the management of anterior uveal melanomas. *Eye* 2014;28(6):741–7.
- [5] Sandinha MT, Kacperk A, Errington RD, et al. Recurrence of iris melanoma after proton beam therapy. *Br J Ophthalmol* 2014;98(4):484–7.
- [6] Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R, et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye* 2006;20(11):1300–5.
- [7] Leblanc A, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, et al. Diffuse iris melanoma : conservative treatment with proton beam therapy after limbal stem cell preservation or enucleation ? *Ocul Oncol Pathol* 2019;5(6):396–401.
- [8] Singh AD, Dupps WJ, Biscotti CV, et al. Limbal stem cell preservation during proton beam irradiation for diffuse iris melanoma. *Cornea* 2017;36(1):119–22.
- [9] Shields CL, Materin MA, Shields JA, et al. Factors associated with elevated intraocular pressure in eyes with iris melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85(6):666–9.
- [10] Vail DT. Iridocyclectomy. A review. *Gleanings from the literature. Am J Ophthalmol* 1971;71(1 Pt 2):161–8.
- [11] Naumann GOH, Rummelt V, Shields JA. Block excision of tumors of the anterior uvea : Report on 68 consecutive patients. *Ophthalmology* 1996;103(12):2017–28.
- [12] Hadden PW, Hiscott PS, Damato BE. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2004;111(1):154–60.
- [13] Snyder ME, Osher RH, Wladecki TM, et al. Results in combined cataract surgery with prosthetic iris implantation in patients with previous iridocyclectomy for iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 2017;175:45–51.
- [14] Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996;80(2):102–8.
- [15] Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98:769–74.
- [16] Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010;16(24):6083–92.

[17] Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative ocular oncology group report number 1 : Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012;119(8):1596–603.

[18] Mazloumi M, Vichitvejpaisal P, Dalvin LA, et al. Accuracy of the Cancer Genome Atlas Classification vs American Joint Committee on Cancer Classification for prediction of metastasis in patients with uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(3):260–7.

[19] Trainee PG, Schedler KJE, Brusa MGS, Rodrigues EB. Biopsy with the new essen biopsy forceps. *Case Rep Ophthalmol Med* 2013;2013:1–3.

[20] Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, et al. Fine needle aspiration biopsy in uveal melanoma : technique, complications, and outcomes. *Am J Ophthalmol* 2016;162:28–34.e1.

[21] Scheffler AC, Gologorsky D, Marr BP, et al. Extraocular extension of uveal melanoma after fine-needle aspiration, vitrectomy, and open biopsy. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(9):1220–4.

[22] Matet A, Raïs KA, Malaise D, et al. Comparative cytogenetic abnormalities in paired choroidal melanoma samples obtained before and after proton beam irradiation by transscleral fine-needle aspiration biopsy and endoresection. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1173.

[23] Foulds WS, Damato BE, Burton RL. Local resection versus enucleation in the management of choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 1987;1(Pt 6):676–9.

[24] Schilling H, Bornfeld N, Talies S, et al. Endoresection of large uveal melanomas after pretreatment by single-dose stereotactic convergence irradiation with the leksell gamma knife- -first experience on 46 cases. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223(6):513–20.

[25] Kivelä T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness : a matched case-control study. *Ophthalmology* 2003;110(11):2235–44.

[26] Gunduz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17(3):210–6.

[27] Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):95–107.

[28] Rice JC, Liebenberg L, Scholtz RP, Torr G. Fatal air embolism during endoresection of choroidal melanoma. *Retin Cases Brief Rep* 2014;8(2):127–9.

[29] Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al. Choroidal melanoma : does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation ? *Retina* 2013;33:1441–7.

[30] Vidoris AAC, Maia A, Lowen M, et al. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *Int J Retin Vitre* 2017;3(1):42.

[31] Reichstein D, Karan K. Endoresection utilizing pars plana vitrectomy for benign and malignant intraocular tumors. *Cur Opin Ophthalmol* 2019;30:151–8.

[32] Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumadell C, et al. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):334–42.

[33] Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):867–80.

[34] Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-sparing therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:804–11.

[35] Gallie BL, Simpson ER, Saakyan S, et al. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2016;123(1):86–91.

2.4. Énucléation

[1] Joseph H. Crochet-névrotome pour sectionner le nerf optique au fond de l'orbite. *Arch Ophtalmol* 1904;24:714–20.

[2] Lemaître S, Lecler A, Lévy-Gabriel C, et al. Éviscération et tumeurs oculaires : quelles sont les conséquences ? *J Fr Ophtalmol* 2017;40(2):93–101.

[3] Jordan DR, Stoica B, Dutton JJ. The hook and release technique during enucleation surgery. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2018;34(1):31–6.

- [4] Ricaud X, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Results of natural hydroxyapatite implants covered with Vicryl® mesh in a series of 704 enucleations. *J Fr Ophtalmol* 2014 ;37:99–106.
- [5] Keilani C, Herdan ML. A triple-layered closing technique using the recti muscles to augment implant coverage in eye enucleation after maxillofacial radiotherapy : A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020 ;121(4):450–3.
- [6] Yoon JS, Lew H, Kim SJ, Lee SY. Exposure rate of hydroxyapatite orbital implants. A 15-year experience of 802 cases. *Ophthalmology* 2008 ;115(3):566–72.
- [7] Liao SL, Chen MS, Lin LLK. Primary placement of a titanium sleeve in hydroxyapatite orbital implants. *Eye* 2005 ;19(4):400–5.
- [8] Mahdjoubi A, Dendale R, Desjardins L, et al. Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma : efficacy of fractionated proton therapy (20 gray relative biological effectiveness in 8 fractions). *Retina* 2019 ;39(4):692–9.

2.5. Exentération

- [1] Goldberg RA, Kim JW, Shorr N, et al. Orbital exenteration : results of an individualized approach. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2003 ;19(3):229–36.
- [2] Hanasono MM, Lee JC, Yang JS, et al. An algorithmic approach to reconstructive surgery and prosthetic rehabilitation after orbital exenteration. *Plast Reconstr Surg* 2009 ;123(1):98–105.
- [3] Putterman AM. Orbital exenteration with spontaneous granulation. *Arch Ophthalmol* 1986 ;104(1):139–40.
- [4] Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B, et al. Orbital exenteration : a 13 year Manchester experience. *Br J Ophthalmol* 2005 ;89(10):1335–40.

- [5] Zhou K, Luong JK, Clark JR, et al. Coned radial forearm free flap for improved retention of orbital prosthesis following orbital exenteration. *Plast Reconstr Surg* 2018 ;142(5):818e–9e.
- [6] Bozec A, Mahdyoun P, Poissonnet G, Dassonville O. Chirurgie reconstructive cervicofaciale par lambeaux libres. EMC, Techniques Chirurgicales - Tête et cou, 46-555 ; 2008.
- [7] Kesting MR, Koerdt S, Rommel N, et al. Classification of orbital exenteration and reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2017 ;45(4):467–73.
- [8] Nicoli F, Chilgar RM, Sapountzis S, et al. Reconstruction after orbital exenteration using gracilis muscle free flap. *Microsurgery* 2015 ;35(3):169–76.
- [9] Bilge AD, Yazici B, Kasapoglu F, et al. Reconstruction of orbital exenteration defects with bilobed forehead flap. *Int Ophthalmol* 2016 ;36(6):861–5.
- [10] Nassab RS, Thomas SS, Murray D, et al. Orbital exenteration for advanced periorbital skin cancers : 20 years experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007 ;60(10):1103–9.

2.6. Équipement prothétique

- [1] Koch KR, Trester W, Müller-Uri N, et al. Ocular prosthetics. Fitting, daily use and complications. *Ophthalmologie* 2016 ;113(2):133–42.
- [2] Pine KR, Sloan BH, Jacobs RJ. A proposed model of the response of the anophthalmic socket to prosthetic eye wear and its application to the management of mucoid discharge. *Med Hypotheses* 2013 ;81(2):300–5.
- [3] Pine KR, Sloan B, Stewart J, Jacobs RJ. The response of the anophthalmic socket to prosthetic eye wear. *Clin Exp Optom* 2013 ;96(4):388–93.

Principe de la radiothérapie

R. DENDALE, J. THARIAT, N. PIERRAT, C. NAURAYE,
V. CALUGARU

■ Introduction

La radiothérapie est le traitement locorégional par des rayonnements ionisants. Elle va délivrer, dans un volume cible précis, un dépôt d'énergie dans la matière, exprimé en gray (joules par kg), dont les effets sur les cellules et les tissus dépendent du niveau de dose et des modalités d'administration de cette dose (fractionnement, débit, distribution spatiale). Elle fait partie des armes thérapeutiques dans la stratégie de prise en charge de la grande majorité des cancers.

■ RADIOBIOLOGIE

Dans le cas des tumeurs malignes, les cibles biologiques sont les organites intracellulaires, en particulier des molécules comme l'ADN situées dans le noyau de la cellule. L'irradiation crée des cassures double brin de l'ADN de façon directe ou indirecte. Les lésions indirectes sont générées par l'intermédiaire des produits oxydants créés par la radiolyse des molécules d'eau. Ces cassures non réparées ou mal réparées conduisent à la mort cellulaire immédiate ou retardée après parfois plusieurs jours, plusieurs mois, voire plusieurs années, comme dans le cas de la protonthérapie du mélanome de la choroïde. Dans ce dernier cas, les cellules tumorales peuvent donc rester longtemps sous une forme quiescente au niveau du cycle cellulaire et ne mourir que lorsque la cellule sort de cet état. La vitesse de réduction tumorale sera donc directement impactée par la proportion de cellules qui mourront rapidement et celles qui le seront plus tardivement. C'est la raison pour laquelle il faut rester prudent sur des conclusions de non-efficacité devant un résidu tumoral non évolutif encore visible en clinique et/ou sur l'imagerie réalisée lors des surveillances post-irradiations exclusives. La sensibilité des cellules tumorales aux irradiations dépend de la nature du tissu, et le contrôle tumoral ne sera obtenu qu'avec des doses plus ou moins élevées et adaptées à la nature de la pathologie à traiter. On parlera alors de tumeurs plus ou moins radiosensibles et/ou radiorésistantes. Par exemple, les lymphomes de bas grade sont très radiosensibles, alors que les mélanomes sont radiorésistants et nécessitent des doses beaucoup plus fortes.

■ GÉNÉRALITÉS

Les tumeurs de la sphère ophthalmique sont toujours proches d'organes dits à risque de toxicité (OAR) tels que les rétines, les nerfs optiques, les cristallins, les cornées, les glandes lacrymales, les canaux lacrymaux, le chiasma qui, eux aussi, ont des sensibilités différentes aux irradiations. Le défi de la radiothérapie ophthalmique, comme pour toute radiothérapie, consiste à obtenir une efficacité maximale sur le contrôle de la maladie tout en limitant la toxicité sur les OAR. Malheureusement, il est parfois nécessaire de faire des compromis, qu'il faut partager avec le patient, en acceptant une toxicité si l'on veut espérer un contrôle tumoral. C'est le cas, par exemple, des mélanomes choroïdiens à proximité de la papille ou de la macula, pour lesquels le contrôle de la tumeur oblige à délivrer des doses importantes sur ces deux OAR avec un impact prévisible et important sur la vision. En effet, pour ces tumeurs, privilégier la conservation fonctionnelle par rapport au contrôle de la tumeur, c'est faire prendre un risque sur la survie spécifique, car un patient sur deux ayant une récurrence locale post-irradiation décèdera de son cancer.

Ces dernières années, la radiothérapie a bénéficié de grandes innovations en imagerie et en informatique. La radiothérapie actuelle utilise des outils de reconstruction d'images en 3D du corps humain à l'aide d'imageries de différents types : la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP).

Plusieurs techniques d'irradiation peuvent être utilisées, notamment l'irradiation externe et la curiethérapie. L'utilisation d'une technique par rapport à l'autre dépend de la localisation tumorale à traiter, de son volume, de la proximité d'OAR, de l'objectif de cette irradiation (palliative ou curatrice), de l'équipement du centre et de l'expérience de l'équipe.

L'irradiation externe consiste à irradier à une distance des cibles par des faisceaux de photons X, électrons ou autres particules comme les protons ou les ions carbone. Dans la majorité des cas, des tissus sains seront traversés pour atteindre la cible tumorale.

La curiethérapie consiste à implanter des sources radioactives émettrices de photons et/ou électrons, contre la zone tumorale ou en regard de celle-ci. Différents radionucléides peuvent être utilisés pour les tumeurs intraoculaires (choroïde, rétine, iris,

corps ciliaire) ou pour les tumeurs conjonctivales. Les principaux radionucléides pour les tumeurs oculaires sont l'¹²⁵I et le ¹⁰⁶Ru. Pour certaines tumeurs de la paupière ou de l'orbite, des lignes radioactives transfixiantes d'¹⁹²Ir ou d'¹²⁵I sont utilisées.

La radiothérapie ophtalmique s'inscrit dans la stratégie de prise en charge des tumeurs. Elle a donc, comme les autres traitements (chirurgie, chimiothérapie), trois indications selon le stade évolutif de la maladie. Il va de soi que le but recherché ne sera pas le même selon ces indications.

La radiothérapie à visée curatrice est dite « exclusive » lorsqu'elle est délivrée sur des tumeurs en place, comme dans le cas des mélanomes de la choroïde. Elle est dite « adjuvante » après une chirurgie d'exérèse, comme dans le cas des mélanomes de la conjonctive.

Dans cette indication, l'objectif principal est le contrôle tumoral sans lequel une reprise évolutive ou une récurrence locorégionale risquent de conduire à une chirurgie de rattrapage mutilante. Dans bien des cas, les rechutes locales et/ou locorégionales du cancer remettent en jeu le pronostic local et parfois le pronostic vital.

La conservation oculaire est le deuxième objectif qui peut ensuite être considéré. Il s'agit pour la radiothérapie ophtalmique d'éviter, si possible, les modalités d'irradiation pouvant générer une toxicité oculaire telle qu'elle conduise vers une énucléation secondaire. Cela se traduit par une attention particulière à la dose maximale délivrée au volume oculaire, à la cornée et à la glande lacrymale.

La conservation de la fonction visuelle se traduit par une protection des structures radiosensibles de l'œil comme la macula, la papille, le nerf optique et le chiasma.

La protection du cristallin n'est à envisager que si les trois objectifs cités ci-dessus sont respectés, et non l'inverse.

Pour la majorité des tumeurs de la sphère ophtalmique, comme pour toute autre localisation, le contrôle de la maladie doit être tenté dès la première prise en charge. Il est donc nécessaire avant tout traitement de discuter des dossiers lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence d'un oncologue radiothérapeute et/ou de se fonder sur un référentiel rédigé de façon collégiale et consensuel par les différents spécialistes de la prise en charge en oncologie ophtalmique. Pour le cancer, une décision concertée et multidisciplinaire sur la séquence thérapeutique s'impose donc avant tout traitement.

La deuxième indication est la radiothérapie palliative. Dans le cadre d'une pathologie au-dessus de toute possibilité curatrice et/ou d'un état général très précaire du patient, cette approche peut soulager le patient d'un symptôme, sans intention de contrôler radicalement la tumeur. C'est le cas des métastases orbitaires et oculaires, ou des très volumineuses atteintes tumorales primitives orbitaires avec métastases osseuses ou viscérales à distance. Dans ce cas, les priorités sont inversées. Il faut soulager le patient ou éviter l'apparition de symptômes sans trop générer d'effets secondaires. Le contrôle tumoral définitif n'est donc pas recherché.

La troisième indication de la radiothérapie est le traitement des pathologies ophtalmiques bénignes vasculaires ou inflammatoires oculaires ou orbitaires. Le but est d'arrêter le processus destructeur de ces lésions à l'origine d'atteintes fonctionnelles et sensorielles. C'est le cas des hémangiomes choroïdiens exsudatifs, des méningiomes de bas grade et des gliomes du nerf optique, des orbitopathies dysthyroïdiennes et des tumeurs orbitaires pseudo-inflammatoires.

Radiothérapie externe

La radiothérapie externe utilise des photons X ou des particules comme les électrons, les protons ou les ions carbone. Ces particules sont produites par des accélérateurs linéaires (électrons, photons), ou des cyclotrons et synchrocyotrons pour les autres particules.

PRÉPARATION DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

Une fois l'indication à une radiothérapie posée (RCP ou référentiel), la première étape de la préparation est la réalisation d'une TDM 3D dans la position du traitement. Cet examen est ensuite transféré dans un logiciel de contourage et de planification (*treatment planning system* [TPS]), où l'oncologue radiothérapeute va dessiner (ou délinéer) les limites des volumes à traiter et ceux des organes sains à proximité. Pour cela, il peut s'aider d'autres examens (IRM, TEP, etc.) qui seront fusionnés avec le scanner. L'oncologue radiothérapeute prescrit ensuite la dose à délivrer sur les volumes d'intérêt, le fractionnement (le nombre de fractions) et l'étalement (la durée du traitement). Il fixe les contraintes de doses à ne pas dépasser sur les OAR. Ces contraintes dépendent de la nature des tissus, des modalités de cette irradiation (dose totale, fractionnement, débit, volume, etc.), des traitements concomitants (chimiothérapie radiosensibilisante, etc.) et des antécédents de radiothérapie.

Le technicien dosimétriste ou le physicien médical prend en charge le dossier dans un logiciel de planification de traitement (ou dosimétrie) et établit une balistique de traitement aboutissant à une distribution virtuelle de dose en 3D qui respectera la prescription du médecin. La représentation de cette dosimétrie prévisionnelle est sous la forme d'images de scanner parcourues par des isodoses, qui sont les courbes reliant les mêmes points de doses, et des histogrammes doses/volumes (HDV). Les HDV sont des courbes de distributions de la dose en fonction des volumes tumoraux à traiter et du volume des OAR. Cette dosimétrie sera validée par l'oncologue radiothérapeute et le physicien médical. Des contrôles de qualité (CQ) seront ensuite effectués afin de vérifier que la distribution de dose virtuelle est conforme à celle que recevra le patient. Ces CQ sont sous la responsabilité des physiciens médicaux. La séance de radiothérapie est réalisée par des manipulateurs en radiothérapie. Ils positionnent précisément le patient, réalisent les contrôles d'imagerie avant chaque séance, puis lancent l'irradiation.

La radiothérapie ophtalmique, qu'elle soit monofractionnée (séance unique) ou réalisée en plusieurs fractions, nécessite l'immobilité des volumes à traiter et des organes sains à proximité. Dans le cas des traitements nécessitant plusieurs fractions, la position du patient (œil compris) doit être reproductible à chaque séance. Un masque thermoformé est le plus souvent réalisé et on demande au patient de fixer un point. Il y a des situations cliniques où l'anatomie du patient change entre les fractions. Cela peut être du fait d'une réponse tumorale rapide ou de l'apparition d'un volumineux œdème. Lorsque la modification du volume à traiter dépasse un certain seuil, la dosimétrie initiale n'est plus adaptée et il faut la refaire en se fondant sur une nouvelle imagerie (TDM, IRM, etc.). C'est ce que l'on appelle la radiothérapie adaptative.

La surveillance post-radiothérapie portant sur l'efficacité et la toxicité possible doit être partagée entre l'oncologue radiothérapeute et l'ophtalmologiste. La fréquence de cette surveillance est dépendante de la nature de la pathologie irradiée et des modalités de cette irradiation. L'oncologue radiothérapeute doit revoir le patient au moins un fois par an durant les cinq années qui suivent la fin de la radiothérapie. Durant le suivi, l'ophtalmologiste doit transmettre régulièrement à l'oncologue radiothérapeute ses constatations cliniques, surtout si un événement survient, qu'il s'agisse d'une rechute tumorale ou d'une toxicité.

■ PROTONTHÉRAPIE

La protonthérapie repose sur des faisceaux de protons de haute énergie. Le proton est une particule chargée dite lourde au regard des électrons. Il dépose donc une énergie maximale à une profondeur donnée lorsque sa vitesse ou son énergie cinétique est fortement réduite. Le dépôt de dose issu d'un faisceau de protons se traduit sous la forme d'un pic très étroit appelé pic de Bragg. Après le pic, la dose est nulle. Les protons ont la propriété de diffuser faiblement dans le milieu, ce qui garantit au faisceau une faible dispersion latérale qui se traduit par une faible pénombre latérale du champ d'irradiation.

La délivrance du faisceau peut se faire de deux façons ; l'une est passive, l'autre active. La technique dite passive repose sur une mise en forme du faisceau en utilisant les propriétés de diffusion et de ralentissement des protons dans la matière. Le pinceau de faisceau en sortie machine passe à travers différents éléments interposés sur une ligne de faisceau dégradant l'énergie initiale pour s'adapter à la profondeur maximale de la lésion à traiter. Un accessoire appelé modulateur d'énergie est interposé sur le faisceau qui va modifier la forme du pic de Bragg original et créer ainsi un plateau uniforme de dose qui s'adapte à l'épaisseur du volume à irradier. La largeur du faisceau est adaptée à la largeur du champ d'irradiation.

La technique dite active par faisceaux balayés délivre la dose sous la forme de fins faisceaux ou « spots » qui se déplacent latéralement, puis en profondeur à différentes énergies pour couvrir finalement tout le volume à traiter. La protonthérapie permet ainsi de délivrer une dose homogène aux volumes cibles par une seule incidence de faisceau (telle que la protonthérapie oculaire) et d'épargner les tissus sains ou OAR en arrière de la lésion ou latéralement. Dans le cas des tumeurs profondes, on privilégie plusieurs incidences de faisceau convergeant sur le volume cible pour mieux épargner les tissus sains. Une technique active plus récente dite par IMPT (*intensity-modulated proton therapy*) augmente la conformation au volume cible de la distribution de dose en utilisant plusieurs faisceaux simultanément, chacun couvrant une partie du volume à traiter et la somme garantissant une couverture homogène tout en renforçant la protection des OAR.

La préparation de l'irradiation nécessite la réalisation d'une dosimétrie prévisionnelle reposant sur un modèle géométrique d'œil et de tumeur oculaire dont la localisation et les dimensions sont adaptées à chaque patient. Le patient est traité en position assise sur une chaise robotisée. La tête du patient est immobilisée à l'aide d'un masque thermoformable et d'une pâte dentaire fixés au cadre de maintien solidaire de la chaise. Le patient regarde une diode électroluminescente pour diriger l'axe de l'œil traité dans la position simulée. Une prise de clichés radiologiques quotidienne associée au robot permet un positionnement précis du patient. Cette modélisation et ce posi-

tionnement précis nécessitent la pose de marqueurs fiduciaires (clips). Ce sont des clips en tantale suturés sur la sclère par les ophtalmologistes lors d'une chirurgie, après désinsertion de la conjonctive, mobilisation oculaire par traction musculaire et transillumination de l'œil.

Dans le monde, il existe environ une dizaine de centres de protonthérapie qui prennent en charge les tumeurs intraoculaires sur les 97 centres en activité en 2019.

Fin 2014, 29249 patients étaient traités pour des pathologies ophtalmiques par protonthérapie sur des lignes de faisceau horizontales dédiées dans 10 centres à travers le monde. En 2016, une étude prospective sur les approches techniques et cliniques menées sur 10 centres à travers le monde portait sur 28891 patients dont 98,8 % de mélanomes de l'uvée [1]. D'autres pathologies oculaires y sont prises en charge, comme les hémangiomes choroïdiens et certains mélanomes ou carcinomes conjonctivaux. Il s'agit donc d'une volumineuse cohorte de patients dont les résultats serviront de référence pour les futures techniques d'irradiation à venir. Toutes ces installations sont équipées de lignes horizontales de protons dédiées, le patient étant assis sur une chaise robotisée face au faisceau (fig. 3-1). L'énergie du faisceau dans la salle est plutôt basse, de 58 à 105 MeV (en moyenne 68 MeV), ne permettant pas de traiter à une profondeur de plus de 4 cm. La grande majorité de ces centres utilisent le système de planification EYEPLAN dédié aux traitements ophtalmiques (fig. 3-2). Ce logiciel a été développé et maintenu par un effort collaboratif de différents centres de recherche soutenant la protonthérapie ophtalmique. Il a été initialement développé au Massachusetts General Hospital (MGH) à Boston (États-Unis), puis à l'Institut Paul Scherrer (Suisse) et au centre de Clatterbridge (Royaume-Uni). À travers les résultats de ces centres, on considère donc que la prise en charge par protonthérapie des lésions oculaires est, dans son ensemble, réalisée de façon homogène sur un très grand nombre de patients. Il est important que les résultats de toute nouvelle technique de protonthérapie mise en place dans l'avenir soient comparés aux résultats de ces 10 centres.

Pour les irradiations par protons pour des volumes plus profonds que l'œil comme l'orbite, il faut utiliser un faisceau d'énergie plus élevée. Les modalités de préparation sont différentes des irradiations par proton oculaires et sont celles décrites pour les irradiations par photons. Une imagerie de scanner de préparation est réalisée et le traitement est la plupart du temps pratiqué en position allongée (fig. 3-3).

■ RADIOTHÉRAPIE DE CONTACT ET DE BASSE ÉNERGIE

La radiothérapie de contact utilise un appareil délivrant des photons X de basse énergie (kV). Cette radiothérapie est destinée aux irradiations de lésions tumorales situées en surface, soit cutanées palpébrales, soit conjonctivales. Elle utilise des applicateurs dont la forme dépend du type d'appareil, avec des diamètres différents permettant de couvrir une surface plus ou moins importante selon la lésion à traiter (fig. 3-4). Plusieurs niveaux d'énergie sont habituellement disponibles, permettant de délivrer une dose à la profondeur souhaitée. Cette radiothérapie est adaptée aux irradiations des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de petite taille qui ne sont pas opérés. Elle permet aussi l'irradiation postopératoire des tumeurs conjonctivales et des lésions palpébrales en résection incomplète qui n'ont pas fait l'objet d'une reprise chirurgicale.

■ RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE TRIDIMENSIONNELLE (RC3D), SANS OU AVEC MODULATION D'INTENSITÉ (IMRT)

Il s'agit d'une radiothérapie par photons de haute énergie utilisant des collimateurs ou systèmes de multilames positionnés en sortie d'accélérateur. Ceux-ci vont collimater la forme du faisceau à la forme du volume à traiter. La RC3D utilise un ou plusieurs faisceaux dirigés vers la lésion à traiter. Les bords du faisceau sont sculptés pour épouser le contour de la cible et ainsi épargner les tissus sains. Pour les volumes à traiter non superficiels, il est souvent nécessaire de multiplier le nombre de faisceaux. La planification de la dose ou dosimétrie se fait par la mise en place de chaque faisceau l'un après l'autre en respectant à chaque fois les contraintes de la prescription médicale.

L'IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) est la forme la plus avancée de la radiothérapie externe. Elle est particulièrement intéressante pour les volumes cibles de formes concaves ou complexes à proximité immédiate de structures normales radiosensibles. Elle présente deux caractéristiques supplémentaires clés par rapport à la RC3D simple. L'intensité des faisceaux n'est pas uniforme à l'intérieur du même faisceau et la planification de la dose se fait de manière inverse informatiquement, c'est-à-dire que les contraintes de la prescription dosimétrique sont entrées dans le logiciel, qui va proposer une distribution de dose différente par faisceau pour atteindre les objectifs de la prescription. Une intensité de rayonnement variable est générée à travers chaque faisceau, contrairement à l'intensité uniforme utilisée dans d'autres techniques de radiothérapie. Chaque faisceau est subdivisé en centaines de faisceaux, chacun avec un niveau d'intensité individuel, permettant de construire un motif complexe. L'utilisation de plusieurs faisceaux peut créer une distribution de dose hautement conforme, permettant une mise en forme précise sur une cible incurvée et donc une épargne supplémentaire des tissus normaux.

Il y a plusieurs types d'IMRT : standard, qui utilise plusieurs faisceaux fixes; hélicoïdale (*tomotherapy*); et rotationnelle ou archthérapie (*volumetric modulated arc therapy* [VMAT]). Ces deux dernières IMRT délivrent une dose d'irradiation continue pendant que le faisceau tourne autour du patient.

■ RADIOTHÉRAPIE EN CONDITIONS STÉRÉOTAXIQUES

Cette technique utilise des microfaisceaux qui vont délivrer une forte dose sur un petit volume en une ou quelques fractions (jusqu'à cinq). Les doses par fraction sont donc élevées. La multiplication des faisceaux (150 à 200 pour le CyberKnife®) permet de limiter la toxicité des organes traversés. Elle est réalisée sur des appareils dédiés (CyberKnife®, Gamma Knife® ou Novalis®).

Cette technique, moins utilisée en ophtalmologie, est employée par des équipes n'ayant pas accès à la protonthérapie ou à la curiethérapie. Elle est destinée aux personnes âgées atteintes de mélanomes de l'uvée ne pouvant pas se déplacer facilement, mais aussi à certaines métastases choroïdiennes. La difficulté est la durée de la séance qui est longue et nécessite une immobilisation qui passe souvent par une anesthésie musculo-oculaire. La préparation est la même que celle en radiothérapie externe décrite plus haut, avec parfois l'utilisation de moyens de contention nécessitant des casques posés par les neurochirurgiens, ou la pose de matériaux fiduciaires permettant le traitement de petits volumes situés dans des tissus mous et parfois mobiles.

I Curiothérapie

La curiethérapie est une radiothérapie utilisant une ou plusieurs sources radioactives appliquées contre (endocavitaire, de contact), ou transfixiant (interstitielle) dans un organe et/ou une tumeur à l'aide d'un vecteur de source (tube, disque, etc.). Selon la nature du corps radioactif, celui-ci émettra des photons (appelés photons gamma) et/ou des électrons (particules bêta) dont l'énergie est propre à chaque radionucléide utilisé.

La profondeur de dépôt de la dose d'irradiation étant dépendante de l'énergie du rayonnement et de la nature du rayonnement (particules chargées ou photons), le choix du type de source radioactive va dépendre de la zone anatomique et de la profondeur de traitement. Par exemple, les disques (¹²⁵I) (fig. 3-5) et les plaques vectrices (¹⁰⁶Ru) sont plutôt utilisés pour le traitement des tumeurs intraoculaires ou les tumeurs de surface comme la conjonctive; les vecteurs transfixiants comme les lignes ¹⁹²Ir et ¹²⁵I sont privilégiés pour les traitements orbitaires et les tumeurs palpébrales.

L'avantage de la curiethérapie par rapport à la radiothérapie externe est l'absence de dose d'entrée du faisceau. Le volume de tissus sains irradié est donc beaucoup moins important. Cela est appréciable pour les sujets à risque de cancers secondaires, comme les enfants atteints de rétinoblastome, et de toxicité dans le cas de ré-irradiations.

■ CURIETHÉRAPIE PAR PLAQUE OU DISQUE

La curiethérapie utilise des disques qui sont suturés en regard de la lésion à traiter et qui renferment des sources radioactives directement dans leur structure ou insérées de façon temporaire. La technique la plus commune est l'utilisation de disques en or, mise en place par le groupe COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) [2] dans lequel est positionné un insert en silicone où sont insérés des grains radioactifs d'¹²⁵I. Les grains sont placés du côté du disque (fig. 3-6), l'autre face du support étant au contact du patient. Les rayonnements sont arrêtés par la face avant du disque. Les grains sont placés du côté du disque, l'autre face du support étant au contact du patient. Les rayonnements étant arrêtés par la face avant du disque, l'irradiation ne se fait donc qu'en direction du volume à traiter.

Le diamètre du disque, directement corrélé au nombre de grains d'¹²⁵I qu'il renferme, va dépendre de la forme et du diamètre de la base tumorale. Le positionnement du disque sur la sclère se fait grâce à une définition de la zone à traiter par transillumination. La dose émise par les grains décroît très rapidement avec la distance d ($1/d^2$). La chirurgie de pose est réalisée par un ophtalmologiste, sous anesthésie locale ou générale. Le temps de pose est déterminé par la dosimétrie qui prend en compte les dimensions de la tumeur, notamment la profondeur de l'apex, la disposition des grains dans le disque et l'activité des grains le jour de la pose. Ce temps de pose peut varier d'une journée à plus d'une semaine. Cette dosimétrie est réalisée par un dosimétriste ou un physicien médical en tenant compte de la prescription de dose et des caractéristiques tumorales fournies par l'ophtalmologiste. Elle est validée par le physicien médical et l'oncologue radiothérapeute. Le disque est préparé par un manipulateur et mis en place par l'ophtalmologiste (fig. 3-7). Le disque est retiré par l'ophtalmologiste lorsque le temps d'irradiation est atteint.

Concernant les plaques de ¹⁰⁶Ru, il s'agit d'un vecteur contenant le corps radioactif. Il y a plusieurs formes et diamètres

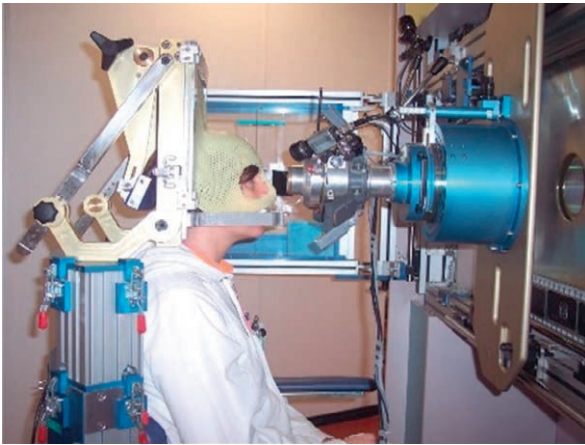


Fig. 3-1 *Protonthérapie oculaire.*
Source : Institut Curie, Orsay.

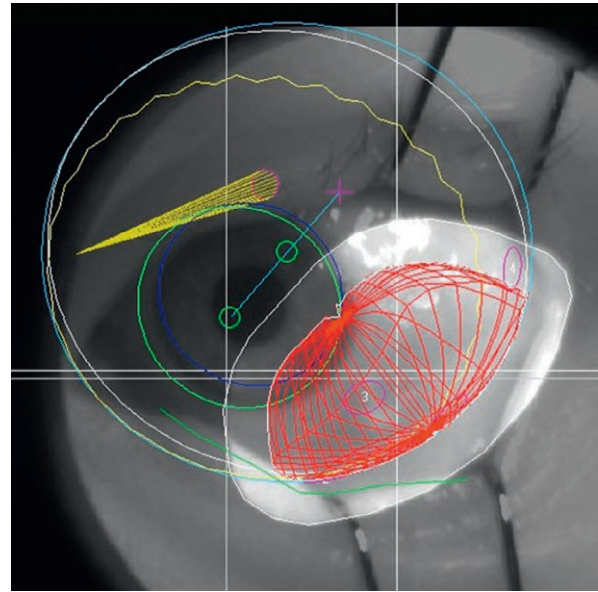


Fig. 3-2 *Modélisation 3D EYEPLAN.*
Source : Institut Curie, Orsay.



Fig. 3-3 *Protonthérapie – salle du bras isocentrique.*
Source : Institut Curie, Orsay.



Fig. 3-4 *Radiothérapie de contact .*
Source : Institut Curie, Paris.

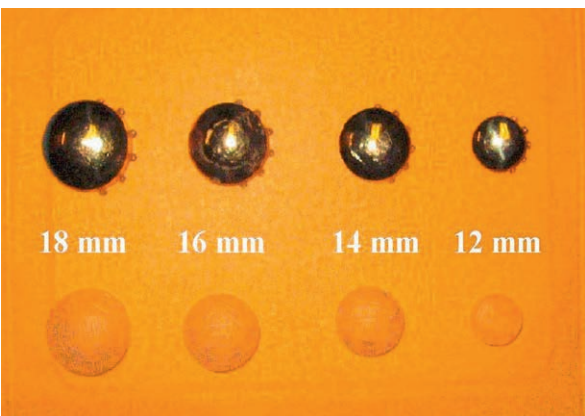


Fig. 3-5 *Disques de curiethérapie en or pour grains d'¹²⁵I.*
Source : Institut Curie, Paris.

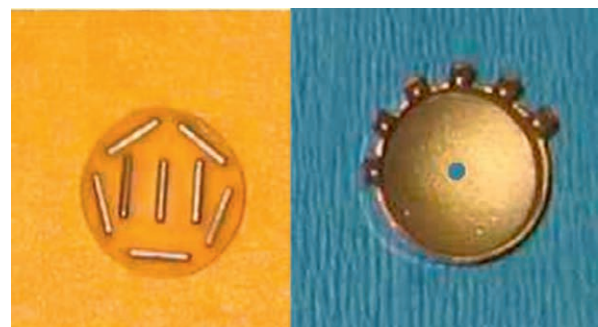


Fig. 3-6 *Chargement en grains d'¹²⁵I d'un disque de curiethérapie.*
Source : Institut Curie, Paris.

de disque permettant de s'adapter aux caractéristiques de la tumeur. Les étapes de planification, la validation, la mise en place et le retrait sont très comparables à celle des grains d'¹²⁵I.

Du fait de leurs caractéristiques physiques (rayonnement bêta, énergie assez faible, donc pouvoir de pénétration faible), ces disques sont utilisés pour traiter des tumeurs peu épaisses, généralement de l'ordre de 5 mm au maximum.

Ces techniques de curiethérapie peuvent être utilisées pour les mélanomes de la choroïde, les rétinoblastomes localisés, les angiomes rétinien localisés et les tumeurs de surface en situation adjuvante comme les tumeurs conjonctivales.

■ CURIETHÉRAPIE INTERSTITIELLE

Actuellement, cette technique est moins utilisée en ophtalmologie, et dépend beaucoup de l'expérience et de l'équipement du centre pour ce type d'irradiation. Elle trouve sa place pour l'irradiation de certaines tumeurs palpébrales (fig. 3-8) ou les irradiations orbitaires post-énucléation ou non.

Elle utilise des lignes fixes d'¹²⁵I, des fils d'¹⁹²I ou des projecteurs de sources avec d'autres nucléides. Un vecteur de sources (tube) est mis en place par les oncologues radiothérapeutes et/ou les ophtalmologistes sous anesthésie générale ; il y sera glissé la source radioactive. La source peut être mise dans le vecteur manuellement ou à l'aide d'un projecteur de source. Selon le débit de la source radioactive et la dose nécessaire, la source sera en place dans le vecteur durant le temps d'irradiation de quelques heures (haut débit de dose, ou *high dose rate* [HDR]) à plusieurs jours (bas débit de dose, ou *low dose rate* [LDR]). Avec la curiethérapie de débit pulsé (*pulse dose rate* [PDR]), la source est projetée très régulièrement dans le vecteur en regard du volume à traiter selon une chronologie très précise (délivrance de pulses) et définie par la dosimétrie. En fin d'irradiation, le vecteur sera retiré avec ou sans anesthésie générale. Ces irradiations peuvent être proposées pour les irradiations adjuvantes orbitaires post-énucléation de rétinoblastomes [3] ou de mélanomes choroïdiens avec extension extrasclérale (fig. 3-9) lorsque le risque de rechute est très important ou lors de ré-irradiation palpébrale.

■ Radiothérapie oculaire

■ RADIOTHÉRAPIE EXCLUSIVE MÉLANOME DE LA CHOROÏDE

La protonthérapie est la radiothérapie de référence [4-11] pour cette tumeur dont le contrôle tumoral nécessite des doses très fortes. Les propriétés balistiques du proton permettent d'atteindre la tumeur avec un seul faisceau.

La curiethérapie par disque permet aussi d'obtenir d'excellents taux de contrôle local. Selon les équipes et la technique, la dose varie entre 70 à 100 Gy à l'apex tumoral [2]. Toutefois, les mélanomes débordant sur la papille ne sont pas des bonnes indications à une curiethérapie en raison de la mauvaise couverture du volume tumoral en regard de la papillaire (liée à la présence du nerf optique). Les plaques de ruthénium, bien qu'elles soient adaptées pour la grande majorité des tumeurs oculaires, ne sont pas recommandées pour le traitement des tumeurs oculaires dont l'épaisseur dépasse les 5 mm [2]. Cela est lié à leur énergie plus faible que l'¹²⁵I et donc à une distribution de dose moins profonde.

Une étude randomisée de phase III [12] comparant radiothérapie par ions hélium, « assimilables » aux protons pour leur distribution de dose comme les pénombres latérales et distales et leurs effets biologiques, et curiethérapie a montré sur 184 patients des différences significatives en contrôle local : 98 % versus 79 % à 12 ans en faveur de la radiothérapie par ions hélium, et moins d'énucléation dans le groupe particule (ions hélium), 17 % versus 37 % à 12 ans.

Une étude comparative non randomisée [13] comparant la curiethérapie et la protonthérapie a montré des résultats similaires en contrôle local lorsque le choix de la technique était fondé sur la présentation de la tumeur. En effet, en privilégiant la curiethérapie pour les petites tumeurs antérieures et temporales (afin de protéger la glande lacrymale) et en utilisant la protonthérapie pour les autres tumeurs, cette équipe a obtenu des contrôles locaux de 96 % versus 95 %, pour les protons (fig. 3-10a, b) et la curiethérapie respectivement. Une étude rétrospective [14] comparant protonthérapie, curiethérapie par ruthénium 106 et par ¹²⁵I a montré des résultats défavorables pour le ruthénium sur un total de 597 patients (¹²⁵I = 190, ¹⁰⁶Ru = 140, proton = 267). Les patients ayant été traités par ruthénium 106 avaient un risque de récurrence locale significativement plus élevé que les patients traités avec l'¹²⁵I (risque relatif [RR] 2,97) ou avec les protons (RR 2,94).

Des équipes ne disposant pas de protonthérapie ni de curiethérapie ont proposé de la radiothérapie par photons en conditions stéréotaxiques. Les premiers résultats obtenus portent sur des petites séries de patients qui n'ont pas le recul des grandes séries avec les protons. Il semble que le contrôle local soit bon, mais la toxicité et la conservation oculaire moins bonnes que pour la protonthérapie et la curiethérapie [15-17].

■ MÉLANOME DE L'IRIS

Les mélanomes de l'Iris représentent environ 3 % des mélanomes de l'uvéa. La chirurgie permet un contrôle local tumoral avec des taux de rechutes locales entre 0 % et 8 %. Toutefois, cette chirurgie génère, dans un grand nombre de cas, une photophobie (85 %) [18] qui peut avoir un impact sur la qualité de vie (un tiers des patients) et sur leur mode de vie, comme la conduite automobile (17 % des cas). Le taux de cataracte peut atteindre 38 % des patients.

La radiothérapie par faisceau de protons et la curiethérapie par disque sont des traitements efficaces, avec des rechutes locales entre 0 % et 7 % [19-21]. Dans les séries de protonthérapie, le taux de cataracte (21 % et 64 %) et celui de glaucome (de 4 % à 92 %) sont plus élevés que pour la chirurgie, mais il y a moins de photophobie. Pour la curiethérapie [22-24], le taux de cataracte (36 % à 60 %), celui de glaucome (de 3 % à 28 %) et celui d'atteinte de la cornée peuvent aller jusqu'à 25 % des cas dans certaines séries. L'acuité visuelle reste bonne après la protonthérapie, mais pour la curiethérapie, certaines séries rapportent une dégradation de l'acuité visuelle lors du suivi. Dans toutes les séries de protonthérapie, la dose a été délivrée en quatre fractions. Pour les protons, les effets secondaires, en particulier le taux de glaucome, sont dépendants des modalités de la radiothérapie, en particulier le volume d'irradiation. Dans la série de Riehardt et al. [25], un glaucome secondaire a été trouvé chez 74,3 % des patients lors des irradiations couvrant entièrement le segment antérieur et chez 19,2 % lors des irradiations localisées. L'avantage des protons sur la curiethérapie est l'épargne complète du pôle postérieur de la rétine (macula et papille inclus) lors de l'irradiation (fig. 3-11).

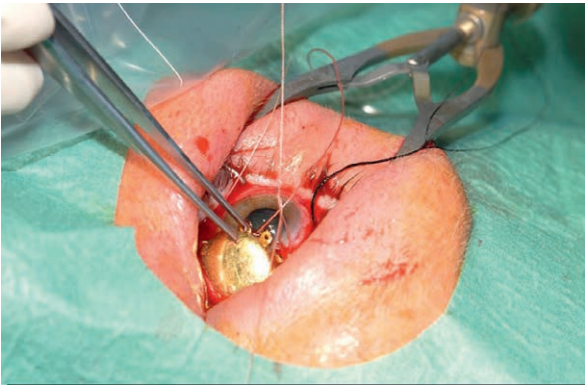


Fig. 3-7 Mise en place d'un disque de curiethérapie.
Source : Institut Curie, Paris.

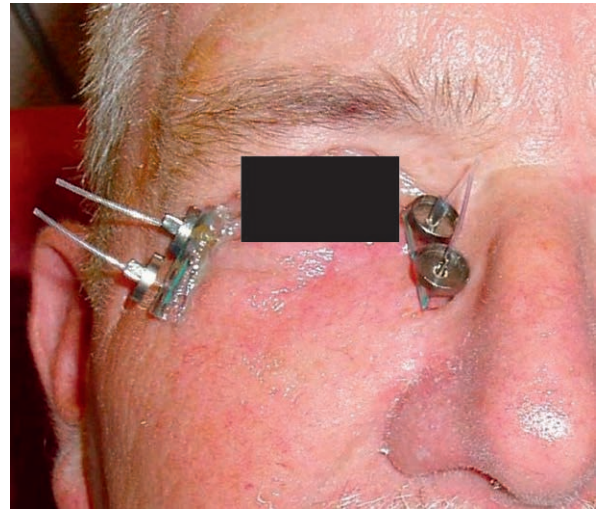


Fig. 3-8 Curiothérapie interstitielle de paupière 192Ir.
Source : Institut Curie, Paris.

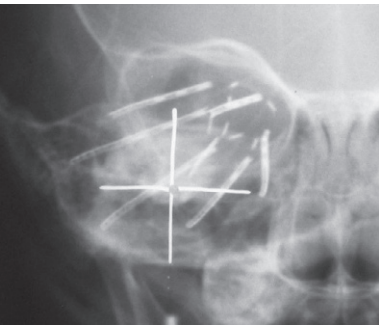


Fig. 3-9 Curiothérapie orbitaire.
Source : Institut Curie, Paris.

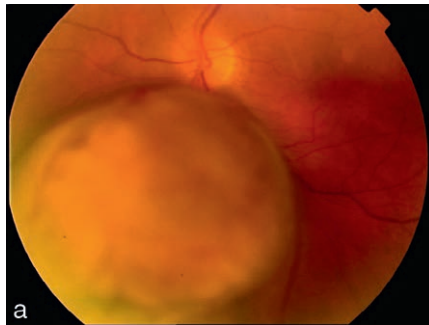


Fig. 3-10 Mélanome choroïdien.
a. État initial. b. après protonthérapie.

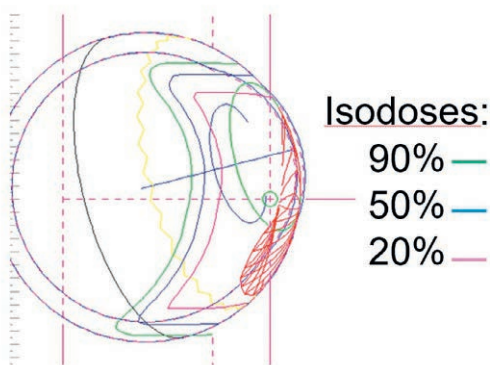
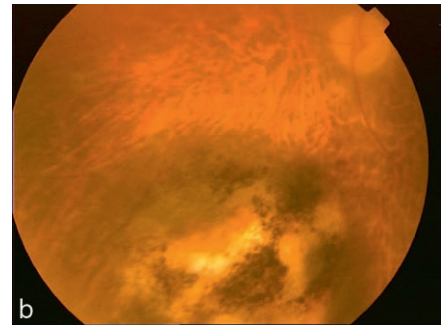


Fig. 3-11 Distribution de dose de protonthérapie.
Pour les tumeurs oculaires antérieures, les propriétés des protons permettent d'épargner complètement le pôle postérieur de l'œil.
Source : Institut Curie, Orsay.

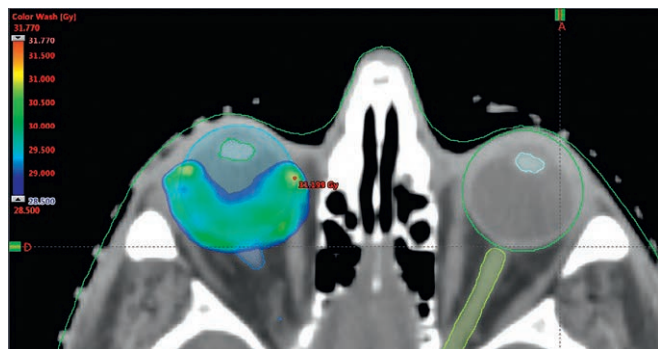


Fig. 3-12 Distribution de dose IMRT photon pour des métastases choroïdiennes.
Source : Institut Curie, Paris.

■ LYMPHOME PRIMITIF OCULAIRE

Ce lymphome est souvent une composante d'un lymphome primitif cérébral. Il est donc important d'éliminer une atteinte encéphalique et méningée avant d'envisager une radiothérapie oculaire. L'approche de traitement optimale pour un lymphome primitif intraoculaire n'est pas bien définie. Pendant longtemps, la rechute cérébrale semblait inéluctable, d'où la prise en charge selon les mêmes modalités que le lymphome primitif cérébral. Dans la mesure où les chimiothérapies et les thérapies ciblées utilisées ne passent, habituellement, pas la paroi oculaire, il paraît légitime d'envisager la radiothérapie comme premier traitement pour les atteintes oculaires isolées en traitement palliatif après échec des traitements systémiques. Selon la recommandation de l'*International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) [26], le volume à couvrir par la radiothérapie est l'œil, le nerf optique jusqu'au chiasma. La dose recommandée est de 36 Gy selon un fractionnement classique.

■ RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE - MÉTASTASES OCULAIRES

L'objectif de la radiothérapie des métastases oculaires est palliatif. La radiothérapie permet le contrôle temporaire de la tumeur et favorise une amélioration de l'acuité visuelle quand les dégâts liés à la tumeur ne sont pas irréversibles. Selon le cancer primitif, les métastases choroïdiennes peuvent être plus souvent multifocales dans le même œil et/ou bilatérales (38 %) pour Demirci et al. [27], voire concomitantes à une atteinte métastatique cérébrale (32 %) pour Kreusel et al. [28], ce qui nécessite un examen ophtalmique systématique des deux yeux ainsi qu'une IRM encéphalique. Les présentations avec métastases multiples sont plus souvent le cas des cancers du sein et du poumon.

Une étude rétrospective récente portant sur 1111 patients avec des métastases uvéales montre que la grande majorité des métastases uvéales apparaissent dans les cancers du sein (37,5 %) et des poumons (26,5 %). Pour les cancers du sein, la grande majorité (94 %) des métastases oculaires apparaissent après le diagnostic du primitif. Pour le cancer du poumon, les métastases uvéales sont de découverte synchrone au cancer primitif ; alors qu'à l'inverse, dans le cadre du cancer du sein, le diagnostic de métastases est plus souvent posé (52 %) avant celui du primitif [29]. À noter que la survie n'est pas significativement différente que les métastases uvéales soient découvertes avant ou après la tumeur primitive.

La radiothérapie peut être réalisée selon plusieurs techniques dans la majorité des cas par une irradiation externe comme une RC3D, une IRMT, une arcthérapie délivrant une dose de 30 Gy en 10 fractions (fig. 3-12). Dans ces cas, le volume à couvrir sera le volume tumoral visible et le volume oculaire susceptible de contenir des localisations non encore visibles (microscopique), c'est-à-dire tout le volume choroïdien, soit les deux tiers postérieurs de la paroi oculaire. Rudoler et al. [30] ont montré qu'une radiothérapie externe du pôle postérieur de 256 yeux à la dose de 30 à 40 Gy a permis de récupérer une vision utile chez 36 % des yeux ayant une acuité visuelle nulle, et de contrôler 93 % des métastases oculaires avec une conservation du globe oculaire dans 98 % des cas.

La radiothérapie peut être plus localisée et ne couvrir que la lésion choroïdienne visible en ne prenant qu'une petite marge de sécurité. Dans ces cas, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques [31] est réalisable, ou même une protonthérapie oculaire. Dans le premier cas, des doses de 12 à 20 Gy sont

délivrées en une séance unique, nécessitant donc une immobilisation oculaire parfaite ou un *tracking* oculaire, ce qui n'est pas toujours facile dans le contexte d'un patient métastatique. Si un contrôle tumoral temporaire est obtenu dans tous les cas, seulement 40 % des patients ont eu une stabilisation ou une amélioration de leur vision.

La protonthérapie est aussi possible, mais se limitera elle aussi à la lésion visible. Elle nécessite la plupart du temps une chirurgie pour la pose des clips qui peut être difficile dans un contexte métastatique.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques et la protonthérapie sont plus volontiers proposées pour les métastases radorésistantes souvent uniques, comme celles de rein et de la thyroïde dans un contexte d'évolution tumorale lente et avec un état général conservé.

Dans le contexte d'une atteinte oculaire unilatérale d'un cancer mammaire ou pulmonaire, la question de l'irradiation de manière prophylactique de l'autre œil sain macroscopiquement n'est pas résolue. Rosset et al. [32] ont trouvé que 11 % des patients ayant été irradiés sur un œil pour une atteinte unilatérale initiale ont développé des localisations oculaires controlatérales, et aucune dans le groupe ayant eu une irradiation prophylactique controlatérale de l'œil non atteint. Les équipes sont partagées et il n'est pas possible de dégager une attitude consensuelle. Toutefois, dans le cas où l'atteinte oculaire macroscopique unilatérale est associée à une atteinte encéphalique (32 % à 62 % des cas), il semble logique de traiter prophylactiquement l'œil non atteint macroscopiquement.

■ RADIOTHÉRAPIE DES LÉSIONS BÉNIGNES - HÉMANGIOME CHOROÏDIEN

Selon la forme diffuse ou localisée, différents types de radiothérapie peuvent être proposés.

La radiothérapie est utilisée lorsque les hémangiomes sont actifs, avec exsudation, décollement rétinien, risque de perte fonctionnelle oculaire et parfois pouvant conduire à une énucléation thérapeutique. Le but de la radiothérapie est d'arrêter le processus exsudatif et de favoriser le recollement rétinien. La dose à délivrer est de l'ordre de 20 Gy en 10 fractions.

Les formes diffuses dans le cadre du syndrome de Sturge-Weber nécessitent que la dose couvre une grande partie de la choroïde. Le traitement le plus utilisé est une radiothérapie photon de type RC3D ou IMRT. Dans une étude [33], le recollement rétinien est obtenu pour la majorité de yeux traités (92 %). La récupération visuelle dépend de l'atteinte initiale et du délai avant radiothérapie ; elle était stable ou meilleure pour plus de 77 % des yeux traités. Les effets secondaires précoces étaient très faibles, avec une légère hyperhémie conjonctivale. L'incidence de cataracte à 3 ans était de 15 %. D'autres séries publiées se composent de très peu de patients ont des résultats similaires.

Pour les hémangiomes circonscrits, la radiothérapie peut être plus localisée et être délivrée soit par protonthérapie, soit par curiathérapie. Pour la protonthérapie, plusieurs équipes [34-36] ont montré une efficacité de l'irradiation, avec la régression de la majorité des décollements rétiens, l'affaissement de la lésion, la disparition de l'exsudation, associés à une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle dans la grande majorité de cas. Toutefois, avec le temps, un petit nombre de patients semblent développer des complications. Zeisberg et al. [34] trouvent 4 % de rétinopathies fonctionnelles et 8 % d'atteintes de la papille avec un protocole de 20 Gy en 4 fractions. Chan et al. [35] trouvent 49 % de complications sur une série de 19 patients

traités de 15 à 30 Gy en 4 fractions. Levy-Gabriel et al. [36] ont constaté qu'avec une dose de 20 Gy en 4 fractions, et un suivi médian de 52 mois, on trouvait un taux de cataracte de 28 % et un taux de maculopathie de 7 %, d'apparition tardive. Devant l'apparition de ces complications tardives, cette dernière équipe a modifié son protocole afin de diminuer la dose par fraction en délivrant 20 Gy en 8 fractions à partir de 2012. Lors de la première évaluation de ce nouveau schéma thérapeutique, avec un suivi médian de 26 mois, l'efficacité était identique sur l'hémangiome et le décollement rétinien, de même que sur le taux de stabilisation et d'amélioration de l'acuité visuelle, mais aucune maculopathie n'a été trouvée avec un recul moyen de 26 mois [37]. Mais ces résultats tant en efficacité qu'en toxicité doivent être réévalués avec un suivi plus long.

I Radiothérapie orbitaire

■ RADIOTHÉRAPIE EXCLUSIVE

RHABDOMYOSARCOMME ORBITAIRE PÉDIATRIQUE

Cette tumeur représente 60 à 70 % de tumeurs mésenchymateuses de l'enfant et de l'adolescent. La prise en charge de ces tumeurs est parfaitement protocolisée, l'enfant devant être confié à une structure oncopédiatrique. Ces tumeurs peuvent vite progresser. Elles doivent donc faire l'objet d'un diagnostic histologique et d'une prise en charge thérapeutique rapides. L'atteinte orbitaire ne peut habituellement pas faire l'objet d'une résection initiale complète et l'on se contentera souvent du prélèvement histologique sans entraîner de dégât fonctionnel. Le traitement débute donc souvent par une chimiothérapie. La question d'une deuxième chirurgie sera reposée en cours de chimiothérapie en fonction de la réponse tumorale. Dans la grande majorité des cas, cette chirurgie ne peut pas être réalisée ; la radiothérapie orbitaire suivra donc la chimiothérapie. La dose à délivrer dépend de la réponse à la chimiothérapie, du résidu tumoral visible et de la nature histologique du rhabdomyosarcome embryonnaire ou alvéolaire.

La protonthérapie est la radiothérapie de référence pour la pédiatrie, même si une radiothérapie au photon de type IMRT est un bon traitement si les protons ne sont pas accessibles.

CARCINOME ADÉNOÏDE KYSTIQUE DE LA GLANDE LACRYMALE

Le traitement de référence reste la chirurgie en RO. La radiothérapie trouve sa place dans certaines situations quand la chirurgie peut être RO-R1 avec préservation du globe oculaire, ou en cas de refus de l'exentération. Dans la situation adjuvante, la protonthérapie a sa place. Une étude [38] a montré, sur une série de 15 patients, avec un recul moyen de 69 mois, une survie sans progression locale de 70 % à 3 ans et 60 % à 5 ans. La radiothérapie adjuvante nécessite des doses importantes, en général supérieures à 66 Gy, voire 70 Gy, qui dépassent le seuil de tolérance des OAR orbitaires que sont les structures neuro-ophtalmiques (rétine, nerf optique, chiasma) et la glande lacrymale. Les volumes à traiter doivent tenir compte de l'extension microscopique de ces tumeurs le long des muscles orbitaires, des méninges, et nécessitent souvent de prendre une partie de la base du crâne, en particulier la partie latérale du sinus caverneux homolatéral. De ce fait, la protonthérapie trouve son intérêt pour couvrir les volumes à traiter de façon homogène tout en limitant les doses aux OAR de proximité.

Du fait des propriétés balistiques du proton par rapport aux photons X, la protonthérapie est privilégiée pour les tumeurs proches d'OAR nécessitant des fortes doses, mais aussi chez les enfants et jeunes adultes pour lesquels il est souhaitable de minimiser les volumes de tissus sains recevant des petites doses (fig. 3-13).

LYMPHOME ORBITAIRE

La radiothérapie exclusive est très efficace sur les lymphomes de bas grade, dont les lymphomes de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) et les lymphomes folliculaires, entraînant peu de toxicité du fait des doses peu élevées [39-41]. De manière consensuelle, la dose à délivrer est de 24 Gy en 12 fractions [26] et doit couvrir l'ensemble du contenu orbitaire. En effet, une équipe a rapporté 33 % de récurrences locales lors de l'irradiation partielle de l'orbite contre 0 % de récurrence locale lors de l'irradiation couvrant toute l'orbite [42] (fig. 3-14). Pour les atteintes orbitaires, une radiothérapie de type RC3D ou IMRT est bien adaptée (fig. 3-15).

Lorsque le lymphome de bas grade se limite à la conjonctive, le volume peut ne couvrir que la conjonctive en incluant les culs-de-sac conjonctivaux supérieurs et inférieurs. Une radiothérapie par électrons est adaptée pour les atteintes conjonctivales isolées.

Pour les lymphomes diffus à grandes cellules B, le volume tumoral cible est identique à celui des lymphomes de bas grade. La dose à délivrer est fonction de la réponse à la chimiothérapie : 30 Gy en cas de réponse complète, mais jusqu'à 36 Gy en cas de réponse partielle, voire 40 Gy en cas de volume tumoral important.

Pour les lymphomes à cellules NK/T (*natural killer*), plus fréquents dans les populations asiatiques, des études ont confirmé que la radiothérapie est une composante essentielle du traitement à un stade précoce et qu'elle doit être administrée tôt dans le traitement [43]. La dose optimale est d'au moins 50 Gy. En dessous, les récurrences sont plus fréquentes, ce qui est préjudiciable pour ce type de tumeurs pour lequel les contrôles locorégionaux et la survie globale sont fortement liés.

■ RADIOTHÉRAPIE DES LÉSIONS BÉNIGNES

ORBITOPATHIES DYSTHYROÏDIENNES

La radiothérapie orbitaire bilatérale est un traitement qui peut trouver sa place dans les orbitopathies dysthyroïdiennes modérées ou sévères, et actives après une corticothérapie parentérale bien conduite (hydrocortisone 500 mg/semaine sur 6 semaines puis 250 mg/semaine sur 6 semaines).

Le protocole de référence est une RC3D par deux champs tangentiels délivrant une dose de 20 Gy en 10 fractions de 2 Gy (fig. 3-16). Il est retrouvé dans la grande majorité des publications, même si certaines équipes ont publié des résultats avec des doses plus faibles.

L'efficacité de la radiothérapie a été démontrée lors d'études randomisées comparant radiothérapie et séances d'irradiations fictives. Cet effet mesuré par la diminution du score d'activité [44] apparaît très progressivement après la radiothérapie et se prolonge sur plusieurs mois, continue au-delà de 6 mois jusqu'à un an post radiothérapie [45] et probablement au-delà. L'efficacité semble majorée lorsque l'irradiation est en concomitance avec une corticothérapie [46].

Cette radiothérapie est bien tolérée, avec très peu d'effets secondaires précoces. Les principaux effets tardifs sont un

syndrome sec oculaire (12,5 %) et une cataracte bilatérale dont l'incidence est de 7,5 % [45]. Les rétinopathies sont excessivement rares chez les patients non diabétiques et non hypertendus. Le risque de cancer secondaire pour cette pathologie bénigne est le principal risque de cette irradiation. Le risque estimé de développer un cancer radio-induit fatal varie avec l'âge du traitement, allant de 0,9 % à 0,1 % de 25 à 75 ans [47]. Toutefois, dans une étude ayant comparé une cohorte de 250 patients traités avec des personnes n'ayant pas eu d'irradiation, il n'a pas été trouvé de différence significative en survie sans cancer à 10, 20, 30 ans [48].

Des auteurs ont proposé des fractionnements différents avec des doses inférieures à 10 Gy à raison de 1 Gy une fois par semaine [49]. D'autres ont proposé une radiothérapie selon une technique d'archthérapie (VMAT) permettant de diminuer encore la dose délivrée à l'œil et au cristallin [50], mais qui augmente les faibles doses délivrées sur l'encéphale et qui est donc susceptible d'augmenter le risque de cancers radio-induits.

En conclusion, la radiothérapie est un important traitement adjuvant à la corticothérapie pour des situations cliniques bien définies que sont les orthopathies actives modérées et sévères [51].

MÉNINGIOME DU NERF OPTIQUE

Le méningiome du nerf optique est une tumeur bénigne développée aux dépens des méninges au niveau des nerfs optiques. Elle représente environ 2 % des tumeurs orbitaires de l'adulte ; elle est plus fréquente chez la femme (61 %) et à un âge moyen de 40 ans. Pour les enfants, l'incidence est encore plus faible et correspond à 2 à 4 % des tumeurs cérébrales et orbitaires, et dans deux tiers des cas le méningiome du nerf optique est associé à un diagnostic de neurofibromatose de type 2 (NF2) [52]. La chirurgie est à haut risque de perte complète de la vision. La RC3D et l'IMRT donnent un très bon contrôle local avec une bonne stabilisation de la taille du méningiome sans progression (98 %), et une amélioration ou une stabilisation dans la majorité des cas de l'acuité visuelle (80 à 90 %) pour des doses allant de 45 Gy à 59 Gy [53–55]. Un suivi à long terme révèle que 35 % des patients conservent une amélioration de la vision, 46 % ont une stabilisation et 19 % une diminution [54]. En plus de l'amélioration de l'acuité visuelle, le champ visuel bénéficie aussi de ce traitement et, pour certains, l'effet semble plus marqué pour le champ visuel que pour l'acuité visuelle. L'amélioration des champs visuels pourrait être due à l'organisation rétinotopique des fibres dans le nerf optique, avec des fibres maculaires situées au centre du nerf et moins sensibles à la compression extrinsèque.

La protonthérapie donne de bons résultats, comme le montre une série de 15 patients [56], avec une amélioration de l'acuité visuelle dans 3 cas, une stabilisation dans 11 cas et une détérioration dans 1 cas (6 %). La taille de la tumeur à l'IRM est restée stable dans 100 % des cas. Aucun effet indésirable grave n'a été enregistré après un suivi moyen de 22,4 mois. Dans les cas où le méningiome ne touche pas l'œil, la protonthérapie permet d'épargner complètement la rétine de l'irradiation, ce qui n'est pas le cas avec les photons. La protonthérapie présente un avantage par rapport à la radiothérapie par photon (RC3D et IMRT) qui nécessite une moins grande dose intégrale, de petites doses d'irradiation étant délivrées sur une grande partie de la tête. Cela a peu d'impact en termes de toxicité, mais peut présenter le risque de favoriser l'apparition de cancers radio-induits chez ces patients dont le pronostic vital n'est pas engagé. C'est la raison pour laquelle la protonthérapie doit être privilégiée

pour le traitement des enfants et des jeunes adultes atteints par ces tumeurs.

Radiothérapie palpébrale et conjonctivale

TUMEURS CONJONCTIVALES

Le taux de récurrence après chirurgie seule est élevé, de 57 % à 88 % [57–59]. Il a été montré que la radiothérapie diminuait le taux de récurrences locales à 15 % après une chirurgie [60, 61].

Les mélanomes conjonctivaux représentent 5 % des mélanomes oculaires (fig. 3-17). La prise en charge passe par une chirurgie locale sous anesthésie générale afin d'éviter l'essaimage des cellules tumorales lors des injections locales d'anesthésiques. L'exérèse chirurgicale seule sans aucun autre traitement adjuvant conduit à un risque élevé de récurrence locale (50 %), ce d'autant que le mélanome est diffus et qu'il est associé à un mélanome primitif acquis.

Selon la localisation et l'expérience de l'équipe, plusieurs techniques de radiothérapie sont utilisables, comme l'électron-thérapie, la curiethérapie, la protonthérapie et la radiothérapie de contact. Pour les localisations bulbaires, sont privilégiées la curiethérapie par disque ou plaque, la contact-thérapie et la protonthérapie. Pour les lésions de la conjonctive palpébrale, sont privilégiées la contact-thérapie ou l'électronthérapie et parfois la protonthérapie.

Dans une série de protonthérapie pour des tumeurs conjonctivales [62], le taux de récurrences locales est de 33,2 % et 49,5 % à 5 et 10 ans, respectivement. La majorité des récurrences étaient hors champ de la radiothérapie.

CARCINOMES CUTANÉS PALPÉBRAUX

Concernant les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes, la chirurgie reste le traitement de première intention. Mais la radiothérapie première et exclusive est utilisée depuis de nombreuses années et a trouvé sa place en première ligne thérapeutique en fonction de certains critères ou des préférences du patient. Des études rétrospectives de radiothérapies exclusives sur les carcinomes basocellulaires ont montré des taux de contrôle local entre 87 % et 100 %, avec des taux de rechute locale à 5 ans allant de 4 % à 16 % [63–66]. La radiothérapie est d'autant plus efficace qu'il s'agit d'une tumeur primitive et non d'une rechute, que la forme histologique est nodulaire, moins avancée et de petite taille.

La seule étude randomisée comparant chirurgie première et radiothérapie était en faveur de la chirurgie, avec des taux de récurrence locale de 0,7 % contre 7,5 % pour la radiothérapie ; la toxicité et le résultat esthétique étaient moins bons dans le groupe radiothérapie [67, 68]. Toutefois, dans le bras radiothérapie de cette étude, les types de radiothérapie réalisée étaient très hétérogènes. La radiothérapie exclusive est souvent réservée aux patients qui refusent la chirurgie et aux patients âgés en raison des séquelles esthétiques à long terme comme des télangiectasies, la perte de cils et des zones achromiques ou pigmentées qui peuvent apparaître dans la zone cutanée irradiée. L'indication pour une irradiation adjuvante est réservée aux résections incomplètes ou limites qui ne peuvent pas faire l'ob-

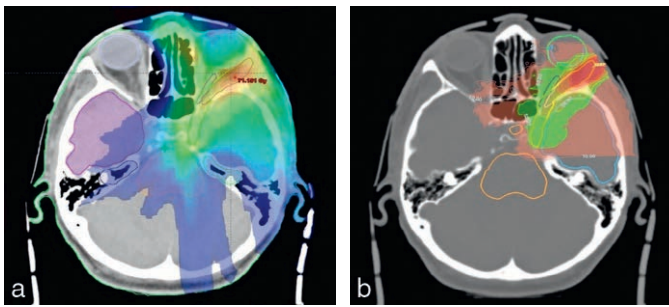


Fig. 3-13 a. Distribution de dose en IMRT photon. La couleur bleue correspond à la dose de 10 Gy. b. Distribution de dose en protonthérapie. Le couleur marron correspond à la dose de 10 Gy.

Le volume de tissus sains irradié par les faibles doses (10 Gy) est plus important avec les photons X que les protons lors d'une radiothérapie de 70 Gy pour une tumeur de la glande lacrymale.

Source : Institut Curie, Orsay.

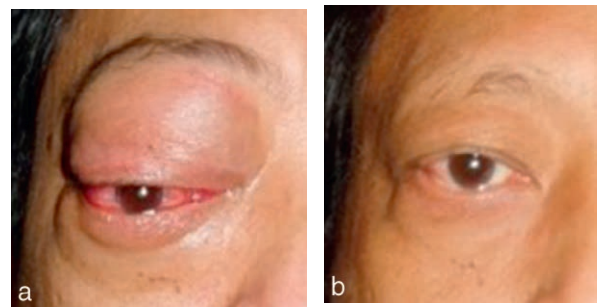


Fig. 3-14 Lymphome orbitaire de bas grade. a. État initial. b. Trois mois après la radiothérapie. Source : Institut Curie, Paris.

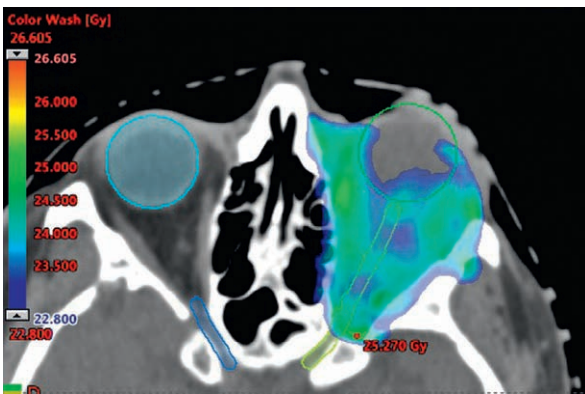


Fig. 3-15 Distribution de dose IMRT photon pour un lymphome orbitaire. Source : Institut Curie, Orsay.

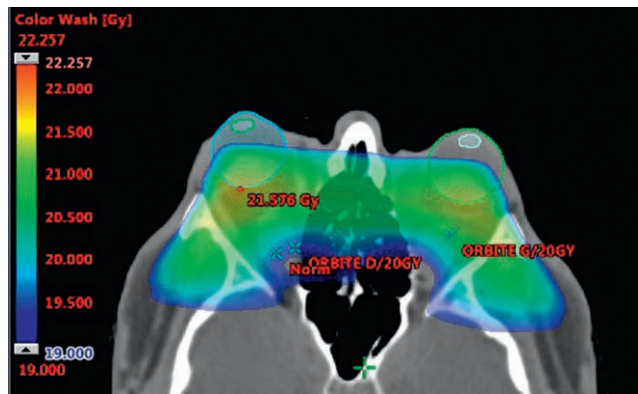


Fig. 3-16 Distribution de dose RC3D photon pour une orbitopathie dysthyroïdienne. Source : Institut Curie, Paris.

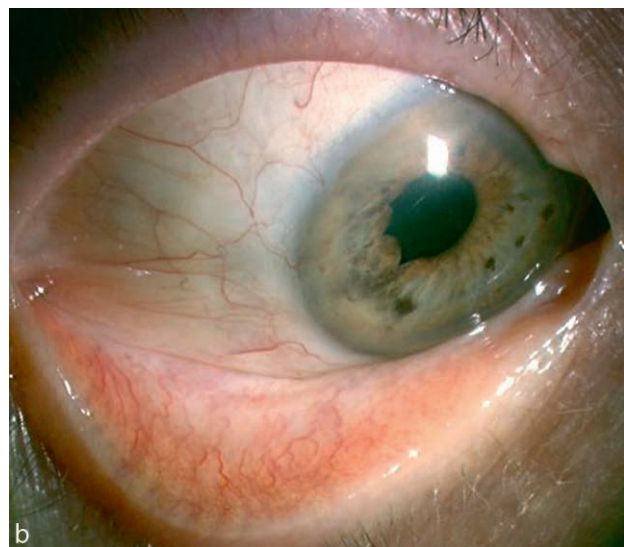
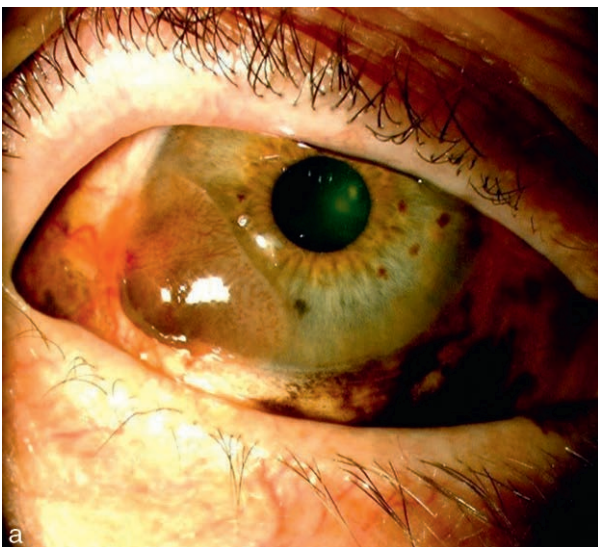


Fig. 3-17 Mélanome conjonctival. a. État initial. b. Dix ans après chirurgie et protonthérapie. Source : Institut Curie, Orsay.

jet d'une reprise chirurgicale, mais aussi à des formes agressives avec engrainements périnerveux. La technique de radiothérapie va dépendre de la localisation tumorale et du volume à irradier. Pour les petites lésions non opérées, la radiothérapie de contact donne de très bons résultats en contrôle local (fig. 3-18 et 3-19). La curiethérapie interstitielle est une indication possible (voir fig. 3-8). Pour les gros volumes, sont privilégiées les radiothérapies par photons de haute énergie RC3D ou IMRT ou une électrothérapie (fig. 3-20).

Dans le cas des carcinomes épidermoïdes de la paupière, le risque d'envahissement ganglionnaire est d'environ 24 % [69]. Dans la majorité des cas, cette atteinte est au niveau pré-auriculaire, parotidien ou sous-mandibulaire. Il est donc nécessaire de réaliser systématiquement un bilan d'extension à la recherche d'un envahissement ganglionnaire de drainage (échographie, scanner ou TEP scanner).

La prise en charge des carcinomes sébacés est similaire à celle des carcinomes épidermoïdes.

La radiothérapie est efficace dans les situations palliatives. Les doses délivrées sont peu élevées et sont délivrées selon un mode hypofractionné (fig. 3-21).

■ CARCINOME DE MERKEL

Plusieurs études ont montré que la radiothérapie adjuvante diminue le risque de rechute locale, même lorsque les marges chirurgicales sont saines [70, 71]. Des études rétrospectives ont montré que la radiothérapie améliore la survie globale [72], le contrôle local et la survie sans maladie. La dose de référence en cas de résection complète est de 50 Gy en fractions de 2 Gy. Dans le cas où il n'y a pas eu de recherche de ganglion sentinelle et que le patient est N0, il est souhaitable d'irradier les premiers relais ganglionnaires de manière prophylactique à la dose de 50 Gy.

Effets secondaires et complications

Les effets secondaires se divisent chronologiquement en deux types.

■ EFFETS PRÉCOCES

Les effets précoces apparaissent en cours de radiothérapie (10 à 21 jours) [73] ou dans les jours qui suivent la fin de la radiothérapie. Les conjonctivites radiques se présentent sous la forme d'hyperhémie conjonctivale avec sécrétions. Les érythèmes cutanés palpébraux, en fonction de la dose et du fractionnement, peuvent aller jusqu'à une desquamation suintante. Ces effets cutané-conjonctivaux disparaissent habituellement en quelques jours à quelques semaines après la fin de la radiothérapie. Ils nécessitent l'instillation de collyres hydratants et peuvent bénéficier d'applications de pommade à la vitamine A. La perte de cils peut apparaître après 15 Gy, plus rarement à 10 Gy. Ces alopecies des cils comme celles des sourcils ne sont pas définitives, mais les repousses peuvent être de couleur, de texture et de densité différentes.

■ EFFETS SECONDAIRES TARDIFS OU COMPLICATIONS

Il s'agit dans la majorité des cas de complications qui apparaissent au-delà de 6 mois et jusqu'à plusieurs années après la fin de la radiothérapie. Ils sont liés à la fois aux rayonnements et aux facteurs propres au patient, comme la dose totale, le débit de dose, le volume de distribution de cette dose, la dose délivrée aux OAR, la taille et la localisation de la tumeur, et la sensibilité particulière du patient (diabète, hypertension artérielle, trouble de la réparation de l'ADN).

CATARACTE

L'irradiation du cristallin peut entraîner la formation d'une cataracte. L'atteinte initiale consiste en une lésion de la zone germinative de l'épithélium du cristallin, qui entraîne une mort cellulaire étendue, une mitose compensatrice et la génération de cellules. La gravité et le délai d'apparition des cataractes après une radiothérapie dépendent de la dose reçue, du fractionnement et du débit de dose. Plusieurs études rétrospectives [74-80] ont étudié la survenue d'une cataracte après irradiation. Pour le cristallin, Emami et al. [81] ont estimé le risque de cataracte avec un TD5/5 (5 % de risque de développer l'événement dans les 5 ans) de l'objectif à 10 Gy et un TD50/5 (50 % de risque de développer l'événement dans les 5 ans) à 18 Gy. Les contraintes de dose pour le cristallin ont été fixées à moins de 10 Gy sur 0,03 ml de cristallin [82]. Toutefois, le risque de cataracte ne doit pas entraîner un sous-dosage du volume tumoral, la chirurgie de la cataracte étant de nos jours un geste fréquent et assez anodin.

Il semble que la chirurgie de la cataracte après une irradiation oculaire ne soit pas plus à risque que sans irradiation [2, 80, 83]. Après une curiethérapie oculaire, il est recommandé d'attendre entre 6 et 12 mois pour réaliser cette chirurgie.

RÉTINOPATHIE

La période latente avant l'apparition d'une rétinopathie cliniquement significative est généralement de 6 mois à 3 ans, mais celle-ci a été rapportée à plus de 15 ans après la radiothérapie [84]. Bien qu'une rétinopathie ait été rapportée après des doses aussi faibles que 11 Gy, la dose seuil pour les lésions rétiniques est généralement considérée comme comprise entre 30 et 35 Gy. Le TD5/5 de la rétine est estimé entre 45 et 50 Gy et le TD50/5 est de 55 Gy [81]. L'European Particle Therapy Network (EPTN) [82] a proposé que ne soit pas dépassés 45 Gy sur 0,03 ml de la rétine.

SÉCHERESSE OCULAIRE

Le système de la glande lacrymale comprend la glande lacrymale principale, les glandes lacrymales accessoires et le système du canal lacrymal. La sécheresse oculaire se développe généralement entre 1 mois et 3 ans après l'irradiation, l'intensité dépendant de la dose totale, du fractionnement et du volume d'irradiation [85, 86]. Le risque est négligeable pour une Dmax (dose maximale) inférieure à 30 Gy, augmente fortement à partir de 40 Gy, pour atteindre un taux de 100 % avec des Dmax supérieures à 57-60 Gy [84].

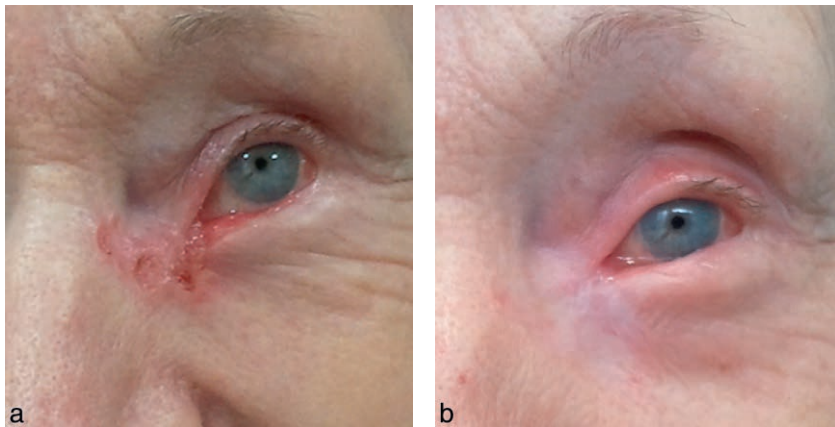


Fig. 3-18 *Carcinome basocellulaire.*
a. État initial. b. Après radiothérapie de contact.
Source : Institut Curie, Paris.

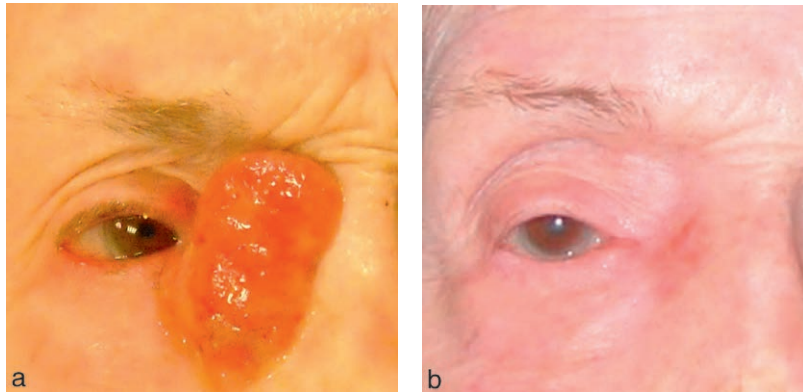


Fig. 3-19 *Carcinome épidermoïde.*
a. État initial. b. Après radiothérapie de contact.
Source : Institut Curie, Paris.

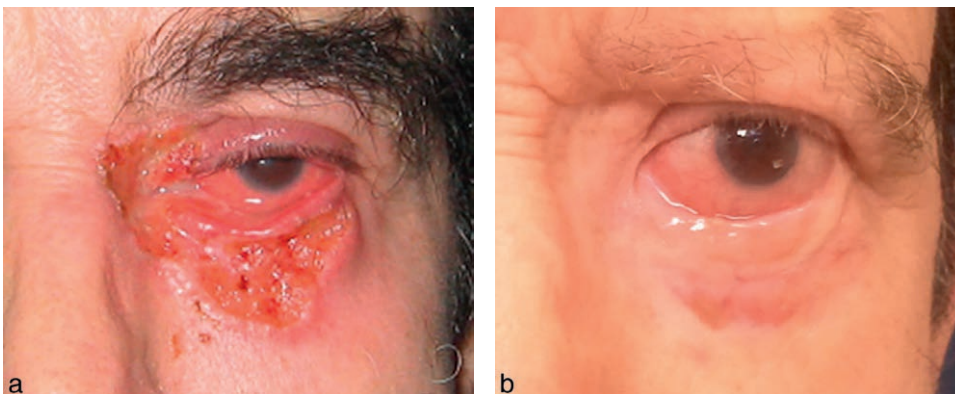


Fig. 3-20 *Carcinome basocellulaire.*
a. État initial. b. Après électrothérapie.
Source : Institut Curie, Paris.

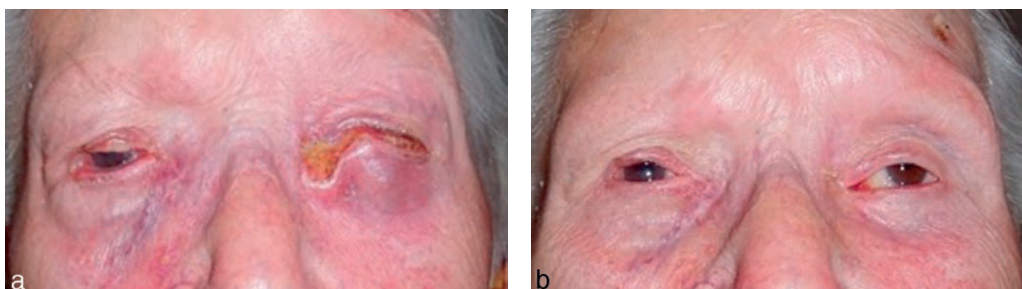


Fig. 3-21 *Volumineux carcinome épidermoïde de la face.*
a. État initial. b. Deux mois après une radiothérapie palliative.
Source : Institut Curie, Paris.

ATTEINTE DE LA CORNÉE

Bien que des atteintes de la cornée aient été décrites avec de fortes doses de radiothérapie, il semble que dans bon nombre de cas cette atteinte soit en relation avec un syndrome de sécheresse oculaire ou une insuffisance limbique dus à l'irradiation. Une ulcération cornéenne peut survenir à la suite d'une destruction épithéliale ou stromale de la cornée, en particulier avec des doses fractionnées supérieures à 60 Gy et à 20 Gy en monofractionné [87].

NEUROPATHIE OPTIQUE

L'incidence des névrites optiques est inhabituelle pour des Dmax inférieure à 55 Gy, en particulier pour des fractions ≤ 2 Gy. Le risque augmente (3 à 7 %) dans la région de 55-60 Gy et devient plus important (7 à 20 %) pour des doses supérieures à 60 Gy lorsque des fractionnements de 1,8-2,0 Gy sont utilisés [88]. Les contraintes de dose pour le nerf optique ont été fixées à une Dmax inférieure à 54 Gy sur 0,03 ml du nerf optique.

Pour la radiothérapie stéréotaxique à fraction unique, les études ont indiqué que l'incidence des névrites optiques est rare pour une Dmax inférieure à 8 Gy, augmente dans la plage de 8 à 12 Gy et devient supérieure à 10 % dans la plage de 12 à 15 Gy [88].

ATTEINTES PALPÉBRALES ET CONJONCTIVALES

Les atrophies [73], les pertes de cils définitives, les télangiectasies, les dépigmentations, les hyperpigmentations et les atrophies cutanées apparaissent pour des doses de plus de 50 Gy, surtout au-delà de 60 Gy. Les télangiectasies conjonctivales peuvent apparaître à des doses supérieures à 30 Gy. À partir de 50 Gy peuvent apparaître des conjonctivites chroniques, et au-delà de 60 Gy peuvent apparaître des symblépharons, qui sont des cicatrifications de la conjonctive entre les conjonctives bulbaire et palpébrale, entraînant une diminution de la mobilité oculaire [84].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hrbacek J, Mishra KK, Kacperek A, et al. Practice patterns analysis of ocular proton therapy centers : The International OPTIC Survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):336–43.

[2] American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. ABS – OOTF Committee. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14.

[3] Stannard C, Sealy R, Hering E, et al. Postenucleation orbits in retinoblastoma : treatment with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1446–54.

[4] Char DH, Phillips T, Daftari I. Proton teletherapy of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):41–9.

[5] Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma : results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):780–7.

[6] Damato B, Kacperek A, Chopra M, et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma : The Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1405–11.

[7] Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):138–47.

[8] Fuss M, Loredano LN, Blacharski PA, et al. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma : preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1053–9.

[9] Mosci C, Mosci S, Barla A, et al. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma : Italian patients treated in Nice. *France Eur J Ophthalmol* 2009;19(4):654–60.

[10] Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):5–11.

[11] Gragoudas ES. Proton beam irradiation of uveal melanomas : the first 30 years The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4666–73.

[12] Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, et al. Long-term Results of the UCSF-LBNL randomized trial : charged particle with helium ion versus iodine-125 plaque therapy for choroidal and ciliary body melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(2):376–83.

[13] Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, et al. Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy : indications and comparison of local recurrence rates. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(3):269–76.

[14] Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999;106(8):1579–87.

[15] Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al. Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2015;29(9):1194–8.

[16] Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(1):152–8.

[17] Eibenberger K, Dunavoelgyi R, Gleiss A, et al. Hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma : 20-year experience. *Acta Oncol* 2021;60(2):207–14.

[18] Klauber S, Jensen PK, Prause JU, Kessing SV. Surgical treatment of iris and ciliary body melanoma : follow-up of a 25-year series of patients. *Acta Ophthalmol* 2012;90(2):122–6.

[19] Thariat J, Rahmi A, Salleron J, et al. Proton beam therapy for iris melanomas in 107 patients. *Ophthalmology* 2018;125(4):606–14.

[20] Damato B, Kacperek A, Chopra M, et al. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):109–15.

[21] Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R, et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye (Lond)* 2006;20(11):1300–5.

[22] Razaq L, Keunen JEE, Schalijs-Delfos NE, et al. Ruthenium plaque radiation therapy for iris and iridociliary melanomas. *Acta Ophthalmologica* 2012;90(3):291–6.

[23] Shields CL, Shah SU, Bianciotto CG, et al. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients : impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology* 2013;120(1):55–61.

[24] Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye* 2011;25(12):1607–11.

[25] Riechardt AI, Karle B, Cordini D, et al. Proton therapy of iris melanoma with 50 CGE: Influence of target volume on clinical outcome. *Strahlenther Onkol* 2017;193(11):943–50.

[26] Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas : field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):11–31.

[27] Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):264–71.

[28] Kreusel KM, Bechrakis NE, Wiegel T, et al. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer. *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):515–9.

[29] Welch RJ, Malik K, Mayro EL, et al. Uveal metastasis in 1111 patients : Interval to metastasis and overall survival based on timing of primary cancer diagnosis. *Saudi J Ophthalmol* 2019;33(3):229–37.

[30] Rudoler SB, Corn BW, Shields CL, et al. External beam irradiation for choroid metastases : identification of factors predisposing to long-term sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):251–6.

[31] Bellmann C, Fuss M, Holz FG, et al. Stereotactic radiation therapy for malignant choroidal tumors : preliminary, short-term results. *Ophthalmology* 2000;107(2):358–65.

[32] Rosset A, Zografos L, Coucke P, et al. Radiotherapy of choroidal metastases. *Radiother Oncol* 1998;46(3):263–8.

- [33] Randon M, Lévy-Gabriel C, Abbas R, et al. Results of external beam radiotherapy for diffuse choroidal hemangiomas in Sturge-Weber syndrome. *Eye (Lond)* 2018;32(6):1067–73.
- [34] Zeisberg A, Seibel I, Cordini D, et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(7):1165–70.
- [35] Chan RVP, Yonekawa Y, Lane AM, et al. Proton beam irradiation using a light-field technique for the treatment of choroidal hemangiomas. *Ophthalmologica* 2010;224(4):209–16.
- [36] Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Plancher C, et al. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina* 2009;29(2):170–5.
- [37] Mahdjoubi A, Dendale R, Desjardins L, et al. Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma : efficacy of fractionated proton therapy (20 Gray relative biological effectiveness in 8 fractions). *Retina* 2019;39(4):692–9.
- [38] Lesueur P, Rapeaud E, De Marzi L, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland : high dose adjuvant proton therapy to improve patients outcomes. *Front Oncol* 2020;10:135.
- [39] Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3815–24.
- [40] Tran KH, Campbell BA, Fua T, et al. Efficacy of low dose radiotherapy for primary orbital marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(3):491–6.
- [41] Kennerdell JS, Flores NE, Hartsock RJ. Low-dose radiotherapy for lymphoid lesions of the orbit and ocular adnexa. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1999;15(2):129–33.
- [42] Pfeffer MR, Rabin T, Tsvang L, et al. Orbital lymphoma : is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):527–30.
- [43] Li YX, Wang H, Jin J, et al. Radiotherapy alone with curative intent in patients with stage I extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1809–15.
- [44] Soeters MR. Optimal management of Graves orbitopathy : a multidisciplinary approach. *Neth J Med* 2011;7:7.
- [45] Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, et al. Orbital radiotherapy plus concomitant steroids in moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy : good results after long-term follow-up. *Int J Endocrinol Metab* 2019;17(1):e84427.
- [46] Limone PP, Bianco L, Mellano M, et al. Is concomitant treatment with steroids and radiotherapy more favorable than sequential treatment in moderate-to-severe graves orbitopathy? *Radiol Med* 2021;126(2):334–42.
- [47] Jansen JThM, Broerse JJ, Zoetelief J, et al. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol* 2005;76(3):270–7.
- [48] Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, et al. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):192–7.
- [49] Cardoso CC de D, Giordani AJ, AMB Wolosker, et al. Protracted hypofractionated radiotherapy for Graves' ophthalmopathy : a pilot study of clinical and radiologic response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1285–91.
- [50] San Miguel I, Arenas M, Carmona R, et al. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy : The role of the new radiation techniques. *Saudi J Ophthalmol* 2018;32(2):139–45.
- [51] Hodgson NM, Rajaii F. Current understanding of the progression and management of thyroid associated orbitopathy : a systematic review. *Ophthalmol Ther* 2020;9(1):21–33.
- [52] Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas : prevalence, impact, and management strategies. *Eye Brain* 2018;10:85–99.
- [53] Abouaf L, Girard N, Lefort T, et al. Standard-fractionated radiotherapy for optic nerve sheath meningioma : visual outcome is predicted by mean eye dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1268–77.
- [54] Eckert F, Clasen K, Kelbsch C, et al. Retrospective analysis of fractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the interdisciplinary management of primary optic nerve sheath meningiomas. *Radiat Oncol* 2019;14(1):1–9.
- [55] Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1166–72.
- [56] Moyal L, Vignal-Clermont C, Boissonnet H, Alapetite C. Results of fractionated targeted proton beam therapy in the treatment of primary optic nerve sheath meningioma. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(4):288–95.
- [57] Crawford JB. Conjunctival melanomas : prognostic factors a review and an analysis of a series. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:467–502.
- [58] Collin JR, Allen LH, Garner A, Hungerford JL. Malignant melanoma of the eyelid and conjunctiva. *Aust N Z J Ophthalmol* 1986;14(1):29–34.
- [59] de Wolff-Rouendaal D, Oosterhuis JA. Conjunctival melanomas in The Netherlands : a follow-up study. *Doc Ophthalmol* 1983;56(1-2):49–54.
- [60] Oguz Y, Desjardins L, Schlienger P, et al. Radiotherapy in the treatment of melanoma of the conjunctiva. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1989;89(8-9):949–52.
- [61] Zografos L, Uffer S, Bercher L, Gailloud C. Combined surgery, cryocoagulation and radiotherapy for treatment of melanoma of the conjunctiva. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;204(5):385–90.
- [62] Thariat J, Salleron J, Maschi C, et al. Oncologic and visual outcomes after postoperative proton therapy of localized conjunctival melanomas. *Radiat Oncol* 2019;14(1):239.
- [63] Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS. Basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer* 1991;68(10):2134–7.
- [64] Schlienger P, Brunin F, Desjardins L, et al. External radiotherapy for carcinoma of the eyelid : Report of 850 cases treated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):277–87.
- [65] Childers BJ, Goldwyn RM, Ramos D, et al. Long-term results of irradiation for basal cell carcinoma of the skin of the nose. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(6):1169–73.
- [66] Hernández-Machin B, Borrego L, Gil-García M, Hernández BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma : evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol* 2007;46(5):453–9.
- [67] Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face : surgery or radiotherapy ? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1):100–6.
- [68] Petit JY, Avril MF, Margulis A, et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(7):2544–51.
- [69] Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, et al. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periorcular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004;111(10):1930–2.
- [70] Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck : effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):149.
- [71] Lawenda BD, Arnold MG, Tokarz VA, et al. Analysis of radiation therapy for the control of Merkel cell carcinoma of the head and neck based on 36 cases and a literature review. *Ear Nose Throat J* 2008;87(11):634–43.
- [72] Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1043–7.
- [73] Fitzpatrick PJ, Thompson GA, Easterbrook WM, et al. Basal and squamous cell carcinoma of the eyelids and their treatment by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(4):449–54.
- [74] Worgul BV, Merriam GR, Szechter A, Srinivasan D. Lens epithelium and radiation cataract. I Preliminary studies *Arch Ophthalmol* 1976;94(6):996–9.
- [75] Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, Bessell EM. Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):815–20.
- [76] Seibel I, Cordini D, Hager A, et al. Cataract development in patients treated with proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(8):1625–30.
- [77] Ferrufino-Ponce ZK, Henderson BA. Radiotherapy and cataract formation. *Semin Ophthalmol* 2006;21(3):171–80.

- [78] Msika LC, Matet A, Dendale R, et al. Rapidly progressing cataract in contact with ciliary body melanoma after proton-beam irradiation. *J Fr Ophtalmol* 2019;42(3):e115–6.
- [79] Fife K, Milan S, Westbrook K, et al. Risk factors for requiring cataract surgery following total body irradiation. *Radiother Oncol* 1994;33(2):93–8.
- [80] Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2000;84(9):1068–70.
- [81] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109–22.
- [82] Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol* 2018;128(1):26–36.
- [83] Osman IM, Abouzeid H, Balmer A, et al. Modern cataract surgery for radiation-induced cataracts in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):227–30.
- [84] Jeganathan VSE, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy : a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):650–9.
- [85] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Severe dry-eye syndrome following external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):775–80.
- [86] Thariat J, Maschi C, Lanteri S, et al. Dry eye syndrome after proton therapy of ocular melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(1):142–51.
- [87] Barabino S, Raghavan A, Loeffler J, Dana R. Radiotherapy-induced ocular surface disease. *Cornea* 2005;24(8):909–14.
- [88] Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al. Radiation dose–volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3, Suppl):S28–35.

Partie II

PATHOLOGIE TUMORALE DE LA SURFACE OCULAIRE

This page intentionally left blank

Introduction – tumeurs cornéoconjonctivales et caronculaires

C. LEVY-GABRIEL

Introduction

Les tumeurs cornéoconjonctivales et caronculaires sont de types histologiques très variés. Elles sont souvent classées en fonction de leur tissu d'origine [1], en différenciant les tumeurs congénitales des tumeurs acquises, et les tumeurs bénignes des tumeurs précancéreuses ou malignes. Au niveau de la conjonctive, tous les éléments constituant l'épithélium et le stroma peuvent être à l'origine d'un processus tumoral. Au niveau de la caroncule, qui est une zone anatomique particulière, constituée d'éléments muqueux mais aussi d'éléments cutanés et glandulaires, les tumeurs peuvent se développer à partir des éléments constitutifs de l'épithélium ou du stroma, mais aussi d'éléments d'origine cutanée ou glandulaire [2-4].

Les tumeurs cornéoconjonctivales et caronculaires sont le plus souvent bénignes, en particulier chez l'enfant où les tumeurs malignes sont extrêmement rares, sauf si l'enfant présente un xeroderma pigmentosum (XP) (fig. 4-1 à 4-3).

Xeroderma pigmentosum

Le XP est une affection génétique à transmission autosomique récessive entraînant un défaut de la réparation de l'ADN. Cette maladie grave (deux tiers des malades décèdent avant l'âge adulte) et invalidante est très rare en Europe et aux États-Unis (prévalence 1/1 000 000), mais plus fréquente au Maghreb (1/10 000 en Tunisie) et au Moyen-Orient.

Sur le plan clinique, les manifestations cutanées et oculaires d'hypersensibilité au soleil sont au premier plan, avec apparition inéluctable de cancers cutanéomuqueux (risque 1000 à 4800 fois plus élevé que dans la population générale). Des

néoplasies épithéliales de la surface oculaire apparaissent dans 10 à 70 % des cas selon les séries (dysplasie modérée à sévère, carcinome in situ et carcinome invasif). Des tumeurs mélanocytaires malignes conjonctivales (mélanomes conjonctival) ou d'origine glandulaire (carcinomes sébacés) peuvent aussi survenir durant l'enfance dans ce contexte.

Sur le plan génétique, sept mutations germinales différentes (A, B, C, D, E, F et G) ainsi qu'un XP dit « variant » ont été identifiés, sans pour autant qu'il y ait une correspondance absolue entre les formes génétiques et le tableau clinique. La prise en charge thérapeutique pose souvent des problèmes thérapeutiques complexes, la radiothérapie étant déconseillée. Les mesures de prévention sont essentielles, le but étant d'éviter au maximum l'apparition de carcinomes ou de mélanomes invasifs [5, 6].

Principaux diagnostics à évoquer

Au niveau de la surface oculaire et de la caroncule, les tumeurs bénignes les plus fréquemment rencontrées sont le nævus et le papillome. Les tumeurs malignes sont beaucoup plus rares et surviennent en général à l'âge adulte. Les plus classiques sont les néoplasies de type épidermoïde, le lymphome et le mélanome.

Le diagnostic clinique est essentiel car il est nécessaire à une prise en charge initiale adaptée. Il est fondé sur le terrain (âge, origine ethnique), l'interrogatoire (ancienneté de la lésion, évolutivité), les antécédents (médico-chirurgicaux, ophtalmologiques et carcinologiques) et sur l'aspect clinique de la lésion. Les figures 4-4 et 4-5 résumant les principaux diagnostics à évoquer devant une tumeur achrome (fig. 4-4) ou pigmentée (fig. 4-5), en fonction du terrain, de l'évolution et des caractéristiques cliniques de la lésion.

Principes de la prise en charge

En fonction de la nature histologique de la tumeur évoquée cliniquement, on adaptera le type d'exérèse chirurgicale (exérèse complète en bloc de la tumeur ou simple biopsie), l'anesthésie (locale ou générale) et le degré d'urgence de la chirurgie. Le lymphome, par exemple, ne nécessite que des prélèvements biopsiques sans chercher à réaliser une exérèse complète, alors que le mélanome ou le carcinome épidermoïde vont nécessiter rapidement une exérèse complète de la lésion, sous anesthésie générale, avec une *no touch technique* (voir [chapitre 2.2](#)), en prenant soin de réaliser avant la chirurgie des photographies de la tumeur en lampe à fente, et un schéma de la tumeur. Ce schéma précisera la localisation tumorale par rapport au limbe (horaires atteints), l'importance de l'envahissement cornéen (en millimètres) et les dimensions tumorales (diamètres en millimètres). Ces précisions sont en effet indispensables à la réalisa-

tion d'une irradiation complémentaire par faisceaux de protons ou par disque d'iode, irradiation souvent indiquée en cas de mélanome ou carcinome. Pour toutes les tumeurs malignes, la prise en charge thérapeutique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Tumors of conjunctiva and caruncle. WHO classification of tumors; 2018.
- [2] Honavar SG, Manjandavida FP. Tumors of the ocular surface : A review. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(3):187–203.
- [3] Kaeser PF, Uffer S, Zografos L, et al. Tumors of the caruncle : a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):448–55.
- [4] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Indian J Ophthalmol* 2004;67(12):1930–48.
- [5] Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol* 2016;10(2):139–44.
- [6] Rabie E, et al. Clinical and mutational spectrum of xeroderma pigmentosum in Egypt : Identification of six novel mutations and implications for ancestral origins. *Genes (Basel)* 2021;12(2):295.



Fig. 4-1 Manifestations cutanées (poikilodermie) et oculaires (carcinome *in situ* limbique, œil droit) d'hypersensibilité aux rayons ultraviolets chez un jeune homme présentant un xeroderma pigmentosum.

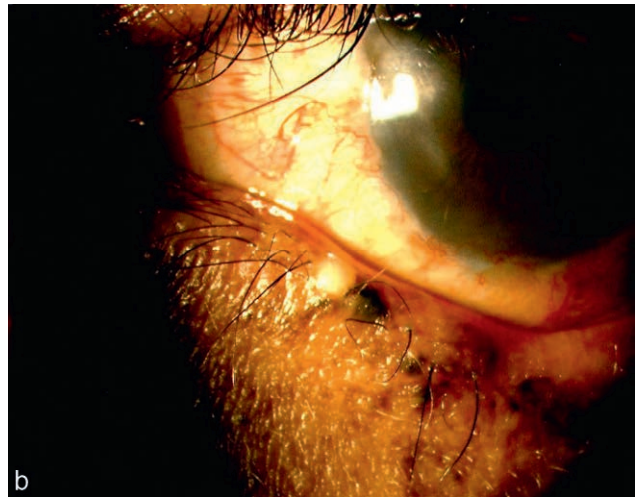
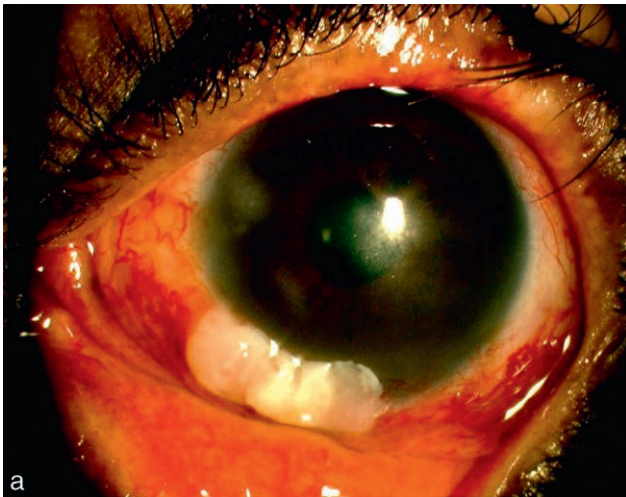


Fig. 4-2 Carcinome *in situ* limbique dans un contexte de xeroderma pigmentosum. Aspect avant (a) et après traitement (b).

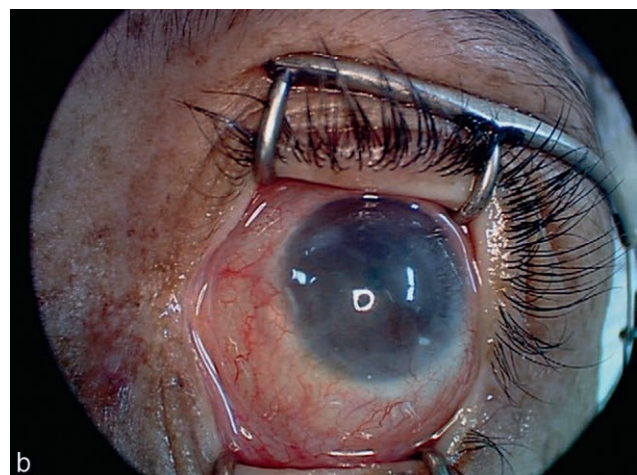
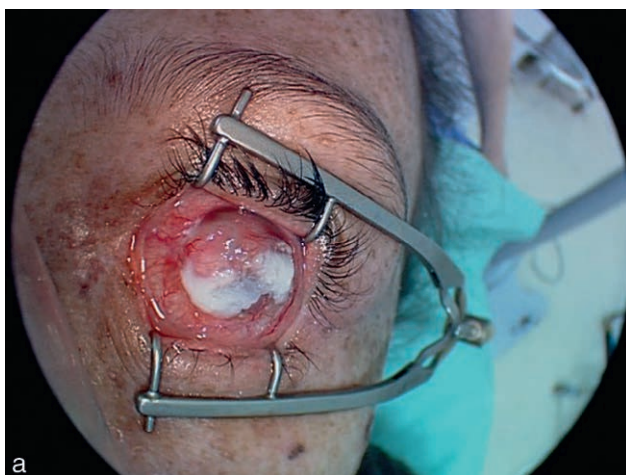


Fig. 4-3 Volumineux carcinome épidermoïde de la cornée chez un garçon de 8 ans présentant un xeroderma pigmentosum. Aspect avant (a) et après traitement (b).

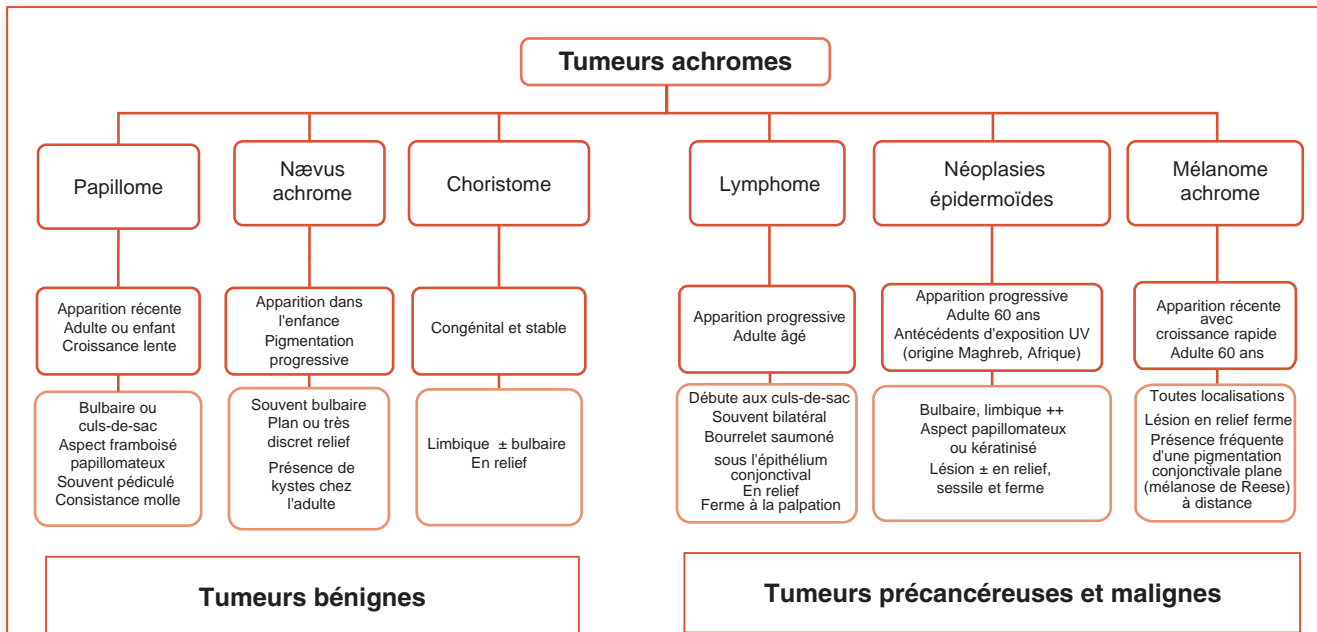


Fig. 4-4 Principales tumeurs achromes – terrain, évolutivité, caractéristiques cliniques.

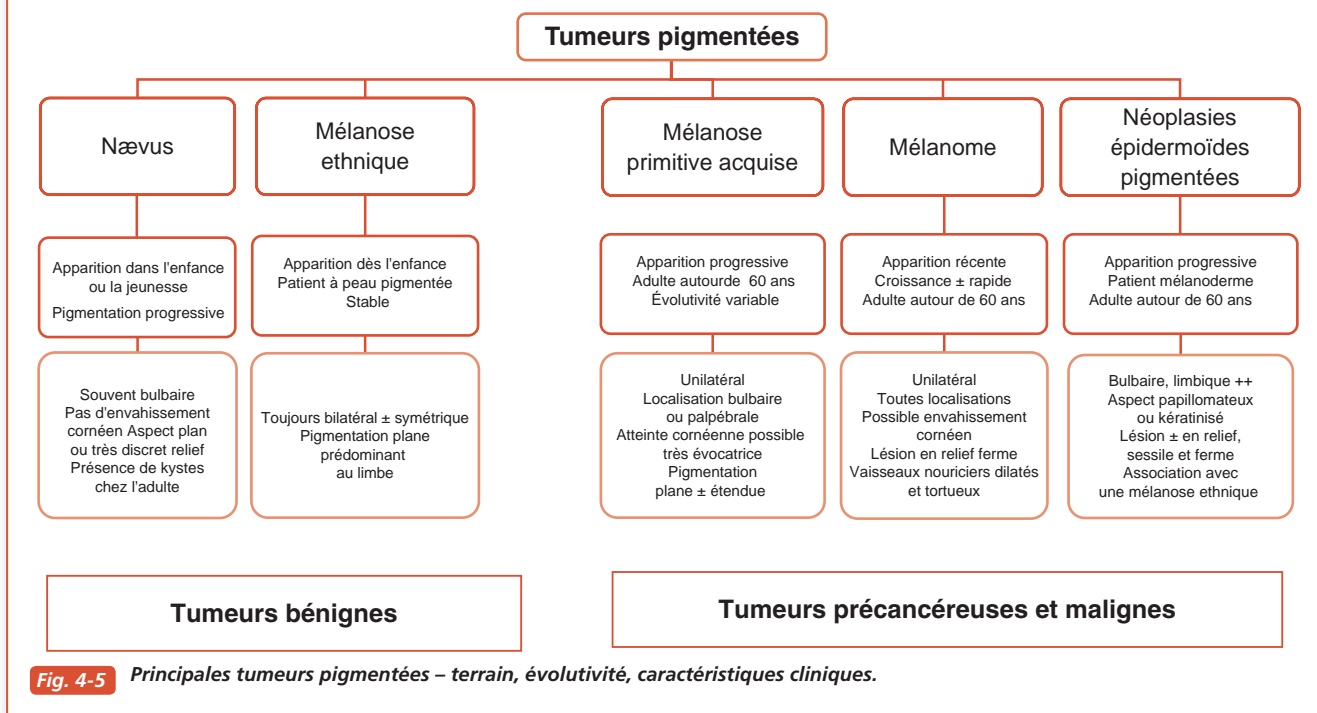


Fig. 4-5 Principales tumeurs pigmentées – terrain, évolutivité, caractéristiques cliniques.

Tumeurs épithéliales

5.1. TUMEURS ÉPITHÉLIALES BÉNIGNES

F. MOURIAUX

I Papillome

Le papillome est une tumeur bénigne rare, qui représente 0,5 à 2,5 % de l'ensemble des tumeurs conjonctivales [1]. Cette tumeur atteint les adultes et peut aussi s'observer chez les enfants. L'incidence la plus élevée se situe dans les troisième et quatrième décennies, avec une prépondérance masculine. La relation causale avec la présence d'un papillomavirus humain (*human papillomavirus* [HPV]) a été documentée dans 60 à 90 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'un virus HPV à faible risque de carcinogenèse (HPV-6-HPV-11), plus rarement d'un virus HPV à haut risque (types 16, 18 et 33), en particulier chez l'adulte [2].

À l'examen, le papillome se présente sous la forme d'une excroissance rosée d'aspect framboisé avec des vaisseaux intra-lésionnels en « doigts de gant ». La lésion est classiquement isolée et localisée au niveau du cul-de-sac inférieur. La conjonctive bulbaire, la caroncule et le repli semi-lunaire peuvent aussi être atteints. Ils sont plus souvent sessiles (base large) chez l'adulte, et pédiculés (base étroite) chez l'enfant. Dans certains cas, ils peuvent être un peu pigmentés, notamment chez les patients mélanodermes. Très rarement, plusieurs lésions peuvent confluer et produire une papillomatose massive, notamment chez les patients immunodéprimés. La lésion peut même recouvrir la cornée. Chez les enfants, les papillomes peuvent être multiples et, dans ce cas, ils sont situés plutôt dans le fornix inférieur.

L'aspect clinique est en général typique, surtout chez l'enfant. Chez l'adulte, en revanche, le papillome peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un carcinome in situ ou invasif, ou avec un mélanome achrome. La transformation d'un authentique papillome en carcinome est rare et pourrait être secondaire à une infection par HPV-16. La récurrence après exérèse chirurgicale d'un authentique papillome est possible chez l'adulte, mais doit aussi faire évoquer la possibilité d'une transformation maligne. Dans de rares cas, les papillomes conjonctivaux peuvent être inversés comme les papillomes du sac lacrymal et de la cavité nasale. Le papillome inversé aura une tendance plus fréquente à la transformation maligne.

En histologie, il s'agit de lésions exophytiques, sessiles ou pédiculées, caractérisées par des axes fibroconjunctifs arborescents recouverts par un épithélium malpighien stratifié non

kératinisant. Dans l'épithélium, il persiste des cellules à mucus dont la proportion est variable et qui sont plus fréquentes chez l'enfant. On observe souvent une exocytose d'éléments inflammatoires dans les lésions, principalement des polynucléaires neutrophiles. En revanche, les koilocytes sont rares, même s'il s'agit de lésions viro-induites. On peut aussi observer des atypies cellulaires caractérisées par des éléments de taille augmentée, avec un noyau hyperchromatique, suggérant une dysplasie associée. Leur présence n'est pas un signe de transformation, surtout chez l'enfant. Le papillome inversé a une architecture endophytique, et est fait de lobules de cellules malpighiennes avec des cellules à mucus dans le chorion sous-conjonctival.

La prise en charge varie selon le contexte (enfant ou adulte, présence de symptômes associés ou non). Il s'agit d'une tumeur d'évolution bénigne; chez l'enfant, les papillomes bien tolérés peuvent donc être surveillés. En revanche, en cas de papillome irritant, inesthétique, ou de doute diagnostique, surtout chez l'adulte, une chirurgie d'exérèse est en général proposée. Dans ce cas, l'exérèse doit être complète pour éviter les récurrences. Par ailleurs, il est conseillé d'éviter de toucher le papillome lui-même lors de l'exérèse, afin de ne pas libérer de particule virale dans les tissus avoisinants. Si le défaut conjonctival est important, on pourra refermer la conjonctive par une greffe de conjonctive ou une membrane amniotique. Des traitements adjuvants locaux ou par voie orale sont possibles, en particulier en cas de papillome récidivant ou étendu; citons la cryothérapie, les collyres à l'interféron [3] ou à la mitomycine [4]. Une réponse à la cimétidine par voie orale a aussi été décrite [5, 6] (fig. 5-1 à 5-8).

I Kératoacanthome

Le kératoacanthome est une tumeur rare en général située au niveau du bord libre de la paupière, mais qui peut plus exceptionnellement se développer au niveau de la caroncule ou de la conjonctive bulbaire (fig. 5-9) [7]. Cette tumeur est caractérisée par une croissance initiale rapide en quelques semaines. La lésion alors très en relief présente une invagination au centre contenant des débris de kératine. Elle régresse ensuite spontanément en

quelques mois avec une cicatrice minime. Histologiquement, on retrouve une dépression centrale bourrée de débris de kératine. La paroi de la lésion est délimitée par un épithélium stratifié épaissi et kératinisé. Il est parfois difficile de différencier cette lésion d'une forme superficielle de carcinome épidermoïde bien différencié ; c'est pourquoi on dit qu'il s'agit d'une forme d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. En général, il n'y a pas de caractère invasif en profondeur comme c'est le cas dans les carcinomes épidermoïdes et, en dehors de dysplasies minimes, pas de véritables atypies cellulaires. Il est cependant souvent nécessaire de réaliser une exérèse chirurgicale de ces lésions en raison de la suspicion de tumeur maligne [8].

I Dacryoadénome

Cette tumeur conjonctivale bénigne rare de l'enfant et l'adulte jeune a été décrite par Jakobiec et al. [9]. Cliniquement, le dacryoadénome se présente au niveau de la conjonctive bulbaire ou palpébrale sous la forme d'une tuméfaction rose et charnue difficile à différencier d'un lymphome. En histologie, la

tumeur semble prendre son origine au niveau de l'épithélium de surface, prolifère en profondeur dans le stroma, et développe des lobules glandulaires analogues à ceux d'une glande lacrymale normale à part la présence de nombreuses cellules calciformes. Le diagnostic clinique étant difficile, une exérèse chirurgicale est préférable. Le pronostic est excellent.

I Kératose folliculaire inversée

La kératose folliculaire inversée est une lésion rare, bien circonscrite, ressemblant à un papillome qui intéresse plus souvent la peau des paupières que la conjonctive. Comme dans le kératoacanthome, la croissance rapide peut faire suspecter une tumeur maligne. Sur le plan histologique, cette lésion est considérée comme une variante de l'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. On retrouve une acanthose, une parakératose et des couches concentriques de cellules pavimenteuses.

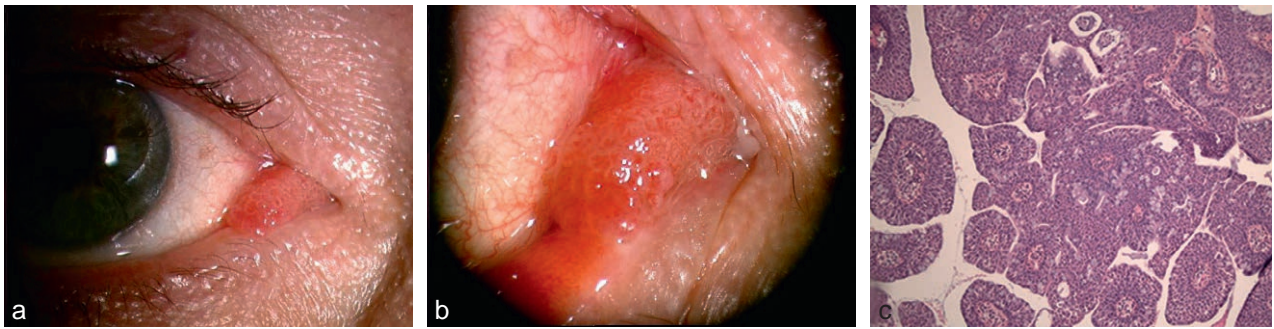


Fig. 5-1 Papillome caronculaire chez un homme de 58 ans.

a, b. Aspect en lampe à fente (LAF). c. Coupe histologique HES $\times 10$ montrant un papillome malpighien pédiculé avec une prolifération exophytique papillomateuse malpighienne associée à de nombreuses cellules mucineuses, au sein de laquelle s'ascensionnent de nombreux polynucléaires neutrophiles.

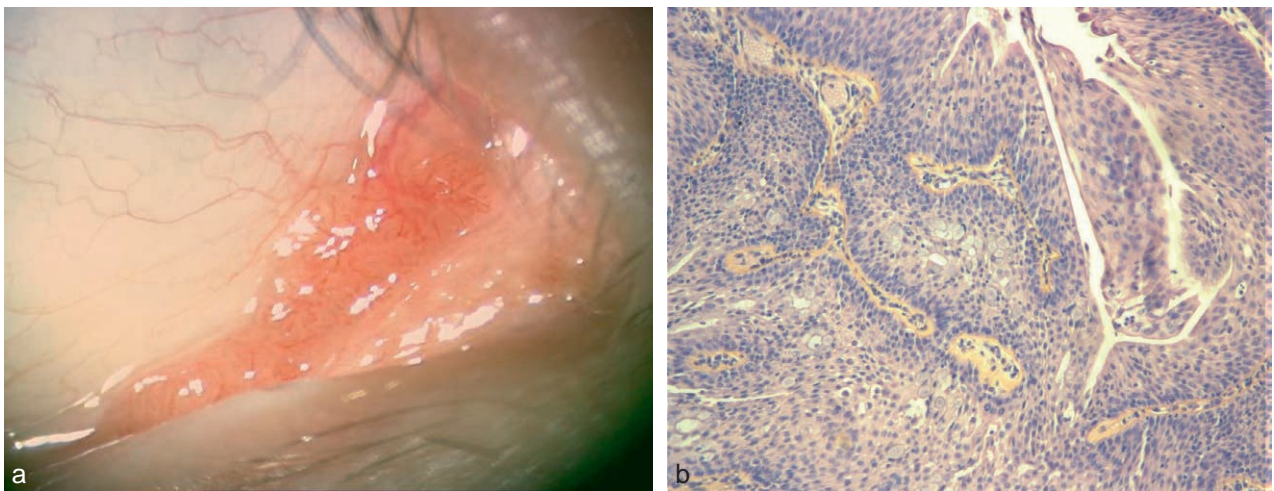


Fig. 5-2 Papillome pédiculé, plurifocal chez une jeune femme de 25 ans.

a. Aspect en LAF avec une lésion rosée papillomateuse implantée au niveau du repli semi-lunaire et du cul-de-sac conjonctival inférieur. b. Coupe histologique HES $\times 20$ montrant une prolifération papillomateuse en dysplasie de bas grade, dans un contexte inflammatoire (exocytose de polynucléaires neutrophiles et présence de quelques cellules inflammatoires mononucléées au niveau du chorion sous-jacent). Cette lésion est développée sur une muqueuse conjonctivale en métaplasie malpighienne.

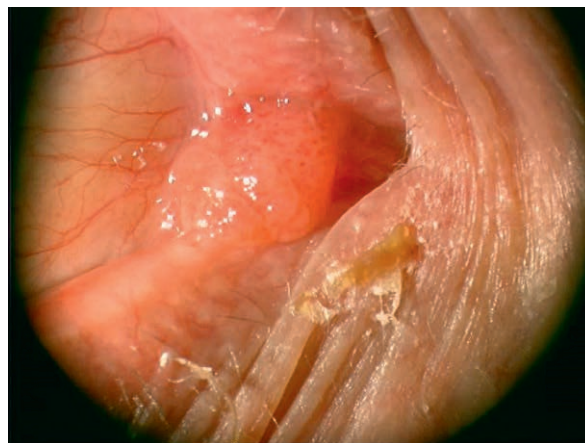


Fig. 5-3 Papillome caronculaire apparu il y a 2 mois et stable depuis chez un homme de 66 ans.

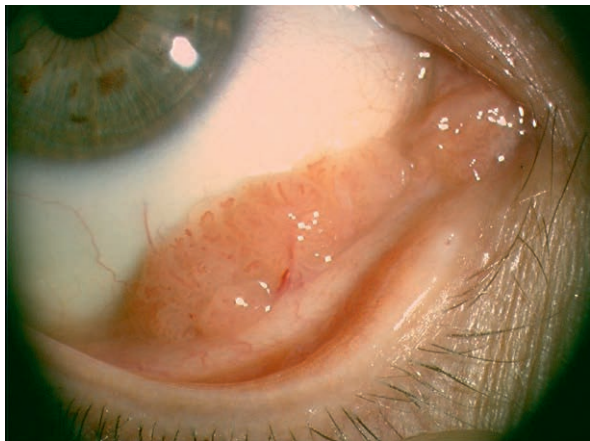


Fig. 5-4 Papillome du cul-de-sac conjonctival inférieur chez une femme de 42 ans.

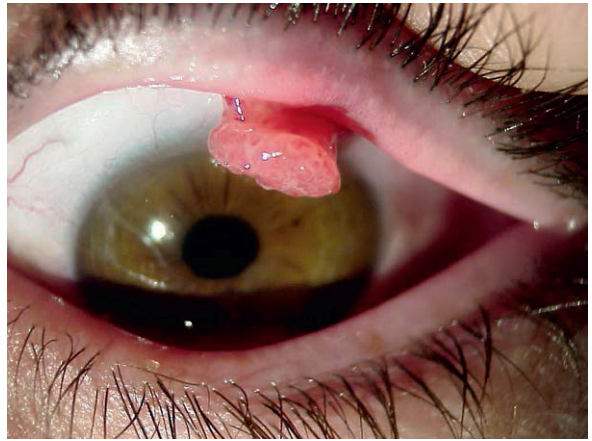


Fig. 5-5 Papillome pédiculé de la conjonctive palpébrale supérieure.

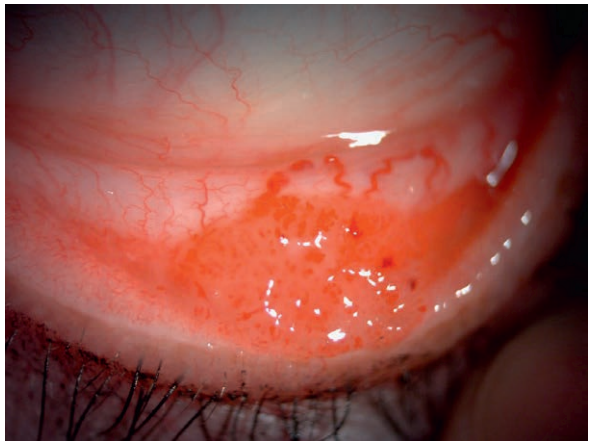


Fig. 5-6 Papillome de la conjonctive palpébrale inférieure chez une femme de 41 ans.

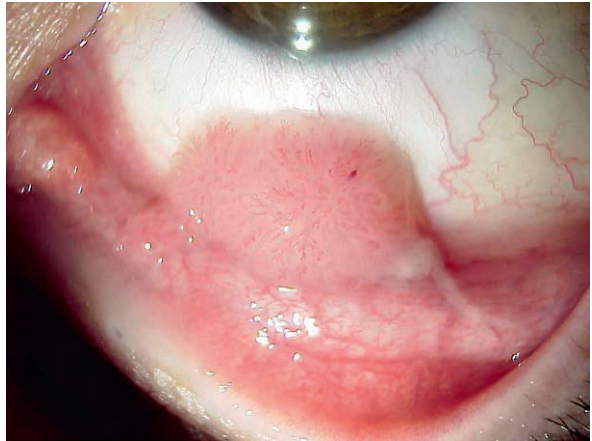


Fig. 5-7 Papillome sessile du cul-de-sac conjonctival inférieur.

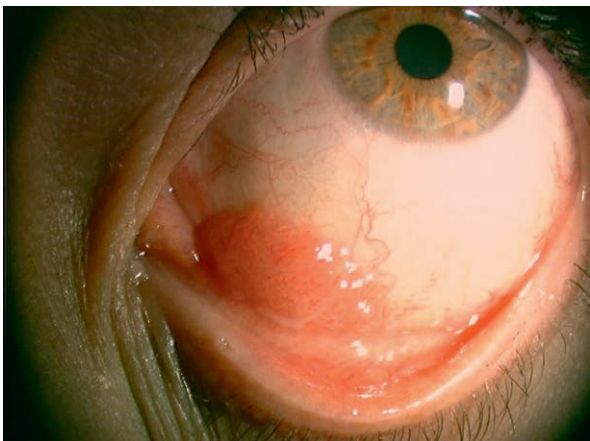


Fig. 5-8 Papillome à base d'implantation pédiculée au voisinage du cul-de-sac inférieur chez une femme de 39 ans.



Fig. 5-9 Keratoacanthome de la conjonctive bulbaire temporale.

5.2. TUMEURS ÉPITHÉLIALES PRÉCANCÉREUSES ET MALIGNES

C. LEVY-GABRIEL

Néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire

■ DÉFINITIONS HISTOLOGIQUES, ÉPIDÉMIOLOGIE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES COMMUNES

Le terme de néoplasies épidermoïdes ou malpighiennes de la surface oculaire regroupe l'ensemble des lésions épidermoïdes précancéreuses et cancéreuses de la conjonctive et de la cornée, à savoir les dysplasies conjonctivales, le carcinome in situ et le carcinome épidermoïde invasif. Dans le cas des dysplasies et du carcinome in situ, la prolifération tumorale épidermoïde est strictement intra-épithéliale ; ce sont des lésions précancéreuses. Dans le cas d'un carcinome épidermoïde invasif, en revanche, il existe un envahissement tumoral en profondeur au niveau du chorion. Le carcinome épidermoïde est donc une tumeur cancéreuse à potentiel métastatique.

Les néoplasies épidermoïdes sont des tumeurs rares. L'incidence annuelle varie de 0,03 à 1,9 pour 100 000 habitants pour une population de type caucasien, à 3,4 pour 100 000 habitants pour une population de type africain. Le terrain de prédilection est l'adulte de 55 à 60 ans à peau claire et iris clair, mais des néoplasies épidermoïdes peuvent exceptionnellement apparaître chez l'enfant lorsque celui-ci présente un xeroderma pigmentosum. L'exposition aux ultraviolets (UV) est un facteur de risque majeur (incidence plus élevée dans les pays proches de l'équateur, mutations liées aux UV retrouvées au niveau de gène suppresseur de tumeurs comme le *P53*). L'immunodépression (infection au VIH, traitement immunosuppresseur suite à une transplantation) augmente aussi le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde in situ ou invasif, avec dans ce contexte des patients atteints plus jeunes, et une évolution tumorale plus agressive [1, 2]. Dans notre expérience, l'utilisation de collyre à la cyclosporine favorise également le développement de ces lésions. L'infection au virus HPV (sérotypes 16 et 18), par le biais d'une inhibition de la protéine suppresseur de tumeur *retinoblastoma*, pourrait aussi favoriser l'apparition de néoplasies épidermoïdes en interagissant de façon synergique avec les rayons UV [1].

En histologie, les dysplasies et le carcinome in situ sont caractérisés par un épithélium hyperplasique avec présence d'atypies cellulaires (perte de la polarité cellulaire normale, hyperchromatisme nucléaire et pléomorphisme). Des figures de mitoses peuvent être présentes. Une dyskératose (présence de cellules produisant de la kératine au niveau des couches profondes) peut aussi se voir ainsi qu'une réaction inflammatoire au niveau du

chorion. La prolifération tumorale respecte la membrane basale et n'envahit pas le chorion sous-jacent. La dysplasie peut être classée en trois grades (légère, modérée ou sévère) en fonction de l'importance des atypies cellulaires et de l'épaisseur de l'épithélium concerné par le processus tumoral. Le grade 1 ou dysplasie avec atypies légères est défini par une désorganisation architecturale avec atypies cytonucléaires des kératinocytes cantonnées au tiers basal de l'épithélium, et correspond aux terminologies de kératose actinique ou plaque leucoplasique. Le grade 2 ou dysplasie avec atypies modérées correspond à une dysplasie occupant les deux tiers de la hauteur de l'épithélium. Le grade 3 ou dysplasie avec atypies sévères, équivalent au carcinome in situ, est défini par une atteinte de la totalité de l'épaisseur épithéliale.

Le carcinome épidermoïde invasif se caractérise en histologie par une prolifération composée essentiellement de cellules malpighiennes plus ou moins bien différenciées, avec des atypies cytonucléaires, des mitoses, un pléomorphisme cellulaire, une dyskératose et une kératinisation en surface. Cette prolifération franchit la membrane basale de l'épithélium et se développe dans le chorion, signant ainsi le caractère invasif du carcinome épidermoïde. Certains sous-types histologiques rares ont un potentiel évolutif particulièrement agressif, comme le carcinome épidermoïde adénoïde dont l'architecture pseudo-glandulaire présente de l'acide hyaluronique extracellulaire mais pas de mucine intracellulaire. Le carcinome mucoépidermoïde, de pronostic particulièrement péjoratif, est constitué de cellules épidermoïdes et des cellules mucosécrétantes avec sécrétion de mucine.

Les dysplasies conjonctivales, les carcinomes épidermoïdes in situ ou invasifs ont des caractéristiques cliniques communes. Ils siègent préférentiellement au voisinage du limbe, dans l'aire de la fente palpébrale, plus rarement dans les culs-de-sac ou sur la conjonctive palpébrale. L'aspect est variable avec soit un aspect gélatineux, plan, translucide (très fréquent au niveau de l'atteinte cornéenne), soit un aspect papillomateux plus ou moins en relief difficile à différencier d'un papillome bénin, soit un aspect leucoplasique avec une plaque de kératine en surface (aspect « en sucre mouillé »). Ces différents aspects peuvent s'associer au sein d'une même tumeur. Les néoplasies épidermoïdes sont en général achromes, de couleur blanc-grisâtre à rosée, mais elles peuvent présenter une pigmentation hétérogène chez les sujets mélanodermes. La lésion est en général sessile avec un relief variable, allant d'un épaissement conjonctival minime en cas de dysplasies à un aspect de tumeur charnue, polylobée avec vaisseaux nourriciers dilatés en cas de carcinome épidermoïde invasif évolué. La prolifération tumorale évolue initialement en surface, vers la cornée. La rapidité d'évolution dépend de l'agressivité tumorale et varie de quelques semaines à quelques années. L'envahissement intraoculaire ou orbitaire est une complication rare et exclusive du carcinome épidermoïde invasif, favorisée par un retard de prise en charge, un type histologique agressif, ou un contexte d'immunodépression [3].

Il n'y a pas de critère clinique clair permettant de différencier les lésions purement intra-épithéliales (dysplasies, carcinome in situ) des lésions ayant envahi le chorion (carcinome invasif) [4]. Certaines techniques d'imagerie du segment antérieur peuvent apporter une aide diagnostique [5, 6], pour différencier une néoplasie épidermoïde des autres pathologies de la surface oculaire (OCT haute résolution), pour rechercher un envahissement intraoculaire (échographie haute fréquence). Mais, pour de nombreux auteurs, elles ne remplacent pas l'analyse histologique qui reste indispensable pour avoir une certitude diagnostique et une prise en charge thérapeutique adaptée.

L'association de dysplasies de différents grades au sein d'une même lésion étant possible, voire l'association avec des foyers de carcinomes invasifs, l'idéal est donc de réaliser initialement une exérèse chirurgicale complète de la lésion afin de disposer d'une analyse histologique de l'intégralité du processus tumoral.

■ PLAQUE DE KÉRATOSE ET KÉRATOSE ACTINIQUE (DYSPLASIES AVEC ATYPIES LÉGÈRES)

Les plaques de kératose (aussi appelées plaques leucoplasiques) et la kératose actinique (plaque de kératose induite par l'exposition aux rayons ultraviolets) sont des terminologies purement cliniques dermatologiques correspondant au niveau de la surface oculaire en histologie aux dysplasies épithéliales (ou néoplasies épidermoïdes intra-épithéliales) avec atypies légères (ou grade 1). Il s'agit de lésions dégénératives à très faible potentiel de transformation maligne en carcinome invasif. Dans la série de Shields, elles représentent 1 % des tumeurs de la surface oculaire, mais leur incidence est plus élevée dans les pays chauds [7]. Elles se développent lentement, chez l'adulte, et sont peu symptomatiques. L'aspect est celui d'une plaque blanchâtre à surface rugueuse en « sucre mouillé » correspondant à une zone de kératinisation de surface de la muqueuse conjonctivale, avec parfois des vaisseaux conjonctivaux dilatés au pourtour. Le diagnostic histologique repose sur un épithélium hyperplasique, acanthosique, avec parakératose ou orthokératose et atypies cellulaires inexistantes ou légères (grade 1). Il n'y a pas de franchissement de la basale. L'aspect clinique étant très proche de celui des autres néoplasies épidermoïdes (dysplasies modérées, carcinome in situ ou carcinome invasif), une exérèse chirurgicale pour analyse histologique est conseillée. Néanmoins, lorsque le patient est très âgé et en mauvais état général, si les lésions sont peu évolutives, une surveillance peut être proposée. Récemment, deux publications ont rapporté une disparition de lésions de « kératose actinique » sous traitement par interféron alpha 2b en collyre [8], et imiquimod 5 % topique [8, 9] (fig. 5-10 à 5-13).

■ DYSPLASIES AVEC ATYPIES MODÉRÉES (GRADE 2) ET CARCINOME IN SITU

L'indication à une exérèse chirurgicale initiale complète est en général retenue lorsque le diamètre tumoral est inférieur à 15 mm, et que l'envahissement au limbe est inférieur à quatre cadrans horaires [10]. Le taux de récurrence locale après chirurgie seule, en l'absence de traitement complémentaire, varie selon le recul entre 20 % et 39 % [11–13]. En cas de dysplasie modérée ou sévère (carcinome in situ), les traitements adjuvants efficaces pour diminuer le risque de récurrence locale sont la cryo-

thérapie des berges [12–14], mais surtout les chimiothérapies topiques (mitomycine C, 5-fluoro-uracil) [15] et les traitements immunomodulateurs topiques (interféron alpha2b), très en vogue actuellement [16]. En collyres, ces agents sont utilisés soit en traitement adjuvant après exérèse incomplète, soit en traitement primaire tumeur en place (après biopsie) [17, 18], voire en traitement néoadjuvant dans certains cas de volumineuse tumeur pour réduire le volume tumoral avant exérèse chirurgicale [10].

La mitomycine C collyre est la chimiothérapie topique la plus couramment employée. De nombreuses publications attestent de son efficacité [19]. Les protocoles varient selon les indications : collyre dosé à 0,02 % en cures de 15 jours (une goutte 4 fois par jour), ou dosé à 0,04 % en cures de 8 jours, mais la toxicité est alors plus importante. Les effets secondaires (photophobie, œil sec, sténose des points lacrymaux, insuffisance limbique, réactions allergiques) sont fréquents. La mitomycine peut aussi être employée en application locale péropératoire. Le 5-fluoro-uracile collyre est dosé à 1 %, avec des protocoles là aussi très variables en fonction des équipes : une goutte 4 fois par jour en cycles de 4 à 8 jours par mois, ou pour certains en cycles d'un mois de traitement suivi de 1 à 3 mois sans traitement, les cycles étant répétés jusqu'à rémission complète [20, 21]. L'interféron alpha 2b peut être utilisé en collyre dosé à un million d'unités par millilitre et administré 4 fois par jour, en continu pendant plusieurs mois [22]. Trois à 18 mois de traitement sont alors nécessaires pour traiter un carcinome in situ d'exérèse incomplète. La tolérance est en général excellente. L'interféron alpha 2b peut aussi être administré sous forme d'injections sous-conjonctivales intralésionnelles hebdomadaires ou mensuelles (dosage variable de 3 à 10 MIU/ml).

Comparativement à la cryothérapie, qui n'est réalisée que sur un secteur, les médicaments administrés en collyres présentent l'avantage de traiter l'ensemble de la surface oculaire, y compris les cellules atypiques non détectables cliniquement. En cas de volumineuse tumeur, ou de récurrence, ils peuvent être utilisés seuls et permettent alors d'éviter les effets secondaires de chirurgies larges et/ou itératives. La résolution des lésions est plus rapide avec la mitomycine, mais c'est aussi le médicament qui a le plus d'effets secondaires [10]. Après traitement, un suivi à long terme reste nécessaire pour dépister les récurrences parfois tardives et les effets secondaires des traitements (fig. 5-14 à 5-36).

■ CARCINOME ÉPIDERMOÏDE INVASIF

Un envahissement de l'orbite est possible en cas de tumeur très évoluée. Un bilan avec IRM orbitaire doit être réalisé en cas de doute. L'envahissement intraoculaire est très rare et se voit surtout en cas d'immunodépression ou de type histologique agressif.

La classification pronostique TNM tient compte du diamètre, de l'épaisseur de la tumeur et de son extension locorégionale [23].

La prise en charge thérapeutique nécessite tout d'abord de réaliser un schéma préopératoire de la tumeur avec des mesures précises. L'exérèse chirurgicale complète de la lésion reste le traitement de référence. Elle sera réalisée de préférence sous anesthésie générale, avec une *no touch technique*. En cas de tumeurs adhérentes à la sclère, la réalisation d'une sclérectomie lamellaire préconisée par certains auteurs reste discutée car elle ne permet pas d'avoir des marges saines suffisantes pour se prémunir totalement du risque de récurrence locale. En l'absence de traitement complémentaire, le risque de récurrence locale d'un

Dysplasies avec atypies minimales (grade 1)



Fig. 5-10 Kératose actinique limbique chez un homme de 69 ans asymptomatique. Noter l'aspect en « sucre mouillé » traduisant une zone de kératinisation de surface de la muqueuse.



Fig. 5-11 Plaque leucoplasique correspondant en anatomopathologie à une dysplasie avec atypies légères (hyperplasie épithéliale avec parakératose et quelques cellules atypiques).

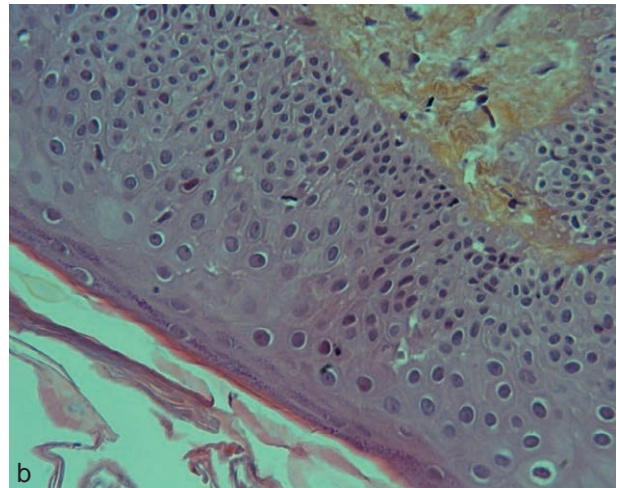


Fig. 5-12 a. Aspect en lampe à fente (LAF) d'une lésion limbique kératinisée apparue il y a 2 à 3 mois chez un patient greffé rénal sous immunosuppresseurs. b. Aspect en coupe histologique HES $\times 40$ d'une dysplasie avec atypies légères montrant une muqueuse en métaplasie malpighienne avec des cellules parakératosiques en surface et des éléments cellulaires atypiques avec désorganisation architecturale sur le tiers inférieur. Le chorien sous-jacent est fibrovasculaire.

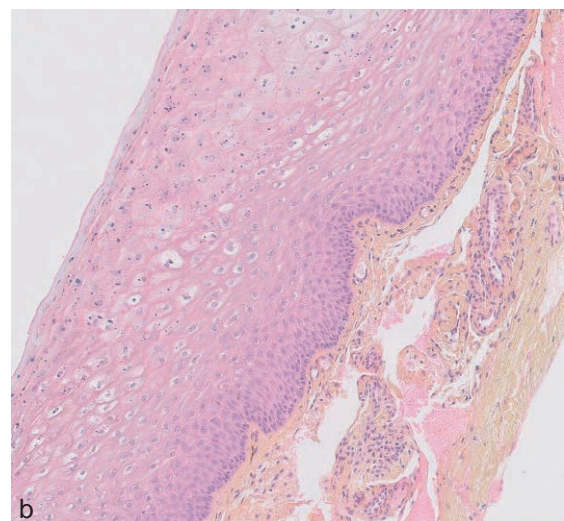


Fig. 5-13 a. Aspect en LAF d'une dysplasie de grade I intéressant la conjonctive palpébrale inférieure et le cul-de-sac inférieur, évoluant depuis 2 ans chez un homme de 72 ans : lésion achrome, plane et leucoplasique. b. Coupe histologique HES $\times 20$ de la lésion avec un épithélium malpighien dans l'ensemble bien différencié avec maturation progressive, mais discrète désorganisation cyto-architecturale focale au niveau des cellules de la couche basale (quelques irrégularités nucléaires, verticalisation des noyaux et des mitoses présentes uniquement dans les couches basales). Le chorien est modérément inflammatoire.

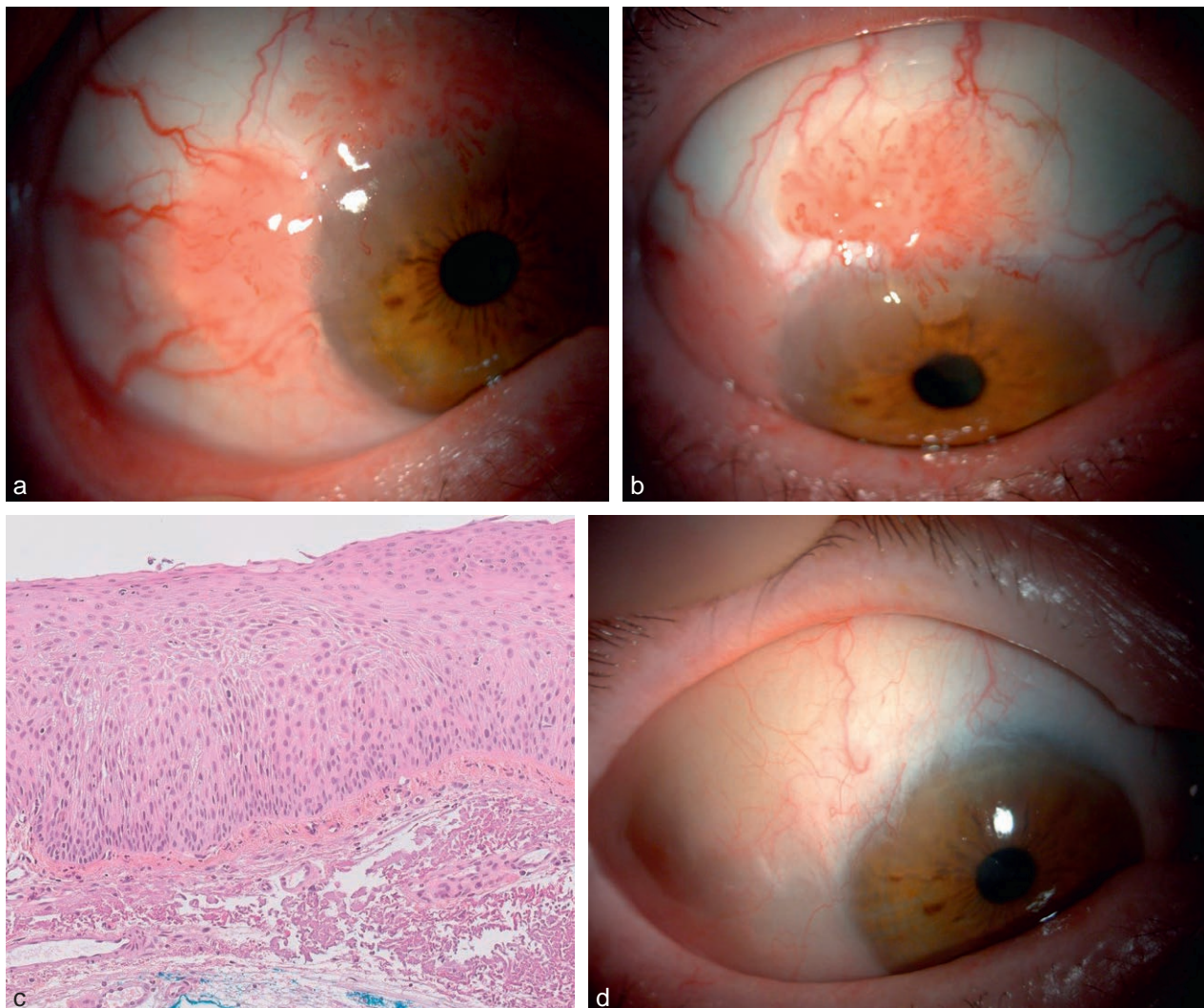
Dysplasies avec atypies modérées (grade 2)

Fig. 5-14 a, b. Aspect en LAF d'une dysplasie avec atypies modérées grade 2 apparue chez une femme de 62 ans : présence de deux tuméfactions limbiques sessiles supérieure et temporale, d'aspect papillomateux, empiétant légèrement sur la cornée. c. Aspect en coupe histologique HES $\times 25$ montrant un épithélium malpighien hyperplasique, avec désorganisation architecturale, des atypies cytologiques sur les deux tiers de sa hauteur sans infiltration du chorion. d. Aspect en LAF 1 an après traitement par exérèse chirurgicale et 2 cycles de 15 jours de collyre mitomycine 0,02 %.



Fig. 5-15 Dysplasie avec atypies modérées chez une femme de 78 ans avec en LAF une tuméfaction conjonctivale papillomateuse, sessile, au voisinage du limbe avec quelques vaisseaux nourriciers dilatés. La patiente a été traitée par exérèse chirurgicale complète et 2 cures de 15 jours de collyre à la mitomycine 0,02 %.



Fig. 5-16 Néoplasie épidermoïde avec atypies modérées chez un homme de 84 ans avec en LAF des petites tuméfactions limbiques leucoplakiques « en sucre mouillé », empiétant légèrement sur la cornée.

Dysplasies avec atypies modérées (grade 2) (suite)

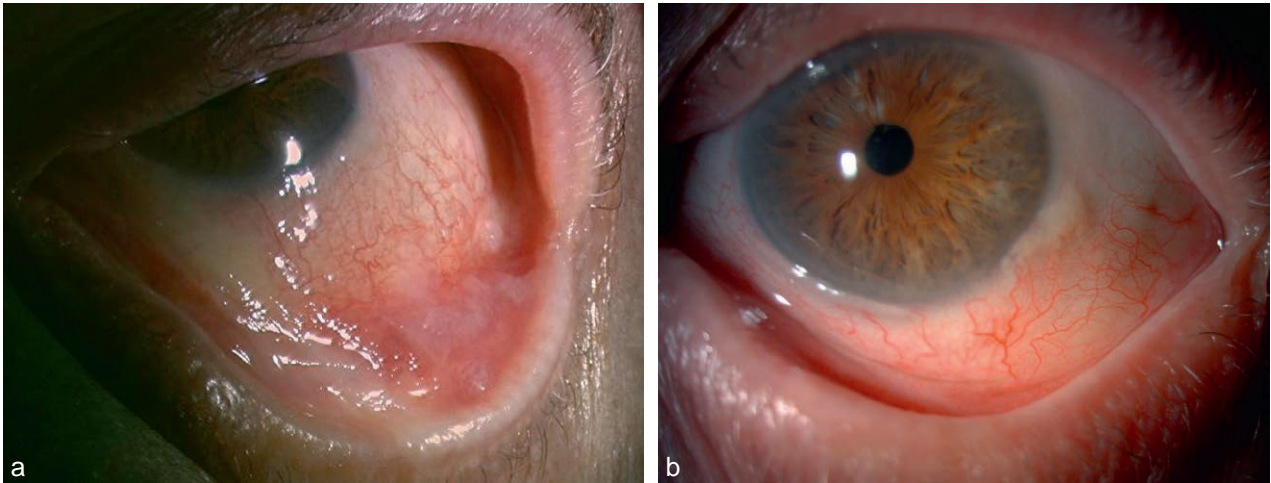


Fig. 5-17 a. Dysplasie conjonctivale de grade 2 évoluant depuis 18 mois chez un homme de 79 ans avec en LAF un épaissement des deux tiers externes de la conjonctive tarsale inférieure avec aspect gélatineux très discrètement leucoplasique. Après une biopsie diagnostique, le patient a été traité par collyre interféron pendant 15 mois, jusqu'à disparition complète des lésions. b. Aspect post-thérapeutique avec disparition complète des lésions.

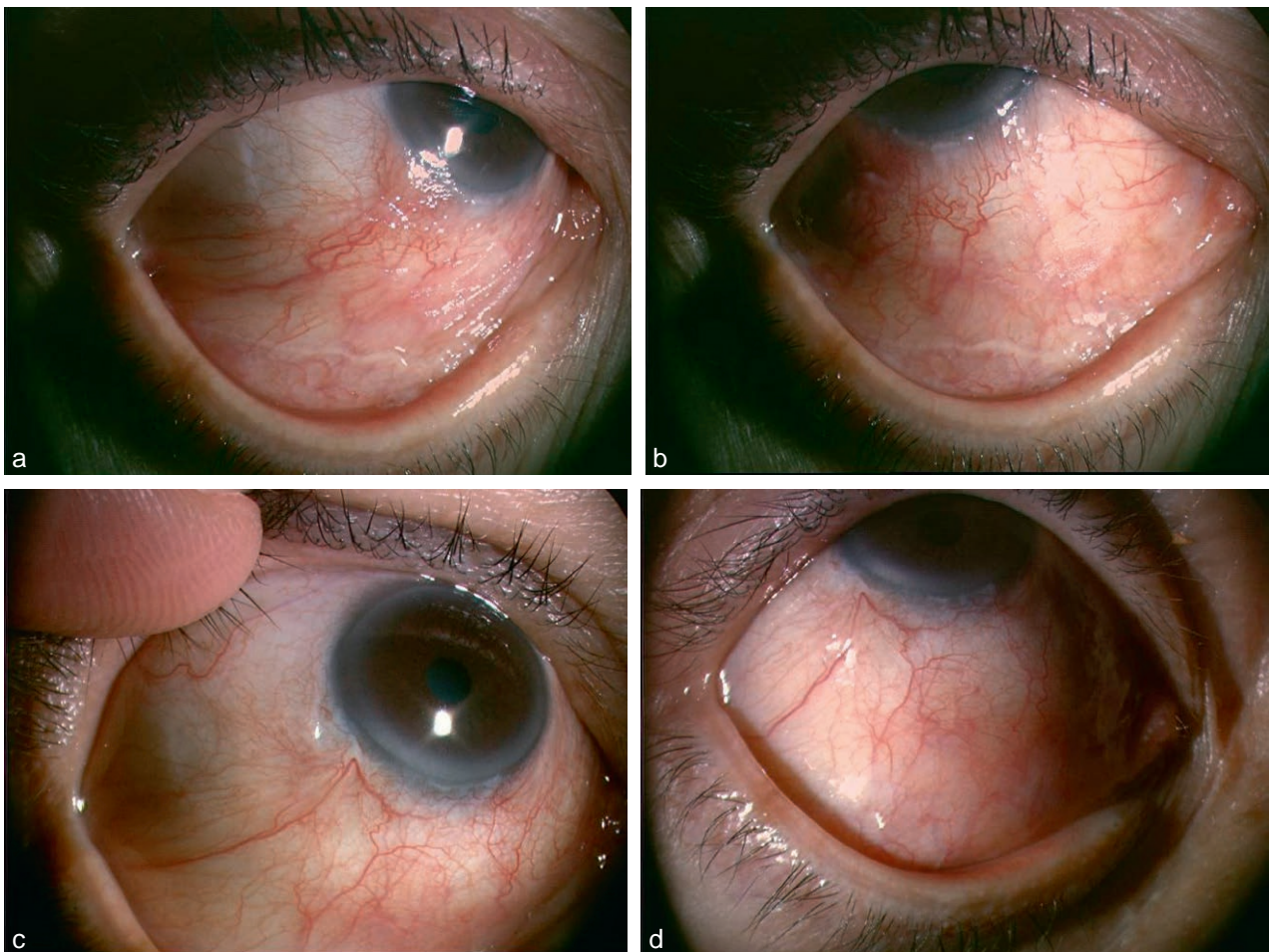


Fig. 5-18 a, b. Néoplasie malpighienne intra-épithéliale apparue chez une femme fumeuse de 55 ans avec en LAF des lésions gélatineuses et parfois kératinisées s'étendant sur l'ensemble de la conjonctive bulbaire inférieure du limbe jusqu'au cul-de-sac inférieur. Trois biopsies ont été réalisées, retrouvant des atypies de grade variable avec zones de carcinome in situ. La patiente a été traitée par collyre interféron pendant 10 mois. c, d. Aspect actuel avec un recul post-thérapeutique de 4 ans sans récurrence.

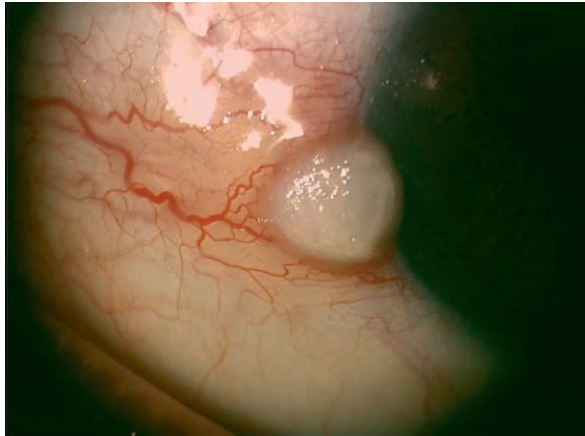
Dysplasies avec atypies sévères (grade 3) – carcinome in situ

Fig. 5-19 Carcinome épidermoïde in situ chez un patient comorien de 29 ans avec une tuméfaction limbique discrètement en relief, non pigmentée, kératinisée en surface, apparue il y a 3 mois avec croissance progressive.

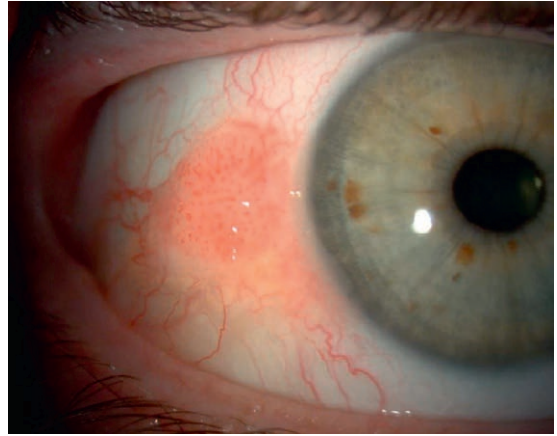


Fig. 5-20 Carcinome épidermoïde in situ évoluant depuis 3 mois chez un homme de 60 ans avec en LAF une lésion papillomateuse avec discret envahissement cornéen gélatineux. Traitement par exérèse chirurgicale et collyre interféron.

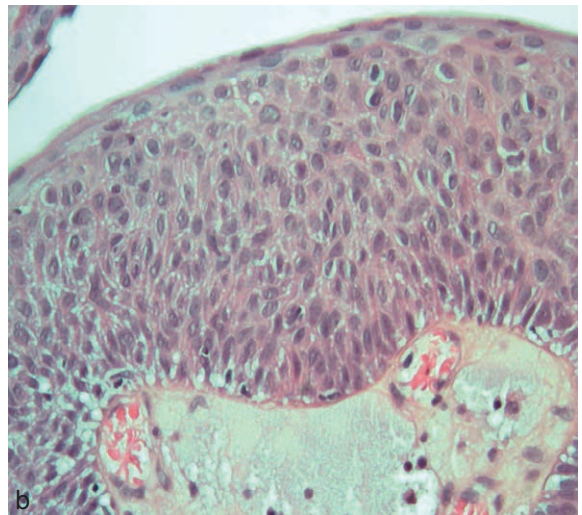
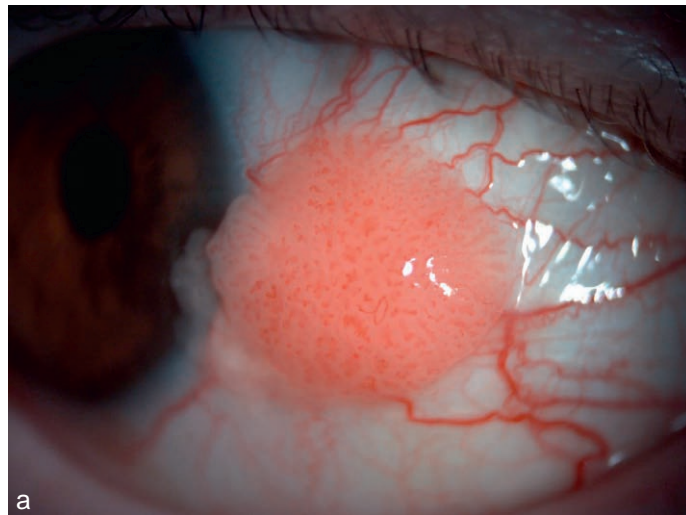


Fig. 5-21 a. Aspect en LAF d'une lésion conjonctivale d'apparition récente chez un homme de 76 ans. L'aspect est papillomateux, sessile avec petit envahissement gélatineux de la cornée et appel vasculaire. b. Coupe histologique HES $\times 40$ de la lésion montrant un aspect de carcinome in situ avec un épithélium en métaplasie malpighienne, une désorganisation architecturale, des cellules à noyau atypique focalement jusqu'à la totalité de la hauteur du revêtement, des mitoses, et des cellules parakératosiques en surface. Le chorion sous-jacent est le siège d'une dégénérescence élastosique avec des vaisseaux congestifs.

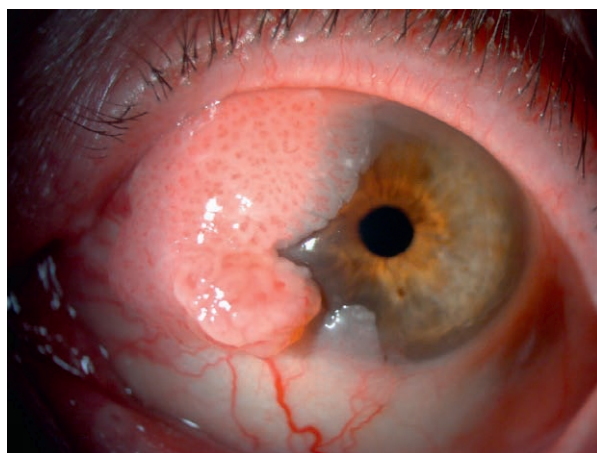


Fig. 5-22 Carcinome épidermoïde in situ d'aspect papillomateux à cheval sur le limbe avec envahissement cornéen chez un homme de 81 ans.

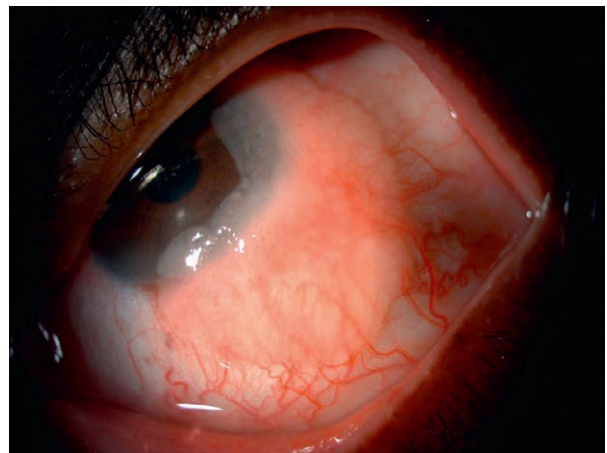


Fig. 5-23 Carcinome épidermoïde in situ chez une femme de 49 ans. L'épaississement d'aspect gélatineux est situé à cheval sur le limbe temporal, et s'étend sur la cornée et la conjonctive bulbaire attenante.

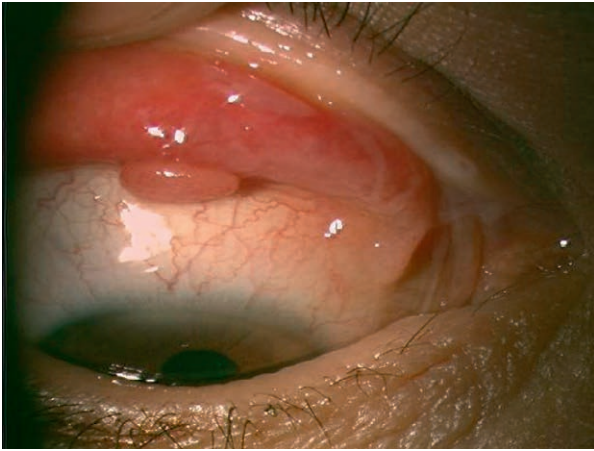
Carcinome in situ : lésions étendues

Fig. 5-24 Carcinome épidermoïde in situ chez une femme de 50 ans.
Noter l'aspect atypique pédiculé de la lésion papillomateuse du cul-de-sac supérieur avec un épaissement gélatineux de la conjonctive adjacente.

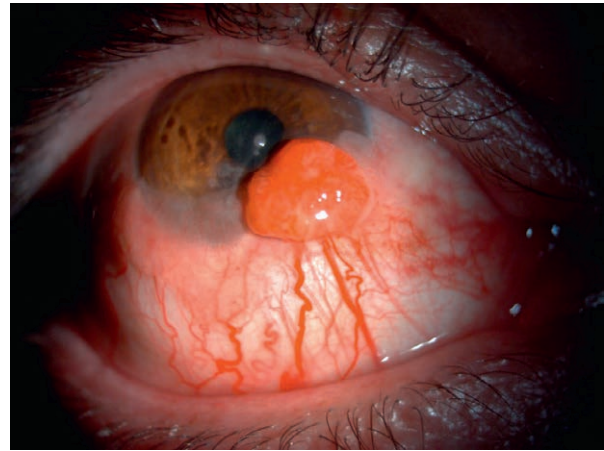


Fig. 5-25 Carcinome épidermoïde in situ étendu chez un homme de 49 ans.
Les lésions sont situées à cheval sur le limbe et associent un aspect nodulaire et papillomateux au centre avec un épaissement gélatineux au pourtour. Important appel vasculaire.

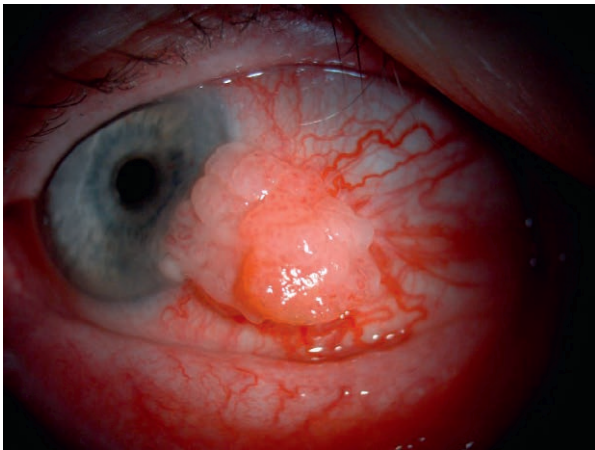


Fig. 5-26 Carcinome épidermoïde in situ papillomateux et polylobé chez un homme de 82 ans.

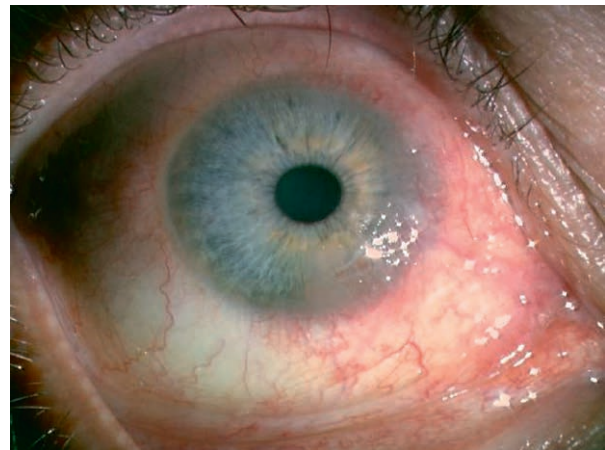


Fig. 5-27 Carcinome in situ chez un homme de 59 ans se plaignant d'un œil « rouge » avec sensation d'irritation oculaire depuis 7 mois.
On note un épaissement translucide et gélatineux de l'ensemble de la conjonctive bulbaire nasale étendue au limbe et à la cornée adjacente.

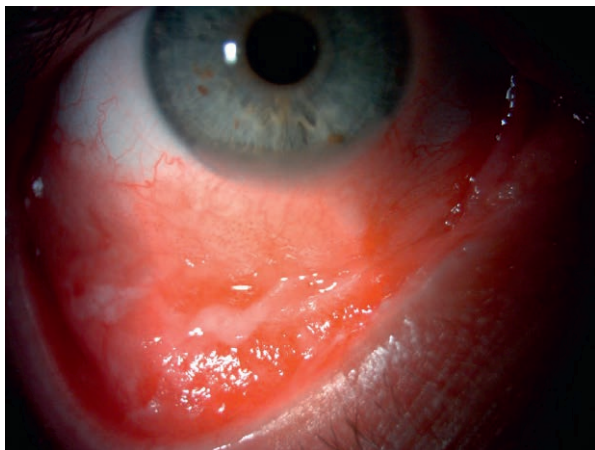


Fig. 5-28 Carcinome in situ étendu chez un homme de 42 ans.
Les lésions planes alternent des aspects gélatineux et papillomateux et s'étendent à l'ensemble de la conjonctive bulbaire inférieure, du limbe jusqu'au cul-de-sac inférieur et à l'intégralité de la conjonctive palpébrale inférieure avec quelques petites zones leucoplasiques à ce niveau.

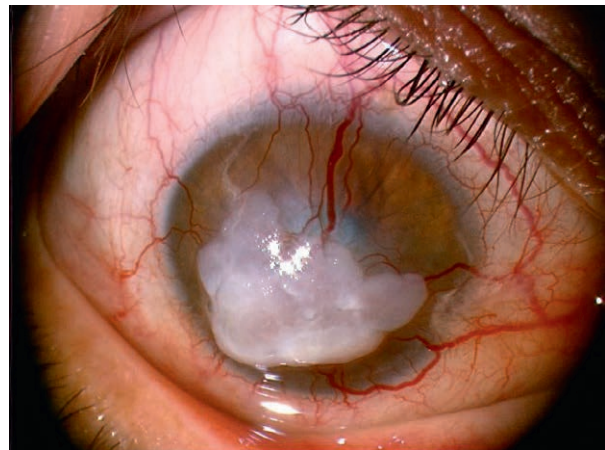


Fig. 5-29 Carcinome épidermoïde in situ à localisation exclusivement cornéenne chez une femme de 55 ans.

Carcinome in situ : formes pigmentées du sujet mélanoderme

Fig. 5-30 Carcinome in situ papillomateux et pigmenté apparu il y a 2 mois chez un patient mélanoderme de 68 ans.

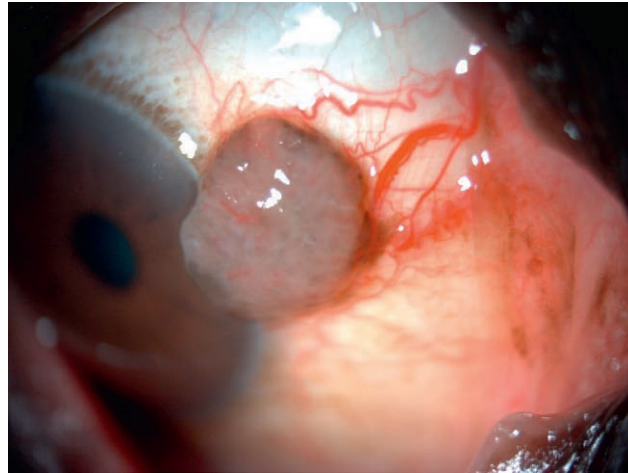


Fig. 5-31 Carcinome in situ pigmenté apparu il y a 5 mois chez patient mélanoderme de 75 ans.

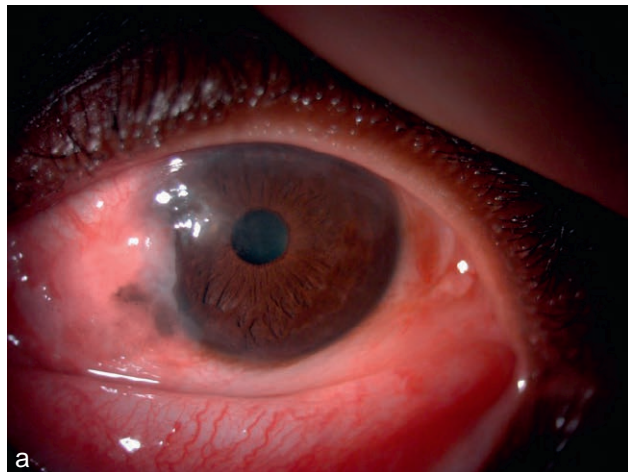


Fig. 5-32 Carcinome in situ apparu chez une femme de 41 ans, mélanoderme et sous traitement immunosuppresseur après transplantation rénale.
L'épaississement conjonctival d'aspect gélatineux est étendu au limbe en temporal (avec aspect un peu pigmenté et en relief à ce niveau) (a) et en supérieur avec envahissement de l'épithélium cornéen supérieur (b).

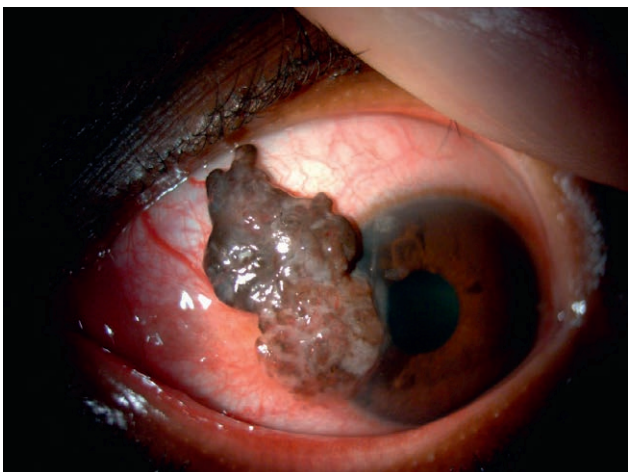


Fig. 5-33 Carcinome in situ pigmenté chez une patiente de 38 ans mélanoderme sous trithérapie pour infection au VIH.
Noter l'aspect nettement papillomateux en surface, l'envahissement cornéen et l'appel vasculaire.

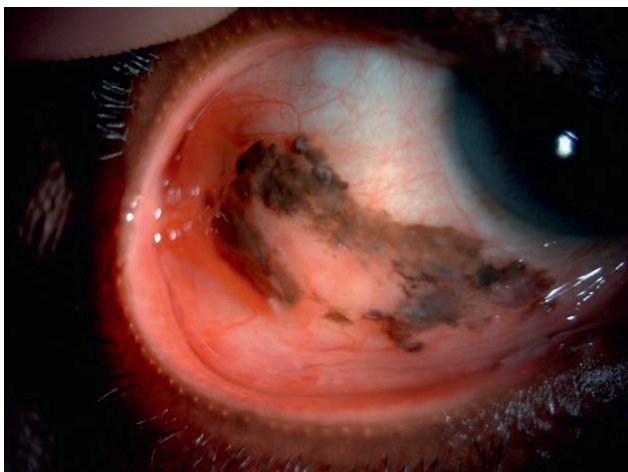


Fig. 5-34 Carcinome in situ partiellement pigmenté chez une patiente mélanoderme de 52 ans.
Aspect atypique avec localisation à distance du limbe.

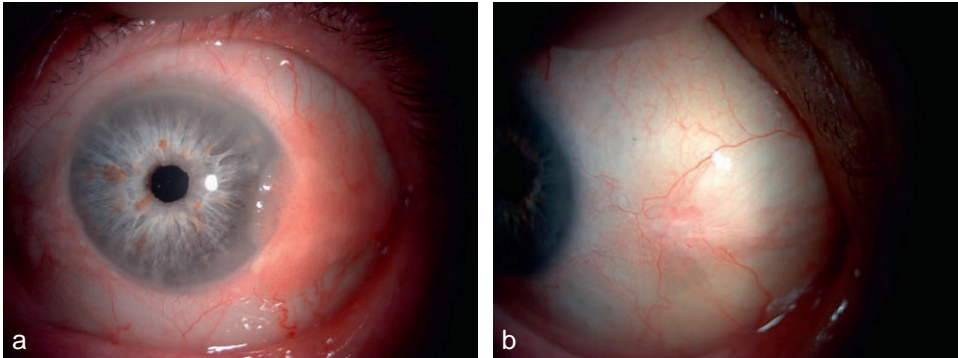
Carcinome in situ : avant et après traitement

Fig. 5-35 *Carcinome épidermoïde in situ.*
Aspect avant traitement (a). Aspect après traitement (b) par exérèse chirurgicale (berge cornéenne au contact du carcinome en anatomopathologie) et collyre interféron alpha2b pendant 10 mois.

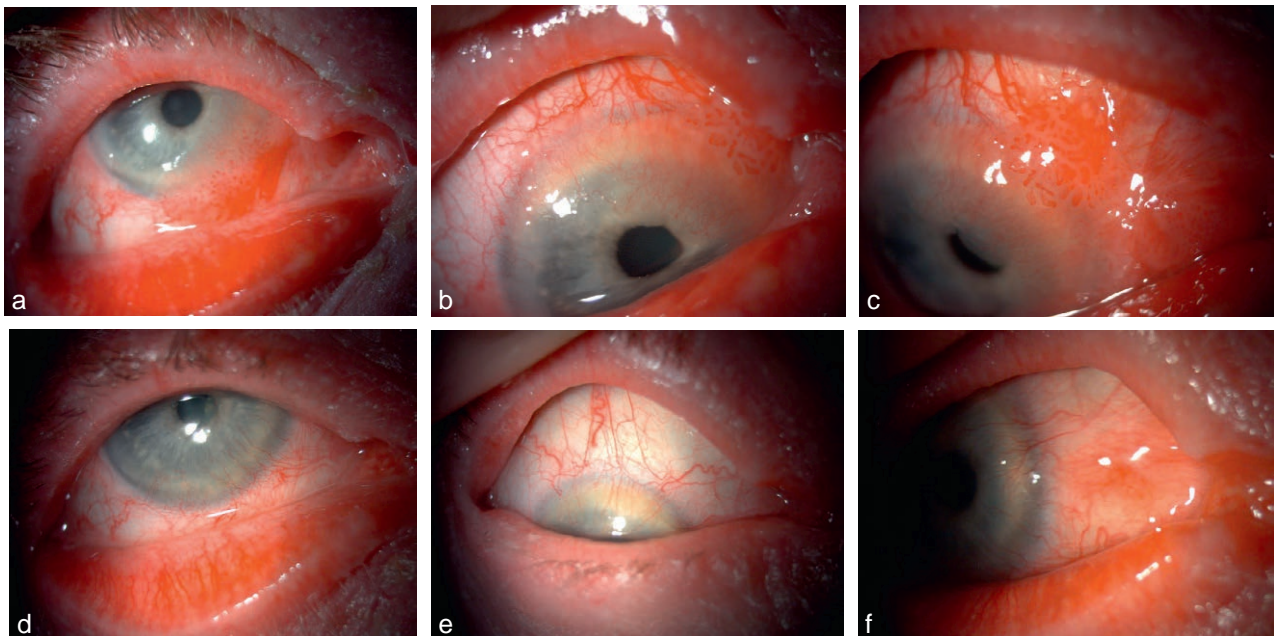


Fig. 5-36 *Carcinome épidermoïde in situ étendu intéressant le limbe supérieur, nasal et inférieur, la cornée supérieure et la conjonctive bulbaire nasale supérieure et inférieure.*
a-c. Aspect avant traitement. Confirmation diagnostique par biopsies puis traitement par 3 cycles de 8 jours de collyre mitomycine 0,04 %. d-f. Aspect post-thérapeutique avec disparition complète des lésions de carcinome in situ.

carcinome épidermoïde invasif après chirurgie seule est d'environ 40 %. Différentes techniques de radiothérapie adjuvante ont été rapportées pour diminuer ce risque de récurrence locale : irradiation externe conventionnelle, curiethérapie ou protonthérapie [24–26]. En France, les indications sont posées en réunion de concertation pluridisciplinaire. La protonthérapie présente l'avantage de pouvoir irradier le volume tumoral initial avec une très grande précision. Une dose de 60 grays équivalent cobalt est délivrée en 8 fractions sur 2 semaines. Les résultats sont très satisfaisants, avec un taux de rechute locale après exérèse chirurgicale et protonthérapie complémentaire à 2 % et très peu de complications radiques, la complication la plus fréquente étant la cataracte. La curiethérapie peut être utilisée pour des petites tumeurs ou en cas de contre-indication de la protonthérapie (malade impotent ou psychiatrique). Les tumeurs envahissant le cul-de-sac relèvent plutôt d'une technique d'irradiation externe conventionnelle. La radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires peut aussi se discuter en fonction de l'étendue de la lésion initiale. En cas de carcinome mucoépidermoïde, le traitement chirurgical doit consister en une exérèse large car il est plus radiorésistant que le carcinome épidermoïde. L'évolution est souvent fatale en cas d'envahissement orbitaire.

L'intérêt de la biopsie du ganglion sentinelle a été évoquée, mais celle-ci serait surtout utile pour les tumeurs de grande taille, évoluées, ou de type histologique agressif (tumeurs à haut risque métastatique ganglionnaire).

Le suivi post-thérapeutique reste indispensable, à la recherche d'une récurrence locale ou d'une évolution métastatique. Le TEP-scanner est un très bon examen pour réaliser le bilan d'extension d'un carcinome épidermoïde. La dissémination métastatique se fait avant tout par voie lymphatique au niveau des adénopathies locorégionales, avec un taux de métastase ganglionnaire retrouvé à 2 % dans la série publiée par Shields [27]. La dissémination métastatique viscérale est peu fréquente, sauf en cas d'atteinte tumorale évoluée avec envahissement orbitaire, d'immunodépression, ou de forme histologique particulièrement agressive.

En l'absence d'essai clinique spécifique aux carcinomes conjonctivaux, les indications des traitements systémiques suivront les recommandations thérapeutiques des carcinomes cutanés.

Au stade de maladie localisée sans dissémination métastatique, il n'y a pas d'indication à un traitement systémique sauf dans de rares cas non accessibles à un traitement conservateur d'emblée. Le traitement systémique, avec les mêmes médicaments qu'au stade métastatique, peut alors avoir une fonction néoadjuvante, réduisant le volume tumoral et ainsi la morbidité du geste.

Au stade métastatique, l'objectif du traitement est palliatif, visant à retarder la progression et améliorer la survie globale. La stratégie thérapeutique est pluridisciplinaire, dépendant de la présentation clinique, de l'état général du patient, de ses symptômes et de ses désirs. On associera souvent traitements locaux et systémiques. Les traitements locaux consistent en des traitements chirurgicaux ou de radiothérapie à visée symptomatique (décompression médullaire, radiothérapie antalgique, etc.). Le traitement systémique reposait classiquement sur la chimiothérapie associant des agents de type sels de platine, taxanes, antimétabolites. Plus récemment, les immunothérapies de type anti-PD1 (cémipi-mab et pembrolizumab) ont montré une activité tout à fait intéressante, avec un taux de réponse d'environ 40 % pour une tolérance nettement meilleure, envisageables chez des patients du grand âge [28]. La recherche d'une infection HPV, en particulier dans un contexte immunodéprimé, doit être réalisée en prévision des évolutions futures d'immunothérapies spécifiques de ce virus amenées à se développer (fig. 5-37 à 5-54).

Carcinome basocellulaire

Les carcinomes basocellulaires primitifs de la conjonctive sont extrêmement rares, avec seulement 9 cas publiés dans la littérature en 2014, tous sauf un étant situés au niveau de la caroncule [29]. L'aspect clinique ne permet pas en général de différencier le carcinome basocellulaire des autres tumeurs caronculaires malignes, et le diagnostic est souvent une découverte histologique. La prise en charge consiste en une exérèse chirurgicale complète. Dans certains cas, une radiothérapie complémentaire a été réalisée.

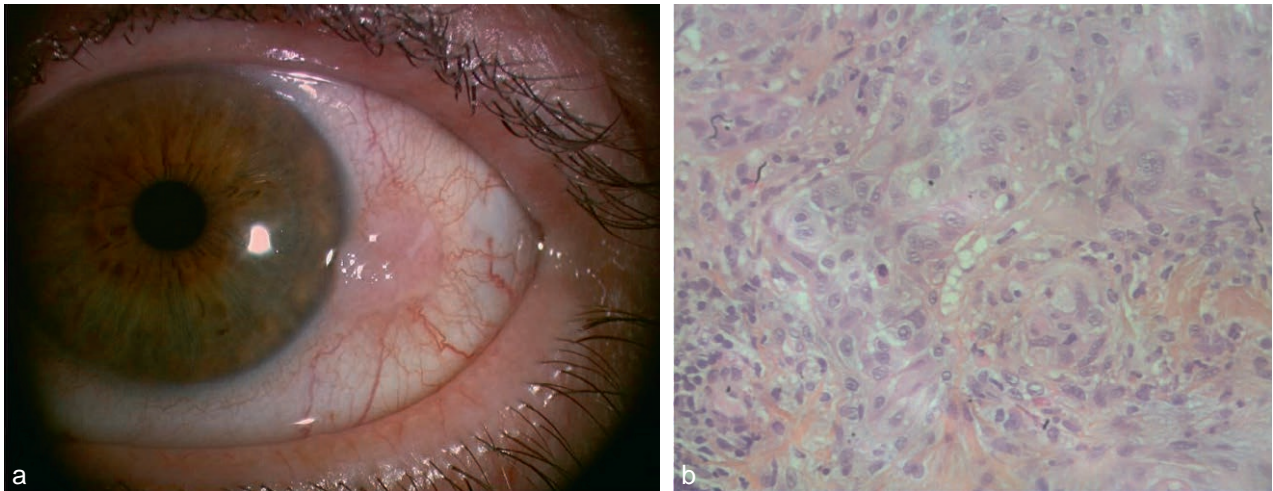
Carcinome invasif : localisations limbiques classiques

Fig. 5-37 a. Aspect en LAF d'un petit carcinome épidermoïde invasif bien différencié kératinisant. b. Coupe histologique HES $\times 40$ de la lésion montrant une infiltration du chorion par des cellules avec atypies cytonucléaires marquées. Quelques mitoses sont observées. Il n'a pas été vu d'embolie tumorale ou d'engainement périnerveux. La patiente a été traitée par exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire par faisceaux de protons (60 Gy en 8 fractions).

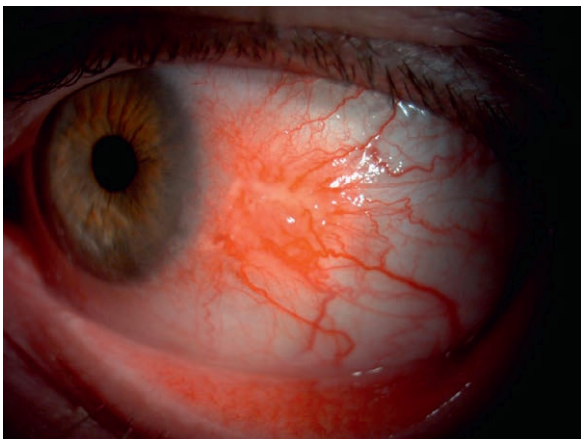


Fig. 5-38 Petit carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant infiltrant le chorion.

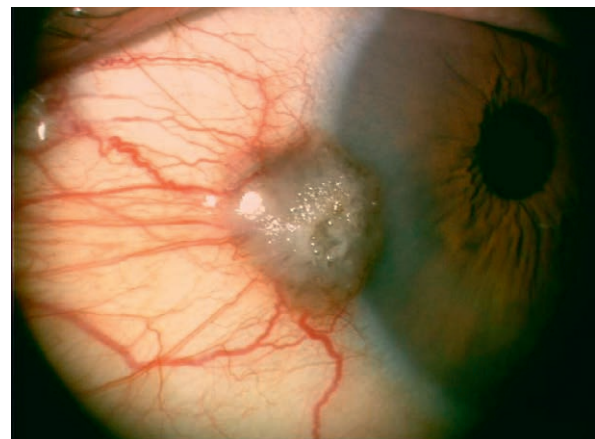


Fig. 5-39 Carcinome épidermoïde infiltrant apparu il y a 2 ans chez un homme de 67 ans avec en LAF une lésion limbique pigmentée, en relief avec dyskératose en surface.



Fig. 5-40 Carcinome épidermoïde invasif en LAF avec un aspect de volumineuse lésion papillomateuse en relief, sessile, à cheval sur le limbe supérieur, ferme à la palpation avec gros vaisseaux nourriciers dilatés.

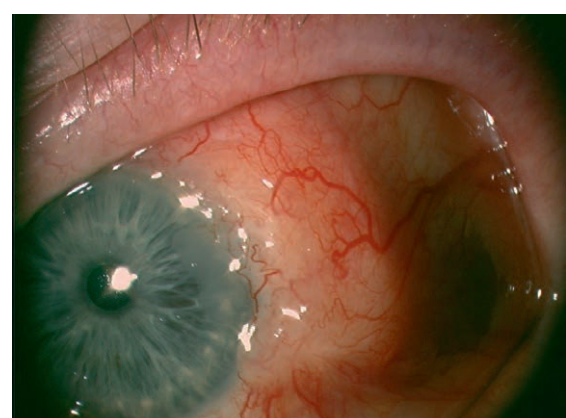


Fig. 5-41 Récidive de carcinome épidermoïde invasif survenue 9 mois après une première exérèse en ville (exérèse initiale incomplète sans traitement complémentaire réalisé) chez un homme de 90 ans. Noter que la récidive se développe sous l'épithélium conjonctival, celui-ci restant d'aspect normal en surface. La prise en charge a consisté en une exérèse chirurgicale, reconstruction par greffe de membrane amniotique et irradiation complémentaire par faisceaux de protons.

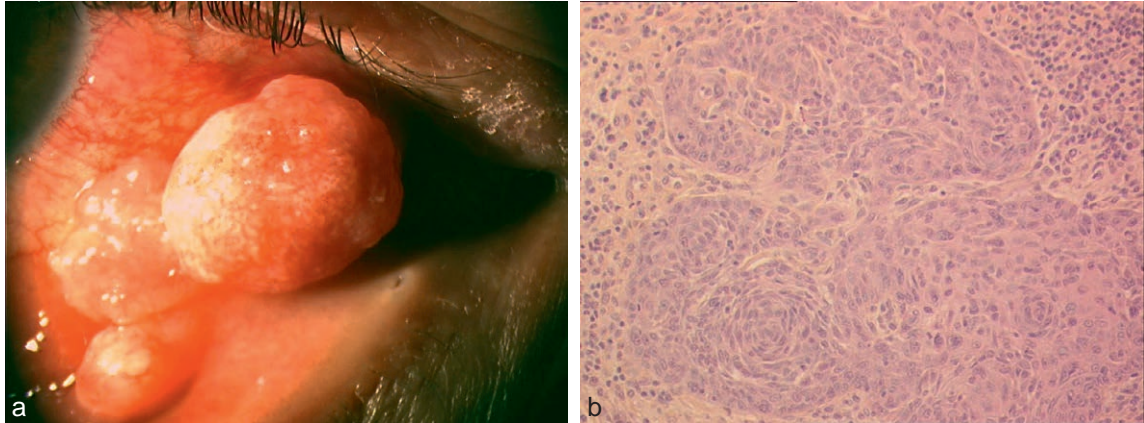
Carcinome invasif : localisations moins fréquentes à distance du limbe

Fig. 5-42 a. Volumineux carcinome épidermoïde infiltrant bien différencié se présentant sous la forme de plusieurs nodules papillomateux confluents localisés à distance du limbe au niveau de la conjonctive nasale, du repli semi-lunaire et du cul-de-sac inférieur. b. Coupe histologique HES $\times 30$ de la lésion montrant une lésion carcinomateuse infiltrant parfois très largement le chorio, de différenciation épidermoïde avec maturation sous la forme d'images dyskératosiques et d'ébauches de globes cornés. Les atypies cytonucléaires sont très importantes et les mitoses assez nombreuses, parfois anormales. Le traitement a consisté en une exérèse chirurgicale avec reconstruction par greffe de membrane amniotique et irradiation complémentaire par faisceaux de protons.

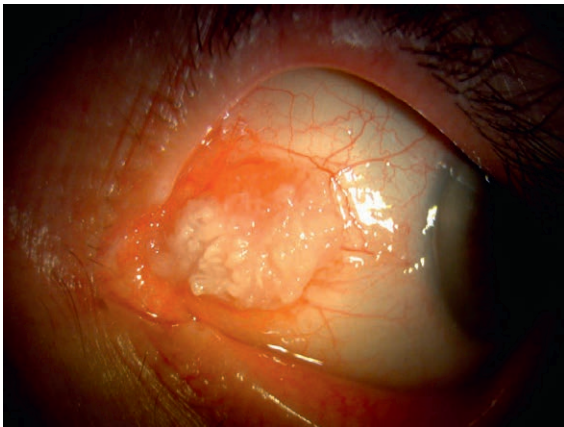


Fig. 5-43 Lésion leucoplasique apparue il y a quelques mois chez une femme de 74 ans correspondant en anatomopathologie à un carcinome épidermoïde essentiellement *in situ*, avec infiltration débutante du chorio sous-jacent. Le traitement a consisté en une exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire de contact (DARPA).

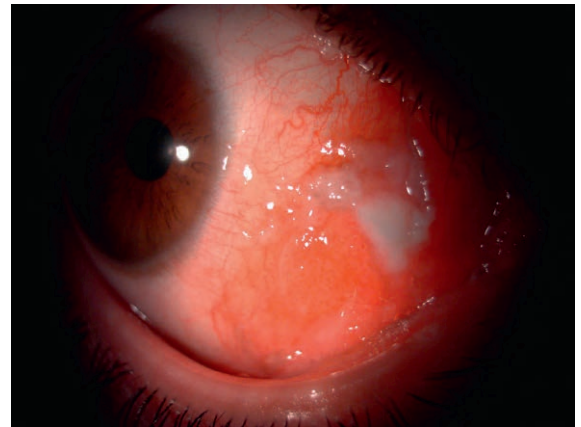


Fig. 5-44 Volumineux carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant infiltrant avec épaissement papillomateux, induré de la conjonctive bulbaire nasale étendu jusqu'à la caroncule et aux culs-de-sac inférieur et supérieur en interne. Le traitement a compris une exérèse chirurgicale avec greffe de membrane amniotique et une irradiation complémentaire de contact (54 Gy en 18 séances).

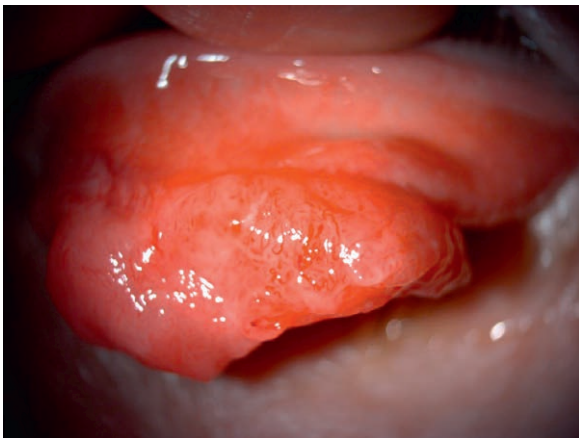


Fig. 5-45 Volumineux carcinome épidermoïde invasif du cul-de-sac conjonctival supérieur chez un homme de 68 ans, visible uniquement après retournement de la paupière supérieure.



Fig. 5-46 Carcinome épidermoïde invasif localisé au niveau de la conjonctive palpébrale inférieure.

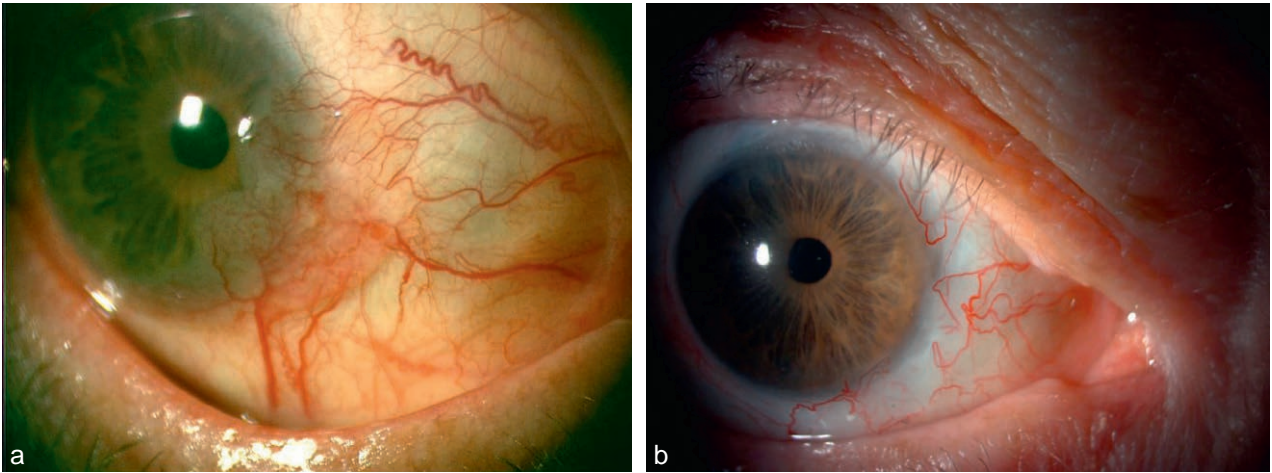
Carcinome invasif : avant et après traitement

Fig. 5-47 a. Aspect avant traitement d'un petit carcinome épidermoïde invasif limbique traité par chirurgie et protonthérapie. b. Aspect 6 ans après traitement avec de toutes petites télangiectasies conjonctivales post-radiques. Acuité visuelle (AV) 9,5/10°.

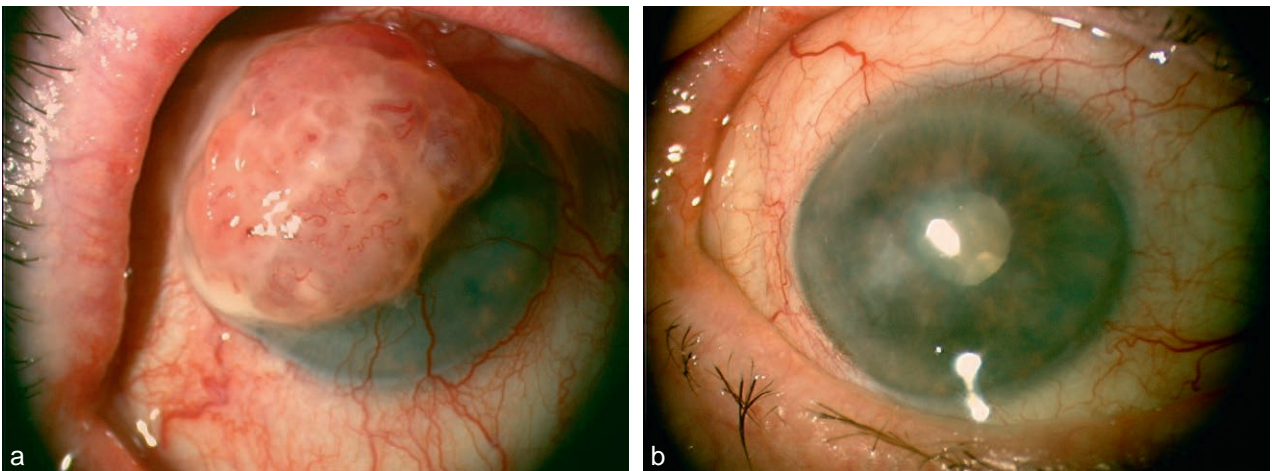


Fig. 5-48 a. Aspect avant traitement d'un volumineux carcinome épidermoïde infiltrant cornéoconjonctival chez un homme de 80 ans. b. Aspect 6 ans après traitement-exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire par faisceau de protons. AV réduite à CLD en raison d'une opacité cornéenne cicatricielle et d'une cataracte blanche.

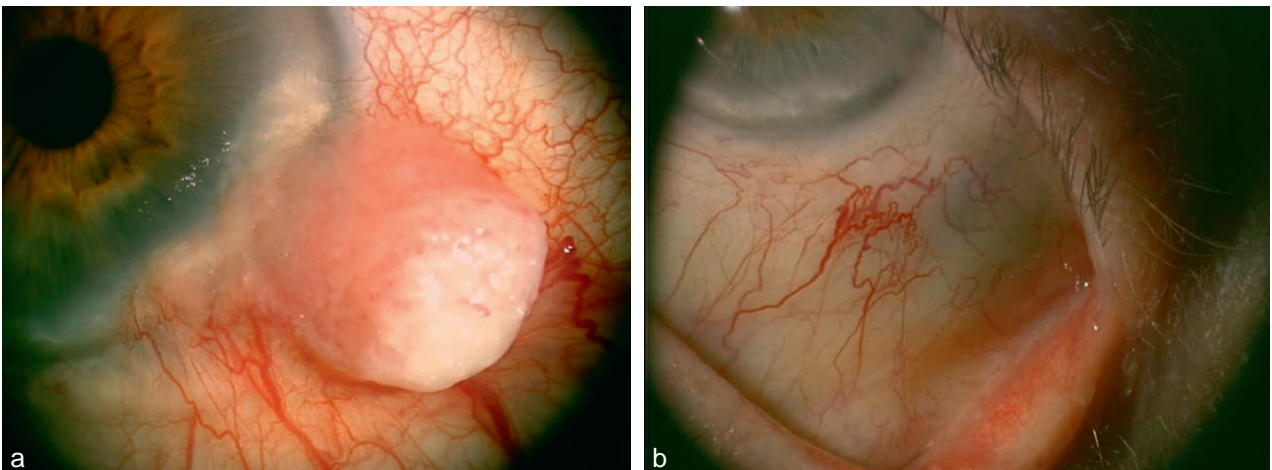


Fig. 5-49 a. Aspect avant traitement d'un carcinome épidermoïde invasif d'aspect nodulaire papillomateux et kératinisé chez un homme de 86 ans. Traitement par exérèse chirurgicale et curiethérapie par disque d'iode 125 de 12 mm (dose 60 Gy à 3 mm). b. Aspect 5 ans après traitement avec quelques télangiectasies conjonctivales post-radiques sur 4-5 heures. AV 8/10°.

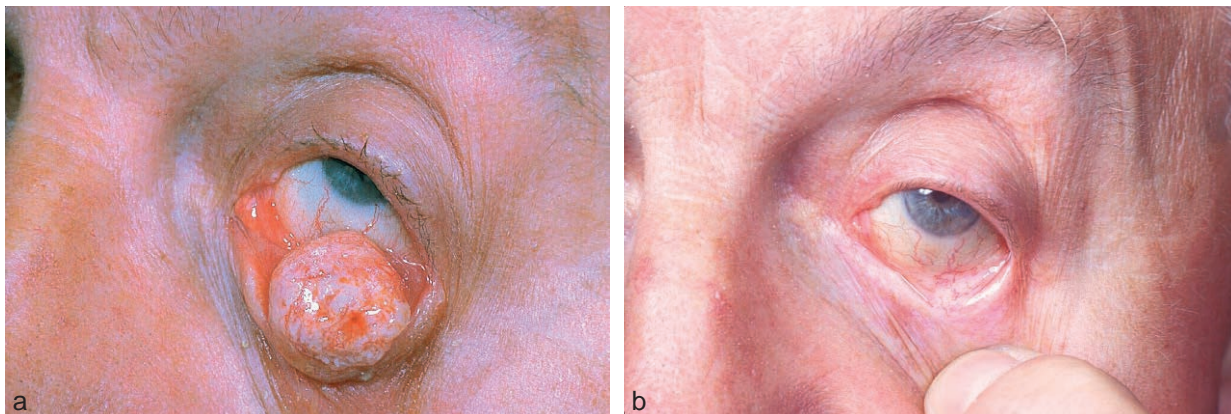
Carcinome invasif : avant et après traitement

Fig. 5-50 a. Aspect avant traitement d'un volumineux carcinome épidermoïde invasif d'aspect nodulaire, papillomateux, localisé au niveau de la conjonctive palpébrale inférieure. Traitement par exérèse chirurgicale (uniquement lamelle palpébrale postérieure; lamelle antérieure musculocutanée laissée en place) et irradiation complémentaire conventionnelle. b. Aspect post-thérapeutique avec quelques télangiectasies conjonctivales post-radiques, et chute des cils de la paupière inférieure.

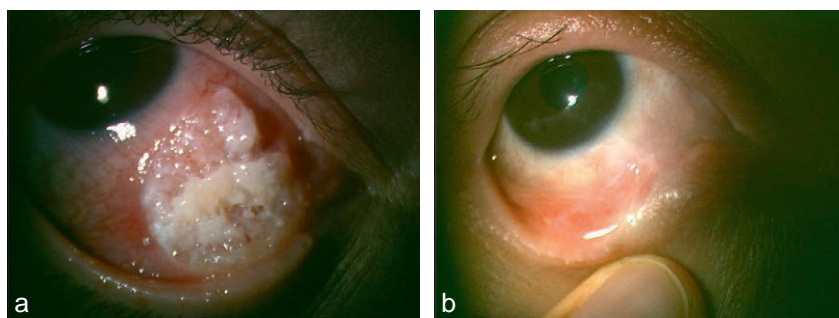


Fig. 5-51 a. Aspect avant traitement d'un carcinome épidermoïde invasif chez une femme de 45 ans. La lésion très leucoplasique en surface s'étend sur toute la conjonctive bulbaire nasale jusqu'au cul-de-sac inférieur. b. Aspect après traitement par exérèse chirurgicale, greffe de membrane amniotique et irradiation complémentaire conventionnelle.



Fig. 5-52 a. Volumineux carcinome épidermoïde invasif confirmé par biopsie avec masse conjonctivale et palpébrale inférieure kératinisée en surface, évoluant depuis plus d'un an chez une femme de 67 ans. La masse est indurée à la palpation avec limitation de l'élévation du globe oculaire gauche à l'examen. b. Le bilan d'extension par scanner retrouve une masse palpébrale inférieure gauche de 15 mm adhérent au globe en avant et en inférieur, et au muscle droit inférieur et envahissant l'orbite en inférieur. c. Cette masse est hypermétabolique au TEP-scanner. Le traitement a consisté en une exentération orbitaire.

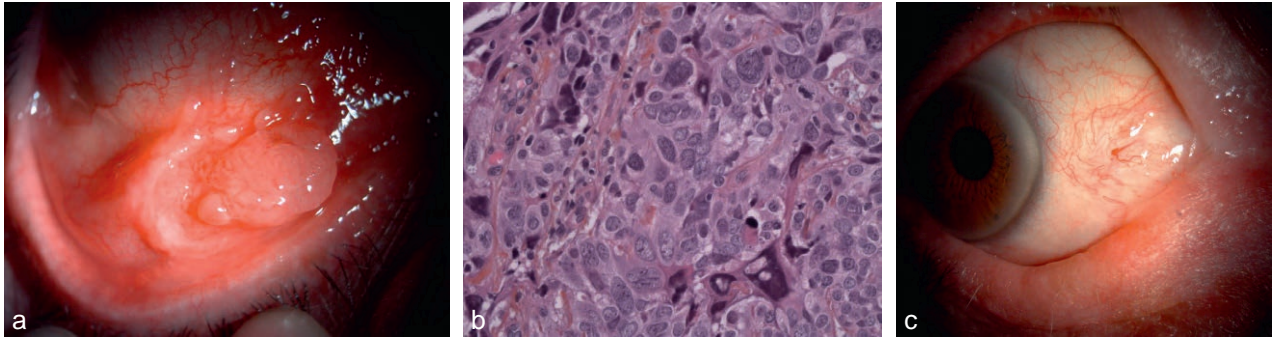
Carcinome invasif : formes agressives

Fig. 5-53 a. Aspect avant traitement d'un carcinome épidermoïde intéressant le cul-de-sac inférieur et la conjonctive palpébrale inférieure. b. Coupe histologique HES $\times 40$ montrant un carcinome épidermoïde infiltrant indifférencié, agressif en raison des très nombreuses mitoses atypiques et des atypies cellulaires particulièrement marquées (noyaux très anisocaryotiques, souvent monstrueux). c. Aspect 1 an après traitement par exérèse chirurgicale, reconstruction par greffe de membrane amniotique et radiothérapie complémentaire de contact (54 Gy en 18 séances).

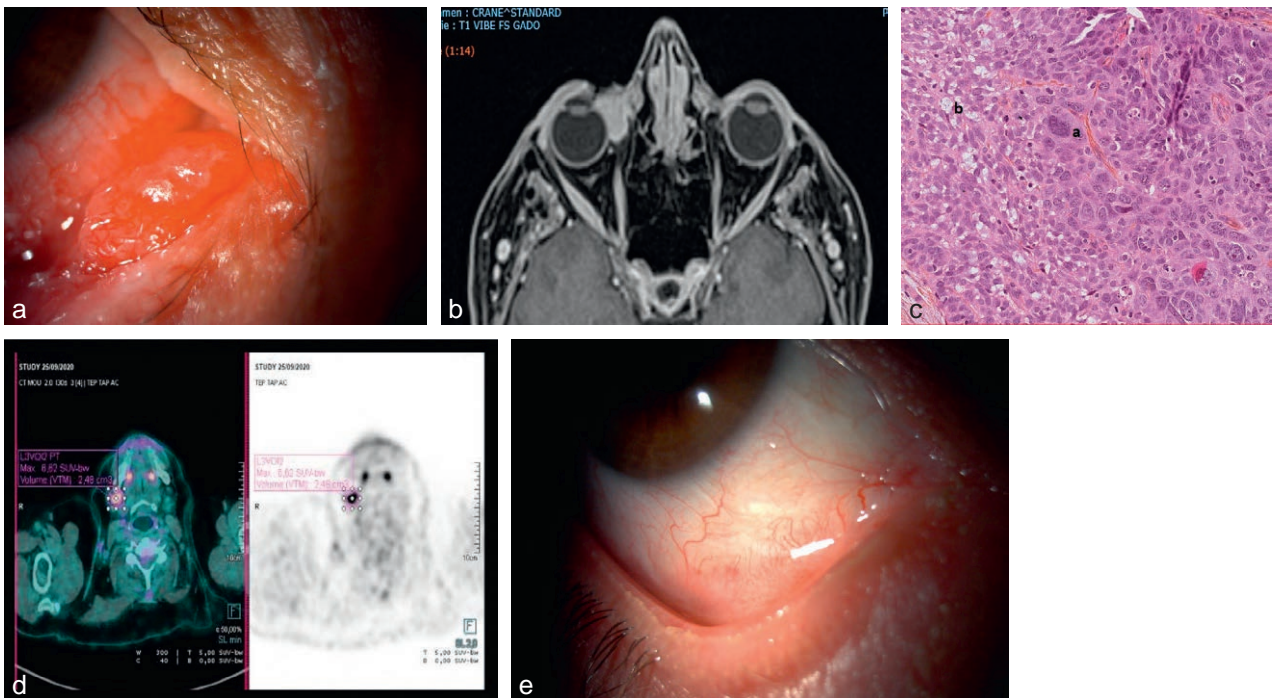


Fig. 5-54 *Tuméfaction nodulaire orbitoconjunctivale indurée à croissance rapide chez une femme de 50 ans (lésion apparue il y a 2 mois et mesurant 18 mm en IRM).*

Aspect avant traitement en LAF (a) et en IRM coupe sagittale (b). Exérèse non transfixiante (lamelle postérieure) +reconstruction par greffe de membrane amniotique. c. Coupe histologique de la lésion HES $\times 15$ montrant un carcinome muco-épidermoïde: la prolifération tumorale majoritairement malpighienne est bien différenciée. Il existe également plusieurs cellules mucosécrétantes (b). Les atypies nucléaires sont modérées à marquées (a) avec une anisocaryose franche, une chromatine hétérogène, des contours irréguliers. On note de nombreuses mitoses. Irradiation complémentaire conventionnelle basse énergie (DARPA 54 Gy en 18 fractions). Apparition rapide d'une métastase ganglionnaire sous-angulo-maxillaire hypermétabolique au PET-scanner (d), traitée par curage ganglionnaire homolatéral complet et irradiation complémentaire.

BIBLIOGRAPHIE

5.1. Tumeurs épithéliales bénignes

- [1] Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111(9):1747–54.
- [2] Kaliki S, Arepalli S, Shields CL, et al. Conjunctival papilloma : features and outcomes based on age at initial examination. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(5):585–93.
- [3] Kothari M, Mody K, Chatterjee D. Resolution of recurrent conjunctival papilloma after topical and intralesional interferon alpha2b with partial excision in a child. *J AAPOS* 2009;13(5):523–5.
- [4] Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Papadiotis E, et al. Squamous cell papilloma of the conjunctiva due to human papillomavirus (HPV) : presentation of two cases and review of literature. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1553–61.
- [5] Singh M, Gautam N, Gupta A. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(10):778–80.
- [6] Chang SW, Huang ZL. Oral cimetidine adjuvant therapy for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. *Cornea* 2006;25(6):687–90.
- [7] Kaeser PF, Uffer S, Zografos L, Hamédani M. Tumors of the caruncle : a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):448–55.
- [8] Oellers P, Karp CL, Shah RR, et al. Conjunctival keratoacanthoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98(2):275–6.
- [9] Jakobiec FA, Perry HD, Harrison W, Krebs W. Dacryoadenoma. A unique tumor of the conjunctival epithelium. *Ophthalmology* 1989;96(7):1014–20.

5.2. Tumeurs épithéliales précancéreuses et malignes

- [1] Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Modorati G. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia : a review of the current evidence. *Ophthalmol Ther* 2018;7(2):247–62.
- [2] Kamal S, Kaliki S, Mishra DK, et al. Ocular surface squamous neoplasia in 200 patients : a case-control study of immunosuppression resulting from human immunodeficiency virus versus immunocompetency. *Ophthalmology* 2015;122(8):1688–94.
- [3] Honavar SG, Manjandavida FP. Tumors of the ocular surface : a review. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(3):187–203.
- [4] Kao AA, Galor A, Karp CL, et al. Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasms at Bascom Palmer Eye Institute : 2001 to 2010. *Ophthalmology* 2012;119(9):1773–6.
- [5] Ong SS, Vora GK, Gupta PK. Anterior segment imaging in ocular surface squamous neoplasia. *J Ophthalmol* 2016;2016:5435092.
- [6] Singh S, Mittal R, Ghosh A, et al. High-resolution anterior segment optical coherence tomography in intraepithelial versus invasive ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2018;37(10):1292–8.
- [7] Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, et al. Clinical presentation of ocular surface squamous neoplasia in Kenya. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1305–13.
- [8] Gimeno-Carrero M, Suarez-Fernandez MJ, Alonso-Martin B, et al. Conjunctival tarsal actinic keratosis treated with interferon alfa-2b : a rare case report and literature review. *Case Rep Ophthalmol Med* 2021;2021:6616021.
- [9] Rowlands MA, Giacometti JN, Servat J, et al. Topical imiquimod in the treatment of conjunctival actinic keratosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33(1):e21–3.
- [10] Höllhumer R, Williams S, Michelow P. Ocular surface squamous neoplasia : management and outcomes. *Eye* 2021;35(6):1562–73.

- [11] Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997;104(3):485–92.
- [12] Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology* 2012;119(10):1974–81.
- [13] Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms : the experience from a cornea center. *Cornea* 2000;19(3):278–83.
- [14] Li AS, Shih CY, Rosen L, et al. Recurrence of ocular surface squamous neoplasia treated with excisional biopsy and cryotherapy. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):213–9.
- [15] Bahrami B, Greenwell T, Muecke JS. Long-term outcomes after adjunctive topical 5-fluorouracil or mitomycin C for the treatment of surgically excised, localized ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(4):317–22.
- [16] Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(4):336–42.
- [17] Venkateswaran N, Mercado C, Gador A, Karp CL. Comparison of topical 5-fluorouracil and interferon alfa-2b as primary treatment modalities for ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2019;199:216–22.
- [18] Shields CL, Constantinescu AB, Paulose SA, et al. Primary treatment of ocular surface squamous neoplasia with topical interferon alpha-2b : Comparative analysis of outcomes based on original tumor configuration. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(3):563–7.
- [19] Gupta A, Muecke J. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with Mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):555–8.
- [20] Gichuhi S, Macharia E, Kabiru J, et al. Topical fluorouracil after surgery for ocular surface squamous neoplasia in Kenya : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2016;4(6):30052–3.
- [21] Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, et al. Topical 1 % 5-fluorouracil as a sole treatment of corneconjunctival ocular surface squamous neoplasia : long-term study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(8):1094–9.
- [22] Siedlecki AN, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Surgery versus interferon alpha-2b treatment strategies for ocular surface squamous neoplasia : a literature-based decision analysis. *Cornea* 2016;35(5):613–8.
- [23] Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea : an analysis of 101 cases. *Ophthalmology* 2012;119(2):233–40.
- [24] Murthy R, Gupta H, Krishnatry R, Laskar S. Electron beam radiotherapy for the management of recurrent extensive ocular surface squamous neoplasia with orbital extension. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(8):672–4.
- [25] Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, et al. Plaque radiotherapy in the management of scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma : an analysis of 15 eyes. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(6):691–6.
- [26] Caujolle JP, Maschi C, Chauvel P, et al. Surgery and additional protontherapy for treatment of invasive and recurrent squamous cell carcinomas : technique and preliminary results. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(10):707–14.
- [27] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):3–24.
- [28] Boutros A, Cecchi F, Tanda ET, et al. Immunotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:733917.
- [29] Mihailovic N, Mühl S, Eter N. Primary basal cell carcinoma of the caruncle. *Ophthalmologie* 2019;116(11):1034–7.

Tumeurs mélanocytaires

6.1. INTRODUCTION

C. LEVY-GABRIEL

Au niveau de la surface oculaire et de la conjonctive palpébrale, les authentiques tumeurs mélanocytaires sont représentées par le nævus, la mélanose primitive acquise sans et avec atypies, le mélanome in situ et le mélanome invasif. Ces tumeurs mélanocytaires se présentent souvent sous une forme pigmentée, mais elles peuvent aussi être achromes (fig. 6-1 et 6-2).

Les autres diagnostics à évoquer devant un aspect pigmenté de la surface oculaire ou de la conjonctive palpébrale sont :

- la mélanose ethnique, qui correspond à une hypersécrétion de mélanine au sein de mélanocytes augmentés en nombre mais d'aspects normaux, sans véritable prolifération tumorale ;
- les mélanoses réactionnelles ou secondaires, où l'aspect de pigmentation est secondaire à des dépôts de pigments intra- ou extracellulaires sans augmentation du nombre des mélanocytes ;
- la mélanocytose oculaire, qui est une prolifération mélanocytaire de type nævique située non pas au niveau de la sur-

face oculaire, mais plus profondément, au niveau de l'uvée. L'aspect pigmenté est cependant visible sous la conjonctive et la mélanocytose oculaire est parfois confondue avec une mélanose primitive acquise.

Toutes les lésions mélanocytaires de la surface oculaire n'ont pas le même potentiel évolutif : la mélanose ethnique, le nævus et la mélanose primitive acquise sans atypies sont des lésions bénignes : la mélanose primitive acquise avec atypies est une lésion précancéreuse ; enfin, le mélanome est une authentique tumeur maligne [1].

Dans ce chapitre, nous reviendrons dans le détail sur les authentiques tumeurs mélanocytaires cornéoconjonctivales (nævus, mélanose primitive acquise sans et avec atypies, mélanome in situ et invasif) et sur la mélanose ethnique. La mélanocytose oculaire sera citée pour mémoire (elle est traitée dans le détail au [chapitre 13.3](#) au paragraphe « Mélanose oculaire »).

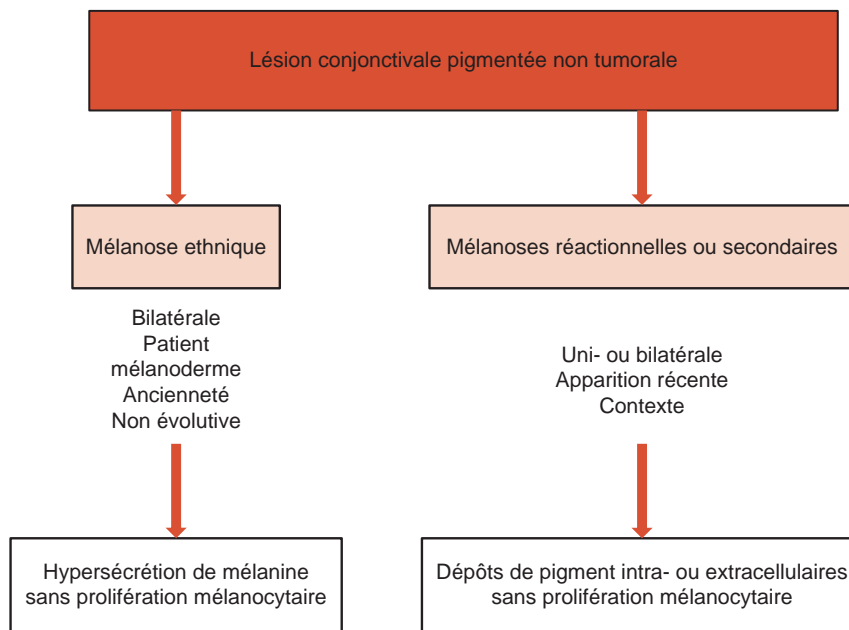


Fig. 6-1 Les lésions pigmentées conjonctivales ne sont pas toutes des tumeurs mélanocytaires.

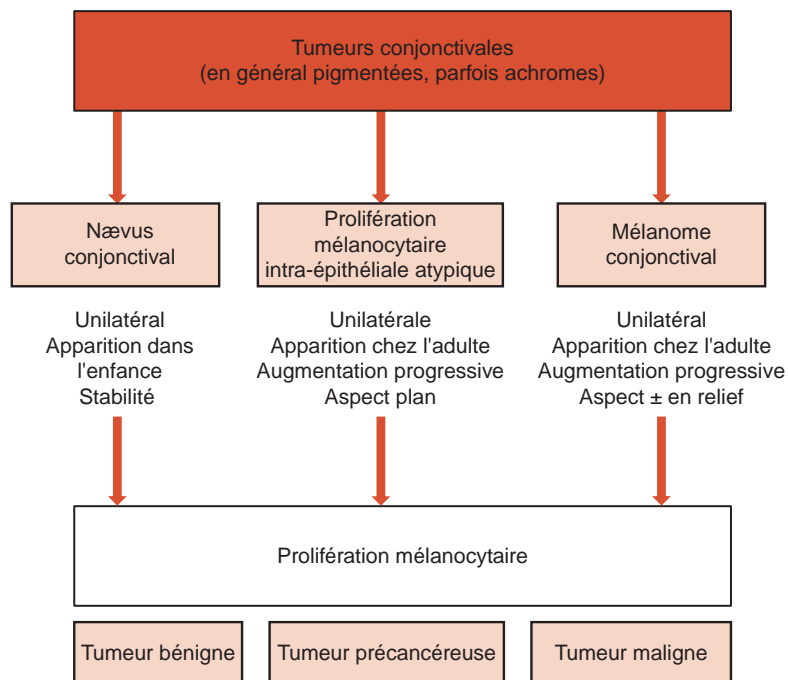


Fig. 6-2 Les tumeurs mélanocytaires ne sont pas toujours pigmentées.

6.2. NÆVUS CONJONCTIVAL

C. LEVY-GABRIEL

Le nævus est la plus fréquente des tumeurs de la surface oculaire. Il est constitué de cellules mélanocytaires næviques arrangées en thèques. Les cellules mélanocytaires ne présentent pas d'atypie cytonucléaire. Le nævus a une architecture bien limitée à contours réguliers.

I Types de nævus

En fonction de la localisation des thèques næviques, on distingue les nævus jonctionnels (contingent mélanocytaire intra-épithélial), les nævus sous-épithéliaux (contingent mélanocytaire exclusivement dans le chorion de la muqueuse conjonctivale) et les nævus composés (comportant un contingent mélanocytaire à la fois dans le chorion et au niveau de l'épithélium). La formation de kystes épithéliaux issus de récessus de la muqueuse conjonctivale entourés par la prolifération nævique est fréquente, en particulier en cas de nævus composé (nævus kystique de Parinaud). Une réaction inflammatoire périlésionnelle peut également être présente. Le nævus jonctionnel s'observe surtout chez l'enfant, rarement chez l'adulte (fig. 6-3 à 6-13). Le nævus composé est plus fréquent ; il se voit surtout chez l'enfant et l'adulte jeune [1]. Le nævus sous-épithélial se voit essentiellement chez l'adulte.

I Clinique

Sur le plan clinique, le nævus peut parfois être visible dès les premiers mois de vie, mais dans la plupart des cas il n'est visualisé par l'entourage que plus tard, au cours de la première ou deuxième décennie. Chez le petit enfant, la pigmentation est souvent peu visible voire totalement absente. Le nævus apparaît alors comme une lésion rosée très discrètement en relief. Il va ensuite se pigmenter progressivement pendant l'enfance et surtout l'adolescence. Seuls 50 à 65 % des nævus ont un aspect totalement pigmenté.

Des kystes intralésionnels peuvent être visualisés en lampe à fente ou, encore mieux, avec un OCT du segment antérieur [2]. Leur présence plaide en faveur de la bénignité de la lésion. En cas de lésion peu pigmentée, il est possible de visualiser un fin réseau vasculaire au sein de la lésion. Deux ou trois vaisseaux dilatés nourriciers peuvent aussi être présents au pourtour du nævus. Dans deux tiers des cas, le nævus est localisé au niveau de la conjonctive bulbaire dans l'aire de la fente palpébrale. La localisation caronculaire ou au niveau du repli semi-lunaire est moins fréquente (31 %), et les nævus sont très rares au niveau de la conjonctive palpébrale (moins de 3 %) [3-5].

Le diamètre du nævus peut varier de 0,2 mm à 30 mm (en moyenne 4 mm). Les lésions géantes dont le diamètre est supérieur à 10 mm ne représentent que 5 % des cas [6].

I Évolution et prise en charge

Les nævus sont des lésions stables dans le temps, mais des modifications discrètes et très lentes de la pigmentation ou de la taille peuvent s'observer [4, 5] pendant la jeunesse et la puberté. Chez l'enfant, la pigmentation progressive d'un nævus initialement achrome peut donner alors une fausse impression d'apparition récente ou de croissance.

Le risque de transformation maligne est extrêmement faible, inférieur à 1 % [4, 7]. La meilleure attitude consiste donc en une surveillance régulière avec réalisation de photographies comparatives. L'exérèse chirurgicale est réalisée en cas de modification objective et suspecte, surtout si cette modification survient à l'âge adulte. Elle peut aussi être réalisée à la demande du patient pour des raisons esthétiques. L'exérèse doit alors toujours être réalisée en totalité, avec une *no touch technique* (fig. 6-14 à 6-20).

Les études génomiques des nævus conjonctivaux ont montré la présence de mutations *BRAF* ou *NRAS* mutuellement exclusives. Ce profil génomique s'apparente donc à celui des nævus cutanés, et est très différent de celui des nævus choroïdiens [8].

Nævus chez l'enfant

Fig. 6-3 *Nævus conjonctival avec pigmentation progressive.*
 a. Aspect achrome à l'âge de 6 ans. b. Aspect chez le même enfant à l'âge de 14 ans avec une pigmentation partielle et hétérogène, le nævus restant par ailleurs inchangé en dimensions.



Fig. 6-4 *Nævus achrome chez un jeune homme de 19 ans.*



Fig. 6-5 *Nævus achrome et kystique chez un jeune homme de 24 ans.*
 Lésion connue du patient depuis l'âge de 11 ans, parfaitement stable.



Fig. 6-6 *Nævus achrome et très kystique chez une fillette de 9 ans.*
 Lésion connue des parents depuis les premiers mois de vie.



Fig. 6-7 *Nævus pigmenté et kystique chez un enfant de 6 ans.*
 Lésion visualisée pour la première fois vers l'âge de 2 ans. Les parents ont constaté une pigmentation progressive.

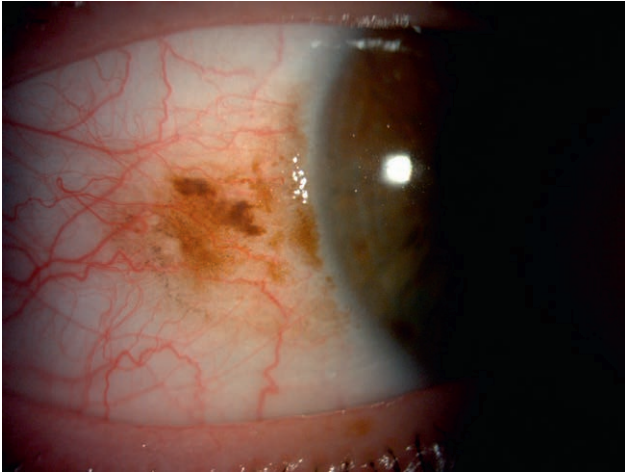
Nævus chez l'adulte

Fig. 6-8 Nævus limbique à pigmentation hétérogène chez une femme de 38 ans.
La lésion est connue depuis la naissance et stable.



Fig. 6-9 Petit nævus du repli semi-lunaire connu et stable depuis la jeunesse chez un homme de 52 ans.

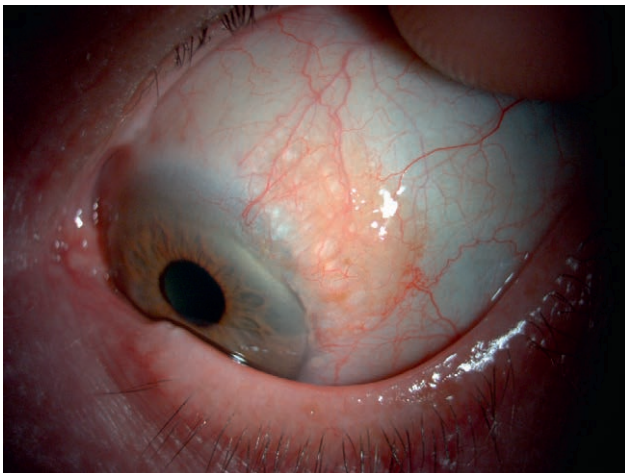


Fig. 6-10 Volumineux nævus polykystique chez un homme de 69 ans.
On note une très discrète pigmentation par endroits.

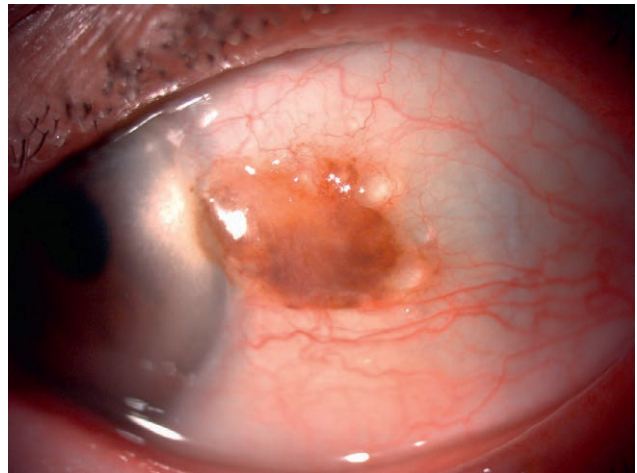


Fig. 6-11 Nævus limbique kystique connu depuis la petite enfance et stable chez un homme de 84 ans originaire d'Afrique du Nord.



Fig. 6-12 Nævus de la conjonctive bulbaire nasale avec un volumineux kyste chez un homme de 74 ans.
Lésion connue depuis la jeunesse parfaitement stable.

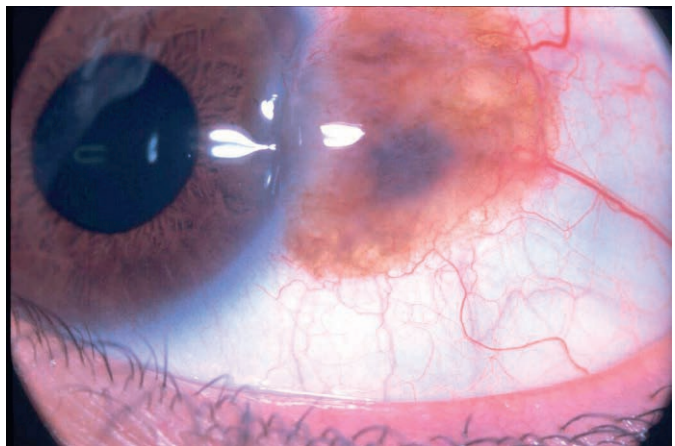


Fig. 6-13 Volumineux nævus intrastromal avec pigmentation hétérogène, discret relief et vaisseaux nourriciers chez un patient de 67 ans.

Confrontations anatomocliniques

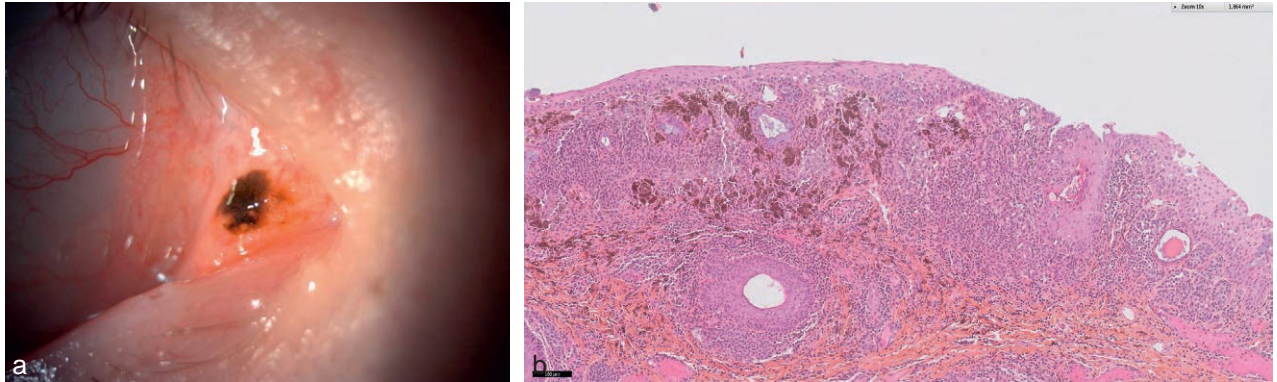


Fig. 6-14 a. Nævus caronculaire chez un garçon de 15 ans. b. Aspect de nævus composé en coupe histologique HES $\times 10$.



Fig. 6-15 a. Nævus caronculaire chez un jeune homme de 19 ans. b. Aspect de nævus intrastromal en coupe histologique HES $\times 5$ avec une prolifération mélanocytaire située exclusivement au sein du chorion, sans activité jonctionnelle. Les cellules næviques (cellules de petite taille au noyau arrondi) se disposent en massifs, en nappes, sans atypie cytonucléaire, ni mitose. Il existe par places des pigments intracytoplasmiques mélaniques et quelques formations kystiques.

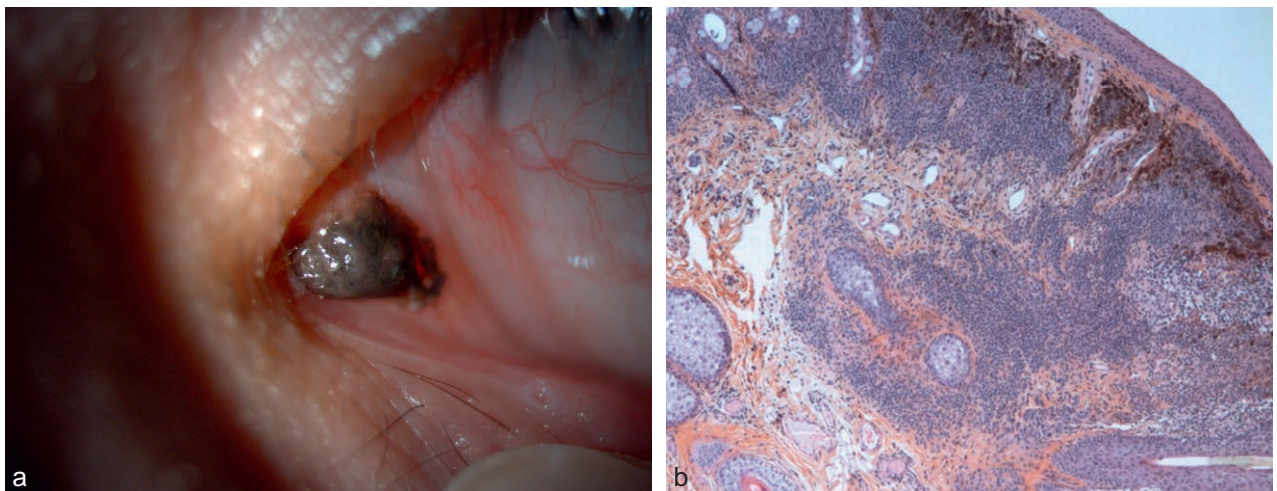


Fig. 6-16 a. Nævus intrastromal caronculaire chez un homme de 35 ans. Noter la présence de quelques poils au sommet de la lésion. b. Chez le même patient, aspect en coupe histologique HES $\times 10$ d'un nævus conjonctival sous-épithélial ou intrastromal avec au niveau du chorion une prolifération mélanocytaire faite de nappes à répartition symétrique, sans atypie cytonucléaire ni activité mitotique, formant en superficie des thèques, et montrant un gradient de différenciation vers la profondeur. Il existe des récessus kystiques épithéliaux superficiels. Il n'y a pas d'ascension au niveau du revêtement épithélial de surface.

Confrontations anatomocliniques

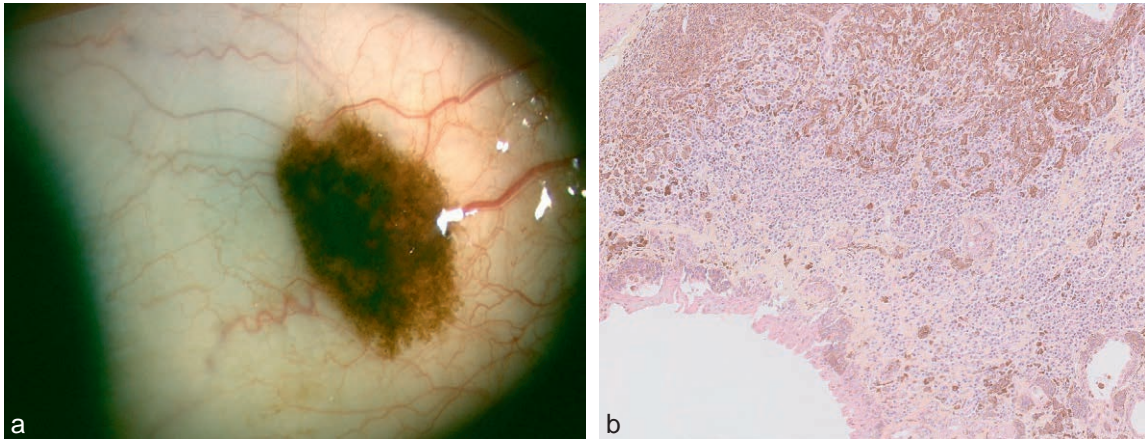


Fig. 6-17 Nævus très pigmenté de la conjonctive bulbaire chez un enfant mélanoderme de 12 ans (a).

Chez le même patient, aspect en coupe histologique HES $\times 10$ d'un nævus conjonctival composé kystique (b) avec une muqueuse conjonctivale largement occupée à sa partie centrale par une prolifération mélanocytaire occupant d'une part la jonction entre le revêtement épithélial conjonctival, et d'autre part la partie superficielle et moyenne du chorion où elle s'organise en thèques ou en nappes. Le revêtement épithélial conjonctival de surface est responsable de récessus souvent kystisé au sein du chorion sous-jacent. La composante mélanocytaire jonctionnelle est retrouvée au sein de l'épithélium de ces récessus conjonctivo-kystiques du chorion. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires significatives, bien que les noyaux des cellules mélanocytaires soient souvent difficiles à observer compte tenu de la forte charge cytoplasmique en pigment mélanique au niveau de ces cellules mélanocytaires.

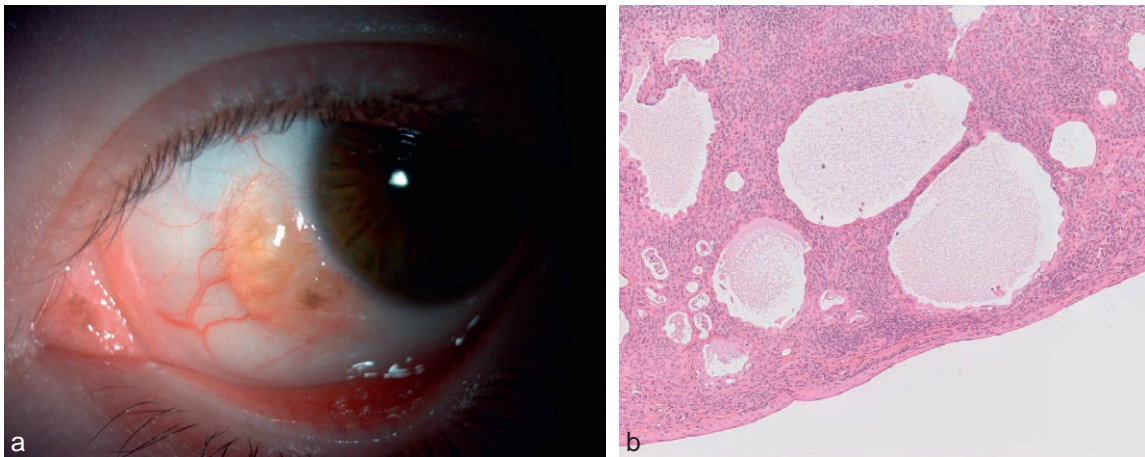


Fig. 6-18 Nævus achrome avec très volumineux kystes chez un garçon de 13 ans (a).

Chez le même patient, aspect en coupe histologique HES $\times 10$ d'un nævus composé kystique (b) avec une lésion située dans le chorion sous-conjonctival, constituée d'inclusions kystiques de l'épithélium, revêtues de cellules mucosécrétantes sans atypie. Autour d'elles sont présentes des cellules næviques formant en périphérie des thèques, aux noyaux allongés monomorphes, non atypiques, sans atypie ni mitose, formant un gradient de différenciation vers la profondeur. Absence de pigmentation.

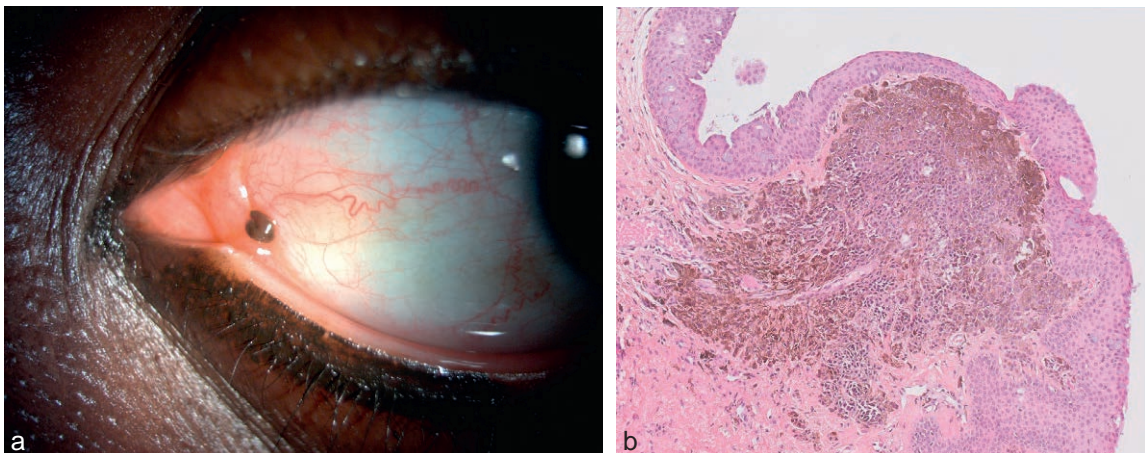


Fig. 6-19 Petit nævus très pigmenté du repli semi-lunaire constaté pour la première fois à l'âge de 29 ans chez une patiente mélanoderme (a).

Chez la même patiente, aspect en coupe histologique HES $\times 10$ d'un nævus sous-épithélial (b) avec une prolifération mélanocytaire nævique localisée dans le chorion. Les mélanocytes sont réguliers, sans atypies ni mitoses.

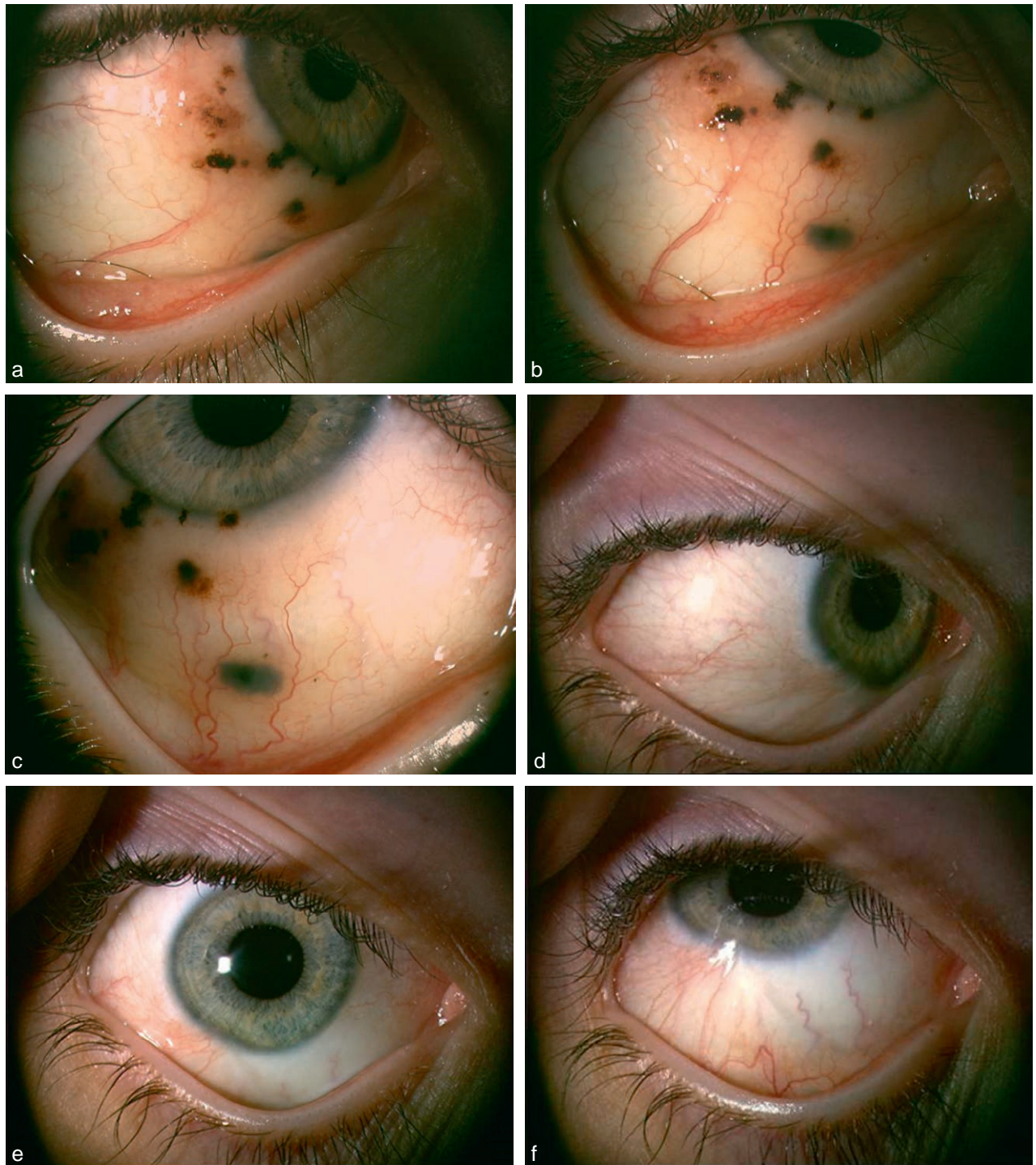


Fig. 6-20 a-c. Nævus géant en cours de pigmentation chez un garçon de 11 ans. d-f. Aspect post-exérèse chirurgicale du nævus.

6.3. MÉLANOSE ETHNIQUE

C. LEVY-GABRIEL

La mélanose ethnique est relativement commune, mais ne se voit que chez les patients à la peau pigmentée. En anatomopathologie, elle se caractérise par une augmentation de la pigmentation des cellules basales de l'épithélium avec des mélanocytes par ailleurs normaux en nombre et en aspect. Il n'y a pas de prolifération tumorale des mélanocytes, et pas d'atypies cytonucléaires.

Cliniquement, la pigmentation conjonctivale est bilatérale, parfois un peu asymétrique. Elle prédomine au niveau du

limbe sur 360 degrés et au niveau de la conjonctive bulbaire. L'atteinte des culs-de-sac ou de la conjonctive palpébrale est moins fréquente. La pigmentation est brune, plane, à bords irréguliers. Cette pigmentation est présente et connue du patient depuis sa jeunesse; elle est peu évolutive. Le risque de transformation maligne est extrêmement faible. La conduite à tenir se résume donc à une surveillance régulière (fig. 6-21 à 6-23).

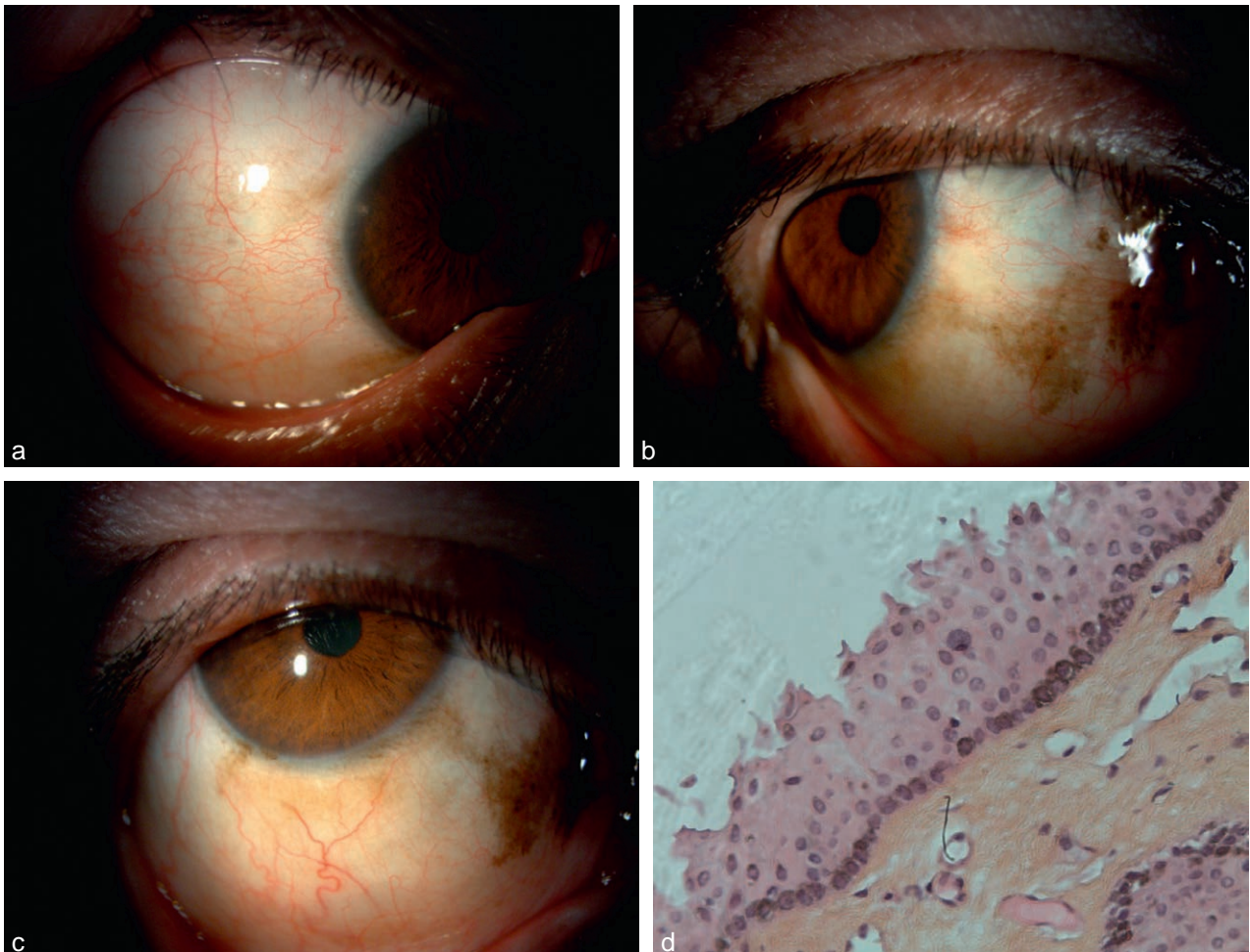


Fig. 6-21 Patient mélanoderme 52 ans.

a-c. Photographie en lampe à fente (LAF) de la mélanose ethnique de l'œil droit avec une pigmentation conjonctivale plane au limbe et un peu plus marquée au niveau de la conjonctive bulbaire nasale. Cette pigmentation nasale bien visible est connue du patient depuis plus de 20 ans et stable. d. Aspect de la mélanose ethnique nasale en coupe histologique HES $\times 40$: l'épithélium conjonctival est régulier avec une augmentation de la pigmentation des cellules basales. Les mélanocytes sont sans atypies et en nombre normal, comme le confirme l'étude immunohistochimique par les anticorps anti-Melan A, -SOX10, -HMB45.

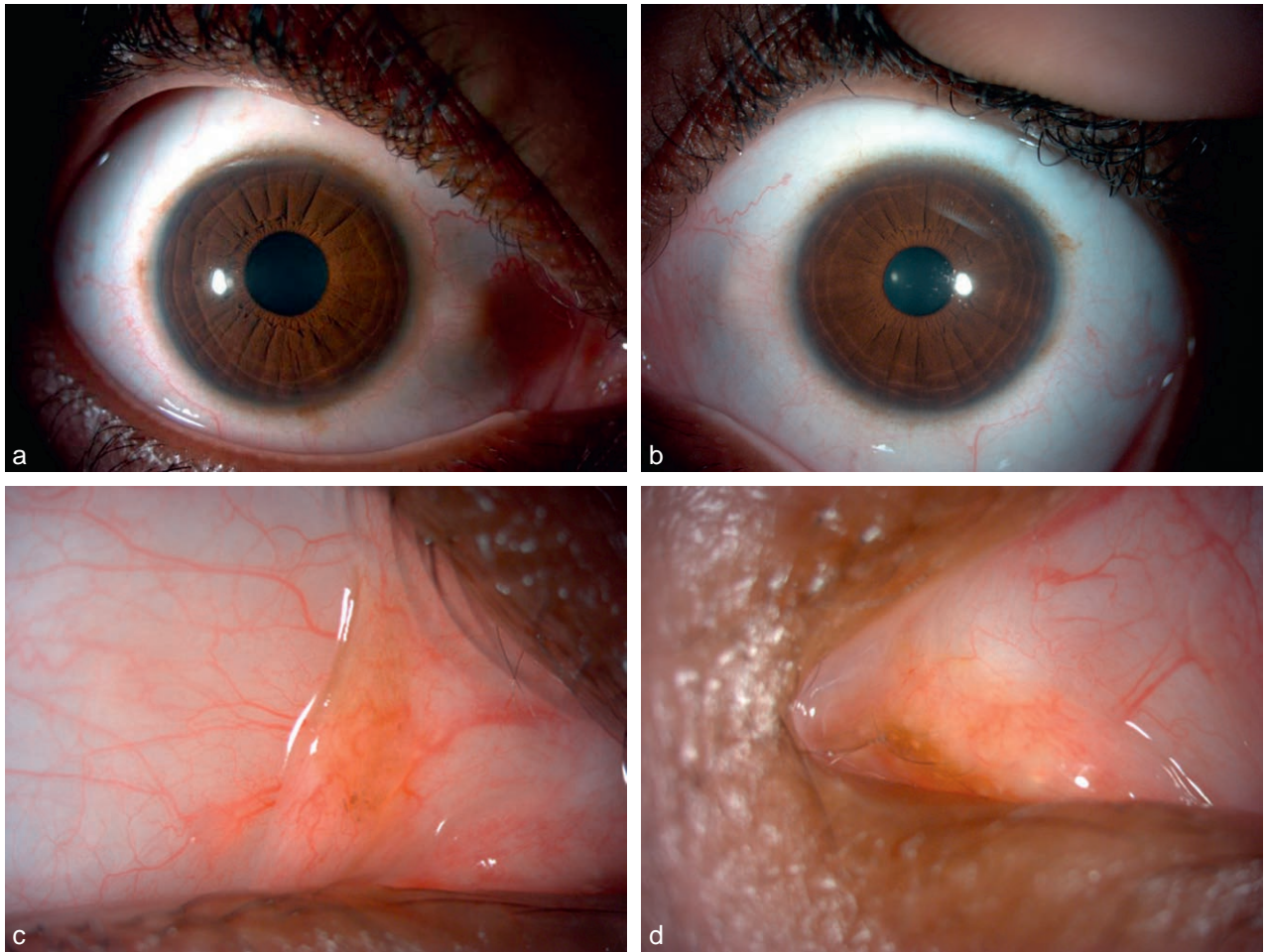


Fig. 6-22 *Patiente melanoderme de 30 ans.*
Photographies en LAF œil droit (a) et œil gauche (b) montrant une mélanose ethnique avec une discrète pigmentation bilatérale limbique sur 360°, au niveau du repli semi-lunaire (c), et au niveau du sommet des caroncules avec quelques poils à ce niveau (d).

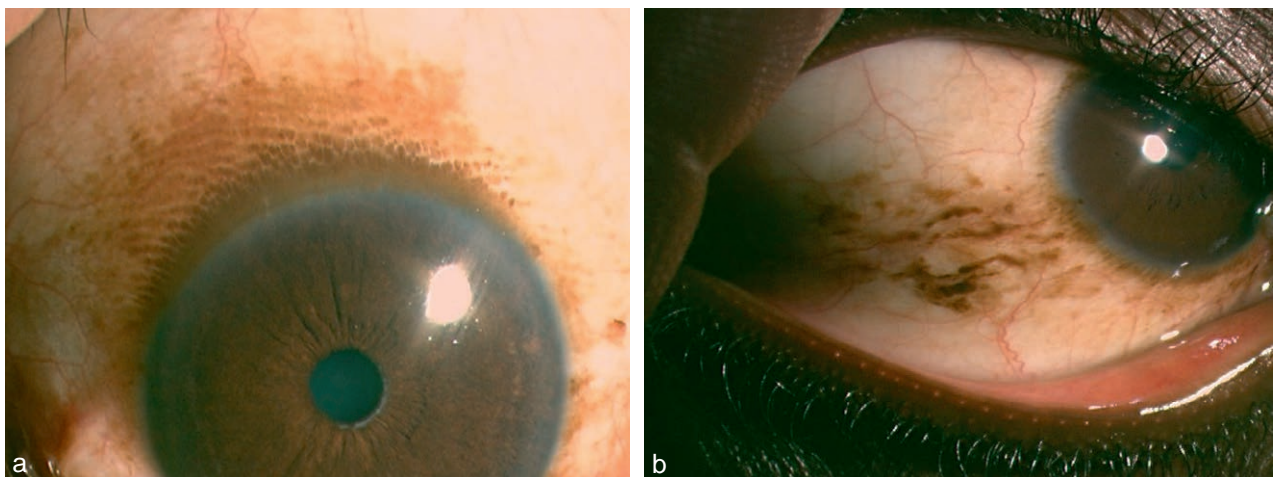


Fig. 6-23 *a, b. Aspect de mélanose ethnique avec une pigmentation plus intense et plus étendue chez deux patients originaires d'Afrique noire.*

6.4. MÉLANOSE PRIMITIVE ACQUISE OU PROLIFÉRATION MÉLANOCYTAIRE INTRA-ÉPITHÉLIALE SANS ATYPIES ET AVEC ATYPIES

C. LEVY-GABRIEL

I Terminologie

Le terme de mélanose primitive acquise, qui exprime bien les caractéristiques cliniques de ces lésions (avec une pigmentation acquise), mais ne permet pas de préjuger de leur caractère néoplasique, a été remis en question ces dernières années par certains auteurs. Les termes de «néoplasie mélanocytaire intra-épithéliale» ou de «prolifération mélanocytaire intra-épithéliale», témoignant mieux du caractère néoplasique et de la réalité histologique, ont ainsi été proposés, et semblent plus légitimes. En effet, ces lésions se caractérisent en anatomopathologie par une prolifération anormale de mélanocytes présentant un degré variable d'atypies. Cette prolifération est strictement limitée à l'épithélium (conjonctival ou cornéen), sans franchissement de la membrane basale et sans envahissement du chorion. C'est sur ce terrain que surviennent la plupart des mélanomes de la conjonctive.

I Clinique

Ces néoplasies mélanocytaires intra-épithéliales sont généralement hyperpigmentées par excès de mélanine, mais peuvent également être, dans une faible proportion de cas, achromes. Cliniquement, elles se différencient du nævus par une pigmentation conjonctivale toujours plane et non kystique, et un âge d'apparition plus tardif (entre 40 et 60 ans). Cette pigmentation brune et irrégulière peut être plus ou moins dense, avec un aspect «poivre et sel». Contrairement au nævus, la pigmentation peut s'étendre à l'épithélium cornéen adjacent, aux culs-de-sac et à la conjonctive palpébrale. L'atteinte est unilatérale, et elle apparaît dans la grande majorité des cas chez des patients à la peau claire, ce qui permet de la distinguer d'une mélanose ethnique où la pigmentation conjonctivale est bilatérale et le patient mélanoderme [1, 2].

I Risque de dégénérescence en mélanome invasif

Les proliférations mélanocytaires intra-épithéliales peuvent parfois rester stables, mais dans la plupart des cas, elles vont s'étendre progressivement sur plusieurs années. Le potentiel de

dégénérescence en mélanome invasif est variable selon les cas. L'importance de ce risque est difficile à préciser sur l'aspect clinique. Une étude rétrospective a cependant montré que l'étendue de l'atteinte conjonctivale (mesurée en nombre de quartiers horaires) pouvait être considérée comme un facteur de risque prédictif de transformation maligne : les lésions dont l'étendue est inférieure à 1 quadrant horaire ont un risque faible de transformation maligne, alors que les lésions de 3 cadrans horaires et plus ont plus de 20 % de risque de transformation maligne [3]. Pour les lésions inférieures à 1 quadrant horaire, on pourrait donc se contenter d'une surveillance, alors qu'une biopsie devrait être envisagée pour les lésions de 3 cadrans et plus.

En effet, la présence ou non d'atypies et leur importance sur l'analyse anatomopathologique permettent d'évaluer avec plus de précision le risque de dégénérescence maligne [2, 4]. On distingue ainsi les proliférations mélanocytaires intra-épithéliales sans atypies, caractérisées en histologie par une prolifération lentigineuse de mélanocytes sans caractère atypique, limitée au niveau de la membrane basale de l'épithélium. Ces proliférations mélanocytaires intra-épithéliales sans atypies n'ont pas de potentiel évolutif vers le mélanome à ce stade, mais peuvent évoluer avec le temps vers une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies. À l'opposé, les proliférations mélanocytaires intra-épithéliales avec atypies se caractérisent en histologie par une migration de mélanocytes au niveau de l'épithélium superficiel (ascension pagétoïde), par un degré variable de pléomorphisme et d'atypies cellulaires, avec un volumineux noyau hyperchromatique et un important nucléole, certains groupes cellulaires allant jusqu'à présenter une morphologie épithélioïde ; des figures mitotiques peuvent être présentes ; une réponse inflammatoire chronique peut être notée au niveau du chorion. La prolifération de mélanocytes atypiques peut rester confinée au niveau de la membrane basale ou intéresser une épaisseur plus ou moins importante de l'épithélium [5].

I Classification

En fonction de l'importance de ces anomalies, on peut classer ces lésions en proliférations mélanocytaires intra-épithéliales avec atypies minimales, modérées ou sévères [6] (fig. 6-24 à 6-30).

- Dans les proliférations mélanocytaires intra-épithéliales avec atypies minimales, on n'aura que quelques mélanocytes au niveau de l'épithélium superficiel et le risque de transformation maligne, s'il existe, est minime.
- En cas d'atypies modérées ou plus importantes, le risque de transformation maligne est corrélé au degré d'atypies [2, 4].

- En cas de lésion envahissant toute l'épaisseur de l'épithélium avec des atypies sévères, on parlera de mélanome in situ. Cette classification des proliférations mélanocytaires intra-épithéliales en fonction des atypies en trois classes (minimes, modérées ou sévères) est cependant imprécise et par conséquent peu objective et reproductible. Damato et al. ont donc proposé un système de score de 0 à 10 calculé en fonction 1) de l'aspect de l'extension horizontale (basale, pagétoïde ou nodulaire); 2) du degré d'extension verticale (limité aux couches basales, < 50 % de l'épaisseur de l'épithélium, 50 à 90 % de l'épaisseur, > 90 %); et 3) de l'importance des atypies cytonucléaires (taille du noyau, abondance du cytoplasme, importance des mitoses) [6]. Un score à 0 correspond à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale sans atypies; un score à 1 équivaut à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies minimales; un score à 2-3 à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies modérées; un score à 4 à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies sévères; et au-delà de 5, la lésion sera considérée comme un mélanome in situ [1].

I Prise en charge

Les proliférations mélanocytaires intra-épithéliales sans atypies ne nécessitent qu'une simple surveillance. En cas de prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies, le traitement a pour but d'éviter l'apparition d'un mélanome invasif.

Il n'y a pas actuellement de consensus concernant la meilleure prise en charge. Pour certains auteurs, en cas de lésions peu étendues (inférieures à un quadrant horaire), on peut se contenter d'une surveillance, ou proposer une exérèse chirurgicale associée à une cryoapplication. En cas de lésions plus étendues

ou évolutives, la classique exérèse chirurgicale (avec ou sans greffe de membrane amniotique) associée à une cryoapplication a actuellement tendance à être remplacée par des biopsies (éventuellement multiples) associées à une chimiothérapie topique.

Ces chimiothérapies topiques présentent l'avantage de traiter l'ensemble de la conjonctive, y compris les zones d'infiltrations mélanocytaires intra-épithéliales achromes non visibles cliniquement. Elles représentent donc une bonne alternative à l'exérèse chirurgicale ou à la cryoapplication en cas de mélanose primitive acquise avec atypies avec atteinte diffuse ou multifocale. En revanche, elles sont inefficaces sur les proliférations sous-épithéliales correspondant aux zones de dégénérescence en mélanome invasif.

Le médicament le plus utilisé dans ce contexte est la mitomycine C, les séries publiées rapportant, avec des protocoles variables (concentrations, durée et nombre de cycles), une diminution ou une disparition complète de la pigmentation conjonctivale [7, 8]. Des récurrences avec réapparition d'une pigmentation conjonctivale évolutive peuvent cependant être constatées quelques années après le traitement. Certaines complications de la mitomycine C collyre sont passagères (hyperémie conjonctivale, chémosis, kératite ponctuée superficielle); d'autres persistent à long terme voire sont définitives : larmoiement, insuffisance limbique [9]. L'importance de la dose cumulative de mitomycine C (concentration à 0,04 %, cycles longs et nombre importants de cycles), ainsi que les antécédents d'exérèses chirurgicales larges avec cryoapplication pourraient pour certains auteurs influencer la survenue d'une insuffisance limbique [10, 11].

L'interféron alpha-2b en collyre a aussi fait l'objet récemment de quelques publications rapportant une diminution ou une disparition de la pigmentation sans aucun effet secondaire; le recul post-thérapeutique reste cependant encore faible [12, 13] (fig. 6-31 à 6-34).

Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales sans atypies, ou avec atypies légères

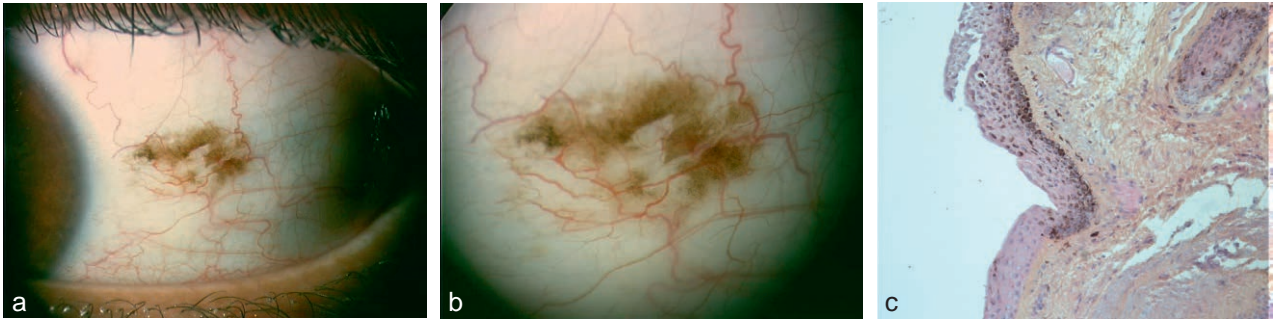


Fig. 6-24 a. Jeune homme de 28 ans présentant une pigmentation conjonctivale unilatérale gauche apparue 6 ans auparavant avec une discrète augmentation progressive. Aspect en lampe à fente (LAF) montrant une pigmentation hétérogène, plane, non kystique. b, c. Aspect en LAF à plus fort grossissement (b); coupe histologique HES $\times 15$ montrant une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale sans atypies (c).

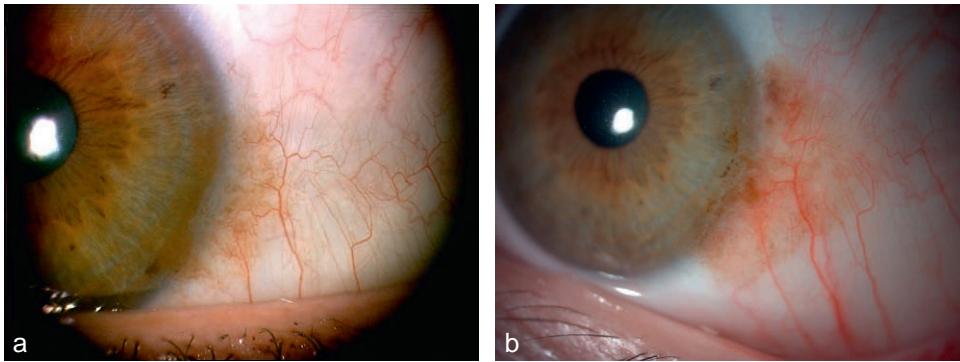


Fig. 6-25 Femme de 40 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale temporale depuis plus de 10 ans avec doute sur des modifications récentes.

a. Aspect en LAF lors de la première consultation montrant une pigmentation limbique plane, non kystique, empiétant légèrement sur la cornée adjacente. b. Aspect en LAF un an plus tard montrant un étalement net de la pigmentation au niveau de la cornée et de la conjonctive bulbaire. Décision d'exérèse chirurgicale. L'analyse histologique a conclu à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères. Pas de traitement complémentaire, poursuite de la surveillance régulière.



Fig. 6-26 Femme de 60 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale unilatérale droite depuis une vingtaine d'années, avec une discrète évolutivité progressive.

a. Aspect en LAF montrant une pigmentation plane hétérogène au niveau de la conjonctive bulbaire temporale supérieure et temporale inférieure, plus dense au niveau du limbe avec essaimage de pigment au niveau de l'épithélium cornéen adjacent. Des biopsies sont réalisées. b. Coupe histologique HES $\times 20$ correspondant à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères, avec une muqueuse conjonctivale siège d'une prolifération mélanocytaire lentigineuse sur un tiers de son épaisseur. Les mélanocytes sont pigmentés et présentent des atypies cytonucléaires minimes. Il n'est pas observé d'infiltration du choriion.

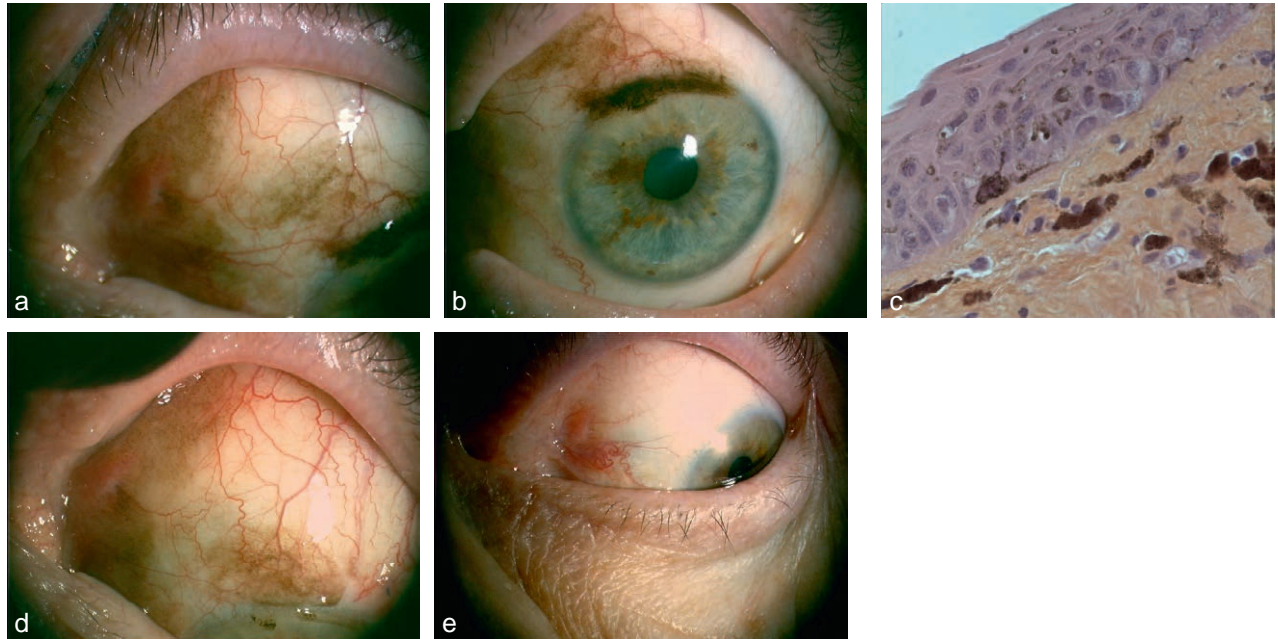
Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales avec atypies modérées

Fig. 6-27 Femme de 64 ans présentant une lésion conjonctivale pigmentée unilatérale de l'œil droit évoluant depuis une dizaine d'années avec apparition récente d'une densification de la pigmentation au niveau du limbe supérieur. a, b. Aspect en LAF retrouvant une pigmentation relativement diffuse nasale supérieure du limbe au cul-de-sac supérieur. Réalisation d'une biopsie au niveau du limbe supérieur. c. Coupe histologique HES $\times 40$ retrouvant une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères à modérées. Les atypies intéressent le tiers inférieur de l'épithélium conjonctival avec quelques rares ascensions. d. Aspect post-biopsie. Traitement de la mélanose résiduelle par collyre à la mitomycine 0,04%. e. Disparition complète de la pigmentation conjonctivale 18 mois plus tard. Aucune récurrence de la mélanose au dernier contrôle 6 ans plus tard.

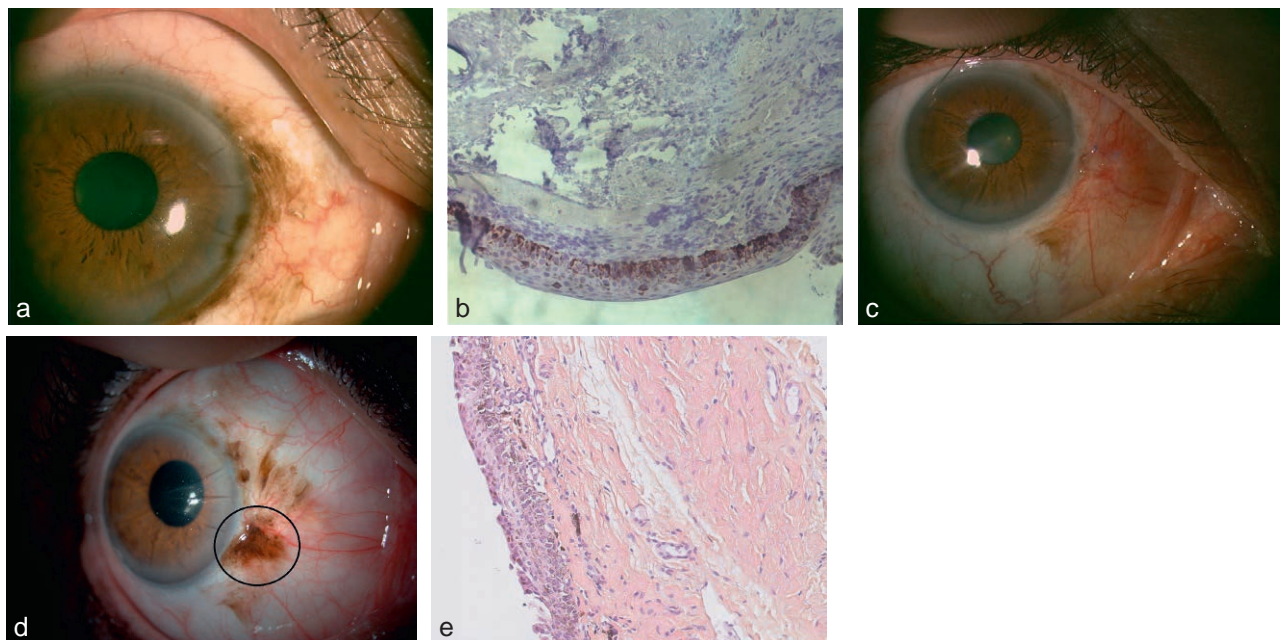


Fig. 6-28 Femme de 66 ans présentant depuis une dizaine d'années une pigmentation conjonctivale limbique nasale supérieure de l'œil droit.

a. Constatation récente d'une extension de la pigmentation vers le limbe nasal inférieur et réalisation d'une biopsie. b. Coupe histologique HES $\times 15$ montrant une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères. c. Aspect post-biopsie avec persistance d'un saupoudrage de pigment plan au voisinage du limbe sur 1 heure et 4-5 heures. Pas de traitement complémentaire. d. Surveillance régulière avec réapparition 3 ans plus tard d'une zone de pigmentation dense et évolutive sur 3 heures. Réalisation d'une nouvelle biopsie avec cryoapplication. e. Coupe histologique HES $\times 15$ montrant une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies modérées. Les cellules légèrement pigmentées avec des atypies cytonucléaires prédominent au niveau de la couche basale de l'épithélium avec de rares ascensions mieux visualisées après immunohistochimie dirigée contre SOX10. Patientte perdue de vue après la biopsie.

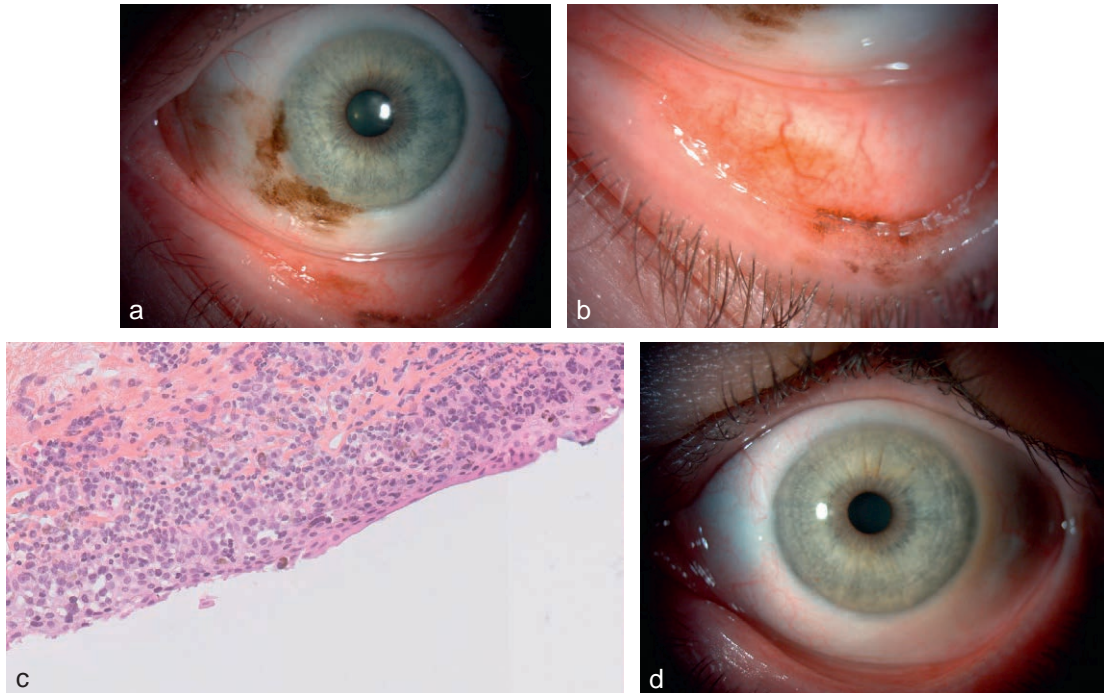
Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales avec atypies sévères – mélanome in situ

Fig. 6-29 Femme de 44 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale de l'œil gauche apparue 6 ans auparavant. a, b. Aspect en LAF avec une pigmentation plane poivre et sel limbique temporale inférieure étendue au niveau de l'épithélium cornéen adjacent et au niveau de la conjonctive palpébrale inférieure. Réalisation d'une exérèse de la lésion temporale inférieure et d'une biopsie de la pigmentation palpébrale. c. Coupe histologique HES $\times 20$ de la lésion temporale inférieure montrant une néoplasie mélanocytaire intra-épithéliale conjonctivale avec atypies sévères, équivalent à un mélanome in situ (prolifération de mélanocytes atypiques intéressant toute l'épaisseur de l'épithélium, sans envahissement du chorion). Une irradiation complémentaire par faisceaux de protons a été réalisée sur cette zone. La biopsie de la conjonctive palpébrale a conclu à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères. Une cryoapplication a été réalisée sur cette zone. d. Aspect 1 an après traitement sans pigmentation résiduelle visualisable.



Fig. 6-30 Femme de 78 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale unilatérale droite apparue il y a 12 ans avec extension progressive. a, b. Aspect en LAF montrant une pigmentation hétérogène, plane, intéressant la conjonctive bulbaire au voisinage du limbe, nasale inférieure et supérieure, avec extension à l'épithélium cornéen adjacent. Biopsies réalisées au niveau des zones les plus suspectes sur 1 heure et 8 heures. c. Même patiente, coupe histologique HES $\times 10$ montrant au niveau des deux zones biopsiées la présence d'une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies sévères, équivalent à un mélanome in situ.

Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales atypiques : évolution spontanée et sous traitement

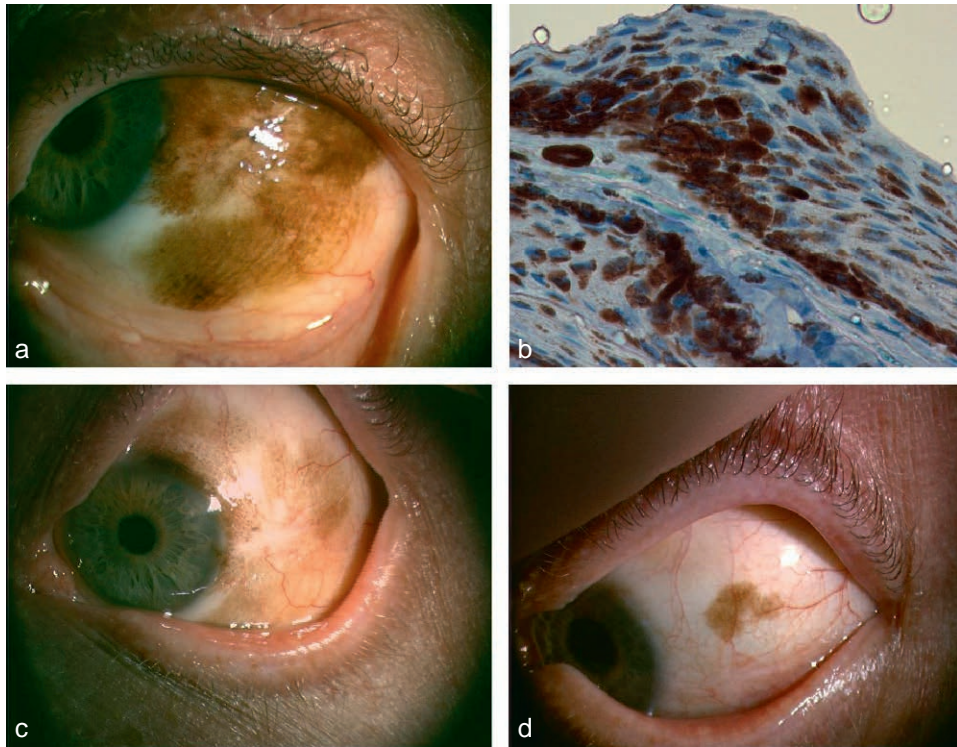


Fig. 6-31 Homme de 67 ans présentant une pigmentation conjonctivale unilatérale gauche apparue il y a 15 ans avec lente extension progressive.

a. Aspect en LAF montrant une pigmentation conjonctivale plane relativement dense et étendue intéressant la conjonctive bulbaire temporale supérieure et temporale inférieure, légèrement plus dense au limbe. Réalisation d'une biopsie. b. Coupe histologique HES $\times 40$ montrant une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies minimales. Décision de surveillance. Aucun traitement n'est réalisé. c. Constatation au cours du suivi d'une importante régression progressive et spontanée de la pigmentation conjonctivale sur 6 ans. Aspect en LAF un an après la biopsie. d. Aspect en LAF 7 ans après la biopsie. Ce phénomène de régression spontanée de la mélanose est peu fréquent. Une surveillance rapprochée reste cependant toujours indispensable.

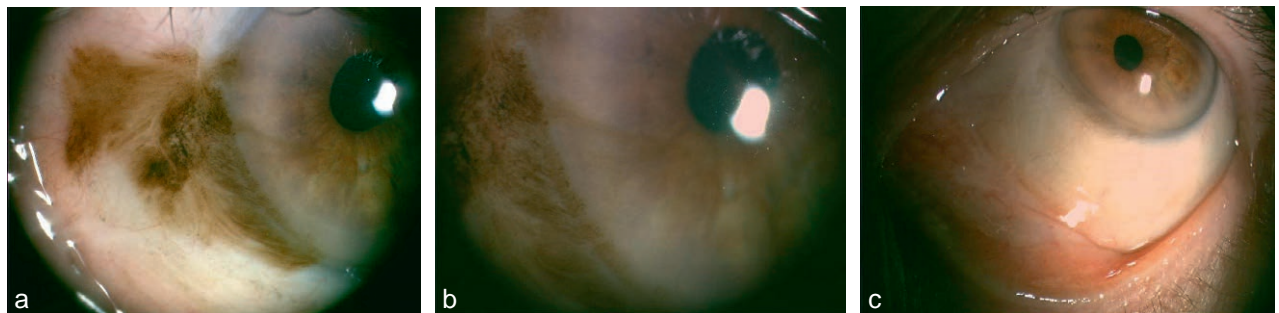


Fig. 6-32 Femme de 78 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale unilatérale gauche apparue il y a plus de 10 ans avec extension progressive.

Réalisation d'une biopsie avec cryoapplication dans un autre centre. Analyse anatomopathologique ayant conclu à une mélanose de Reese avec atypies sans précisions sur la quantification des atypies. a, b. Aspect en LAF lors de la première consultation dans notre centre quelques mois plus tard montrant une pigmentation résiduelle plane et dense au voisinage du limbe nasal avec extension à l'épithélium de la cornée en nasal. Décision de surveillance. c. Aspect 2 ans plus tard avec régression complète de la mélanose suite à la cryoapplication réalisée.

Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales atypiques : évolution spontanée et sous traitement

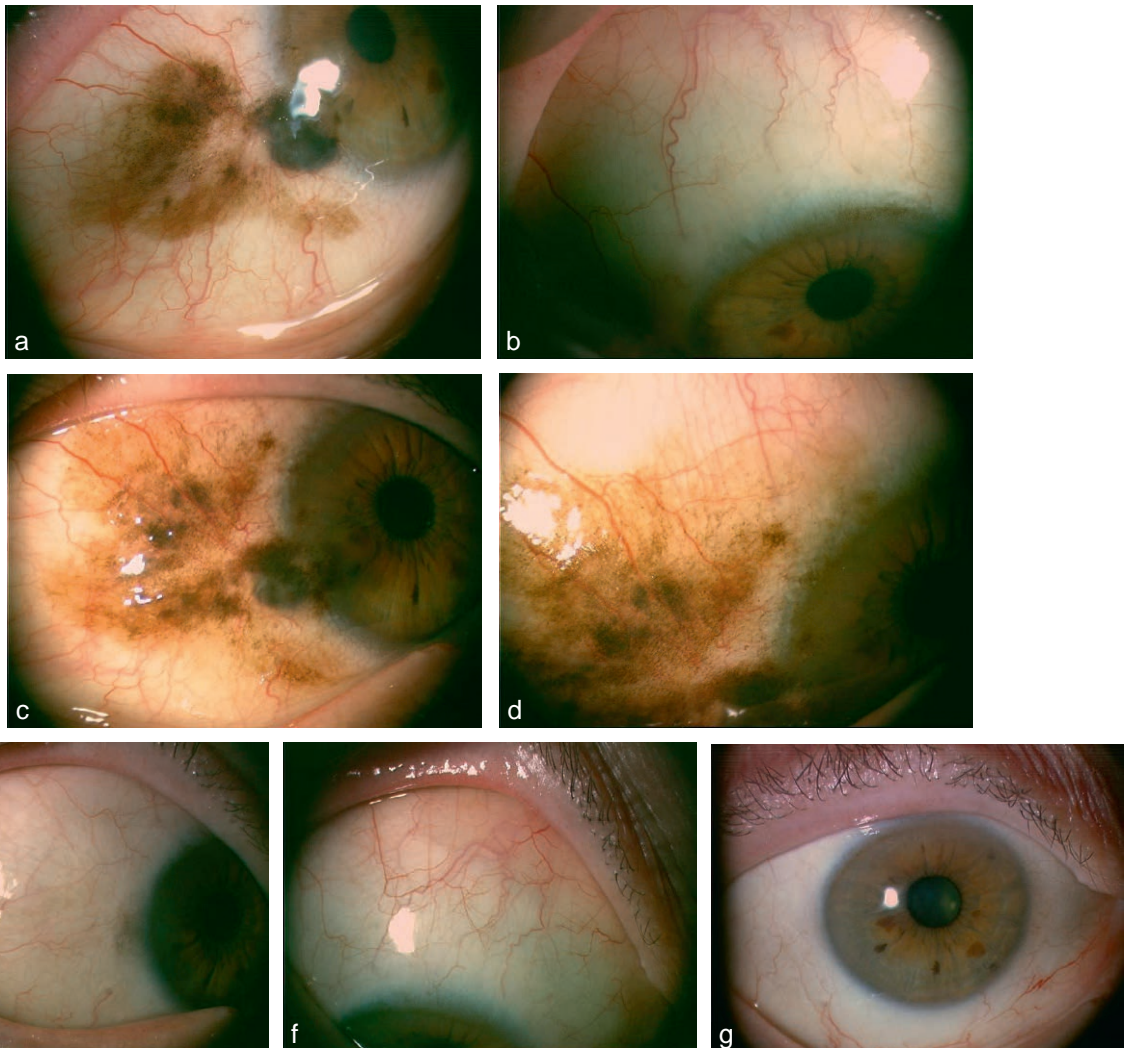


Fig. 6-33 Lésion pigmentée conjonctivale unilatérale droite apparue chez une femme de 48 ans. Une première exérèse est réalisée en ville après 5 ans d'évolution; l'analyse a conclu à l'absence d'atypies cytonucléaires. a, b. Aspect en LAF lors de la première consultation dans notre centre pour récurrence de la lésion pigmentée, 5 ans après la première exérèse. La pigmentation est dense en nasal, beaucoup plus discrète au limbe supérieur. Décision de surveillance avec aspect stable pendant plusieurs années. c, d. Sept ans plus tard, constatation d'une évolutivité de la mélanose (âge 66 ans). Décision de traitement par collyre mitomycine 0,04 %, 2 cycles de 15 jours. e, f. Disparition progressive de la pigmentation sur 9 mois avec aspect en LAF 9 mois après le traitement par collyre mitomycine. g. Aucune réapparition de pigment au niveau de la surface oculaire au dernier contrôle 6 ans plus tard.

Proliférations mélanocytaires intra-épithéliales atypiques : évolution spontanée et sous traitement

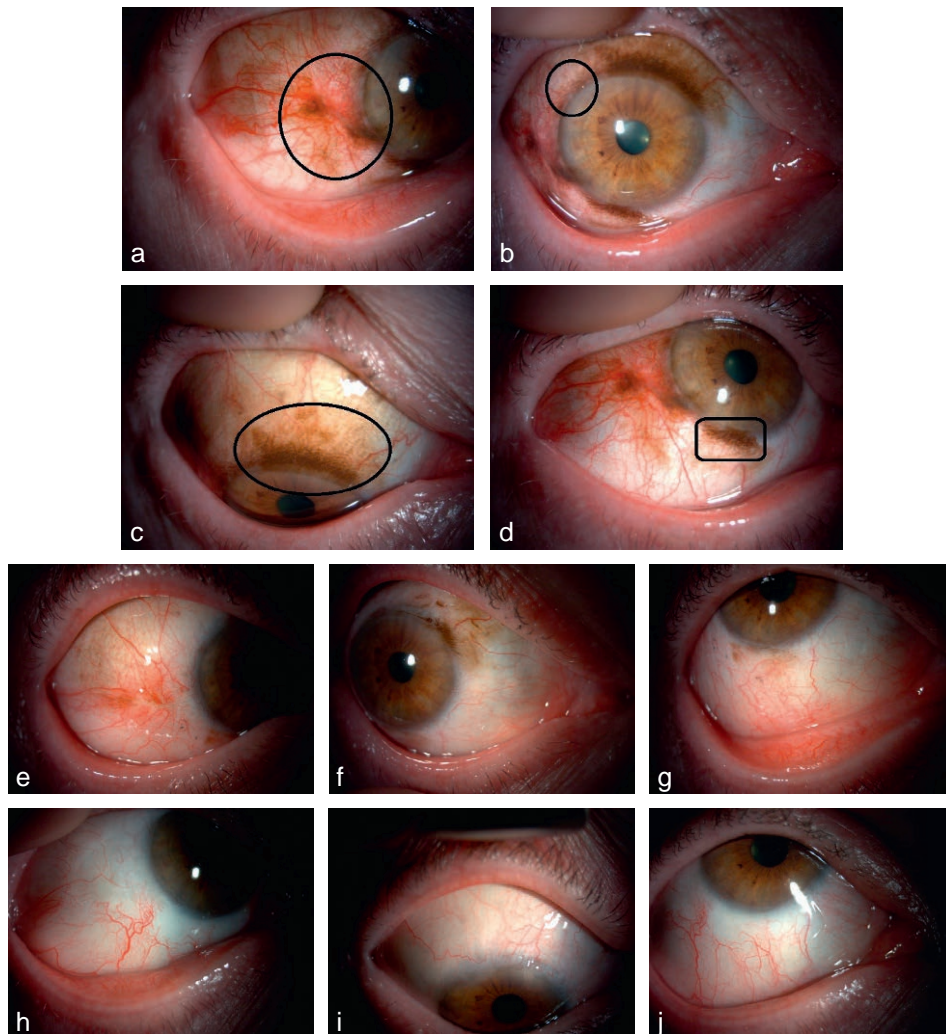


Fig. 6-34 a-d. Lésion pigmentée temporale de l'œil droit constatée il y a 25 ans avec extension progressive depuis 5 à 6 ans chez une femme de 58 ans. Aspect en LAF montrant une pigmentation étendue limbique et bulbaire avec un aspect inflammatoire suspect en temporal; on ne note pas de pigmentation palpébrale. Exérèse sous anesthésie générale de la lésion temporale et réalisation de biopsies multiples (au niveau du limbe entre 10 heures et 11 heures, au niveau du limbe supérieur entre 12 heures et 1 heure, et au niveau du limbe inférieur sur 6 heures). L'analyse anatomopathologique retrouve différents stades évolutifs de la mélanose. La lésion inflammatoire temporale correspond à un mélanome in situ avec micro-infiltration du chorien (zone ayant bénéficié d'une irradiation complémentaire par faisceaux de protons). Le limbe sur 10-11 heures correspond à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies modérées. Le limbe supérieur et inférieur correspond à une prolifération mélanocytaire intra-épithéliale avec atypies légères. e-g. Aspect post-chirurgical montrant la mélanose résiduelle. La zone de mélanome micro-infiltrant temporale a été irradiée par faisceaux de protons. Puis, un traitement par collyre mitomycine 0,04 % a été réalisé pour traiter la mélanose résiduelle. h-j. Aspect 2 ans plus tard avec disparition complète de la pigmentation conjonctivale résiduelle.

6.5. MÉLANOME CONJONCTIVAL

C. LEVY-GABRIEL

I Épidémiologie

Le mélanome conjonctival est une tumeur maligne rare, mais dont l'incidence est actuellement en augmentation. Des études épidémiologiques réalisées aux États-Unis et en Finlande ont noté un doublement de l'incidence en 30 ans avec une incidence entre 0,54 et 0,80 pour 1 000 000 d'habitants par an à la fin des années 1990 [1, 2].

Dans la majorité des cas (50 à 70 % des cas), le mélanome conjonctival se développe sur une mélanose conjonctivale primitive acquise (*primary acquired conjunctival melanosis* [PAM]) avec atypies, mais il peut aussi apparaître sur une conjonctive saine (mélanome de *novo*; fig. 6-35 à 6-37) ou, plus rarement provenir de la dégénérescence d'un *nævus* conjonctival préexistant [3, 4].

Le terrain de prédilection est l'adulte à la peau claire d'environ 60 ans. Le mélanome conjonctival est rare chez le patient mélanoderme [5], et chez l'enfant (seulement 32 cas de moins de 18 ans publiés dans la littérature [6]).

I Histologie

Le mélanome conjonctival est caractérisé en histologie par une prolifération mélanocytaire atypique qui intéresse l'épithélium conjonctival, franchit la membrane basale et envahit le chorion sous-jacent. Les cellules mélanocytaires tumorales peuvent être de conformation épithélioïde (globuleuses, voire polygonales, mimant une lésion épithéliale), ou fusiforme. Les atypies cytonucléaires des mélanocytes tumoraux sont plus ou moins marquées, pouvant être discrètes; le diagnostic différentiel avec un *nævus* bénin peut alors être délicat. Dans d'autres cas, les cellules peuvent présenter des atypies sévères, avec un noyau à très volumineux nucléole, de fortes anisocaryose et anisocytose. La présence de figures de mitose dans le contingent infiltrant le chorion fait porter le diagnostic de mélanome. Lorsque le diagnostic histologique est difficile, l'immunohistochimie peut apporter une aide en utilisant différents marqueurs. Les colorations immunohistochimiques des mélanocytes comme les anticorps anti Melan-A, HMB-45, S 100, SOX 10 peuvent être utiles pour identifier l'origine mélanocytaire des cas problématiques. S100 est sensible mais non spécifique du mélanome conjonctival, alors que l'HMB-45 est moins sensible mais plus spécifique.

I Clinique

À l'examen en lampe à fente, le mélanome se présente sous la forme d'une lésion qui croît progressivement, unilatérale, en général pigmentée, plus ou moins en relief et vascularisée. Mais certains mélanomes peuvent avoir une présentation plus

atypique, avec très peu ou pas de pigmentation (mélanome achrome), ou avec un aspect plan (en particulier en cas de mélanome *in situ*). Le mélanome peut se développer au niveau de la conjonctive limbique, bulbaire, mais aussi au niveau des culs-de-sac ou de la conjonctive palpébrale supérieure et inférieure. Il peut s'étendre en surface au niveau de la cornée; l'atteinte peut être dans certains cas plurifocale avec plusieurs localisations sur le même œil.

En cas de mélanome achrome, l'aspect clinique peut faire porter à tort le diagnostic de carcinome épidermoïde, ou de granulome inflammatoire. Le contexte, le terrain, l'âge, l'ancienneté et l'évolutivité de la lésion, l'existence d'une mélanose conjonctivale primitive acquise associée aident en général à orienter le diagnostic.

Il est aussi difficile de faire cliniquement la différence entre une PAM avec atypies, un mélanome *in situ* et un petit mélanome invasif débutant. Bien qu'elle ne remplace pas l'analyse histologique, l'imagerie peut alors apporter une aide diagnostique intéressante et non invasive. L'OCT en haute résolution du segment antérieur et l'échographie haute fréquence (50 et 100 MHz) permettent de visualiser les limites de la tumeur et certains détails de son architecture histologique (présence de kystes en particulier). L'OCT permet de distinguer les lésions intra-épithéliales des lésions sous-épithéliales [7]. L'échographie haute fréquence permet de mesurer l'épaisseur du mélanome, de visualiser une éventuelle invasion intraoculaire, et de faire la distinction entre un mélanome conjonctival et une extension extraoculaire d'un mélanome uvéal sous-jacent. La microscopie confocale à réflectance, qui a une plus haute résolution, permet de mieux visualiser certaines caractéristiques cytologiques. Pour certains auteurs, elle peut faire la distinction entre une PAM sans atypies, une PAM avec atypies et un mélanome, avec une sensibilité rapportée entre 89 % et 100 % et une spécificité entre 78 % et 100 % [8]. L'analyse anatomopathologique reste cependant indispensable au diagnostic.

La classification TNM du mélanome conjonctival est indiquée au [tableau 6-1](#).

I Prise en charge

La prise en charge thérapeutique du mélanome conjonctival commence avant toute chose par une évaluation précise et documentée de la localisation et des dimensions tumorales avec réalisation d'un dessin et de photographies préopératoires. Tous les auteurs s'accordent ensuite sur la nécessité d'une exérèse chirurgicale. Les biopsies sont contre-indiquées en cas de mélanome, car elles sont susceptibles de disséminer des cellules tumorales à distance du site initial [9]. Pour les mêmes raisons, toute infiltration sous-conjonctivale est à proscrire (anesthésiques locaux).

La technique d'exérèse chirurgicale du mélanome, maintes fois décrite, doit respecter certaines règles : manipulation

Tableau 6-1 – Classification TNM du mélanome conjonctival (d'après la 7^e classification de l'American Joint Committee on Cancer).

Tumeur clinique primitive		Tumeur pathologique primitive	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive	T0	Pas de signe de tumeur primitive
T _{is}	Mélanome confiné à l'épithélium conjonctival	T _{is}	Mélanome confiné à l'épithélium conjonctival ^a
Mélanome conjonctival malin de la conjonctive bulbaire			
T1		pT1	
T1a	≤ 1 quadrant ^b	pT1a	Mélanome ≤ 0,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T1b	> 1 à 2 quadrants	pT1b	Mélanome de 0,5 mm à 1,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T1c	> 2 à 3 quadrants	pT1c	Mélanome > 1,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T1d	> 3 quadrants		
Mélanome conjonctival malin non bulbaire (paupière, fornix, caroncule)			
T2		pT2	
T2a	Non caronculaire, ≤ 1 quadrant	pT2a	Mélanome ≤ 0,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T2b	Non caronculaire, > 1 quadrant	pT2b	Mélanome de 0,5 mm à 1,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T2c	Caronculaire de tout type, ≤ 1 quadrant	pT2c	Mélanome > 1,5 mm d'épaisseur, avec envahissement de la substance propre
T2d	Caronculaire de tout type, > 1 quadrant		
Tout mélanome conjonctival malin avec envahissement local			
T3		pT3	Le mélanome envahit l'œil, la paupière, le système lacrymonasal, les sinus ou l'orbite
T3a	Bulbe oculaire		
T3b	Paupière		
T3c	Orbite		
T3d	Sinus		
T4	La tumeur envahit le système nerveux central	pT4	Le mélanome envahit le système nerveux central
Nœuds lymphatiques régionaux cliniques		Métastases distantes cliniques	
NX	Les nœuds lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués	M0	Pas de métastases distantes (M0 non pathologique; utiliser le M clinique pour effectuer la stadification)
N0a (biopsie)	Pas de métastases des nœuds lymphatiques régionaux; réalisation d'une biopsie		
N0b (pas de biopsie)	Pas de métastases des nœuds lymphatiques régionaux; pas de réalisation de biopsie		
N1	Métastases des nœuds lymphatiques régionaux	M1	Métastases distantes

a pT_{is} : mélanome in situ (y compris la mélanose acquise primitive) avec atypie de l'épaisseur épithéliale normale supérieure à 75 %, avec caractéristiques cytologiques de cellules épithélioïdes, dont un cytoplasme abondant, des noyaux vésiculaires ou des nucléoles proéminents, ou la présence de réseaux intra-épithéliaux de cellules atypiques.

b Les quadrants correspondent à des quadrants horaires, commençant à partir du limbe (par exemple 6, 9, 12 et 3 heures) et allant de la cornée centrale jusqu'aux bords palpébraux et au-delà. Cela divise en deux la caroncule.

Source : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson; 2015.

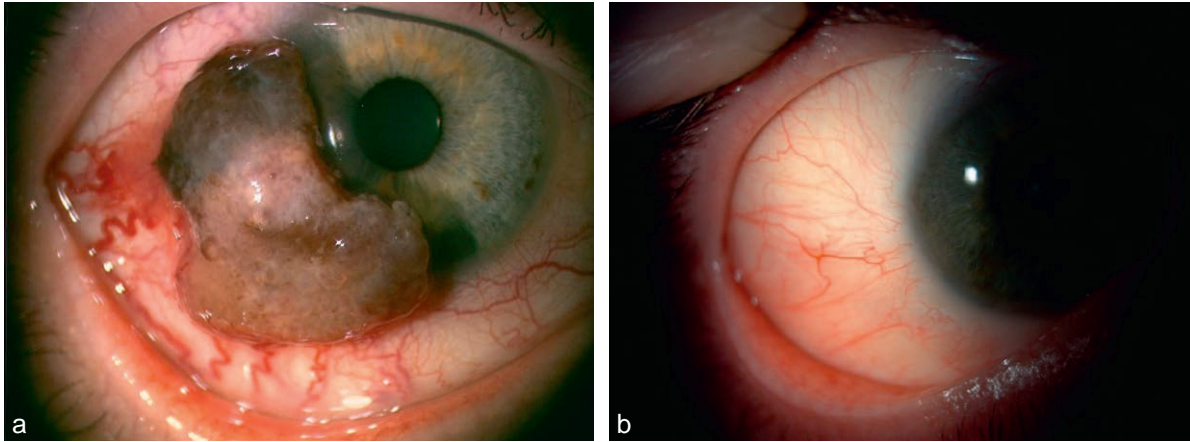
Mélanome de novo

Fig. 6-35 Homme de 51 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale apparue il y a 1 an avec croissance progressive. a. Aspect en LAF typique de mélanome avec une lésion pigmentée en relief, à cheval sur le limbe, empiétant largement sur la cornée, avec nombreux vaisseaux nourriciers dilatés. b. Aspect 4 ans après traitement par exérèse chirurgicale et irradiation par faisceaux de protons.

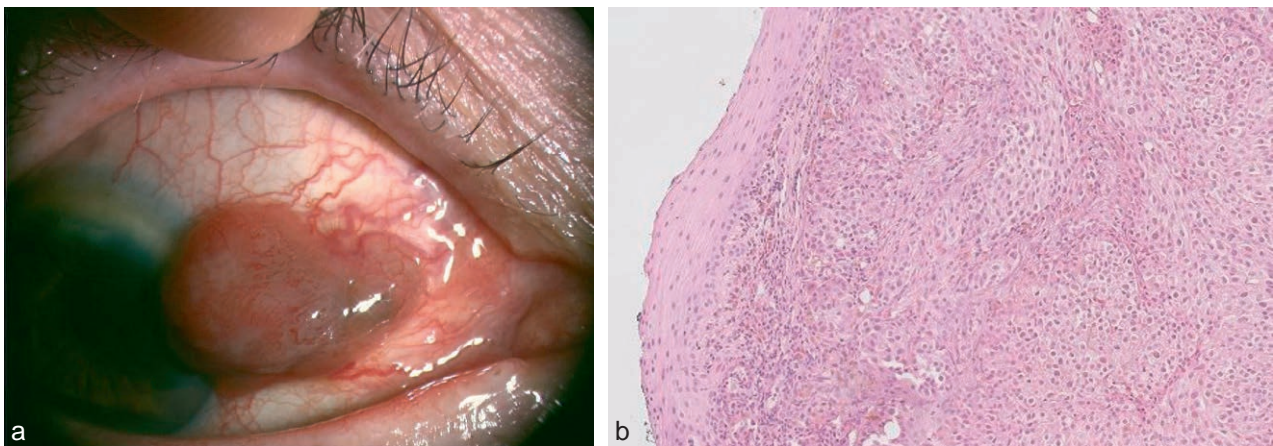


Fig. 6-36 Lésion apparue récemment avec augmentation progressive chez une femme de 67 ans. a. En LAF, aspect de mélanome avec une tuméfaction conjonctivale nasale modérément pigmentée, en relief avec des vaisseaux nourriciers dilatés. b. Coupe histologique HES $\times 15$ montrant une prolifération mélanocytaire infiltrant massivement le chorio, avec de très nombreuses mitoses, correspondant à un mélanome in situ et infiltrant. Une irradiation complémentaire par faisceaux de protons a été réalisée.

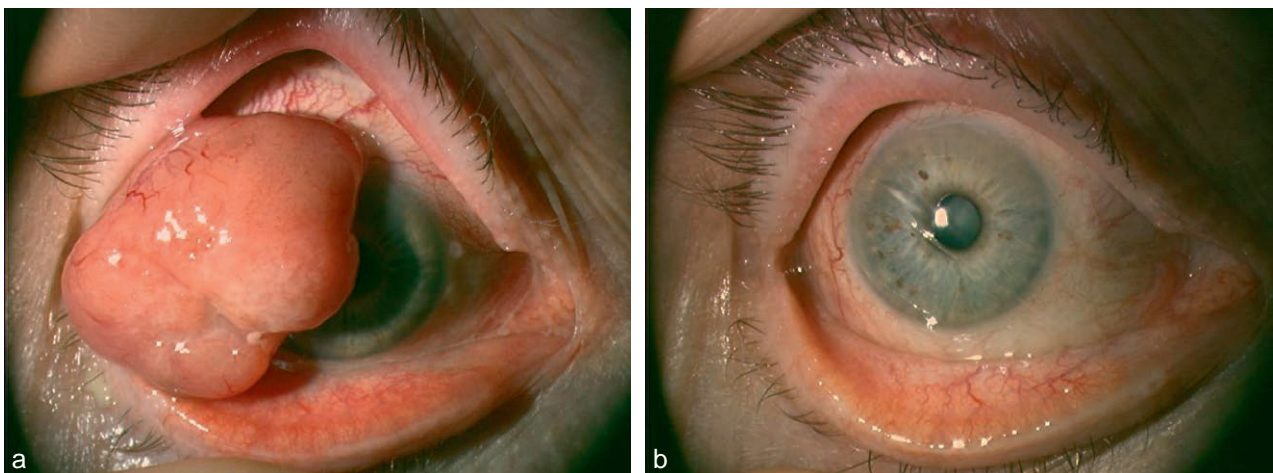


Fig. 6-37 Volumineux mélanome de novo achrome chez une patiente de 73 ans (contexte de maladie d'Alzheimer). a. Aspect avant traitement. Exérèse chirurgicale avec fermeture directe par glissement de la conjonctive adjacente. Analyse anatomopathologique concluant à un mélanome infiltrant, nodulaire de 20 mm de grand axe pour 6 mm d'épaisseur maximale. Une irradiation complémentaire par faisceaux de protons (60 Gy en 8 fractions) est réalisée. b. Aspect quelques mois après traitement. Patiente perdue de vue sans récurrence 4 ans plus tard.

minimale de la tumeur, utilisation d'alcool absolu pour décoller l'épithélium cornéen, cautérisation des vaisseaux nourriciers, exérèse de la tumeur en un seul bloc avec marges latérales de quelques millimètres, changements d'instruments pour la reconstruction [10, 11].

Depuis une vingtaine d'années, la réalisation de plus en plus systématique d'une radiothérapie adjuvante après chirurgie a permis de réduire les marges d'exérèse au minimum, et d'éviter les kératectomies ou sclérectomies lamellaires qui ne prémunissent pas du risque de récurrence locale et peuvent favoriser les récurrences profondes [9].

En cas de mélanome intéressant uniquement la conjonctive palpébrale, sans atteinte des culs-de-sac, l'exérèse chirurgicale consistera idéalement en une résection palpébrale transfixiante de pleine épaisseur. En cas de mélanome très évolué ou de lésions multifocales ou multirécidivantes, une exentération orbitaire peut être nécessaire pour stopper localement le mélanome, mais l'intérêt de cette chirurgie large dans la diminution du risque de dissémination métastatique reste discuté [12, 13].

Après l'exérèse chirurgicale localisée du mélanome, l'intérêt d'un traitement adjuvant pour diminuer le risque de récurrence locale est reconnu par la plupart des équipes [9, 14–16].

La cryothérapie, régulièrement utilisée il y a 40 ans en traitement adjuvant après exérèse chirurgicale d'un mélanome conjonctival, réduit significativement le risque de récurrence locale, comparée à l'exérèse chirurgicale seule [17]. La cryothérapie n'est cependant efficace que sur les proliférations mélanocytaires atypiques résiduelles intra-épithéliales présentes au niveau des berges; elle ne permet pas de stopper les lésions plus profondes. Il en est de même pour la mitomycine collyre, qui traitera les lésions intra-épithéliales associées au mélanome invasif, mais pas la maladie microscopique résiduelle située sous l'épithélium [18].

Actuellement, pour diminuer le risque de récurrence locale du mélanome, la plupart des auteurs privilégient la radiothérapie complémentaire. Missotten et al. ont ainsi montré la supériorité de la curiethérapie sur la chirurgie seule et sur la chirurgie avec cryothérapie, pour diminuer le risque de récurrence locale du mélanome [19]. Les isotopes utilisés pour la curiethérapie varient selon les auteurs (strontium 90, ruthénium ou iode 125), avec des résultats comparables et des effets secondaires acceptables [9, 19, 20]. Certaines techniques de curiethérapie peuvent même être utilisées lorsque la tumeur présente une localisation palpébrale [21], ou envahit la cornée ou la sclère [22]. La protonthérapie, technique de radiothérapie de haute précision, permet quant à elle d'adapter parfaitement le champ d'irradiation au volume initial du mélanome, avec des taux de récurrences locales comparables à la curiethérapie [16], tout en maintenant une acuité visuelle stable dans 57 % des cas.

Pour bon nombre d'équipes spécialisées européennes, l'indication d'une radiothérapie complémentaire est systématiquement retenue en cas de mélanome invasif, que l'exérèse soit complète ou incomplète sur l'analyse anatomopathologique, l'analyse des berges étant considérée comme peu fiable, même lorsqu'elle est très rigoureuse [9, 20].

Facteurs de risque de récurrence locale

Les principaux facteurs de risque identifiés dans la littérature pour le risque de récurrence locale sont : 1) l'absence de traitement complémentaire après chirurgie; 2) la localisation tumorale

(l'atteinte des culs-de-sac, de la caroncule, ou de la conjonctive palpébrale étant défavorable [9, 23, 24] comparée aux localisations bulbaires et limbiques); 3) l'absence de prise en charge initiale en centre spécialisé qui a aussi été associée à un risque plus élevé de récurrence locale [14, 16]. Les facteurs pronostiques du risque de dissémination métastatique et de mortalité sont une épaisseur tumorale supérieure à 2 mm et une localisation tumorale défavorable (atteinte des culs-de-sac, caronculaire, ou palpébrale) [23–25]. La valeur pronostique de l'origine clinique ou histologique du mélanome (*de novo*, ou provenant d'une PAM) reste discutée [4, 23]. Enfin, plusieurs études ont montré une forte corrélation entre la survenue de récurrences locales et l'évolution métastatique [23, 24, 26]. La classification clinique pronostique la plus récente est la 8^e édition de la classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Elle a une bonne valeur prédictive en ce qui concerne le risque de dissémination métastatique et de mortalité [27].

Le taux de récurrence locale à 5 ans varie selon les études et le type de traitement réalisé, allant de 24 % (lorsque la prise en charge initiale est réalisée en centre spécialisé avec une irradiation complémentaire par faisceaux de protons [16]) à 45 % (en cas de traitement par chirurgie et cryothérapie sans irradiation complémentaire [4]). Plus le recul des études publiées augmente, plus le taux de récurrences locales s'élève, allant jusqu'à 65 % à 15 ans [4, 19, 24]. Le taux de mortalité varie entre 7 % et 32 % à 5 ans, et entre 13 % et 38 % à 10 ans [23–25, 28].

Évolution métastatique

La dissémination métastatique peut se faire par voie lymphatique au niveau des ganglions parotidiens, pré- et rétro-auriculaires ou sous-mandibulaires, et par voie sanguine ou lymphatique au niveau viscéral (foie, poumon, cerveau); 45 % des patients métastasent en premier lieu au niveau du ganglion lymphatique; 50 %, à l'opposé, métastasent au niveau viscéral avant de développer des métastases ganglionnaires [25]. Les bilans comprendront donc la palpation systématique des aires ganglionnaires, associée en fonction du contexte à des examens d'imagerie : échographie cervicale et hépatique, scanner ou IRM cérébral(e), cervical(e), thoracique, abdominal(e), TEP-scanner corps entier [29, 30].

Lors de la prise en charge initiale, si le bilan d'extension est négatif, il n'y a pas à ce jour d'indication à réaliser un curage ganglionnaire, une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires ipsilatérales, ou un traitement systémique. L'intérêt de la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle qui pour but d'identifier les patients présentant une micrométastase ganglionnaire infraclinique reste aussi controversé [18, 31]. Cette technique non dénuée de complications n'a pas pour l'instant montré qu'elle permettait d'augmenter la survie sans métastase.

Les études génomiques récentes ont permis d'identifier la présence de mutations du suppresseur de tumeur *NF1* (17 % à 37 % des cas), des oncogènes *BRAF* (12 % à 60 %) et *NRAS* (17 % à 37 %). Ces mutations sont mutuellement exclusives. Le profil génomique du mélanome conjonctival est donc très proche de celui des mélanomes cutanés, confortant la similitude entre ces deux pathologies [32, 33], et ouvrant la voie à de nouvelles thérapies ayant déjà fait la preuve de leur efficacité dans le mélanome cutané.

Au stade de maladie localement avancée, c'est-à-dire avec atteinte métastatique ganglionnaire régionale ipsilatérale

(pré-/rétro-auriculaire, cervicale), il faut envisager un traitement systémique après curage (ou radiothérapie si le patient est inéligible à un curage) dont l'objectif est curatif (réduction du risque de rechute). En l'absence d'essai clinique spécifique aux mélanomes conjonctivaux, les indications des traitements systémiques suivront les recommandations thérapeutiques des mélanomes cutanés. On choisira le plus souvent un traitement d'immunothérapie par anti-PD1 (pembrolizumab ou nivolumab) pour une durée d'un an qui présente une meilleure balance bénéfice-risque que l'ipilimumab (anti-CTLA4) ou un anti-BRAF.

Au stade métastatique (présence de métastases viscérales), l'objectif du traitement devient palliatif, visant à retarder la progression et améliorer la survie globale. La stratégie thérapeutique est complexe, dépendant des mutations tumorales (*BRAF*, *KIT*), de la présentation clinique (petites lésions asymptomatiques versus volumineuses lésions symptomatiques), de l'état général du patient, de ses symptômes et de ses désirs.

On associera souvent traitements locaux et systémiques. Les traitements locaux consistent en des traitements chirurgicaux ou de radiothérapie à visée symptomatique (décompression médullaire, radiothérapie antalgique, etc.). Le traitement systémique repose sur deux classes médicamenteuses. Les thérapies ciblées, tout d'abord, concernent exclusivement les patients porteurs de tumeurs mutées *BRAF* ou *KIT*. Dans le premier cas, on peut proposer une combinaison d'inhibiteurs de *BRAF/MEK*;

dans le second, un inhibiteur de *KIT*. Ces thérapies ciblées sont habituellement associées à des réponses tumorales rapides, permettant de soulager les symptômes en quelques jours/semaines, mais de façon transitoire, avec des résistances après quelques mois de traitement.

La seconde classe thérapeutique est celle des immunothérapies. Les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) sont des traitements mieux tolérés que les thérapies ciblées, envisageables chez des patients du grand âge avec des modes d'administration confortables pour les patients (perfusion d'une heure par intraveineuse périphérique toutes les 4 ou 6 semaines). Les réponses sont retardées, mais peuvent être prolongées avec des patients en réponse pendant des années. Une combinaison de deux immunothérapies anti-PD1/anti-CTLA4 (nivolumab/ipilimumab) apporte un bénéfice clinique en taux de réponse et de contrôle de la maladie comparativement à la monothérapie par anti-PD1, mais au prix d'un profil de toxicité clairement plus lourd [34]. Elle peut être discutée au cas par cas chez des patients jeunes, en bon état général.

Au total, on choisit dans la plupart des cas un traitement par immunothérapie (simple ou combinée) en première ligne en réservant la thérapie ciblée à la résistance dans les cas mutés, sauf en cas de patient porteur d'un mélanome *BRAF*-muté avec forte masse tumorale pour lequel les thérapies ciblées sont envisagées dès la première ligne (fig. 6-38 à 6-57).

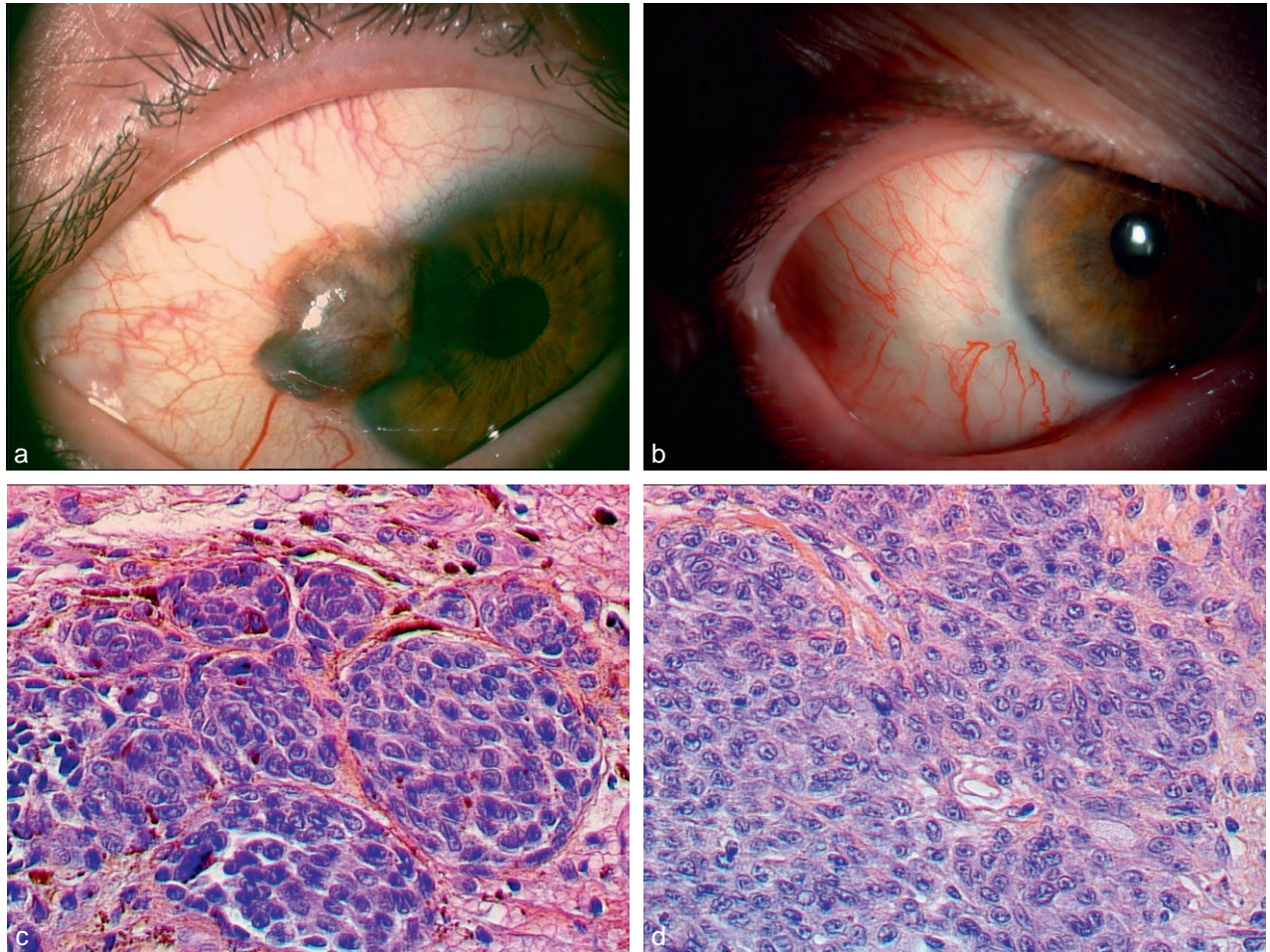
Mélanome sur nævus

Fig. 6-38 Patient de 43 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale temporale de l'œil droit connue depuis l'âge de 15 ans. Cette lésion s'est modifiée récemment avec augmentation du relief, extension vers la cornée et aspect en LAF de mélanome (a). Aspect de la cicatrice en LAF 5 ans plus tard, avec des télangiectasies conjonctivales post-radiques dans le secteur irradié (b), et une acuité conservée à 10/10°. Le patient a été traité par exérèse chirurgicale et irradiation complémentaire par faisceaux de protons. Coupe histologique HES $\times 40$, où on retrouve par endroit un aspect de nævus avec des mélanocytes disposés en petits massifs réguliers dans le chorion (c), et dans d'autres secteurs un aspect de mélanome infiltrant avec mélanocytes atypiques en plages au niveau du chorion (d).

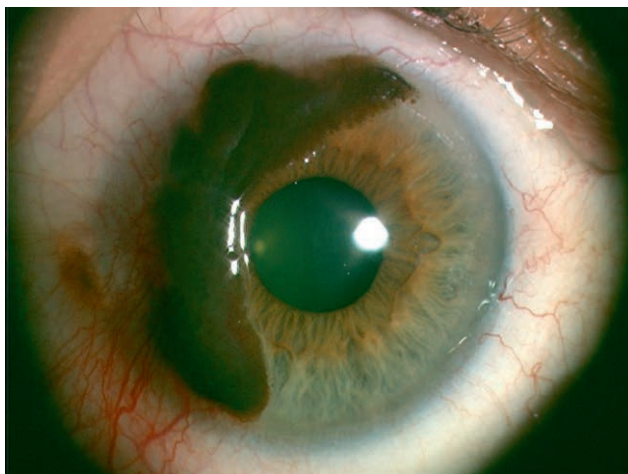


Fig. 6-39 Homme de 76 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale droite limbique, à 9 heures, connue depuis l'enfance (probable nævus). Modification nette de la lésion depuis quelques mois avec apparition d'une gêne oculaire et d'une baisse de l'acuité visuelle. Aspect en LAF du mélanome à extension essentiellement cornéenne, développé sur nævus.

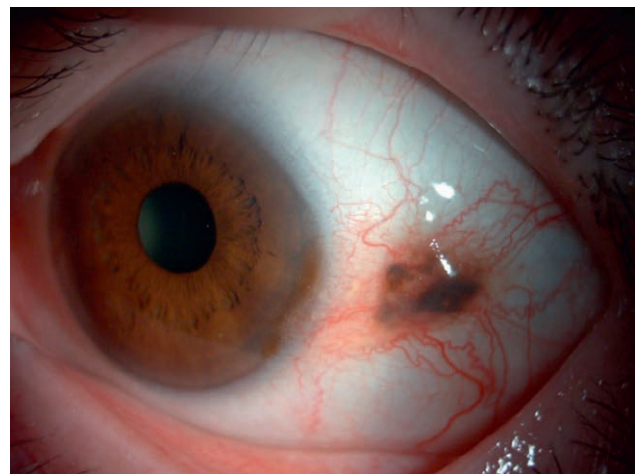


Fig. 6-40 Femme de 56 ans présentant une lésion pigmentée conjonctivale connue depuis l'adolescence, et stable pendant 40 ans (probable nævus). Constatation récente d'une modification avec augmentation du relief et aspect inflammatoire. Aspect en LAF avant exérèse chirurgicale confirmant le diagnostic de mélanome invasif sur nævus.

Mélanome sur prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale (mélanose de Reese)

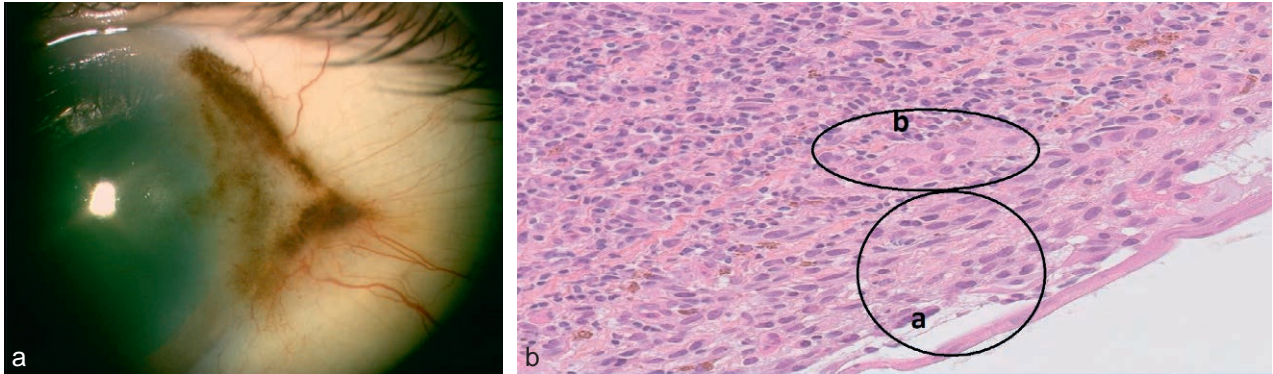


Fig. 6-41 Petite lésion pigmentée limbique découverte fortuitement chez une femme de 76 ans (a). L'absence de lésion signalée auparavant, l'âge de la patiente et l'existence d'une extension pigmentée cornéenne plane font évoquer le diagnostic de mélanome développé sur mélanose de Reese. Le traitement a comporté une exérèse chirurgicale, une protonthérapie puis un traitement par collyre à la mitomycine. b. Coupe histologique HES $\times 20$ montrant une prolifération tumorale constituée de cellules mélanocytaires atypiques intéressant l'épithélium conjonctival de surface (a), avec quelques amas de mélanocytes atypiques au niveau du chorion superficiel (b). Il s'agit donc d'un mélanome invasif développé sur une mélanose primitive acquise avec atypies.

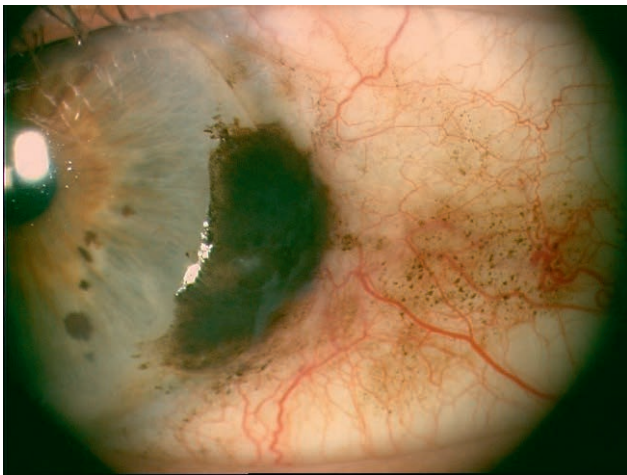


Fig. 6-42 Lésion pigmentée apparue il y a 6 mois avec extension progressive chez un homme de 89 ans. Aspect en LAF avec une zone de pigmentation plus dense, discrètement en relief correspondant au mélanome invasif, entourée d'une pigmentation conjonctivale plane « poivre et sel » correspondant à la mélanose de Reese (ou prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale). Le traitement a consisté en une exérèse chirurgicale de l'ensemble de la lésion pigmentée complétée d'une irradiation par faisceaux de protons.



Fig. 6-43 Aspect en LAF d'un mélanome conjonctival développé sur une mélanose primitive acquise de Reese chez une femme de 80 ans. Noter l'existence d'une discrète pigmentation cornéenne linéaire sur 9 heures évocatrice de mélanose de Reese. Traitement par exérèse chirurgicale, protonthérapie et collyre à la mitomycine.

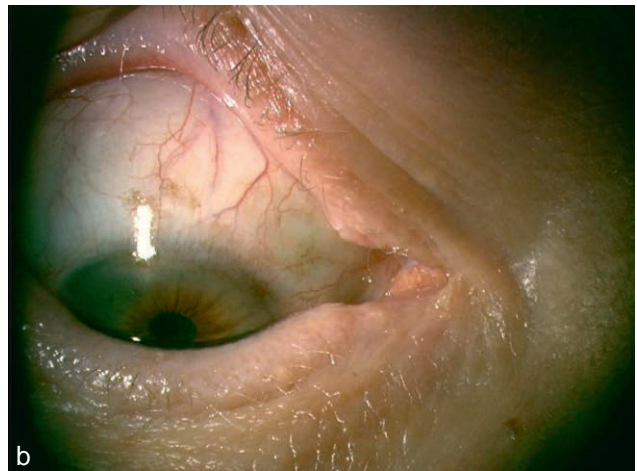
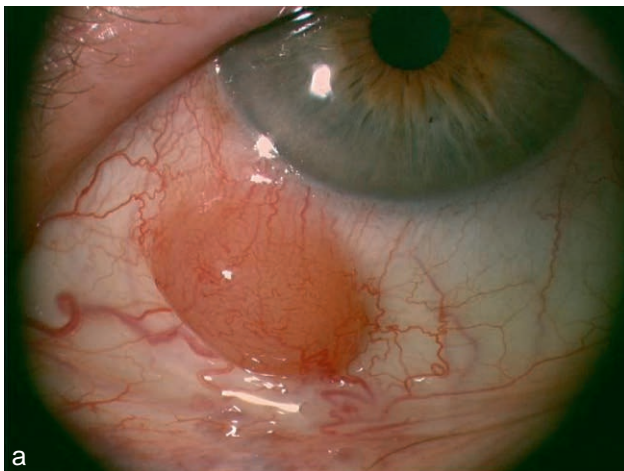


Fig. 6-44 Mélanome achrome chez une patiente de 78 ans. La lésion en relief est située au voisinage du limbe temporal inférieur avec quelques vaisseaux nourriciers (a). On peut observer à distance, au limbe nasal supérieur, la présence d'une pigmentation plane évocatrice de mélanose de Reese (b).

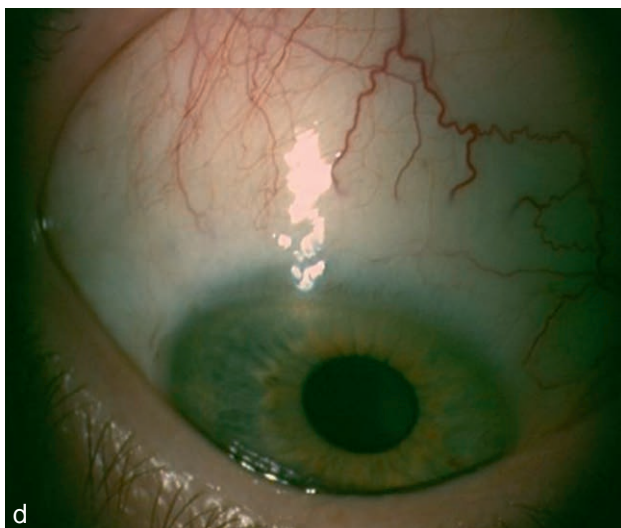
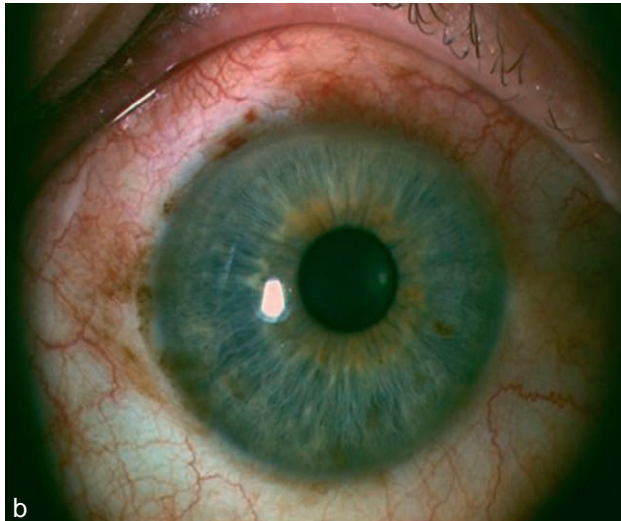
Mélanome sur prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale (mélanose de Reese)

Fig. 6-45 Femme de 49 ans présentant une mélanose de Reese évoluant depuis 3 ans avec apparition récente d'une petite zone suspecte de mélanome invasif au limbe entre 10 heures et 11 heures. Aspect en LAF avant traitement (a). Aspect après exérèse de la zone suspecte de mélanome invasif (confirmation histologique du diagnostic de mélanome invasif) et irradiation complémentaire par faisceaux de protons (b, c); noter la mélanose de Reese résiduelle laissée en place (pigmentation plane au niveau du limbe et du cul-de-sac inférieur) et traitée secondairement par collyre à la mitomycine 2 mois après la fin de la protonthérapie. Aspect 18 mois après le traitement par mitomycine avec disparition presque complète de la mélanose de Reese (d, e). La patiente n'a présenté aucune récurrence locale (recul actuel de 14 ans, acuité visuelle 10/10°).

Mélanome sur prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale (mélanose de Reese)

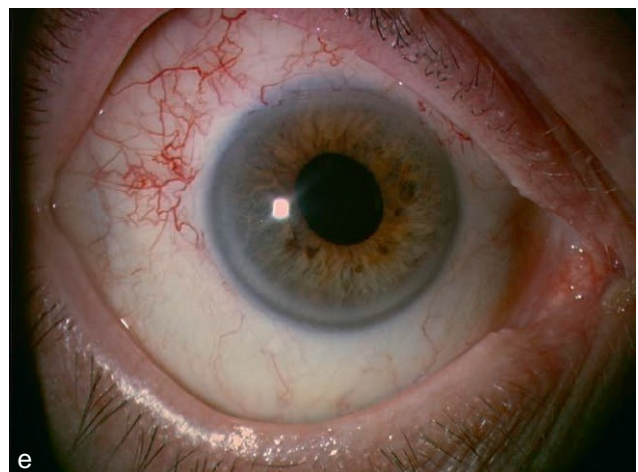
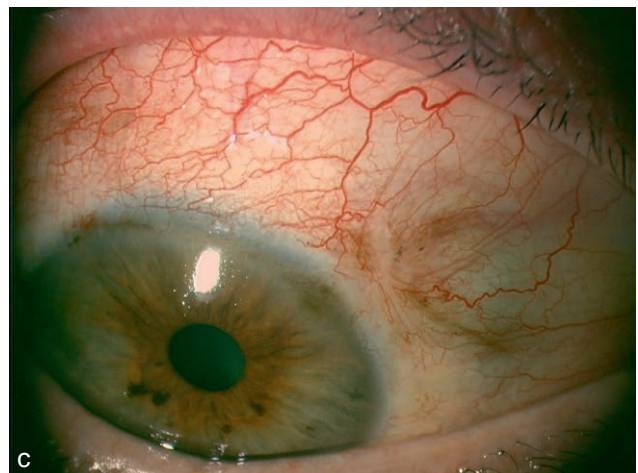
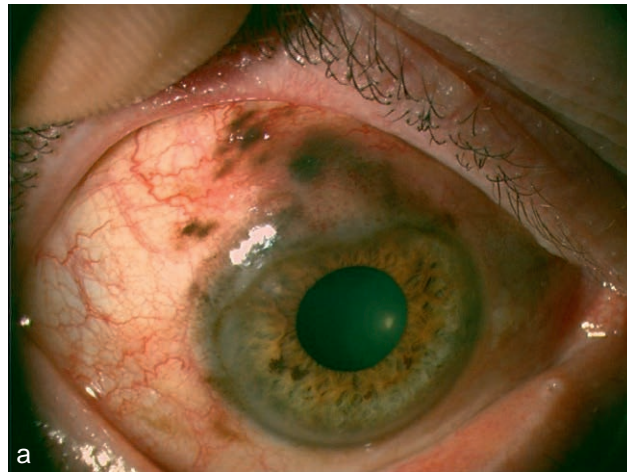


Fig. 6-46 Lésion pigmentée conjonctivale apparue il y a 10 mois chez un homme de 52 ans. Aspect en LAF d'un mélanome limbique supérieur (a) avec une lésion partiellement pigmentée, discrètement en relief, envahissant la périphérie cornéenne supérieure, entourée de lésions pigmentées planes évocatrices de mélanose de Reese. Aspect après exérèse chirurgicale de la zone de mélanome invasif et irradiation complémentaire par faisceaux de protons (b, c). Il persiste encore une pigmentation plane correspondant à la mélanose de Reese au limbe nasal et au niveau de la conjonctive bulbaire supérieure qui sera ensuite traitée par collyre à la mitomycine. Aspect 10 ans après la fin du traitement (d, e.). L'acuité visuelle est à 10/10°. Le patient n'a pas présenté de récurrence. Noter les télangiectasies conjonctivales post-radiques dans la zone du champ d'irradiation, l'absence de pigmentation conjonctivale évocatrice de mélanose de Reese résiduelle.

Mélanome sur prolifération mélanocytaire atypique intra-épithéliale (mélanose de Reese)

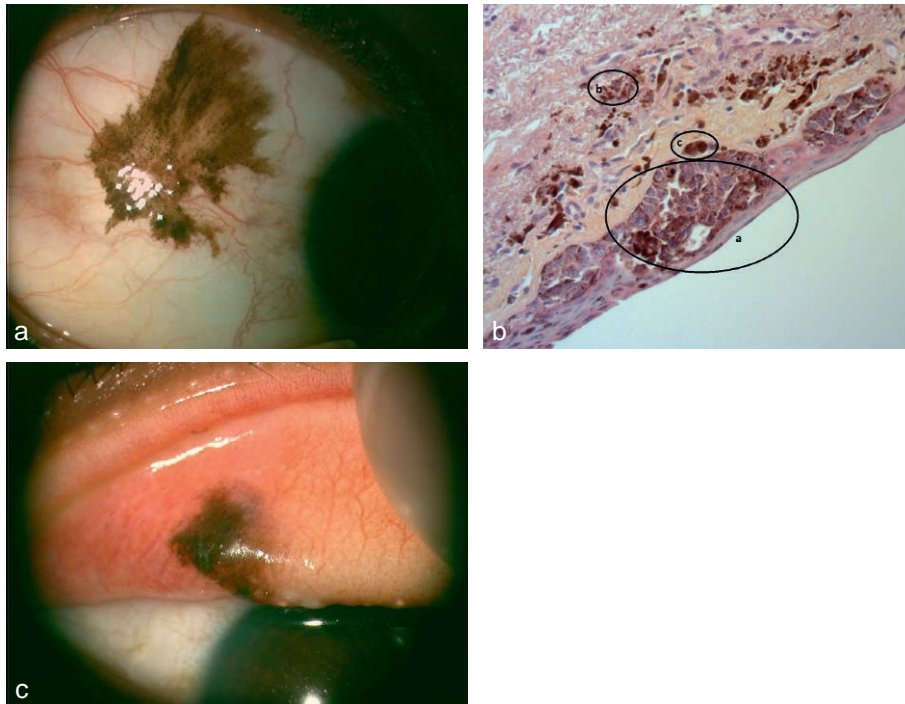


Fig. 6-47 a. Lésion pigmentée conjonctivale sans relief notable, apparue il y a quelques mois avec croissance tumorale rapide chez une patiente de 40 ans, mélanoderme d'origine martiniquaise. b. Coupe histologique HES $\times 30$ de la lésion montrant un mélanome intra-épithélial infiltrant focalement le chorion. La jonction entre le revêtement épithélial et le chorion est le siège d'une prolifération mélanocytaire atypique sous forme lentigineuse (a) et thécale, avec un infiltrat inflammatoire modéré constitué essentiellement de mélanophages au niveau du chorion (b). Mais en un secteur, on retrouve aussi quelques cellules mélanocytaires atypiques réalisant une infiltration débutante du chorion (c). L'exérèse chirurgicale a été complétée par une irradiation (disque d'iode 125). c. Un an plus tard, une récurrence locale au niveau de la conjonctive palpébrale supérieure a été traitée par résection palpébrale transfixiante du tiers externe de la paupière. L'analyse histologique a conclu à une néoplasie mélanocytaire intra-épithéliale atypique de haut grade (équivalent d'un mélanome in situ). Une phaco-exérèse pour cataracte radique a été réalisée 5 ans plus tard. La patiente a actuellement 6 ans de recul sans récurrence et une acuité visuelle à 10/10°.

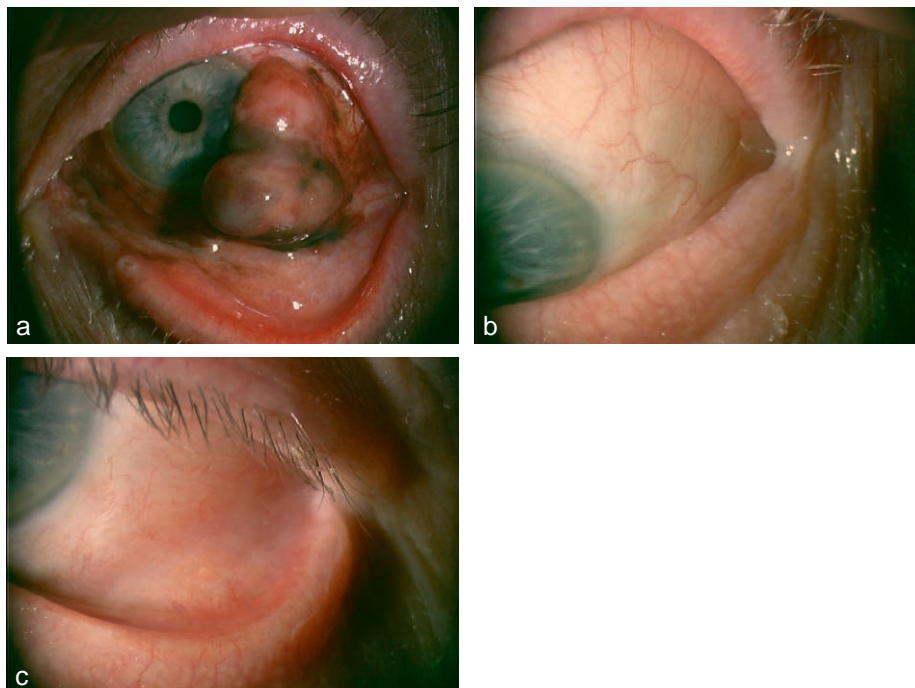


Fig. 6-48 Lésion pigmentée conjonctivale apparue il y a 18 mois avec croissance rapide chez une femme de 72 ans avec acuité visuelle réduite à 3/10° en raison d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). a. Aspect de volumineux mélanome conjonctival polylobé développé sur mélanose de Reese, étendu à l'ensemble de la conjonctive bulbaire temporale jusqu'au cul-de-sac inférieur, mais restant à distance du cul-de-sac supérieur et du cantus externe. b, c. Aspect 6 mois après traitement par exérèse chirurgicale, reconstruction par greffe de membrane amniotique, protonthérapie et collyre à la mitomycine. La patiente est décédée d'une autre pathologie, sans récurrence du mélanome, 9 ans après le traitement.

Mélanome des culs-de-sac et de la conjonctive palpébrale



Fig. 6-49 a-c. Mélanome du cul-de-sac conjonctival inférieur étendu au repli semi-lunaire et à une partie de la caroncule. La lésion est très pigmentée, en relief et polylobée (a). Aspect 4 semaines après exérèse chirurgicale et reconstruction par greffe de membrane amniotique, avec anneau à symblépharons en place (b). L'analyse histologique a conclu à un mélanome conjonctival in situ et infiltrant de 3,65 mm d'épaisseur maximale et avec un index mitotique très élevé. Une irradiation complémentaire conventionnelle a été réalisée au niveau de la paupière inférieure et du canthus interne. Aspect 1 an après la fin de l'irradiation (c). La patiente a présenté une évolution métastatique 22 mois plus tard dont elle est décédée.



Fig. 6-50 Volumineux mélanome de la conjonctive palpébrale supérieure développé sur une mélanose de Reese chez une femme de 74 ans. Le traitement a consisté en une résection palpébrale transfixante de la totalité de la paupière supérieure.

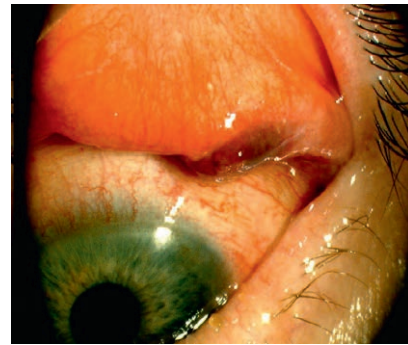


Fig. 6-51 Mélanome invasif du cul-de-sac conjonctival supérieur chez un homme de 52 ans présentant une très discrète pigmentation limbique plane évocatrice de mélanose de Reese.

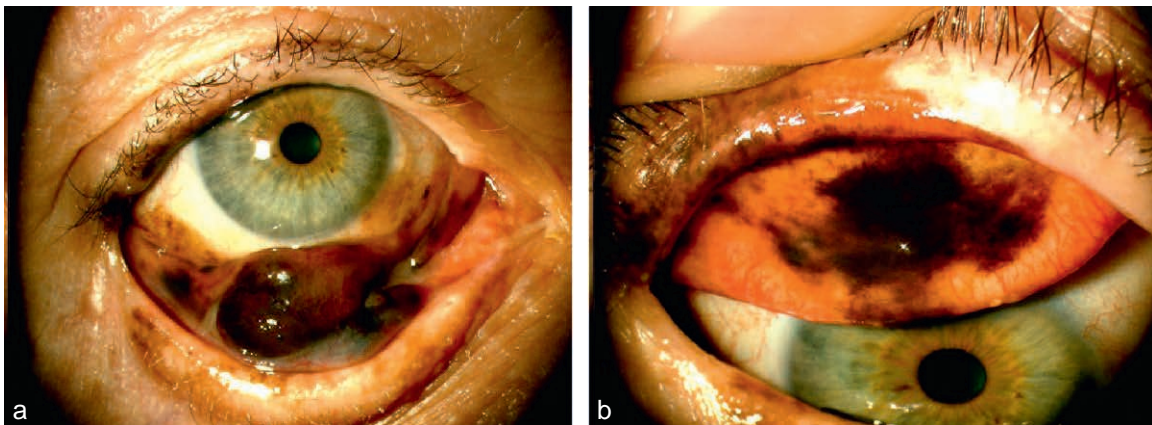


Fig. 6-52 Femme de 77 ans présentant un volumineux mélanome conjonctival nodulaire au niveau du cul-de-sac inférieur (a), avec une deuxième localisation de mélanome invasif au niveau de la conjonctive palpébrale supérieure (b), sur une mélanose de Reese visible au niveau de la conjonctive bulbaire inférieure, du cul-de-sac inférieur et des bord libres palpébraux.

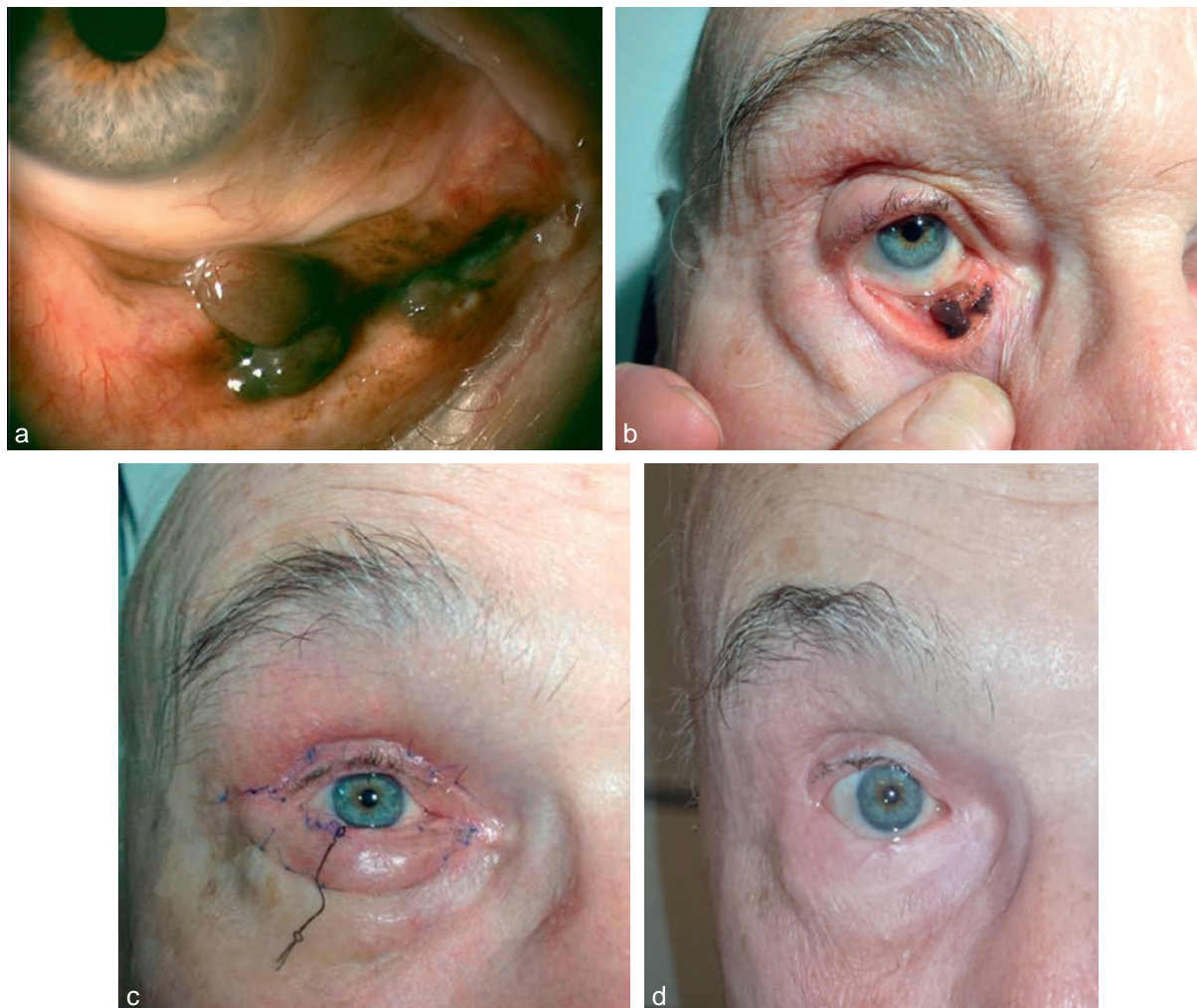
Mélanome des culs-de-sac et de la conjonctive palpébrale

Fig. 6-53 Lésion pigmentée connue depuis 18 mois chez un patient de 84 ans en mauvais état général. Aspect de mélanome nodulaire sur mélanose de Reese intéressant la conjonctive palpébrale inférieure (a, b). Exérèse par résection palpébrale transfixiante de la moitié interne de la paupière avec aspect à 1 mois postopératoire (c). Irradiation complémentaire conventionnelle (tomothérapie 54 Gy). Collyre à la mitomycine non réalisé en raison de l'âge et du mauvais état général. Aspect 3 mois après la fin de la radiothérapie externe (d). Patient décédé d'une autre cause 5 ans plus tard sans récurrence du mélanome.

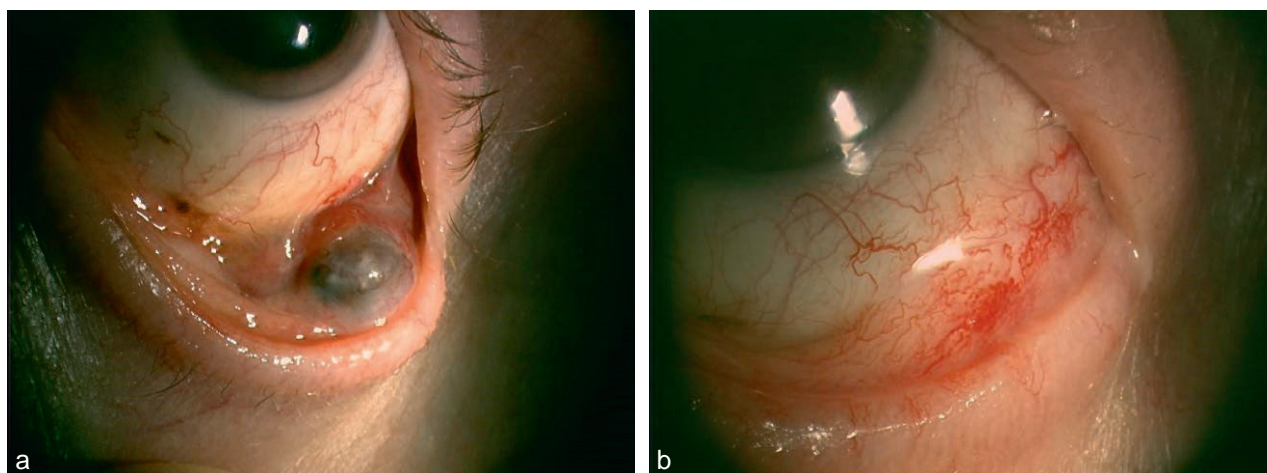


Fig. 6-54 a, b. Volumineux mélanome situé au niveau du cul-de-sac inférieur chez une femme de 68 ans. Exérèse chirurgicale par résection de la lamelle postérieure de la paupière inférieure et du cul-de-sac conjonctival inférieur, avec reconstruction par greffe de membrane amniotique. Analyse histologique concluant à un mélanome infiltrant nodulaire de 2 mm d'épaisseur maximale avec index mitotique modéré, associé à des lésions de mélanome in situ. Une irradiation complémentaire conventionnelle est réalisée sur la paupière inférieure et l'orbite antérieure, puis un traitement par collyre à la mitomycine. Aspect 18 mois plus tard (b). Évolution métastatique viscérale 20 mois après le traitement avec décès de la patiente.

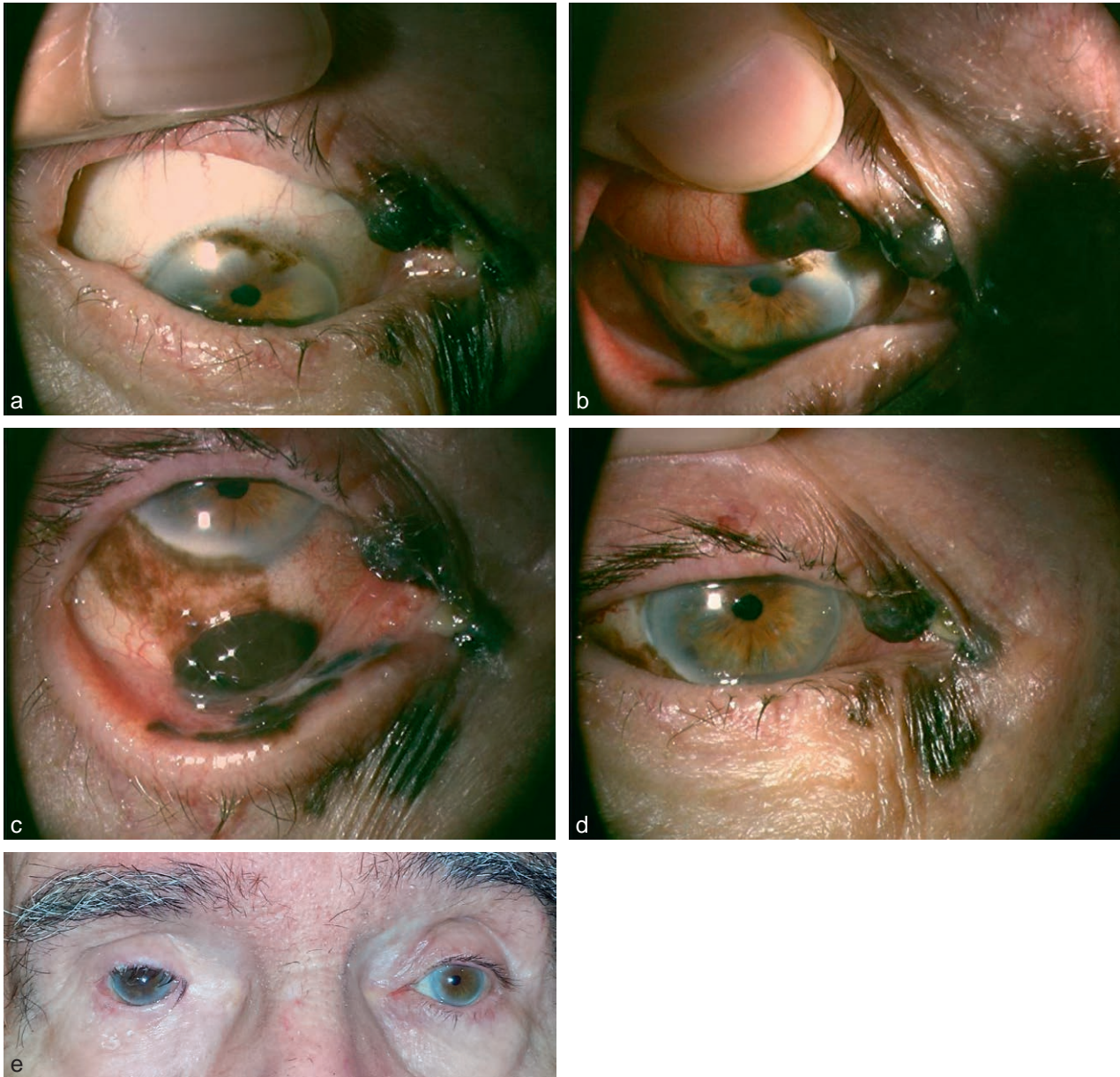
Volumineux mélanomes avec atteintes multifocales

Fig. 6-55 Patient de 83 ans, monoptalme de l'œil droit, présentant au niveau de cet œil droit un volumineux mélanome multifocal développé sur mélanose de Reese.

L'atteinte est très étendue avec de multiples lésions plus ou moins en relief correspondant à des localisations de mélanome invasif : au niveau de la moitié interne de la conjonctive palpébrale supérieure (a, b), de la conjonctive bulbaire inférieure, du cul-de-sac inférieur et de la conjonctive palpébrale inférieure (c). On note aussi un mélanome de Dubreuilh cutané intéressant la partie interne de la paupière inférieure et le canthus interne (d). Le traitement a consisté en une exérèse maximale des zones de mélanome invasif (résection palpébrale transfixiante de la moitié interne de la paupière supérieure et du canthus interne avec fermeture par suture directe. Exérèse en bloc de la lamelle postérieure de la paupière inférieure avec le cul-de-sac inférieur et la conjonctive bulbaire inférieure et reconstruction par greffe de membrane amniotique. La chirurgie a été complétée par une irradiation externe (50 Gy en tomothérapie sur l'ensemble de la paupière inférieure, la conjonctive bulbaire inférieure droite et le canthus interne), puis 2 cycles de collyre à la mitomycine 0,04 %. Aspect actuel (e). Le patient a un recul post-thérapeutique de plus de 5 ans. Il n'a pas présenté de récurrence et l'acuité visuelle est à 2/10^e.

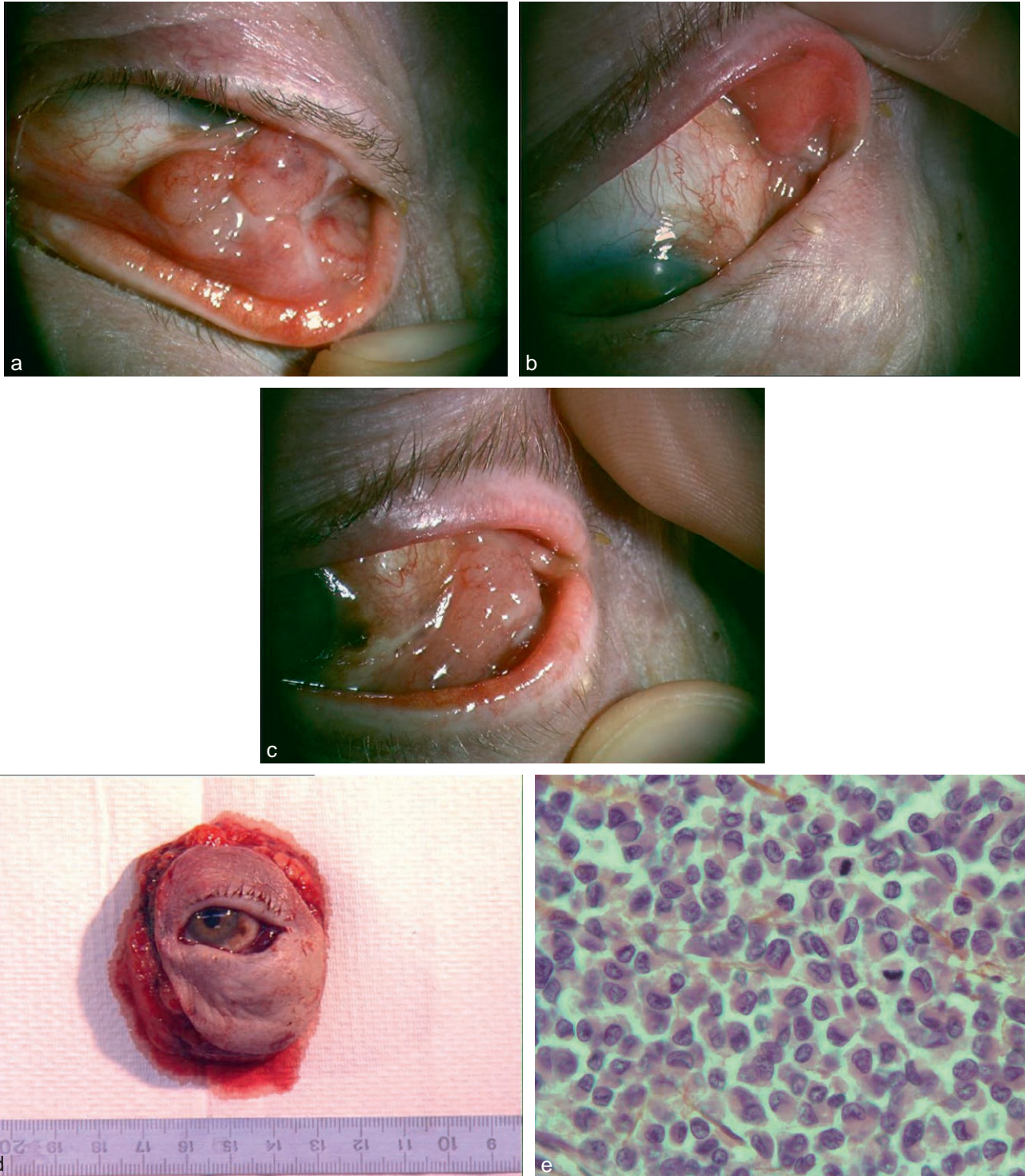
Volumineux mélanomes avec atteintes multifocales

Fig. 6-56 *Patiente de 74 ans présentant un volumineux mélanome développé sur mélanose de Reese.*

Les lésions pour la plupart achromes et en relief s'étendent sur la conjonctive bulbaire inférieure et temporale (a), les culs-de-sac inférieur, externe et temporal supérieur ainsi que la conjonctive palpébrale attenante (b, c). Étant donné l'existence d'une atteinte au voisinage de la glande lacrymale, et les séquelles attendues d'une irradiation dans ce secteur, il n'a pas été possible de proposer un traitement conservant le globe oculaire. Le bilan d'extension initial par scanner corps entier était négatif et une exentération orbitaire a été réalisée (photographie de la pièce d'exentération orbitaire, d). e. Coupe histologique du mélanome montrant des mélanocytes atypiques avec noyau irrégulier et rapport nucléocytoplasmique augmenté, infiltrant massivement le choroïde. L'épaisseur maximale du mélanome a 6 mm, l'index mitotique est élevé. La patiente est décédée d'une évolution métastatique polyviscérale 8 mois plus tard.

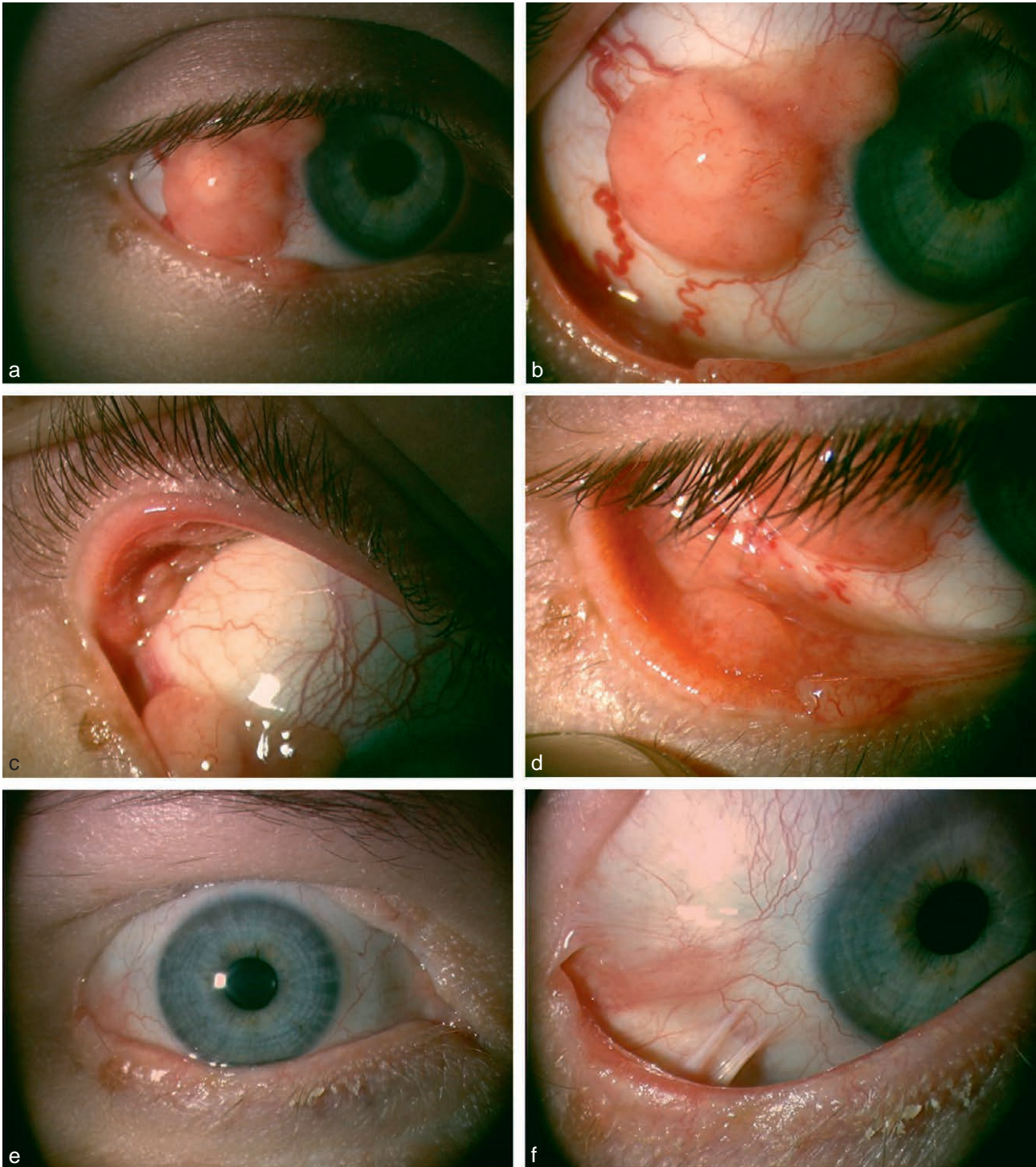
Volumineux mélanomes avec atteintes multifocales

Fig. 6-57 *Mélanome achrome étendu avec atteinte plurifocale apparu rapidement chez une jeune femme de 23 ans enceinte de 8 mois.*

Les lésions de mélanome intéressent la conjonctive bulbaire temporale (a, b), et les conjonctives palpébrales supérieure et inférieure (c, d). Dans un premier temps, réalisation d'une exérèse chirurgicale de l'ensemble des nodules (exérèse conjonctivale simple, non transfixiante au niveau palpébral, reconstruction par greffe de membrane amniotique au niveau bulbaire). La patiente a refusé tout traitement complémentaire (chirurgical ou radiothérapeutique) après son accouchement. Elle a présenté une récurrence de mélanome invasif au niveau de la conjonctive palpébrale supérieure 6 mois plus tard, traitée par résection palpébrale transfixiante de l'ensemble de la paupière supérieure. Elle n'a ensuite plus présenté de récurrence et va bien avec un recul post-thérapeutique actuel de 9 ans. e, f. Aspect 7 ans après le traitement de la rechute avec acuité visuelle à 9/10°.

BIBLIOGRAPHIE

6.1. Introduction

[1] Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis : a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36(8):786–95.

6.2. Nævus conjonctival

- [1] Desjardins DS. Anatomie pathologique en ophtalmologie. In: *Tumeurs intra-oculaires*. Paris: Masson ; 2011-2012. p. 61.
- [2] Vizvari E, Skribek A, Polgar N, et al. Conjunctival melanocytic naevus : Diagnostic value of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy. *PLoS One* 2018;13(2):eo192908.
- [3] Gerner N, Nørregaard JC, Jensen OA, Prause JU. Conjunctival naevi in Denmark 1960-1980. A 21-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(4):334–7.
- [4] Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi : clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004;122(2):167–75.
- [5] Levecq L, De Potter P, Jamart J. Conjunctival nevi clinical features and therapeutic outcomes. *Ophthalmology* 2010;117(1):35–40.
- [6] Shields CL, Regillo AC, Mellen PL, et al. Giant conjunctival nevus : clinical features and natural course in 32 cases. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(7):857–63.
- [7] Shields CL, Shields JA. Conjunctival tumors in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(5):351–60.
- [8] Francis JH, Grossniklaus HE, Habib LA, et al. BRAF, NRAS, and GNAQ mutations in conjunctival melanocytic nevi. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(1):117–21.

6.4. Mélanose primitive acquise ou prolifération mélanocytaire intra-épithéliale sans atypies et avec atypies

- [1] Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)* 2013;27(2):142–52.
- [2] Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva : risks for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology* 2008;115(3):511–519.e2.
- [3] Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva : experience with 311 eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:61–71. discussion 71-2.
- [4] Sugiura M, Colby KA, Mihm Jr MC, Zembowicz A. Low-risk and high-risk histologic features in conjunctival primary acquired melanosis with atypia : Clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):185–92.
- [5] Desjardins DS. Anatomie pathologique en ophtalmologie. In: *Tumeurs intra-oculaires*. Paris: Masson ; 2011-2012. p. 61.
- [6] Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis : a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):786–95.
- [7] Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia : 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(11):1108–14.
- [8] Pe'er J, Frucht-Pery J. The treatment of primary acquired melanosis (PAM) with atypia by topical Mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):229–34.
- [9] Ditta LC, Shildkrot Y, Wilson MW. Outcomes in 15 patients with conjunctival melanoma treated with adjuvant topical mitomycin C : complications and recurrences. *Ophthalmology* 2011;118(9):1754–9.
- [10] Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):819–22.
- [11] Lichtinger A, Pe'er J, Frucht-Pery J, Solomon A. Limbal stem cell deficiency after topical mitomycin C therapy for primary acquired melanosis with atypia. *Ophthalmology* 2010;117(3):431–7.

[12] Benage MJ, Morrow NC, Janson BJ, Greiner MA. Evaluation of interferon alpha 2b as adjunctive therapy for conjunctival melanoma. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;15, 100467.

[13] Herold TR, Hintschich C. Interferon alpha for the treatment of melanocytic conjunctival lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(1):111–5.

6.5. Mélanome conjonctival

- [1] Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma : is it increasing in the United States ? *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):800–6.
- [2] Tuomaala S, Kivela T. Conjunctival melanoma : is it increasing in the United States ? *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):1189–90. author reply 1190.
- [3] Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control* 2004;11(5):310–6.
- [4] Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, et al. Conjunctival melanoma : outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118(2):389–95.
- [5] Oh DJ, Kanu LN. Conjunctival melanoma in an African American man. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;18, 100641.
- [6] Balzer BWR, Cherepanoff S, Joshua AM, et al. Conjunctival melanoma in childhood and adolescence : a systematic review. *Ocul Oncol Pathol* 2019;5(6):387–95.
- [7] Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, et al. High-resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and conjunctival pathology. *Ocul Surf* 2015;13(3):226–35.
- [8] Cinotti E, Singer A, Labeille B, et al. Handheld in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eyelid margin and conjunctival tumors. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(8):845–51.
- [9] Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye (Lond)* 2009;23(4):801–9.
- [10] Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye* 2013;27(2):142–52.
- [11] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):808–15.
- [12] Lemaître S, Lévy-Gabriel C, Dendale R, et al. Secondary orbital exenteration for conjunctival melanoma : A study of 25 cases. *J Fr Ophthalmol* 2021;44(3):415–9.
- [13] Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78(7):520–8.
- [14] Brouwer NJ, Marinkovic M, van Duinen SG, et al. Treatment of conjunctival melanoma in a Dutch referral centre. *Br J Ophthalmol* 2018;102(9):1277–82.
- [15] Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Conjunctival melanoma : a review of conceptual and treatment advances. *Clin Ophthalmol* 2013;7:521–31.
- [16] Thariat J, Salleron J, Maschi C, et al. Oncologic and visual outcomes after postoperative proton therapy of localized conjunctival melanomas. *Radiat Oncol* 2019;14(1):239.
- [17] De Potter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma : a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol* 1993;77(10):624–30.
- [18] Kao A, Afshar A, Bloomer M, Damato B. Management of primary acquired melanosis, nevus, and conjunctival melanoma. *Cancer Control* 2016;23(2):117–25.
- [19] Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJW, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands : a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(1):75–82.
- [20] Karim R, Conway RM. Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(4):293–8.
- [21] Stannard CE, Sealy GR, Hering ER, et al. Malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. *Ophthalmology* 2000;107(5):951–8.

- [22] Walsh-Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37(6):577–83.
- [23] Anastassiou G. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas : a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):163–7.
- [24] Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Conjunctival melanoma : risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(11):1497–507.
- [25] Tuomaala S, Kivela T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma : implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004;111(4):816–21.
- [26] Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis : a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36(8):786–95.
- [27] Jain P, Finger PT, Damato B, et al. Multicenter, international assessment of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual for Conjunctival Melanoma. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(8):905–11.
- [28] Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, et al. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(11):3399–408.
- [29] Kurli M, Chin K, Finger PT. Whole-body 18 FDG PET/CT imaging for lymph node and metastatic staging of conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92(4):479–82.
- [30] Esmaeli B. Regional lymph node assessment for conjunctival melanoma : sentinel lymph node biopsy and positron emission tomography. *Br J Ophthalmol* 2008;92(4):443–5.
- [31] Savar A, Ross MI, Prieto VG, et al. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma : experience in 30 patients. *Ophthalmology* 2009;116(11):2217–23.
- [32] Demirci H, Demirci FY, Ciftci S, et al. Integrative exome and transcriptome analysis of conjunctival melanoma and its potential application for personalized therapy. *JAMA Ophthalmol* 2019;137(12):1444–8.
- [33] Kenawy N, Kalirai H, Sacco JJ, et al. Conjunctival melanoma copy number alterations and correlation with mutation status, tumor features, and clinical outcome. *Pigment Cell Melanoma Res* 2019;32(4):564–75.
- [34] Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma : ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947–70.

This page intentionally left blank

Tumeurs glandulaires de la surface oculaire

C. LEVY-GABRIEL

Introduction

Les tumeurs développées à partir des structures glandulaires présentes au niveau de la conjonctive et de la caroncule sont essentiellement représentées par l'oncocytome (développé à partir de l'épithélium des glandes lacrymales accessoires et apocrines), l'hyperplasie sébacée, l'adénome sébacé et le carcinome sébacé (développés à partir des glandes sébacées).

Pour certains auteurs, tout diagnostic de néoplasie sébacée (adénome ou carcinome) devrait faire rechercher un syndrome de Muir-Torre, affection autosomique dominante rare associant chez un même patient, ou dans sa famille, la survenue d'adénome ou d'adénocarcinome des glandes sébacées, de kératocanthome et de tumeurs viscérales malignes (colorectales et endométriales essentiellement). Le syndrome de Muir-Torre est secondaire à une mutation au niveau des gènes *MMR* (gènes réparateurs de l'ADN), *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* et *MSH6*, mutations qui peuvent être mises en évidence sur les prélèvements tumoraux par immunohistochimie [1].

Oncocytome

L'oncocytome (aussi appelé cystadénome éosinophile) est une tumeur bénigne rare qui ne représente que 3 à 4 % des tumeurs de la caroncule [2] (fig. 7-1 à 7-3). Elle apparaît chez un patient âgé, plus fréquemment une femme, sous la forme d'une tuméfaction caronculaire (les localisations conjonctivales sont exceptionnelles), à croissance lente et asymptomatique. L'aspect nodulaire, vascularisé, de couleur brun à rouge, parfois kystique, peut être difficile à différencier d'une tumeur épidermoïde, mélanocytaire, lymphocytaire ou amyloïde.

Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale. En histologie, l'oncocytome est caractérisé par une prolifération de cellules épithéliales dont le cytoplasme est volumineux, éosinophile et d'aspect granulaire (avec de nombreuses mitochondries visualisables uniquement en microscopie électronique) [3, 4].

Hyperplasie sébacée et adénome sébacé

Ce sont des tumeurs bénignes rares [5]. Leur présentation clinique est similaire, avec un aspect de tuméfaction jaune souple, parfois multinodulaire (fig. 7-4 à 7-8). En histologie, l'hyperplasie sébacée est caractérisée par une glande sébacée unique mais hyperplasique avec de nombreux lobules glandulaires matures s'abouchant dans un canal central unique. L'adénome sébacé, lui, est composé de multiples lobules sébacés irréguliers et incomplètement différenciés. L'adénome sébacé doit être traité par exérèse chirurgicale complète.

Carcinome sébacé

Le carcinome sébacé est une tumeur maligne agressive à haut potentiel métastatique (fig. 7-9 à 7-12). Le terrain de prédilection est le patient âgé, plus souvent une femme.

■ CLINIQUE

Dans la plupart des cas, le carcinome sébacé se développe au niveau des glandes sébacées du tarse, moins fréquemment au niveau des glandes caronculaires. La tumeur peut se présenter sous la forme d'une masse nodulaire (palpébrale, parfois confondue avec un chalazion, ou plus rarement caronculaire), ou sous la forme d'un épaissement diffus en nappe de la conjonctive tarsale ou de la conjonctive bulbaire, sans véritable masse tumorale, appelé infiltration pagétoïde. Les deux formes de présentation peuvent coexister chez un même patient.

L'aspect clinique initial est souvent trompeur et source de retard diagnostique important [6], en particulier pour la forme conjonctivale avec infiltration pagétoïde en nappe qui se présente comme une lésion diffuse d'aspect inflammatoire et est souvent confondue avec une blépharoconjonctivite chronique [7]. On conseille donc, devant toute blépharoconjonctivite unilatérale résistant au traitement médical, de réaliser des biopsies pour analyse histologique.

■ HISTOLOGIE

En histologie, les carcinomes sébacés bien différenciés sont aisément identifiables par l'aspect spumeux et microvésiculaire du cytoplasme des cellules tumorales. Le diagnostic peut cependant être plus difficile en cas de tumeur peu différenciée, le carcinome sébacé pouvant alors être confondu avec un carcinome épidermoïde. La coexistence d'un infiltrat pagétoïde (ou dissémination de cellules tumorales individuelles ou en groupe au niveau de l'épithélium conjonctival) est assez caractéristique sans être pathognomonique du carcinome sébacé. Cette infiltration pagétoïde peut dans certains cas être particulièrement marquée et entraîner un remplacement complet de l'épithélium conjonctival par des cellules tumorales avec un aspect de carcinome sébacé in situ. La positivité très fréquente des récepteurs aux androgènes dans les carcinomes sébacés peut être un argument supplémentaire en faveur du diagnostic.

■ PRISE EN CHARGE

La prise en charge thérapeutique initiale est chirurgicale avec exérèse tumorale complète et large du carcinome sébacé infiltrant. Un contrôle extemporané des berges ou une technique de Mohs est conseillé. La recherche concomitante d'une infiltration pagétoïde conjonctivale associée, avec réalisation de biopsies multiples au niveau de la conjonctive située à proximité du carcinome sébacé mais aussi à distance, doit être systématiquement réalisée pour certains auteurs, et ce même en l'absence de lésions cliniquement évocatrices. En effet, la réalisation de 10 à 16 biopsies systématiques et standardisées retrouve une infiltration pagétoïde conjonctivale associée au carcinome sébacé palpébral dans 21 à 72 % des cas [8, 9], infiltration qui, pour McConnell et al., n'avait pas été correctement évaluée cliniquement dans 43 % des cas [8].

La réalisation de traitements adjuvants (radiothérapie, cryothérapie, chimiothérapies topiques) est discutée en fonction des résultats de l'analyse de pièce d'exérèse du carcinome sébacé infiltrant (taille de la lésion et des marges saines), ainsi que de l'existence et l'étendue des lésions pagétoïdes conjonctivales identifiées par biopsies. Les infiltrations pagétoïdes conjonctivales résiduelles, source de rechute locale, peuvent bénéficier d'un traitement par cryothérapie ou par collyre mitomycine, voire l'association de ces deux traitements pour Shields et al. [7, 10]. En cas de récurrence, d'atteinte diffuse ou d'envahissement orbitaire, une exentération orbitaire peut être nécessaire.

■ ÉVOLUTION MÉTASTATIQUE

Kaliki et al. ont publié une cohorte de 91 patients [11] et estimé le taux de dissémination métastatique à 10 ans au niveau ganglionnaire (18 %), au niveau viscéral (10 %), et le taux de décès à 10 ans (2 %).

Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans la littérature sont un retard diagnostique de plus de 6 mois, un stade initial évolué (selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), un envahissement périvasculaire ou orbitaire, et la présence d'un envahissement conjonctival pagétoïde [12, 13].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Eiger-Moscovich M, Eagle Jr RC, Shields CL, et al. Muir-Torre syndrome associated periocular sebaceous neoplasms : screening patterns in the literature and in clinical practice. *Ocul Oncol Pathol* 2020;6(4):226–37.
- [2] Kaeser PF, Uffer S, Zografos L, Hamédani M. Tumors of the caruncle : a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):448–55.
- [3] Say EA, Shields CL, Bianciotto C, et al. Oncocytic lesions (oncocytoma) of the ocular adnexa : report of 15 cases and review of literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28(1):14–21.
- [4] Mitra S, Lath K, Samanta R, Saikia UN. Caruncular oncocytoma : report of two cases with review of literature. *Indian Dermatol Online J* 2018;9(5):324–7.
- [5] Sakuma T, Ueno C, Kawano K. Sebaceous adenoma of caruncula lacrimalis : report of two cases. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009;226(5):432–3.
- [6] Niinimäki P, Siuko M, Tynnen O, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelid : 21-year experience in a Nordic country. *Acta Ophthalmol* 2021;99(2):181–6.
- [7] Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids : personal experience with 60 cases. *Ophthalmology* 2004;111(12):2151–7.
- [8] McConnell LK, Syed NA, Zimmerman MB, et al. An analysis of conjunctival map biopsies in sebaceous carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33(1):17–21.
- [9] Watanabe A, Sun MT, Pirbhai A, et al. Sebaceous carcinoma in Japanese patients : clinical presentation, staging and outcomes. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1459–63.
- [10] Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle Jr RC. Topical mitomycin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology* 2002;109(11):2129–33.
- [11] Kaliki S, Ayyar A, Dave TV, et al. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid : clinicopathological features and outcome in Asian Indians. *Eye* 2015;29(7):958–63.
- [12] Kaliki S, Gupta A, Hasnat Ali M, et al. Prognosis of eyelid sebaceous gland carcinoma based on the tumor (T) category of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification. *Int Ophthalmol* 2016;36(5):681–90.
- [13] Takahashi Y, Takahashi E, Nakakura S, et al. Risk factors for local recurrence or metastasis of eyelid sebaceous gland carcinoma after wide excision with paraffin section control. *Am J Ophthalmol* 2016;171:67–74.

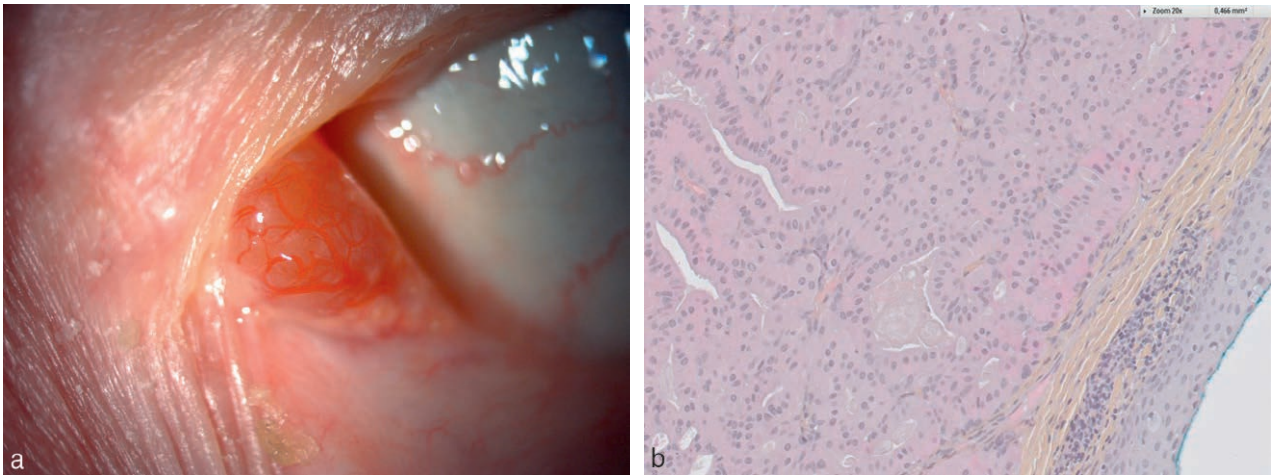


Fig. 7-1 *Oncocytome caronculaire.*

a. Tuméfaction caronculaire rougeâtre et vascularisée apparue il y a 18 mois et peu évolutive chez une femme de 86 ans. **b.** Aspect histologique (coupe HES $\times 20$) de la lésion montrant un oncocytome avec une prolifération sous-épithéliale bien limitée de cellules à noyau régulier (sans atypies) et à cytoplasme éosinophile et granulaire.

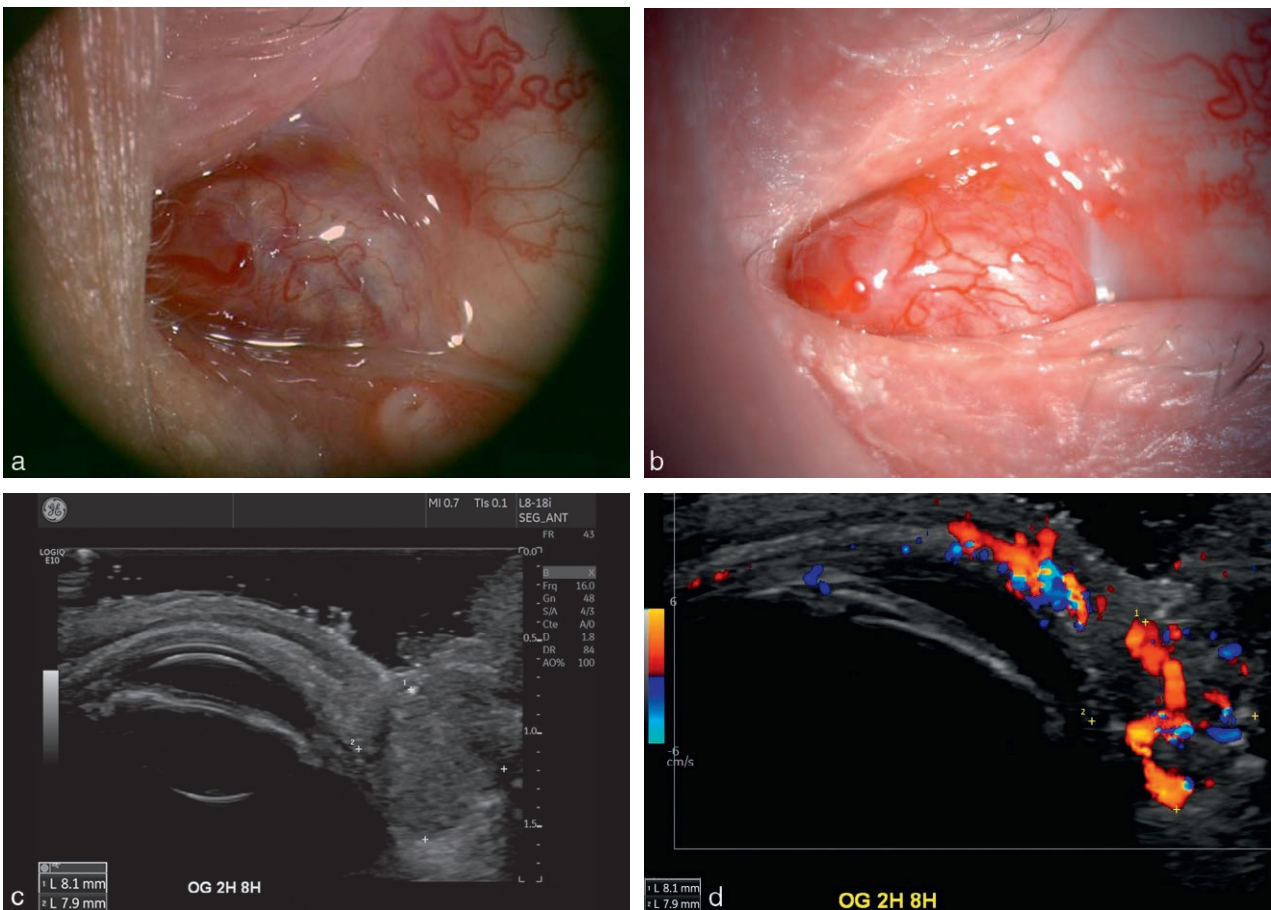


Fig. 7-2 *Oncocytome.*

a. Tuméfaction caronculaire apparue il y a 3 mois chez une femme de 76 ans. La lésion est souple à la palpation. **b.** Constatation d'une petite augmentation de la lésion 18 mois plus tard. **c, d.** En échographie, lésion ovale, assez échogène, homogène (**c**), vascularisée en échographie-Doppler couleur (**d**).

Source : fig. c et d, Dr O. Bergès.

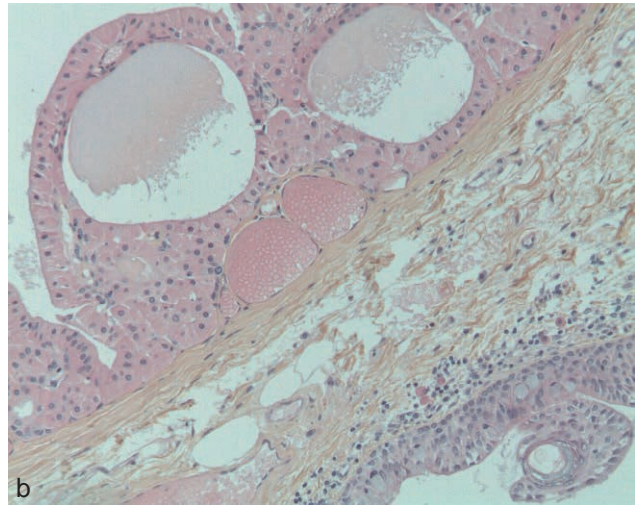
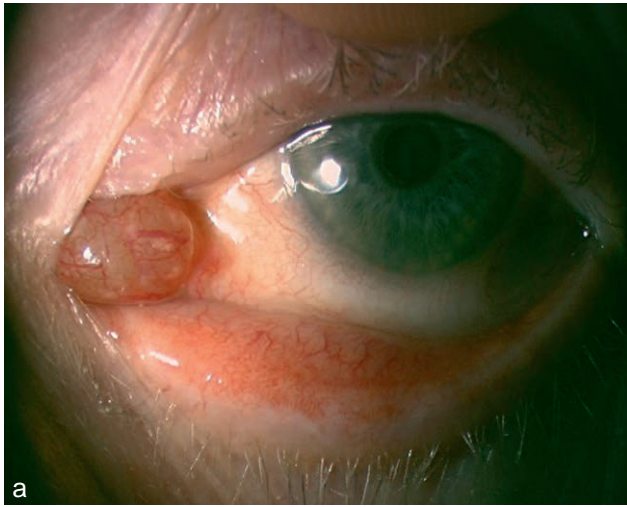


Fig. 7-3 Oncocytome.
 a. Tuméfaction caronculaire rougeâtre, kystique en surface apparue il y a quelques mois chez un homme de 86 ans. **b.** Aspect en histologie HES $\times 20$ avec en surface un épithélium malpighien, et en profondeur dans le chorion une formation tumorale en grande partie kystisée, constituée de cellules oncocytaires à large cytoplasme éosinophile et granulaire. Les noyaux sont réguliers. Il n'y a pas d'atypies. Il n'y a pas de figures de mitoses.

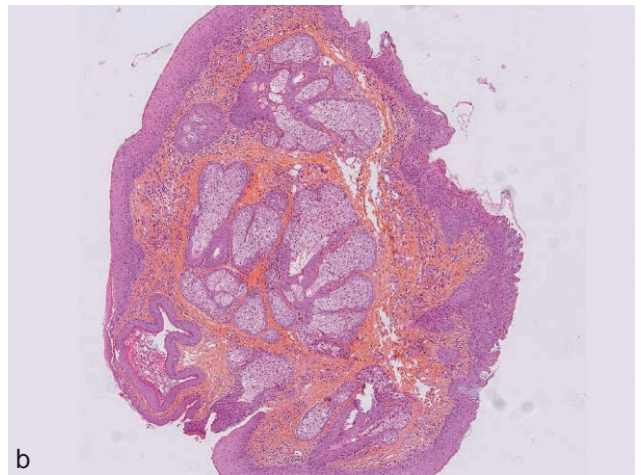


Fig. 7-4 Hyperplasie sébacée.
 a. Petite lésion jaunâtre asymptomatique découverte il y a 6 mois chez une femme de 36 ans et non évolutive. **b.** Aspect en coupe histologique HES $\times 2,88$ avec une lésion polypoïde constituée de glandes sébacées hyperplasiques morphologiquement normales occupent plus de la moitié de la surface du prélèvement examiné.

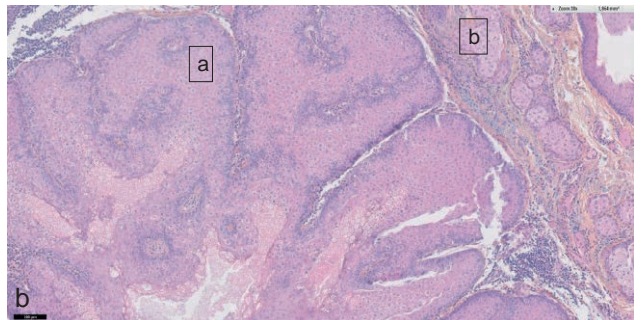
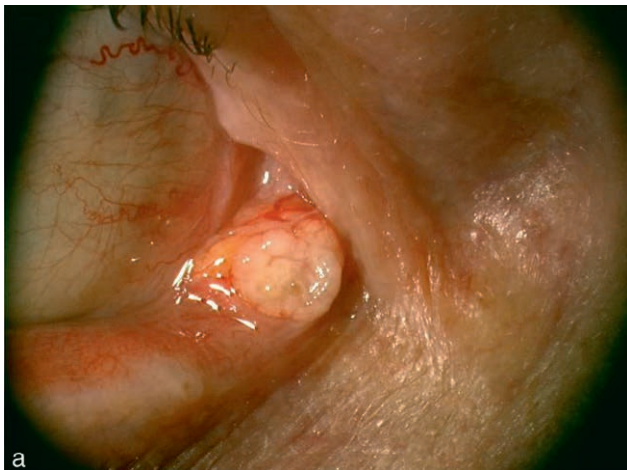


Fig. 7-5 Adénome sébacé.
 a. Tuméfaction caronculaire blanchâtre évoluant depuis 2 mois chez un homme de 67 ans. **b.** Aspect en coupe histologique HES $\times 10$ avec une lésion bien limitée faite de volumineux lobules sébacés irréguliers (a), incomplètement différenciés, de taille très nettement supérieure à une glande sébacée normale visualisable plus en surface (b). Absence d'atypies cytonucléaires. Absence de mitoses.

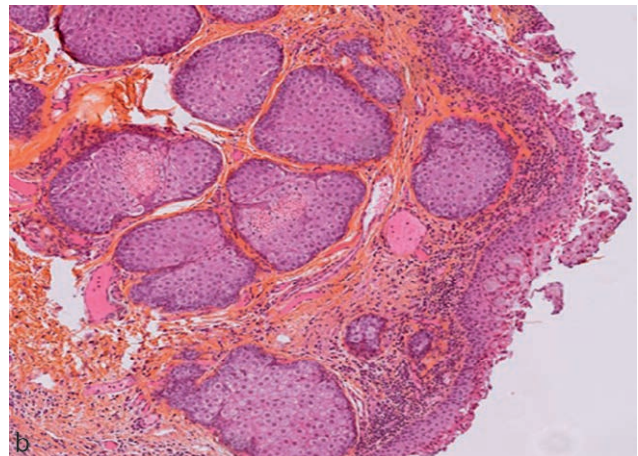
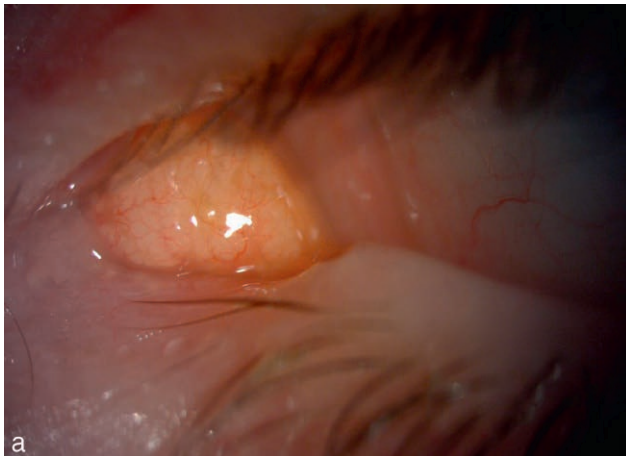


Fig. 7-6 Adénome sébacé.

a. Tuméfaction caronculaire apparue il y a 2 mois chez une jeune femme de 24 ans, stable depuis. b. Aspect en coupe histologique HES $\times 5,5$ avec une prolifération d'architecture lobulée dans le chorion, constituée de nodules de sébocytes matures, sans atypie, bordées d'une ou de quelques assises de cellules basales régulières. Il n'y a pas d'atypie cytonucléaire ni de mitose. L'étude immunohistochimique n'a pas retrouvé de perte d'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 pouvant faire évoquer un syndrome de Muir-Torre.

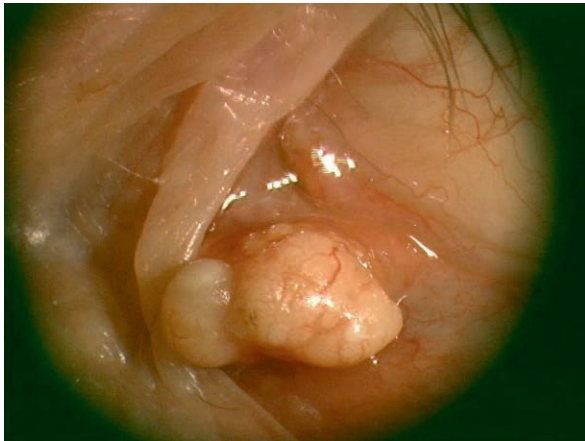


Fig. 7-7 Adénome sébacé caronculaire d'aspect bilobé.

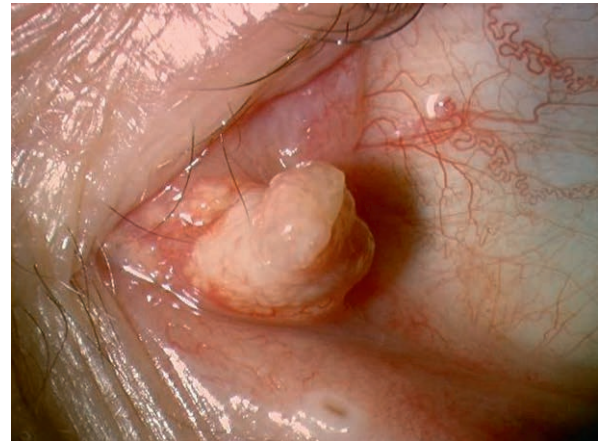


Fig. 7-8 Adénome sébacé caronculaire chez une femme de 61 ans avec une lésion bourgeonnante à contenu graisseux, aspect lobulé en surface, consistance souple à la palpation.

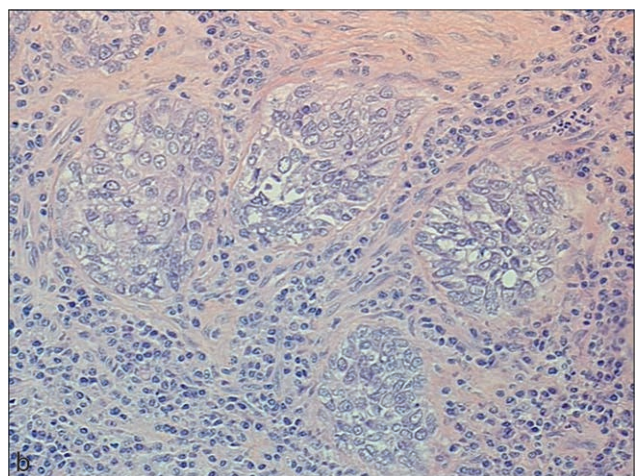


Fig. 7-9 Récidive cornéenne de carcinome sébacé, apparue il y a 2 mois chez une femme de 56 ans.

a. Aspect en LAF avec une lésion cornéenne en relief, lobulée, à contenu graisseux, vascularisée. À noter que cette patiente avait été opérée à plusieurs reprises dans les deux années précédentes d'une tumeur palpébrale supérieure étiquetée carcinome épidermoïde sur l'analyse anatomopathologique. b. Coupe histologique HES $\times 20$ montrant une prolifération carcinomateuse infiltrante avec des plages ou des lobules constitués de cellules aux atypies cytonucléaires très marquées. Leur cytoplasme est très focalement clarifié, d'aspect « spumeux » évocateur d'une différenciation sébacée. Présence de mitoses atypiques.

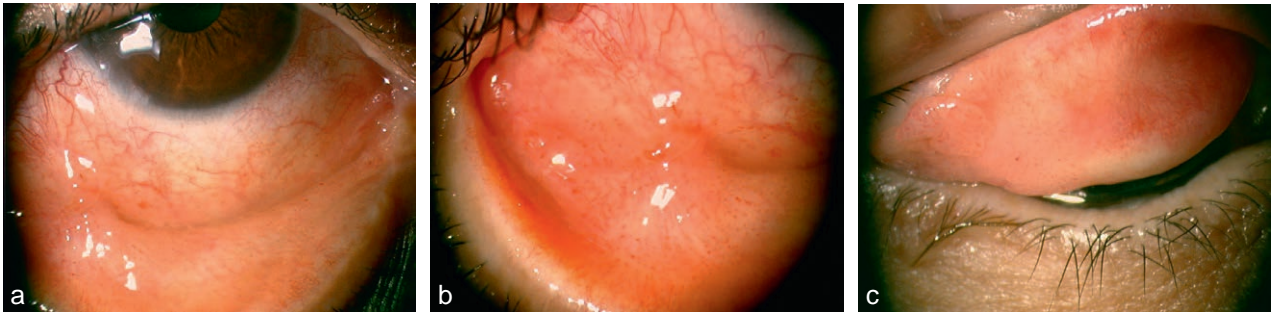


Fig. 7-10 Carcinome sébacé avec infiltration conjonctivale pagétoïde. Infiltration conjonctivale papillomateuse relativement diffuse (a), palpébrale inférieure (b) et supérieure (c).



Fig. 7-11 Carcinome sébacé palpébral inférieur avec infiltration pagétoïde de la conjonctive palpébrale inférieure. Lésion conjonctivale blanchâtre papillomateuse (a) correspondant au carcinome sébacé in situ pagétoïde, et petite tuméfaction du bord libre de la paupière inférieure (b) avec un bord libre élargi, induré, et chute de quelques cils correspondant au carcinome sébacé infiltrant palpébral. c. Coupe histologique HES $\times 18,43$ montrant une prolifération carcinomateuse infiltrant le chorion, constituée de cellules avec atypies marquées, agencées en lobules ou en nodules (a). L'activité mitotique est très élevée, avec des mitoses atypiques. On note des lésions de carcinome sébacé in situ au niveau de l'épithélium conjonctival (b). L'existence d'atypies très marquées, de l'infiltrat pagétoïde intra-épithélial et la positivité des récepteurs aux androgènes en immunohistochimie ont fait poser le diagnostic de carcinome sébacé.

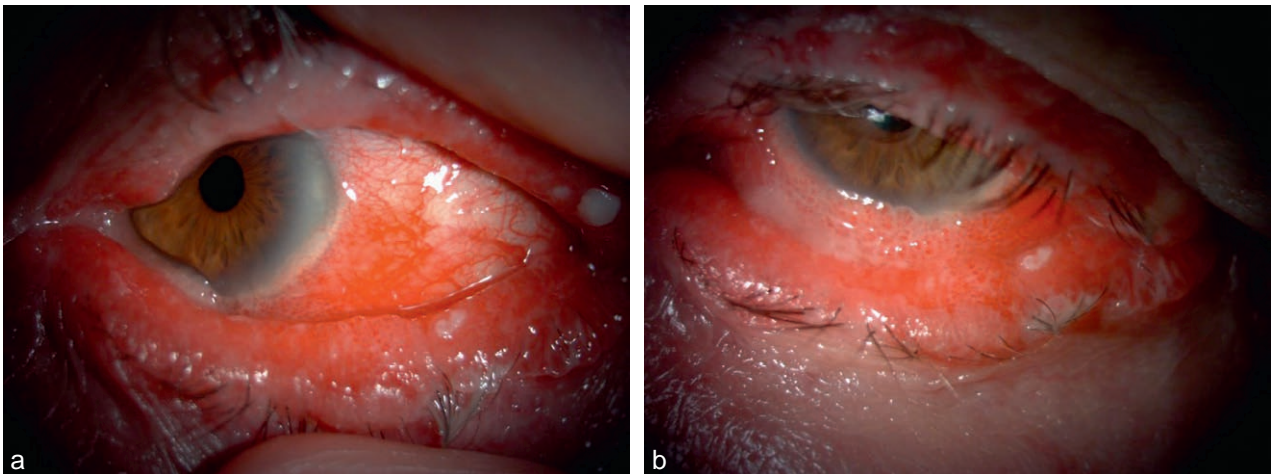


Fig. 7-12 a, b. Infiltration pagétoïde de la conjonctive limbique et palpébrale inférieure d'un carcinome sébacé chez une femme de 88 ans.

Lésions lymphoïdes, leucémiques et métastatiques de la surface oculaire

N. CASSOUX

Les lésions lymphoïdes de la surface oculaires sont représentées essentiellement par les lymphomes, le plus fréquent étant le lymphome de bas grade de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), les lymphomes folliculaires, les lymphomes du manteau, et les localisations conjonctivales ou orbitaires des lymphomes malins non hodgkiniens ganglionnaires. On peut également retrouver des localisations de myélome, de leucémies, etc.

Lymphomes de la surface oculaire

■ INTRODUCTION

Les maladies hématologiques, en particulier les lymphomes, peuvent atteindre l'œil sous différentes formes. Ce que l'on appelle les lymphomes oculaires est un fourre-tout qui regroupe les atteintes intraoculaires et les atteintes des annexes de l'œil et de l'orbite. Les atteintes intraoculaires ont fait l'objet récemment d'une nouvelle classification qui sépare les lymphomes vitréorétiniens (vitréen, vitréorétinien et rétinien), les lymphomes choroïdiens et les lymphomes de l'iris. Cette partie sera traitée plus loin.

À côté de ces atteintes intraoculaires, il existe une atteinte des annexes de l'œil (conjonctive, glande lacrymale) et de l'orbite, dont la plus fréquente est liée au lymphome de type MALT [1].

■ LYMPHOME DE TYPE MALT

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) représentent un groupe de lymphomes dont l'origine cellulaire dérive de lymphocytes B issus de la zone marginale, correspondant à une région anatomique spécifique des organes lymphoïdes secondaires. Ces cellules peuvent être issues d'une région anatomiquement localisée dans des organes lymphoïdes (rate et ganglions), ou dans des organes non lymphoïdes au niveau de

muqueuses associées aux tissus lymphoïdes (MALT). Il existe enfin des atteintes extranodales de tissus non associés aux muqueuses, tels que la peau, l'orbite ou la dure-mère.

L'*International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG, ou Groupe international d'études des lymphomes extranodaux) distingue trois sous-groupes de LZM en fonction de l'atteinte initiale de la lésion :

- le LZM extranodal de type MALT ;
- le LZM splénique (LZMS ; avec ou sans lymphocyte villeux) ;
- le LZM ganglionnaire (LZMG ou sans cellules monocytoïdes B) [2].

ÉPIDÉMIOLOGIE DU LYMPHOME DE TYPE MALT

Les LZM représentent entre 5 et 17 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de l'adulte selon les séries.

Le lymphome de type MALT est le plus fréquent des sous-types de LZM, représentant entre 50 et 70 % des LZM, soit 8 % environ des LNH, le plaçant au troisième rang des LNH de l'adulte. La médiane d'âge est de 60 ans au diagnostic, avec une prépondérance modérée chez la femme. Certaines études ont montré une variabilité de l'incidence en fonction de zones géographiques ; par exemple, on note une incidence augmentée dans le nord de l'Italie de lymphomes de MALT de localisation gastrique. Il est également intéressant de noter que l'incidence de la localisation gastrique est en baisse alors qu'elle augmente régulièrement dans les autres localisations, dont l'œil, avec des sujets plus jeunes [3].

PHYSIOPATHOGÉNIE

Ce sous-type anatomopathologique de LZM diffère des autres sous-types (LZMS, LZMG), en se développant dans des organes où il n'existe pas physiologiquement de tissu lymphoïde.

Six agents bactériens sont maintenant identifiés comme agents pathogènes associés aux LZM de type MALT. *Helicobacter pylori* est le mieux caractérisé d'entre eux, associé au lymphome gastrique de type MALT. Pour les formes extradigestives oculaires, le lien entre l'infection à *Chlamydia psittaci* et l'atteinte

lymphomateuse orbitaire est très discuté. La bactérie n'a été retrouvée associée à la localisation conjonctivale que dans quelques régions du globe [3].

Cette stimulation antigénique chronique par des autoantigènes et/ou des agents pathogènes microbiens induit une prolifération polyclonale B initiale et permet d'expliquer l'apparition d'infiltrats lymphoïdes dans des sites extranodaux [4].

Cette stimulation immunitaire induit une accumulation de tissus lymphoïdes dans des sites typiques de chaque entité de lymphomes des muqueuses.

Les lymphomes de MALT présentent des aberrations chromosomiques récurrentes dont des translocations chromosomiques, ou des aberrations équilibrées.

La translocation t(11;18)(q21;q21) est la plus fréquente des anomalies chromosomiques structurales dans le lymphome de MALT, présente dans 10 à 50 % des lymphomes gastriques de type MALT. Elle est rarement retrouvée dans les autres formes de LNH, à l'exception de l'atteinte pulmonaire.

La présence de cette translocation t(11;18)(q21;q21) dans les LNH est corrélée avec la perte d'une instabilité génétique ou des déséquilibres chromosomiques.

L'accumulation d'anomalies génétiques permet une auto-nomisation de prolifération indépendamment de la stimulation antigénique chronique. Ces anomalies acquises peuvent induire la transformation de lymphomes à petites cellules en grandes cellules.

CLINIQUE

La présentation clinique varie au diagnostic selon la localisation de l'atteinte lymphomateuse, même si certaines caractéristiques sont habituellement retrouvées. La plupart des patients présentent au diagnostic un état général conservé, l'absence de signe clinique d'évolutivité B (absence de sueurs nocturnes profuses, absence de perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel en 6 mois, et fébricule à prédominance vespérale sans étiologie infectieuse retrouvée depuis plus de 3 semaines), et l'absence d'anomalies biologiques de mauvais pronostic, telles que l'élévation de la β 2-microglobulinémie et du taux de LDH. La maladie est localisée dans la majorité des cas (atteinte multifocale dans 30 à 40 % des cas).

La dissémination de la maladie peut se faire à d'autres atteintes muqueuses, ou bien à partir d'un site muqueux vers une atteinte viscérale splénique, médullaire ou hépatique. L'atteinte médullaire est retrouvée chez 20 % des patients au diagnostic. Enfin, le risque de dissémination est significativement augmenté chez les patients ayant une atteinte non digestive (thyroïde, poumon, glandes salivaires, peau, orbite).

Le *staging* des lymphomes indolents de type MALT, quelle que soit la localisation, peut se faire selon la classification d'Ann Harbor utilisée pour les lymphomes d'une manière générale. Elle s'applique cependant mal aux lymphomes des annexes de l'œil et des orbites où une classification TNM est plus appropriée [5]. La classification TNM est établie après un bilan fait par les hématologistes (encadré 8-1).

ATTEINTE OCULAIRE DU MALT

L'atteinte oculaire des lymphomes de bas grade (lymphome de MALT et plus rarement lymphome du manteau) est la plus fréquente des atteintes oculaires liées à un lymphome. Les données épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence de ces lymphomes des annexes de l'œil de 6,3 % par an [3]. C'est la tumeur la plus fréquente des annexes oculaires, représentant 55 % de celles-ci [6]. Concernant les atteintes des annexes oculaires par le lymphome, la majorité d'entre elles

Encadré 8-1

Classification TNM du lymphome des annexes selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumeur primitive (T)

- TX : extension du lymphome non spécifiée
- T0 : pas de signe de lymphome
- T1 : lymphome touchant seulement la conjonctive; pas d'atteinte orbitaire
 - T1a : conjonctive bulbaire seulement
 - T1b : conjonctive palpébrale ± fornix ± caroncule
 - T1c : conjonctive bulbaire et non bulbaire
- T2 : lymphome avec atteinte orbitaire
 - T2a : atteinte orbitaire antérieure mais sans la glande lacrymale (± conjonctive)
 - T2b : atteinte orbitaire antérieure avec atteinte de la glande lacrymale (± conjonctive)
 - T2c : atteinte de l'orbite postérieure (± conjonctive ± atteinte de muscle oculomoteur)
 - T2d : atteinte du système de drainage lacrymonasal
- T3 : lymphome avec atteinte palpébrale préseptale^{1,2} ± n'importe quelle atteinte conjonctivale
- T4 : lymphome des annexes orbitaires s'étendant au-delà de l'orbite aux structures adjacentes comme os et cerveau
 - T4a : atteinte du nasopharynx
 - T4b : atteinte osseuse incluant le périoste
 - T4c : atteinte maxillofaciale, ethmoïdale ± sinus frontaux
 - T4d : extension intracrânienne

Atteinte ganglionnaire (N)

- Nx : pas d'exploration ganglionnaire
- N0 : pas de signe d'atteinte ganglionnaire
- N1 : atteinte des ganglions homolatéraux³
- N2 : atteinte des ganglions homolatéraux ou bilatéraux
- N3 : atteinte des ganglions périphériques ne drainant pas le territoire des annexes oculaires
- N4 : atteinte des ganglions centraux

Métastases (M)

- MX : dissémination du lymphome non explorée
- M0 : pas de signe d'atteinte extraganglionnaire
- M1 : atteinte lymphomateuse d'autres organes au diagnostic ou secondairement
 - M1a : atteinte non contiguë de tissus ou organes extérieurs aux annexes oculaires (glande parotide, glande sous-maxillaire, poumon, foie, rate, rein, sein)
 - M1b : atteinte lymphomateuse de l'os
 - M1c : à la fois M1a et M1b

1. L'orbite antérieure est définie comme la zone entre le septum orbitaire et l'équateur du globe. L'orbite postérieure est définie comme la zone postérieure à l'équateur du globe, s'étendant jusqu'à l'apex orbitaire.
2. On dit qu'il existe une atteinte palpébrale quand le lymphome des annexes infiltre le tissu préseptal (c'est-à-dire le tissu antérieur au septum orbitaire).
3. Les adénopathies régionales incluent les ganglions préauriculaire (parotide), sous-maxillaire et cervicaux.

sont une atteinte liée à des lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale associée au muqueuses (MALT), suivie des lymphomes folliculaires (environ 20 %) et les lymphomes diffus



Fig. 8-1 Infiltration saumonée de la conjonctive bulbaire.



Fig. 8-2 Infiltration du cul-de-sac inférieur par un lymphome de MALT.

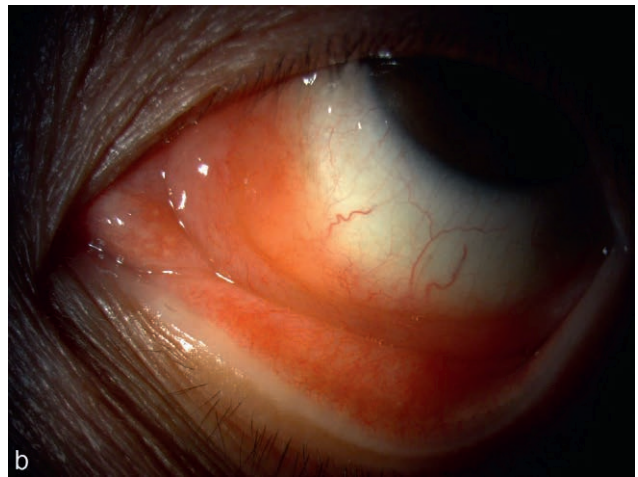
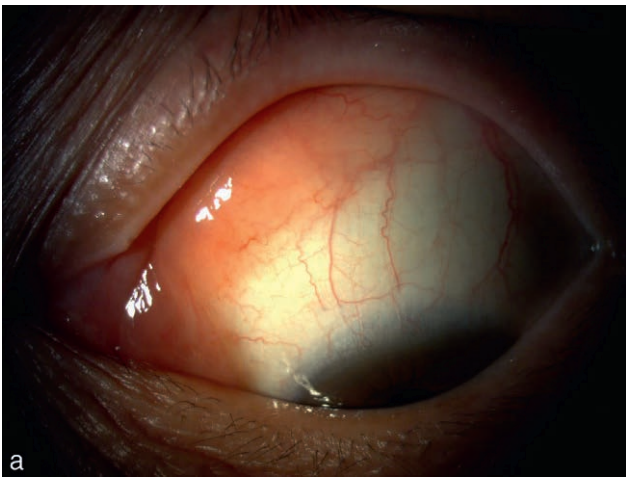


Fig. 8-3 a, b. Infiltration en bouée des culs-de-sac dont le cul-de-sac supérieur.

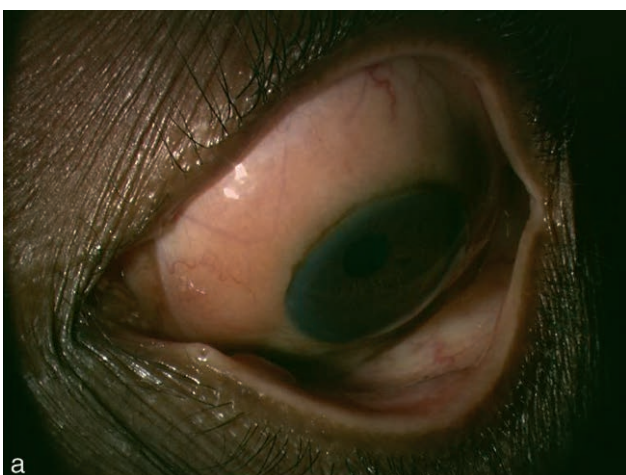


Fig. 8-4 Lymphome conjonctival de MALT avant (a) et après (b) traitement par irradiation externe à 20 Gy.

à grandes cellules (environ 8 %). Plus rarement, on peut rencontrer des lymphomes du manteau, lymphomes lymphocytiques, lymphomes lymphoplasmocytaires. De 10 à 32 % des atteintes sont secondaires à un lymphome systémique [7].

Ces localisations des annexes sont de gravité variable, allant de la simple hyperplasie lymphocytaire bénigne réactionnelle au lymphome malin agressif.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la biopsie d'une lésion qui retrouve une prolifération dont l'organisation est caractéristique de petits lymphocytes B CD20+, CD10-, CD23-, BCL-6-, CD3+, et en général CD5-. La monoclonalité peut être retrouvée par les techniques de PCR, et l'immunohistochimie retrouve une translocation t(11;14)(q13;q32). D'autres translocations peuvent être retrouvées, par exemple t(3;14)(p14;q32), retrouvée dans 20 % des cas et qui juxtapose le gène *FOXP1* au gène promoteur des IgH, ou chaînes lourdes des immunoglobulines [8].

Physiopathogénie

La physiopathogénie a fait l'objet de nombreux débats pour retrouver un agent pathogène déclenchant la prolifération lymphocytaire. Si *Helicobacter pylori* a été démontré comme acteur dans le lymphome de l'estomac, cela reste non établi dans le lymphome des annexes. Certaines équipes ont retrouvé une association entre le MALT de la conjonctive et l'ADN du *Chlamidia psittaci* (la plupart du temps en Asie), mais d'autres équipes ne retrouvent pas ces résultats, en particulier en Europe [9]. Il n'est pas actuellement démontré que le MALT de la conjonctive soit associé à une infection bactérienne quelle qu'elle soit [10].

Clinique

Sur le plan clinique, le site le plus fréquent est l'orbite (40 %), induisant un syndrome orbitaire suivi de la conjonctive (35 à 40 % des cas), produisant une lésion conjonctivale souvent localisée dans les culs-de-sac rose saumoné assez typique, à la glande lacrymale (10 à 15 %), aux paupières (10 %). En général, l'atteinte est unilatérale, mais peut concerner les deux yeux simultanément ou de manière différée dans 10 à 15 % des cas [6, 11] (fig. 8-1 à 8-3).

Évolution et diagnostic

Les lésions sont d'évolution lente et le diagnostic peut être établi plusieurs années après le début des symptômes, en particulier dans la forme conjonctivale. Dans les formes localisées avec une lésion de petite taille, une excision diagnostique peut être réalisée, mais dans la majorité des cas, l'infiltration conjonctivale est plus diffuse. L'examen soigneux des culs-de-sac conjonctivaux retrouve souvent une infiltration faisant le tour des culs-de-sac. Il ne faut en aucun cas chercher à faire une exérèse des lésions qui aboutirait à des délabrements importants de la surface (symblépharon, rétrécissement des culs-de-sac, insuffisance limbique). Il convient donc de réaliser une simple biopsie avec suffisamment de matériel pour l'histologie, l'immunomarquage et la biologie moléculaire. Le prélèvement ne doit pas être fixé mais envoyé à l'état frais en anatomopathologie. Il faut éviter de déposer les prélèvements sur une fléchette ou une compresse sèche pour ne pas déshydrater les tissus.

Une fois le diagnostic établi, un bilan d'extension s'impose qui sera fait par les hématologues.

Traitement

En dépit d'une abondante littérature sur les caractéristiques physiopathologiques des lymphomes de MALT, il n'existe que quelques séries rétrospectives où il est question de la place de la chirurgie,

de la chimiothérapie ou de la radiothérapie (fig. 8-4). L'IELSG a cependant permis de coordonner quelques études prospectives.

L'oncogénèse unique de ce type de maladie, liée à des cofacteurs pathogènes impliqués dans l'initiation de l'hémopathie, a un impact sur le traitement. Pour les maladies localisées, l'éradication d'*Helicobacter pylori* au niveau gastrique par une antibiothérapie ciblée permet l'obtention d'une régression complète lymphomateuse dans environ 80 % des cas [12].

Dans les localisations extragastriques comme la conjonctive, le traitement local antibiotique n'a jamais démontré d'intérêt.

Le traitement de la forme oculaire isolée ne repose sur aucun consensus. En fonction des équipes, il est fondé sur la radiothérapie seule. L'association avec une chimiothérapie ou l'immunothérapie par les anticorps anti-CD20 est à discuter en fonction du bilan et avec l'hématologue. Certaines équipes préconisent également un traitement antibiotique anti-*chlamidiae*. Aucune de ces stratégies n'a fait l'objet d'une étude randomisée portant sur l'efficacité versus la toxicité, et les protocoles thérapeutiques varient en fonction des équipes [6, 10, 13].

Il est de règle de ne faire de chirurgie d'exérèse que dans des formes très localisées, ce qui est rarement de cas. La plupart du temps, les lésions conjonctivales sont étendues, prenant souvent tout le cul-de-sac conjonctival. Dans ce cas, il ne faut pas faire une exérèse délabrante mais une biopsie. Le choix thérapeutique dépend de la forme histologique et du *staging* hématologique, et peut être une immunothérapie par anticorps anti-CD20, une radiothérapie externe, une chimiothérapie ou une combinaison de ces différents traitements (fig. 8-5) [14].

Pour les formes disséminées au diagnostic, l'utilisation de chimiothérapies de type alkylant (chloraminophène ou alkéran) ou les analogues des purines tels que la fludarabine permettent d'induire des taux de réponse complète dans 75 % des cas, avec une survie sans récurrence et une survie globale à 5 ans respectivement à 50 % et 75 %. Les anthracyclines ne sont classiquement utilisées qu'en cas de transformation du lymphome indolent en lymphome agressif à grandes cellules B, ou en cas de critères de forte masse tumorale, définis par une masse de taille supérieure à 7 cm et/ou un taux élevé de LDH.

L'activité clinique de l'anticorps monoclonal anti-CD20 de type Mabthera® a été démontrée dès 2003, dans les atteintes nodales et extranodales de lymphomes de la zone marginale, avec une réponse tumorale de l'ordre de 75 % quand il est utilisé en première ligne thérapeutique. Les patients atteints de lymphome de type MALT ont une évolution favorable, avec une survie à 5 ans entre 86 et 95 %, sans différence significative entre les formes digestives et les formes non gastro-intestinales d'une part, et sans différence significative entre les formes localisées et les formes disséminées d'autre part (voir aussi les fig. 8-6 et 8-7).

Autres atteintes conjonctivales rares (leucémies, métastases)

L'atteinte orbitaire ou, plus exceptionnellement, conjonctivale des adénocarcinomes métastatiques reste un événement rare. Il s'agit en général de patients atteints d'un adénocarcinome (sein – fig. 8-8 –, poumon), ou d'un carcinome neuro-endocrine dans le cadre de l'évolution métastatique de leur maladie. De même, les leucémies en rechute peuvent présenter des infiltrations conjonctivales ressemblant à une infiltration

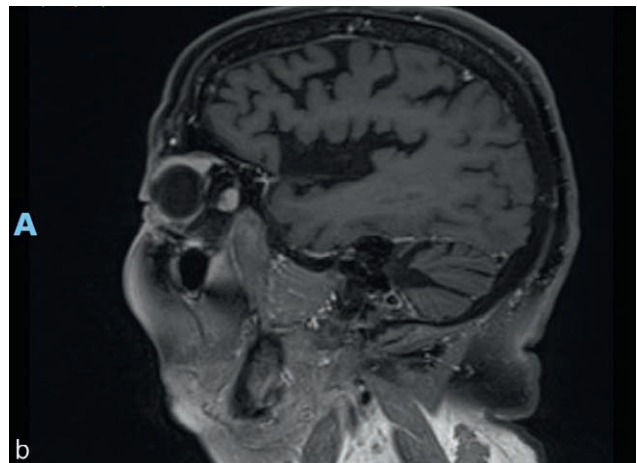


Fig. 8-5 a. Atteinte conjunctivo-palpébrale bilatérale et orbitaire avec atteinte des parotides dans une forme plus diffuse. b. IRM montrant une infiltration des paupières et de la graisse orbitaire. c. Après traitement par rituximab et irradiation externe.

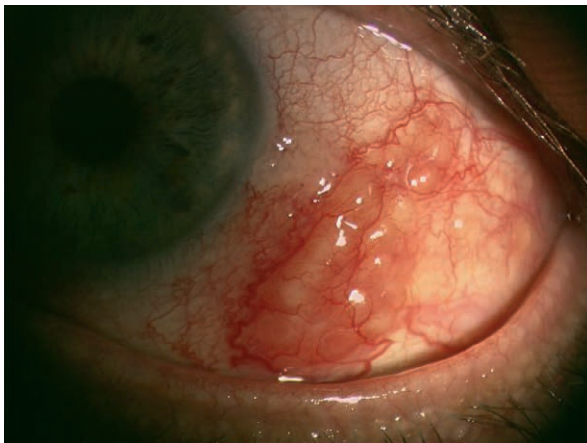


Fig. 8-6 Diagnostic différentiel : patient atteint d'une sarcoïdose avec localisation conjonctivale.



Fig. 8-7 Diagnostic différentiel : xanthogranulome conjonctival.
Source : Pr Sauer.

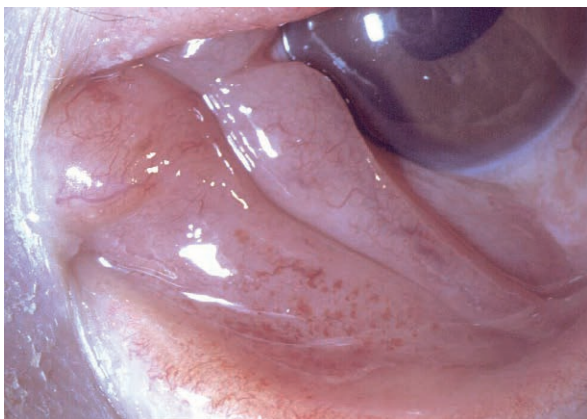


Fig. 8-8 Localisation conjonctivale métastatique d'un adénocarcinome du sein.

lymphomateuse. La maladie étant connue, le diagnostic n'est pas difficile et peut être confirmé par une seule biopsie. Les infiltrations conjonctivales métastatiques sont généralement des infiltrations achromes plus ou moins hémorragiques, sauf dans le cas très rare de métastases sous-conjonctivales d'un mélanome malin cutané métastatique où la lésion est fortement pigmentée.

Le traitement repose sur le traitement de la maladie initiale et sur une éventuelle radiothérapie adjuvante.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas : five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002;47(5):470–90.
- [2] Zucca E, Bertoni F, Stathis A, Cavalli F. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(5):883–901. viii.
- [3] Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165(1):67–77.
- [4] Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol* 2013;59(1):169–77.
- [5] Coupland SE, White VA, Rootman J, et al. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(8):1262–7.
- [6] Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT, et al. Ocular adnexal follicular lymphoma : a multicenter international study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(7):851–8.
- [7] Stefanovic A, Davis J, Murray T, et al. Treatment of isolated primary intraocular lymphoma with high-dose methotrexate-based chemotherapy and binocular radiation therapy : a single-institution experience. *Br J Haematol* 2010;151(1):103–6.
- [8] Takada S, Yoshino T, Taniwaki M, et al. Involvement of the chromosomal translocation t(11;18) in some mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas and diffuse large B-cell lymphomas of the ocular adnexa : evidence from multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization on using formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. *Mod Pathol* 2003;16(5):445–52.
- [9] Matthews JM, Moreno LI, Dennis J, et al. Ocular adnexal lymphoma : no evidence for bacterial DNA associated with lymphoma pathogenesis. *Br J Haematol* 2008;142(2):246–9.
- [10] Decaudin D, Ferroni A, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma and *Helicobacter pylori* gastric infection. *Am J Hematol* 2010;85(9):645–9.
- [11] Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma : a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Arch* 2006;448(4):506–16.
- [12] Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med* 1996;69(1):61–8.
- [13] Tran KH, Campbell BA, Fua T, et al. Efficacy of low dose radiotherapy for primary orbital marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012;54(3):491–6.
- [14] Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma : 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2013;31(5):565–72.

Tumeurs plus rares

9.1. TUMEURS VASCULAIRES DE LA CONJONCTIVE

A. MATET, D. MALAISE, C. LEVY-GABRIEL, N. CASSOUX

I Introduction

La plupart des tumeurs vasculaires de la conjonctive sont bénignes, et présentent un risque principalement esthétique, ou compressif en cas de lésion de grande taille ou à localisation orbitaire. Dans de rares cas, certaines lésions peuvent être malignes, comme les hémangiopéricytomes, détaillés plus loin.

La nomenclature utilisée est historique et repose principalement sur l'aspect clinique des lésions qui sont rarement réséquées, et pour lesquelles les données histologiques sont donc rares. Il peut exister une hétérogénéité sémantique entre différents cliniciens ou différents anatomopathologistes.

I Lymphangiectasies et lymphangiomes

Les lymphangiectasies et lymphangiomes, lésions vasculaires bénignes, forment probablement un spectre continu parmi les lésions de la conjonctive [1]. Les lymphangiectasies correspondent à des vaisseaux lymphatiques dilatés et proéminents au niveau de la conjonctive (fig. 9-1). Il s'agit le plus souvent de lésions sporadiques, unilatérales. Elles sont caractérisées par la présence de vaisseaux lymphatiques linéaires à contenu clair ou sanguin, sans masse [2].

Lorsqu'elles prennent un aspect tumoral, on parle de lymphangiome. Ce dernier se présente sous la forme d'une masse conjonctivale rouge, molle, constituée de vaisseaux lymphatiques de taille variable, à contenu souvent hémorragique (fig. 9-2 à 9-4). L'atteinte conjonctivale isolée est peu fréquente ; dans la plupart des cas, il s'agit de la partie superficielle visible d'un lymphangiome orbitaire, à rechercher systématiquement par IRM. Une atteinte des fosses nasales peut être associée et responsable d'une épistaxis. Un contexte de lymphangiomatose systémique héréditaire est possible mais rare.

Le plus souvent, les patients requièrent une surveillance régulière, et un traitement symptomatique uniquement en cas de complication locale hémorragique. Les petites lésions localisées

peuvent facilement être réséquées chirurgicalement. L'exérèse des lésions plus étendues est souvent difficile et hémorragique. Quelques publications ont rapporté des résultats satisfaisants après traitement de lymphangiomes non opérables par curiethérapie, ou plus récemment par photo-occlusion laser [3].

I Angiome capillaire

L'angiome capillaire infantile, lésion bénigne, apparaît rapidement après la naissance, grossit progressivement jusqu'à l'âge d'environ 2 ans, puis régresse lentement, de même que les angiomes capillaires palpébraux ou orbitaires auxquels il est parfois associé. Il se présente cliniquement comme une petite masse rouge plus ou moins étendue [2]. Les angiomes capillaires représentent environ 14 % des tumeurs vasculaires conjonctivales dans la série de 1643 cas de lésions conjonctivales rapportée par Shields et al. [1]. En histologie, il se caractérise par des proliférations de cellules endothéliales lobulaires séparées par un fin septum fibreux. La plupart des angiomes capillaires sont de petite taille et asymptomatiques, ne nécessitant qu'une surveillance (fig. 9-5). En cas de lésion plus étendue avec risque d'amblyopie, un traitement corticoïde oral, voire intralésionnel, peut accélérer la régression. Les β -bloquants oraux ou topiques ont été proposés pour traiter les angiomes capillaires orbitopalpébraux infantiles [4].

I Angiome caverneux

L'angiome caverneux est une tumeur vasculaires conjonctivale rare et bénigne, d'aspect multilobulaire, rouge-bleuté, de dimension variable, et pouvant survenir à tout âge (fig. 9-6). Cliniquement, il peut être difficile à distinguer d'un lymphangiome. L'angiome est en général isolé, et plus rarement associé à un syndrome de Sturge-Weber, ou à une angiomatose diffuse néonatale [1, 2]. Une surveillance est généralement proposée, ou une exérèse chirurgicale en cas de gêne. Si la limite postérieure de la lésion n'est pas visualisable cliniquement, une IRM

orbitaire permet de déterminer son extension. En histologie, l'angiome caverneux est composé de veines congestives et dilatées séparées par du tissu conjonctif. Des cellules musculaires lisses peuvent être présentes dans les parois vasculaires [5].

I Glomangiome

Le glomangiome est une lésion vasculaire bénigne relativement commune originaire du glomus neurovasculaire (structure spécialisée dans la thermorégulation). La localisation conjonctivale ou orbitaire antérieure est rare. L'aspect clinique est proche du lymphangiome avec une masse rouge-bleuté [6]. En histologie, le glomangiome est constitué de vaisseaux vides de sang, limités par des cellules cubiques similaires à ceux du glomus neurovasculaire. En immunohistochimie, ces cellules ne fixent pas les marqueurs spécifiques des cellules endothéliales, mais fixent les marqueurs antigéniques spécifiques du muscle. Une surveillance peut être proposée ou une exérèse chirurgicale.

I Varice

Les varices conjonctivales sont généralement une extension antérieure de varices orbitaires. Ces lésions bénignes, bleu foncé, composées de vaisseaux dilatés, sont mobiles sur la sclère (fig. 9-7). En anatomopathologie, ces lésions sont formées de veinules dilatées, thrombosées et souvent hyalinisées. Les caractéristiques histologiques des varices, des lymphangiomes et des hémangiomes caverneux sont parfois difficiles à différencier. Ces lésions forment probablement un spectre continu de tumeurs vasculaires bénignes. En pratique, il est conseillé de surveiller les varices conjonctivales qui sont peu évolutives, compte tenu des risques hémorragiques d'une résection chirurgicale.

I Hémangiopéricytome

L'existence de cette entité clinique correspondant à une tumeur dérivant des péricytes entourant les capillaires est débattue, et il pourrait s'agir d'une variante de tumeur fibreuse solitaire. Les hémangiopéricytomes sont plus fréquents dans l'orbite où ils se présentent comme une tumeur qui peut être bénigne ou maligne avec un risque métastatique. Elles sont rares dans la conjonctive. Cliniquement, ils se présentent sous la forme d'une lésion pédiculée rosée, pouvant avoir un prolongement postérieur orbitaire, et à croissance lente [2]. En histologie, on retrouve une prolifération de péricytes autour de vaisseaux sanguins.

I Sarcome de Kaposi

N. CASSOIX

■ FORMES DE LA MALADIE ET CLINIQUE

Le sarcome de Kaposi, décrit en 1872 par un dermatologue hongrois, est une maladie cutanéomuqueuse qui atteint prin-

cipalement les personnes âgées de souche méditerranéenne d'origine juive. Dans cette population, la maladie est indolente et essentiellement cutanée. La forme muqueuse est très exceptionnelle. La forme africaine, décrite en 1950 en Afrique centrale et de l'Est, est plus agressive, pouvant s'accompagner d'adénopathie et d'une atteinte viscérale. Cette forme grave est souvent mortelle, mais l'atteinte muqueuse est rare. Une forme chez les sujets ayant une immunodépression iatrogène post-transplantation a été décrite en 1970. Dans cette forme, l'atteinte est cutanée et muqueuse ; les localisations ganglionnaires ou viscérales sont occasionnelles. Dans les années 1980, avec l'explosion de l'infection par le VIH chez les jeunes homosexuels, le nombre de malades atteints d'une maladie de Kaposi a fortement progressé. Elle touchait à l'époque environ 30 % des sujets atteints du sida à un stade d'immunodéficience marquée. L'atteinte est multiple et diffuse, touchant la peau et les muqueuses. L'évolution est extensive, avec une atteinte ganglionnaire et viscérale aboutissant rapidement au décès [7].

Toutes les lésions, quelle que soit leur forme, sont identiques cliniquement et histologiquement et sont liées à une infection par le virus herpès humain HHV8 qui a été découvert en 1994.

Dans le sarcome de Kaposi lié au sida, la transmission est sexuelle ou sanguine pour les patients toxicomanes. La sévérité de l'affection est liée à la gravité du déficit immunitaire et à l'état général. La forme la plus grave se manifeste chez des sujets ayant moins de 200 CD4 et ayant multiplié les infections opportunistes dans un mauvais état général.

L'incidence des atteintes liées au sarcome de Kaposi chez les patients atteints du VIH a considérablement chuté avec l'introduction des traitements antirétroviraux efficaces (*highly active antiretroviral therapy* [HAART]). Avant cette période, l'atteinte cutanéomuqueuse du sarcome de Kaposi était relativement fréquente, posant de nombreux problèmes thérapeutiques.

■ ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES DANS LA FORME LIÉE AU SIDA

En ophtalmologie, l'atteinte muqueuse touche toutes les muqueuses, y compris la conjonctive. L'atteinte de la conjonctive et des paupières est retrouvée chez 10 à 20 % des malades et peut être révélatrice de l'infection par le VIH. Au début, une lésion plate et violacée apparaît sur le versant cutané palpébral, ou le versant muqueux de la paupière ou de la conjonctive (fig. 9-8 à 9-10). L'atteinte conjonctivale peut être révélée par des hémorragies sous-conjonctivales à répétition. La lésion augmente de taille pour devenir un nodule solide violacé (fig. 9-11). Le volume du nodule au niveau de la paupière peut gêner à l'ouverture des paupières.

L'analyse histologique révèle différents stades selon la classification de Dugel [8, 9] :

- type 1 : lésions plates avec dilatations vasculaires correspondant à des tubes à endothélium aplati sans mitoses entourées de cellules inflammatoires. Sur le plan clinique, ces lésions sont dites en patch ;
- type 2 : multiplication de cellules fusiformes de type « endothélial » prenant tout le derme constituant des sortes de tubules. Des dépôts d'hémossidérine et d'amas hyalins éosinophiles sont classiques. Cela correspond cliniquement à une lésion en plaque palpable, qui va devenir nodulaire ;
- type 3 : lésion tumorale hémorragique constituée de cellules endothéliales fusiformes avec noyau hyperchromatique et de nombreuses mitoses. Des réseaux de cellules fusiformes forment des lacs vasculaires. Ces lésions deviennent nécrotiques et hémorragiques.

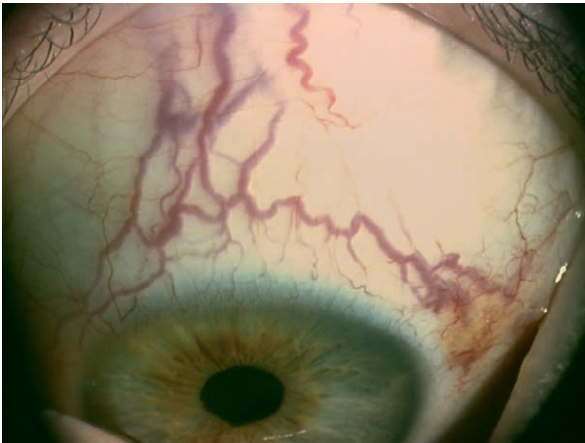


Fig. 9-1 Lymphangiectasies conjonctivales.

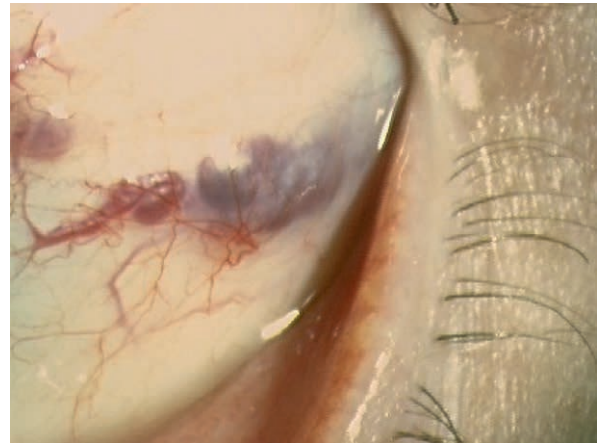


Fig. 9-2 Lymphangiome conjonctival de petite taille.

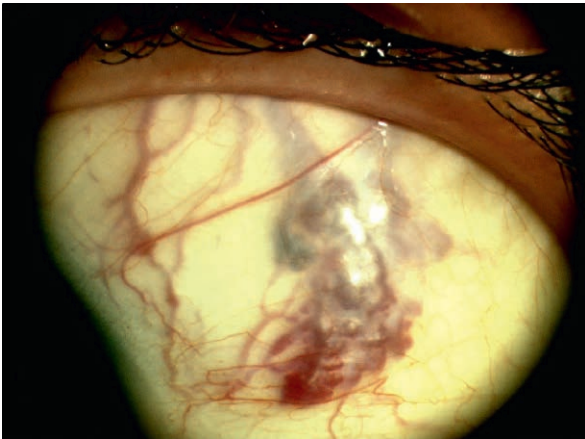


Fig. 9-3 Lymphangiome conjonctival.

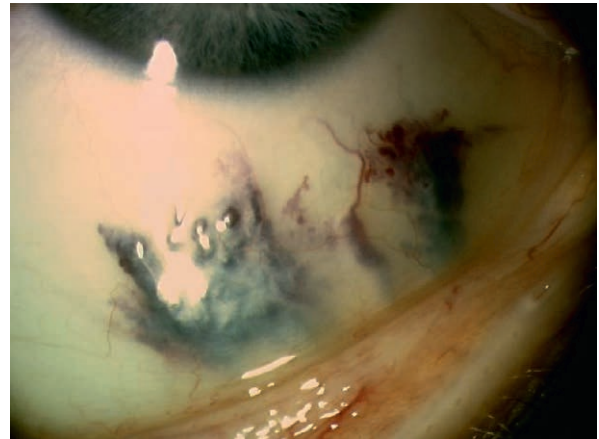


Fig. 9-4 Lymphangiome conjonctival.

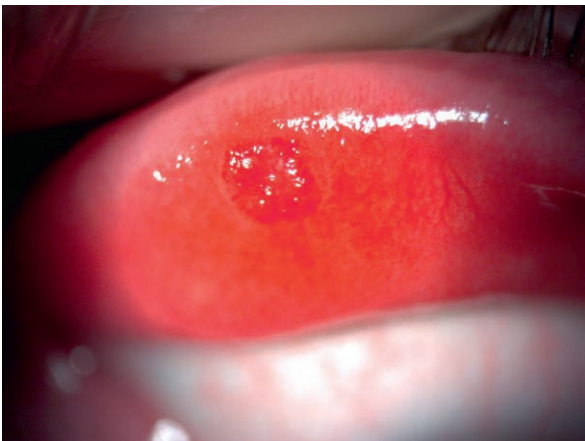


Fig. 9-5 Angiome capillaire de la conjonctive tarsale.



Fig. 9-6 Angiome caverneux conjonctival.

Les cellules tumorales expriment des marqueurs endothéliaux CD31, CD34, mais aussi des marqueurs des muscles lisses, des macrophages ou des cellules dendritiques.

■ PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de cette affection a fait l'objet de nombreuses études [10]. L'infection du sujet porteur d'un virus de la famille des *gamma herpesviridae*, le HHV8, est nécessaire à la

genèse de la maladie. Cependant, le sarcome de Kaposi n'apparaît pas chez tous les sujets infectés. L'existence d'un déficit immunitaire est un des facteurs favorisant son apparition chez des receveurs d'organes transplantés. Chez les personnes infectées par le VIH, au déficit immunitaire s'ajoute un effet additionnel propre au VIH dans la genèse du sarcome de Kaposi. Dans ce cas, plus de la moitié des personnes infectées par les deux virus développent la maladie. La prise en charge thérapeutique du sarcome de Kaposi chez les personnes infectées par le

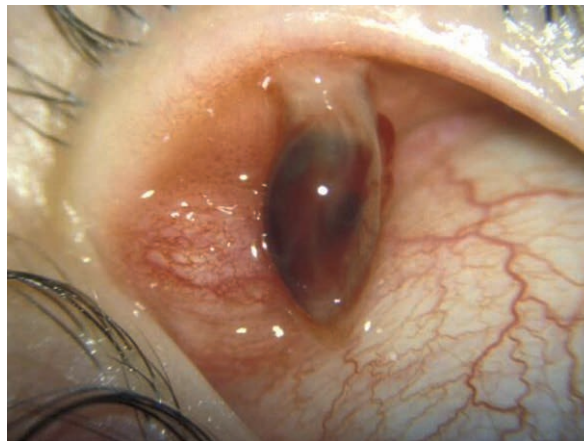


Fig. 9-7 Varice conjonctivale.

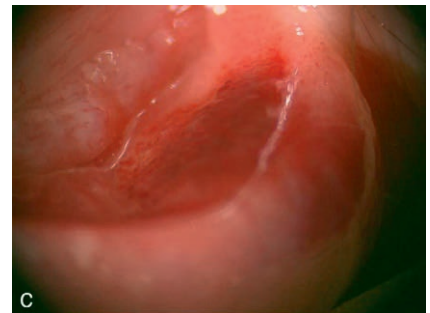
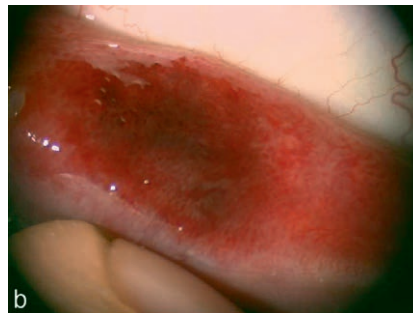


Fig. 9-8 Patient atteint du sida non traité présentant une double localisation au niveau de la paupière inférieure (a). b. Tiers interne de la paupière inférieure. c. Tiers externe de la paupière inférieure.



Fig. 9-9 Même patient qu'à la fig. 9-8 après traitement du sida et irradiation de la paupière inférieure.

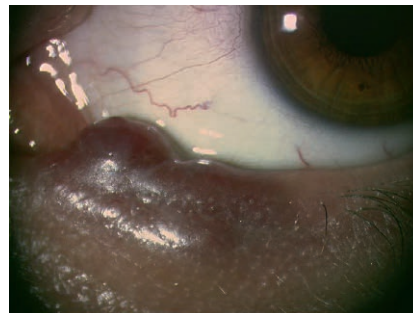


Fig. 9-10 Forme nodulaire d'un sarcome de Kaposi de la paupière inférieure.

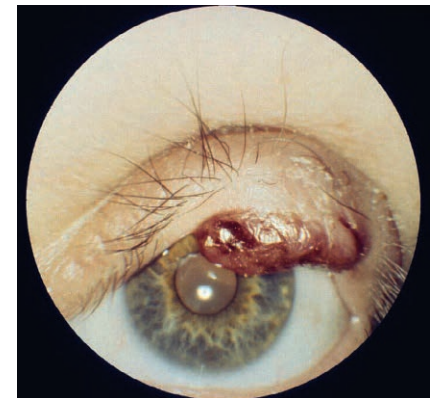


Fig. 9-11 Atteinte nodulaire et diffuse de la paupière supérieure chez un patient atteint du VIH non traité.

VIH doit tenir compte de ces mécanismes et, dans un premier temps, s'attacher à traiter l'infection par le VIH [11].

■ TRAITEMENTS

Les traitements comprennent l'excision des lésions les plus petites ou leur destruction par diverses méthodes comme la cryothérapie, le laser, les injections locales de bléomycine, la radiothérapie [12]. Tous ces traitements étaient assez décevants

avant la révolution thérapeutique intervenue pour les patients atteints du VIH.

Le seul traitement efficace est la restauration immunitaire des patients, capable de faire totalement régresser les lésions. Pour les patients transplantés, la baisse des traitements immunosuppresseurs ou leur changement permet généralement de traiter les lésions. Depuis l'instauration des traitements anti-VIH efficace, l'incidence du sarcome de Kaposi a massivement baissé dans les pays qui disposent de ces traitements [13].

9.2. TUMEURS DES TISSUS MOUS

C. LEVY-GABRIEL

I Neurofibrome

Le neurofibrome se développe à partir des gaines des nerfs périphériques. De nature bénigne, sa croissance est très lente. On distingue le neurofibrome isolé qui, par définition, survient chez un patient sans antécédent de neurofibromatose des neurofibromes plexiformes entrant dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 (maladie de Recklinghausen ou NF1) [1–3]. La localisation conjonctivale ou caronculaire est très rare, avec très peu de cas publiés dans la littérature.

À l'examen l'aspect est celui d'une masse localisée au niveau du stroma conjonctival, ferme, jaunâtre, grisâtre, ou saumonée, le plus souvent sessile à limites floues, mais parfois décrite comme pédiculée au niveau de la caroncule. Le neurofibrome plexiforme conjonctival correspond souvent à l'extension antérieure d'un neurofibrome palpébral ou orbitaire. Son aspect est celui d'une masse plus diffuse, à bords mal définis, irrégulière avec un aspect de sac de vers. En histologie, le neurofibrome est composé de cellules de Schwann, de cellules de soutien, de cellules périneurales et de fibroblastes au sein d'un stroma myxoïde. La transformation maligne est très rare.

Une exérèse chirurgicale complète est en général préconisée en cas de neurofibrome isolé avec croissance progressive. En revanche, en cas de neurofibrome plus diffus ou plexiforme, l'exérèse chirurgicale complète peut être beaucoup plus complexe. Une attitude plus conservatrice, ou une chirurgie limitée à une simple réduction du volume tumoral peut alors être proposée.

I Schwannome

Le schwannome (ou neurinome) se développe, comme le neurofibrome, à partir des gaines des nerfs périphériques, mais il est constitué majoritairement de cellules de Schwann (fig. 9-12 et 9-13). Ces cellules fusiformes sont disposées en faisceaux courts ou entrelacés, avec des palissades nucléaires, des enroulements cellulaires et des nodules hyalins ou nodules de Verocay (zones A d'Antoni). Ces zones alternent avec des secteurs où les cellules sont disposées sur un fond plus lâche avec des cellules inflammatoires et des fibres de collagène (zones B d'Antoni). Cette tumeur bénigne, encapsulée, peut être isolée ou associée à une neurofibromatose de type 2 (NF2). La localisation conjonctivale est beaucoup plus rare que la localisation orbitaire, avec moins d'une dizaine de cas publiés dans la littérature. L'âge de survenue varie de 10 à 72 ans, sans prédilection de sexe.

La lésion se présente comme une masse indolore, de coloration jaunâtre ou rosée, en général bien circonscrite, située sous l'épithélium conjonctival, au niveau du stroma. Il existe parfois quelques vaisseaux nourriciers conjonctivaux ou épiscléraux. Une croissance très lente peut s'observer. L'exérèse chirurgicale peut être proposée en cas de gêne. L'exérèse de la tumeur doit

alors être complète avec sa capsule pour éviter les récurrences locales [4, 5].

I Fibrome

Le fibrome solitaire est une tumeur rare décrite initialement au niveau de la plèvre, puis dans de nombreux autres sites (poumon, médiastin, péricarde, péritoine, foie, etc.). Une cinquantaine de cas ont été décrits au niveau de l'orbite, mais seulement 3 cas publiés dans la littérature au niveau de la conjonctive, tous les trois bénins. À l'examen, le fibrome conjonctival se présente sous la forme d'une masse grise ou blanche stromale [6, 7]. En histologie, le fibrome est constitué de fibroblastes et de collagène; la tumeur est en général bien circonscrite. L'exérèse chirurgicale est conseillée.

I Histiocytome fibreux

L'histiocytome fibreux (autrefois appelé fibroxanthome) est une tumeur composée de fibroblastes et d'histiocytes (fig. 9-14). Il peut être bénin, localement agressif ou malin [8–10]. Les histiocytomes fibreux malins (aussi nommés par certains auteurs sarcome pléomorphe indifférencié) sont caractérisés par un certain pléomorphisme et la présence d'une activité mitotique atypique. Moins de 40 cas d'histiocytome fibreux conjonctivaux (dont une majorité de bénins) ont été publiés dans la littérature, dont deux sont survenus chez des enfants présentant un xeroderma pigmentosum.

À l'examen, l'aspect de l'histiocytome fibreux conjonctival est peu caractéristique et difficile à différencier des autres tumeurs stromales non pigmentées. La lésion de coloration rouge à brun est ferme et fréquemment localisée au limbe avec extension à la cornée. L'exérèse chirurgicale complète de la lésion avec marges saines est conseillée, car même en cas d'histiocytome fibreux bénin, les récurrences locales sont fréquentes lorsque l'exérèse est incomplète. En cas d'histiocytome fibreux malin, Kim et al. [9] proposent de réaliser une radiothérapie complémentaire. La dissémination métastatique de ces d'histiocytome fibreux malin est peu fréquente.

I Lipome

Le lipome de localisation conjonctivale est rare. Il s'agit d'un lipome pléomorphe composé d'un tissu conjonctif lâche, myxoïde et de lipocytes souvent fusiformes [11, 12]. Le lipome apparaît à l'âge adulte, et se présente comme une masse conjonctivale jaune, souple. L'aspect clinique peut poser un problème de

diagnostic différentiel avec une hernie de graisse orbitaire, ou un myxome. Une exérèse chirurgicale peut être réalisée en cas de doute diagnostique ou de symptomatologie gênante.

Xanthogranulome juvénile

Le xanthogranulome juvénile (XGJ) est une affection idiopathique rare liée à la prolifération non maligne de cellules histiocytaires non langerhansiennes (fig. 9-15). L'atteinte oculaire irienne classique, compliquée d'hyphéma ou de glaucome, survient dans 0,3 à 10 % des cas. L'atteinte conjonctivale est rare (moins de 30 cas publiés dans la littérature en 2019). Bien que le XGJ soit une affection pédiatrique, l'atteinte conjonctivale peut se voir chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte. Cliniquement, elle se présente comme une masse conjonctivale en relief, jaune, localisée au voisinage du limbe. L'éruption cutanée n'est pas toujours associée. En histologie, le XGJ est composé d'histiocytes, de cellules inflammatoires chroniques, et de cellules multinucléées (cellules géantes de Touton), avec un aspect typique d'anneau lipidique autour d'un foyer d'inflammation granulomateuse. L'exérèse chirurgicale est réalisée dans la plupart des cas, mais en cas d'atteinte diffuse, des traitements chimiothérapeutiques ou corticoïdes ont été réalisés avec des résultats satisfaisants [13–17].

Myxome

Le myxome est une tumeur bénigne d'origine mésenchymateuse (fig. 9-16). La localisation la plus classique est cardiaque. La localisation conjonctivale est rare, avec moins de 40 cas publiés dans la littérature. La tumeur apparaît chez l'adulte et se présente sous la forme d'une masse jaune ou rose, souple et mobile, indolore en général, située au niveau de la conjonctive bulbaire [18]. Une atteinte cardiaque doit être systématiquement recherchée, car bien que la plupart des myxomes conjonctivaux soient isolés, ils peuvent parfois entrer dans le cadre d'un complexe de Carney, maladie autosomique dominante associant myxomes (cœur, peau), taches pigmentées de la peau et des muqueuses, suractivité endocrinienne et schwannomes.

En anatomopathologie, le myxome est une lésion peu cellulaire, avec des cellules stellaires et fusiformes dispersées au sein d'un stroma myxoïde. Des vacuoles cytoplasmiques sont fréquemment retrouvées; quelques mastocytes peuvent être présents. Les colorations spéciales et la microscopie électronique sont parfois nécessaires pour différencier cette tumeur d'un lipome ou d'un liposarcome, d'un neurofibrome myxoïde ou d'un rhabdomyosarcome. Le traitement consiste en général en une exérèse chirurgicale, mais les petites lésions asymptomatiques peuvent aussi être surveillées. Les récurrences après exérèse chirurgicale sont rares et le pronostic excellent [18–20].

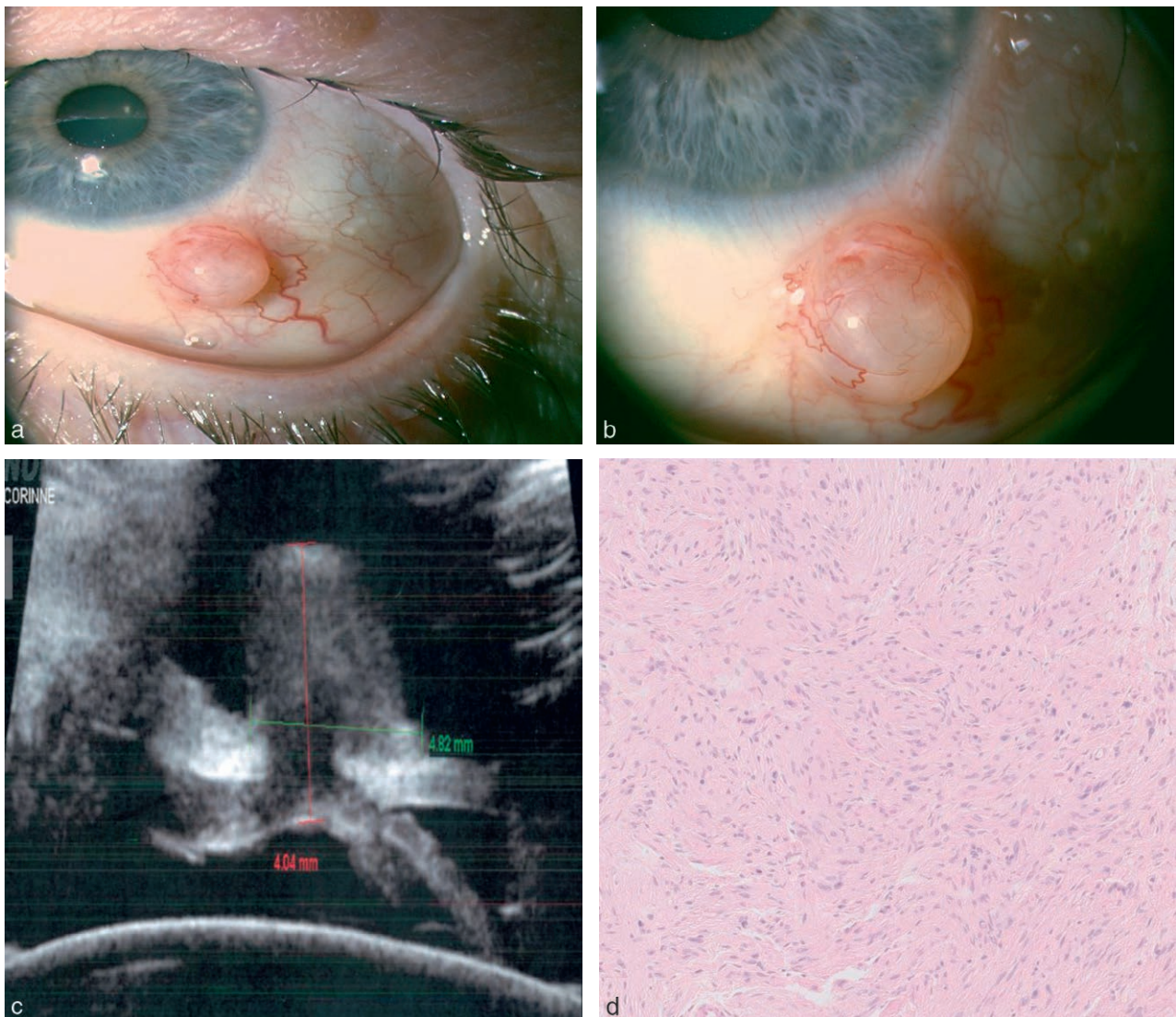


Fig. 9-12 Schwannome chez une femme de 47 ans.

Lésion constatée il y a 3 ans, peu évolutive. Patiente décrivant des douleurs de type ciliaire. a, b. Aspect en lampe à fente avec nodule induré, achrome, sous-conjonctival, adhérent à la sclère. c. L'échographie haute fréquence retrouve une tumeur avec effraction sclérale. d. Coupe HES $\times 20$ montrant au niveau du chorion une prolifération tumorale assez bien limitée, constituée de cellules fusiformes. Celles-ci présentent des noyaux arrondis ou allongés. Il n'a pas été identifié de mitoses ni de nécrose. L'analyse immunohistochimique réalisée a montré que les cellules tumorales exprimaient diffusément la PS100, signant une origine nerveuse.

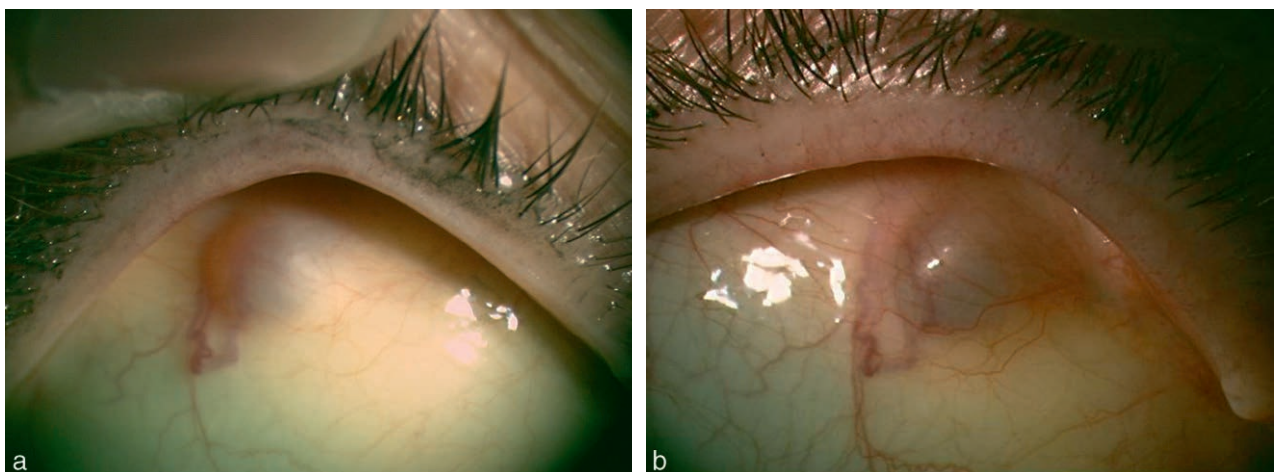


Fig. 9-13 Neurinome.

a. Lésion rosée en relief, sous-conjonctivale, fixe par rapport à la sclère, douloureuse à la pression. b. Aspect 7 ans plus tard avec une lésion globalement peu modifiée.

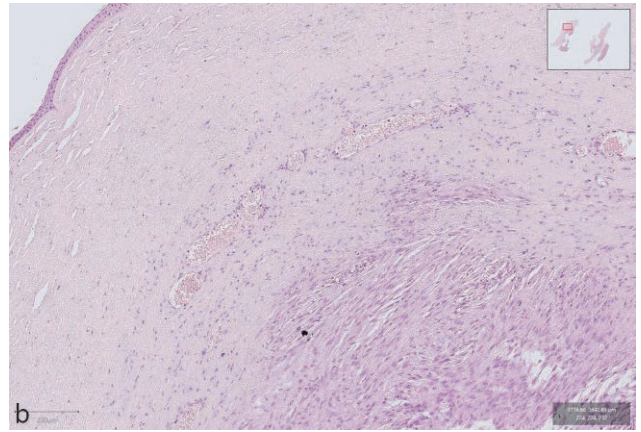
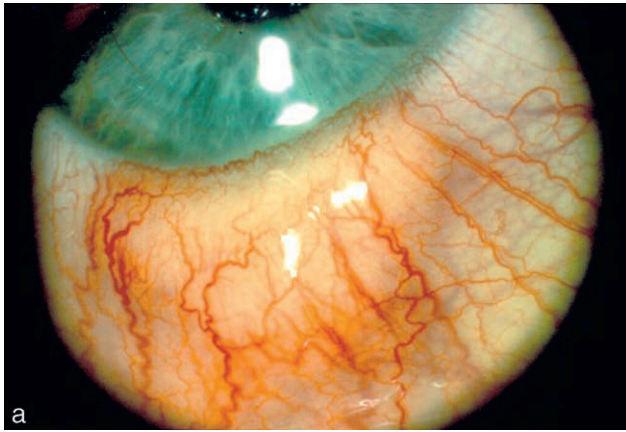


Fig. 9-14 *Hystiocytome fibreux bénin chez une fillette de 8 ans.*

a. La lésion rose-brun est recouverte par un épithélium conjonctival intact et adhère à la sclère. b. Coupe histologique HES $\times 5,2$ montrant un fragment de nature conjonctivo-scléral comportant, à la partie centrale, une lésion à cellules fusiformes. Celle-ci est constituée de quelques amas d'éléments fusocellulaires ou à noyau ovoïde parfois regroupés en courts faisceaux. Les atypies cytonucléaires sont minimales. L'index mitotique est négligeable. Il n'y a pas de réaction inflammatoire.

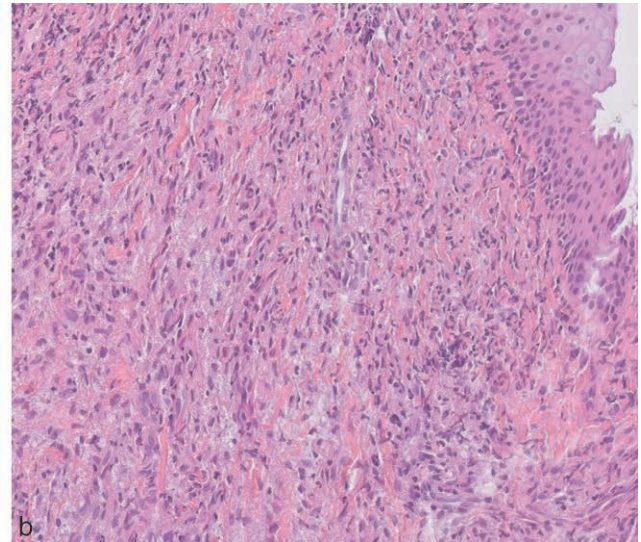
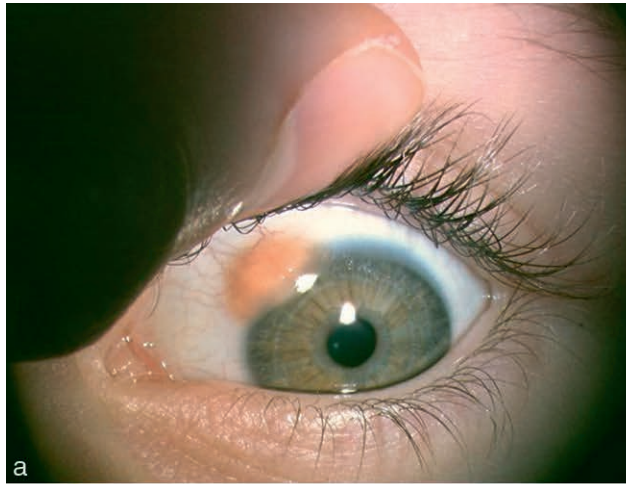


Fig. 9-15 *Xanthogranulome limbique chez une petite fille de 2 ans.*

a. La lésion légèrement en relief est apparue brutalement 2 mois auparavant, non évolutive depuis. b. Coupe histologique HES $\times 20$ montrant dans le chorion une prolifération de cellules d'aspect épithélioïde ou histiocyttaire aux cytoplasmes souvent spumeux, xanthomateux. Il s'y associe de petits lymphocytes matures et quelques polynucléaires éosinophiles. Il n'a pas été observé de cellule géante multinucléée. Les immunomarquages confirment la nature histiocyttaire des cellules (CD163 et CD68 positifs).

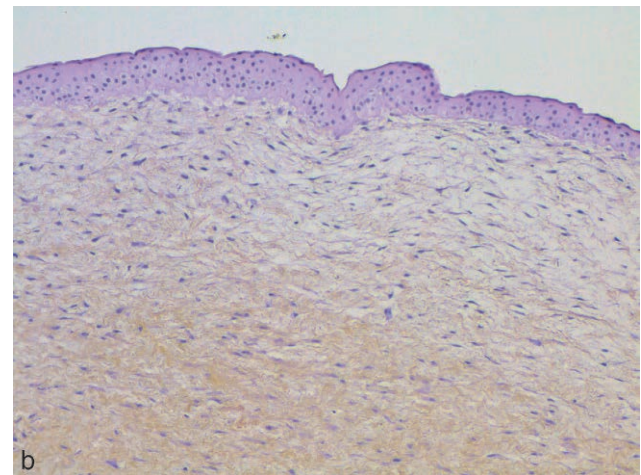
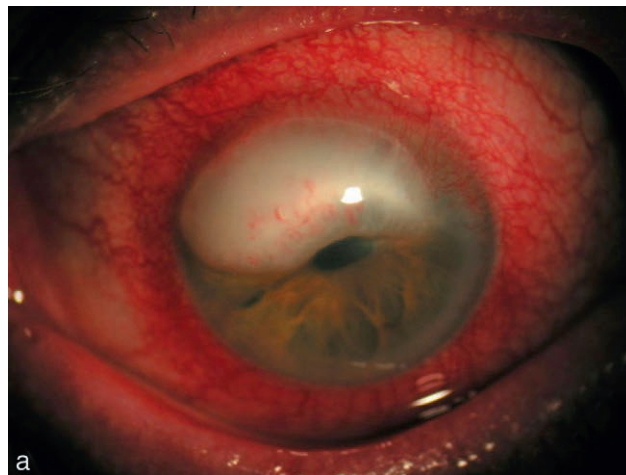


Fig. 9-16 *Lésion myxoïde cornéolimbique (myxome secondaire à une rupture chirurgicale de la membrane de Bowman).*

a. Lésion de croissance lente chez un homme de 55 ans ayant un antécédent de greffe endothéliale type DMEK 2 ans auparavant. Aspect de tuméfaction blanchâtre en relief développée aux dépens du limbe de 9 heures à 3 heures. b. Coupes histologiques HES $\times 10$ montrant une lésion peu cellulaire avec des cellules stellaires et fusiformes dispersées au sein d'un stroma myxoïde.

Source : Dr Frouin.

BIBLIOGRAPHIE

9.1. Tumeurs vasculaires de la conjonctive

- [1] Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111:1747–54.
- [2] Shields JA, Mashayekhi A, Kligman BE, et al. Vascular tumors of the conjunctiva in 140 cases. *Ophthalmology* 2011;118(9):1747–53.
- [3] Spector J, Zide B. Carbon dioxide laser ablation for treatment of lymphangioma of the conjunctiva. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(2):609–12.
- [4] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358(24):2649–51.
- [5] Jakobiec F, Werdich X, Chodosh J, Freitag S. An analysis of conjunctival and periocular venous malformations : clinicopathologic and immunohistochemical features with a comparison of racemose and cirroid lesions. *Surv Ophthalmol* 2014;59(2):236–44.
- [6] Shields J, Eaglen R, Shields C, Marr B. Orbital-conjunctival glomangiomas involving two ocular rectus muscles. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):511–3.
- [7] Boue F, Lebbe C. Kaposi's sarcoma. *Bull Cancer* 2003;90:393–8.
- [8] Dugel PU, Gill PS, Frangieh GT, Rao NA. Ocular adnexal Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990;110:500–3.
- [9] Cassoux N. Œil et virus. In: Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Paris: Masson; 2000. p. 420.
- [10] Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:371–95.
- [11] Moore PS. The emergence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8). *N Engl J Med* 2000;343:1411–3.
- [12] Dugel PU, Gill PS, Frangieh GT, Rao NA. Treatment of ocular adnexal Kaposi's sarcoma in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1992;99:1127–32.
- [13] Blum L, Pellet C, Agbalika F, et al. Complete remission of AIDS-related Kaposi's sarcoma associated with undetectable human herpesvirus-8 sequences during anti-HIV protease therapy. *Aids* 1997;11:1653–5.

9.2. Tumeurs des tissus mous

- [1] Freedman KA, Tran RM. Neurofibroma involving the caruncle. *Arch Ophthalmol* 2004;122(2):294–5.
- [2] Kalina PH, Bartley GB, Campbell RJ, Buettner H. Isolated neurofibromas of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1991;111(6):694–8.

- [3] Perry HD. Isolated neurofibromas of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1992;113(1):112–3.
- [4] Andreoli CM, Hatton M, Semple JP, et al. Perilimbal conjunctival schwannoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):388–9.
- [5] Demirci H, Shields CL, Eagle Jr RC, Shields JA. Epibulbar schwannoma in a 17-year-old boy and review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2010;26(1):48–50.
- [6] Charles NC, GE. Ostriker. Epibulbar conjunctival fibroma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007;23(3):249–50.
- [7] Jakobiec FA, Sacks E, Lisman RL, Krebs W. Epibulbar fibroma of the conjunctival substantia propria. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):661–4.
- [8] Arora R, Monga S, Mehta DK, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(3):275–8.
- [9] Kim HJ, Shields CL, Eagle Jr RC, Shields JA. Fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1036–43.
- [10] Ryan G, Glasson B, Foster A. Benign fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Case Rep Ophthalmol Med* 2012;2012, 786260.
- [11] Li E, Silbert J, Sinard J. Pleomorphic lipoma of the bulbar conjunctiva. *BMJ Case Rep* 2018;11(1):e-226548.
- [12] Mishra DK, Jakati S, Bothra N, Agrawal M. Pleomorphic lipoma of conjunctiva - An unusual tumor at unusual site. *Indian J Pathol Microbiol* 2020;63(4):654–5.
- [13] Hermel M, Donner A, Remky A. New treatment option for adult-onset limbal xanthogranuloma. *Cornea* 2010;29(1):113–6.
- [14] Mocan MC, Bozkurt B, Orhan D, et al. Juvenile xanthogranuloma of the corneal limbus : report of two cases and review of the literature. *Cornea* 2008;27(6):739–42.
- [15] Mustafa OM, Daoud YJ. Corneoscleral xanthogranuloma treated with chemotherapy : The room for nonsurgical management. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(2):27.
- [16] Soler V, Capuani C, Arné JL, et al. Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(6). 436.e1-6.
- [17] Kontos G, Borooh S, Khan A, et al. The epidemiology, clinical characteristics, histopathology and management of juvenile- and adult-onset corneoscleral limbus xanthogranuloma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(3):413–20.
- [18] Demirci H, Shields CL, Eagle Jr RC, Shields JA. Report of a conjunctival myxoma case and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2006;124(5):735–8.
- [19] Chen YP, Tsung SH, Yet-Min Lin T. A rare presentation of conjunctival myxoma with pain and redness : case report and literature review. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3(1):145–50.
- [20] Valles-Valles DRY, Hernández-Ayuso I, Rodríguez-Martínez HA, et al. Primary conjunctival myxoma : case series and review of the literature. *Histopathology* 2017;71(4):635–40.

This page intentionally left blank

Tumeurs congénitales

D. BRÉMOND-GIGNAC

I Introduction

Les choristomes représentent entre 10 et 33 % des tumeurs conjonctivales de l'enfant. Ce sont des malformations congénitales bénignes constituées d'éléments tissulaires histologiquement matures normalement non présents dans l'organe concerné [1]. Cette malformation survient habituellement lors de la fermeture des fissures fœtales, ce qui explique leur localisation relativement semblable. On distingue les choristomes simples, constitués d'un seul type tissulaire, des choristomes complexes, constitués de plusieurs composants tissulaires. Les choristomes peuvent être uni- ou bilatéraux, uniques ou multiples.

Les choristomes les plus fréquents au niveau de la surface oculaire sont les dermoïdes du limbe et les dermolipomes. Ils peuvent apparaître isolément ou faire partie d'un syndrome malformatif congénital, en particulier le syndrome de Goldenhar, le syndrome de Franceschetti (ou syndrome de Treacher-Collins) et le naevus sébacé linéaire de Jadassohn (ou syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims).

I Dermoïdes du limbe

Les dermoïdes du limbe sont des choristomes simples constitués d'éléments cutanés (épiderme, poils, glandes sébacées). Ils se forment chez l'embryon entre la 5^e et 10^e semaine de gestation et sont dus à une transformation métaplasique du mésoblaste ou de reliquats lors de la fermeture des fissures fœtales. Ils se présentent comme une opacité surélevée en forme de dôme, ferme, blanc-jaunâtre, visible dès la naissance, et typiquement située à cheval sur le limbe, mais une localisation cornéenne, bulbaire ou caronculaire est possible. Dans l'étude de Navares, 76 % sont situés en inférotemporal et 22 % en supérotemporal (fig. 10-1) [2].

Leur taille est variable, de quelques millimètres à plus de 1 cm, ainsi que le retentissement fonctionnel (astigmatisme oblique aplatisant la cornée, amblyopie) et/ou esthétique.

Ils sont classés en trois grades [3] en tenant compte de la surface de cornée atteinte, de la forme et du volume ainsi que de l'atteinte conjonctivale. Les dermoïdes du limbe de grade 1 sont des lésions superficielles localisées au niveau du limbe et mesurant moins de 5 mm. Les dermoïdes du limbe de grade 2 repré-

sentent des lésions plus larges recouvrant la plupart de la cornée et avec une extension profonde au niveau du stroma, atteignant parfois jusqu'à la membrane de Descemet sans l'impliquer. Le grade 3 est le plus rare, avec des lésions très étendues de la cornée et pouvant atteindre jusqu'à l'épithélium pigmentaire de l'iris. Dans ce cas, toute la cornée peut être atteinte.

Les dermoïdes du limbe peuvent être associés à d'autres lésions oculaires (staphylomes scléaux, colobomes palpébraux, anomalies lacrymales, dysgénésies du segment antérieur, microphthalmie).

Chez l'enfant, la prise en charge est médico-chirurgicale. Elle a pour objectif une récupération fonctionnelle réfractive et une amélioration esthétique. La prise en charge médicale comporte la correction de l'astigmatisme induit et la rééducation de l'amblyopie. L'indication chirurgicale est discutée en fonction de la taille de la lésion, de l'importance de l'astigmatisme induit avec éventuelle amblyopie difficile à réduire, et en fonction de la gêne esthétique. Cette indication chirurgicale doit être discutée avec les parents en expliquant le risque potentiel de cicatrice.

Différentes techniques chirurgicales ont été décrites dans la littérature. Dans 50 à 68 % des cas, il est possible de se contenter d'une exérèse simple [4]. Mais, selon le grade de la lésion, une kératoplastie lamellaire ou transfixiante (fig. 10-2 à 10-4), ou une reconstruction par greffe de membrane amniotique en mono- ou multicouches (fig. 10-5) [5, 6] peuvent être nécessaires. Un bilan préopératoire par UBM (*ultrasound biomicroscopy*) est essentiel pour préciser la taille et la profondeur de la lésion, poser l'indication opératoire et choisir la technique chirurgicale. Certains cas extrêmes de grade 3, s'accompagnant de micro-ophtalmie, nécessitent une reconstruction du segment antérieur complexe, voire parfois une éviscération si le globe n'est pas fonctionnel.

I Dermolipomes

Les dermolipomes sont constitués des mêmes éléments que les dermoïdes, mais avec une prédominance de tissu adipeux. Ils sont habituellement localisés au niveau du canthus latéral, à proximité de la glande lacrymale et du muscle droit latéral, et se présentent comme une masse molle, jaune pâle. L'exérèse chirurgicale, souvent pratiquée pour des raisons esthétiques, peut s'avérer délicate du fait des adhérences fréquentes aux

tissus environnants, en particulier au muscle droit latéral et à la conjonctive.

■ Choristomes complexes

Les choristomes complexes sont constitués de plusieurs composants tissulaires (adipeux, cartilagineux, osseux, glande lacrymale, follicules pileux, muscle lisse, tissu nerveux). Ils sont souvent associés au nævus sébacé linéaire de Jadassohn (ou syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims). La présentation clinique des choristomes complexes varie en fonction des tissus constituants (fig. 10-6). La prise en charge chirurgicale des lésions volumineuses ou avec atteinte de l'axe visuel est complexe.

■ Syndromes associés

■ SYNDROME DE GOLDENHAR

Le syndrome auriculo-oculo-vertébral ou syndrome de Goldenhar est une anomalie de clivage au niveau du 1^{er} arc avec anomalie de migration des crêtes neurales. Il peut associer un dermoïde du limbe, un dermolipome, un colobome palpébral, des anomalies malformatives sévères du globe oculaire (microphthalmie, cryptophthalmie, etc.), des enchondromes prétragien,

des anomalies auriculaires et des anomalies vertébrales [7]. Il peut aussi s'agir d'un syndrome de Goldenhar plus quand des anomalies cardiaques ou pulmonaires sont associées.

■ SYNDROME DE FRANCESCHETTI OU DE TREACHER-COLLINS

Le syndrome de Franceschetti, ou Treacher-Collins pour les Anglo-Saxons, est de transmission autosomique dominante à expressivité variable [8]. Il se caractérise par une dysplasie otomandibulaire avec des fissures palpébrales antimongoloïdes, une hypoplasie malaire, une micrognathie, des anomalies de l'oreille et un colobome externe de la paupière inférieure. L'hypoplasie malaire et de la mandibule peut entraîner d'importantes difficultés respiratoires et d'alimentation.

■ SYNDROME DE SCHIMMELPENNING-FEUERSTEIN-MIMS

Ce syndrome est aussi appelé nævus sébacé linéaire de Jadassohn ou *organoïd nevus syndrome* de Solomon. Ce syndrome polymalformatif neurocutané est caractérisé par un nævus sébacé craniofacial avec des lignes cutanées de Blaschko et un retard mental [9, 10]. Un ostéome choroïdien peut être associé de façon quasi pathognomonique. La mutation est une mutation en mosaïque des gènes *NRAS*, *HRAS* ou *KRAS*. Les dermoïdes ou choristomes complexes associés dans ce syndrome peuvent atteindre les tissus épiscléraux et cornéens. Une transformation maligne précoce du nævus sébacé est possible.

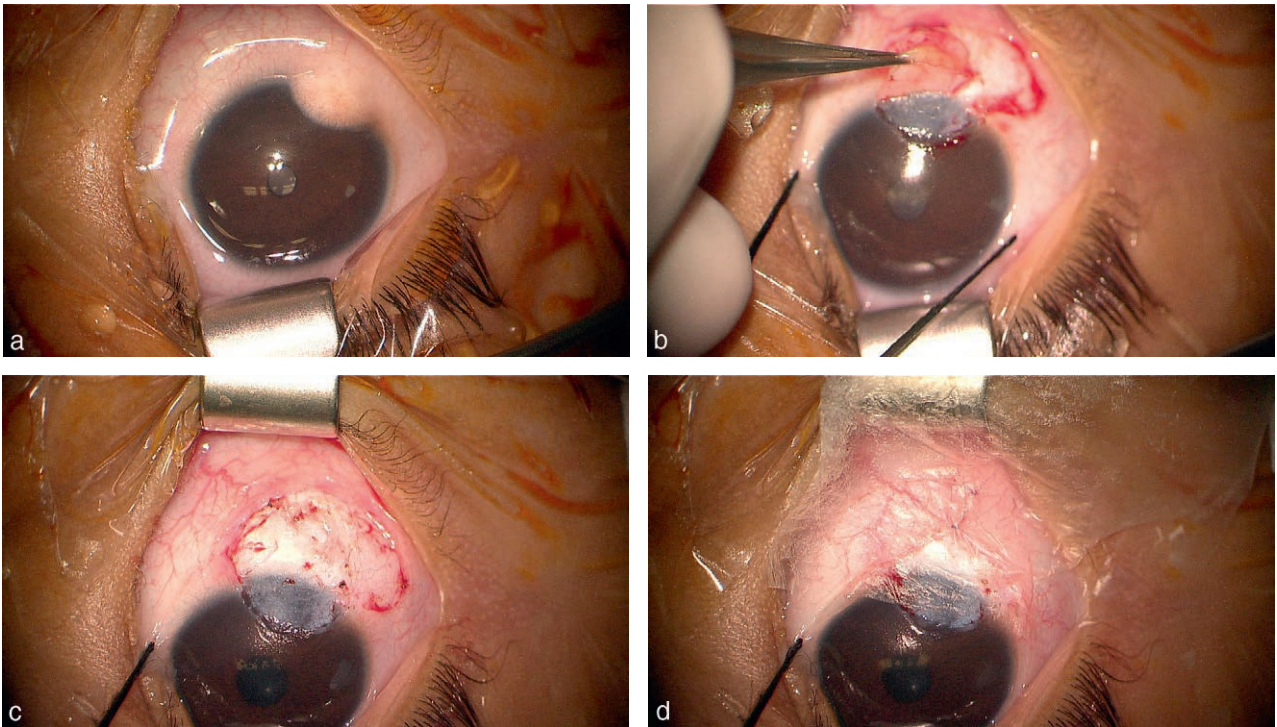


Fig. 10-1 a. Dermoïde du limbe et dermolipome. b. Dissection dans l'épaisseur cornéenne. c. Exérèse complète du dermoïde du limbe et du dermolipome. d. Pose d'une membrane amniotique pour la cicatrisation.

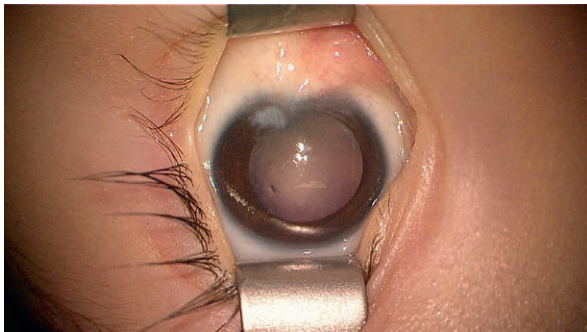


Fig. 10-2 Dermoïde du limbe de petite taille avec dermolipome conjunctivo-orbitaire.

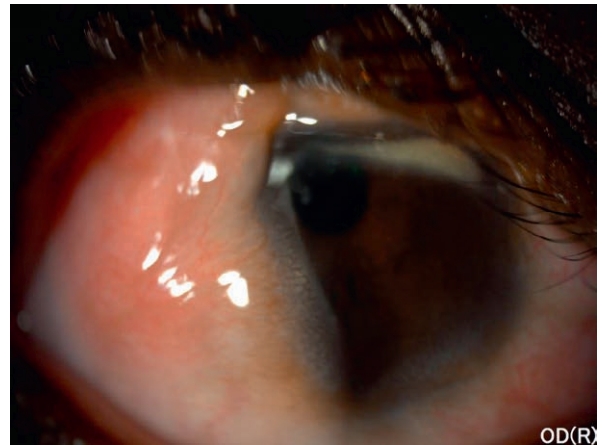


Fig. 10-3 Choristome complexe du limbe grade 3 extensif et évolutif.

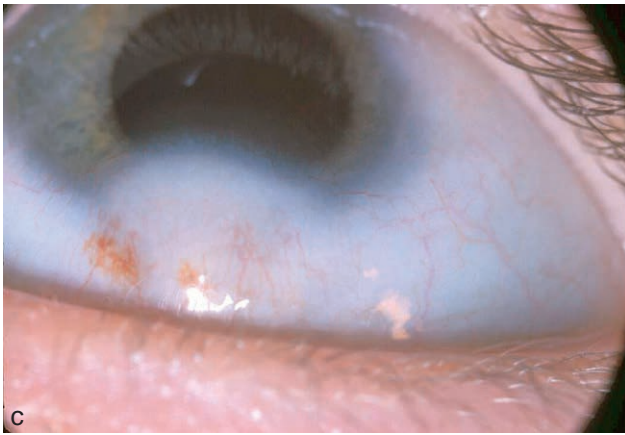
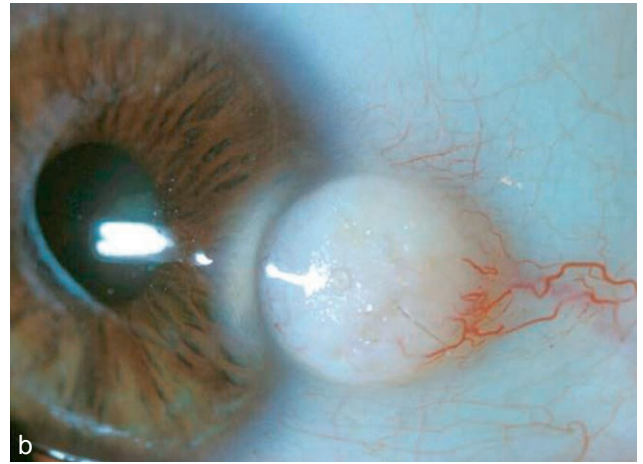
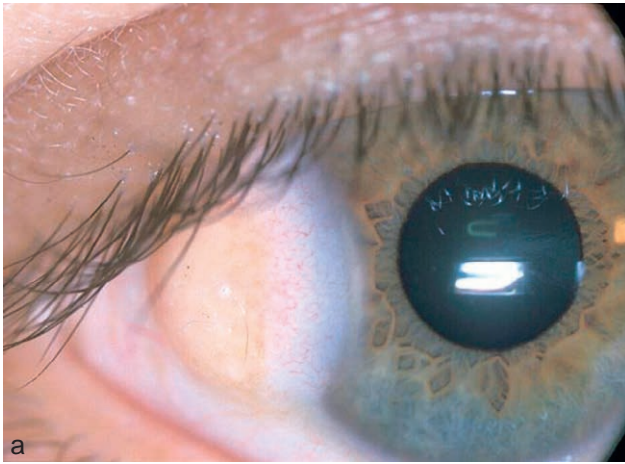


Fig. 10-4 a-c. Aspects variés de tumeurs dermoïdes du limbe. Noter la présence possible de poils (a, b), et le relief variable de la lésion selon les cas.



Fig. 10-5 Dermolipome localisé au limbe.

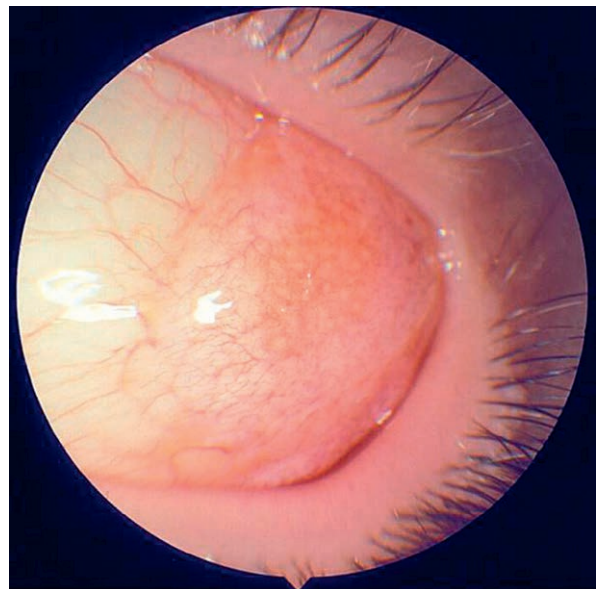


Fig. 10-6 Dermolipome localisé au canthus latéral.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Shields JA, Shields CL. Orbital cysts of childhood- classification, clinical features, and management. *Surv Ophthalmol* 2004;49(3):281-99.
- [2] Nevares RL, Mulliken JB, Robb RM. Ocular dermoids. *Plast Reconstr Surg* 1988;82:959-64.
- [3] Zhong J, Deng Y, Zhang P, et al. New grading system for limbal dermoid : a retrospective analysis of 261 cases over a 10-year period. *Cornea* 2018;37(1):66-71.
- [4] Pirouzian A. Management of pediatric corneal limbal dermoids. *Clin Ophthalmol* 2013;7:607-14.
- [5] Burillon C, Duran L. Solid dermoids of the limbus and the cornea. *Ophthalmologica* 1997;211:367-72.
- [6] Mansour AM, Barber JC, Reinecke RD, Wang FM. Ocular choristomas. *Surv Ophthalmol* 1989;33:339-58.
- [7] D'Hermies F, Saragoussi JJ, Meyer A, et al. Dermoïde du limbe et syndrome de Goldenhar. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(8):893-6.
- [8] Shields JA, Shields CL, Eagle Jr RC, Arevalo F, De Potter P. Ophthalmic features of the organoid nevus syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:65-86.
- [9] Lena CP, Kondo RN, Nicolacópulos T. Do you know this syndrome? Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome. *An Bras Dermatol* 2019;94(2):227-9.
- [10] Katsanis SH, Jabs EW. Treacher Collins Syndrome. 2004. In: Adam MP, et al., editors. (Eds). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

This page intentionally left blank

Lésions inflammatoires ou dégénératives pouvant simuler une tumeur

D. MALAISE, A. MATET, C. LEVY-GABRIEL

I Introduction

La conjonctive peut être le siège de lésions inflammatoires ou dégénératives. Dans certains cas, ces lésions peuvent ressembler à une lésion tumorale. À l'inverse, des néoplasies de la surface oculaire peuvent mimer l'aspect de lésions non tumorales. Il est donc important de pouvoir les reconnaître. En cas de doute, une exérèse chirurgicale est réalisée selon les techniques recommandées pour les néoplasies de la surface oculaire et le diagnostic est affirmé par l'analyse histologique.

I Pinguécula et ptérygion

Le ptérygion est une prolifération fibrovasculaire bénigne de la conjonctive, envahissant progressivement la cornée et favorisée par l'exposition répétée aux rayonnements ultraviolets, un environnement chaud et poussiéreux ou une irritation chronique de la surface oculaire. Un ptérygion peut provoquer une gêne esthétique, une irritation ou une sécheresse oculaire ainsi qu'un trouble visuel secondaire à un astigmatisme induit ou à l'envahissement de l'axe visuel.

Cliniquement, il a l'aspect d'une lésion fibrovasculaire localisée principalement sur la conjonctive bulbaire nasale, dans l'aire de la fente palpébrale et envahissant progressivement le limbe et la cornée (fig. 11-1 et 11-2). Il peut être bilatéral, asymétrique et le siège d'une inflammation périodique [1]. En histologie, on retrouve un stroma conjonctival épaissi et envahi par du tissu amorphe similaire à du collagène dégénéré.

Une pinguécula est une lésion dégénérative conjonctivale jaunâtre adjacente au limbe nasal ou temporal et qui n'envahit pas la cornée. Son origine et ses aspects histologiques sont similaires au ptérygion. En cas d'exérèse chirurgicale de la lésion, une autogreffe de conjonctive ou une greffe de membrane

amniotique est souvent réalisée et parfois associée à une application d'agent antimitotique dans la zone d'exérèse (mitomycine ou 5-fluoro-uracile). Le risque de récurrence est important [2]. Enfin, il convient de rester vigilant face aux présentations cliniques atypiques de ptérygion pouvant correspondre à une néoplasie de la surface oculaire. Dans ces cas, l'exérèse sous anesthésie locale avec (auto)greffe n'est pas recommandée.

I Dépôts amyloïdes

La présence de dépôts amyloïdes au niveau conjonctival (de type AL, chaînes légères d'immunoglobulines) est une pathologie de l'adulte d'âge moyen, le plus souvent uniquement localisée à l'œil et occasionnellement associée à une amylose systémique de type AL (moins de 10 % des cas) [3-5]. Une exploration systémique exhaustive doit toujours être réalisée. Plus rarement, la présence de dépôts amyloïdes peut être secondaire à une inflammation locale chronique (trachome, chirurgie oculaire, maladie dysimmunitaire).

Cliniquement, les dépôts amyloïdes conjonctivaux correspondent à des masses conjonctivales de couleur jaune, crème ou rosée, localisées sous l'épithélium de la conjonctive palpébrale ou moins fréquemment bulbaire, uni- ou bilatérales et souvent vascularisées (fig. 11-3). L'aspect peut mimer un lymphome conjonctival du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Une infiltration des tissus palpébraux est souvent associée et ces lésions peuvent saigner spontanément [3, 4]. En histologie, les dépôts amyloïdes sont caractérisés en coloration hématoxyline/éosine par la présence d'un matériel acellulaire homogène et légèrement éosinophile dans le derme. Ces dépôts ont une haute affinité pour la coloration rouge Congo et sont biréfringents en lumière polarisée. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale des lésions importantes et symptomatiques, ce qui nécessite souvent une chirurgie large avec reconstruction conjonctivale, alors que l'épithélium conjonctival n'est pas atteint. Une cryothérapie peut être associée et des récurrences sont possibles. Il n'y a pas de traitement curatif [3].

Kyste d'inclusion épithéliale

Un kyste d'inclusion épithéliale correspond à la présence, sous l'épithélium de la conjonctive, d'une lésion kystique de nature épithéliale, le plus souvent suite à la greffe de cellules épithéliales sous l'épithélium lors d'épisodes inflammatoires, d'un traumatisme ou d'une chirurgie oculaire.

À l'examen clinique, on observe une lésion kystique sous-épithéliale à la paroi fine et transparente, au contenu liquidien (fig. 11-4). Des débris épithéliaux sont parfois présents dans la lumière du kyste, formant un aspect de pseudo-hypopion. Les kystes sont souvent asymptomatiques, mais les plus volumineux peuvent devenir gênants ou s'étendre vers l'orbite. Tant qu'ils sont asymptomatiques, ils peuvent être simplement observés et la lésion peut parfois régresser spontanément. En cas de lésion symptomatique ou de doute avec une lésion tumorale, une exérèse est recommandée. Une ponction du kyste est suivie de récurrences [6, 7].

Hyperplasie pseudo-carcinomateuse

L'hyperplasie pseudo-carcinomateuse, ou pseudo-épithéliomateuse, est une prolifération épithéliale bénigne inflammatoire et réactionnelle (contexte de ptérygion, pingouécula, conjonctivite chronique, d'ancien corps étranger), d'apparition récente et de croissance rapide. Elle est difficile à différencier d'une néoplasie épidermoïde de la conjonctive.

Cliniquement, on observe une masse en relief, parfois gélatineuse, avec une hyperkératose blanchâtre à sa surface [8]. En histologie, elle correspond à de l'acanthose, de l'hyperkératose et de la parakératose de l'épithélium conjonctival. Bien que des mitoses puissent être visualisées, il n'y a généralement pas d'atypies cellulaires [6]. Puisqu'elle est difficile à différencier d'une néoplasie, le traitement est le plus souvent une exérèse chirurgicale complète avec les mêmes précautions qu'en présence d'une néoplasie. Il n'y a pas de risque de transformation maligne d'une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse.

Granulome pyogénique

Le granulome pyogénique représente environ 1 % des tumeurs de la conjonctive et est classé par certains auteurs parmi les tumeurs vasculaires bénignes de la conjonctive [7, 9]. Sa terminologie exacte fait débat : la lésion n'étant de nature ni pyogénique ni granulomateuse, certains auteurs préfèrent utiliser le terme de «tissu de granulation exubérant de type granulome pyogénique» ou d'«hémangiome capillaire acquis de type granulome pyogénique». Son origine est principalement réactionnelle, secondaire à une inflammation locale ou un traumatisme, chirurgical ou non. Un événement spécifique est donc fréquemment retrouvé : un chalazion, une plaie d'origine traumatique, une cicatrice de chirurgie oculaire pour chalazion, un strabisme, un ptérygion, une chirurgie rétinienne, une énucléation ou une blépharoplastie, ou des injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF. Certains contextes peuvent favoriser sa survenue, notamment un syndrome sec, un trichiasis, le port de lentilles de contact, un trachome, des antécédents de brûlure oculaire chimique, l'utilisation répétée de collyres, ou une irradiation oculaire [7, 9]. Dans de rares cas, un granulome pyogénique peut être d'origine primaire.

À l'examen clinique, on observe une masse tissulaire en relief, rosée, d'apparition récente et de croissance rapide, pédiculée et non indurée, implantée majoritairement sur la conjonctive bulbaire ou palpébrale, rarement sur la cornée, et fréquemment entourée d'un important appel vasculaire (fig. 11-5 et 11-6). Microscopiquement, la lésion est composée d'un tissu de granulation fibrovasculaire et prolifératif, avec lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles et de nombreux vaisseaux de petit calibre. Un granulome pyogénique peut répondre à une corticothérapie topique, mais nécessite souvent une exérèse chirurgicale. L'équipe de Shields propose une exérèse en surface de la lésion, associée à une cautérisation et une cryoapplication [9]. Certains auteurs proposent un traitement par β -bloquants topiques [10]. Des lésions récidivantes nécessitent rarement une radiothérapie complémentaire, comme dans un cas ayant requis une curiethérapie à faible dose [11].



Fig. 11-1 Pterygion.

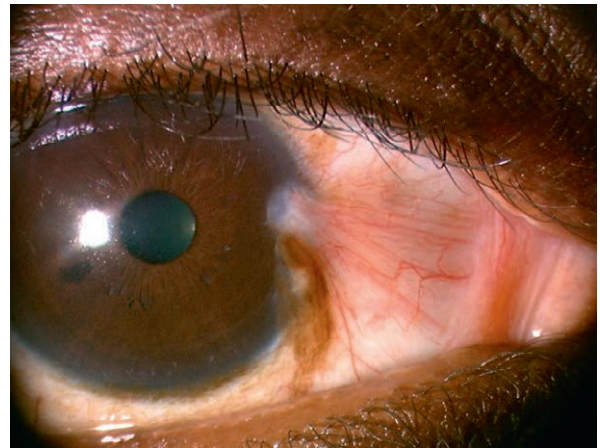


Fig. 11-2 Pterygion associé à de la mélanose ethnique.



Fig. 11-3 Dépôts amyloïdes sous-conjonctivaux.



Fig. 11-4 Kyste d'inclusion épithéliale.



Fig. 11-5 Granulome pyogénique limbique.



Fig. 11-6 Granulome pyogénique bulbaire chez un patient aux multiples antécédents de chirurgie de strabisme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Liu L, Wu J, Geng J, et al. Geographical prevalence and risk factors for pterygium : A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(11):e003787.
- [2] Frau E, Labétoulle M, Lautier-Frau M, et al. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(1):59–63.
- [3] Demirci H, Shields CL, Eagle RC, Shields JA. Conjunctival amyloidosis : report of six cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2006;51(4):419–33.
- [4] Reynolds MM, Veverka KK, Gertz MA, et al. Ocular manifestations of systemic amyloidosis. *Retina* 2018;38(7):1371–6.
- [5] Dammacco R, Merlini G, Lisch W, et al. Amyloidosis and ocular involvement : an overview. *Semin Ophthalmol* 2020;35(1):7–26.
- [6] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):3–24.
- [7] Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004;111(9):1747–54.
- [8] Kaliki S, Maniar A, Jakati S, Mishra DK. Anterior segment optical coherence tomography features of pseudoepitheliomatous hyperplasia of the ocular surface : a study of 9 lesions. *Int Ophthalmol* 2021;41(1):113–9.
- [9] Shields JA, Mashayekhi A, Kligman BE, et al. Vascular tumors of the conjunctiva in 140 cases. *Ophthalmology* 2011;118(9):1747–53.
- [10] Demaria LN, Silverman NK, Shinder R. Ophthalmic pyogenic granulomas treated with topical timolol-clinical features of 17 cases. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2018;34(6):579–82.
- [11] Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Zhao DY. Plaque radiation therapy for recurrent conjunctival pyogenic granuloma. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):538–9.

Partie III

TUMEURS INTRAOCULAIRES

This page intentionally left blank

Tumeurs de l'iris

12.1. NÆVUS DE L'IRIS

A. MATET

Introduction

Les nævus iriens sont des lésions mélanocytaires bénignes de l'iris. Ils se caractérisent par une lésion le plus souvent pigmentée, mais qui peut aussi être achrome, en relief. Les nævus effacent les reliefs iriens, au contraire des éphélides, simples modifications de la pigmentation irienne.

Caractéristiques cliniques

La fréquence des nævus est estimée à 5 % de la population, et ils peuvent exceptionnellement se transformer en mélanome irien. Comme d'autres lésions mélaniques, les nævus iriens apparaissent durant l'enfance ou l'adolescence, et ont tendance à se pigmenter pendant la puberté. Ils sont plus fréquents chez les sujets caucasiens. Sur une série de 3680 lésions iriennes rapportée par Shields et al., 42 % étaient des nævus [1].

L'aspect clinique des nævus iriens est très variable. Leur pigmentation (nævus pigmenté, achrome), leur forme (arrondi, en secteur, plan, en relief) et leurs dimensions (localisé, diffus) peuvent différer d'un cas à l'autre (fig. 12-1 à 12-6). La présence éventuelle d'un essaimage de pigment dans l'angle iridocornéen est possible, sans que cela soit un signe de mélanome. En revanche, un véritable feutrage épais dans l'angle iridocornéen est très suspect de mélanome. De même, toute lésion pigmentée irienne ou iridociliaire associée à une hypertension oculaire doit faire suspecter un mélanome, car un nævus bénin provoque très rarement une augmentation de la pression intraoculaire.

Parmi les autres signes moins fréquents, l'irrégularité de la pupille, un ectropion uvéal (voir fig. 12-1), la présence de synéchies iridocornéennes, d'une cataracte secondaire ou d'un kyste irien associé au nævus ne sont pas nécessairement des signes suspects de transformation maligne.

En revanche, la présence d'un hyphéma et une configuration diffuse sont associées à un risque de croissance accru vers un mélanome irien. L'équipe des Shields mentionne également un âge inférieur à 40 ans, une localisation inférieure, un ectropion uvéal et des marges floues comme signes à risque de transformation, et synthétisent ces caractéristiques par le moyen mnémotechnique «ABCDE» (*Age, Blood, Clock hour inferiorly, Diffuse configuration, Ectropion, Feathery margins*) [2].

Diagnostics différentiels

■ MÉLANOCYTOME IRIEN

Une variante de lésion irienne pigmentée est le mélanocytome irien (fig. 12-7). Cette lésion est de diagnostic plus difficile car, bien que bénigne, elle peut évoquer cliniquement un mélanome irien. Comme le mélanocytome de la papille, le mélanocytome de l'iris est très pigmenté. Il peut s'accompagner d'une dispersion de pigment, pouvant provoquer une hypertension oculaire, et surtout, il peut grossir au cours du temps sans perdre son caractère bénin [3].

■ KYSTES IRIENS

Les kystes sont des formations bénignes composées d'une ou de plusieurs couches de cellules épithéliales sans chorion sous-jacent. Leur contenu est le plus souvent liquidien. Il existe une grande variété de kystes iriens en fonction de leur localisation et du tissu irien affecté. Ces différents kystes sont récapitulés dans l'encadré 12-1 (fig. 12-8 à 12-10). En pratique, une échographie haute fréquence ou UBM (*ultrasound biomicroscopy*) permet de préciser le diagnostic et de caractériser les kystes iriens. Ils nécessitent une surveillance, sauf en cas d'atteinte de l'axe visuel, qui peut justifier une aspiration à l'aiguille, voire une injection intrakystique d'alcool en cas de récurrence [4-7].

Encadré 12-1**Classification des kystes iriens (d'après Shields et al. [7])****Kystes iriens primaires**

- Kystes de l'épithélium irien
 - Central
 - Moyenne périphérie
 - Périphérie
 - Déplacé (dans le segment antérieur ou postérieur)
- Kystes du stroma irien
 - Congénital
 - Acquis

Kystes iriens secondaires

- Kystes épithéliaux
 - Kystes d'implantation (postopératoires, post-traumatiques)
 - Perles
- Kystes iatrogènes
- Kystes parasitaires

■ SYNDROME IRIDOCORNÉO-ENDOTHÉLIAL

Le syndrome iridocornéo-endothélial, ou *iridocorneal endothelial syndrome* (ICE), est une prolifération anormale bénigne de cellules endothéliales cornéennes en chambre antérieure, se manifestant cliniquement par une décompensation cornéenne avec œdème cornéen, des synéchies iridocornéennes périphériques et des anomalies iriennes (fig. 12-11). L'évolution est souvent marquée par l'apparition d'un glaucome secondaire en raison de l'invasion du trabéculum. Les anomalies de l'iris peuvent consister en une atrophie, une distorsion ou des nodules iriens. L'atteinte est en général unilatérale et survient plus volontiers chez la femme jeune. En fonction de l'atteinte prédominante, l'ICE syndrome se décline en atrophie essentielle de l'iris (anomalies iriennes), le syndrome de Chandler (anomalies cornéennes) et le syndrome de Cogan-Reese ou *iris naevus syndrome* (nodules iriens) [8].

■ MÉTASTASE IRIENNE

Devant tout nævus irien achrome, une métastase irienne doit être évoquée, et cette hypothèse éliminée par la réalisation au minimum d'un TEP-scanner et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Les métastases iriennes sont abordées dans le chapitre 12.3.

I Imagerie

L'imagerie des nævus iriens repose principalement sur la photographie du segment antérieur sur une lampe à fente équipée d'une caméra. Il est également utile de réaliser des clichés en gonioscopie pour surveiller des lésions périphériques, une éventuelle extension à l'angle iridocornéen, ou un essaimage de pigment dans l'angle.

L'échographie haute fréquence à 50 MHz, dite UBM, est également une modalité essentielle car elle permet d'évaluer les dimensions exactes de la lésion avec une précision au dixième voire au centième de millimètre, de détecter et surveiller une extension à l'angle iridocornéen et surtout au corps ciliaire (fig. 12-12 et voir fig. 12-4).

Les développements récents de la tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur permettent également d'imager avec une grande précision les lésions iriennes. Néanmoins, cette technologie est encore limitée par une moins bonne visualisation du corps ciliaire que l'échographie haute fréquence ou UBM, et surtout une atténuation du signal infrarouge par le pigment mélanique, qui limite la détection du bord postérieur des lésions.

I Conduite à tenir

Compte tenu du risque assez faible de transformation maligne, les patients présentant un nævus irien doivent être le plus souvent surveillés. L'examen régulier doit comprendre au minimum un examen à la lampe à fente, une prise de tension oculaire et une photographie, ainsi qu'une gonioscopie en cas de lésion atteignant l'angle pour estimer l'essaimage de pigment dans l'angle. L'échographie haute fréquence ou UBM doit elle aussi être répétée de façon régulière. L'intervalle de suivi doit être initialement de 3 à 6 mois en fonction du risque de transformation en mélanome, puis peut être espacé de 6 mois à 1 an.



Fig. 12-1 Nævus irien plan chez une femme de 41 ans. On note la présence d'un discret ectropion uvéal, qui n'est pas un signe de malignité.

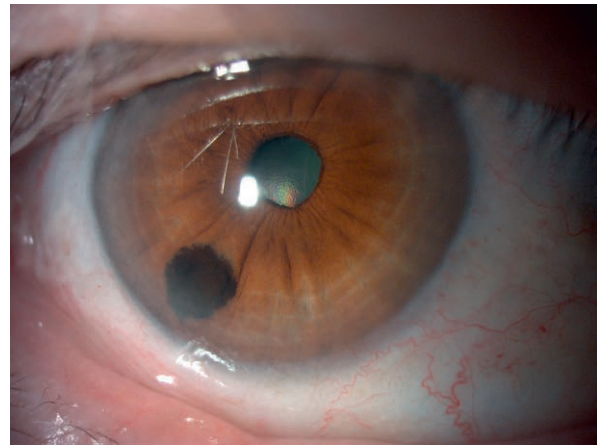


Fig. 12-2 Nævus irien chez un homme de 77 ans sans caractéristique suspecte.

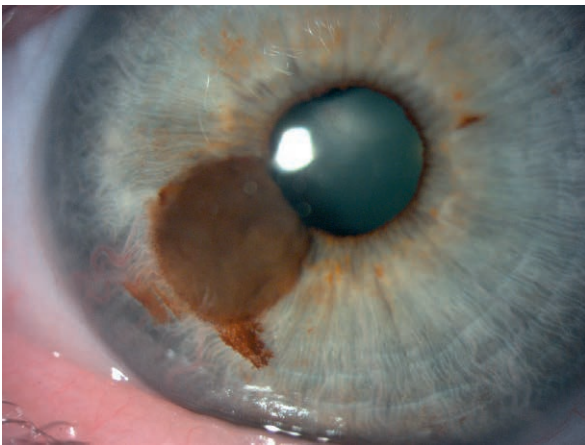


Fig. 12-3 Nævus irien en relief chez une femme de 59 ans. La lésion est stable sur un suivi de 10 ans.

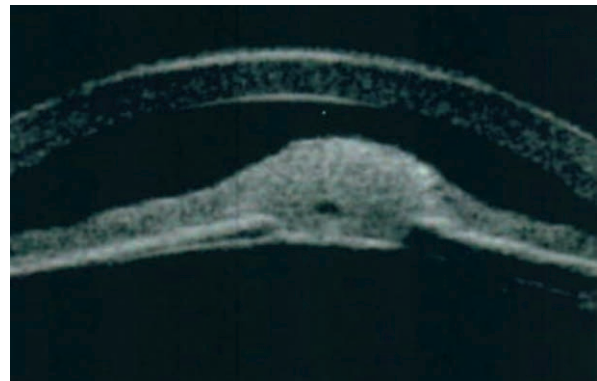


Fig. 12-4 Échographie de la lésion présentée à la fig. 12-3, montrant une lésion iso-échogène avec une zone cavitaire intralésionnelle, de 1,69 mm d'épaisseur. Le mode Doppler ne montre pas de vascularisation intralésionnelle. Ces éléments, ainsi que la stabilité au cours du suivi, confirment le diagnostic de nævus irien.



Fig. 12-5 Nævus irien achrome chez une femme de 51 ans, de localisation périphérique au contact de l'angle iridocornéen.



Fig. 12-6 Gonioscopie du nævus irien présenté à la fig. 12-5 montrant l'absence d'invasion de l'angle iridocornéen au-delà des limites de la lésion.

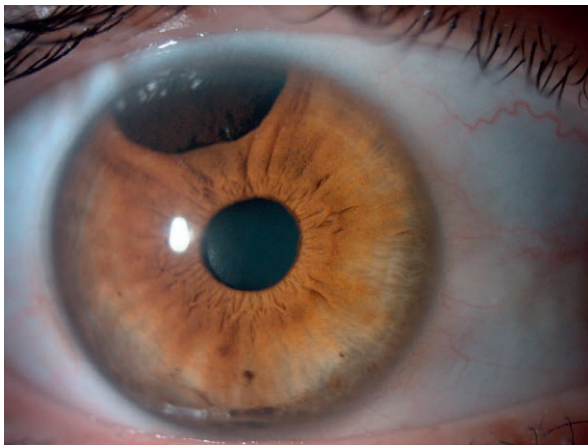


Fig. 12-7 Mélanocytome irien chez une femme de 43 ans, ayant fait initialement suspecter un mélanome irien, mais n'ayant pas progressé au cours d'un suivi de 3 ans.

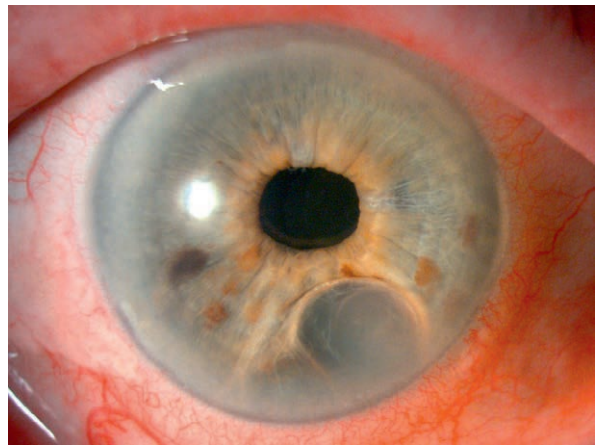


Fig. 12-8 Kystes périphériques de l'épithélium pigmenté irien d'apparition récente chez une femme de 90 ans.

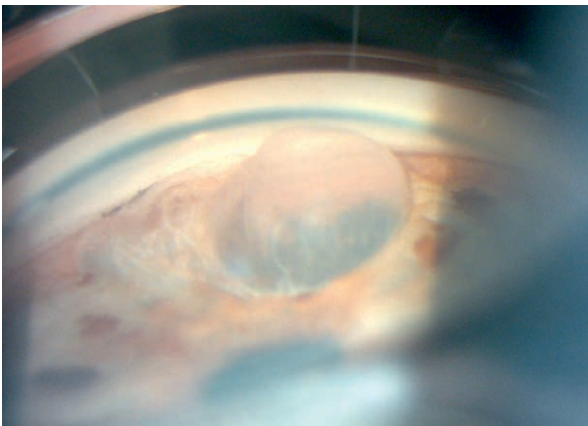


Fig. 12-9 Gonioscopie des kystes iriens présentés à la fig. 12-8 montrant leur nature translucide et l'absence d'invasion de l'angle iridocornéen.

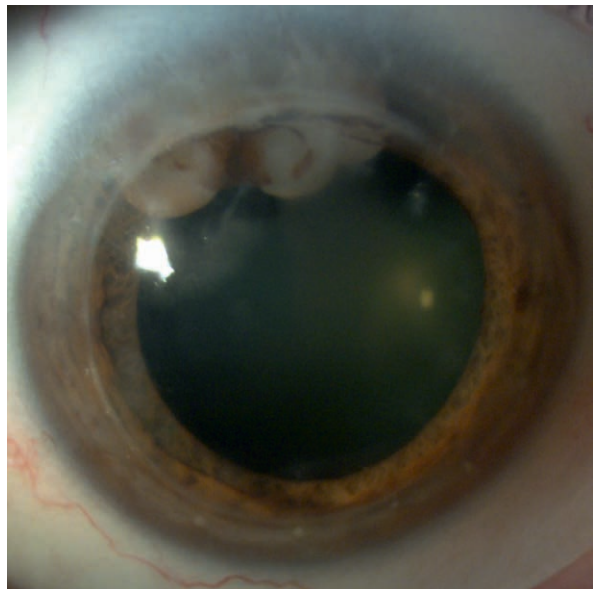


Fig. 12-10 Kystes d'implantation chez un patient de 60 ans ayant pour antécédent une kératoplastie transfixiante 24 ans auparavant. Il s'agit d'une probable prolifération d'épithélium cornéen favorisée par les cicatrices chirurgicales transfixiantes.

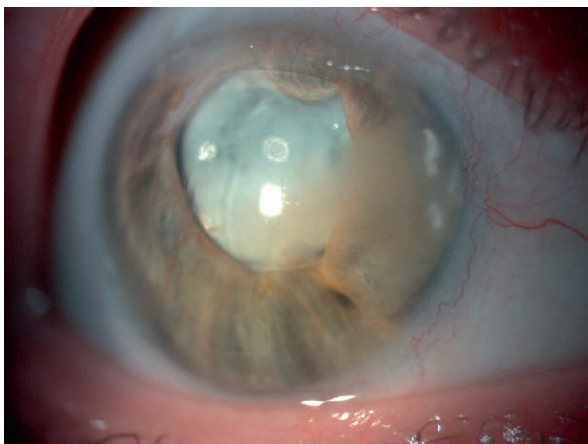


Fig. 12-11 Syndrome irido-cornéo-endothélial chez un homme de 44 ans.

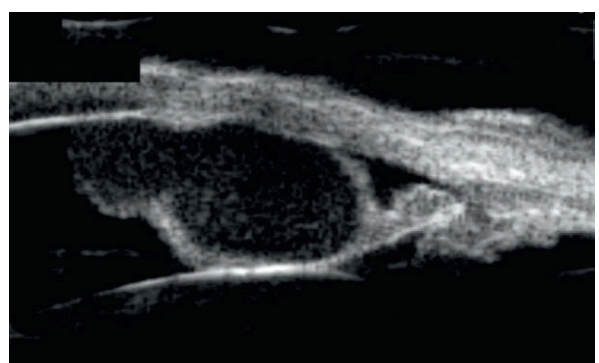


Fig. 12-12 Échographie chez le patient présenté à la fig. 12-10, confirmant la nature kystique des lésions situées en avant de l'iris, qui sont hypo-échogènes avec un liseré hyperéchogène.

12.2. MÉLANOME DE L'IRIS

L. LUMBROSO-LE ROUIC

I Introduction

Le mélanome malin de l'iris est une tumeur pigmentée maligne de l'iris. Bien que rare, sa fréquence étant estimée entre 2 % et 5 % des tumeurs de l'uvéïe, il s'agit de la tumeur maligne la plus fréquente de l'iris. Il survient préférentiellement chez des patients plus jeunes que le mélanome de l'uvéïe postérieure (de 10 à 20 ans), et ayant des iris clairs [1–3] (fig. 12-13). Son diagnostic est essentiellement clinique. Les modalités thérapeutiques dépendent de la taille tumorale ainsi que de son retentissement (essaimage de pigment dans l'angle à distance de la tumeur, atteinte de l'angle iridocornéen, présence d'une hypertension oculaire, etc.). Lorsque la tumeur est localisée, un traitement conservateur est envisageable. Une énucléation reste nécessaire pour les tumeurs très étendues ou présentant une extériorisation extrasclérale, ainsi que pour certaines formes de mélanome irien diffus.

I Diagnostic

L'évaluation et le diagnostic se font essentiellement par la clinique. L'examen est ensuite complété par une échographie en haute fréquence (et éventuellement par un OCT du segment antérieur) qui permet de vérifier l'absence d'atteinte du corps ciliaire et d'effectuer les mesures en particulier de l'épaisseur de la lésion, pour pouvoir ensuite proposer le traitement.

I Clinique

Le mélanome de l'iris peut survenir *de novo* ou chez un patient présentant une lésion naevique connue de l'iris.

Il existe deux formes cliniques.

■ MÉLANOME DE L'IRIS CIRCONSCRIT

C'est la forme la plus fréquente, représentant près de 90 % des présentations cliniques (fig. 12-14 à 12-19). Il s'agit d'une masse irienne mesurable, de pigmentation variable, préférentiellement située sur les méridiens horaires inférieurs et se développant aux dépens du stroma irien (voir fig. 12-14, 12-17 et 12-18). Elle peut entraîner une déformation pupillaire et un ectropion de l'uvéïe (fig. 12-20). Lorsque la lésion est peu pigmentée ou achrome, elle peut prendre un aspect dit «tapioca» (voir fig. 12-14). Une cataracte est fréquemment associée et parfois des altérations cornéennes dystrophiques lorsqu'il y a un accollement iridocornéen.

Une vascularisation peut être visible, particulièrement si la pigmentation n'est pas très importante (voir fig. 12-14), parfois

à l'origine d'épisodes d'hyphéma (voir fig. 12-16). La lésion atteint la plupart du temps plus de 3 fuseaux horaires et mesure en moyenne 5,2 mm de diamètre et plus de 1 mm en épaisseur en échographie [1, 2, 4]. Il n'y a pas de critère de taille précis qui permette d'affirmer la nature maligne d'une lésion ; cependant, certains éléments doivent alerter (comme l'essaimage de pigment à distance de la lésion et une hypertension oculaire associée, un hyphéma).

L'angle iridocornéen est fréquemment envahi, soit par la lésion elle-même (voir fig. 12-18 et 12-19), soit par un essaimage pigmenté à distance de la tumeur (fig. 12-21 et 12-22). La présence d'un essaimage, parfois compliqué d'une hypertension oculaire, est un élément très en faveur d'une lésion évolutive. La lésion irienne peut envahir le corps ciliaire adjacent. Cependant, si plus de la moitié de la masse totale de la tumeur atteint le corps ciliaire, il faut la classer parmi les atteintes du corps ciliaire.

Dans un certain nombre de cas, le patient décrit la présence d'une lésion pigmentée irienne ancienne, longtemps stable et qui s'est progressivement modifiée. En cas de croissance patente d'une lésion préexistante, le diagnostic de mélanome de l'iris doit être retenu. Ce cas de figure est estimé autour de 2 % et, bien que rare, justifie la surveillance des naevus iriens [5] (fig. 12-23 et 12-24).

■ MÉLANOME DE L'IRIS DIFFUS

Cette présentation est beaucoup moins fréquente (environ 10 %) [1, 3]. Cliniquement, les patients ont un tableau clinique atypique qui peut entraîner une méconnaissance de la maladie et donc un retard diagnostique et thérapeutique.

Les patients décrivent l'apparition d'une hétérochromie irienne avec pigmentation progressive de l'œil atteint (fig. 12-25 et 12-26). La pigmentation irienne peut être diffuse ou en patches (fig. 12-27) mais, contrairement à la forme circonscrite, il n'y a pas de lésion cliniquement mesurable. Très fréquemment, l'angle est le siège d'un essaimage pigmenté tumoral, souvent annulaire, et une hypertension oculaire souvent sévère y est associée.

Certains mélanomes de l'iris circonscrits peuvent aussi présenter un essaimage irien plan plus diffus et constituent des formes «mixtes» (fig. 12-28).

Dans les deux types de présentation clinique, des épisodes d'hyphéma ou d'inflammation oculaire peuvent être observés.

I Examens complémentaires

L'examen clinique est complété par la réalisation de photographies du segment antérieur, de l'angle iridocornéen si nécessaire, et une imagerie. L'examen le plus performant, encore

aujourd'hui, pour l'évaluation d'un mélanome de l'iris est l'échographie haute fréquence (50 MHz) (fig. 12-29 et 12-30). Elle permet de réaliser les mesures de la tumeur irienne, de confirmer qu'il s'agit bien d'une formation tissulaire et de vérifier le corps ciliaire. Après traitement, elle permet de suivre régulièrement la bonne évolution tumorale.

L'OCT du segment antérieur et l'angio-OCT, d'avènement plus récent, peuvent compléter le bilan. Ces examens ont encore des limites techniques pour bien documenter les tumeurs du segment antérieur, en particulier une pénétration insuffisante pour les lésions très pigmentées et épaisses, ce qui ne permet pas pour le moment de mesurer de façon précise toutes les lésions, ni de différencier une lésion maligne d'une lésion bénigne [6, 7].

I Diagnostiques différentiels

■ NÆVUS IRIEN

La lésion ne présente généralement pas d'essaimage pigmenté à distance, ni d'hypertonie oculaire. En cas de doute sur la nature tumorale maligne, une surveillance clinique et échographique est proposée et un traitement réalisé en cas de croissance documentée (voir chapitre 12.1).

■ MÉLANOCYTOME DE L'IRIS

Il s'agit d'une variante de nævus dont la présentation clinique peut être très proche d'un mélanome irien (fig. 12-31). La tumeur est cliniquement très pigmentée, circonscrite, le plus souvent inférieure et allant jusqu'à l'angle iridocornéen. Un essaimage pigmenté à distance peut être constaté, dans l'angle ou au niveau du stroma irien. Il est attribué à des épisodes de nécrose spontanée. Il existe une légère prédominance chez les femmes. En échographie, la lésion est échogène. Ces lésions peuvent lentement progresser sur une longue période de suivi, et une hypertonie oculaire apparaître (pour près de 50 % des patients), liée à un essaimage de cellules pigmentées qui correspondent en anatomopathologie le plus souvent à des macrophages. Une surveillance est donc indiquée pour la plupart des patients. Très rarement, le diagnostic différentiel avec un mélanome de l'iris nécessite de discuter une histologie [8].

■ MÉTASTASE IRIENNE

Le tableau clinique est très généralement assez caractéristique, avec une masse achrome, rapidement évolutive, douloureuse et surtout dans un contexte de néoplasie métastatique déjà connue (voir chapitre 12.3).

■ SYNDROME IRIDOCORNÉO-ENDOTHÉLIAL (ICE)

L'ICE peut parfois avoir une présentation clinique pouvant faire évoquer une tumeur irienne, en particulier un mélanome diffus de l'iris (fig. 12-32).

Encadré 12-2

Classification TNM des mélanomes de l'iris

- T : critères cliniques
- T1 : tumeur limitée à l'iris
- T1a : tumeur limitée à l'iris étendue à moins de 3 fuseaux horaires
- T1b : tumeur limitée à l'iris étendue à plus de 3 fuseaux horaires
- T1c : tumeur limitée à l'iris avec glaucome secondaire
- T2 : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire, la choroïde ou les deux
- T2a : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire sans glaucome secondaire
- T2b : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire et la choroïde sans glaucome secondaire
- T2c : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire, la choroïde ou les deux associés à un glaucome secondaire
- T3 : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire, la choroïde ou les deux avec atteinte sclérale
- T4 : tumeur atteignant ou envahissant le corps ciliaire, la choroïde ou les deux avec atteinte extrasclérale
- T4a : tumeur avec une atteinte extrasclérale ≤ 5 mm
- T4b : tumeur avec une atteinte extrasclérale > 5 mm

Le diagnostic de mélanome est retenu sur les éléments cliniques, essentiellement la taille ainsi que l'association avec un essaimage pigmenté avec hypertonie. La classification utilisée est le TNM (encadré 12-2) [4]. La classification TNM des mélanomes de l'iris diffère de celle des mélanomes de l'uvée postérieure.

Rarement, s'il y a un doute sur la nature d'une lésion irienne, une biopsie (plutôt qu'une ponction) à visée diagnostique peut être discutée au cas par cas. Cependant, même en cas de biopsie, la certitude diagnostique ne peut pas toujours être obtenue.

I Histologie

En anatomopathologie, un mélanome de l'iris peut être composé de cellules fusiformes, épithélioïdes ou mixtes (fig. 12-33).

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) définit un grade histologique en fonction du pourcentage de cellules fusiformes et épithélioïdes de la tumeur :

- G1 : mélanome à cellules fusiformes (> 90 %);
- G2 : mélanome à cellules mixtes;
- G3 : mélanome à cellules épithélioïdes (> 90 %) [4].

Plus de 50 % des mélanomes de l'iris sont de type fusiforme, et seulement environ 9 %, voire moins, purement épithélioïdes [1].

Les données sur le profil génétique des mélanomes de l'iris sont moins abondantes que pour le mélanome de l'uvée en raison de leur caractère rare et du nombre limité de prélèvements réalisés chez des patients souvent traités de façon conservatrice par irradiation. Sont décrites les anomalies déjà connues pour le mélanome de l'uvée postérieure (perte du chromosome 3, anomalies génétiques *GNA11*, *GNAQ*, *BAP1*, *SF3B1*, *E1F1AX*) dont l'utilité pronostique est néanmoins encore incertaine, mais ont été décrits aussi quelques cas de mutations *BRAF*, *NRAS* et *KIT* habituellement non retrouvées dans les mélanomes de l'uvée postérieure [9].

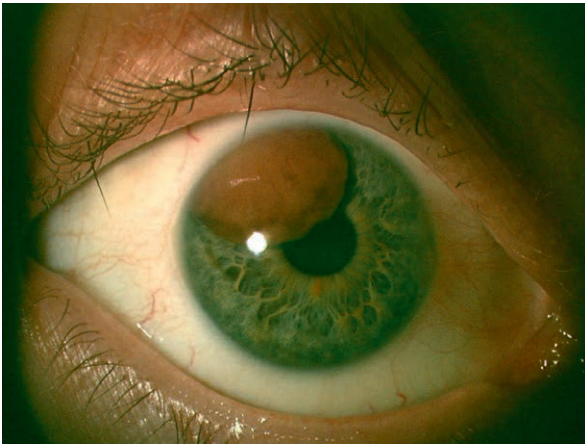


Fig. 12-13 Volumineux mélanome de l'iris moyennement pigmenté.

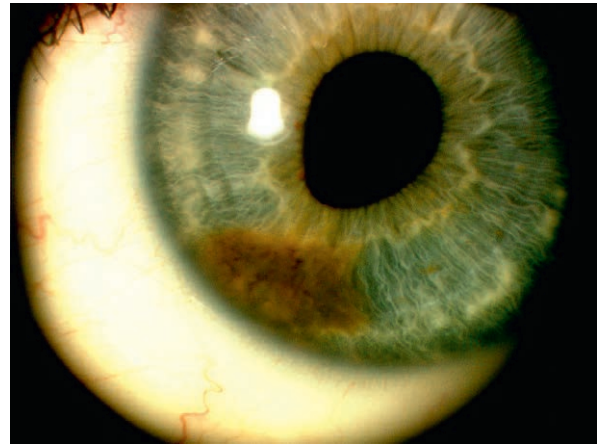


Fig. 12-14 Mélanome de l'iris en partie achrome, avec aspect « tapioca », déformation du sphincter irien et vascularisation intrinsèque.

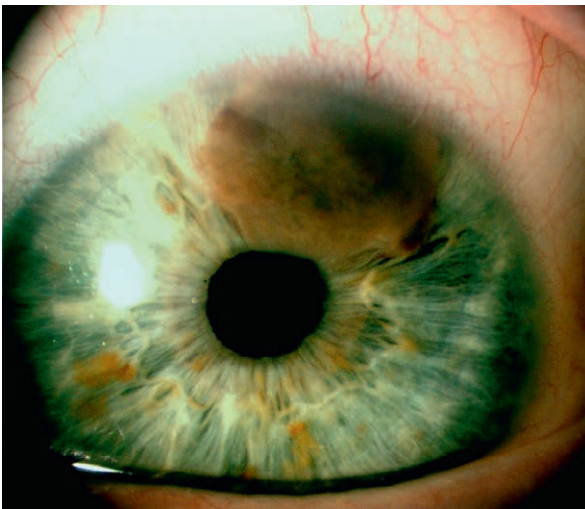


Fig. 12-15 Mélanome de l'iris partiellement pigmenté.

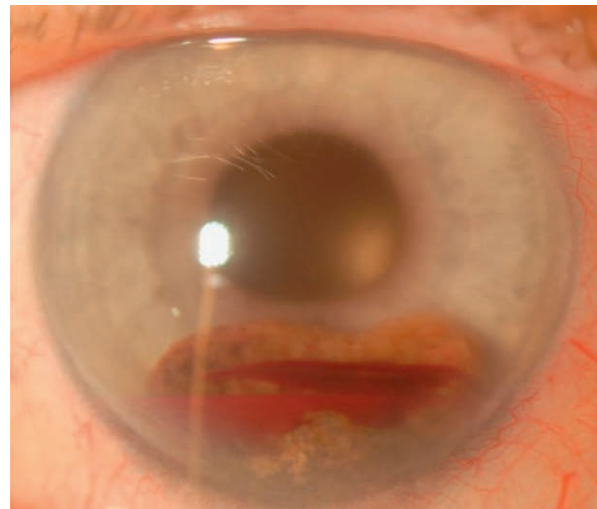


Fig. 12-16 Mélanome de l'iris, peu pigmenté, de surface irrégulière, vascularisé, compliqué d'un hyphéma.
Source : Dr L. Meyer.



Fig. 12-17 Mélanome de l'iris pigmenté avec amincissement scléral paralimbique.

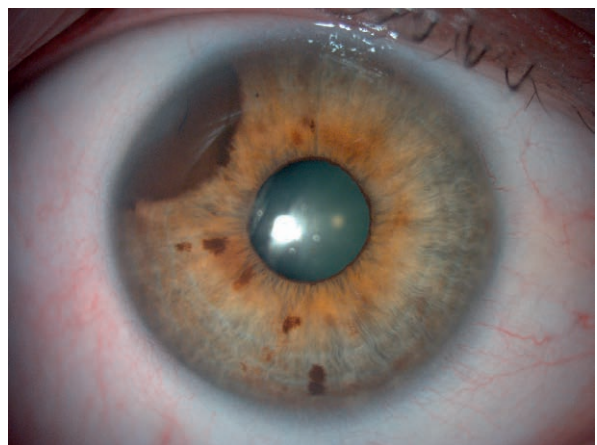


Fig. 12-18 Mélanome circonscrit, nettement pigmenté envahissant l'angle iridocornéen.

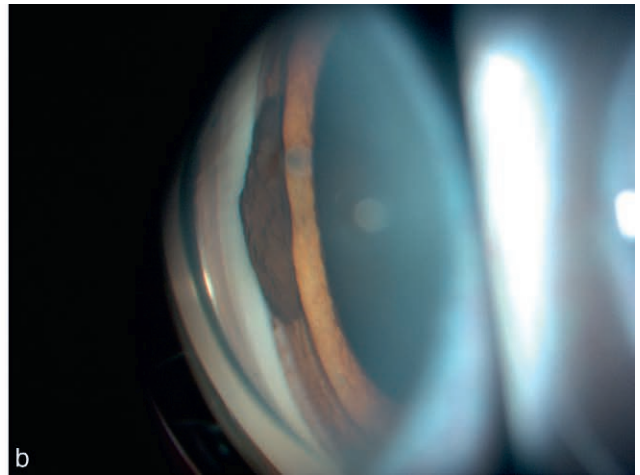
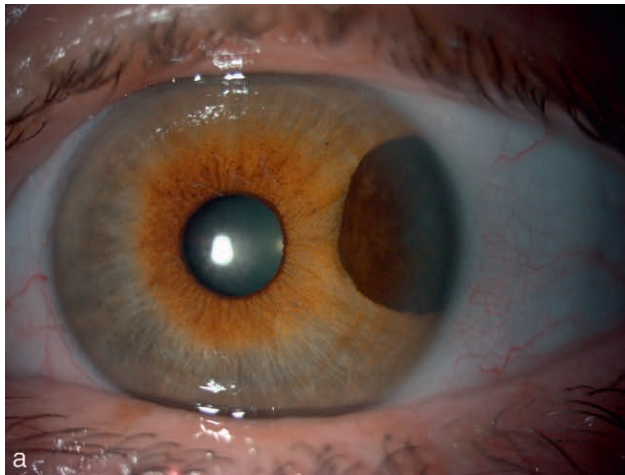


Fig. 12-19 Mélanome circonscrit allant jusqu'à l'angle (a) sans essaimage pigmenté, à distance en gonioscopie (b).

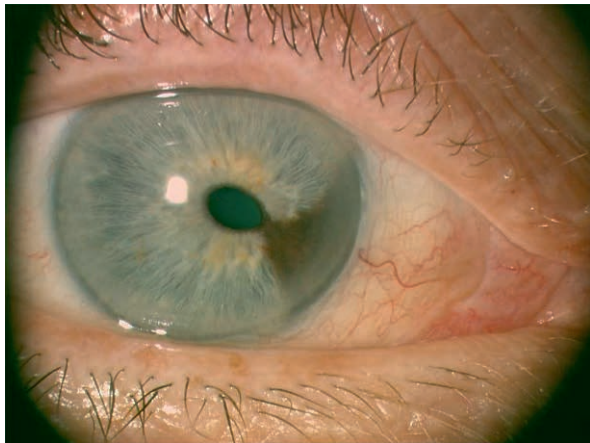


Fig. 12-20 Mélanome circonscrit avec déformation pupillaire.



Fig. 12-21 Mélanome circonscrit de l'iris au contact de l'angle iridocornéen (voir fig. 12-18) avec essaimage pigmenté et nodulaire de l'angle à distance de la lésion sur 6 heures.

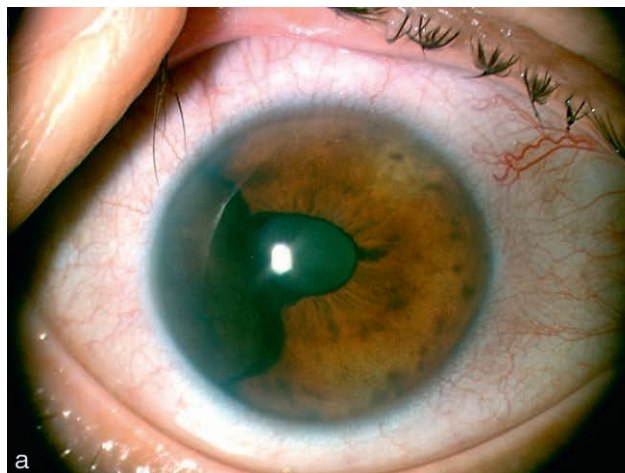


Fig. 12-22 Volumineux mélanome circonscrit allant jusqu'à l'angle iridocornéen (a) avec essaimage épais en gonioscopie allant de 3 heures à 12 heures (b).

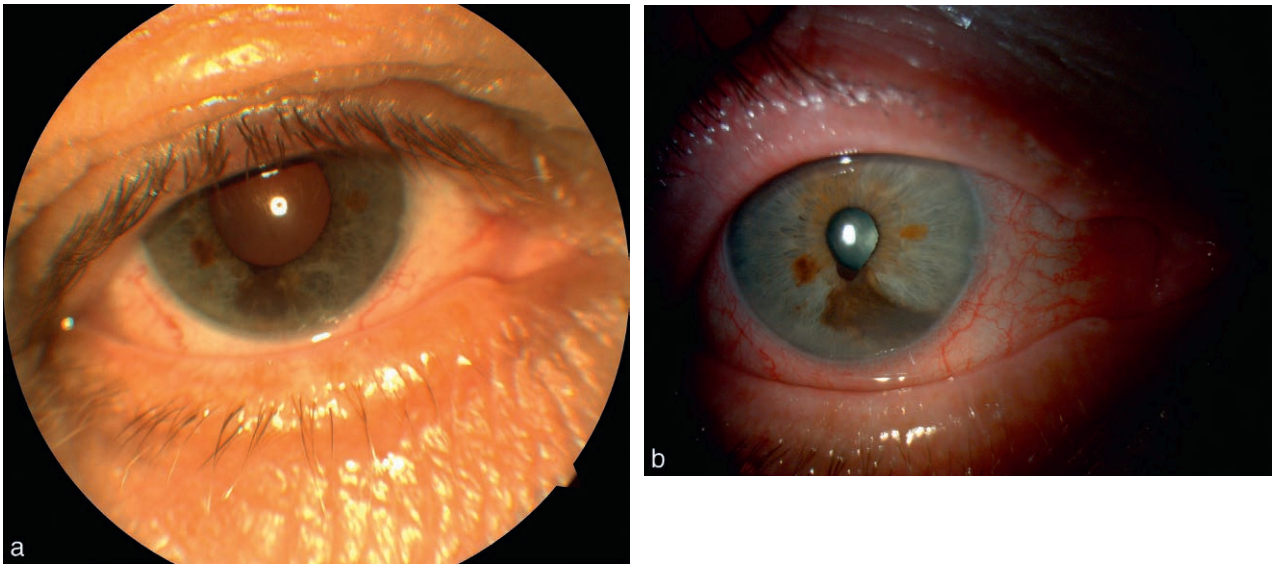


Fig. 12-23 Lésion pigmentée irienne ancienne et plane (a), et évolution avec étalement en temporal (b).

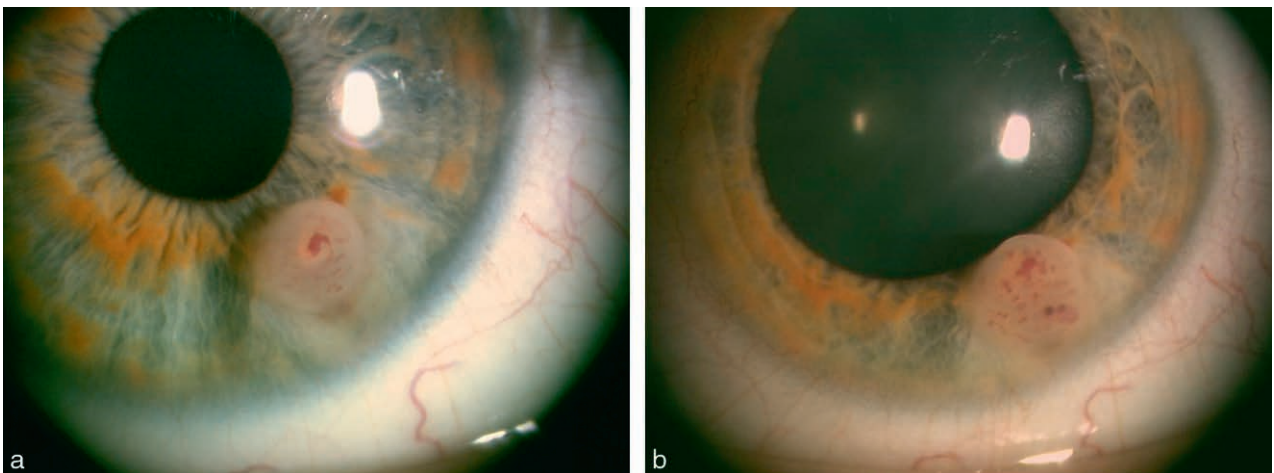


Fig. 12-24 a. Lésion irienne en partie achrome sur une base pigmentée ancienne et sans retentissement clinique. b. Modifications en taille de la lésion au cours du suivi avec augmentation du nodule achrome qui est plus vascularisé.

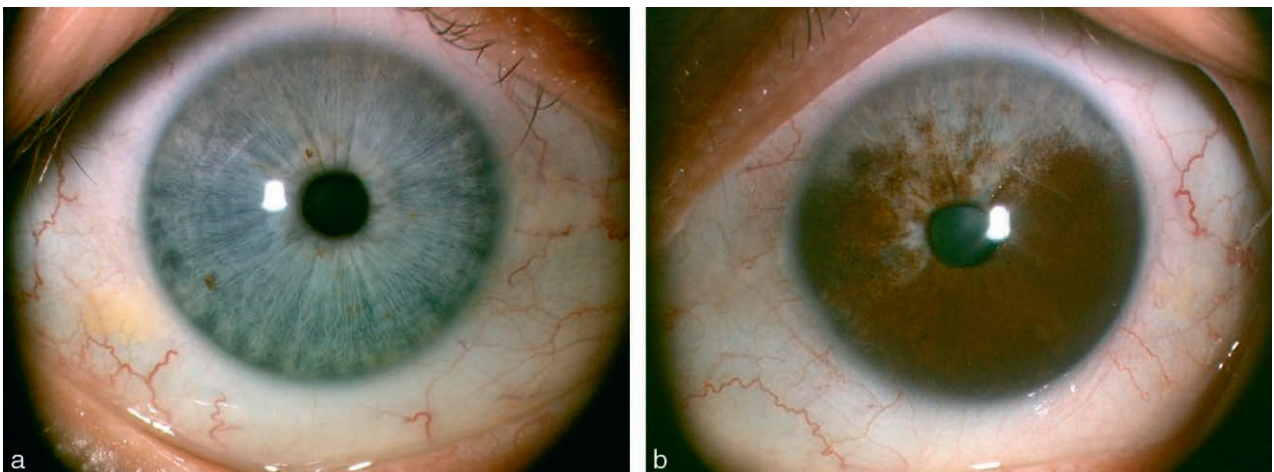


Fig. 12-25 Iris normal (a) d'un patient avec pigmentation progressive de l'iris controlatéral correspondant à un mélanome diffus de l'iris (b).

Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique du mélanome de l'iris dépend de sa taille et de son retentissement au niveau oculaire, particulièrement la présence d'un essaimage pigmenté dans l'angle et d'un glaucome secondaire ainsi que du potentiel visuel. Les indications thérapeutiques ont progressivement évolué d'une prise en charge majoritairement chirurgicale, par résection simple, à une méthode d'irradiation, en particulier une irradiation par faisceaux de protons.

L'énucléation est nécessaire pour les formes les plus évoluées (voir fig. 12-28 et 12-33), avec une hypertonie importante voire une atteinte extrasclérale. Dans ce cas, la conjonctive en regard de l'extériorisation est laissée en place, afin de permettre une exérèse macroscopiquement complète et d'éviter une radiothérapie orbitaire complémentaire.

Pour les formes circonscrites et certains mélanomes iriens diffus, l'irradiation est désormais l'option la plus utilisée [10].

En France, le traitement conservateur le plus fréquemment proposé est une irradiation par faisceaux de protons. Leurs propriétés physiques permettent en effet de réaliser un traitement adapté à chaque tumeur (masse tumorale, essaimage tumoral dans l'angle, éventuelle atteinte du corps ciliaire) (fig. 12-34). En l'absence d'atteinte du corps ciliaire, la pose de clips de repérage, indispensable aux traitements des mélanomes de l'uvée postérieure, n'est pas nécessaire.

Les résultats en termes de contrôle tumoral sont excellents. Les rechutes oculaires sont rares (7,5 %), tout particulièrement pour les lésions circonscrites [11, 12].

Techniquement, tout le segment antérieur peut être irradié, ce qui permet d'envisager un traitement conservateur aussi dans les cas de mélanome diffus de l'iris, qui étaient précédemment énucléés. Dans ce cas, les rechutes sont plus fréquentes et les complications oculaires plus importantes (cataracte, hypertonie oculaire), avec le risque d'insuffisance limbique [12, 13] (voir fig. 12-27b). La réalisation de prélèvements limbiques juste avant l'irradiation, et réimplantés rapidement après la fin des

rayons, permet de préserver la surface oculaire et améliore la tolérance cornéenne [14].

Pronostic général et suivi

Après traitement conservateur, un suivi prolongé est nécessaire pour dépister les rares rechutes oculaires. Initialement semestriel, le suivi oculaire associe un examen ophtalmologique complet avec réalisation de photographies du segment antérieur et une échographie haute fréquence du reliquat tumoral. De façon comparable au mélanome ciliochoroïdien après traitement par irradiation, la masse tumorale persiste et diminue de taille progressivement sur plusieurs mois.

Les rares rechutes surviennent le plus souvent à distance de la lésion traitée, au niveau de l'angle iridocornéen en inférieur, ou au niveau du corps ciliaire adjacent, tout particulièrement si une atteinte de l'angle était présente initialement [12] (fig. 12-35).

La tolérance oculaire est excellente pour les formes circonscrites. La complication la plus fréquente est une cataracte qui survient assez rapidement après l'irradiation (fig. 12-36). Une hypertonie oculaire, parfois sévère, peut persister ou apparaître après traitement. Ce glaucome secondaire est parfois difficile à maîtriser et peut aboutir à une perte importante de vision [11-13].

Les mélanomes de l'iris ont un meilleur pronostic général que les mélanomes de l'uvée postérieure [3]. En effet, l'évolution métastatique est rare, d'environ 10 % toutes tumeurs confondues, et est le plus souvent associée aux mélanomes initialement étendus (avec atteinte du corps ciliaire, voire atteinte extrasclérale), ainsi qu'aux lésions associées à un glaucome initial [1, 3]. Pour les lésions circonscrites, traitées de façon conservatrice, l'atteinte métastatique est exceptionnelle [3, 11, 12]. Une surveillance générale est recommandée et adaptée au risque théorique. Une imagerie hépatique par échographie standard semestrielle est recommandée. Cette surveillance générale doit être poursuivie de façon prolongée, parallèlement au suivi ophtalmologique.

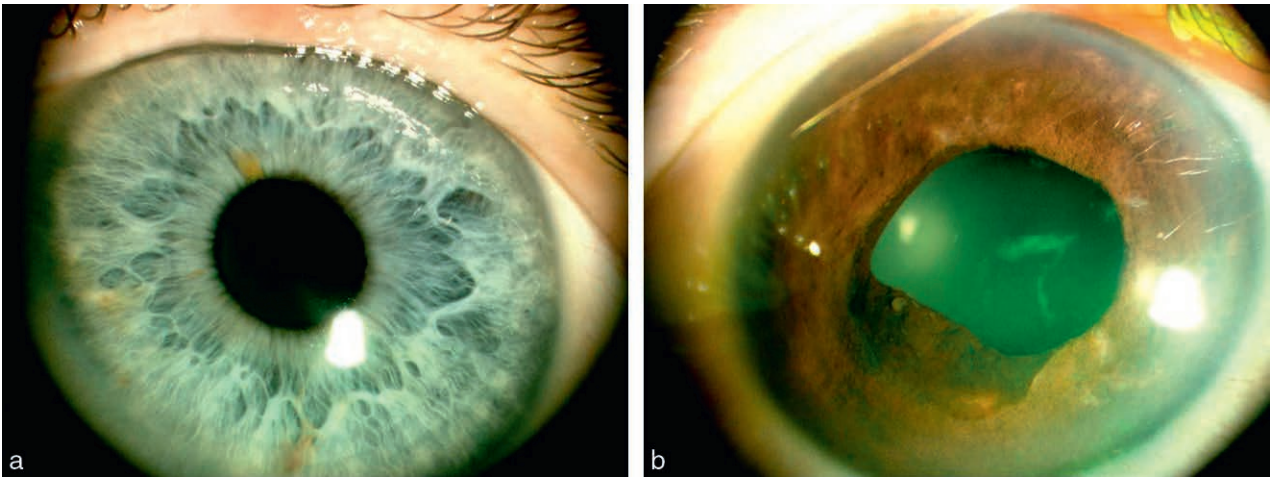


Fig. 12-26 Iris controlatéral (a) d'un mélanome irien diffus (b).

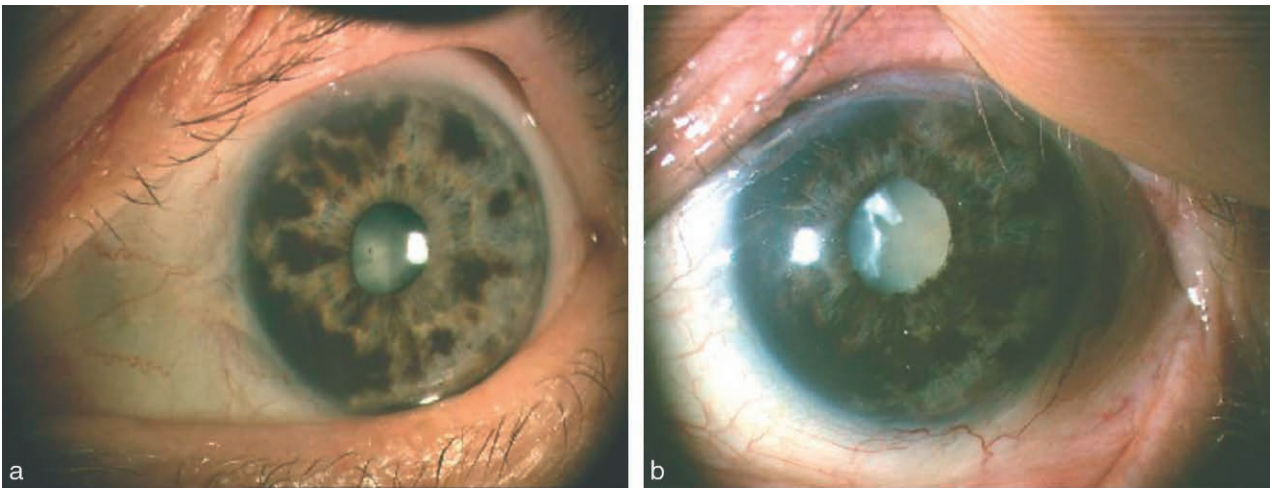


Fig. 12-27 a. Pigmentation en « patches » correspondant à un mélanome de l'iris diffus. b. Aspect du patient après traitement par faisceaux de protons de tout le segment antérieur, majoration d'une cataracte préexistante.

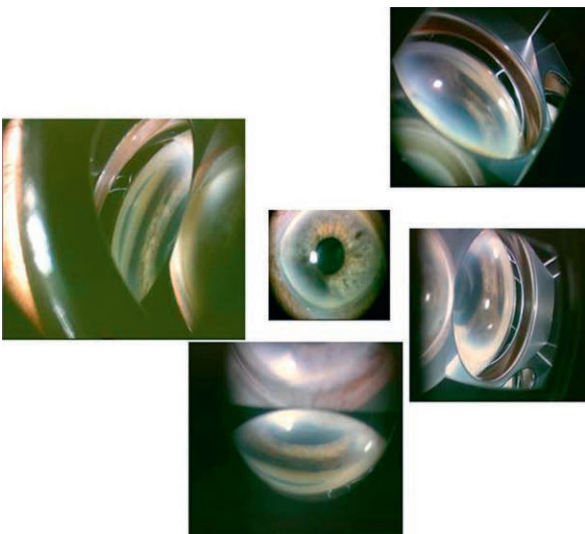


Fig. 12-28 Forme « mixte » de mélanome de l'iris avec masse mesurable associée à un essaimage diffus de l'angle iridocornéen.

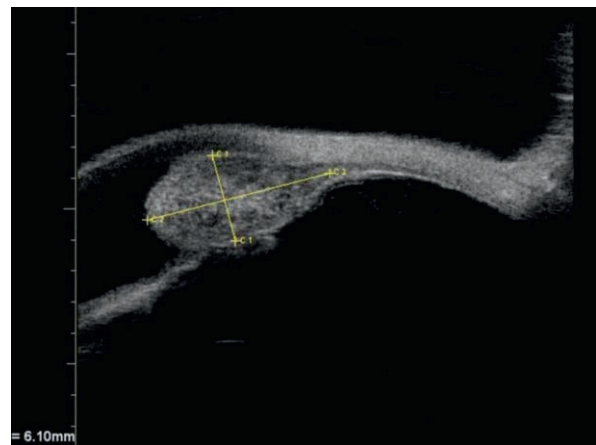


Fig. 12-29 Échographie haute fréquence de la tumeur irienne de la fig. 12-16 montrant une masse irienne tissulaire, hétérogène avec absence d'atteinte du corps ciliaire en regard.

Source : Dr L. Meyer.

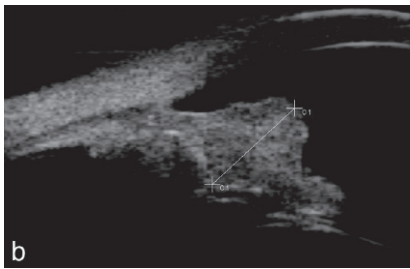


Fig. 12-30 a. Mélanome de l'iris en partie achrome. b. Échographie haute fréquence de la lésion; pas d'atteinte du corps ciliaire.

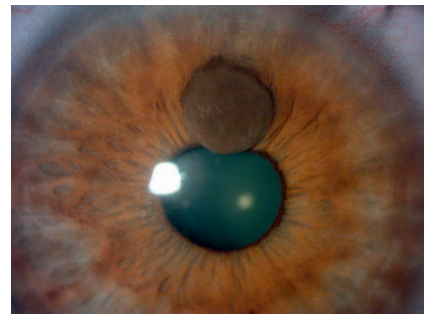


Fig. 12-31 Lésion irienne saillante très fortement pigmentée avec petit essaimage à sa base correspondant à un mélanocytome de l'iris.

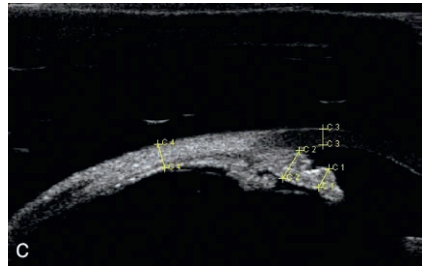
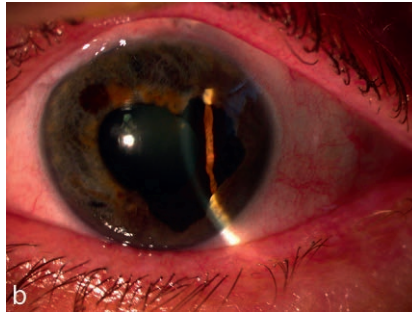
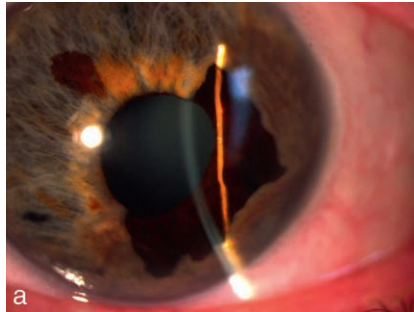


Fig. 12-32 a-c. Aspect d'un épaissement de l'iris lentement évolutif correspondant à un ICE syndrome.
Source : Dr H. Bresson-Dumont.

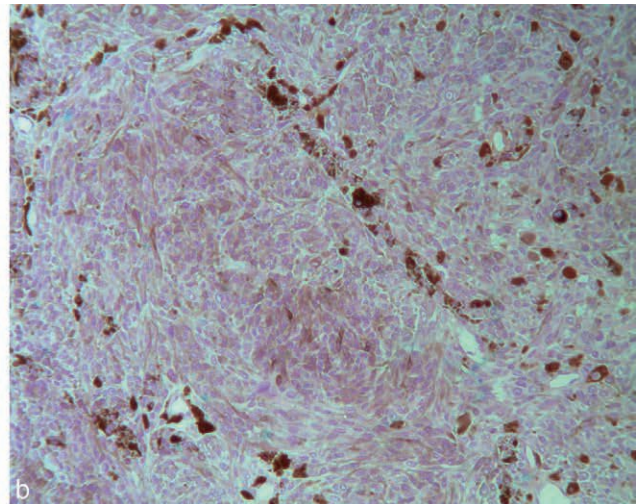
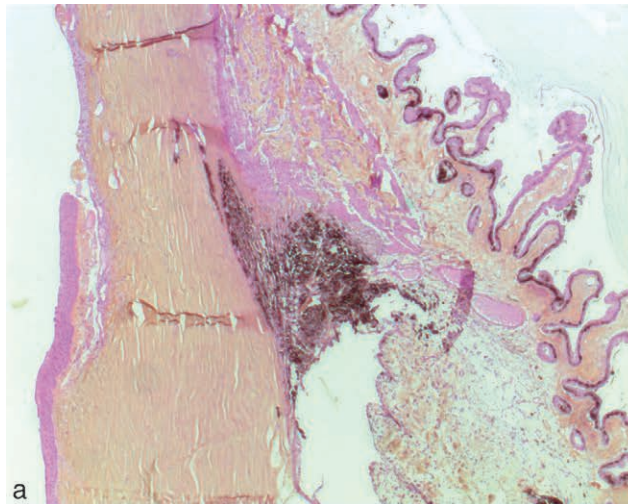


Fig. 12-33 Images histologiques après énucléation du patient de la fig. 12-28.
a. Mélanome de l'iris envahissant l'angle. b. Cellules tumorales pigmentées fusiformes.

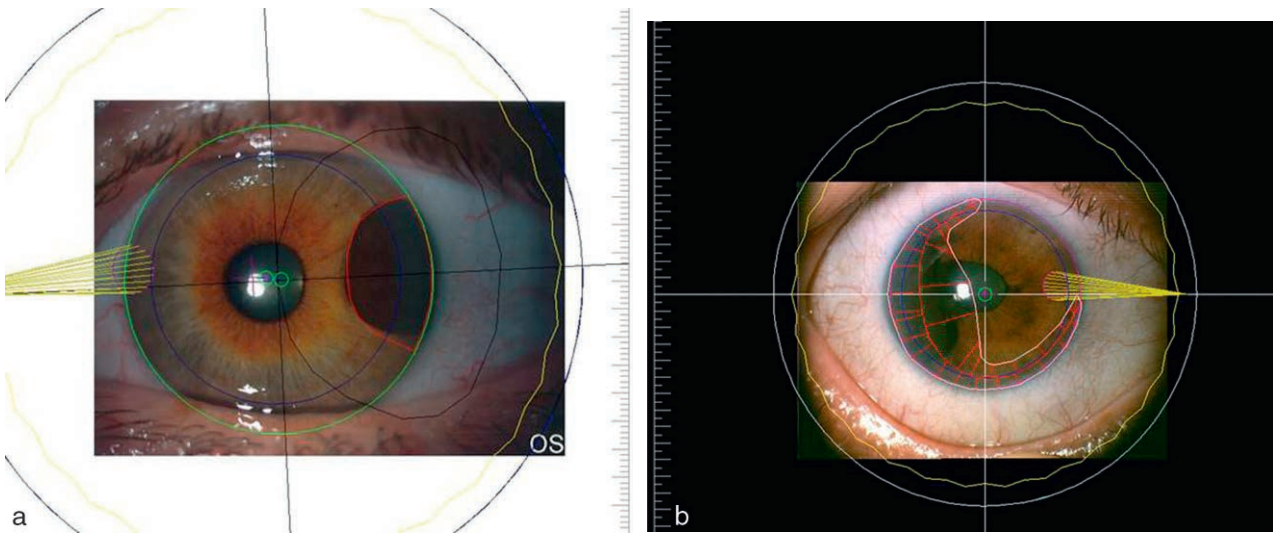


Fig. 12-34 a. Planning de traitement par protons de la lésion circonscrite de la fig. 12-19. b. Planning de traitement par protons de la lésion irienne et de l'essaimage tumoral dans l'angle entre 3 heures et 12 heures (patient de la fig. 12-22).

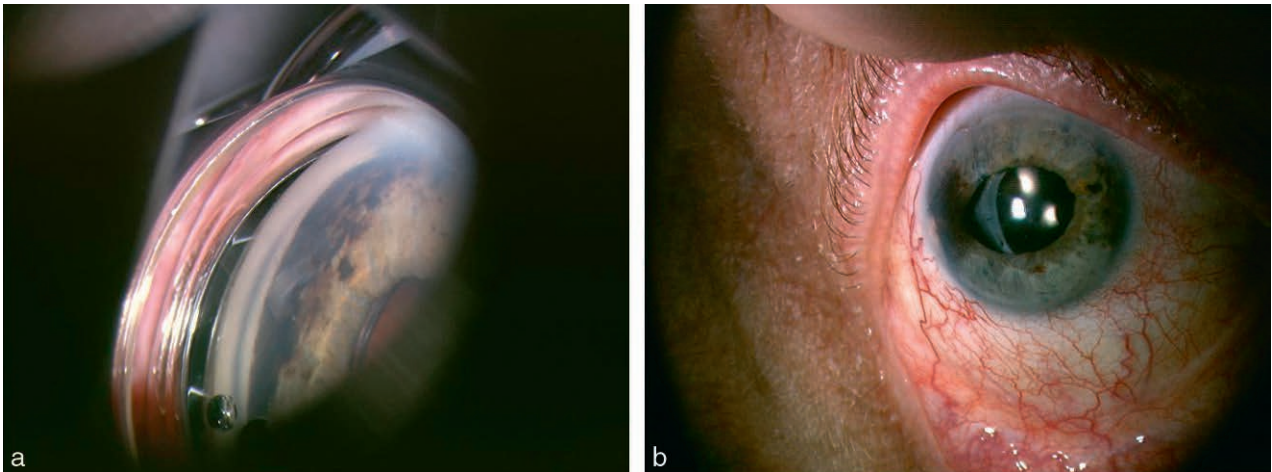


Fig. 12-35 a, b. Aspect de rechute dans l'angle iridocornéen en nasal à distance de la lésion principale temporale traitée par faisceaux de protons 5 ans auparavant.

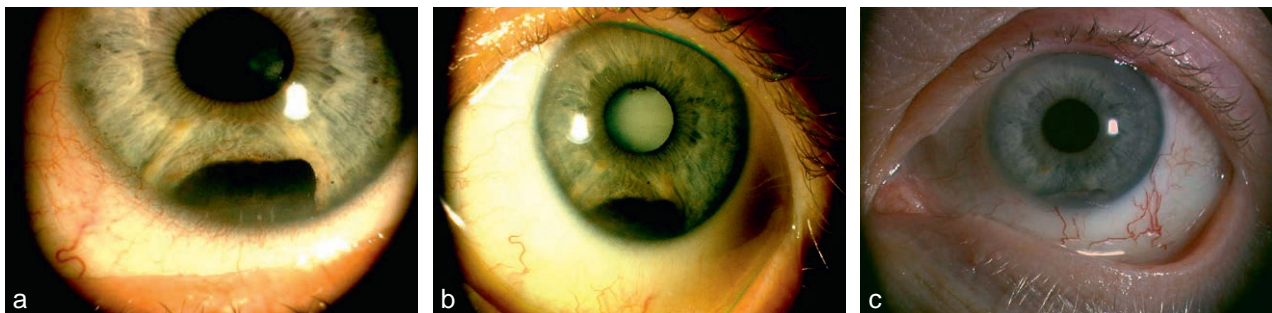


Fig. 12-36 a. Mélanome circonscrit de l'iris au diagnostic. b. 2 ans après traitement par faisceaux de protons, apparition d'une cataracte. c. À 16 ans post-protons avec nette régression de la masse initiale et récupération visuelle à 10/10° après phacoexérèse.

12.3. MÉTASTASES IRIENNES

A. MATET

I Introduction

Les métastases intraoculaires, touchant le plus souvent le tissu uvéal, sont plus fréquentes dans les séries autopsiques (4 à 8 %) [1, 2] qu'en pratique clinique. Cette différence s'explique probablement par le fait que les patients présentant un cancer avancé consultent peu chez un ophtalmologiste. Parmi ces métastases uvéales, les métastases iriennes sont plus rares que les lésions choroïdiennes.

I Présentation clinique

Les métastases iriennes se présentent le plus souvent comme des lésions achromes ou jaunâtres (fig. 12-37 à 12-41), mais des lésions pigmentées sont parfois observées. Elles peuvent s'associer à une dispersion cellulaire pouvant provoquer dans les cas les plus extrêmes un pseudo-hypopion, induisant un diagnostic erroné d'uvéite antérieure. Elles peuvent être situées n'importe où sur l'iris, avec une prédilection pour une implantation sur la racine de l'iris (voir fig. 12-41). Ces lésions sont généralement unifocales, mais dans environ un quart des cas peuvent être plurifocales. Des métastases ciliaires ou choroïdiennes peuvent coexister dans un tiers des cas.

Une hypertonie est observée dans environ un tiers des cas, en raison d'une infiltration de l'angle iridocornéen le plus souvent, plus rarement en raison d'un glaucome néovasculaire.

Les symptômes les plus fréquents sont la douleur ou une vision floue. Environ 20 % des patients sont asymptomatiques [3].

Comme dans les autres lésions iriennes et iridociliaires, l'échographie haute fréquence ou UBM est utile afin de préciser les limites de la lésion (fig. 12-42).

I Lésions primitives

Les lésions primitives responsables de métastases iriennes les plus souvent diagnostiquées sont par ordre de fréquence : carcinome mammaire, carcinome pulmonaire, cancer bronchique à petites cellules, mélanome cutané, carcinomes urologiques et digestifs, carcinomes gynécologiques et carcinomes de la sphère orolaryngée. Le diagnostic est posé généralement par cytoponction de la masse irienne, et plus rarement par biopsie à globe ouvert [4].

I Conduite à tenir

La conduite à tenir est adaptée en fonction du contexte, chez des patients présentant souvent une néoplasie extraoculaire avancée. Différentes stratégies thérapeutiques sont possibles, notamment la chimiothérapie systémique, l'irradiation oculaire par radiothérapie externe ou curiethérapie [5], ou l'énucléation. Certains auteurs ont proposé une résection chirurgicale locale par iridocyclectomie sectorielle, une photothérapie dynamique dont l'intérêt est suspensif chez un patient dont l'état général est incompatible avec une radiothérapie, et des injections intravitréennes d'anti-VEGF [6], permettant de faire régresser les lésions, également à visée suspensive.

En cas de lésion suspecte évocatrice de métastase irienne sans cancer primitif connu, un bilan étendu comprenant TEP-scanner, scanner thoraco-abdomino-pelvien, marqueurs tumoraux et mammographie doit être réalisé.

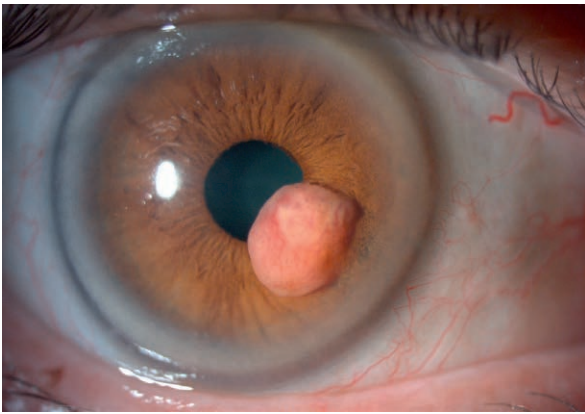


Fig. 12-37 Métastase irienne chez un patient de 68 ans présentant un adénocarcinome pulmonaire. La lésion a rechuté malgré une irradiation oculaire externe associée à une chimiothérapie systémique.

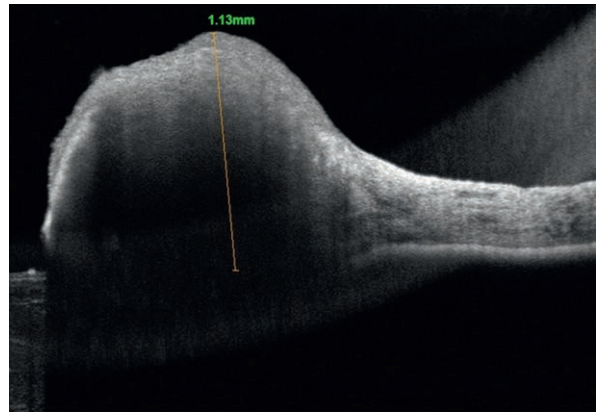


Fig. 12-38 OCT du segment antérieur chez le patient présenté dans la fig. 12-37 montrant la lésion irienne très en relief.

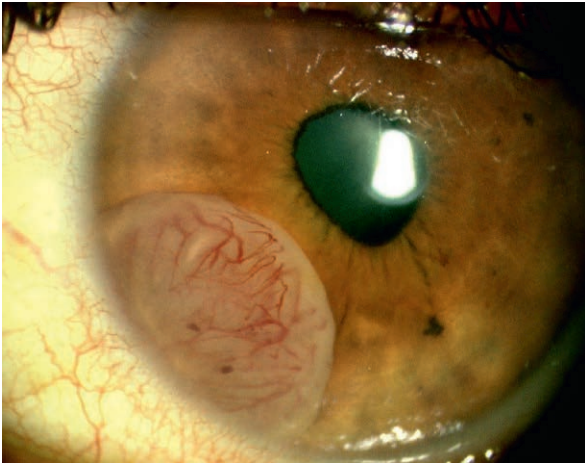


Fig. 12-39 Métastase irienne chez une patiente de 62 ans présentant un cancer mammaire.

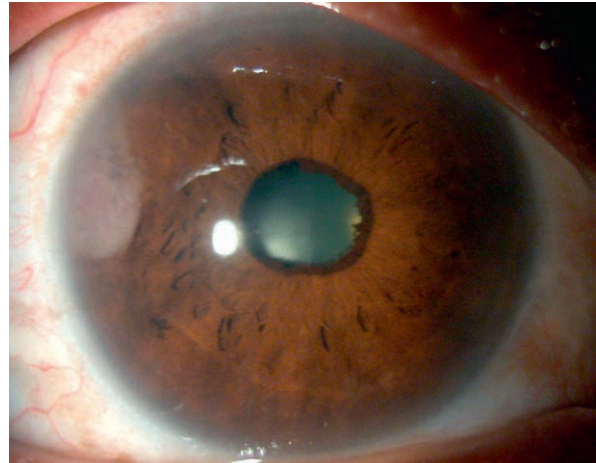


Fig. 12-40 Métastase irienne chez une patiente de 56 ans présentant un carcinome anal.



Fig. 12-41 Métastase irienne envahissant la racine de l'iris chez une patiente présentant un cancer mammaire.



Fig. 12-42 Échographie chez la patiente présentée dans la fig. 12-41 montrant une lésion infiltrant la racine de l'iris et le corps ciliaire.

12.4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES LÉSIONS IRIENNES CHEZ L'ENFANT

P. DUREAU

Diverses lésions iriennes, pigmentées ou non, peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une tumeur chez l'enfant. Le contexte, l'aspect clinique, l'évolution et les examens d'imagerie permettent généralement une certitude diagnostique [1, 2].

Xanthogranulome juvénile

Cette tumeur bénigne de couleur jaune-brun peut être localisée et saillante à la surface de l'iris, ou plus diffuse et peu visible (fig. 12-43). Sa manifestation caractéristique est l'hyphéma spontané, souvent à répétition, chez un nourrisson. L'OCT de segment antérieur et l'UBM peuvent mettre en évidence un épaissement localisé s'il est peu visible cliniquement. Les hyphémas à répétition peuvent être responsables d'un glaucome par obstruction trabéculaire. La croissance de la tumeur peut être contrôlée par des corticoïdes locaux, éventuellement des anti-VEGF intracaméculaires.

Kystes de l'iris

Les kystes stromaux sont des lésions translucides dans la chambre antérieure, pouvant repousser l'iris et le cristallin. Ils sont volontiers responsables d'un astigmatisme majeur et d'une amblyopie. Dans ces cas, le traitement est l'excision de la paroi du kyste. Les kystes épithéliaux sont développés aux dépens de l'épithélium postérieur pigmenté de l'iris. Ils sont pigmentés, peuvent être volumineux, multiples, et associés à des kystes du corps ciliaire (polykystose iridociliaire) (fig. 12-44).

Nodules de Lisch

Caractéristiques de la neurofibromatose de type 1 dont elles constituent un critère diagnostique (s'il y a plus de deux lésions), ces lésions jaune-brun se voient mieux sur les iris clairs (fig. 12-45). Ils apparaissent progressivement chez les enfants atteints de la maladie.

Taches de Brushfield

Ce sont des zones d'atrophie irienne visibles chez les enfants trisomiques (fig. 12-46).

Ectropion de l'uvée

Il s'agit de la présence anormale d'épithélium postérieur de l'iris qui vient déborder le rebord pupillaire et qui couvre partiellement la surface antérieure de l'iris (fig. 12-47). L'aspect est plan ou forme de petits lobules sur le bord de la pupille (floculi). Il existe un risque de glaucome secondaire.

Mammillations

Cette forme de mélanocytose oculaire se présente comme un iris dépourvu de cryptes avec à sa surface de petites élevures régulièrement réparties (fig. 12-48). Il existe un risque de glaucome secondaire.

Membrane pupillaire

La membrane pupillaire peut prendre l'aspect de reliquats filiformes plus ou moins épais en avant de l'iris, ou d'une membrane blanche vascularisée, plus ou moins large, reliant l'iris à la face antérieure du cristallin (fig. 12-49).

Granulomes

Les granulomes peuvent apparaître dans de rares cas sur l'iris d'enfants atteints d'uvéite, en particulier sarcoïdique, ou d'hémopathies.

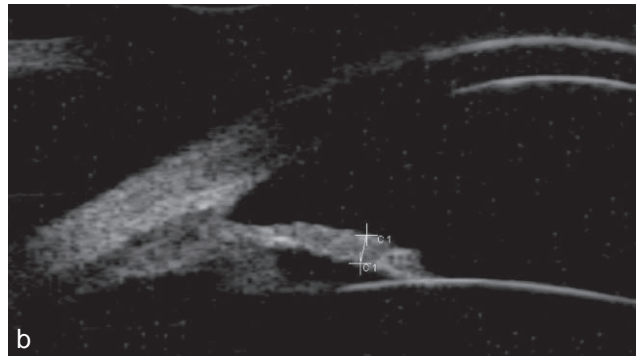
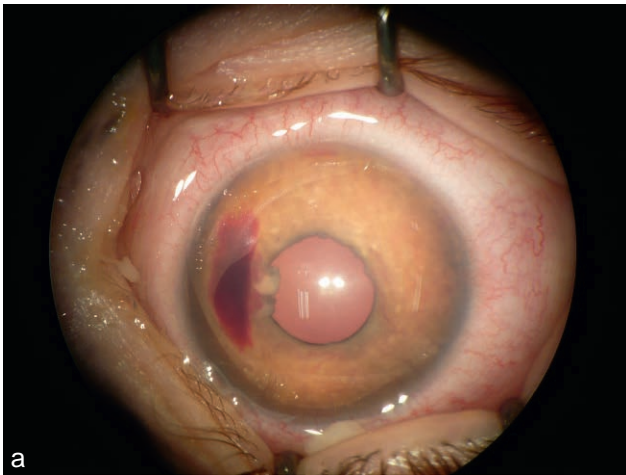


Fig. 12-43 *Xanthogranulome juvénile.*
Lésion jaunâtre en relief ayant entraîné un hyphéma (a) et aspect échographique (b).
Source : fig. b, Olivier Bergès.

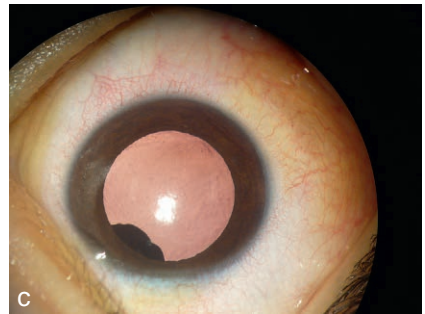
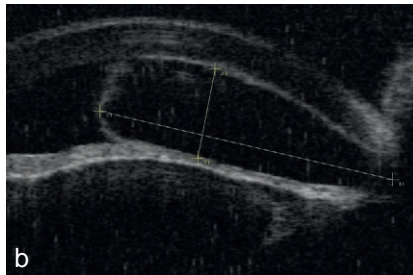
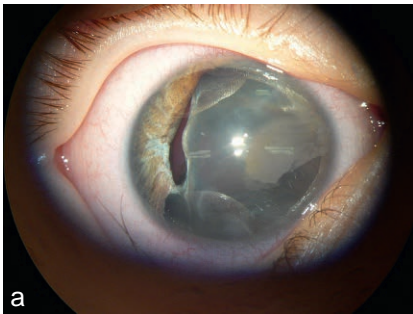


Fig. 12-44 *Kystes de l'iris.*
a, b. Kyste stromal; lésion translucide en chambre antérieure (b : c1 = 7,07 mm; c2 = 2,13 mm). c. Kyste épithélial; lésion pigmentée derrière l'iris.
Source : fig. b, Olivier Bergès.

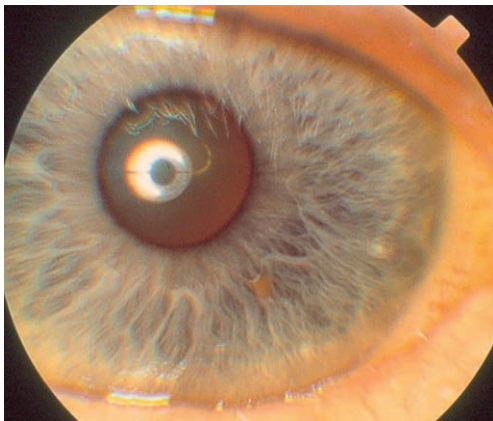


Fig. 12-45 *Nodule de Lisch.*
Lésion jaune-marron mieux visible à la surface d'un iris clair.

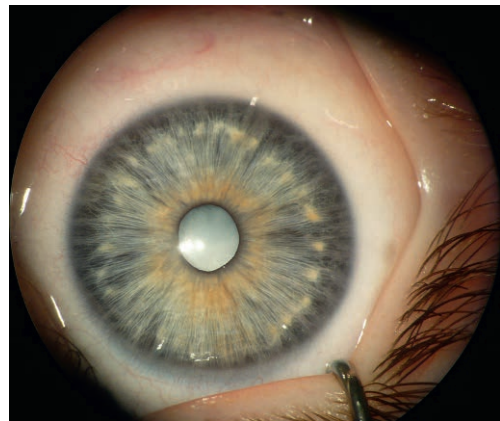


Fig. 12-46 *Taches de Brushfield chez un enfant trisomique.*

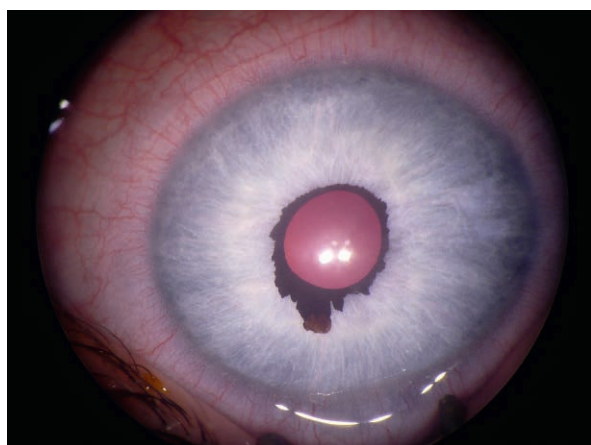


Fig. 12-47 Ectropion de l'uvée.

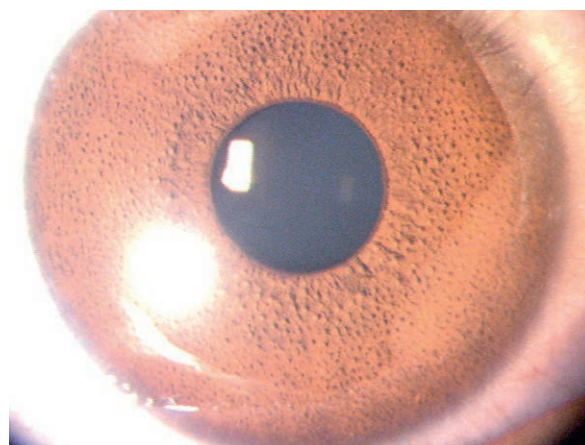


Fig. 12-48 Mammillations de l'iris.

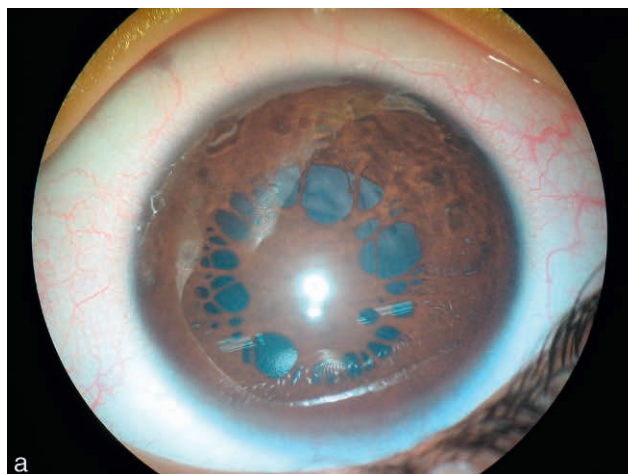
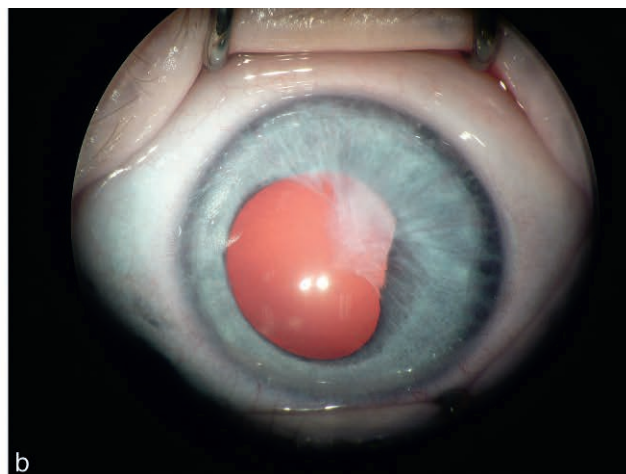


Fig. 12-49 Membrane pupillaire, devant l'iris (a) ou adhérent au cristallin (b).



BIBLIOGRAPHIE

12.1. Nævus de l'iris

- [1] Shields C, Kancherla S, Patel J, et al. Clinical survey of 3680 iris tumors based on patient age at presentation. *Ophthalmology* 2012;119(2):407–14.
- [2] Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma : Analysis of 1611 consecutive eyes : The ABCDEF guide. *Ophthalmology* 2013;120(4):766–72.
- [3] Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Iris melanocytoma : Clinical features and natural course in 47 cases. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):468–75.
- [4] Shields JA, Shields CL. Cysts of the iris pigment epithelium. What is new and interesting ? the 2016 Jose Rizal international medal lecture. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2017;6(1):64–9.
- [5] Georgalas I, Petrou P, Papaconstantinou D, et al. Iris cysts : A comprehensive review on diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2018;63(3):347–64.
- [6] Lois N, Shields CL, Shields JA, Mercado G. Primary cysts of the iris pigment epithelium. Clinical features and natural course in 234 patients. *Ophthalmology* 1998;105(10):1879–85.
- [7] Shields JA, Kline MW, Augsburger JJ. Primary iris cysts : A review of the literature and report of 62 cases. *Br J Ophthalmol* 1984;68(3):152–66.
- [8] Silva L, Najafi A, Suwan Y, et al. The iridocorneal endothelial syndrome. *Surv Ophthalmol* 2018;63(5):665–76.

12.2. Mélanome de l'iris

- [1] Khan S, Finger PT, Yu GP, et al. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma : a multicenter international study. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):57–64.
- [2] Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma : relatively rare but deadly cancer. *Eye* 2017;31(2):241–57.
- [3] Shields CL, Di Nicola M, Berkerman VP, et al. Iris melanoma outcomes based on the American Joint Committee on Cancer Classification (eighth edition) in 432 patients. *Ophthalmology* 2018;125(6):913–23.
- [4] Kivela T. Uveal melanoma. In: Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. New York: Springer Nature; 2017. p. 812–3.
- [5] Shields CL, Kalili S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma : analysis of 1611 consecutive eyes : the ABCDEF guide. *Ophthalmology* 2013;120(4):766–72.
- [6] Skalet AH, Li Y, Lu CD, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of iris melanocytic tumors. *Ophthalmology* 2017;124(2):197–204.
- [7] Brouwer NJ, Marinkovic M, Bleeker JC, et al. Anterior segment OCTA of melanocytic lesions of the conjunctiva and iris. *Am J Ophthalmol* 2021;222:137–47.
- [8] Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Iris melanocytoma : clinical features and natural course in 47 cases. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):468–75.
- [9] Bol KF, Donia M, Heegaard S, et al. Genetic biomarkers in melanoma of the ocular region : what the medical oncologist should know. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5231.

- [10] Popovic M, Ahmed IIK, DiGiovanni J, Shields CL. Radiotherapeutic and surgical management of iris melanoma : A review. *Surv Ophthalmol* 2017;62(3):302–11.
- [11] Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R, et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye (Lond)* 2006;20(11):1300–5.
- [12] Thariat J, Rahmi A, Salleron J, et al. Proton beam therapy for iris melanomas in 107 patients. *Ophthalmology* 2018;125(4):606–14.
- [13] Willerding GD, Cordini D, Hackl C, et al. Proton beam radiotherapy of diffuse iris melanoma in 54 patients. *Br J Ophthalmol* 2015;99(6):812–6.
- [14] Leblanc A, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, et al. Diffuse iris melanoma : conservative treatment with proton beam therapy after limbal stem cell preservation or enucleation ? *Ocul Oncol Pathol* 2019;5(6):396–401.

12.3. Métastases iriennes

- [1] Nelson C, Hertzberg B, Klintworth G. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 1983;95(6):788–93.
- [2] Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol* 1996;80(2):125–8.

- [3] Shields CL, Kaliki S, Crabtree GS, et al. Iris metastasis from systemic cancer in 104 patients : The 2014 Jerry A. Shields lecture *Cornea* 2015;34(1):42–8.

- [4] Shields C, Welch R, Malik K, et al. Uveal metastasis : clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018;25(2):81–90.
- [5] Das C, Shields C. Radiotherapy for iris metastasis from esophageal carcinoma : A series of three cases. *Oman J Ophthalmol* 2016;9(2):93–6.
- [6] Akinci G, Hondur A, Tezel T. Management of metastatic breast carcinoma of iris with intraocular bevacizumab injections. *Retin Cases Brief Rep* 2019;13(3):220–3.

12.5. Diagnostic différentiel des lésions iriennes chez l'enfant

- [1] Angioi K, Orssaud C. Anomalies iriennes. In: Denis D, Bui Quoc E, Aziz Alessi A, editors. *Ophthalmologie pédiatrique. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*. Paris: Elsevier; 2017. p. 253–63.
- [2] O'Keefe M. Pediatric iris disorders. In: Lambert SR, Lyons CJ, editors. *Taylor and Hoyt's Pediatric ophthalmology and strabismus*. London: Elsevier; 2017. p. 378–84.

This page intentionally left blank

Tumeurs de l'uvée

13.1. NÆVUS CHOROÏDIENS BÉNINS

L. DESJARDINS

Introduction

Le nævus choroïdien est une tumeur bénigne du fond d'œil et c'est la plus fréquente des tumeurs intraoculaires. Sa fréquence varie de 1,9 % à 30 % selon les auteurs [1, 2]; elle est de 6,5 % pour Sumich et al. [3]. Elle augmente avec l'âge, mais globalement 4 à 5 % des sujets caucasiens âgés de 40 ans ou plus présentent des nævus de l'uvée [4]. Une étude de Shields a montré une augmentation importante du nombre de nævus chez les femmes ayant eu des grossesses précoces et chez les femmes ménopausées obèses [5]. La dégénérescence d'un nævus en mélanome malin de la choroïde est rare, mais justifie une certaine prudence. Ainsi, devant un nævus choroïdien, il est important pour les ophtalmologistes de bien connaître les facteurs de risque de dégénérescence afin d'adapter la surveillance. Il est également important de différencier les complications rétinienne d'un nævus d'une dégénérescence maligne.

Signes cliniques

Les nævus choroïdiens bénins sont rares chez l'enfant et sont découverts plutôt à l'âge adulte (25 % avant 50 ans et 75 % après 50 ans). Après 50 ans, les drusen sont plus fréquents (58 % versus 11 % avant 20 ans) [6] (fig. 13-1 à 13-3). Ils sont plus fréquents chez les patients caucasiens que chez les patients mélanodermes [7]. Ils sont le plus souvent asymptomatiques, sauf en cas de complication. Pour Krohn et al. [8], ils sont le plus souvent localisés en arrière de l'équateur, sans prédilection pour le secteur nasal ou temporal, inférieur ou supérieur. Ils apparaissent au fond d'œil sous forme d'une tache habituellement pigmentée, mais parfois totalement ou en partie achrome (fig. 13-4). Cette lésion est peu saillante, la plupart du temps de moins de 1,5 mm d'épaisseur. Son diamètre est le plus souvent de 3 à 4 mm, mais en tout cas inférieur à 7 mm. La forme peut être variable – parfois ovale, parfois arrondie –, mais en règle générale avec des contours précis plus ou moins réguliers.

Que peut-on voir à la surface ou autour des nævus bénins? Ceux-ci présentent souvent des drusen en surface et des altérations de l'épithélium pigmentaire qui témoignent de la chronicité de ces lésions [9]. Les drusen sont des dépôts de matériel hyalin au niveau de la membrane de Bruch. Ils sont présents sous la forme de dépôts blanchâtres à la surface des nævus bien visibles en OCT et hyperfluorescents progressivement sur l'angiographie. Les altérations de l'épithélium pigmentaire incluent également des zones d'atrophie ou d'hyperplasie et des zones d'effets fenêtres qui sont le plus souvent sous-jacents au nævus et résultent a priori de la résorption spontanée d'un décollement séreux rétinien. Enfin, certains nævus présentent un halo dépigmenté (fig. 13-5). D'après Shields et al. [10], il n'y aurait pas d'association avec une inflammation oculaire ou une maladie auto-immune, mais ce halo dépigmenté serait peut-être plus fréquemment retrouvé chez les patients qui ont des antécédents de mélanome cutané.

Les nævus choroïdiens, en particulier ceux localisés au niveau du pôle postérieur, peuvent entraîner des complications (fig. 13-6). En effet, le tissu nævique s'interpose entre la choroïde et la rétine, entraînant souvent une ischémie relative des couches rétinienne externes, avec pour conséquence la possibilité d'apparition d'un point de fuite avec décollement séreux rétinien voire d'une véritable néovascularisation sous-rétinienne (fig. 13-7). Cette complication apparaîtrait au bout de 15 ans d'évolution dans 26 % des nævus en situation rétrofovéolaire [11]. C'est dans ce cas que peuvent apparaître des troubles visuels avec parfois une baisse d'acuité visuelle en rapport avec un décollement séreux rétinien maculaire voire parfois un hémorragie sous-rétinien qui vont nécessiter une prise en charge thérapeutique (fig. 13-8).

Examens complémentaires

Il est utile de réaliser au minimum des photographies du fond d'œil, qui serviront de référence en cas de doute ultérieur sur une évolutivité [12], et une échographie qui permet de mesurer la

lésion, en particulier son épaisseur. La photographie en couleur du fond d'œil permet de bien mesurer le diamètre de la lésion et de surveiller si les bords progressent par rapport aux repères vasculaires (croissance documentée). Il faut faire attention aux caméras utilisées pour réaliser des photographies. Certaines peuvent donner à un nævus une fausse coloration verte ou un aspect orangé évoquant un hémangiome [13]. Les nævus choroïdiens sont en général stables, mais environ 31 % d'entre eux présenteraient une croissance lente et cette croissance lente serait plus fréquente chez les patients de moins de 40 ans (54 % chez les moins de 40 ans versus 19 % chez les plus de 60 ans) [12]. Cette croissance lente en diamètre ne dépasse habituellement pas 1 mm en plusieurs années et il faut la différencier d'une croissance rapide sur quelques mois qui, elle, signe la transformation maligne.

L'échographie permet de mesurer l'épaisseur de la tumeur. Pour les tumeurs périphériques, on aura soin de demander au patient d'orienter son regard en nasal quand la tumeur est nasale, ou en temporal quand la tumeur est temporale. L'essentiel est de toujours avoir une ligne hyperéchogène en surface qui assure que l'on est bien perpendiculaire à l'axe de la tumeur. Par convention, l'épaisseur est en principe mesurée jusqu'à la sclère. Lorsque l'on compare différentes mesures échographiques, il faut vérifier que les repères ont été bien positionnés de la même façon sur chaque examen. L'échographie permet également de dépister une atténuation des ultrasons qui serait un facteur de risque de dégénérescence, mais qui est plus facile à mettre en évidence dans les lésions de plus de 3 mm d'épaisseur.

L'angiographie n'est réalisée qu'en cas de doute avec un nævus suspect ou un mélanome malin, ou s'il existe une complication. L'aspect angiographique est variable en fonction de la pigmentation et de l'existence ou non d'altérations de l'épithélium pigmentaire et de drusen. Il peut exister une hyperfluorescence progressive au niveau des drusen ou en cas de nævus achrome, mais pas de *pin points*. Il faut donc bien différencier l'imprégnation des drusen de surface de l'aspect observé lorsqu'il existe des *pin points*. Les lésions très pigmentées ne présentant pas de drusen en surface sont surtout le siège d'une hypofluorescence caractéristique. En cas d'exsudation, le point de fuite est bien mis en évidence en angiographie, ce qui facilite la prise en charge thérapeutique au laser. En cas de néovascularisation sous-rétinienne, les néovaisseaux sont également bien visualisés sur l'angiographie en fluorescence. Plus récemment utilisée, l'OCT-angiographie permet également de bien visualiser cette néovascularisation [14].

L'OCT permet de détecter les nævus plans indétectables en échographie. Ils apparaissent sous forme d'une bande très réfléchive au niveau de la membrane de Bruch avec une zone silencieuse sous-jacente au niveau de la choroïde [15]. Pour Shields et al., l'hyporéflexivité est observée dans 68 % des nævus pigmentés et seulement 18 % des nævus achromes [16]. La rétine peut présenter un amincissement, des drusen, des kystes intrarétiniens, des altérations de l'épithélium pigmentaire et une atrophie des photorécepteurs [17].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait surtout avec les éléments suivants.

■ HYPERTROPHIE CONGÉNITALE BÉNIGNE DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

C'est une lésion plane, fortement pigmentée, à contours polycycliques, s'accompagnant souvent de plages de dépigmentation au sein de cette zone très pigmentée assez caractéristiques. Ces lésions peuvent être dans la plupart des cas (80 %) lentement progressives en diamètre, mais restent toujours très planes. La dégénérescence maligne en adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire est exceptionnelle.

■ MÉLANOCYTOMES

Les mélanocytomes sont volontiers localisés au niveau de la papille (voir au chapitre 13.3, «Mélanocytome»). Ce sont des lésions fortement pigmentées de forme un peu arrondie, avec souvent des bords festonnés. Elles sont parfois associées à une lésion nævique péripapillaire. Les mélanocytomes sont dans la plupart des cas stables et asymptomatiques. De petits déficits du champ visuel peuvent cependant être présents pour les volumineux mélanocytomes. Là encore, la dégénérescence maligne est exceptionnelle.

■ NÆVUS CHOROÏDIENS SUSPECTS

Les nævus choroïdiens suspects (voir chapitre 13.2) sont caractérisés par une taille supérieure (diamètre > 7 mm, épaisseur > 2 mm), la présence de symptômes visuels, d'un décollement séreux rétinien ou de pigments orange, et la présence de *pin points* en angiographie. Un seul de ces éléments rend le nævus suspect s'il est présent. Pour Shields, la proximité du nerf optique serait également un facteur péjoratif devant inciter à une surveillance plus rapprochée.

Conduite à tenir

La constatation d'un nævus lors de l'examen du fond de l'œil impose des mesures bien codifiées : outre les examens complémentaires décrits plus haut (photographies et échographie), l'ophtalmologiste doit d'une part réaliser une surveillance annuelle du fond d'œil, et d'autre part prévenir le patient que cette surveillance annuelle devra être poursuivie à vie et que si, dans l'intervalle entre deux examens, le patient présente des troubles visuels sur cet œil, il devra consulter un ophtalmologiste rapidement.

À retenir

Pour tout nævus choroïdien :

- photographie du fond d'œil et échographie ;
- surveillance annuelle ; information du patient.

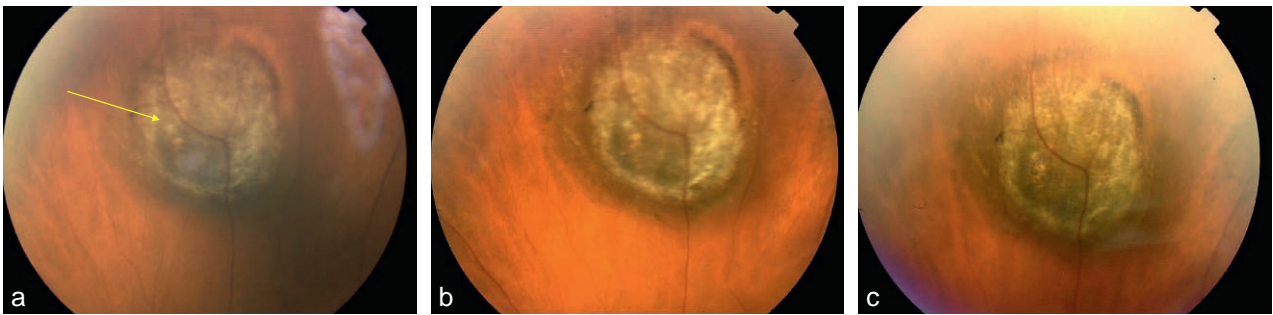


Fig. 13-1 Nævus choroïdien bénin avec drusen, altération de l'épithélium pigmentaire, absence de croissance.
a. 1997. b. 2000. c. 2010.

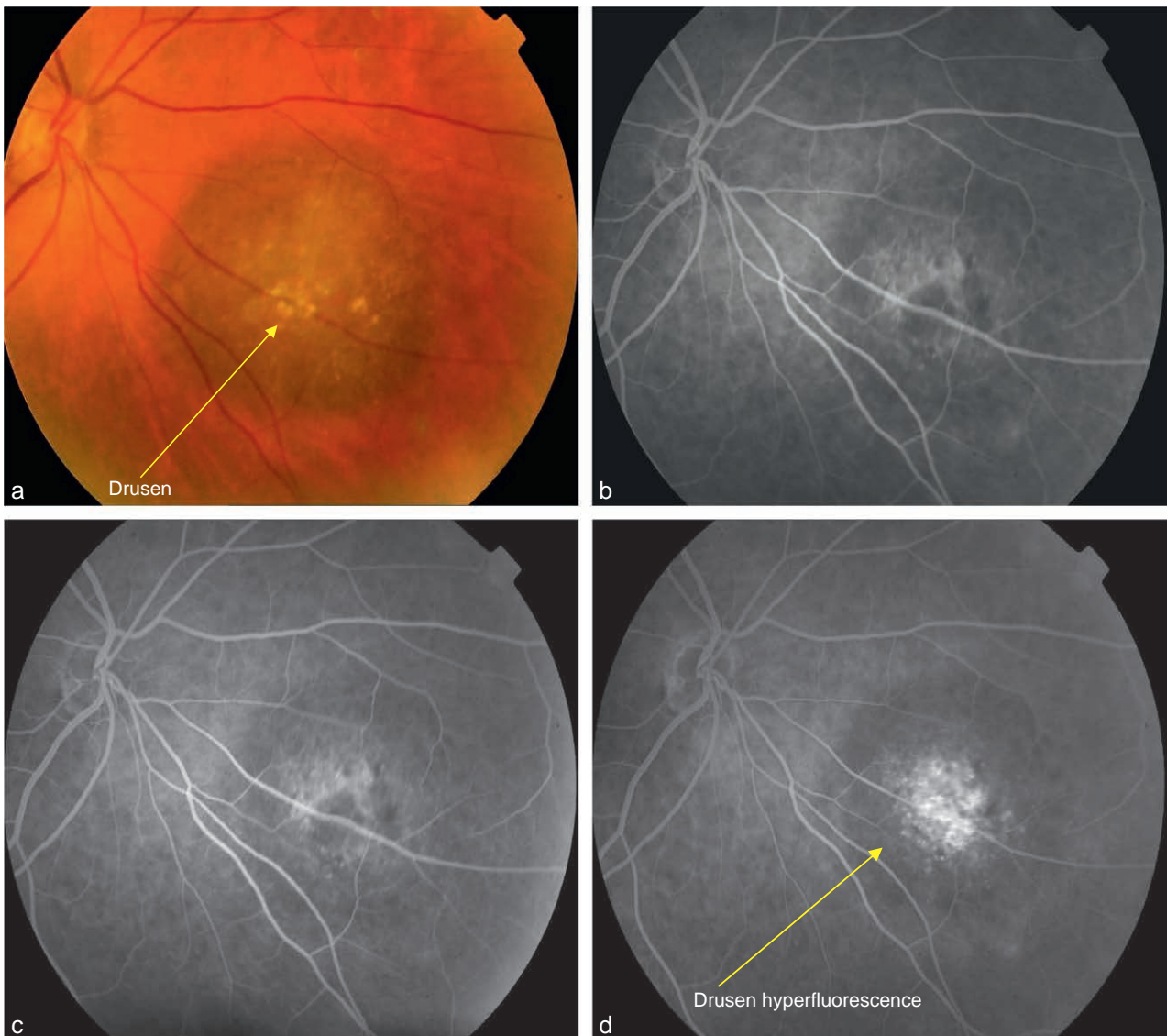


Fig. 13-2 a. Nævus bénin avec drusen. b-d. Aspect en angiographie à la fluorescéine montrant un remplissage lent des drusen.

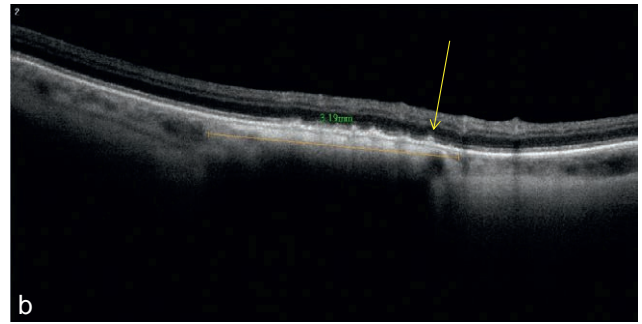
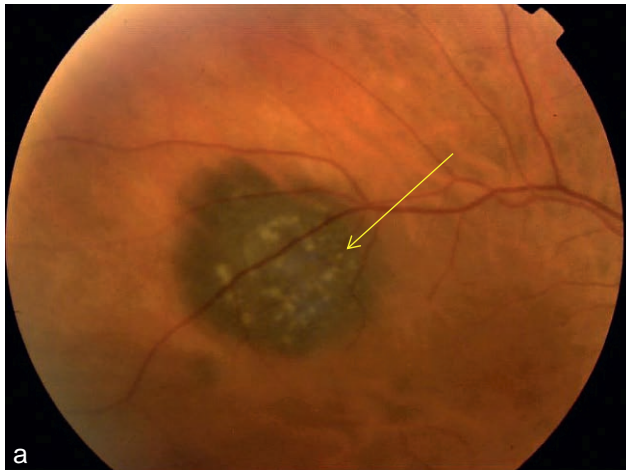


Fig. 13-3 a. Nævus bénin avec drusen nombreux (flèches), plan. b. Pas de décollement séreux rétinien à l'OCT.

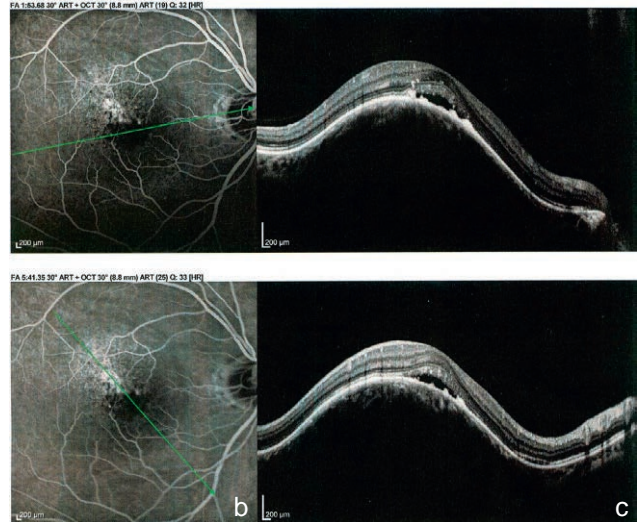


Fig. 13-4 a. Nævus choroïdien achrome. b. Angiographie à la fluorescéine montrant l'absence de drusen. c. OCT montrant l'absence de décollement séreux rétinien et une atrophie des photorécepteurs de la rétine.



Fig. 13-5 Nævus bénin avec halo. On note un halo de dépigmentation autour du nævus.



Fig. 13-6 Nævus ancien compliqué d'une membrane néovasculaire.

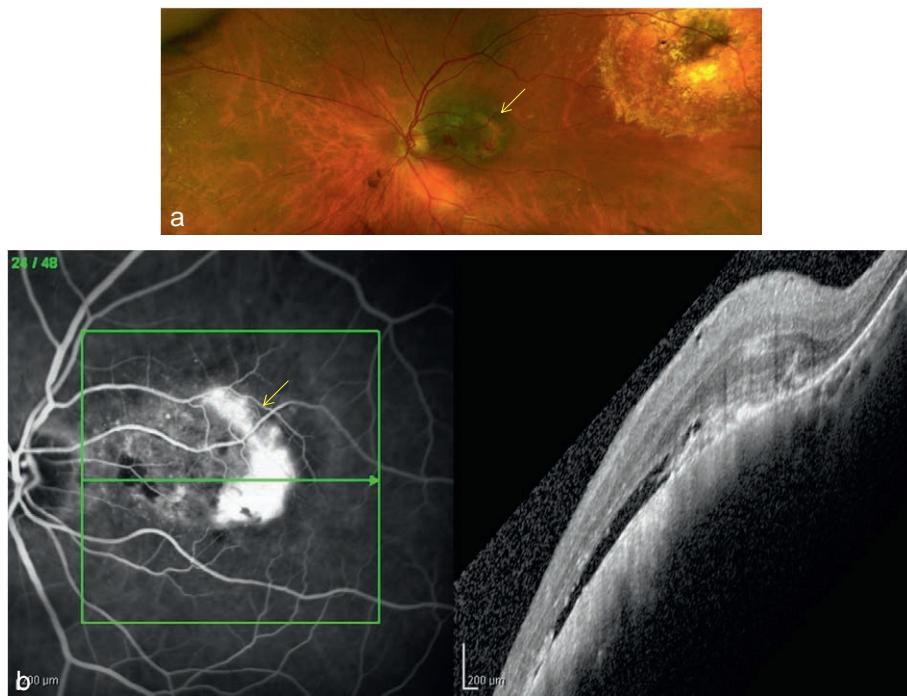


Fig. 13-7 a, b. Nævus compliqué d'une membrane néovasculaire (flèche).

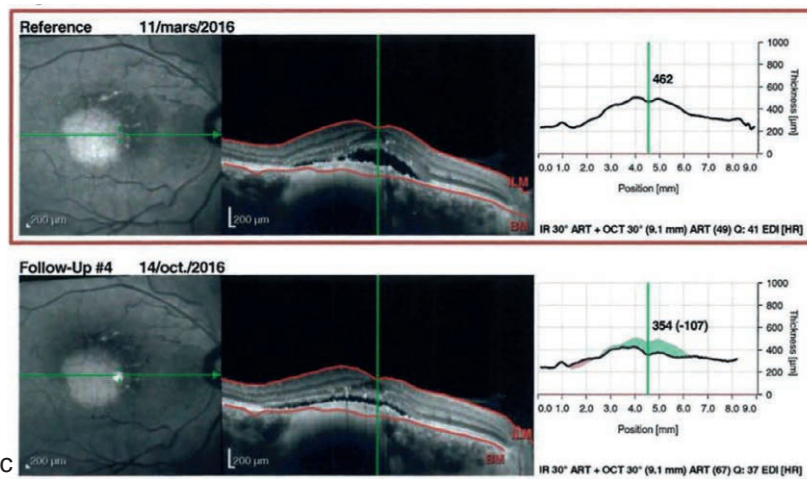
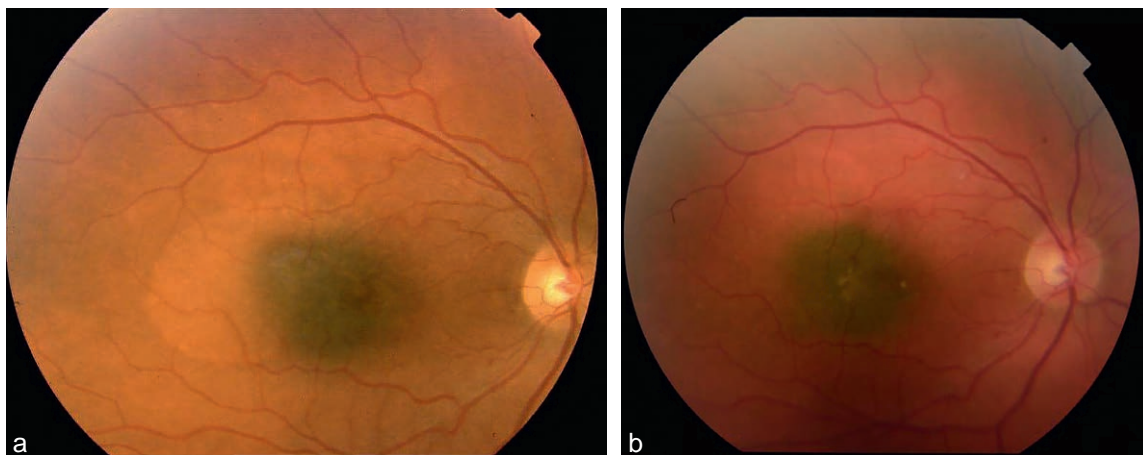


Fig. 13-8 Nævus bénin sous-maculaire.
a. En 2015, on note un décollement séreux rétinien (DSR). b. OCT en 2016; amélioration spontanée du DSR. c. Aspect en 2021 avec altération progressive de l'acuité visuelle liée à une atrophie rétinienne.

13.2. NÆVUS CHOROÏDIENS SUSPECTS

L. DESJARDINS

I Interrogatoire

L'interrogatoire du patient est un moment capital s'il retrouve des symptômes visuels d'apparition récente. La présence de symptômes visuels est significative s'il existe pour les tumeurs périphériques un scotome ou des phosphènes. Pour les lésions proches du pôle postérieur, on retrouve plutôt des métamorphopsies ou une baisse d'acuité visuelle. La difficulté est de faire la part entre un mélanome débutant ou des complications rétinienne en rapport avec un nævus ancien. Pour les nævus en situation rétrofovéolaire, il est fréquent qu'il existe après plusieurs années d'évolution un œdème maculaire et une baisse d'acuité visuelle (26 % des cas après 15 ans d'évolution).

Lorsqu'il existe une pathologie associée (cataracte, décollement postérieur du vitré), il faut différencier les symptômes qui correspondent à cette pathologie de symptômes en rapport avec le nævus. Si les myodésopsies témoignent plutôt d'un décollement postérieur du vitré (DPV), la sensation de pluie de suif peut se rencontrer pour des mélanomes qui ont saigné dans la cavité vitréenne. Ce sont en général des tumeurs de plus de 4 mm d'épaisseur. Lorsqu'un nævus d'aspect bénin est associé à des myodésopsies, il faut penser à vérifier qu'il n'existe pas un DPV avec des corps flottants qui expliquent en général ces symptômes. L'interrogatoire retrouve parfois la notion d'un fond d'œil normal assez récent qui peut faire penser que la lésion pigmentée est d'apparition récente, donc suspecte. Il faut pourtant rester prudent car, selon la localisation d'un nævus, il n'est pas exclu que ce nævus soit passé inaperçu lors d'un examen rapide du fond d'œil non dilaté. Enfin, rappelons surtout que tout symptôme visuel récent impose un examen soigneux du fond d'œil après dilatation.

I Taille du nævus

La taille du nævus est un critère important qui le rend suspect si l'épaisseur est supérieure à 2 mm et, dans certaines séries, supérieure à 1,5 mm et/ou si le diamètre est supérieur à 7 mm ou 5 mm selon les études. Le diamètre des petits mélanomes est plutôt surestimé en échographie et serait mieux analysé en OCT [1]. L'épaisseur de la lésion est plus précisément mesurée par échographie. Une lésion dont la taille est comprise entre 6 et 8 mm de diamètre et 1,5 et 3 mm d'épaisseur peut correspondre à un gros nævus ou à un petit mélanome débutant.

I Présence de pigment orange

La présence de pigment orange visible au fond d'œil à la surface du nævus et facilement détectable en autofluorescence est également en faveur d'un nævus suspect (fig. 13-9 à 13-11). Ce pigment orange

correspond à des dépôts de lipofuscine qui sont plus volontiers fabriqués par les mélanomes malins. Les plages de pigment orange se forment typiquement à la surface des zones de neurorétine décollée et principalement sur les tumeurs du pôle postérieur. Si la tumeur est achrome, elles apparaîtront plutôt sombres. On les retrouve aussi dans environ 6 à 10 % des cas sur des lésions présumées bénignes. La présence de pigment orange peut être détectée par l'étude en autofluorescence. Pour Shields et al., une autofluorescence en motte peut être retrouvée dans environ 25 % des nævus [2]. Pour Albertus et al. [3] et Gunduz et al. [4], une autofluorescence diffuse et intense serait nettement en faveur d'un mélanome malin.

I Présence d'un décollement séreux rétinien

La présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) rend toujours le nævus suspect. Ce DSR est parfois mieux visible en OCT qu'au fond d'œil. Néanmoins, il faut se souvenir que la plupart des études épidémiologiques qui ont démontré qu'un DSR était associé à un risque de dégénérescence étaient fondées sur un DSR clinique, sauf dans une étude récente [5]. Si la présence d'un DSR est un signe très important de malignité, il faut se rappeler que des petits mélanomes uvéaux peuvent ne pas avoir de DSR détectable et qu'un DSR peut être retrouvé dans 5 à 15 % des nævus en raison d'une rupture de la barrière de l'épithélium pigmentaire.

Globalement, Shields et al. retrouveraient un décollement séreux du neuro-épithélium (DSNE) dans 92 % des petits mélanomes en OCT versus 16 % des nævus. En OCT, la présence de liquide sous-rétinien et de photorécepteurs « hirsutes » (*shaggy photoreceptors*) a été interprétée au début comme en faveur d'une lésion maligne [1]. Néanmoins, une étude plus récente a montré que cette modification des photorécepteurs était visible en regard des nævus choroïdiens en cas de DSR chronique avec une évolution progressive de l'aspect des photorécepteurs de normal à hirsute, puis rétracté, puis absent [6].

Récemment, Ghassemi et al. ont comparé l'aspect en OCT-A de nævus et de mélanomes. Ils considèrent qu'en OCT les nævus ont une membrane de Bruch et un épithélium pigmentaire intacts, alors que ces structures sont altérées dans les mélanomes [7]. Une autre étude par l'équipe de Shields [8] retrouverait en OCT-A des critères maculaires en faveur d'un mélanome : augmentation de l'épaisseur maculaire centrale, élargissement de la zone avasculaire centrale et réduction de la densité des capillaires. La présence de zones avasculaires en OCT-A dans les mélanomes a été décrite également dans l'étude de Garcia-Arumi et al. [9]. Cependant, des études complémentaires seront nécessaires ; aucun de ces examens ne peut être formel et le diagnostic repose toujours sur un faisceau d'arguments où la clinique a toujours une importance majeure.

L'examen angiographique peut montrer la présence de *pin points* qui sont donc des microdécollements séreux de l'épithélium pigmentaire avec une fluorescence qui augmente

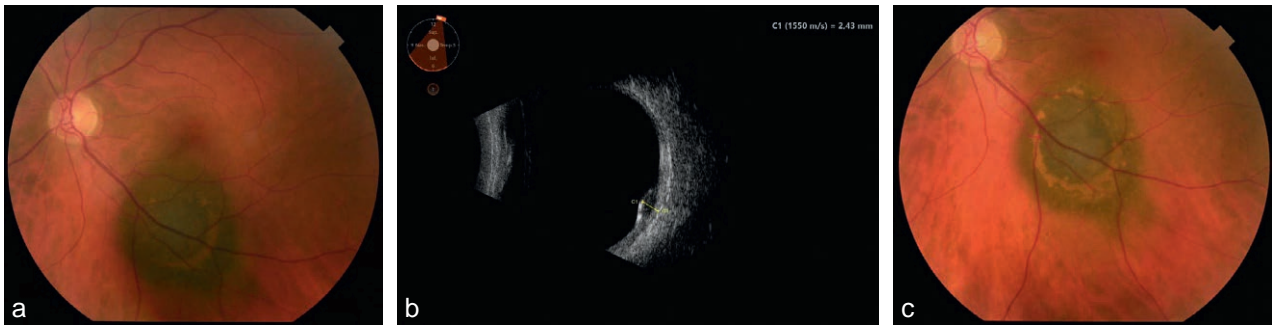


Fig. 13-9

Nævus choroïdien suspect ou petit mélanome.

a. Pigment orange. b. Lésion hypo-échogène en échographie, épaisseur limitée. c. Évolution à 1 an avec plus de pigment orange mais pas de modification de la taille; lésion à surveiller de très près.

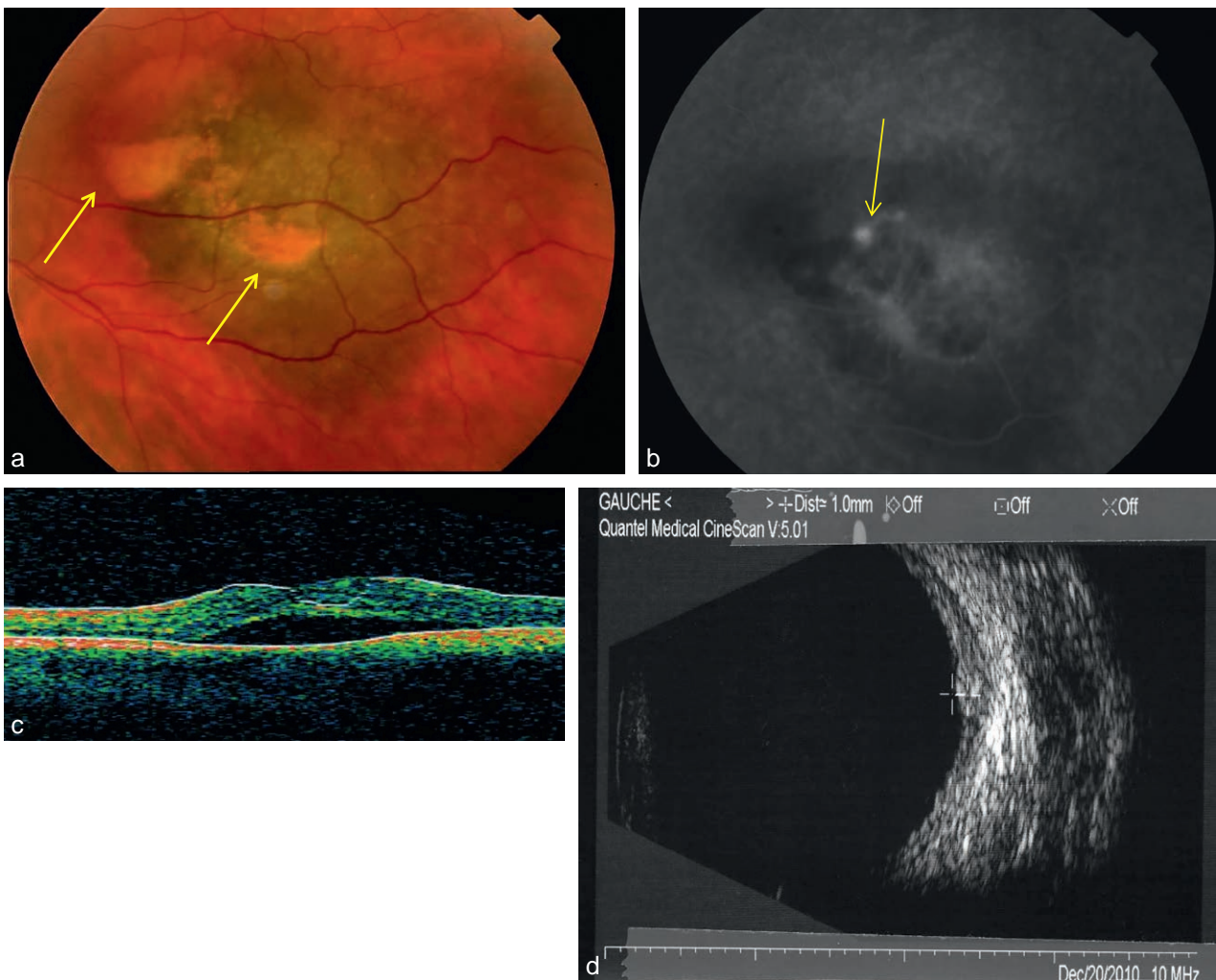


Fig. 13-10

Nævus suspect.

a. Pigment orange (flèches). b. Pin point en angiographie (flèche). c. Décollement séreux rétinien en OCT. d. Diamètre supérieur à 3 diamètres papillaires (DP), mais une faible épaisseur en échographie (1 mm).

lors de la séquence angiographique et parfois une diffusion tardive. La présence de *pin points* rend le *nævus* suspect et augmente le risque de dégénérescence [10], mais ceux-ci ne doivent pas être confondus avec l'imprégnation des drusen de surface que l'on voit à la surface des *nævus* bénins.

Les *nævus* suspects se caractérisent souvent par une absence de drusen, aussi bien lors de l'examen du fond d'œil que sur l'examen angiographique.

Facteurs de risque de croissance tumorale

Les *nævus* suspects, contrairement aux *nævus* bénins, nécessitent une surveillance beaucoup plus intensive avec, si possible, un contrôle trimestriel du fond d'œil qui devra comprendre, outre l'examen du fond d'œil, la réalisation de photographies en couleur ou en lumière rouge et également la pratique d'une échographie, ces deux examens permettant d'apprécier le diamètre et l'épaisseur.

Le devenir des lésions pigmentées de la choroïde a été étudié par de nombreux auteurs qui ont regardé quels sont les facteurs de risque de croissance tumorale et quel est le risque métastatique de ces petites lésions choroïdiennes.

Les facteurs de risque de croissance tumorale ont été étudiés par Buttler et al. en 1994 avec des échographies et angiographies. Les facteurs significatifs sont l'épaisseur tumorale initiale, l'existence d'une symptomatologie visuelle, la présence de pigment orange, l'excavation choroïdienne en échographie et la présence de *pin points* en angiographie.

Les cinq facteurs de risque de croissance tumorale ont également été étudiés par Shields et al. en 2000 [11] sans angiographie. Les facteurs les plus significatifs étaient la présence de signes fonctionnels (phosphènes, scotomes, myodésopsies ou baisse d'acuité visuelle), l'existence d'un DSR, la proximité du nerf optique, l'épaisseur supérieure à 2 mm et la présence de pigment orange. Le risque de croissance tumorale à 5 ans était de 4 % lorsqu'il n'y avait aucun facteur de risque, de 45 % lorsqu'il y avait deux facteurs de risque et 56 % s'il y avait tous les facteurs de risque.

Singh et al. [12] ont étudié 240 lésions pigmentées. Les facteurs de risque de croissance tumorale trouvés dans cette étude étaient une épaisseur supérieure à 2 mm, une localisation proche de la macula, des symptômes ou du pigment orange.

L'étude que nous avons réalisée à l'Institut Curie en 2001 [10] a porté sur 81 patients suivis pour un *nævus* suspect et 54 patients pour des *nævus* bénins. Le recul médian est de 49 mois. Il y a eu une croissance documentée pour 26 patients du groupe «suspect» et 4 seulement du groupe «bénin». Les facteurs de risque de croissance avec angiographie étaient la présence de *pin points* avec un risque relatif (RR) de 7,7, une épaisseur du *nævus* supérieure à 1,5 mm avec un RR de 3,3, et la présence de pigment orange avec un RR de 2,9. Sans angiographie, les facteurs de risque essentiels étaient la présence de symptômes visuels, la présence de pigment orange, l'absence de drusen et l'épaisseur du *nævus* supérieure à 1,5 mm.

La difficulté à différencier les petits mélanomes des *nævus* a encore été soulignée par Shields et al. dès 2002 et plus récemment en 2019 [5] (tableau 13-1). Les facteurs qui les différencient peuvent être mémorisés en se rappelant la phrase «*To Find Small Melanomas Doing Imaging*» : «T» pour *thickness* (épaisseur > 2 mm), «F» pour *fluid* (DSR), «S» pour *symptoms* (symptômes visuels), «O» pour pigment orange, «M» pour *melanoma hollow* (atténuation en échographie) et DI pour *diameter* > 5 mm. Shields estime le risque de transformation d'un *nævus* en mélanome à 1 % s'il n'y a aucun de ces facteurs de risque, 11 % avec 1 facteur, 22 % avec 2 facteurs, 34 % avec 3 facteurs, 51 % avec 4 facteurs, et 56 % avec 5 facteurs.

Chacun des facteurs de risque caractéristiques double à peu près le risque de croissance tumorale, et le risque de croissance est à peu près 30 fois supérieur quand tous les facteurs de risque sont présents. De plus, le caractère hypo-échogène en échographie, l'absence de halo autour de la tumeur et l'absence de drusen à sa surface augmentent le risque de croissance.

Plus récemment, les critères diagnostiques d'un petit mélanome ont également été reclassés selon Roelofs et al. [13] (tableau 13-1).

Prise en charge

Les patients qui ont un *nævus* avec au moins un facteur de risque de croissance doivent être adressés si possible à un onco-ophtalmologiste. La croissance documentée est

Tableau 13-1 – Critères diagnostiques d'un petit mélanome selon Roelofs et al. [13] – critères MOLES

Facteurs de risque	Critère diagnostique	Score*
Forme de champignon (M – <i>Mushroom shape</i>)	Absente	0
	Suspicion/début de rupture de la membrane de Bruch	1
	Présente	2
Pigment orange (O – <i>Orange pigment</i>)	Absent	0
	Suspicion/trace	1
	En motte	2
Plus grande taille (L – <i>Large size</i>)	Épaisseur et diamètre	
	Épaisseur < 1 mm (« plan/épaisseur minimale ») et diamètre < 3 DP	0
	Épaisseur = 1–2 mm (« discrète forme en dôme ») et/ou diamètre 3–4 DP	1
	Épaisseur > 2 mm (« épaisseur importante ») et/ou diamètre > 4 DP	2
Augmentation de taille (E – <i>Enlarging tumor</i>)	Aucune	0
	Suspicion (c'est-à-dire mauvaise qualité d'image)	1
	Certaine (confirmée par des images séquentielles)	2
Liquide sous-rétinien (S – <i>Subretinal fluid</i>)	Absent	0
	Traces (si minime et détecté seulement par OCT)	1
	Certain (si visualisé sans OCT)	2
Score total		

* Score et conduite à tenir : 0 = *nævus* bénin, surveillance photographique tous les 1–2 ans; 1 = *nævus* à bas risque, avis spécialisé pour imagerie multimodale et surveillance spécialisée; 2 = *nævus* de haut risque, avis spécialisé; 3 = probable mélanome, avis spécialisé urgent.

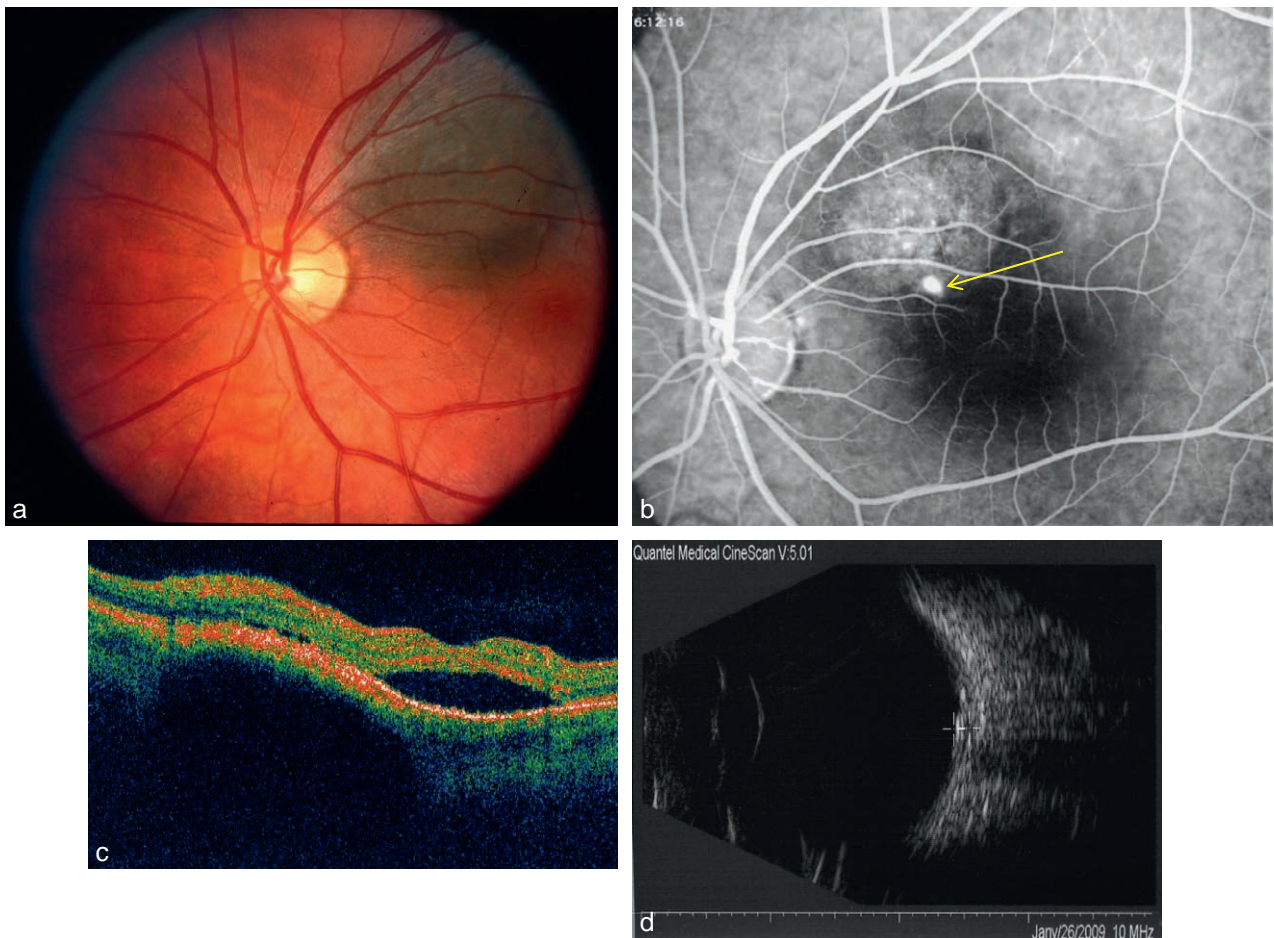


Fig. 13-11 *Nævus suspect.*
 a. Pigment orange. b. *Pin point* en angiographie (flèche). c. Décollement séreux rétinien en OCT. d. Diamètre supérieur à 2 diamètres papillaires (DP) en échographie.

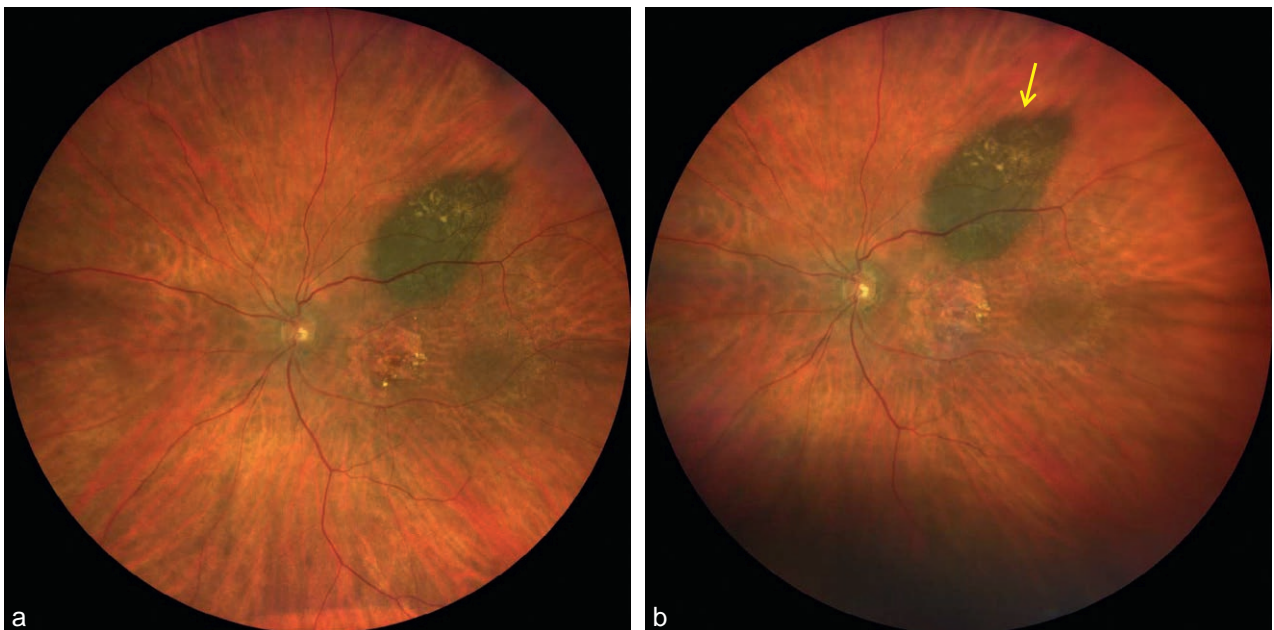


Fig. 13-12 *Lésion pigmentée choroïdienne avec drusen.*
 Pas de pigment orange ni de décollement séreux rétinien, mais on note une discrète croissance sur 1 an (b, flèche). Il s'agit donc d'un petit mélanome.

découverte à l'occasion de symptômes si le patient n'est pas suivi ou au cours d'une surveillance d'un nævus suspect. Elle est suspectée au fond d'œil et confirmée par les échographies et les photographies (fig. 13-12 à 13-14). Une croissance documentée rapide impose pour nous un traitement par radiothérapie. Le traitement éventuel d'un nævus choroïdien suspect sans croissance documentée est à discuter au cas par cas en fonction du nombre de facteurs de risque et également en fonction de la localisation tumorale, avec le risque de séquelles du traitement sur la fonction visuelle pour les tumeurs proches de la papille ou de la macula.

Les dermatologues procèdent généralement à l'exérèse large de tous les nævus cutanés suspects afin d'éviter l'apparition d'un mélanome. Pour les ophtalmologistes, l'attitude a souvent été plus attentiste, notamment pour les petites tumeurs du pôle postérieur, afin de préserver la vision. Néanmoins, la surveillance pour attendre une croissance documentée pourrait augmenter le risque de métastase. Pour Shields et al. [14], dans une étude sans angiographie, les facteurs de risque principaux de métastase étaient la croissance tumorale, avec un risque métastatique multiplié par trois, l'épaisseur et la proximité du nerf optique (le suivi effectué et l'importance de la croissance tumorale ne sont pas précisés dans l'étude).

Certaines équipes préconisent la biopsie des lésions suspectes avec recherche de modifications génomiques et ou génétiques [15].

Cette attitude est discutable en raison des faux négatifs qui peuvent rassurer à tort et du risque important de complications pour ces petites lésions (endophtalmie, hémorragie du vitré, décollement de rétine) chez des patients ayant souvent une acuité visuelle conservée. Elle n'est finalement proposée que très exceptionnellement.

Il est certain que la détection d'un petit mélanome à un stade précoce lorsque l'épaisseur est de 2 mm avec un risque métastatique de 10 % est préférable à une détection plus tardive lorsque la tumeur fait 4 à 5 mm d'épaisseur avec un risque métastatique de 24 %.

Si la tumeur grossit, il peut apparaître des anomalies génétiques telles que la monosomie 3 et/ou l'addition de 8q qui augmentent considérablement le risque métastatique ou des mutations de mauvais pronostic, telle qu'une mutation *BAP1*.

Le pronostic vital des mélanomes choroïdiens est aussi lié à leur taille [16]; c'est pourquoi il est important de les diagnostiquer et de les traiter le plus tôt possible (fig. 13-15).

récente étude sur les tumeurs de taille T1 [18], la survie à 10 ans est de 91 %, et à 5 ans seulement 9 patients sur 424 (2 %) ont présenté des métastases; mais il y a certainement beaucoup plus de très petits mélanomes dans cette série. Pour Shields et al., sur 7256 mélanomes de l'uvée, le taux de métastase est de 6 %, 12 % et 20 % pour les petits mélanomes à 5, 10 et 20 ans [16]. Dans notre série européenne, les plus petits mélanomes qui ont développé des métastases (fig. 13-16) avaient un diamètre de 3 mm, 3,4 mm et 4,8 mm [19].

Nævus suspect – conduite à tenir

- Surveillance tous les 3 mois pendant un an
- Puis tous les 6 mois
- Ou traitement radiothérapique immédiat si :
 - 3 facteurs de risque ou plus
 - tumeur située à plus de 3 mm de papille et/ou macula
 - croissance documentée

Facteurs de risque de malignité des lésions pigmentées

- Symptômes visuels
- Décollement séreux rétinien
- Pigment orange *pin points*
- Épaisseur > 2 mm proximité de la papille
- Diamètre > 7 mm atténuation des ultrasons

En faveur d'un nævus bénin

- Diamètre < 7 mm
- Drusen en surface
- Épaisseur < 2 mm
- Effet fenêtre sous-jacent

Quels sont les risques métastatiques de ces petites lésions pigmentées ?

Le risque métastatique des mélanomes de moins de 3 mm d'épaisseur est évalué différemment selon les auteurs. Diener-West et al. ont rapporté en 1992 [17] que, pour une épaisseur inférieure à 3 mm, il y avait 16 % de métastases. Dans notre



Fig. 13-13 a, b. Mélanome avec franche croissance liée à une non-compliance sur le suivi recommandé.



Fig. 13-14 Fond d'œil (a) montrant l'association d'une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire et d'un naevus juxtapapillaire. La surveillance (b) montre une croissance du naevus, ce qui correspond donc à un petit mélanome.

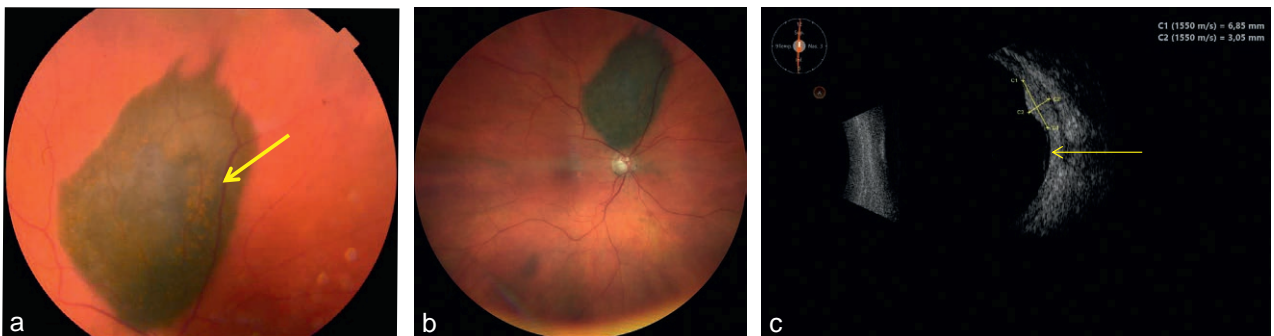


Fig. 13-15 a-c. Petit mélanome avec nombreux pigments orange (flèche) et décollement séreux rétinien visible sur l'échographie (c, flèche) (score MOLES = 6).

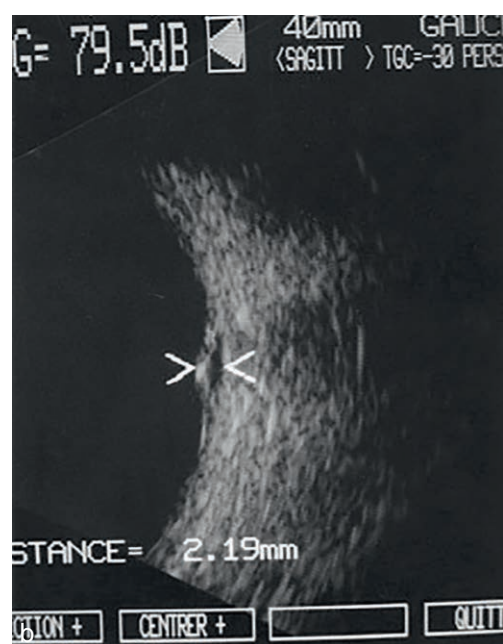
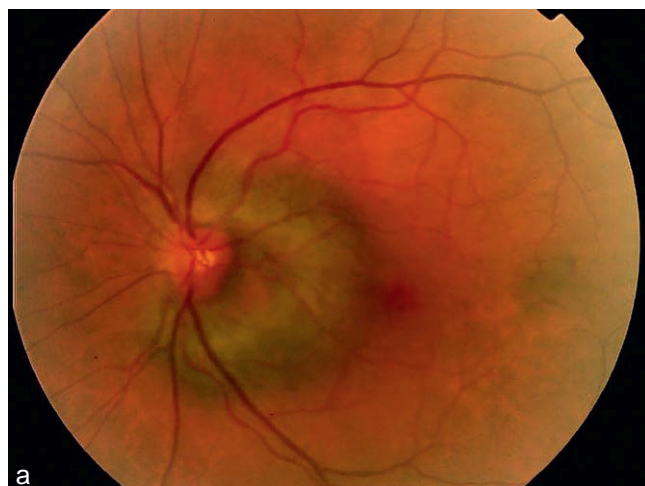


Fig. 13-16 a, b. Petit mélanome avec métastases histologiquement prouvées.
Taille : 6 mm de diamètre et 2,5 mm d'épaisseur.

13.3. MÉLANOME UVÉAL

I. ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC POSITIF

L. DESJARDINS

I Introduction

Le mélanome uvéal est la plus fréquente tumeur maligne primitive intraoculaire de l'adulte avec une incidence annuelle estimée à 6 à 10 cas par million et par an dans les populations caucasiennes et un âge médian au diagnostic de 62 ans [1].

L'incidence du mélanome uvéal augmente progressivement de 3,9 cas par million chez l'homme et 2,4 cas par million chez la femme entre 40 et 44 ans à un pic de 24,5 cas par million chez l'homme et 17,8 cas par million chez la femme entre 70 et 74 ans [1].

Les formes touchant les sujets plus jeunes ne sont pas exceptionnelles à partir de l'âge de 20 ans. Les formes de l'enfant sont en revanche très rares, avec environ un cas pour 1 000 cas adultes.

Le mélanome uvéal comprend le mélanome de l'iris (4 %), le mélanome du corps ciliaire (6 %) et enfin le mélanome choroïdien (90 %). Nous parlerons essentiellement dans ce chapitre des mélanomes ciliaires, ciliochoroïdiens et choroïdiens.

I Facteurs favorisants

Différents facteurs peuvent augmenter la susceptibilité individuelle de développer un mélanome uvéal : une peau claire et bronzant mal, un iris de couleur claire [2-4], une mélanose oculaire ou oculopalpebrale, la présence de nævus cutanés, iriens ou choroïdiens et une mutation germinale *BAP1*.

Le mélanome uvéal est plus fréquent chez les sujets caucasiens, beaucoup moins fréquent chez les Asiatiques et exceptionnel chez les sujets mélanodermes. Pour Hu et al. [5], l'incidence annuelle du mélanome uvéal serait de 0,31 chez les patients mélanodermes, 0,38 chez les patients asiatiques, 1,67 chez les patients hispaniques, et 6,02 pour les patients blancs non hispaniques (caucasiens).

Bien que la majorité des mélanomes choroïdiens se développent en arrière de l'équateur, l'influence de l'exposition solaire n'a pas été démontrée [6], et les mutations retrouvées dans les mélanomes uvéaux ne sont pas les mêmes que celle du mélanome cutané [7, 8]. Néanmoins, une étude est en faveur d'un rôle possible des ultraviolets (UV) par l'intermédiaire de mutation du gène *RAC1* [9]. Une revue de la littérature souligne que plusieurs études ont conclu à une association entre le mélanome uvéal et l'exposition aux UV, en particulier dans les cabines de bronzage [10]. L'exposition professionnelle à la soudure à l'arc pourrait, en cas d'expositions répétées, être considérée comme un facteur de risque significatif [6]. En effet, la soudure à l'arc produit des quantités importantes de lumière à courte longueur d'onde (bleue), dont on suppose qu'elle

pourrait endommager la rétine et peut-être augmenter le stress oxydatif ainsi que la tumorigenèse [11]. Ce rôle potentiel des UV et de la soudure à l'arc reste encore à démontrer.

GROSSESSE

La grossesse a parfois été accusée de favoriser le développement des lésions mélanocytaires, en particulier les mélanomes choroïdiens, mais il n'a pas été démontré que les hormones étaient responsables. D'autres facteurs comme l'augmentation de l'angiogenèse seraient impliqués [12]. Le pronostic est le même que ceux de femmes non enceintes de même âge, et la poursuite de la grossesse n'empêche pas la radiothérapie locale. Il n'a pas été observé de retentissement sur le fœtus [13]. Les femmes ayant eu des enfants avant l'âge de 20 ans et les femmes ménopausées obèses seraient plus à risque de développer un mélanome uvéal [14].

MÉLANOSE OCULAIRE

La mélanose oculodermique ou mélanocytose oculaire, encore appelée nævus d'Ota, est une pigmentation congénitale oculaire et péri-oculaire. La mélanocytose oculaire donne un aspect bleuté de la sclère chez 92 % des patients, une pigmentation accrue au niveau de l'iris dans 17 % des cas, une choroïde plus foncée dans 12 % des cas ainsi qu'une pigmentation des paupières dans 8 % des cas. Chez environ 1 % des patients, il y a également une pigmentation des tissus orbitaires qui peut être l'origine d'un mélanome primitif de l'orbite (fig. 13-17). En cas de mélanocytose irienne, des mamelonnements caractéristiques peuvent être visibles à la surface de l'iris qui a également une couleur beaucoup plus foncée au niveau des zones de mélanocytose, avec ainsi une hétérochromie irienne visible dès l'enfance.

La mélanose oculaire est associée à un risque accru de mélanome oculaire (fig. 13-18 et 13-19). Le risque de développer un jour un mélanome uvéal est estimé à un patient sur 400, ce qui donne une fréquence environ 30 à 40 fois supérieure par rapport au reste de la population. Cela est lié à la présence d'une mutation somatique des cellules mélanocytaires sur le gène *GNAQ*. Ainsi, ces cellules ont déjà le premier événement mutationnel conduisant ensuite à l'apparition d'un mélanome uvéal. La mélanose oculaire est retrouvée chez 3 % des patients dans la série de Shields et al. [15] sur 7872 patients atteints de mélanome uvéal, chez 2,7 % des patients dans la série de Carreno et al. [16] et avec une fréquence de 1,3 % dans la série de l'institut Curie (abstract OOG, 2019).

En cas de mélanome chez ces patients, le risque de métastase serait 2 à 3 fois supérieur. Dans la série de Mashayekhi et al., les métastases de mélanome uvéal étaient 2,8 fois plus fréquentes chez les patients avec une mélanocytose de l'iris ($P < 0,001$), 2,6 fois plus grandes en cas de mélanocytose choroïdienne ($P = 0,02$) et 1,9 fois plus grandes en cas de mélanocytose sclérolaire ($P < 0,001$). L'estimation avec les courbes de Kaplan-Meier

donne un taux de métastase chez les patients avec une mélanocytose oculaire versus pas de mélanocytose de 2 % versus 1,8 à 1 an; 27 % versus 15 % à 5 ans; et 48 % versus 24 % à 10 ans ($P < 0,001$) [17]. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de métastase chez les patients ayant un mélanome uvéal associé à une mélanocytose oculodermique étaient l'épaisseur tumorale ($P = 0,001$) et la présence de liquide sous-rétinien ($P = 0,05$); et le facteur prédictif de décès était l'augmentation de l'épaisseur tumorale ($P = 0,009$) [17]. Dans la série de l'Institut Curie, on retrouve également un risque métastatique multiplié par 2,7.

Une surveillance du fond d'œil avec dilatation pupillaire est donc recommandée au moins une fois par an chez ces patients.

MUTATIONS *BAP1*

La plupart des cas de mélanome uvéal sont sporadiques, mais un petit pourcentage (environ 1 %) sont des cas familiaux. *BAP1* est une protéine qui régule le cycle cellulaire, la différenciation cellulaire et la réponse aux dommages de l'ADN. La mutation *BAP1* peut être présente en somatique dans la tumeur (de mauvais pronostic) et, dans un petit nombre de cas, il existe une mutation germinale. Les patients et les familles avec une mutation germinale de *BAP1* ont une prédisposition à développer des mélanomes uvéaux, des mésothéliomes, des mélanomes cutanés, des cancers du rein et d'autres tumeurs [18, 19]. Récemment, des cas de carcinome basocellulaire ont été rapportés.

La prévalence de la mutation *BAP1* dans une population de mélanome uvéal est d'environ 2 à 3 % et elle serait d'environ 25 % dans les formes familiales [20]. Les patients porteurs d'une mutation germinale *BAP1* ont un risque de survenue d'un mélanome uvéal estimé à 29 % [21]. En comparaison avec d'autres patients atteints de mélanome uvéal, ils ont plus fréquemment une histoire familiale de mélanome uvéal (25 % versus 1,9 %). Ces patients ont tendance à développer la tumeur plus tôt (51 ans versus 62 ans) et aussi à avoir un diamètre tumoral plus important (diamètre médian 15,9 versus 12,3).

Le risque métastatique est plus élevé en cas de mutation germinale de *BAP1* (71 % versus 18 %). En général, la mutation *BAP1* est associée à un risque métastatique 4 fois supérieur et à une survie médiocre [22]. En conséquence, il ne faut pas hésiter à demander une consultation de génétique en cas de mélanome uvéal survenant dans un contexte d'antécédent familial, de cancers multiples ou de mélanome uvéal survenant chez un patient jeune. Le généticien pourra ainsi décider une recherche de mutation *BAP1* si nécessaire. Parallèlement, en cas de mutation germinale *BAP1* connue, les patients porteurs de la mutation doivent bénéficier d'une surveillance oncologique pour dépister les cancers viscéraux et également ophtalmologique pour dépister précocement un éventuel mélanome uvéal. Un examen du fond d'œil dilaté au moins une fois par an voire tous les 6 mois est alors essentiel.

SYNDROME DES NÆVUS ATYPIQUES MULTIPLES

Les patients qui présentent des nævus cutanés multiples ont un risque accru de développer un mélanome cutané, mais aussi un mélanome uvéal [23, 24]. Ils doivent bénéficier d'une surveillance ophtalmologique. En présence d'un mélanome uvéal développé chez un patient jeune, il faut prévoir une consultation de dermatologie [25].

NÆVUS CHOROÏDIENS

Les nævus choroïdiens sont présents chez environ 6 % des sujets caucasiens. Leur dégénérescence maligne est estimée par Singh

et al. à environ 1 sur 8845 [26]. Leur présence justifie une surveillance annuelle pour les nævus bénins, plus rapprochée et adaptée aux facteurs de risque pour les nævus suspects (voir chapitre 13.2).

Signes du mélanome uvéal

Le mélanome uvéal se développe souvent à bas bruit et pendant longtemps il n'y a pas de signe clinique évident. Néanmoins, en cas de tumeur du corps ciliaire, une dilatation des vaisseaux épiscléraux dans le secteur concerné est souvent visible et elle est quasi pathognomonique d'un mélanome du corps ciliaire (fig. 13-20). Il ne faut pas la confondre avec une conjonctivite. Une rougeur diffuse de l'œil avec réaction inflammatoire est assez rare dans le mélanome uvéal, mais peut survenir en cas de nécrose tumorale spontanée. Un envahissement de la racine de l'iris peut se voir cliniquement et témoigner d'un mélanome ciliochoroïdien.

Symptômes du mélanome uvéal

Les symptômes du mélanome uvéal sont essentiellement des symptômes visuels et doivent être recherchés à l'interrogatoire, afin de préciser le début des troubles.

Une baisse d'acuité visuelle survient lorsque le mélanome se développe sous la macula, ou lorsqu'il existe un décollement séreux rétinien qui atteint la macula. Il faut toujours faire la part de ce qui revient à l'atteinte rétinienne et ne pas attribuer ce symptôme trop facilement à une cataracte. C'est dire que l'examen du fond d'œil est indispensable en cas de baisse d'acuité visuelle.

Les phosphènes sont fréquents et la survenue de phosphènes impose dans tous les cas un examen complet du fond d'œil après dilatation pupillaire. C'est seulement après cet examen détaillé qu'on peut éliminer la possibilité d'un mélanome et rattacher ces phosphènes à un décollement postérieur du vitré.

Les myodésopsies (possiblement en rapport avec un décollement postérieur du vitré) et les pluies de suif se rencontrent lorsque le mélanome a saigné dans la cavité vitréenne, ce qui est plus facilement le cas d'un mélanome dont l'épaisseur atteinte ou dépasse 4 mm.

Un scotome peut être ressenti par le patient et justifie là encore un examen complet du fond d'œil après dilatation. Les mélanomes du corps ciliaire, souvent diagnostiqués tardivement en raison de leur localisation périphérique, peuvent parfois entraîner une véritable amputation du champ visuel. À ce stade, il s'agit malheureusement de lésions évoluées pour lesquelles un traitement conservateur n'est souvent plus envisageable.

Les douleurs ne font habituellement pas partie des symptômes du mélanome uvéal. Elles ne sont présentes qu'en cas de forme évoluée avec glaucome néovasculaire et hypertension ou inflammation majeure.

Finalement, le mélanome uvéal peut être asymptomatique, détecté lors d'un examen de routine pour changement de verres correcteurs, ce qui souligne l'importance d'un examen du fond d'œil tous les ans ou tous les 2 ans après 50 ans.



Fig. 13-17 Mélanocytose oculodermique ou nœvus d'Ota qui augmente jusqu'à 7 fois le risque de mélanome uvéal. Noter la pigmentation ardoisée cutanée et épisclérale.

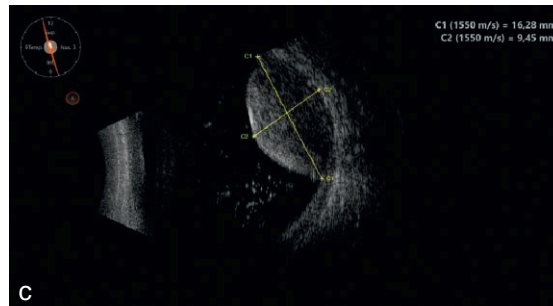
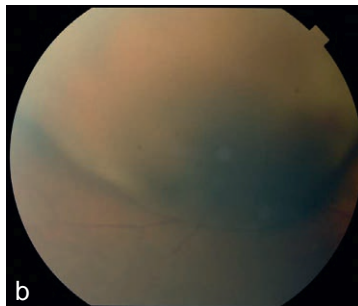


Fig. 13-18 Volumineux mélanome choroidien sur nœvus d'Ota bilatéral. a. Pigmentation épisclérale. b. Fond d'œil droit. c. Échographie B.



Fig. 13-19 Mélanome ciliaire sur nœvus d'Ota. a. Noter la présence de vaisseaux sentinelles et la pigmentation épisclérale. b. L'UBM retrouve une volumineuse masse ciliaire.

Diagnostic positif du mélanome uvéal

Comme dans beaucoup de cancers, un diagnostic précoce et un traitement rapide peuvent être essentiels pour assurer une survie à long terme en cas de mélanome uvéal. Il est en effet clairement démontré que la taille de la tumeur au moment du traitement conditionne le risque métastatique et que les mutations délétères responsables des métastases peuvent apparaître sur des tumeurs pourtant très petites.

■ EXAMEN CLINIQUE

Le diagnostic positif du mélanome uvéal repose sur l'examen du fond d'œil dilaté qui peut se faire à la lentille de Volk ou à l'ophtalmoscope binoculaire indirect. Les mélanomes du corps ciliaire peuvent être plus difficiles à détecter en raison de leur situation rétro-irienne et nécessitent un examen au verre à trois miroirs.

Les mélanomes choroïdiens ont au début une forme en dôme (75 %) [27] plus ou moins ovalaire (fig. 13-21). Lorsque la tumeur pénètre la membrane de Bruch, ils acquièrent une forme en champignon caractéristique (20 % des cas). Enfin, dans environ 5 % des cas, il s'agit d'une forme infiltrante. La pigmentation peut être variable, de couleur très noire à marron clair (55 %), parfois hétérogène (30 %), certaines tumeurs pouvant être totalement achromes (15 %) (fig. 13-22 et 13-23).

Dans les tumeurs en champignon, on retrouve souvent un champignon achrome mais une pigmentation nette au niveau de la base (fig. 13-24 et 13-25). Un envahissement rétinien peut se produire au sommet du champignon, donnant un aspect festonné caractéristique.

Un décollement de rétine associé à la tumeur est fréquent. Le plus souvent, il est localisé autour de la tumeur, mais parfois il existe un véritable décollement de rétine exsudatif de toute la rétine inférieure. Une hémorragie intravitréenne est possible, d'importance variable, pour les tumeurs de plus de 4 mm d'épaisseur. Dans ce cas, la tumeur n'est pas visible au fond d'œil mais diagnostiquée par l'échographie.

Dans les formes très évoluées avec des tumeurs volumineuses, un glaucome néovasculaire est parfois révélateur. Pour les tumeurs antérieures à l'équateur, il faut soigneusement examiner le bord antérieur au verre à trois miroirs pour déterminer s'il existe ou pas un envahissement du corps ciliaire car celui-ci a une valeur pronostique.

Contrairement au rétinoblastome, le mélanome uvéal n'a pas tendance à envahir le vitré. Certaines tumeurs très pigmentées peuvent s'accompagner de pigments dans le vitré, mais cela correspond le plus souvent à des macrophages bourrés de pigment et non à des cellules tumorales. L'envahissement du nerf optique est également beaucoup plus rare, mais doit être suspecté en cas d'envahissement de la papille et son extension doit être précisée par une IRM (fig. 13-26 à 13-28). En cas d'envahissement de la papille, il y a un risque de méningite carcinomateuse de pronostic très sombre, mais heureusement très exceptionnel.

L'extension extrasclérale est plus fréquente dans les formes évoluées avec des tumeurs volumineuses, mais peut parfois être présente avec une petite tumeur [28] (fig. 13-29 à 13-31). Si elle est antérieure, elle apparaît comme une petite masse sous-conjonctivale de pigmentation variable (possiblement dif-

férente de la pigmentation de la tumeur intraoculaire), à ne pas confondre avec une tumeur conjonctivale. Si l'extension extrasclérale est postérieure, elle n'est pas visible au début et sera suspectée à l'échographie et confirmée par IRM. Les formes majeures peuvent entraîner des troubles de la motilité oculaire voire une exophtalmie.

■ EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'échographie B (fig. 13-32) confirme le diagnostic suspecté au fond d'œil. Elle permet de mesurer avec précision l'épaisseur de la tumeur et d'avoir une bonne idée du plus grand diamètre en orientant la sonde sous différents axes. Le mélanome choroïdien est un tissu qui atténue fortement les ultrasons, ce qui donne un aspect hypoéchogène à la base de la tumeur et un aspect d'excavation choroïdienne caractéristiques. Enfin, l'échographie permet également de détecter une éventuelle extension extrasclérale qui apparaît alors sous forme d'un nodule hypo-échogène au sein de tissus orbitaires hyperéchogènes.

Pour les mélanomes du corps ciliaire, il est préférable de réaliser une échographie UBM qui permet de mieux visualiser la tumeur et de bien déterminer ses rapports avec le tissu irien.

En cas d'envahissement de la papille, d'opacité des milieux ou de suspicion d'extension extrasclérale à l'échographie, on complétera le bilan par une IRM orbitaire. Cet examen permet de confirmer le diagnostic et la taille du mélanome uvéal, de vérifier l'intégrité du nerf optique et de confirmer ou non une possible extension extrasclérale.

L'angiographie en fluorescence n'est utile qu'en cas de doute diagnostique avec une autre pathologie comme un hématome sous-rétinien ou un hémangiome. Pour les tumeurs achromes, l'angiographie montre un aspect pathognomonique en double réseau sur les temps précoces. Sur les temps tardifs, quelle que soit la pigmentation, il y a toujours une hyperfluorescence hétérogène avec des *pin points*. L'angiographie au vert d'indocyanine a tout son intérêt en cas de tumeur achrome pouvant faire évoquer un hémangiome choroïdien (fig. 13-33). Elle permet de visualiser la vascularisation tumorale dans les tumeurs achromes et la dilatation des veines de drainage autour de la tumeur (voir chapitre 13.3, « Apport de l'imagerie multimodale du mélanome choroïdien »).

La réalisation d'un OCT pour mieux visualiser le décollement séreux rétinien ou les images en autofluorescence sont plutôt utiles pour différencier un *nævus* suspect d'un petit mélanome (voir chapitre 13.2).

L'IRM orbitaire n'est en général pas utile au diagnostic, mais peut aider au bilan de l'extension locorégionale en cas d'envahissement de la papille (recherche d'une extension au niveau du nerf optique), ou en cas d'extension extrasclérale visible cliniquement ou suspectée à l'échographie.

La biopsie n'est en règle pas nécessaire pour le diagnostic, mais est indiquée pour déterminer les anomalies génétiques de la tumeur qui conditionnent son pronostic.

Le bilan d'extension est indispensable. Les métastases sont essentiellement hépatiques dans plus de 80 % des cas. Une échographie abdominale et une radiographie pulmonaire sont souhaitables, ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le TEP-scanner ou la scintigraphie au FDG peut être utile pour détecter un second cancer primitif, mais il existe des faux négatifs lorsque cet examen est réalisé pour le bilan d'un mélanome uvéal [29]. Nous lui préférons en général une échographie hépatique ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Au terme de ce bilan, on pourra classer le mélanome selon la classification TNM.

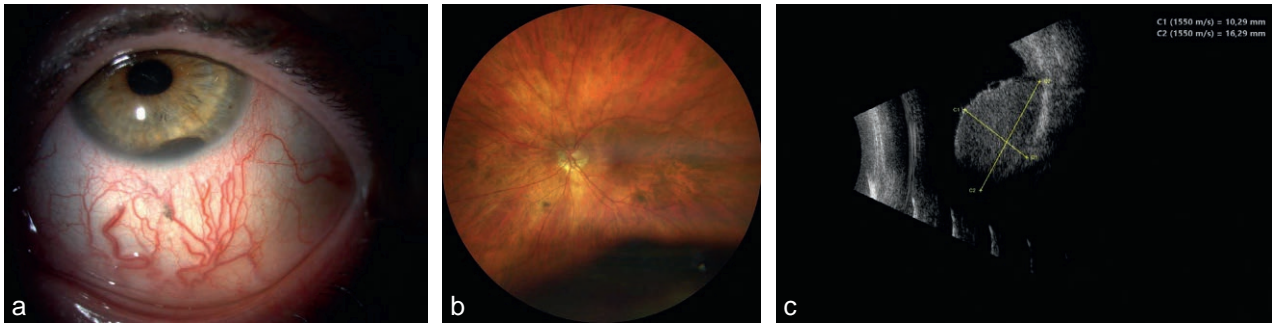


Fig. 13-20 *Volumineux mélanome ciliochoroïdien.*
 a. Vaisseaux sentinelles et envahissement de la racine de l'iris et petite zone extériorisée. b. Projection du sommet au fond d'œil.
 c. Échographie B montrant une partie de la tumeur classée T3b.

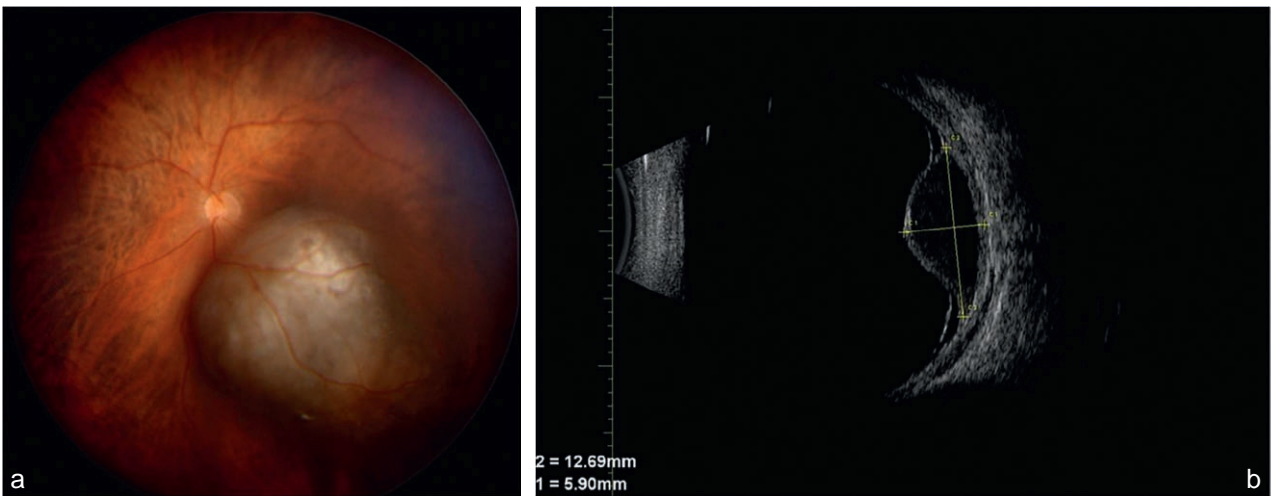


Fig. 13-21 *a, b. Mélanome choroïdien avec forme en dôme.*

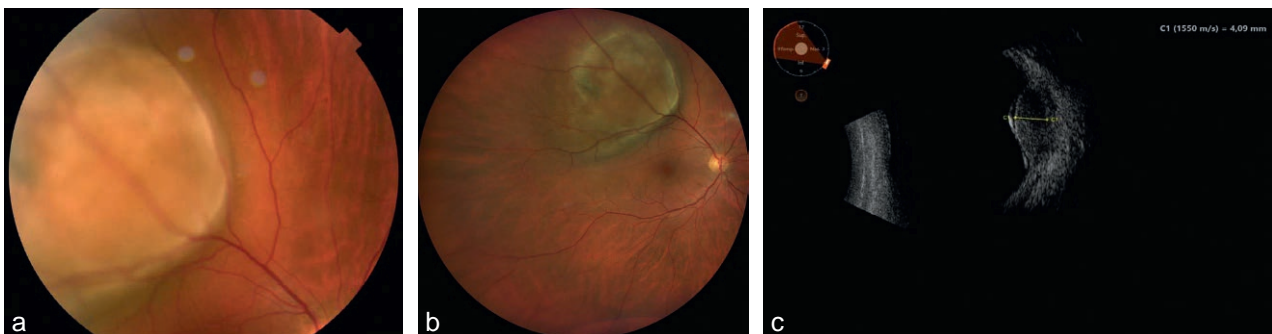


Fig. 13-22 *a-c. Petit mélanome achrome sus-maculaire.*
 Noter la différence de couleur sur les deux types d'imagerie (a, b).

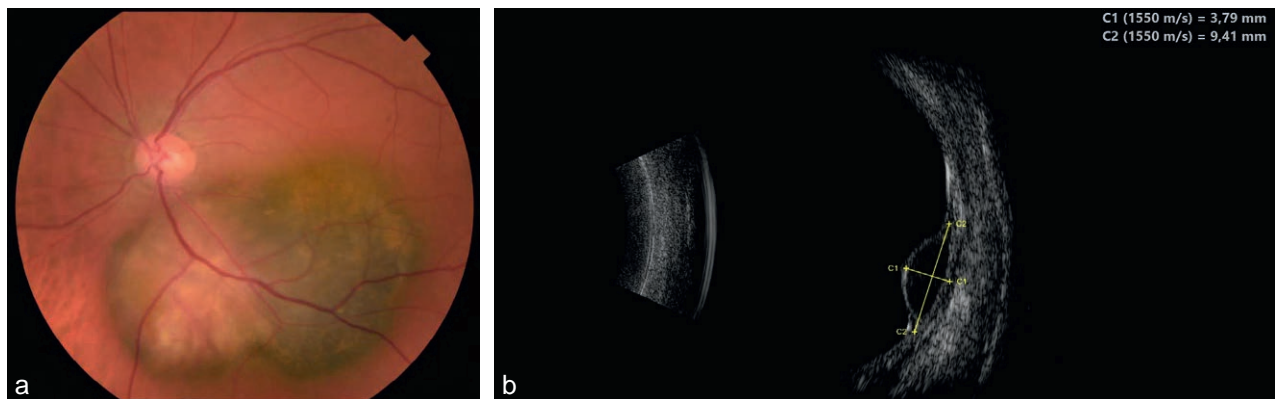


Fig. 13-23 a, b. Mélanome choroidien avec une partie achrome et une partie pigmentée avec pigment orange.

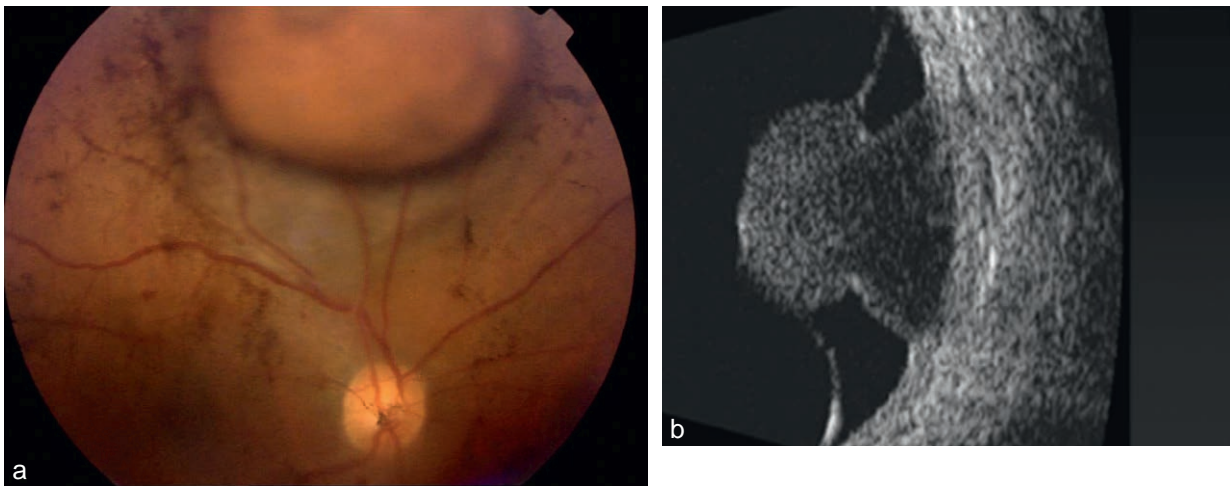


Fig. 13-24 a, b. Mélanome choroidien avec une forme en champignon.

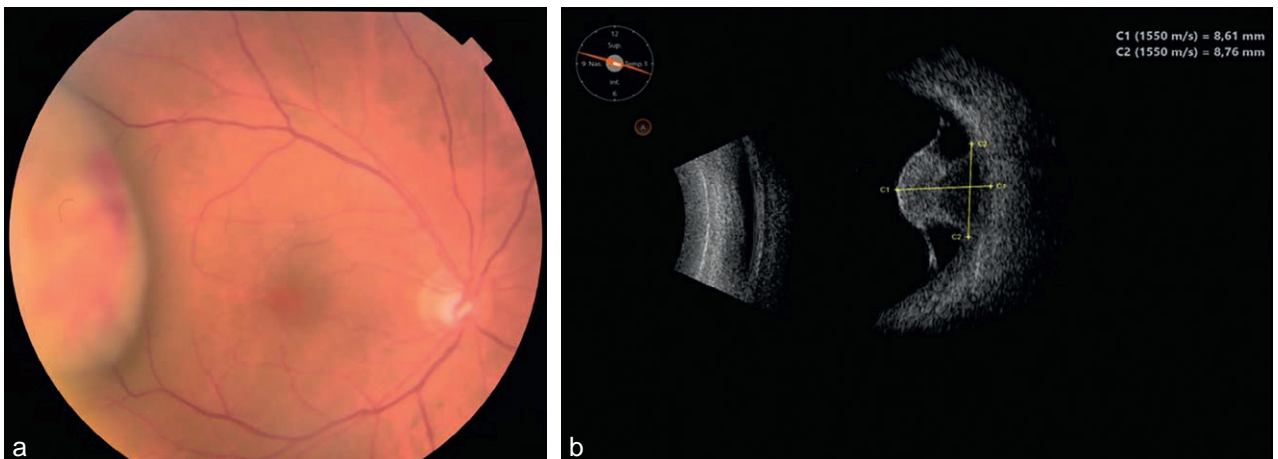


Fig. 13-25 Mélanome choroidien achrome (a) avec une forme en champignon en échographie (b). Indication à réaliser une irradiation par protons et une endorésection de la cicatrice.

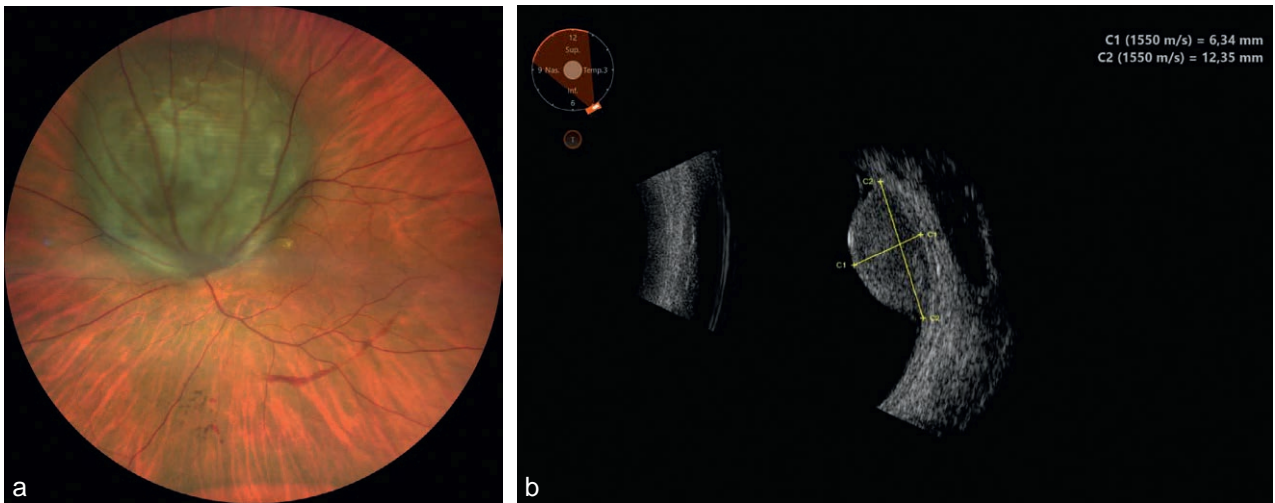


Fig. 13-26 a, b. Mélanome choroïdien envahissant la tête du nerf optique. Une IRM est à réaliser pour éliminer une extériorisation postérieure.

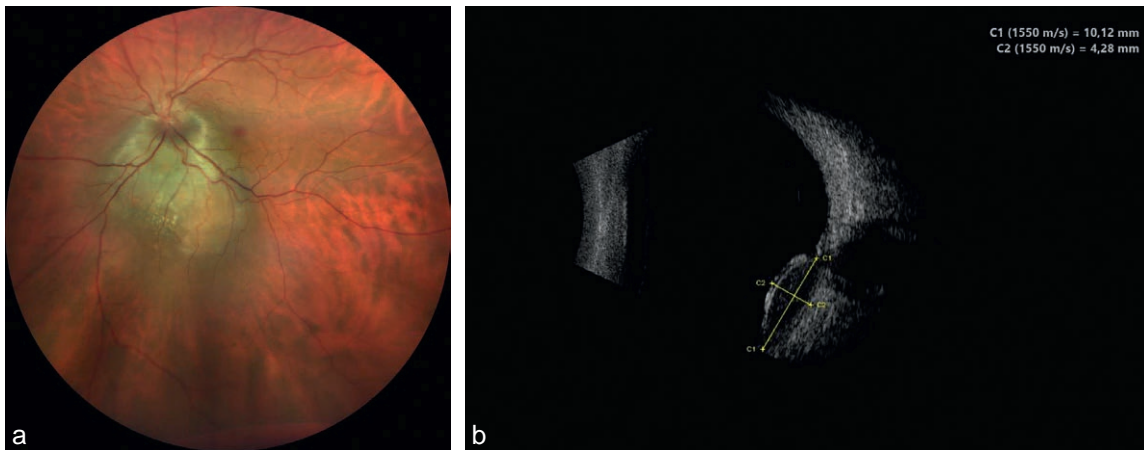


Fig. 13-27 a. Mélanome choroïdien envahissant le nerf optique. b. Pas de nodule d'extériorisation visible en échographie.

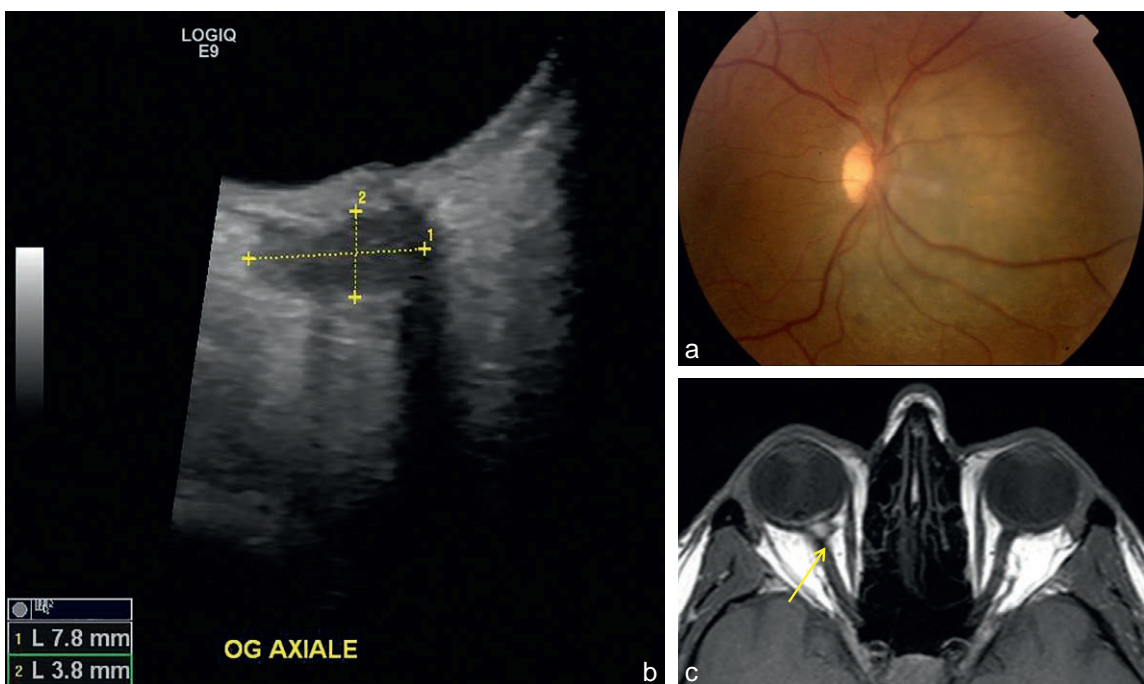


Fig. 13-28 a-c. Mélanome choroïdien envahissant la papille avec extériorisation postérieure visible sur l'échographie (b) et l'IRM (c, flèche).

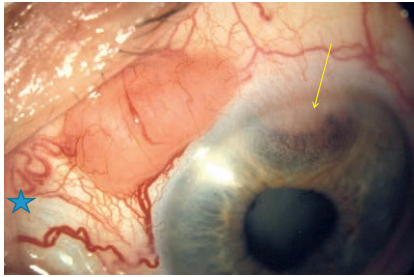


Fig. 13-29 *Mélanome ciliaire avec extériorisation achrome antérieure et envahissement de la racine de l'iris (flèche). Noter également les vaisseaux sentinelles (étoile).*

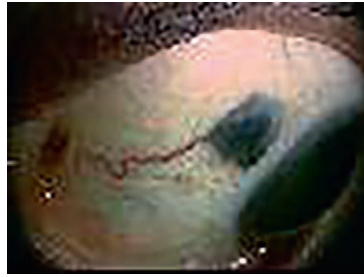


Fig. 13-30 *Le mélanome peut s'extérioriser au niveau des zones de sclère plus mince.*

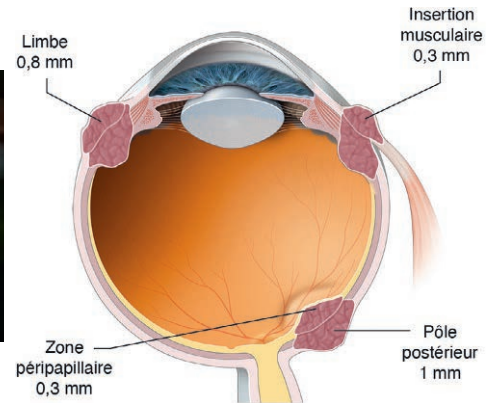


Fig. 13-31 *Très volumineuse extériorisation antérieure d'un mélanome ciliochoroïdien.*

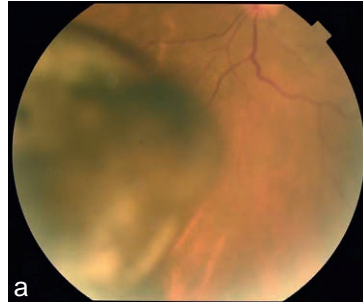


Fig. 13-32 *a. Mélanome choroïdien en champignon. b. Échographie montrant la forme en champignon, l'atténuation et l'excavation choroïdienne.*

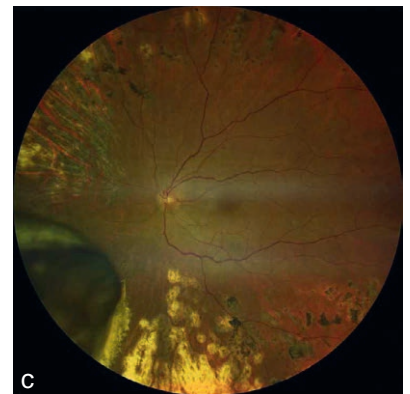
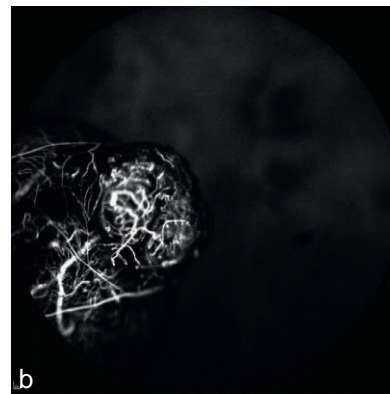
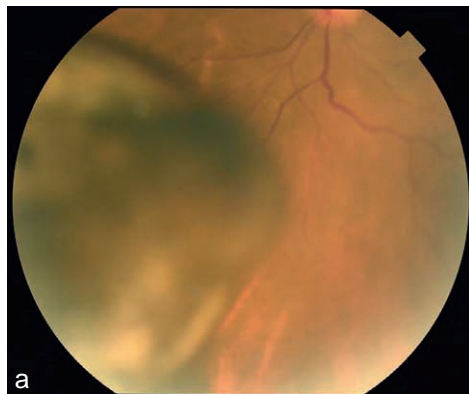
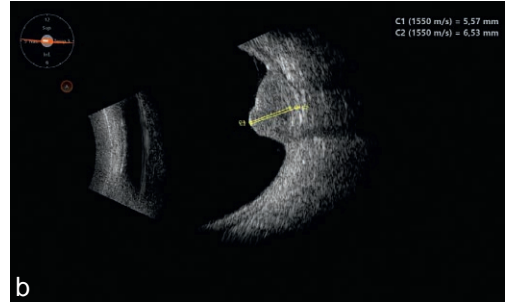


Fig. 13-33 *Mélanome choroïdien de l'œil gauche (même patient que la fig. 13-32). a. Avant protons. b. Angiographie au vert d'indocyanine montrant une circulation intratumorale importante. c. Après protons, régression de la masse avec persistance d'un reliquat inactif.*

■ CLASSIFICATION TNM

La classification TNM des cancers a été revue en 2010 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (voir [tableau 13-3](#) et [encadré 13-4](#)). La 7^e édition permet de classer les mélanomes uvéaux en catégories (T1, T2, T3, T4) en fonction de leur plus grand diamètre et de leur épaisseur [27]. Les sous-catégories a, b et c, d et e sont déterminées en fonction des critères suivants : a, absence d'extension au corps ciliaire ou extrasclérale ; b, extension au corps ciliaire sans extension extrasclérale ; c, extension extrasclérale ≤ 5 mm de diamètre sans atteinte du corps ciliaire ; d, extension extrasclérale ≤ 5 mm avec atteinte du corps ciliaire ; et e, toute tumeur avec une extension extrasclérale de plus de 5 mm de diamètre. L'estimation du risque de métastase à 10 ans est globalement de 15 % pour les T1, de 25 % pour les T2, de 49 % pour les T3, et de 63 % pour les T4. Ce risque doit être pondéré par les sous-catégories et surtout par l'étude génomique de la tumeur.

Le diagnostic positif est en général facile pour les mélanomes de taille moyenne ou grande. En revanche, il est beaucoup plus difficile de différencier un petit mélanome d'un gros nævus et c'est un problème auquel sont fréquemment confrontés les ophtalmologistes (voir [chapitre 13.2](#)). Par ailleurs, à côté de la forme typique en dôme ou en champignon précédemment décrite, il existe des formes atypiques parfois très difficiles à reconnaître.

■ FORMES CLINIQUES

FORMES INFILTRANTES

Les formes infiltrantes ne sont pas exceptionnelles et sont souvent trompeuses car l'épaisseur mesurée en échographie est longtemps inférieure à 2 mm, ce qui oriente à tort vers un nævus ([fig. 13-34](#) et [13-35](#)). Il faut se rappeler que toutes les lésions dont le diamètre est supérieur à 7 mm sont suspectes et documenter régulièrement la lésion par des photographies du fond d'œil. En cas de croissance documentée, une radiothérapie est indiquée. Dans une étude de Shields et al. sur 1751 cas de mélanome de 3 mm ou moins d'épaisseur, ceux qui ont une forme diffuse ont deux fois plus de risque de métastase [30].

FORMES ACHROMES

Les formes achromes représentent environ 15 % des tumeurs et orientent souvent vers le diagnostic de métastase. Un bilan général s'impose. En l'absence de cancer primitif retrouvé, il faut considérer la lésion comme un mélanome achrome et organiser la radiothérapie. Une biopsie transsclérale à l'aiguille à

visée diagnostique réalisée lors de la chirurgie de pose de clips ou de disque permet de confirmer le diagnostic. La biopsie à l'aiguille est également utile si le patient a des antécédents de cancer avec une tumeur choroidienne plutôt évocatrice d'un mélanome par son aspect clinique et échographique. Il faut garder à l'esprit qu'un deuxième cancer est possible.

FORMES ANNULAIRES DU CORPS CILIAIRE

Les mélanomes du corps ciliaire peuvent avoir un développement annulaire. Leur diagnostic est souvent tardif. En cas de mélanome du corps ciliaire même localisé, il faut toujours se méfier d'une extension annulaire qui pourrait être source de récurrence si elle n'est pas incluse dans le champ d'irradiation. Les mélanomes du corps ciliaire, même s'ils ne sont pas annulaires, peuvent aussi envahir l'iris et devenir apparents au niveau de la racine de l'iris ([fig. 13-36](#)).

FORMES DE L'ENFANT

Les formes de l'enfant sont exceptionnelles avant 18 ans et, dans notre base de données, nous estimons sa fréquence à un cas de l'enfant pour 1 000 cas adultes. Le pronostic des mélanomes uvéaux diagnostiqués avant l'âge de 18 ans est meilleur que celui des adultes, avec une fréquence moindre de métastase [31, 32].

FORMES HÉMORRAGIQUES

Les mélanomes uvéaux peuvent saigner dans la cavité vitréenne, surtout les tumeurs en champignon de plus de 4 mm d'épaisseur ([fig. 13-37](#)). Le saignement occasionné provoque des myodésopsies et une baisse d'acuité visuelle, mais peut orienter à tort vers une pathologie vasculaire. Si le fond d'œil est difficilement explorable, il faut réaliser rapidement une imagerie par échographie, échographie Doppler et IRM.

FORMES BILATÉRALES

La présence d'un mélanome bilatéral est assez rare ([fig. 13-38](#)). Dans une récente étude de Scott et al. [33], ces formes représenteraient 0,5 % des cas (52 cas de mélanome bilatéral pour 8915 unilatéraux). Ces mélanomes bilatéraux ne présentent aucune caractéristique particulière par rapport aux unilatéraux et le pronostic vital des patients serait le même. La présence d'un mélanome bilatéral doit faire suspecter l'existence d'une mutation constitutionnelle du gène *BAP1*, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté jusqu'à présent.

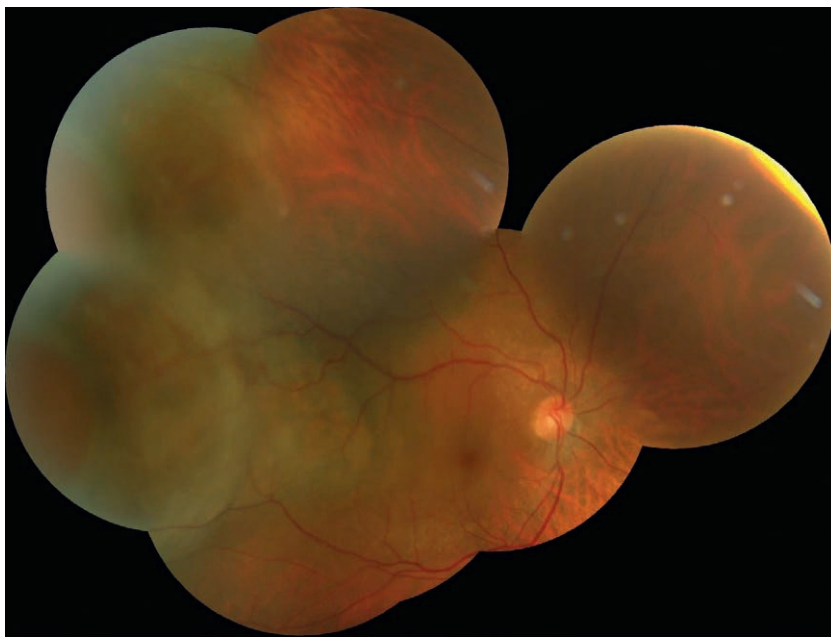


Fig. 13-34 Mélanome choroïdien de forme infiltrante avec un très grand diamètre.

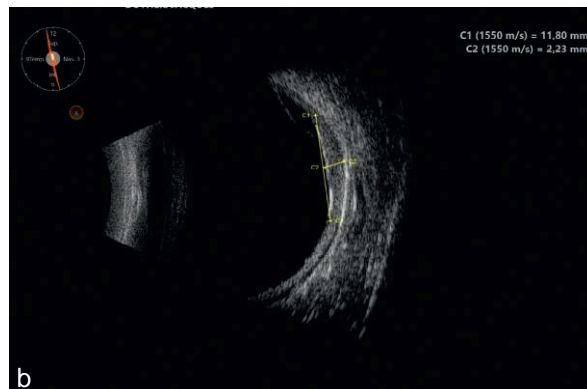
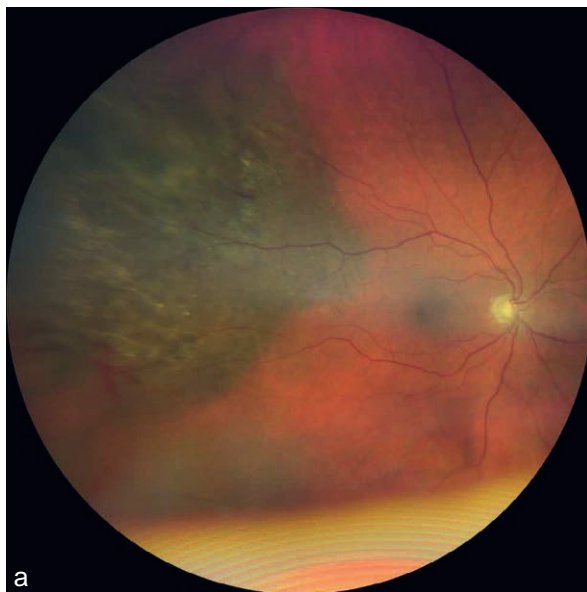


Fig. 13-35 Mélanome choroïdien de forme infiltrante.
a. Fond d'œil montrant une lésion de plus d'un quadrant. b. Échographie; diamètre possiblement sous-estimé et épaisseur autour de 2 mm.

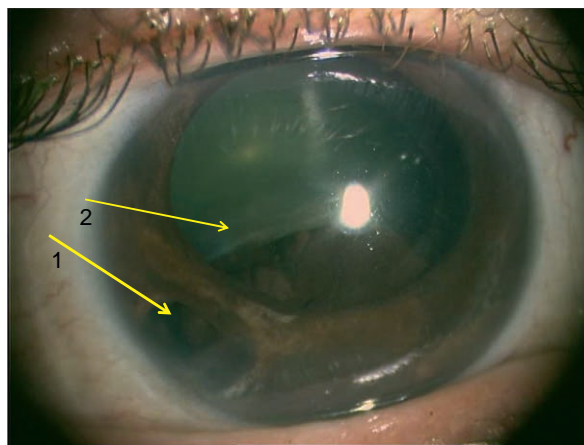


Fig. 13-36 Mélanome du corps ciliaire envahissant l'iris de façon diffuse (flèche 1) et luxation du cristallin (flèche 2).

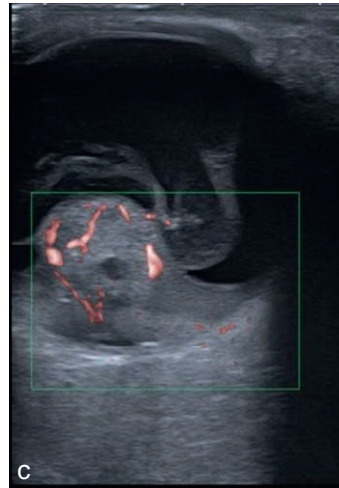
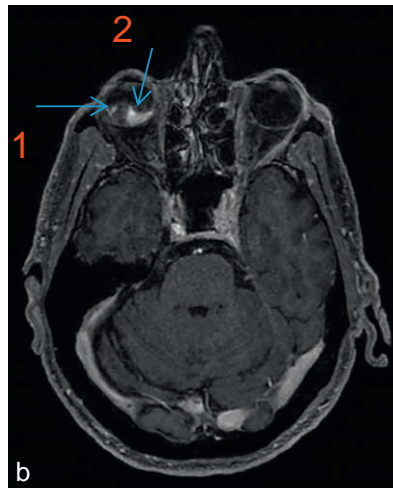
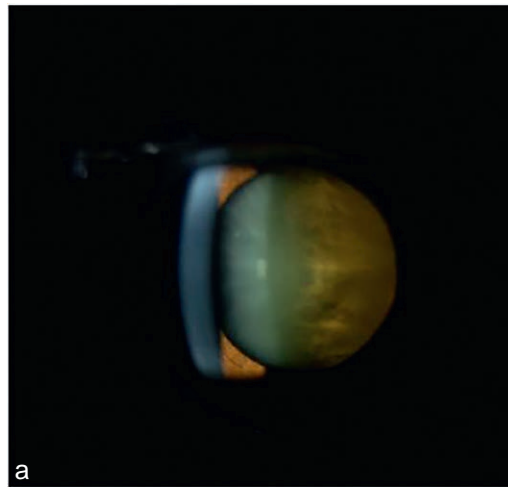


Fig. 13-37 Patient présentant une hémorragie vitréenne massive (a). Exploration IRM (b) montrant une masse (flèche 1) associée à un hématome (flèche 2). Échographie Doppler (c) montrant une masse richement vascularisée signant la présence d'un mélanome hémorragique.

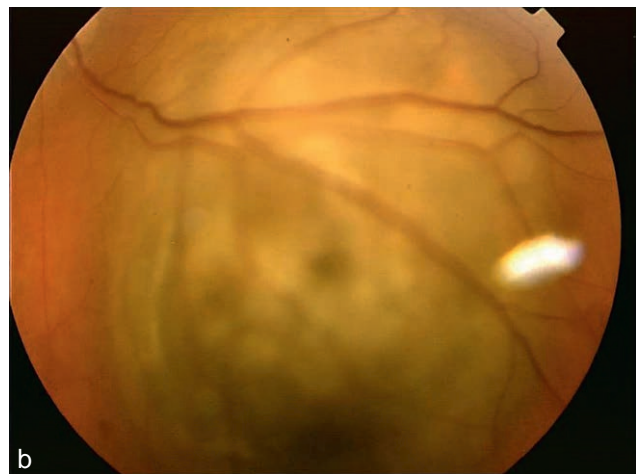
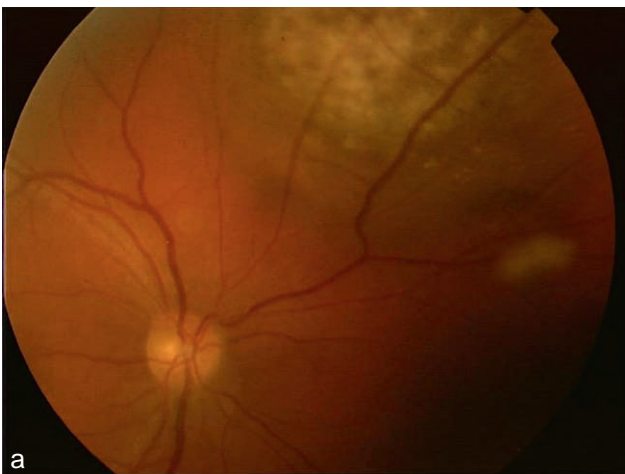


Fig. 13-38 Exceptionnelle forme de mélanome bilatéral.
a. Fond d'œil droit. b. Fond d'œil gauche.

II. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L. DESJARDINS, N. CASSOUX, L. MEYER

I Choroïde

Le diagnostic différentiel du mélanome de la choroïde peut se poser avec de multiples lésions qui sont décrites en détail dans ce livre. On peut distinguer en pratique cinq situations différentes.

■ EN PRÉSENCE D'UNE LÉSION PIGMENTÉE DE LA CHOROÏDE

Le problème récurrent et le plus difficile pour les ophtalmologistes est de différencier un nævus suspect d'un petit mélanome. L'avis d'un onco-ophtalmologiste est souhaitable dans ce contexte (voir [chapitre 13.2](#)).

Les autres lésions pigmentées sont des lésions bénignes : nævus bénin, hypertrophie congénitale bénigne de l'épithélium pigmentaire ([fig. 13-39](#)), hamartome combiné, mélanocytome, éphélides. Ceux-ci sont en règle facilement reconnaissables à l'examen du fond d'œil. Dans tous les cas, il est souhaitable de les documenter par une photographie du fond d'œil et éventuellement une échographie (voir le paragraphe «Lésions bénignes simulant un mélanome») ([fig. 13-40](#)).

L'adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire est une tumeur maligne très noire qui reste exceptionnelle (voir [chapitre 14.2](#)).

■ EN PRÉSENCE D'UNE LÉSION HÉMORRAGIQUE

Il faut penser à la possibilité d'un hématome, en particulier chez les sujets âgés, diabétiques et hypertendus. Ces hématomes sous-rétiens peuvent se voir au cours d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), mais aussi en cas de néovascularisation périphérique. La vasculopathie polypoidale choroïdienne associe un décollement séreux rétinien, une hémorragie ou un hématome intrarétinien et de nombreux exsudats [34, 35]. Ces hématomes sous-rétiens peuvent être très saillants et faire évoquer à tort un mélanome. En général, le tableau de ces lésions hémorragiques est assez typique, avec une baisse brutale d'acuité visuelle, des exsudats et des hémorragies pré-rétiennes et parfois du vitré ainsi qu'un terrain particulier (sujet âgé, diabète, hypertension artérielle, prise d'anticoagulants). Le recours à l'imagerie est néanmoins essentiel pour éliminer un mélanome sous-jacent et guider le traitement. Dans les mélanomes, la présence de vaisseaux en échographie Doppler et la prise de contraste en IRM après injection de gadolinium intéressent la totalité de la masse jusqu'au sommet, alors qu'en cas d'hématome, ces signes sont localisés à la base ([fig. 13-41 à 43](#)).

■ EN PRÉSENCE D'UNE LÉSION ACHROME

Les lésions inflammatoires, les hémangiomes et les ostéomes sont vus chez des patients plus jeunes que pour les mélanomes, alors que les calcifications choroïdiennes et les choriorétinopathies exsudatives sont vues chez des patients en règle plus âgés ([fig. 13-44](#)) [36].

Il faut avant tout éliminer une métastase ([tableau 13-2](#)). C'est facile quand les métastases sont multiples et bilatérales dans

Tableau 13-2 – Mélanome achrome versus métastase.

	Mélanome achrome	Métastase
Antécédents	Nævus choroïdien Mélanose oculaire Mutation <i>BAP1</i>	Cancer Altération de l'état général, tabagisme, amaigrissement
Symptômes	Phosphènes, baisse de l'acuité visuelle, scotome Amputation du champ visuel	Idem + douleurs
Évolution	Plus lente au début Rapide ensuite	Rapide avec décollement de rétine +++

un contexte de cancer métastatique. C'est plus difficile en cas de métastase unique révélatrice, ce qui est particulièrement fréquent dans le cancer du poumon [37]. La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, d'une mammographie et d'une IRM cérébrale est indispensable (voir [chapitre 13.5](#)).

Toujours en présence d'une lésion achrome, il faut penser à la possibilité d'un hémangiome choroïdien. L'aspect clinique avec une couleur orangée caractéristique est le plus souvent suffisant, mais sera confirmé par une angiographie au vert d'indocyanine et une échographie (voir au [chapitre 13.4](#), «Hémangiome choroïdien circonscrit»).

Les ostéomes choroïdiens, même s'ils peuvent donner lieu à une pigmentation réactionnelle en surface, sont facilement reconnus en échographie [38], de même que les calcifications choroïdiennes idiopathiques [39].

Les sclérites postérieures peuvent prendre un aspect pseudotumoral [40], mais sont accompagnées de signes inflammatoires. On en observe parfois dans la sarcoïdose, la syphilis, la tuberculose [41].

Les lymphomes choroïdiens sont très différents des lymphomes primitifs oculocérébraux. En général, ils surviennent chez des patients suivis pour un lymphome non hodgkinien, mais ils en sont parfois la première manifestation. On constate la présence de masse(s) achrome(s) unique(s) ou multiple(s) parfois infiltrante(s). L'aspect clinique des lymphomes malins n'est pas différent de celui observé dans les hyperplasies lymphoïdes bénignes [42]. Il faut rechercher une localisation conjonctivale qui pourrait éventuellement être biopsiée et faire un bilan général pour diagnostiquer un éventuel lymphome viscéral ou ganglionnaire. En cas de doute persistant, seule la biopsie choroïdienne va trancher [43].

■ EN PRÉSENCE D'UNE OPACITÉ DES MILIEUX

Il faut toujours penser à la possibilité d'un mélanome et ne pas faire de geste chirurgical sans bilan échographique préalable.

■ EN PRÉSENCE D'UN GLAUCOME UNILATÉRAL

Il faut toujours évoquer la possibilité d'un mélanome, en particulier s'il existe des modifications pigmentaires de l'iris [44].



Fig. 13-39 Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire. Lésion plane, à bords nets avec atrophie en son centre.

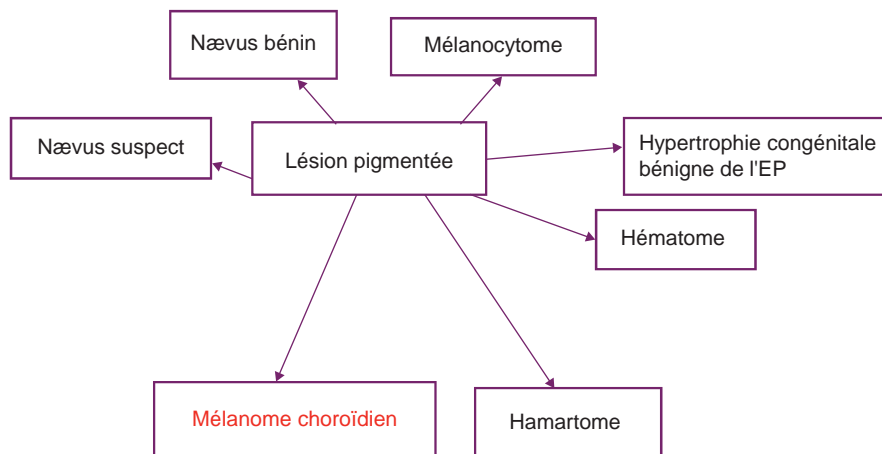


Fig. 13-40 Diagnostic différentiel : lésion pigmentée du fond d'œil.

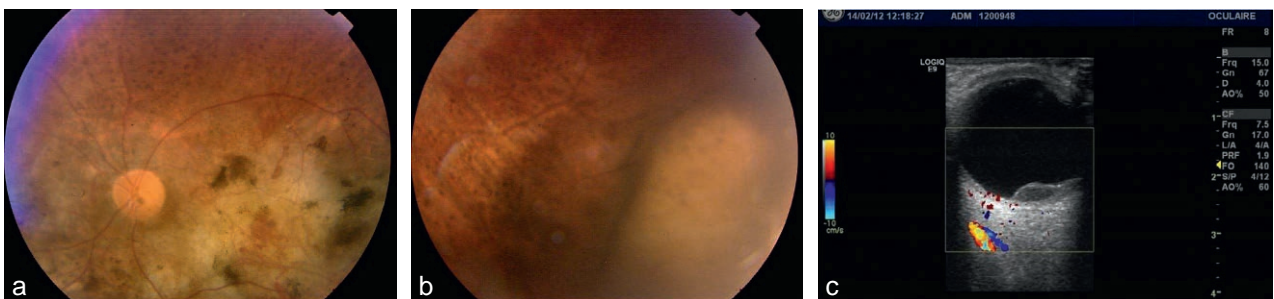


Fig. 13-41 a, b. Masse tumorale d'allure achrome. c. Échographie Doppler montrant l'absence de vascularisation intralésionnelle : il s'agit d'un hématome.

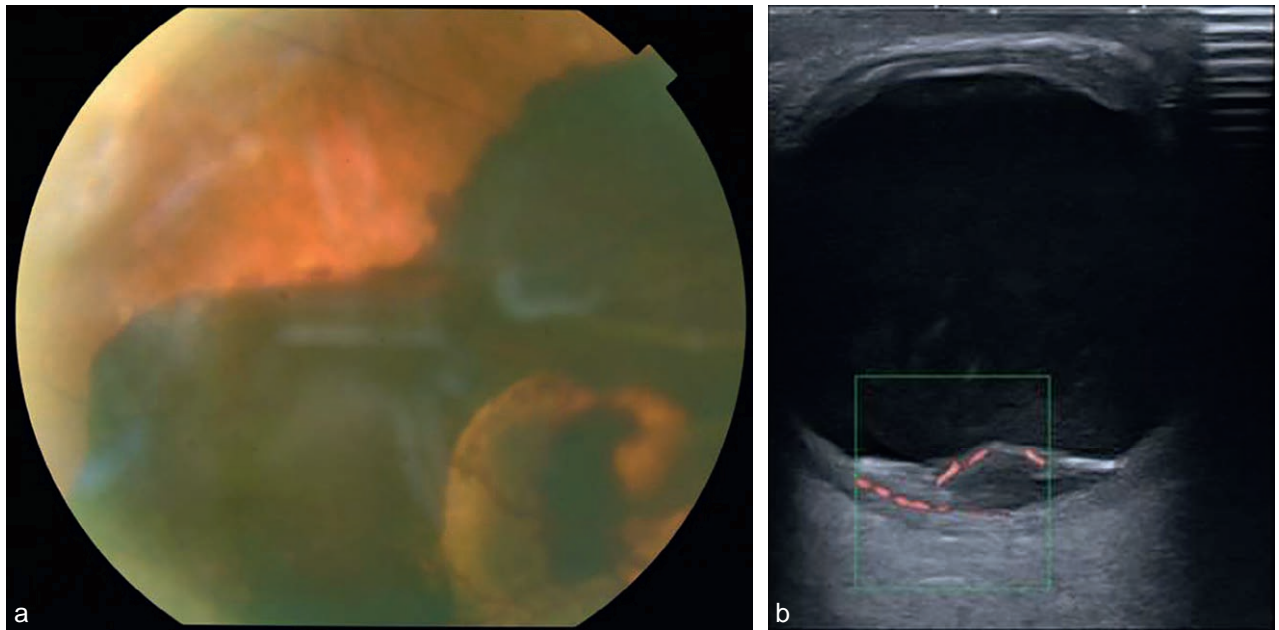


Fig. 13-42 Diagnostic différentiel de mélanome : hématoréétinien chez un patient sous anticoagulant (a). L'échographie Doppler (b) ne montre pas de vascularisation de la masse.

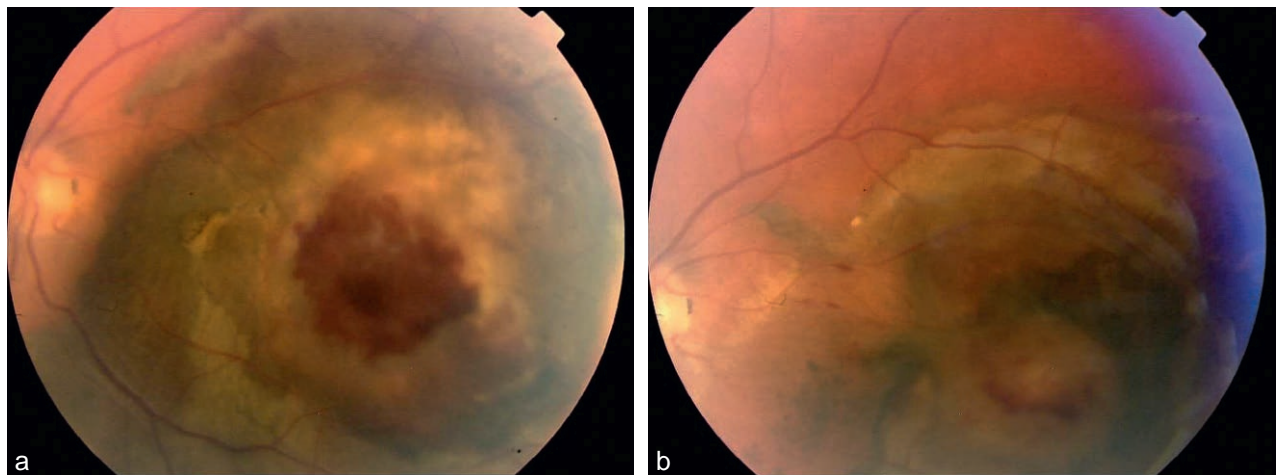


Fig. 13-43 a. Hématoréétinien pseudo-tumoral sur DMLA. b. La surveillance montre une régression progressive de l'hématoréétinien.

Particularités des localisations du corps ciliaire

Le *léiomyome* est une tumeur bénigne rare qui se développe plus souvent au niveau du corps ciliaire et peut cliniquement simuler un mélanome. Ces tumeurs sont souvent volumineuses au diagnostic et c'est le plus souvent l'histologie qui fait le diagnostic.

Les *adénomes du corps ciliaire* sont des tumeurs extrêmement rares reconnaissables à leur surface lisse et à leur coloration blanche.

Le *syndrome d'effusion uvéale* (fig. 13-45) peut simuler un mélanome, mais il est polylobé, transilluminable et hypo-échogène en échographie (voir plus loin «Autres tumeurs du corps ciliaire»).

Que faire quand le diagnostic du mélanome uvéal est confirmé ?

Lorsque le diagnostic est avéré, il est important, avant d'envisager la prise en charge thérapeutique, que le patient soit averti du diagnostic par son ophtalmologiste. L'annonce d'une maladie cancéreuse est difficile, mais il est important pour le patient de « digérer » cette information avant d'être adressé dans un centre spécialisé. Nous constatons régulièrement que les patients qui n'ont pas été informés sont en quelque sorte sidérés par l'annonce du diagnostic et ont beaucoup de mal à entendre les informations qui leur sont délivrées sur le déroulé du traitement, les complications éventuelles et le risque métastatique.

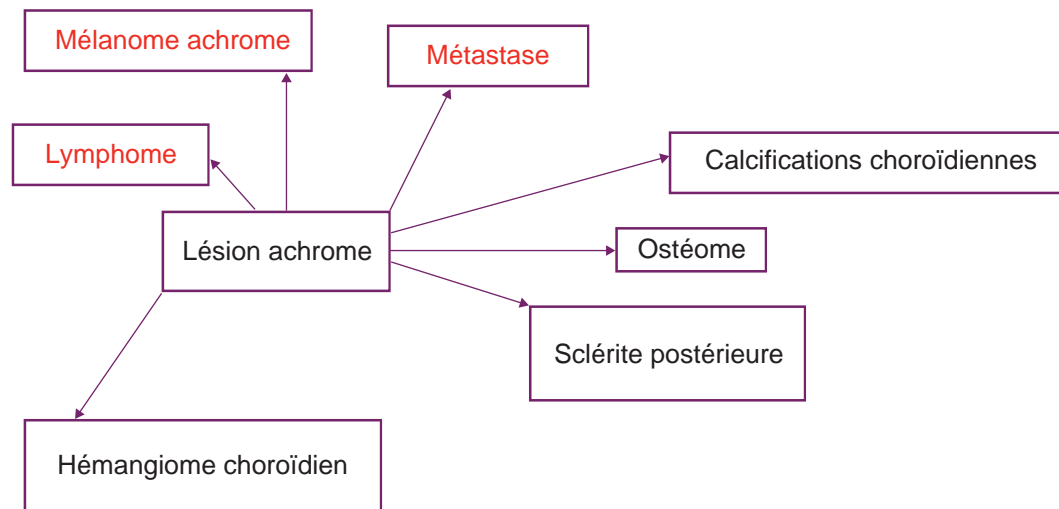


Fig. 13-44 Diagnostic différentiel : lésion achrome du fond d'œil.

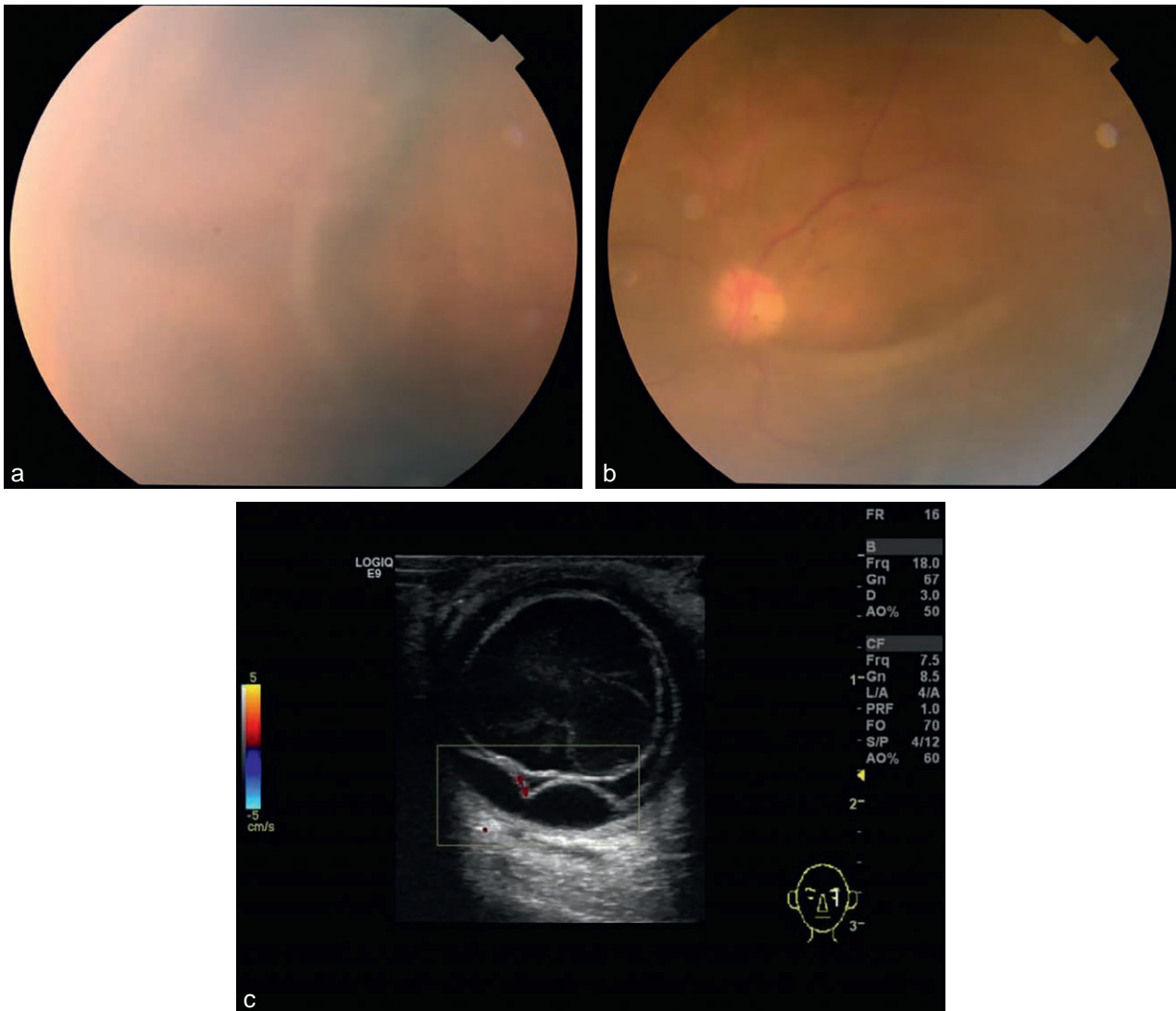


Fig. 13-45 Syndrome d'effusion uvéale ou décollement choroïdien. a, b. Fond d'œil montrant un décollement choroïdien circonférentiel. c. En échographie, décollement anéchogène de la choroïde.

Lésions bénignes pouvant simuler un mélanome uvéal

■ MÉLANOCYTOME

N. Cassoux

GÉNÉRALITÉS

Le mélanocytome est une tumeur bénigne que l'on peut comparer à un nævus mélanocytaire, mais situé dans la majorité des cas sur la papille. L'histologie de cette lésion a été décrite en 1962 par Zimmerman. L'histologie confirme la nature bénigne. La lésion est composée de cellules ovoïdes dont le cytoplasme est saturé en mélanosomes. La lésion présente des signes de nécrose, d'où l'appellation de nævus magnocellulaire.

Selon la série de Shields sur 115 patients, l'âge médian de découverte est de 52 ans [45]. Les femmes représentent 62 % des cas. Les patients sont caucasiens dans la majorité des cas et un mélanocytome peut être diagnostiqué chez un sujet noir dans 29 % des cas. Le diagnostic est souvent fortuit à l'occasion d'un fond d'œil, la lésion étant le plus souvent asymptomatique. Cela explique l'âge de découverte car la lésion est probablement apparue beaucoup plus tôt. Parfois, le patient peut consulter pour une baisse de l'acuité visuelle ou une amputation du champ visuel en raison des complications pouvant émailler l'évolution très lente de cette lésion [45].

CLINIQUE

Cliniquement, il s'agit d'une tumeur très pigmentée localisée au niveau de la papille dans 40 % des cas avec une invasion possible de la rétine (le pigment envahit les fibres optiques, donnant un aspect caractéristique en plume de canard – fig. 13-46) dans 6 % des cas, ou de la choroïde juxtapapillaire dans 54 % des cas, voire les deux dans 24 % des cas (fig. 13-47 à 13-49). On peut également noter des cellules pigmentées dans la cavité vitréenne en regard ou à distance de la lésion. Il n'a pas été décrit de forme achrome. La lésion est le plus souvent de petite taille, avec un diamètre moyen de 2 mm et une épaisseur moyenne de 1 mm. On peut retrouver associés un décollement séreux rétinien, des exsudats secs, des hémorragies et des signes d'occlusion vasculaires essentiellement veineuses.

Parmi les rares complications pouvant induire une baisse de l'acuité visuelle, on peut citer l'apparition d'une membrane néovasculaire. Quelques cas cliniques rapportent cette complication qui peut répondre aux injections intravitréennes d'anti-VEGF ou à une photothérapie dynamique. On peut également citer un œdème papillaire, une exsudation rétinienne touchant la macula, un décollement exsudatif rétinien maculaire.

L'atteinte du champ visuel est classique, mais n'est pas forcément symptomatique. On peut détecter un élargissement de la tache aveugle dans 32 % des cas et une amputation quadransopique dans 24 % des cas. Ces anomalies du champ visuel sont mal élucidées et peuvent correspondre soit à une compression des fibres optiques, soit à des occlusions capillaires, soit aux deux. Une étude récente en OCT-A serait en faveur d'une origine vasculaire [46]. Ces atteintes du champ visuel peuvent induire une baisse irréversible de la vision.

La lésion évolue très lentement avec une augmentation de taille sur des années. La nécrose brutale de la lésion peut induire une importante baisse de la vision.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

En échographie, la lésion est hyperéchogène, ne dépassant pas 3 mm d'épaisseur. En angiographie, il n'y a pas de signes spécifiques; la lésion est hypofluorescente. Cet examen peut être utile dans certaines complications néovasculaires. L'IRM montre une lésion dense de la tête du nerf optique de petite taille, atteignant la portion pré-laminaire de la papille sans imprégnation de gadolinium. En OCT, la lésion est surtout hyporéfléctive [47]. L'examen en autofluorescence montre une absence totale de fluorescence (contrairement à ce qui s'observe dans un nævus ou un mélanome [48]).

SURVEILLANCE

On propose généralement une surveillance annuelle. La lésion va évoluer très lentement pendant toute la vie du patient, le plus souvent sans induire de problème visuel, mais dans quelques cas, la nécrose de la lésion peut induire une occlusion veineuse sévère et une perte visuelle irréversible. La surveillance permet également de détecter une transformation maligne en mélanome très rare (2 cas sur 115 dans la série de Shields [45]).

LOCALISATIONS PLUS RARES

Plus rarement, la lésion peut se localiser au niveau de la choroïde, où elle prend l'aspect d'un nævus fortement pigmenté et il est donc difficile de distinguer ces deux entités. La présence d'une invasion des fibres optiques est un bon signe du diagnostic de mélanocytome ainsi que sa croissance très longue sur plusieurs années. Le mélanocytome peut également se localiser au niveau du corps ciliaire où il est difficile de le distinguer d'un nævus. Shields a décrit un mélanocytome choroïdien diffus chez un enfant avec nævus d'OTA [49] et nous avons observé un cas similaire à l'Institut Curie.

CONDUITE À TENIR

La lésion doit être surveillée une fois par an pour dépister les complications, la plus grave étant la transformation maligne qui reste exceptionnelle dans moins de 1 % des cas. La surveillance doit comprendre une acuité visuelle, des photographies du fond d'œil et une échographie B si possible.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel est représenté par le mélanome uvéal envahissant la papille, l'hyperplasie congénitale de l'épithélium pigmentaire péripapillaire, les angiomes.

■ LES ÉPHÉLIDES OU MÉLANOCYTOSE CHOROÏDIENNE ISOLÉE

N. Cassoux

Il s'agit d'une hyperpigmentation choroïdienne en patch, unilatérale, sans autres signes habituellement associé au nævus d'Ota. Cliniquement, la choroïde est hyperpigmentée sur un secteur, la lésion est plane, l'imagerie multimodale montre une choroïde et une rétine normales (fig. 13-50) [50].

La surveillance est annuelle car cette anomalie bénigne peut dans de rares cas se compliquer de mélanome choroïdien.

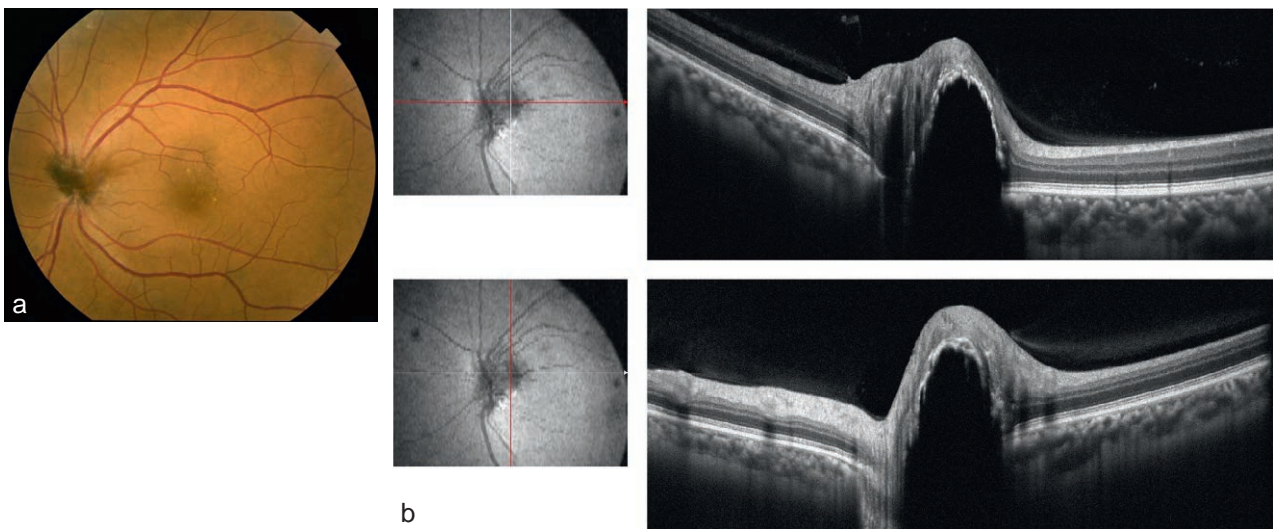


Fig. 13-46 a, b. Mélanocytome du nerf optique avec invasion des fibres optiques en « plume de canard ».

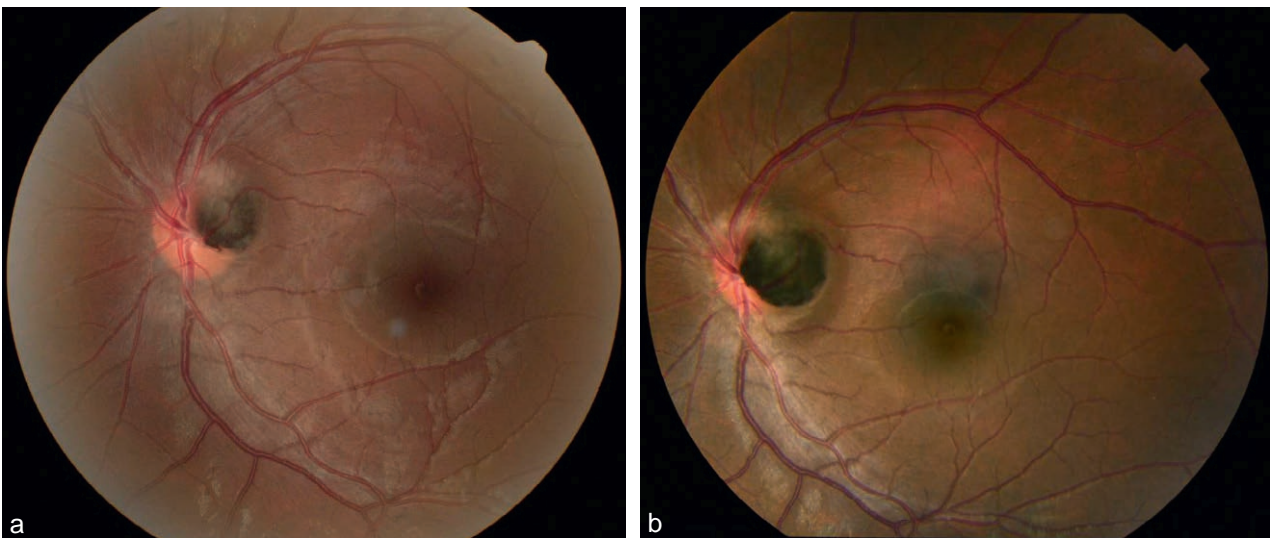


Fig. 13-47 a, b. Mélanocytome du nerf optique. Croissance lente de la lésion sur 15 ans.

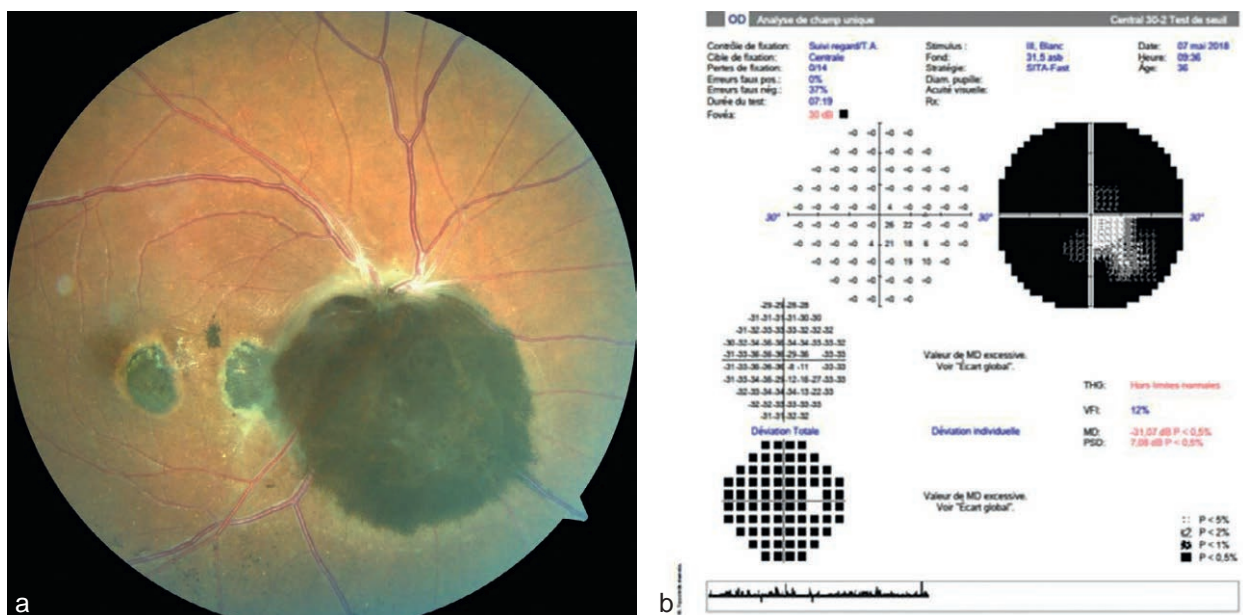


Fig. 13-48 Volumineux mélanocytome du nerf optique avec modification atrophiques maculaire (a) et impact sur le champs visuel Goldmann (b).

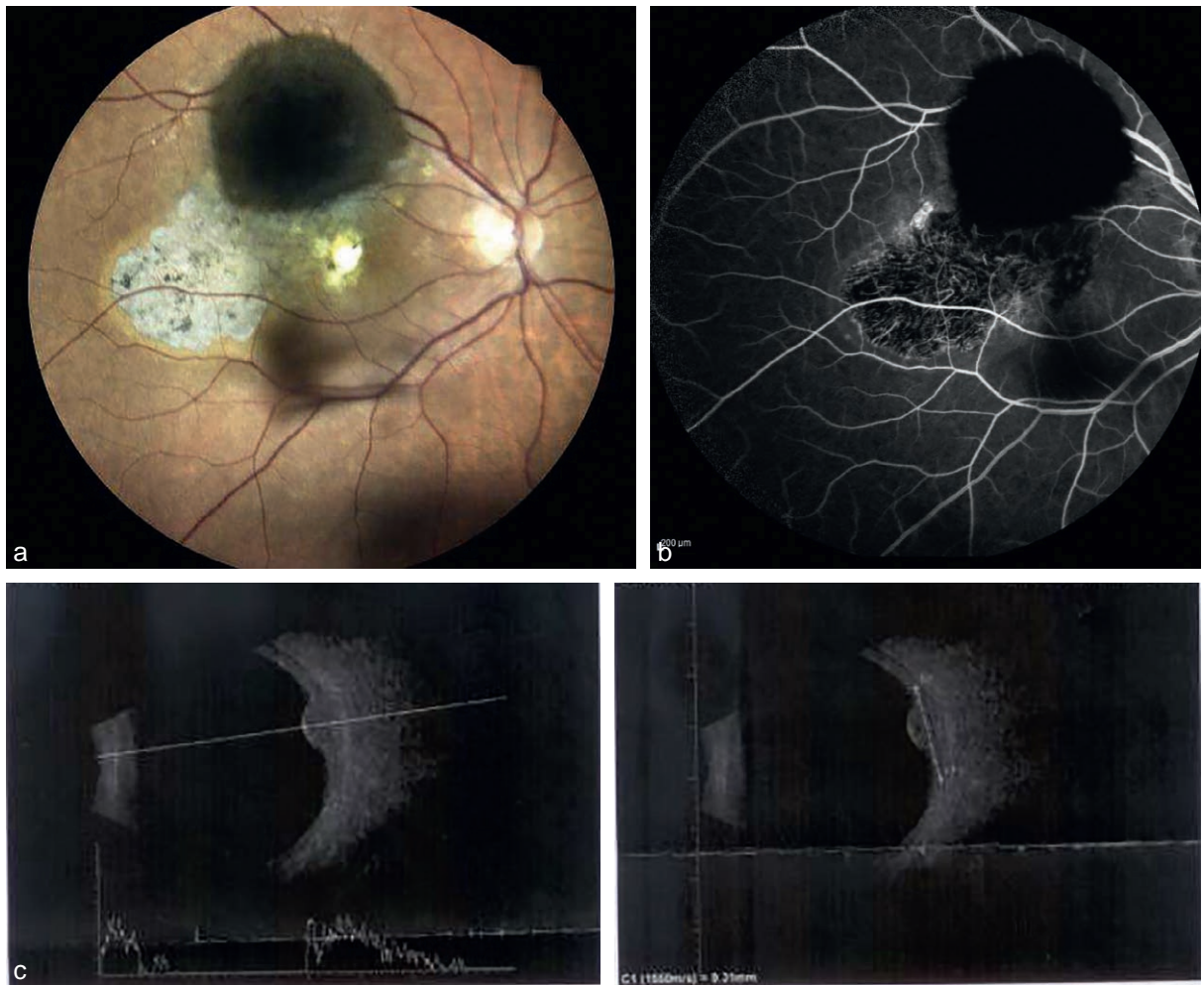


Fig. 13-49 *Mélanocytome de la choroïde sur la rétinothographie (a).* On note une lésion très pigmentée avec un aspect en plumes de canard, la dispersion de pigment dans le vitré et l'atrophie de l'aire maculaire. En angiographie à la fluorescéine (b), la lésion masque les vaisseaux rétiniens. En échographie (c), la lésion est hyperéchogène.

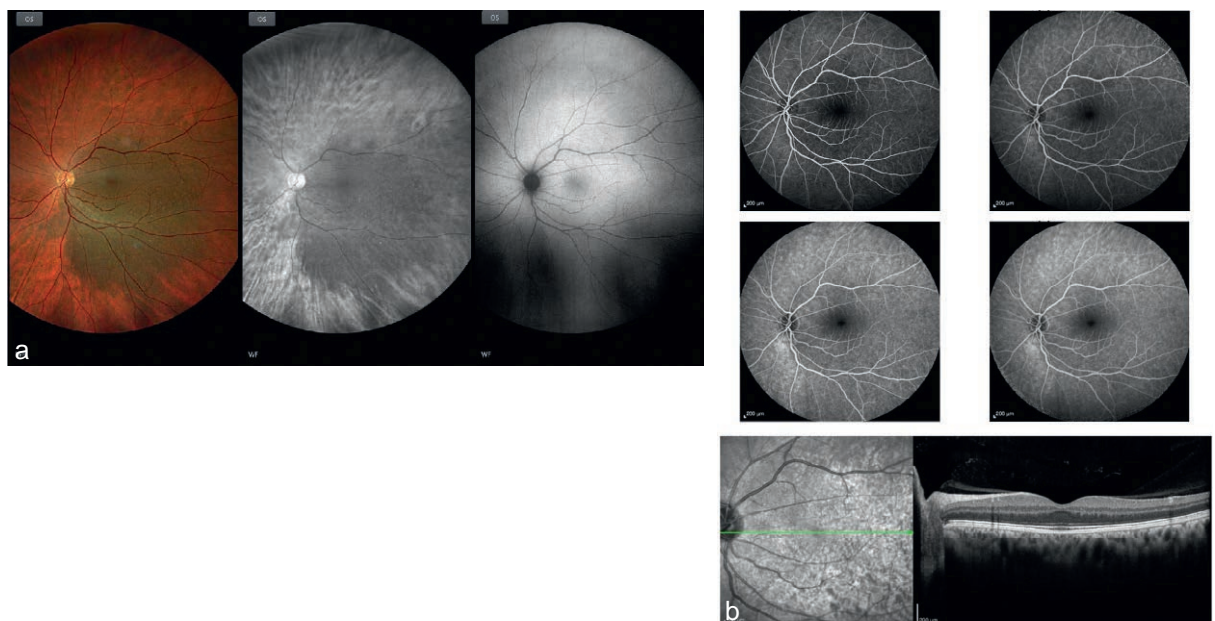


Fig. 13-50 *Éphérides ou pigmentation choroïdienne bénigne.* a. Hyperpigmentation de l'aire maculaire plane. b. Absence de lésion visible en angiographie à la fluorescéine, choroïde et rétine normales en OCT.

Source : Dr Florence Ribeau.

■ PROLIFÉRATION BILATÉRALE DIFFUSE DES MÉLANOCYTES UVÉAUX

L. Meyer

INTRODUCTION

La prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux (PBDMU) est un syndrome paranéoplasique rare se caractérisant par une baisse de vision associée à une prolifération de mélanocytes choroïdiens dans un contexte de néoplasie systémique. Le nombre de cas rapportés dans la littérature a augmenté ces dernières années en raison d'une meilleure connaissance de la pathologie et de l'amélioration de la survie des patients atteints de cancer [51]. La PBDMU est associée à une grande variété de néoplasies primitives avec cependant une nette prédominance des carcinomes urogénitaux chez la femme (69 % des cas) et des carcinomes pulmonaires chez l'homme (52 % des cas) [52].

Sur une série de 59 cas, la PBDMU a été révélatrice ou synchrone de la néoplasie primitive dans 48 % des cas. Dans 44 % des cas, la tumeur primitive était connue et dans 9 % des cas, celle-ci n'a pu être mise en évidence [53].

CLINIQUE

Cliniquement, les patients présentent une baisse d'acuité visuelle progressive et bilatérale sans douleurs, parfois accompagnée de métamorphopsies en rapport avec un décollement séreux maculaire.

Gass décrit cinq signes cardinaux de ce syndrome [53] :

- multiples taches rondes, discrètement rougeâtres au niveau de l'épithélium pigmentaire du pôle postérieur (fig. 13-51) ;
- multiples foyers précocement hyperfluorescents correspondant à ces taches (voir fig. 13-51) ;
- développement plus tardif et multifocal de tumeurs uvéales pigmentées et dépigmentées et épaissement diffus du tractus uvéal ;
- décollement de rétine exsudatif ;
- cataracte rapidement progressive (fig. 13-52).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'imagerie multimodale avec la rétinographie ultra grand champ, l'angiographie fluorescéinique grand champ et l'OCT en mode EDI (*enhanced depth imaging*) ou *swept source* présentent un intérêt certain dans l'établissement du diagnostic et l'évaluation de l'extension de la PBDMU.

La rétinographie couleur ultra grand champ montre les multiples lésions pigmentées et leur extension en périphérie alors que l'angiographie grand champ met en évidence l'aspect ponctué dit « en peau de girafe » peu visible au fond d'œil [54] (fig. 13-53).

L'OCT EDI retrouve un épaissement diffus de la choroïde, un décollement séreux du neuro-épithélium et des foyers d'atrophie de l'épithélium pigmentaire alternant avec des foyers d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire [54] (fig. 13-54).

AUTRES

Quelques cas de tuméfactions pigmentées ou de kystes du corps ciliaire et de l'iris associés à une prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux ont été décrits [55].

Une pigmentation extraoculaire est retrouvée dans 7 cas au niveau de la peau, 7 cas au niveau des muqueuses buccales, vaginales, rectales, trachéales, péniennes, palatines, et dans un cas au niveau de la conjonctive [56].

La distinction de la PBDMU avant et après l'apparition des tumeurs multifocales pigmentées de la choroïde présente un intérêt certain pour le diagnostic différentiel (encadré 13-1).

Encadré 13-1

Diagnostiques différentiels de la prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux

Avant développement des tumeurs pigmentées multifocales

- Syndrome d'effusion uvéale
- Lymphome oculocérébral, carcinome métastatique, leucémie
- Choroïdite multifocale, épithéliopathie en plaques, sarcoïdose, uvéite sympathique
- Hyperplasie bénigne lymphocytaire du tractus uvéal
- Sclérite postérieure

Après développement des tumeurs pigmentées multifocales

- Mélanome métastatique
- Nævi choroïdiens multiples
- Hypertrophie de l'épithélium pigmentaire multifocale
- Hématomes sous-rétiniens multiples

PRISE EN CHARGE

La prise en charge des PBDMU passe par l'identification et le traitement de la tumeur primitive et des métastases avec, fréquemment, une régression des symptômes et une amélioration de la fonction visuelle.

Divers traitements de la PBDMU ont été entrepris tels que la radiothérapie, la corticothérapie locale et générale, la vitrectomie et les injections intravitréennes de méthotrexate ou d'immunoglobulines sans succès.

La plasmaphérese semble la procédure la plus efficace en termes de gain d'acuité visuelle [57]. Le but de la plasmaphérese est de diminuer la concentration des anticorps et en particulier les fragments d'IgG, dénommés facteurs d'élongation et de prolifération de mélanocytes en culture (*cultured melanocyte elongation and proliferation* [CMEP]) qui stimulent la prolifération des cellules mélanocytaires cutanées et uvéales.

■ DÉCOLLEMENT CHOROÏDIEN

L. Meyer

INTRODUCTION

Les mécanismes à l'origine de la formation d'un décollement choroïdien sont multiples [58]. Celui-ci peut compliquer une atteinte inflammatoire (uvéite chronique, sclérite), avoir une origine hydrostatique (nanophtalmie, forte hypermétropie, fistule carotidocaverneuse), combiner les deux mécanismes physiopathogéniques (post-chirurgical : trabéculéctomie, chirurgie de la cataracte, compression ou section d'une veine vortiqueuse au cours d'une chirurgie de décollement de rétine). Le décollement choroïdien peut être idiopathique et entrer dans le cadre nosologique d'un syndrome d'effusion uvéale. Il peut être hémorragique et être la conséquence d'une rupture vasculaire.

CLINIQUE

Le décollement exsudatif de la choroïde se présente sous la forme d'une masse sous-rétinienne lobulaire ou multilobulaire voire annulaire, le plus souvent pré-équatoriale et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un mélanome ciliochoroïdien en raison de son aspect et de sa coloration (fig. 13-55).

Une anamnèse (antécédents chirurgicaux) et un examen clinique précis (recherche d'une forte hypermétropie, signes de sclérite antérieure ou d'uvéite) orientent vers le diagnostic de

décollement choroïdien. Un décollement séreux de la choroïde est transilluminable, à la différence d'une tumeur choroïdienne.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'échographie B permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic avec une choroïde épaissie délimitant un espace acoustiquement vide correspondant au liquide suprachoroïdien (fig. 13-56).

À l'angiographie fluorescéinique, le décollement apparaît hypofluorescent aux temps précoces et intermédiaires et discrètement hyperfluorescent par imprégnation aux temps tardifs (fig. 13-57a). L'examen mettra le plus souvent en évidence des plis chorio-rétiniens évocateurs de cette pathologie (fig. 13-57b). Une IRM peut compléter le bilan en ne montrant pas de prise de contraste par la lésion après injection de gadolinium.

L'établissement du diagnostic peut s'avérer plus difficile en cas de décollement hémorragique choroïdien qui est non transilluminable et plus échogène en échographie B. L'IRM peut s'avérer déterminante dans ce cas précis, le décollement hémorragique ne se rehaussant pas après injection du produit de contraste.

PRISE EN CHARGE

Le traitement du décollement séreux choroïdien est étiologique : observation périodique, mise en place d'un point de suture en cas de Seidel sur une incision de phaco-exérèse ou de fuites sur orifices de sclérotomie après vitrectomie postérieure, reprise d'une fistule de trabéculotomie, traitement d'un décollement de rétine compliquée d'un décollement choroïdien, arrêt de certains traitements médicaux à l'origine d'un décollement choroïdien (immunothérapie), corticothérapie par voie générale notamment pour une sclérite ou une uvéite compliquée de décollement choroïdien ou un syndrome d'effusion uvéale idiopathique.

Plus rarement, une sclérectomie de pleine épaisseur voire une décompression des veines vortiqueuses peuvent s'avérer nécessaires devant un syndrome d'effusion uvéale idiopathique résistant au traitement médical en prenant le soin d'éliminer préalablement un mélanome choroïdien.

■ SCLÉRITE NODULAIRE POSTÉRIEURE

L. Meyer

INTRODUCTION

Les sclérites postérieures sont des entités souvent méconnues compte tenu de leur faible incidence et de leur présentation clinique protéiforme. Elles représentent 10 % de l'ensemble des sclérites et sont associées à une maladie systémique dans un tiers des cas [59].

La sclérite nodulaire postérieure peut mimer une tumeur achrome de la choroïde et en particulier un mélanome achrome. Pouvoir les différencier peut s'avérer difficile. En effet, dans une série de 400 patients adressés à un centre d'onco-ophtalmologie pour mélanome choroïdien, 1,5 % présentaient une sclérite nodulaire postérieure [60].

La sclérite nodulaire postérieure touche préférentiellement les femmes; elle est unilatérale et l'âge moyen de découverte est de 49 ans [59].

CLINIQUE

La présentation clinique d'une sclérite postérieure est celle d'un œil le plus souvent douloureux, notamment lors des mouvements du globe oculaire, avec de manière variable un tableau de sclérite antérieure.

Au fond d'œil la sclérite se présente le plus souvent comme une masse sous-rétinienne, en dôme, non pigmentée, de teinte jaune-orangé (fig. 13-58a), parfois associée à des plis chorio-rétiniens et à un décollement séreux rétinien. En aucun cas l'aspect au fond d'œil ne suffit à poser le diagnostic.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens complémentaires constituent une aide précieuse au diagnostic différentiel.

La lésion est transilluminable, contrairement au mélanome choroïdien.

L'OCT peut contribuer au diagnostic lorsque la masse sous-rétinienne n'est pas trop épaisse en montrant une configuration normale du réseau vasculaire choroïdien, éliminant ainsi une tumeur de la choroïde. Il peut mettre en évidence un effet de masse sous-rétinien, des plis chorio-rétiniens et du liquide sous-rétinien.

En angiographie fluorescéinique, la sclérite apparaît hypofluorescente, par effet masque, avec parfois quelques points de diffusion du colorant souvent périphériques à la lésion. En angiographie, au vert d'indocyanine, la lésion est le plus souvent hypocyanescente et sans aspect de double circulation (fig. 13-58c, d).

L'examen clé est sans aucun doute l'échographie B qui met en évidence un épaississement scléral hyperéchogène, une infiltration liquidienne de l'espace sous-ténonien et l'absence de cône d'ombre tumoral [61] (fig. 13-58b).

À l'IRM, les caractéristiques des nodules de sclérite diffèrent de celles des mélanomes choroïdiens. La lésion est hypo-intense voire iso-intense par rapport au vitré dans les séquences pondérées en T1, et hypo-intense en séquences pondérées en T2 avec un signal non rehaussé après injection de gadolinium [62].

Devant une formation tumorale achrome, de présentation atypique, une étiologie inflammatoire doit être suspectée. Un bilan étiologique est réalisé et comprend des examens biologiques sanguins orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique général. Ce bilan peut être complété par des biopsies tissulaires conjonctivales, sclérales et orbitaires avec analyse immunohistologique. Un TEP-scan peut compléter le bilan pour éliminer une atteinte polysystémique.

Le bilan de la sclérite nodulaire postérieure conduit à trois grandes catégories étiologiques : maladies systémiques (30 % des cas), infections (10 %), idiopathiques (60 %) [63].

Dans les maladies systémiques, une atteinte liée aux IgG4 doit être recherchée.

Cette entité pathologique de découverte relativement récente entre dans le cadre des proliférations lymphoplasmocytaires bénignes. Elle est de plus en plus décrite dans les atteintes inflammatoires de la glande lacrymale, de l'orbite et de la sclère [64-66].

PRISE EN CHARGE

Le traitement des sclérites infectieuses est étiologique. Pour les sclérites non infectieuses, on propose un traitement systémique dont l'éventail comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les biothérapies.

Le choix thérapeutique est guidé principalement par la gravité de l'atteinte oculaire et la présence d'une étiologie spécifique. Il peut se décliner en lignes de traitement.

En cas de suspicion de sclérite nodulaire postérieure idiopathique mimant une tumeur intraoculaire, le traitement anti-inflammatoire peut, en favorisant la régression de la lésion nodulaire, confirmer le diagnostic.

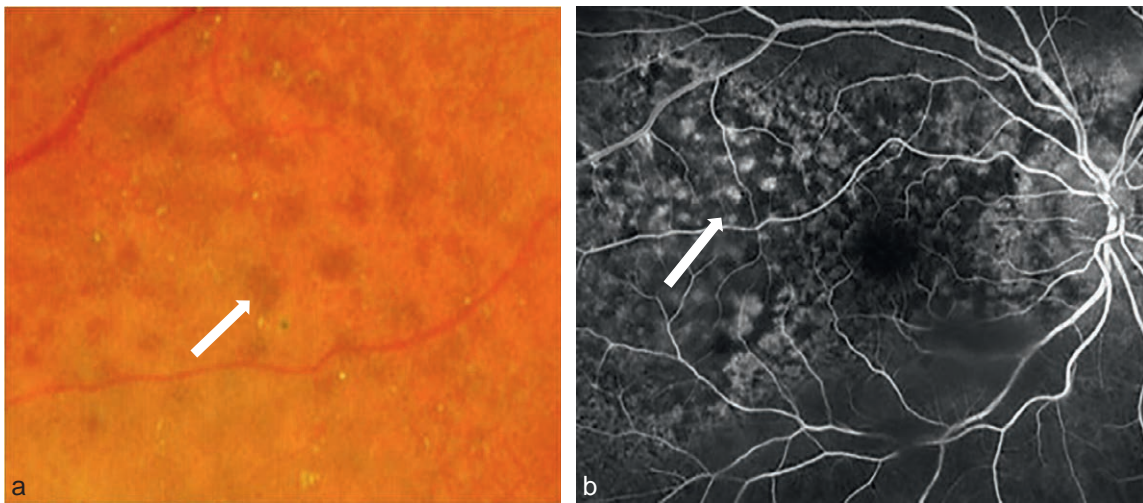


Fig. 13-51 Prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux.
a. Rétinographie : taches rondes discrètement rougeâtres au niveau de l'épithélium pigmentaire (flèche blanche). b. Angiographie fluorescéinique : mêmes taches précocement hyperfluorescentes.

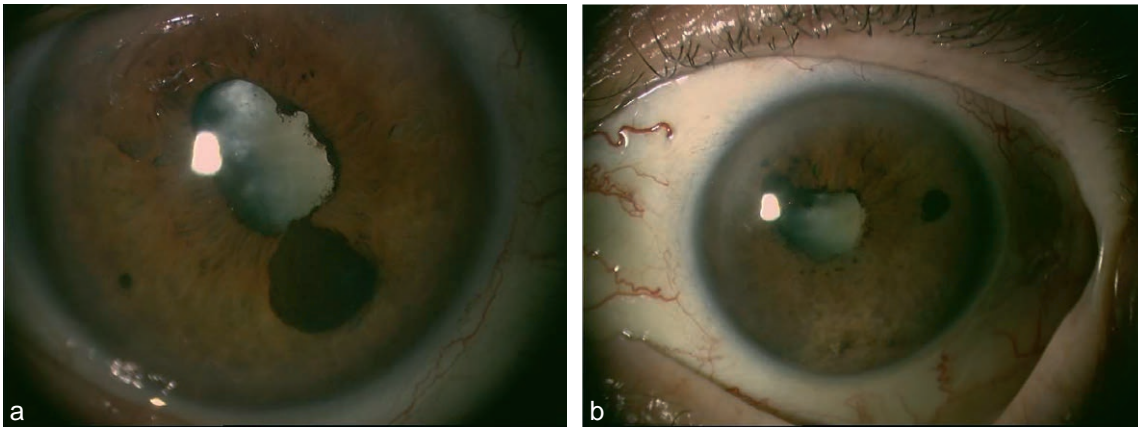


Fig. 13-52 Prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux (syndrome paranéoplasique) touchant les deux yeux avec infiltration des deux iris par une prolifération pigmentée, cataracte blanche, fond d'œil inaccessible chez une patiente atteinte de cancer gynécologique.
La patiente présente une cécité définitive, les deux rétines étant décollées. a. Œil droit. b. Œil gauche.

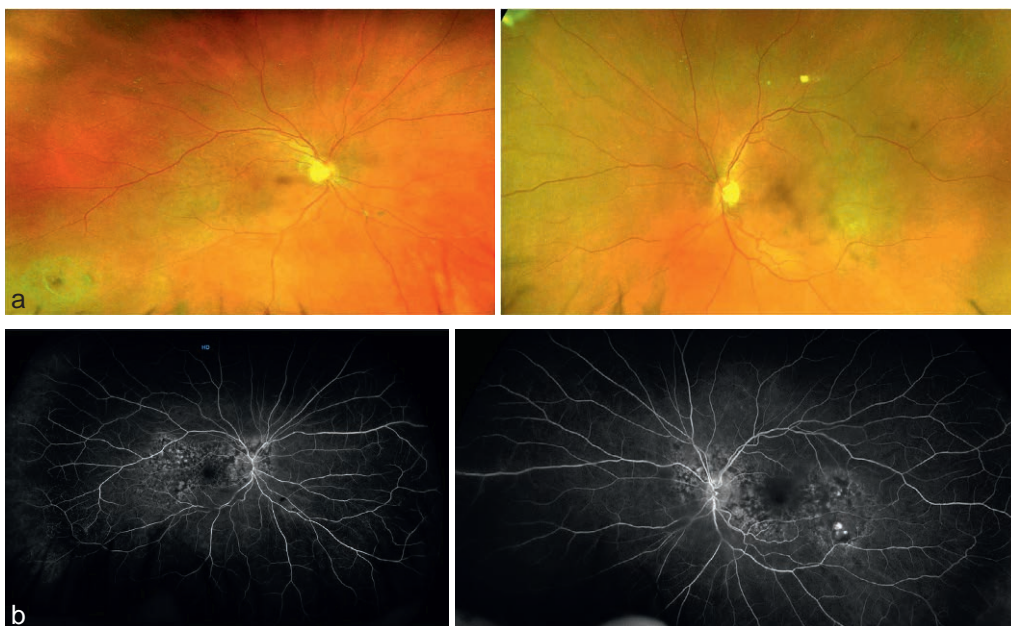


Fig. 13-53 Prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux avant apparition de tumeurs pigmentées multifocales.
a. Rétinographie grand champ. b. Angiographie à la fluorescéine grand champ œil droit et œil gauche : aspect en peau de girafe.

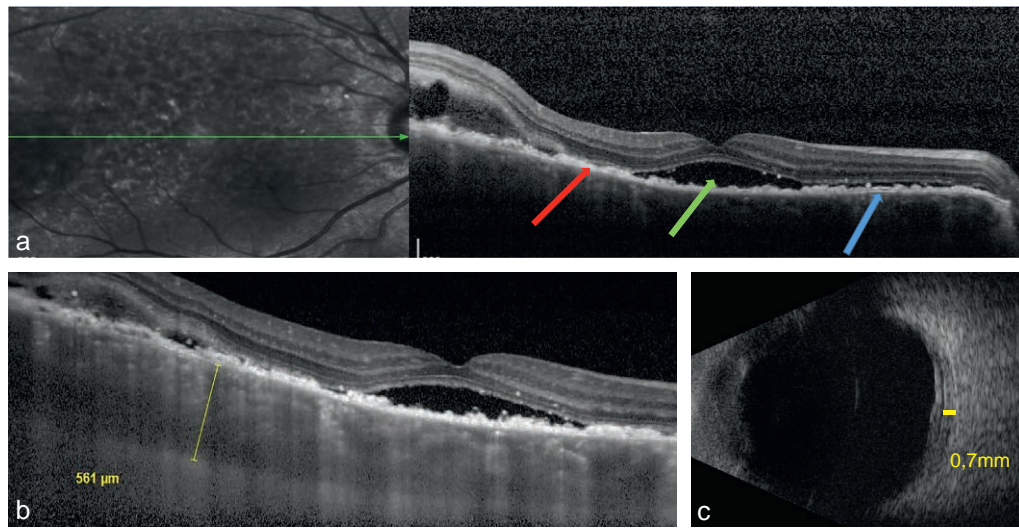


Fig. 13-54 Prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux.
 a. OCT-SD : décollement séreux rétinien (flèche verte), hypertrophie de l'épithélium pigmentaire (EP; flèche rouge), atrophie de l'EP (flèche bleue). b. OCT-SDI : épaissement choroïdien avec aspect de pachychoïde (barre jaune). c. Échographie B : épaissement choroïdien (barre jaune).

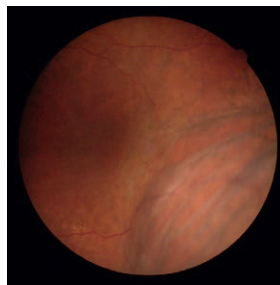


Fig. 13-55 Décollement séreux de la choroïde. Masse sous-rétinienne lobulaire.

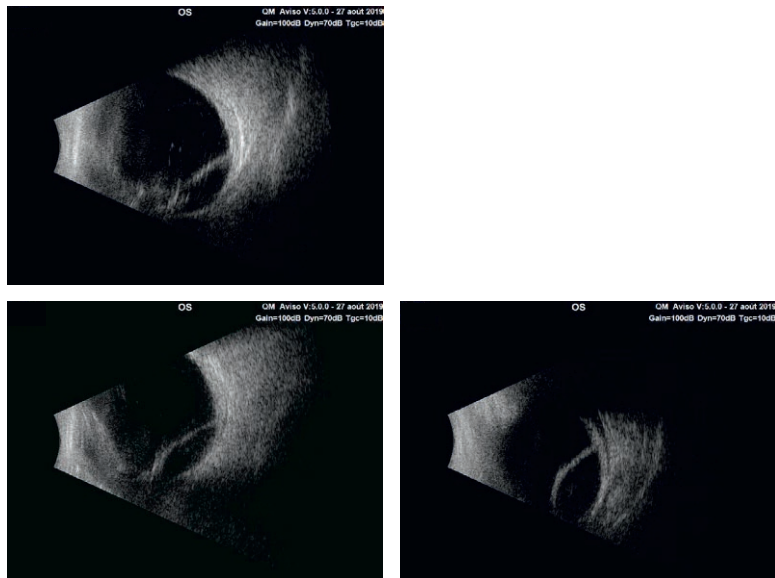


Fig. 13-56 Décollement séreux de la choroïde. Échographie B. Décollement choroïdien acoustiquement vide.

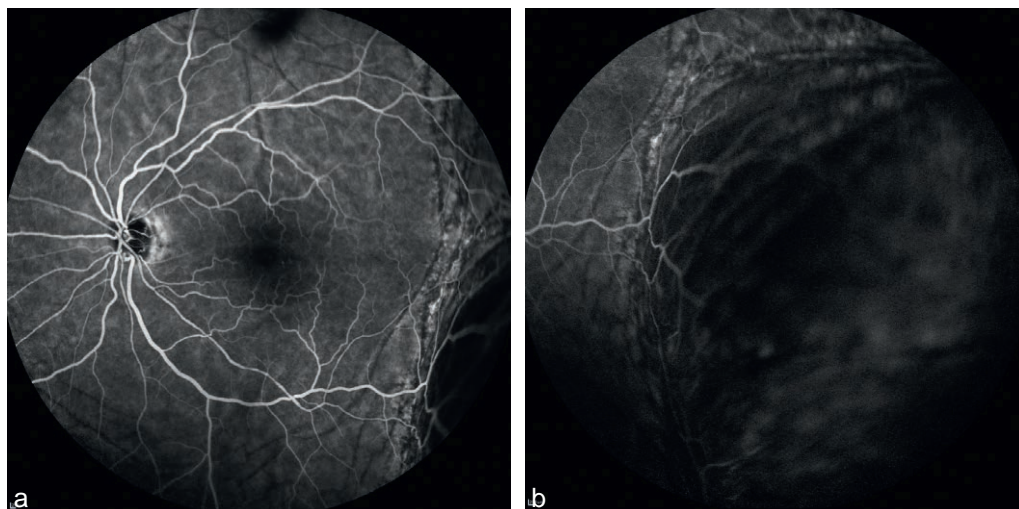


Fig. 13-57 Décollement séreux de la choroïde. Angiographie fluorescéinique.
 a. Plis chorioretiniens. b. Hypofluorescence avec début d'imprégnation aux temps tardifs.

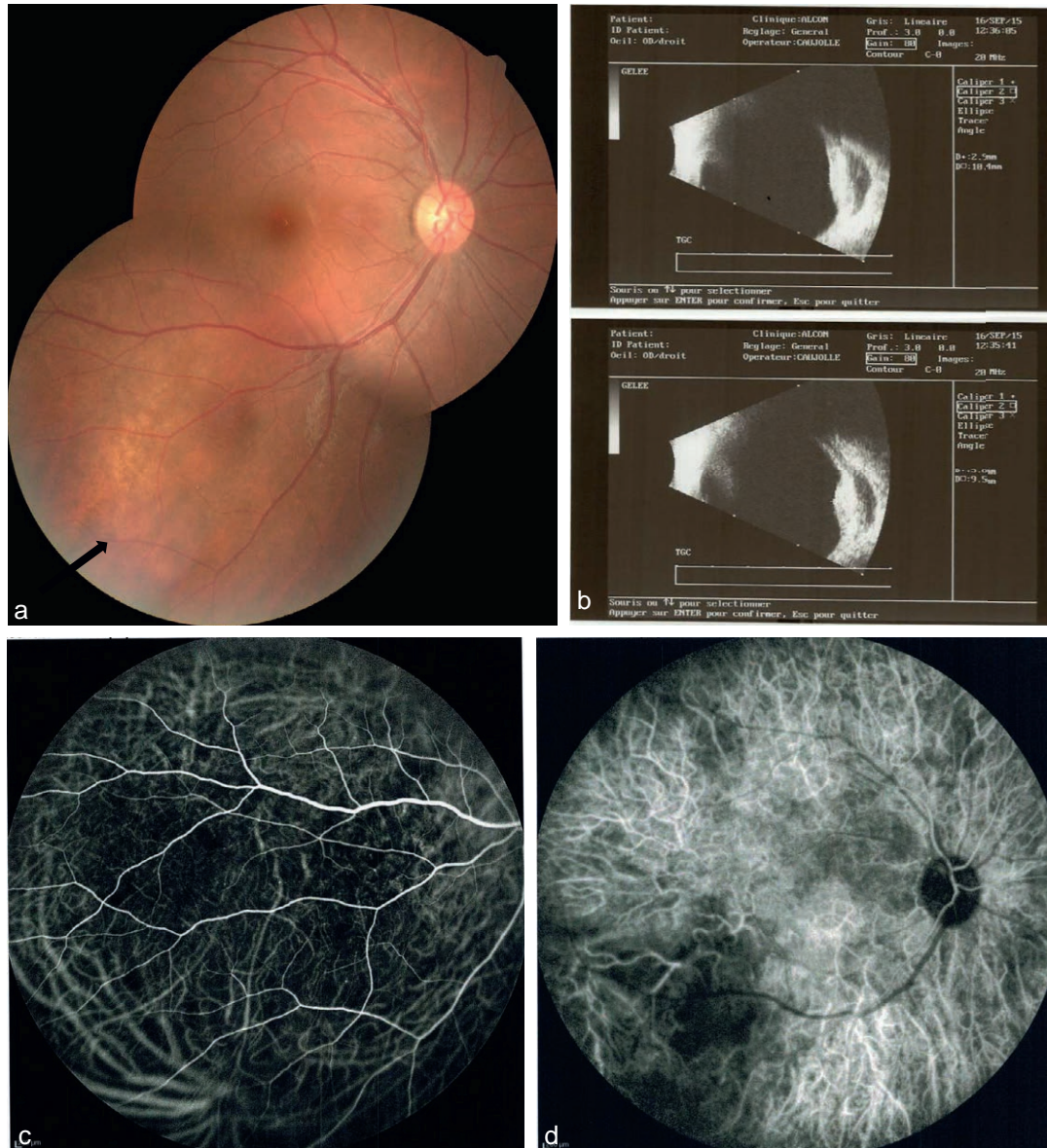


Fig. 13-58

Scélrite nodulaire postérieure.

a. Image ophtalmoscopique : masse achrome sous-rétinienne temporelle inférieure (flèche). b. Échographie B : épaississement scléral et infiltration liquidienne sous-ténonienne en regard. c, d. Images angiographiques au vert d'indocyanine : hypocyancescence aux temps précoces et intermédiaires de la lésion sclérale.

Source : Dr C. Maschi, CHU de Nice.

Autres tumeurs du corps ciliaire

N. Cassoux

■ INTRODUCTION

Le corps ciliaire a une double origine embryologique, crête neurale et mésoderme, donnant le muscle ciliaire, les mélanocytes, le stroma et l'endothélium vasculaire, et l'ectoderme donnant les épithéliums non pigmenté et pigmenté. Le corps ciliaire est essentiellement composé d'une base musculaire, sur laquelle s'insèrent des digitations conjonctivo-vasculaires appelées procès ciliaires qui sont recouvertes d'un double épithélium ciliaire.

Le corps ciliaire est assez abondamment innervé par le système nerveux autonome. Il est richement vascularisé par le grand cercle et le petit cercle artériel de l'iris issus des artères ciliaires longues et des artères ciliaires antérieures. La base du corps ciliaire est essentiellement constituée de divers faisceaux musculaires, responsables notamment de l'accommodation. Les procès ciliaires, au nombre de 60 à 80 chez l'homme, recouverts d'un épithélium bistratifié, sont responsables de la formation de l'humeur aqueuse.

Cette grande variété tissulaire peut expliquer la variété des différentes tumeurs bénignes ou malignes pouvant affecter le corps ciliaire.

On peut y observer des tumeurs mélanocytaires (naevus, mélanocytome, mélanome), des tumeurs épithéliales (médulloépithéliome, kystes épithéliaux) et des adénomes ou, exceptionnellement, des adénocarcinomes [67]. Les tumeurs mélanocytaires sont traitées plus haut dans ce sous-chapitre (voir le paragraphe «Mélanocytome»).

■ MÉDULLOÉPITHÉLIOME

Le médulloépithéliome intraoculaire est une tumeur congénitale du corps ciliaire présente dès la naissance. La tumeur se manifeste de façon symptomatique dans la première décennie de vie dans 75 % des cas, plus rarement à l'âge adulte. Le diagnostic est souvent retardé, la tumeur se manifestant au niveau du corps ciliaire et plus rarement au niveau de l'iris [68]. Le diagnostic est fait dans la moitié des cas après constatation d'une modification de la couleur de l'iris (glaucome néovasculaire), d'une leucocorie liée à une cataracte ou une masse blanche dans l'aire pupillaire, d'un envahissement de la chambre antérieure avec nodules au niveau de l'iris, d'un aspect d'«uvéite». L'atteinte est dans la grande majorité des cas unilatérale (fig. 13-59 à 13-61).

CLINIQUE ET BILAN

Les formes bilatérales sont exceptionnelles. L'examen ophtalmologique permet de retrouver dans les formes localisées une masse ciliaire achrome avec kystes intralésionnels [69]. L'IRM montre une tumeur prenant le gadolinium [70]. Il existe parfois un envahissement de l'iris. Dans les formes plus diffuses, la masse ciliaire est plus difficile à observer car infiltrant le corps ciliaire sur la circonférence. On peut repérer la localisation de la tumeur ciliaire cliniquement par la présence d'encoques dans le cristallin. Ces encoques quasi pathognomoniques sont liées à l'absence de fibres zonulaires en regard de la lésion et à la croissance dysharmonieuse du cristallin. Ces formes diffuses peuvent s'accompagner de kystes tumoraux flottant dans la chambre antérieure, d'un Tyndall cellulaire, d'un aspect de membrane cyclitique dans l'aire pupillaire non inflammatoire ou d'un glaucome néovasculaire [68]. Le médulloépithéliome peut se compliquer d'une membrane néovasculaire rétrorentale qui peut compliquer le diagnostic. Le bilan comprend un examen ophtalmologique complet sous narcose, une échographie UBM et éventuellement une IRM. Les formes en dehors du corps ciliaire comme les localisations orbitaires ou du nerf optiques sont exceptionnelles [71].

Afin d'affirmer le diagnostic pour les formes diffuses, une ponction de chambre antérieure permet de retrouver les cellules tumorales. Pour les formes localisées, si le volume le permet, on peut réaliser une chirurgie locale par iridocyclectomie. On peut également réaliser une ponction transsclérale ou faire le diagnostic sur un globe énucléé [72].

Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs de l'épithélium ciliaire qui peuvent être bénignes, dites térétoïdes (associées à du tissu de type cartilage) ou malignes. La tumeur maligne est constituée de cellules neuro-épithéliales associées à des neuroblastes indifférenciés pouvant s'agencer comme le rétinoblastome en rosettes. La présence de ces cellules neuro-épithéliales signe le diagnostic de médulloépithéliome [73].

Dans le bilan, il faudra également rechercher une mutation germinale du gène *DICER1* qui peut favoriser la survenue de médulloépithéliome et d'autres tumeurs comme le pleuropneumoblastome [69, 74].

PRISE EN CHARGE

Du fait de la rareté de cette tumeur de l'enfant, les erreurs de traitement sont courantes (88 % dans la série de Kaliki et al. [68]). Des chirurgies de glaucome ou de cataracte peuvent être réalisées alors que la maladie n'est pas diagnostiquée, aboutissant à des rechutes extériorisées et un risque de métastases [68].

Il n'y a pas de consensus thérapeutique. La prise en charge chirurgicale repose sur une chirurgie par iridocyclectomie pour les

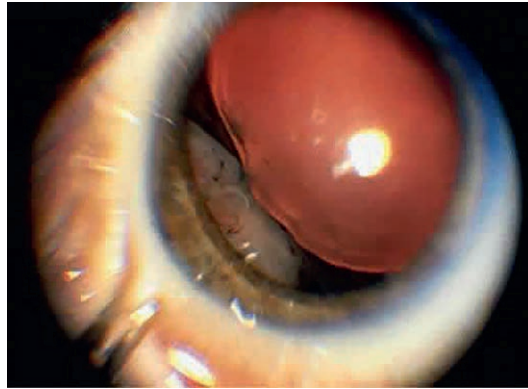


Fig. 13-59 Tumeur du corps ciliaire achrome chez une enfant de 4 ans avec défaut de fibres zonulaires en regard et aspect de luxation du cristallin.

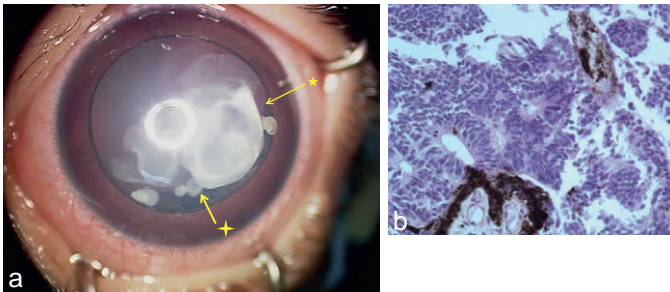


Fig. 13-60 a. Forme diffuse de médulloépithéliome de l'enfant avec aspect de fausse membrane cyclitique, kyste flottant (étoile), rubéose de l'iris, encoche cristallinienne (astérisque). b. Histologie du globe confirmant le diagnostic.

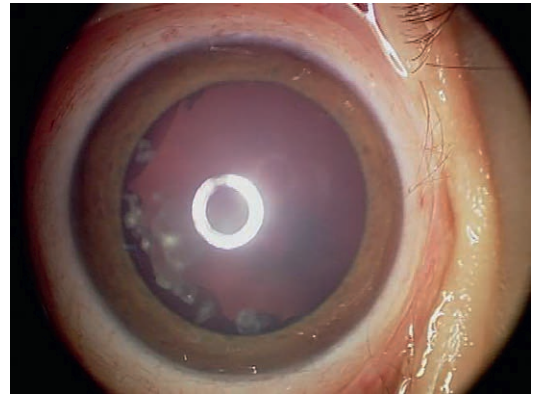


Fig. 13-61 Médulloépithéliome touchant plus de la moitié du corps ciliaire chez une enfant de 5 ans. On note les nombreuses encoches dans le cristallin et les kystes et cellules tumorales sur le cristallin.

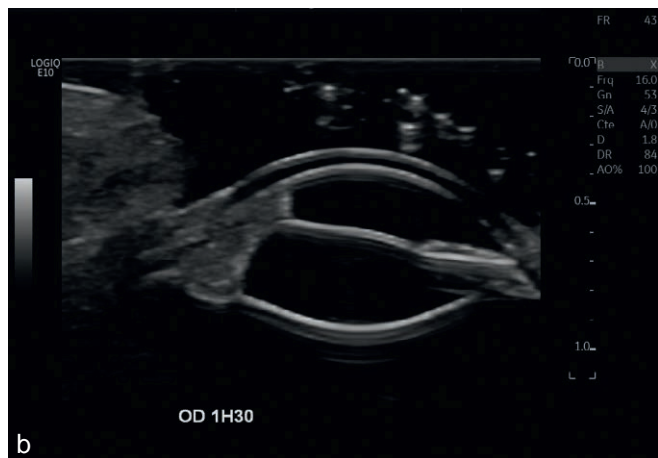
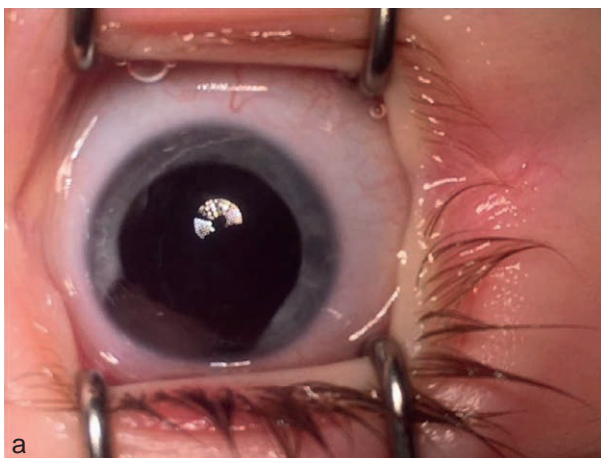


Fig. 13-62 Tumeur iridociliaire chez une enfant de 1 an. a. Envahissement de l'iris et agénésie de la zonule avec atteinte du corps ciliaire bien visible en b) (échographie UBM).

formes localisées suivie d'une irradiation par disque d'iode ou de ruthénium en cas de confirmation de la malignité de la tumeur. On peut également irradier directement tout le volume tumoral par disque [75]. La cryoapplication a également été utilisée.

L'intérêt de réaliser une chirurgie au préalable est d'avoir un diagnostic de certitude et d'irradier un plus faible volume pour stériliser le lit d'exérèse. Cela permet de conserver une bonne acuité visuelle en diminuant les risques de rétinopathie radique. Les formes diffuses ou les tumeurs localisées de grande taille sont plus volontiers énucléées. Le traitement par chimiothérapie locorégionale (intra-artérielle et intravitréenne) est mal codifié et les résultats ne sont pas clairs en termes de bénéfice [76] (fig. 13-62 à 13-64).

Le pronostic est excellent si la lésion est traitée sans récurrence locale. Le pronostic est moins bon si, lors d'une chirurgie locale, il n'est pas réalisé d'irradiation complémentaire de la lésion (en cas de médulloépithéliome malin) et en cas de rechute avec extériorisation ou atteinte orbitaire. Sur l'ensemble de séries publiées par Broughton et al., les décès liés à des métastases représentent 12 % des cas.

ADÉNOME

Les adénomes (ou *Fuchs adenoma*) du corps ciliaire sont très rares et très souvent diagnostiqués au départ comme des mélanomes [67]. La littérature est pauvre, avec une grande majorité de cas cliniques [77]. La lésion est grisâtre, mais peut paraître pigmentée car recouverte de l'épithélium ciliaire et contenant des mélanosomes. Il s'agit d'une tumeur bénigne de croissance très lente, ce qui implique souvent la présence d'une cataracte de voisinage ou une luxation du cristallin. La lésion est nodulaire ou fusiforme sans signe d'envahissement des structures de voisinage (pas d'envahissement de l'angle ou de la racine de l'iris), qui peuvent cependant être refoulées. La tumeur a des bords abrupts, avec une forme en pain de sucre. Il n'y a pas de vaisseaux sentinelles comme pour un mélanome du corps ciliaire. La lésion est iso- ou hyperéchogène en échographie haute fréquence. En définitive, aucun signe clinique ou échographique n'est clairement spécifique et seule l'histologie permet de faire le diagnostic [78] (fig. 13-65 et 13-66).

Une cytoponction ou une résection locale, souvent possible par iridocyclectomie, permet d'établir le diagnostic et d'éviter une radiothérapie faite en cas de doute avec un mélanome et qui, dans ce cas, serait inutile [79]. De plus, il est très important pour le patient de savoir si la lésion est bénigne ou maligne, car cela change la qualité de vie. Les lésions plus importantes en taille nécessitent une énucléation, surtout si on a un doute persistant avec un mélanome. L'histologie montre des vacuoles claires rondes ou ovales contenant des mucopolysaccharides entourés de cellules à large cytoplasme contenant des mélanosomes. On peut retrouver des cellules moins pigmentées constituées de larges cellules épithéliales reposant sur une membrane basale. Il n'y a pas d'atypie cytonucléaire et quelques très rares mitoses. La forme maligne ou adénocarcinome est encore plus rare et, dans ce cas, la lésion a une croissance rapide et une plus grande agressivité. Il n'a jamais été décrit de métastases [74, 77] (fig. 13-67 et 13-68).

LÉIOMYOME

Il s'agit également d'une tumeur rare, bénigne, issue des muscles lisses du corps ciliaire. On dénombre 80 cas décrits dans la littérature et rassemblés dans un article de Tomar et al. [80]. Cette lésion est le plus souvent prise pour un mélanome du fait de la couleur, de l'aspect échographique et IRM proche du mélanome [80]. Il s'agit donc fréquemment d'une découverte à la suite d'une énucléation ou d'une iridocyclectomie pour mélanome. Le léiomyome est le plus souvent localisé aux procès ciliaires dans 73 % des cas; les autres localisations sont l'iris,

dans 20 % des cas, et plus rarement la choroïde, dans 6 % des cas. La lésion est découverte chez l'enfant ou l'adulte jeune sans franche prédisposition, ni de sexe ni d'origine, ou tout du moins c'est impossible à préciser au vu du nombre de cas.

L'aspect clinique est plus aspécifique, proche des autres tumeurs bénignes à croissance lente (masse refoulant l'iris, cataracte, luxation du cristallin, décollement de rétine). En échographie, la lésion a été décrite hyperéchogène, ou iso- voire hyperéchogène, n'apportant aucune aide dans le diagnostic différentiel avec le mélanome. L'IRM retrouve une masse hyperintense en T2 prenant le gadolinium. La seule façon d'établir le diagnostic est soit l'énucléation pour les tumeurs de grosse taille ou occupant tout le corps ciliaire ayant dégradé le globe oculaire, soit les biopsies selon différentes méthodes déjà décrites, soit l'iridocyclectomie ou la cyclectomie [81, 82]. L'histologie retrouve des cellules fusiformes marquées à la vimentine, l'actine, la desmine et à la MSA, et négative pour Melan-A et HMB-45 [80] (fig. 13-69).

■ KYSTES

N. Cassoux, A. Matet

KYSTES ÉPITHÉLIAUX POST-CHIRURGICAUX OU POST-TRAUMATIQUES

L'implantation dans la chambre antérieure de cellules épithéliales cornéennes ou conjonctivales suite à un traumatisme perforant dans plus de la moitié des cas, ou à une chirurgie intraoculaire pénétrante (greffe de cornée, cataracte, chirurgie du glaucome, de plus en plus rares avec les progrès de la chirurgie) peut aboutir à la formation d'un ou de plusieurs kystes [83]. Plus rarement, chez l'enfant, ces kystes sans traumatisme préexistant peuvent être congénitaux, liés à la présence de cellules épithéliales ectopiques. L'aspect est translucide ou rempli de kératine lui donnant un aspect perlé. L'aspect clinique associé à un antécédent de chirurgie est caractéristique. Certaines tumeurs très rares peuvent développer des kystes (adénome, léiomyomes, médulloépithéliome ou mélanome). Toutefois, en cas de doute, une échographie haute fréquence fera le diagnostic, avec un aspect hypo-échogène ou iso-échogène avec un aspect de grelot intrakystique. Le Doppler ne montre aucune vascularisation intralésionnelle. En cas de doute persistant, une cytoponction ou une iridocyclectomie peut s'avérer nécessaire [84].

Cliniquement, ces lésions kystiques bénignes sont très lentement évolutives sur plusieurs années. Asymptomatiques au départ, elles peuvent se compliquer d'une obstruction de l'axe visuel, d'une uvéite, ou d'un glaucome.

Le traitement est complexe. En l'absence de retentissement visuel ou d'hypertonie réfractaire, l'observation est recommandée. En cas d'obstruction de l'axe visuel ou de glaucome, une résection du kyste par aspiration peut être réalisée. Toutefois, la persistance de cellules épithéliales peut être un facteur de rechute qui sera difficile à traiter. Une tentative d'ouverture de kystes au laser Yag est possible, sous couverture de collyre hypotonisants et corticoïdes. Cette technique non invasive peut être efficace, mais est également source de récurrence puisque les cellules épithéliales restent en place. Elle peut être complétée lorsque le kyste est situé en chambre antérieure par du laser argon pour détruire les cellules résiduelles. D'autres stratégies consistent en une aspiration au vitréotome du kyste et de ses parois, suivie d'un laser ou d'une cryodestruction de la base pour détruire toute cellule résiduelle [85]. Une résection en bloc avec greffe cornéoclérale a également été décrite, avec un risque élevé de complications. Certains auteurs proposent une alcoolisation des kystes réfractaires [86, 87].

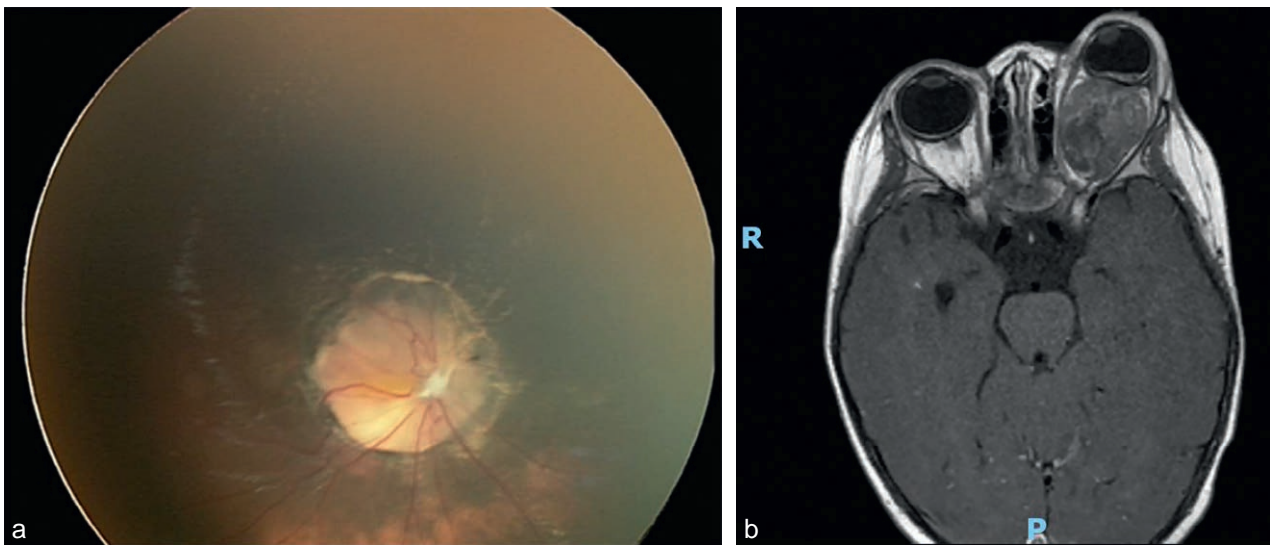


Fig. 13-63 Autre localisation exceptionnelle d'un médulloépithéliome du nerf optique chez un enfant de 7 ans. a. Fond d'œil montrant un nerf optique infiltré. b. IRM montrant une volumineuse masse intraconique avec indentation du globe oculaire.

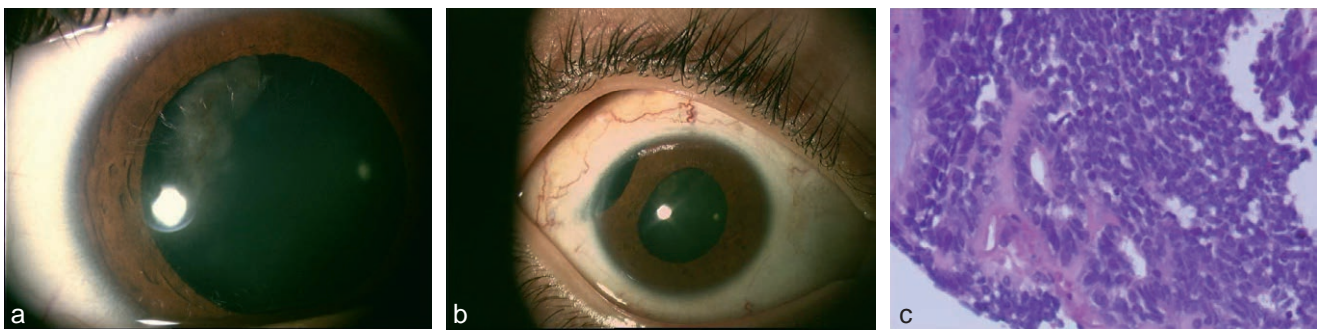


Fig. 13-64 Médulloépithéliome localisé au cadran temporal supérieur du corps ciliaire. a. Au diagnostic. b. Après iridocyclectomie. c. Histologie de la pièce opératoire confirmant le médulloépithéliome malin et indiquant une irradiation complémentaire du lit d'exérèse par disque d'iode 125.



Fig. 13-65 a. Tumeur du corps ciliaire d'évolution lente achrome. b. Pièce opératoire après iridocyclectomie. c. Histologie d'adénome du corps ciliaire.

Source : Dr Jerry Shields.

KYSTES DE L'ÉPITHÉLIUM CILIAIRE

Ces kystes peuvent être primitifs, ou secondaires à un traumatisme chirurgical. Les kystes primitifs peuvent se développer à partir de l'épithélium pigmentaire de l'iris (kystes du stroma) ou du corps ciliaire (fig. 13-70 et 13-71). Une classification anatomique distingue les kystes centraux (de la marge pupillaire au stroma de l'iris), intermédiaires (de la racine de l'iris au corps ciliaire) ou périphériques au niveau du sulcus iridociliaire. Ces kystes peuvent être présents dès l'enfance et induisent une déformation pseudo-tumorale de l'iris (fig. 13-72). Certains kystes peuvent se retrouver flottant dans la chambre antérieure ou le vitré.

Dans la série de Shields et al., sur 62 cas, la majorité des kystes primaires sont stables et sans complications [88]. Les kystes situés au niveau de la marge pupillaire sont de découverte fortuite, et se présentent comme une masse pigmentée. Les kystes postérieurs ou du corps ciliaire se manifestent par un bombement antérieur de l'iris (fig. 13-73) et peuvent être découverts lors d'une échographie UBM (très haute fréquence, 50 MHz) réalisée pour explorer cette déformation de l'iris (fig. 13-74). Ces kystes peuvent induire une fermeture localisée de l'angle iridocornéen en regard ou faire porter le diagnostic d'angle étroit. Si une iridotomie périphérique au laser Yag est indiquée, il faut tenir compte de la localisation



Fig. 13-66 Tumeur du corps ciliaire avec cataracte au contact, plutôt achrome.

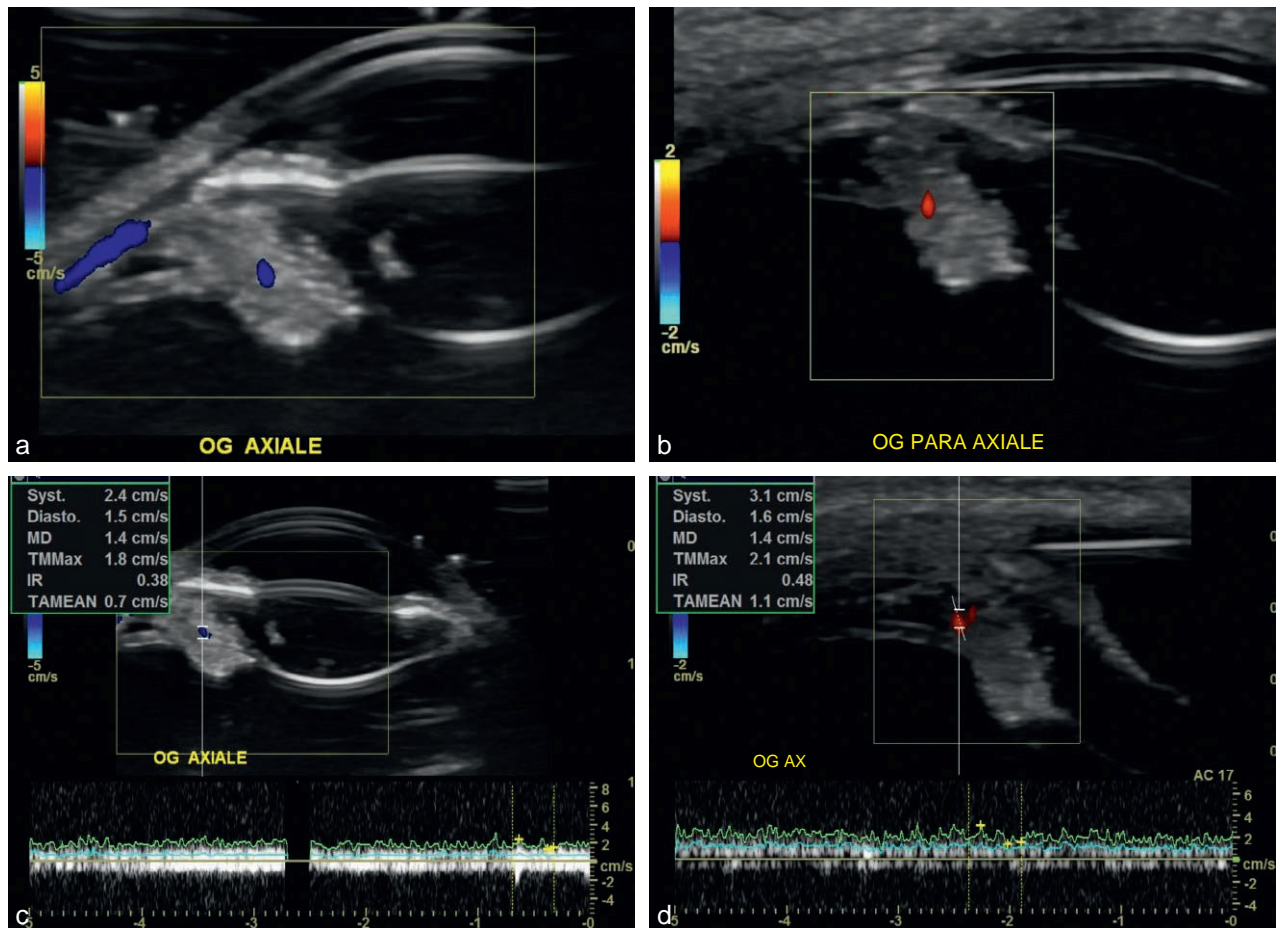


Fig. 13-67 a-d. Aspect en échographie UBM avec Doppler; tumeur peu vascularisée.

exacte des kystes, afin que l'iridotomie ne soit pas réalisée en regard d'un kyste, ce qui la rendrait inefficace. Dans certains cas, il existe un ou plusieurs kystes asymptomatiques, découverts de façon fortuite lors d'une échographie UBM (fig. 13-75).

Les principaux diagnostics différentiels de lésions iriennes ou ciliaires tumorales sont le mélanome cavitaire, l'adénome du corps ciliaire et le médulloépithéliome. L'échographie UBM associée au Doppler permet de distinguer un simple kyste

acoustiquement vide et non vascularisé d'une lésion solide avec vascularisation intralésionnelle.

Comme les kystes épithéliaux, en l'absence de complication, le traitement repose sur l'observation. En cas de symptômes visuels ou d'hypertonie, les mêmes stratégies que celles décrites plus haut pour les kystes épithéliaux peuvent être proposées (aspiration à l'aiguille ou au vitréotome, ouverture au laser Yag, résection chirurgicale voire alcoolisation dans les cas récidivants).



Fig. 13-68 Après iridocyclectomie. L'histologie retrouve un adénome oxyphile.

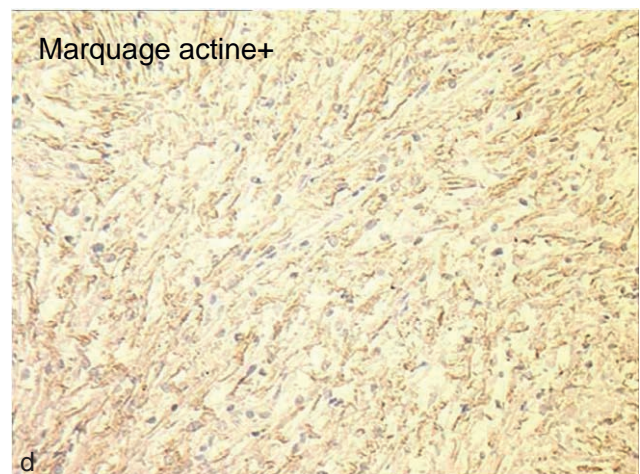
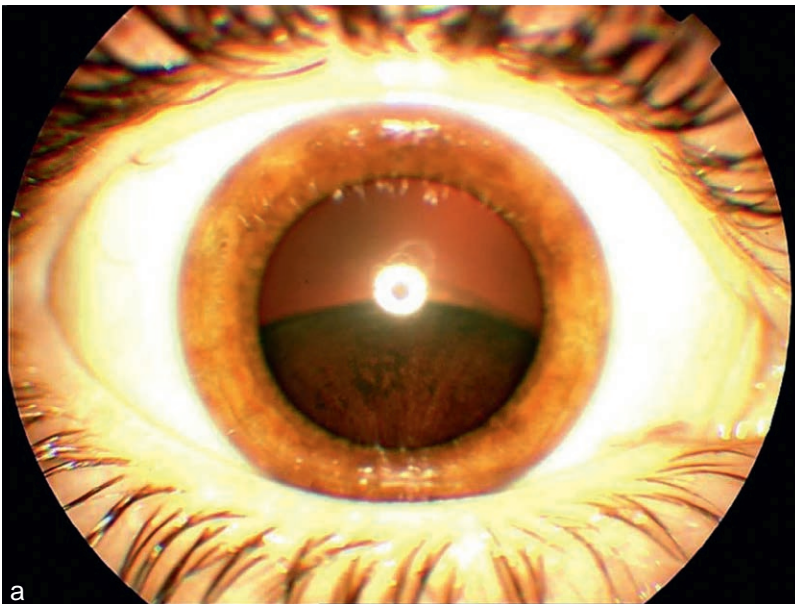


Fig. 13-69 Masse du corps ciliaire découverte chez un jeune homme de 17 ans à la suite d'un traumatisme oculaire.
a. Aspect clinique. b. IRM montrant une masse prenant le gadolinium. c. Pièce opératoire de l'iridocyclectomie. d. Histologie montrant un léiomyome (cellule d'allure musculaire, actine+, desmine+).

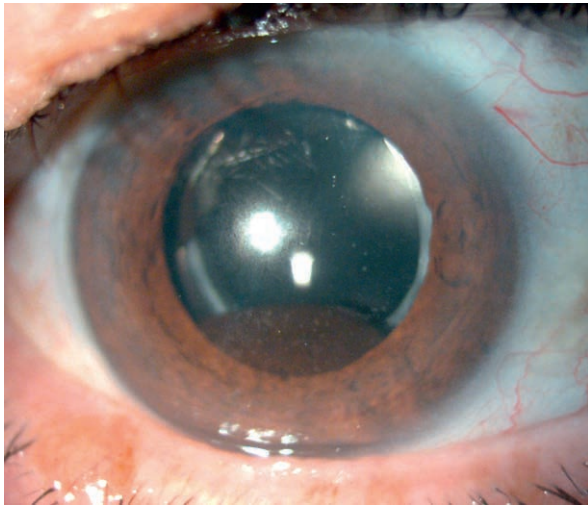


Fig. 13-70 Lésion iridociliaire kystique partiellement pigmentée chez un patient de 81 ans.

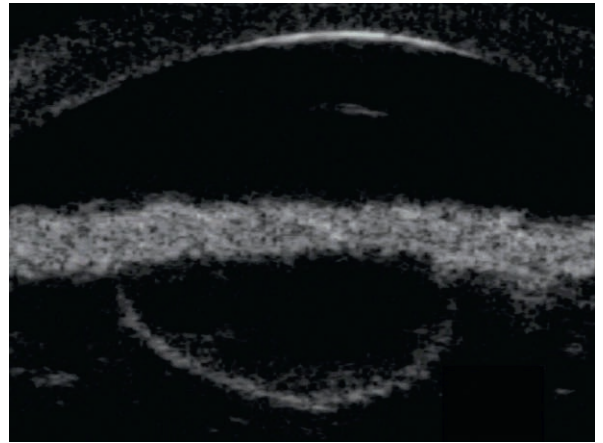


Fig. 13-71 Échographie UBM chez le patient présenté en fig. 13-70, montrant une lésion kystique acoustiquement vide.
Source : Dr Godefroy Kaswin.

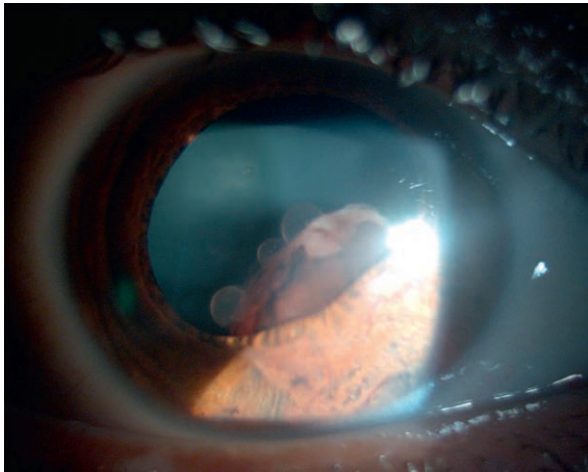


Fig. 13-72 Kystes iridociliaires chez un patient de 38 ans d'apparition progressive, dont une cytoponction, puis l'analyse histologique n'a pas retrouvé de contingent cellulaire malin.

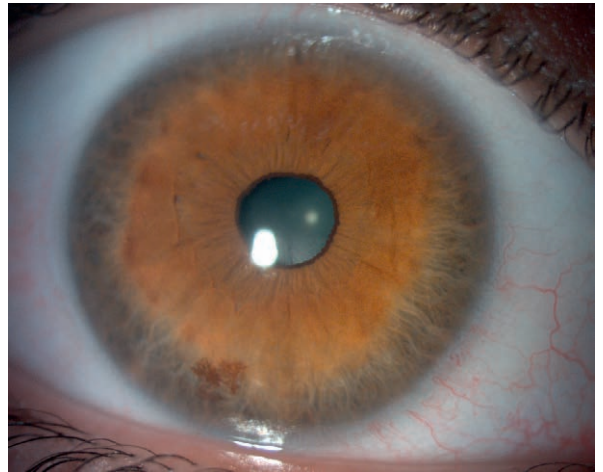


Fig. 13-73 Photographie du segment antérieur chez une patiente de 37 ans, présentant une discrète voussure irienne à 9 heures, ayant fait réaliser une échographie UBM.

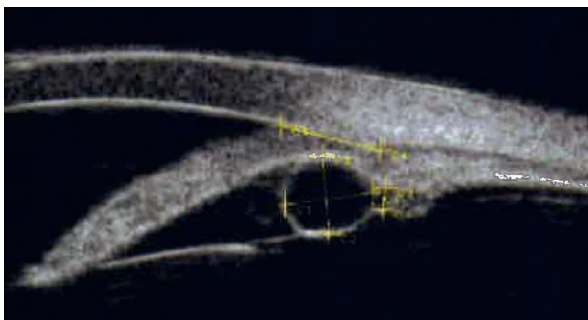


Fig. 13-74 Échographie UBM chez la patiente présentée en fig. 13-73 révélant un kyste ciliaire, entraînant une fermeture localisée de l'angle iridocornéen.

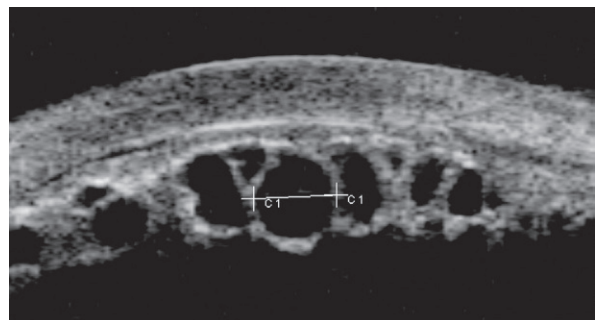


Fig. 13-75 Échographie UBM chez une patiente présentant un kyste iridociliaire mettant en évidence dans tous les quadrants, aux deux yeux, des kystes ciliaires et iridociliaires asymptomatiques, plus petits, mesurant entre 0,5 et 1 mm de diamètre.
Source : Dr Olivier Bergès.

III. IMAGERIE

■ Échographie

O. Bergès

■ INTRODUCTION

Après l'analyse clinique (fond d'œil, biomicroscopie), l'échographie est la première et la principale imagerie en coupe à pratiquer. Avec le temps, la sémiologie s'est fondée sur le mode A, puis sur les modes A et B, et, depuis les années 1995, sur les modes A, B et l'écho-Doppler couleur. Les différents rôles possibles de cette échographie sont : 1) la détection (ne pas passer à côté d'une tumeur derrière une hémorragie dans le vitré ou un décollement de rétine hémorragique); 2) la description morphologique et les mesures de la masse; 3) l'orientation étiologique; 4) l'extension; 5) le suivi après traitement conservateur. La valeur prédictive de l'échographie est excellente, puisqu'elle oscille entre 5 % selon la *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS) [89] et 5 % selon Poujol et Chaintron [90].

Pour les mesures, il convient de donner les deux diamètres orthogonaux et l'épaisseur (à mesurer sur la coupe selon le méridien). Les difficultés pour l'échographie sont représentées par l'existence d'une petite tumeur périphérique, en particulier temporale ou inférieure, et par les très volumineuses tumeurs (où l'IRM, avec les reconstructions des acquisitions 3D, est plus performante).

■ EN FAVEUR D'UN MÉLANOME CHOROÏDIEN

L'orientation étiologique est apportée par la morphologie de la lésion, la forme en dôme (fig. 13-76) étant peu caractéristique, la forme en champignon (fig. 13-77) étant en revanche assez caractéristique, et la forme en bouton de col (fig. 13-78) étant quasi spécifique. Un autre signe très évocateur est l'existence d'une excavation choroïdienne (fig. 13-79), la tumeur composée de petites cellules serrées les unes contre les autres étant moins échogène que la choroïde qu'elle remplace.

Outre ces signes appréciables en mode B, il faut évaluer l'échogénicité, l'atténuation et la structure de la masse, au mieux en mode A standardisé. Les mélanomes sont moyennement à peu échogènes (fig. 13-80) et fortement atténuants (fig. 13-81). Déjà, en mode B et en mode A, on peut souvent noter un mouvement «brownien» à l'intérieur de la lésion, correspondant aux vaisseaux circulant à l'intérieur de la masse. Mais c'est l'écho-Doppler couleur qui permet d'étudier ce signe qui est le plus fréquemment observé (dans plus de 95 % des cas) et de le quantifier, en fonction du nombre, de la disposition et de la vitesse systolique maximale (VSM) des vaisseaux. Le risque de métastase est corrélé à la taille et au stade vasculaire (fig. 13-82 à 13-85) des mélanomes. L'absence de vascularisation étant observée dans 3 % des cas quand la pression intraoculaire est élevée (supérieure à 40 mmHg), la tumeur est très petite (épaisseur inférieure à 2 mm), ou après hémorragie massive intratumorale.

■ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel inclut :

- une luxation postérieure du noyau lenticulaire (qui entraîne une ombre acoustique postérieure importante);

- un cristallin intumescent cataracté (échogène) en place faussement pris pour une lésion tumorale sur une coupe très oblique (fig. 13-86);
- une dilatation variqueuse d'une ampoule vortiqueuse (fig. 13-87);
- un ostéome choroïdien ou une calcification choroïdosclérale (fig. 13-88);
- une métastase choroïdienne, avec une forme plus large que haute et une réflectivité élevée (fig. 13-89);
- un angiome choroïdien circonscrit, volontiers au pôle postérieur, avec une forme en dôme, hyperéchogène (fig. 13-90);
- un nævus suspect (fig. 13-91);
- enfin, un hématorne sous-rétinien, soit au pôle postérieur, soit sur néovaisseaux périphériques, dont le diagnostic est facile en écho-Doppler couleur, qui parfois peut montrer le néovaisseau en cause (fig. 13-92).

■ SUIVI APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

La masse diminue de taille et devient plus échogène. Ces modifications sont rarement observées avant 2 ans cependant. L'écho-Doppler couleur montre, habituellement 6 mois avant ces modifications de taille et de structure, une diminution de la vascularisation tumorale (du nombre et de la VSM des vaisseaux). Quand la tumeur est située près de la papille et/ou de la macula, l'écho-Doppler couleur peut montrer également des complications de la radiothérapie au niveau des vaisseaux centraux de la rétine et/ou de la macula (fig. 13-93).

■ AU NIVEAU DU SEGMENT ANTÉRIEUR

Un bombement localisé de l'iris est très souvent à rapporter, en particulier chez les personnes jeunes, à un kyste de l'épithélium postérieur de l'iris pouvant s'inscrire dans une véritable dysplasie polykystique iridociliaire, ce qui conduit à réaliser une échographie de très haute fréquence (ETHF) des deux yeux, car les autres kystes peuvent ne pas être symptomatiques.

De petite taille, les nævus de l'iris se traduisent par une hyperéchogénicité localisée sans déformation des contours. Plus volumineuse, et cependant toujours bénigne, on peut voir une plaque de surface hypo-échogène sous l'épithélium antérieur (fig. 13-94), mais celle-ci peut se voir également dans d'authentiques mélanomes. Les mélanomes sont volontiers volumineux, la surface antérieure pouvant venir au contact de l'endothélium cornéen, polylobulés ou prenant parfois une forme en bouton de col, hétérogènes et hypo-échogènes au centre, atténuant, déformant l'épithélium postérieur de l'iris (fig. 13-95). On voit fréquemment des zones kystiques au sein ou en périphérie de la masse, qui peuvent correspondre à des vaisseaux vus en coupe, des zones de nécrose, ou d'authentiques kystes. On ne retrouve des flux en écho-Doppler couleur que si l'épaisseur est conséquente (fig. 13-96).

Les mélanomes du corps ciliaire ont préférentiellement une forme en dôme, une échostructure hypo-échogène et hétérogène et, comme pour le segment postérieur, une atténuation importante, qui impose d'utiliser une sonde de fréquence plus basse, voisine de 20 MHz, pour pouvoir analyser en totalité, et mesurer, les masses mesurant plus de 4 à 5 mm d'épaisseur.

Et comme pour le segment postérieur, les mélanomes ciliaires présentent une vascularisation en Doppler (fig. 13-97), si bien qu'une masse du corps ciliaire sans flux en écho-Doppler couleur évoque soit un mélanome traité, soit une tumeur bénigne. Les mélanomes ciliaires refoulent le cristallin, mais ont tendance à entraîner une cataracte sectorielle. À l'opposé, les adénomes de l'épithélium ciliaire, pigmentés ou non, ont une forme plutôt sphérique ou ovale, sont assez échogènes, sans atténuation, et sans flux en écho-Doppler couleur (fig. 13-98), et entraînent un déplacement du cristallin sans la formation d'une cataracte, même sectorielle. Les médullo-épithéliomes ont les mêmes caractéristiques, mais sont fortement atténuants. La présence de kyste au sein d'une tumeur du corps ciliaire est fortement évocatrice d'un médullo-épithéliome, mais peut se voir également dans les mélanomes (fig. 13-99). Ces tumeurs refoulent également le cristallin, avec ou sans cataracte. Les métastases sont hétérogènes, tant quant à leur forme qu'à leur échostructure et leur vascularisation [91-94].

Imagerie photographique et angiographique des mélanomes de l'uvée

L. ZOGRAFOS

La documentation iconographique des mélanomes de l'uvée est réalisée avec des photographies en couleur, des angiographies à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (ICG-A), ainsi que des photographies en autofluorescence. Le choix entre prises de vue conventionnelles ou panoramiques dépend de la taille, de la forme et de la localisation de la tumeur. Pour les mélanomes situés dans l'uvée antérieure, il est également parfois nécessaire d'avoir recours à l'imagerie biomicroscopique et à des gonioscographies.

■ TECHNIQUES D'EXAMEN

La documentation photographique des tumeurs intraoculaires devrait, dans la mesure du possible, reproduire avec fidélité l'image ophtalmoscopique. Les limites, la forme et la coloration des tumeurs devraient être enregistrées avec précision et de façon reproductible.

Pour les tumeurs de petite taille, situées en arrière de l'équateur, l'utilisation de rétinographes conventionnels, avec un angle de prise de vue de 50-55° pour la photographie, l'angiographie à la fluorescéine et l'ICG-A procure généralement des résultats satisfaisants. Pour les tumeurs de grande taille, ainsi que pour les tumeurs situées en avant de l'équateur, en revanche, il est recommandé d'avoir recours à une imagerie panoramique afin de pouvoir inclure dans un seul cliché photographique la tumeur ainsi que les limites et la forme du décollement secondaire exsudatif de la rétine qui lui est souvent associé.

Les photographies panoramiques du fond d'œil sont réalisées soit par transillumination, soit par des techniques d'illumination par balayage.

Le premier rétinographe panoramique, la caméra Equateur plus, avait été créé par Pomerantzeff à Boston en 1975 [95]. Les images (diapositives argentiques) étaient réalisées au travers d'un verre de contact avec indice de réfraction élevé et la lumière transscélérale était conduite par une fibre optique. L'évolution de cette technique et l'introduction de l'imagerie numérique ont

conduit à la création de la caméra Panoret (fig. 13-100) qui a constitué, durant une certaine période, le *gold standard* de la photographie panoramique en oncologie oculaire. L'avantage de cette caméra est une excellente fidélité dans le rendu des couleurs, la possibilité de documenter les tumeurs situées en extrême périphérie et la possibilité de réaliser des prises de vue photographiques à travers des milieux relativement troubles et des pupilles dont le diamètre ne dépasse pas 2 mm. L'inconvénient est l'impossibilité de réaliser des angiographies, l'emploi d'un verre de contact pour la réalisation des images et la complexité de la technique des prises de vue.

L'imagerie photographique par balayage, popularisée par la caméra Optos, dont l'utilisation est extrêmement répandue, procure des images d'une netteté suffisante, avec une fidélité du rendu des couleurs suboptimale qui nécessite des corrections complémentaires. Un autre inconvénient est la surimpression des cils qui empêche parfois la visualisation de la périphérie inférieure et supérieure.

Le dernier-né de la technologie numérique à balayage, la caméra Glarus de la firme Zeiss, permet la réalisation d'une imagerie panoramique à haute fidélité. Avec cette caméra, il est possible de documenter la majorité des cas de mélanomes, à l'exception des tumeurs situées en extrême périphérie. Pour cette localisation tumorale, la qualité de la caméra Panoret n'est pas égale.

En pratique courante, les trois types de caméra, à condition d'être manipulés par des techniciens en photographie ophtalmologique expérimentés, procurent, dans la majorité des cas, des images dont la qualité est suffisante pour servir à la prise en charge thérapeutique des mélanomes de la choroïde (fig. 13-101).

L'angiographie fluorescéinique et l'ICG-A, pour les tumeurs de petite taille, sont réalisées soit par un rétinographe standard, soit par une caméra à balayage de 50°. L'examen, toutefois, est souvent complété par une imagerie panoramique pour définir les modifications hémodynamiques de la choroïde périphérique et l'état de la barrière hématorétinienne interne et externe.

L'évaluation angiographique des tumeurs de taille moyenne et des tumeurs de grande taille est réalisée exclusivement par des techniques d'angiographie panoramique (fig. 13-102), de préférence avec la lentille de Staurengi [96], ainsi que par la caméra Optos ou la caméra HRA et l'objectif de 100°.

L'OCT-A est un examen additionnel qui permet l'étude de la densité et de la micro-angio-architecture du réseau vasculaire de la rétine. Il est principalement utilisé pour l'évaluation des modifications induites par l'irradiation de la région maculaire et péripapillaire, après traitement conservateur des mélanomes de l'uvée.

■ UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE DE L'IMAGERIE DES MÉLANOMES DE LA CHOROÏDE

La documentation photographique et les examens angiographiques des mélanomes de la choroïde permettent :

- d'enregistrer avec précision les limites des mélanomes, quelle que soit leur taille, afin de mettre en évidence d'éventuelles modifications du contour et du volume tumoral, avant ou après traitement par irradiation ;
- de définir l'état métabolique des cellules de l'épithélium pigmentaire sur la surface de la tumeur et dans son voisinage (présence de *pin points*, de points de fuite du produit de contraste, de pigment orange, de secteurs hypo- ou

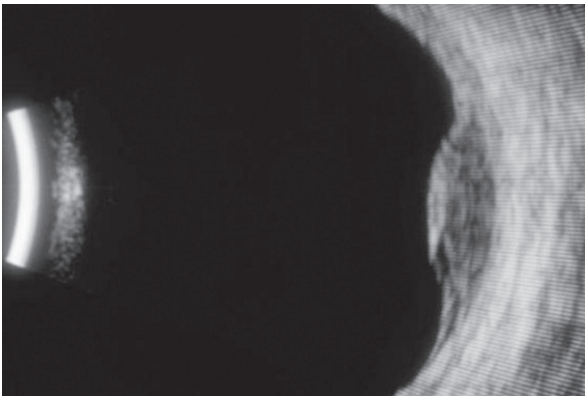


Fig. 13-76 *Mélanome choroïdien, forme en lentille biconvexe ou en dôme.*
Forme fréquente, surtout pour les petites tumeurs (diamètre de 5,4 mm, épaisseur de 2,6 mm), mais non spécifique. Noter le petit décollement de rétine associé.

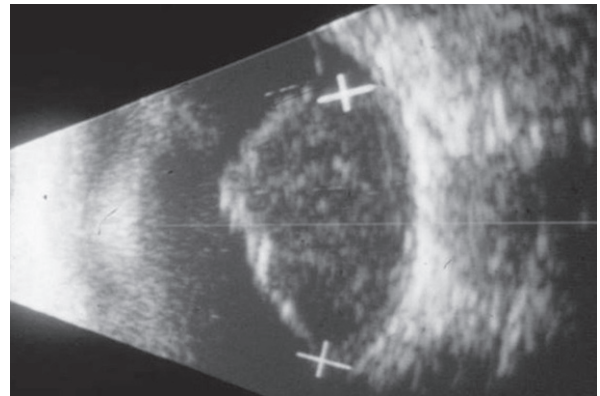


Fig. 13-77 *Mélanome choroïdien, forme en champignon.*
Forme plus caractéristique, surtout pour les tumeurs plus volumineuses; les contours ressemblent à ceux d'une morille.

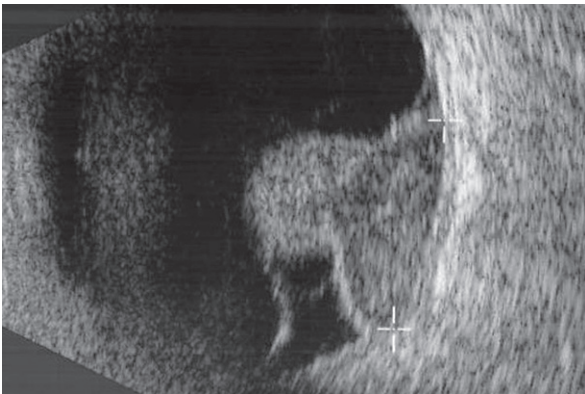


Fig. 13-78 *Mélanome en bouton de col.*
Forme presque spécifique. La base est hypoéchogène et vascularisée, et la tête hyperéchogène, car elle contient de très nombreux vaisseaux non circulants, «étranglés» au niveau du col (rupture de la lame de Bruch), réalisant de très nombreuses interfaces. Décollement de rétine satellite.

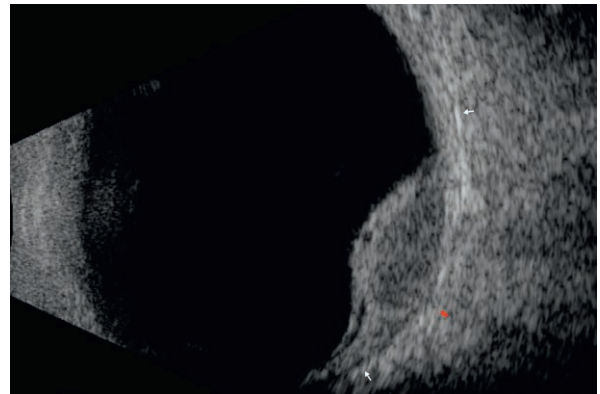


Fig. 13-79 *Excavation choroïdienne évidente.*
La tumeur, moins échogène que la choroïde normale (flèches blanches), l'amincit progressivement jusqu'à la faire disparaître complètement (flèche rouge).

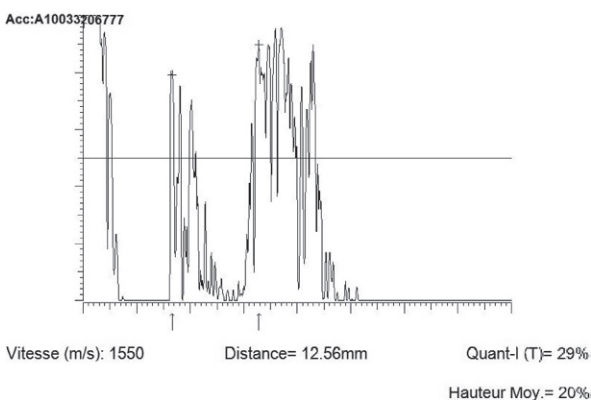


Fig. 13-80 *Hyporéflexivité en mode A standardisé, mesurée à 29 % du pic scléral.*

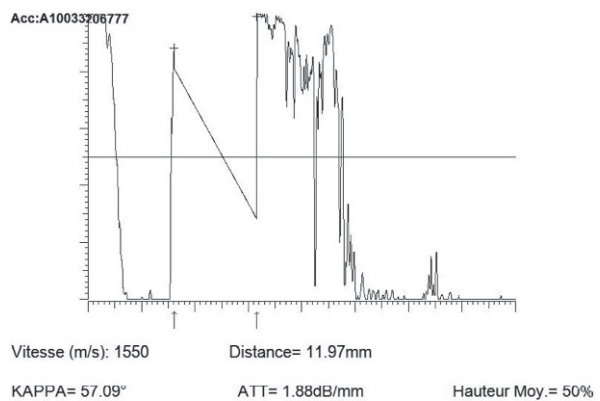


Fig. 13-81 *Atténuation en mode A standardisé, mesurée à 1,88 dB/mm, ce que traduit mieux l'angle kappa à 57°.*

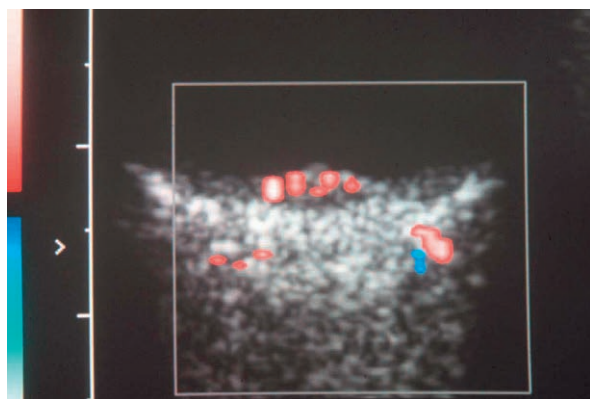


Fig. 13-82 Mélanome de petite taille – écho-Doppler couleur, vascularisation de type I, sans correction d'angle : VSM = 8,5 cm/s et IR = 0,62.

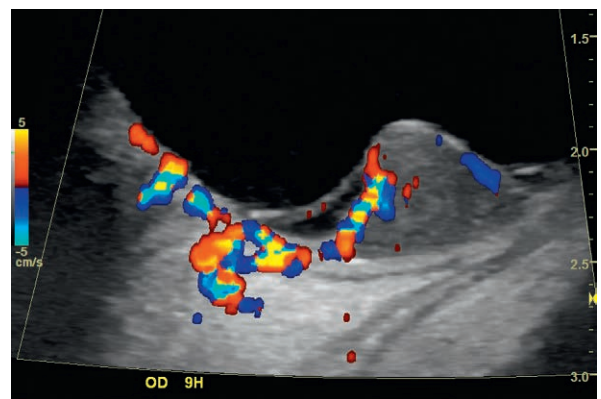


Fig. 13-83 Mélanome de taille moyenne – écho-Doppler couleur, vascularisation de type II. Une artère avec de l'aliasing est visible (VSM = 15,8 cm/s et IR = 0,58) au pôle de la tumeur situé non loin du nerf optique et une veine (V moyenne = 3,2 cm/s) à l'opposé.

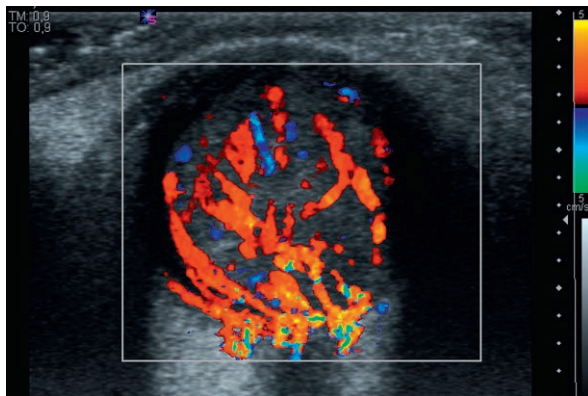


Fig. 13-84 Volumineux mélanome sans hypertension oculaire – écho-Doppler couleur, vascularisation de type III (VSM = 39,5 cm/s et un IR = 0,65).

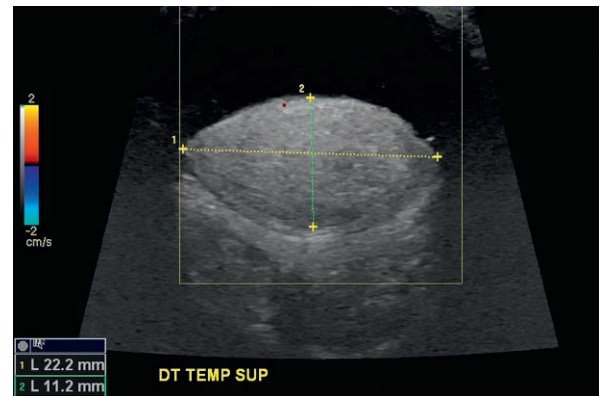


Fig. 13-85 Volumineux mélanome (22 mm et épaisseur = 11,2 mm) sans flux individualisable en rapport avec une hypertension oculaire mesurée à 48 mmHg.

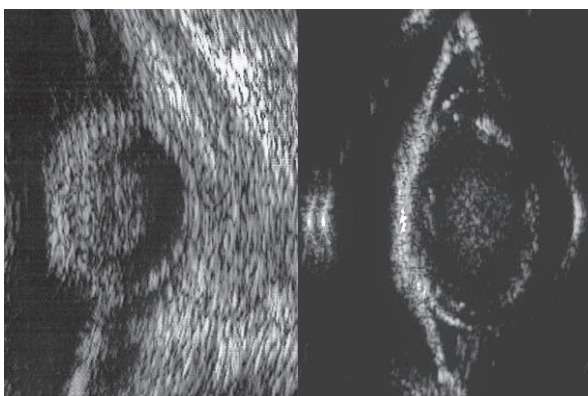


Fig. 13-86 Volumineux cristallin intumescent échogène cataracté.
a. Une coupe verticale très oblique antérieure pourrait faire croire à une masse pariétale, mais les angles de raccordement ne sont pas évocateurs. b. Une coupe axiale lève le doute et redresse le diagnostic.

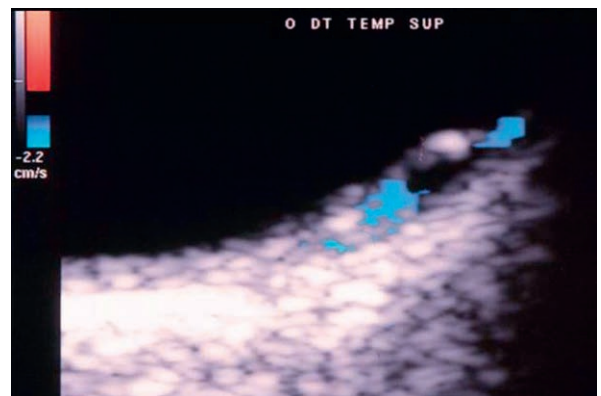


Fig. 13-87 Dilatation variqueuse d'une ampoule vorticeuse – écho-Doppler couleur. L'image montre bien les flux veineux, codés en bleu, de part et d'autre de la petite lésion, qui avait des dimensions variables en mode B, sans excavation choroïdienne.

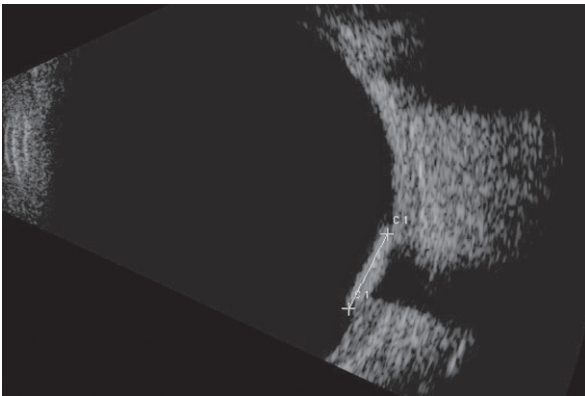


Fig. 13-88 *Ostéome choroïdien.*
La lésion, calcifiée avec cône d'ombre postérieur, est assez étendue, plutôt saillante et située non loin du nerf optique.

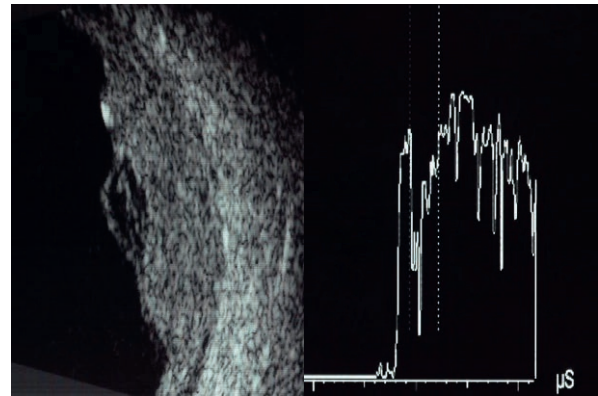


Fig. 13-89 *Métastase révélatrice d'un cancer du poumon.*
a. Mode B. b. Mode A standardisé : très échogène, plus large que haute, au pôle postérieur, en forme de pile d'assiette avec un petit décollement de rétine au centre.

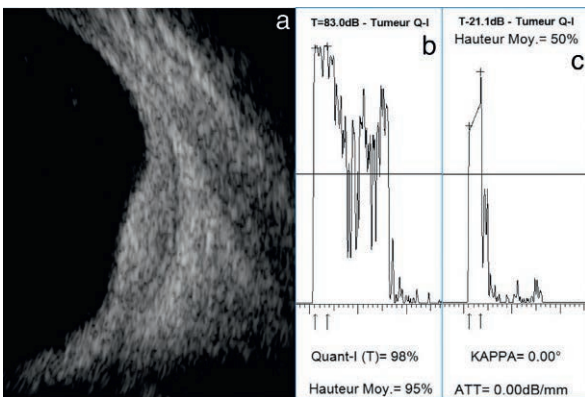


Fig. 13-90 *Angiome choroïdien circonscrit.*
En mode B (a), lésion très échogène au pôle postérieur; en mode A standardisé, la lésion est hyperéchogène à 98 % du pic scléral (b) et non atténuante, avec un angle kappa représenté inversé (c).

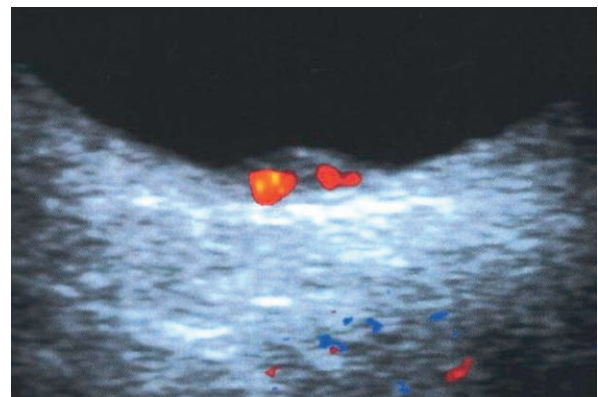


Fig. 13-91 *Nævus suspect.*
Présence d'une excavation choroïdienne au sein de cette petite lésion avec un petit flux décelé en écho-Doppler couleur.

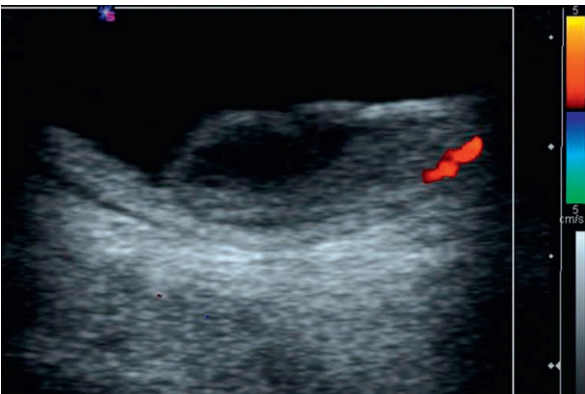


Fig. 13-92 *Hématome sous-rétinien – écho-Doppler couleur.*
La lésion est hétérogène avec une partie peu échogène et une zone liquidienne pseudokystique. Absence de vascularisation intrinsèque, mais bonne visibilité du petit néovaisseau à l'origine de l'hématome.

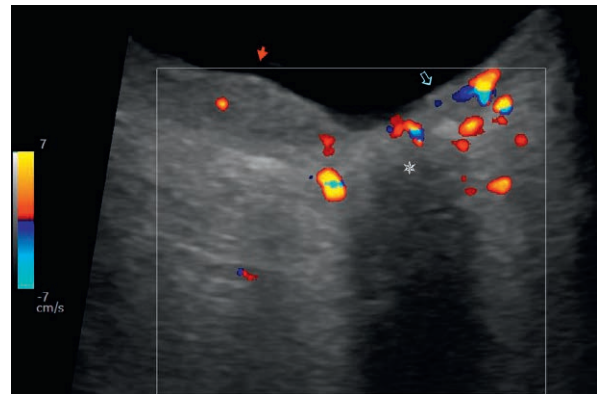


Fig. 13-93 *Complications post-radiques au pôle postérieur – écho-Doppler couleur.*
Quasi-disparition de la vascularisation de la tumeur située en nasale de la papille (flèche rouge). Absence de flux au sein des vaisseaux centraux de la rétine en rapport avec une neuropathie optique (astérisque). Aspect raide de la macula et petit néovaisseau en rapport avec une maculopathie (flèche blanche).

hyper-autofluorescents et d'épithéliopathies gravitationnelles en traces) qui fournit des éléments pris en compte dans le diagnostic différentiel des tumeurs mélanocytaires de petite taille ;

- de mettre en évidence une éventuelle rupture de la barrière hématorétinienne interne ou externe, susceptible de générer des complications inflammatoires (*toxic tumor syndrome*) ou vasoprolifératives suite au traitement par irradiation des mélanomes de la choroïde ;
- d'investiguer la structure vasculaire de la tumeur et de mettre en évidence d'éventuelles modifications hémodynamiques autour de la masse tumorale ;
- de documenter les modifications vasculaires de la périphérie rétinienne et de la région maculaire et péripapillaire, consécutives au traitement par irradiation des mélanomes de l'uvéa, par angiographie fluorescéinique ainsi que par la technologie de l'OCT-angiographie.

DOCUMENTATION ICONOGRAPHIQUE DES MARGES TUMORALES

Contrairement aux hémangiomes de la choroïde qui sont des tumeurs constituées d'espaces vasculaires qui se remplissent avec le produit de contraste et deviennent hyperfluorescentes dans les séquences veineuses de l'angiographie, ce qui permet de définir avec précision les limites de la tumeur, les mélanomes sont des tumeurs compactes avec une vascularisation intratumorale discrète. Les mélanomes sont hypofluorescents dans les séquences veineuses et tardives des examens angiographiques. On devine la forme et les limites des mélanomes de la choroïde, à l'angiographie fluorescéinique et à l'ICG-A, uniquement par un effet de masque produit sur la vascularisation de la choroïde sous-jacente.

Pour les tumeurs mélanocytaires de petite taille, sur un échantillon de 100 cas (données non publiées), nous avons défini que les limites tumorales étaient identiques entre les photographies en couleur et l'angiographie fluorescéinique seulement dans 15 % des cas et, entre les photographies couleurs et l'ICG-A, dans 41 % des cas (fig. 13-103).

Pour les tumeurs de plus grande taille, nous avons recherché la correspondance des limites tumorales entre l'ICG-A panoramique et les photographies couleurs sur un échantillon de 881 cas (données non publiées). Les limites de la tumeur étaient identiques entre les photographies couleurs et l'ICG-A panoramique dans :

- 67 % des cas de mélanomes en forme de dôme (fig. 13-104) ;
- 64 % des cas de mélanomes en forme de champignon ;
- 51 % des cas de mélanomes multinodulaires ;
- 9 % des cas de mélanomes plats ;
- 11 % des cas de mélanomes plats avec secteur nodulaire.

En considérant l'efficacité limitée de la documentation précise des marges tumorales par des techniques angiographiques, il est recommandé d'utiliser exclusivement des rétinographies en couleurs pour enregistrer les éventuelles modifications des limites des tumeurs mélanocytaires avant et après traitement par irradiation.

DÉFINITION DE L'ÉTAT MÉTABOLIQUE DES CELLULES DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

L'étude photographique et angiographique des modifications métaboliques de l'épithélium pigmentaire sur la surface des petites tumeurs mélanocytaires de la choroïde contribue au diagnostic différentiel de ces tumeurs. Pour l'enregistrement de

chaque type d'altération, un ou plusieurs examens spécifiques sont recommandés.

Les drusen, qui sont généralement liés à une nature bénigne des tumeurs de petite taille, sont identifiés par ophtalmoscopie, documentés par rétinographie en couleurs, et leur nature est confirmée par angiographie fluorescéinique et OCT.

Les *pin points*, qui sont le plus souvent liés à une nature évolutive, sont mis en évidence exclusivement par angiographie fluorescéinique et se présentent sous forme de petits points hyperfluorescents dont la brillance augmente entre les séquences veineuses et tardives de l'examen (fig. 13-105). L'angiographie fluorescéinique permet également de mettre en évidence des points de diffusion du produit de contraste, souvent associés à de petits mélanomes (fig. 13-106).

La présence de pigment orange est un élément souvent en faveur du diagnostic d'un petit mélanome. Ce pigment a une coloration orangée sur la surface des tumeurs pigmentées et une coloration brunâtre sur la surface des tumeurs achromes. À l'examen par autofluorescence, le pigment orange est hyperautofluorescent et cet examen permet de confirmer de façon pathognomonique sa présence (voir fig. 13-106).

La présence d'un soulèvement séreux de la rétine sur la surface d'une tumeur mélanocytaire de la choroïde postérieure, ainsi que dans son voisinage, est détectée et quantifiée de préférence par OCT en mode B. Cet examen permet également l'étude des caractéristiques du liquide sous-rétinien et notamment l'éventuelle présence de matières denses et brillantes, plus souvent liées à une nature évolutive de la tumeur (fig. 13-107).

Les modifications cicatricielles de l'épithélium pigmentaire sont mises en évidence et documentées de préférence par autofluorescence. Elles apparaissent hypo-autofluorescentes quand le métabolisme des cellules de l'épithélium pigmentaire est éteint, et hyper-autofluorescentes, avec des limites nettes, quand le métabolisme des cellules de l'épithélium pigmentaire est fortement altéré. Elles peuvent être localisées sur la surface de la tumeur, dans son pourtour immédiat ou bien former des cicatrices gravitationnelles en traces (fig. 13-108). L'existence de modifications cicatricielles de l'épithélium pigmentaire suggère une évolution lente et chronique des tumeurs mélanocytaires.

ÉVALUATION DE L'INTÉGRITÉ DE LA BARRIÈRE HÉMATORÉTINIENNE INTERNE ET EXTERNE

Le décollement séreux exsudatif de la rétine produit, à moyen et long terme, des modifications de la barrière hématorétinienne interne. Cette rupture se manifeste par une augmentation de la perméabilité et une diffusion du produit de contraste des parois vasculaires de la rétine à l'angiographie fluorescéinique. Les phénomènes exsudatifs sont localisés presque toujours dans la rétine inférieure et sont mis en évidence par angiographie fluorescéinique panoramique. La rupture de la barrière hématorétinienne interne, dans un stade plus avancé, donne lieu à une ischémie de la rétine inférieure (fig. 13-109) qui, non traitée par des agents antivasoprolifératifs, est susceptible de produire un glaucome néovasculaire après traitement conservateur des mélanomes de la choroïde [97].

Les modifications vaso-occlusives de la rétine inférieure, consécutives à la rupture de la barrière hématorétinienne interne, sont le plus souvent associées à des tumeurs volumineuses, accompagnées d'un décollement bulleux de la rétine. Dans une étude réalisée sur un échantillon de 880 cas de mélanomes examinés par angiographie fluorescéinique panoramique (données non publiées), nous avons observé la présence de zones ischémiques de la rétine inférieure dans :

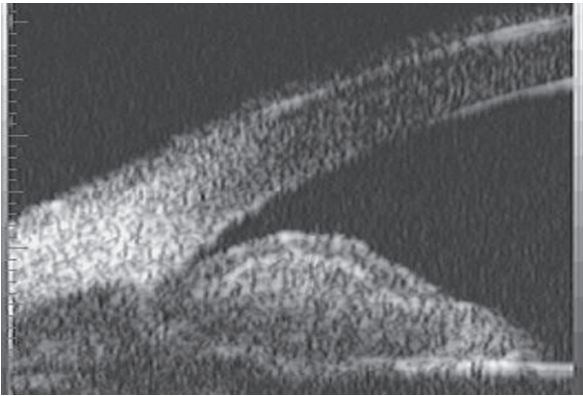


Fig. 13-94 Nævus de l'iris bénin avec plaque de surface.

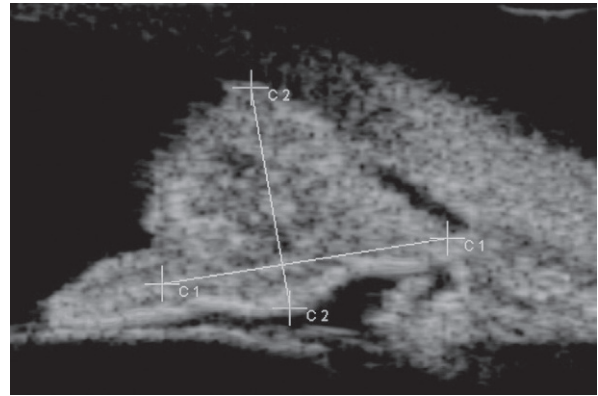


Fig. 13-95 Mélanome de l'iris, avec une forme en bouton de col, un centre hypoéchogène hétérogène, déformation de l'épithélium postérieur de l'iris et contact entre la masse et l'endothélium cornéen.

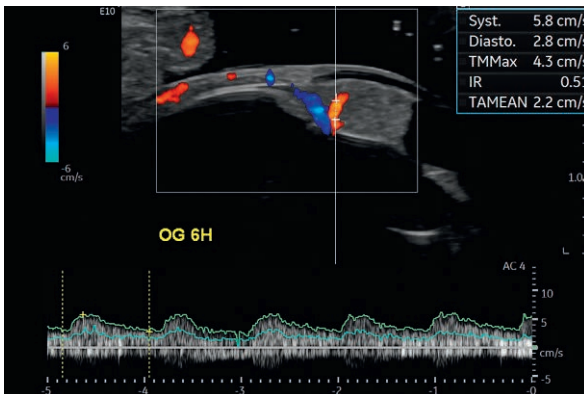


Fig. 13-96 Volumineux mélanome de l'iris vascularisé – écho-Doppler couleur.

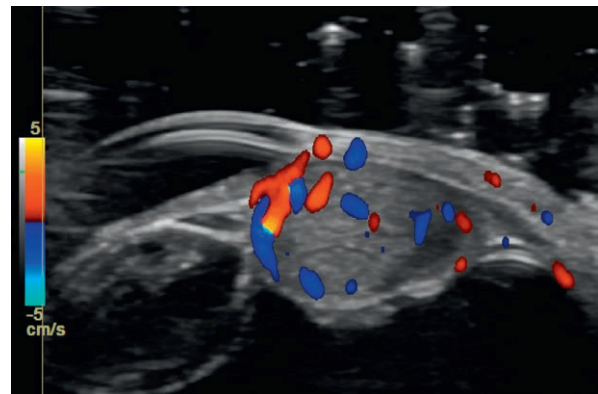


Fig. 13-97 Mélanome du corps ciliaire vascularisé – écho-Doppler couleur. Forme en dôme refoulant le cristallin et entraînant une cataracte.

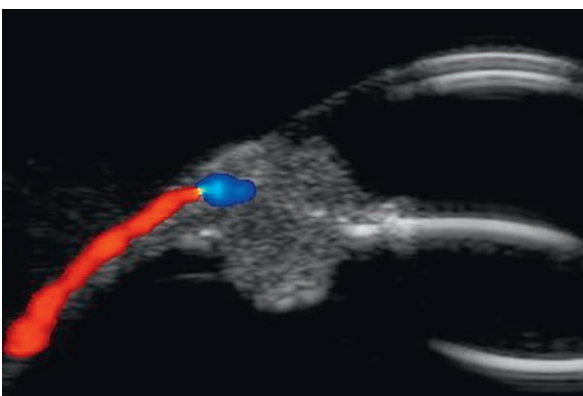


Fig. 13-98 Adénome de l'épithélium ciliaire pigmenté – écho-Doppler couleur. Forme sphérique, peu ou pas d'atténuation, refoulement du cristallin sans cataracte. Absence de flux intrinsèque, le flux du cercle artériel de l'iris butant sur la masse.

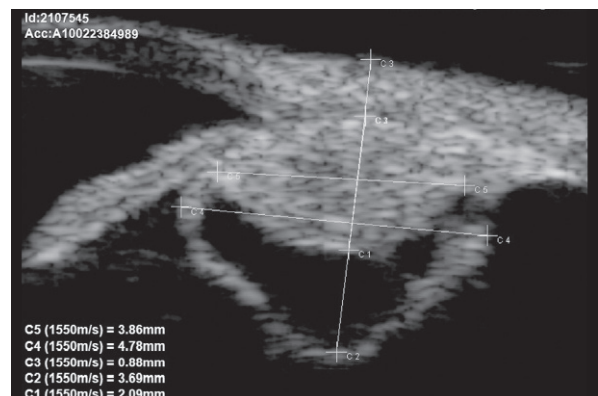


Fig. 13-99 Mélanome du corps ciliaire polykystique.

- 8 % des cas avec décollement inférieur à 1 quadrant ;
- 25 % des cas avec décollement de 1 quadrant ;
- 51 % des cas avec décollement de 2 quadrants ;
- 87 % des cas avec décollement de 3 quadrants ou plus.

La rupture de la barrière hématorétinienne externe est la conséquence d'une invasion tumorale, de la rupture ou de la désinsertion (fig. 13-110) de l'épithélium pigmentaire sous une rétine décollée. Le passage abondant de métabolites (protéines, lipoprotéines, hématies et autres) dans le liquide sous-rétinien, qui est mis en communication directe avec la masse tumorale au travers des déhiscences de l'épithélium pigmentaire, produit une perte de la transparence du liquide sous-rétinien, objectivée et quantifiée par ICG-A panoramique. Le liquide sous-rétinien, qui est semi-transparent, donne lieu à un effet de masque sur la fluorescence choroïdienne, particulièrement bien visible en séquence veineuse et tardive de l'ICG-A (fig. 13-111). Après traitement conservateur par irradiation des mélanomes associés à une rupture de la barrière hématorétinienne externe, la réaction inflammatoire et les modifications des parois vasculaires intratumorales augmentent et, en l'absence de mesures thérapeutiques adéquates, peuvent donner lieu à un *toxic tumor syndrome* avec décollement total de la rétine.

ÉVALUATION DES MODIFICATIONS HÉMODYNAMIQUES DE LA CHOROÏDE PÉRITUMORALE ET ENREGISTREMENT DE LA DENSITÉ AINSI QUE DE LA STRUCTURE VASCULAIRE INTRATUMORALE

L'obstacle principal pour l'évaluation des modifications hémodynamiques de la choroïde autour des mélanomes est la grande variété anatomique de la disposition du réseau vasculaire de la choroïde avec un degré de perméabilité inégal des veines vortiqueuses principales (fig. 13-112) qui est mis en évidence par ICG-A panoramique.

Les mélanomes, situés au contact de la papille et qui recouvrent l'émergence d'une ou de plusieurs artères ciliaires postérieures, produisent un vol de circulation sanguine et une ischémie sectorielle de la choroïde périphérique dans 32 % des cas (fig. 13-113). Cette observation n'a pas de conséquences cliniques, ni de répercussions pronostiques après traitement par irradiation.

La dilatation vasculaire des artères ciliaires postérieures qui se dirigent vers un mélanome situé près de l'équateur comporte, en revanche, une valeur pronostique importante. Les tumeurs qui suscitent ce type de modifications hémodynamiques sont particulièrement radiosensibles et régressent généralement de façon complète dans les mois qui suivent la radiothérapie (fig. 13-114).

La vascularisation intratumorale, à l'ICG-A, des mélanomes en dôme, des mélanomes plats et des mélanomes multinodulaires est généralement discrète (voir fig. 13-104b et 13-112b). Le réseau vasculaire des mélanomes en champignon peut, en revanche, être particulièrement développé au sommet de la tumeur et produire une image de congestion (fig. 13-115).

La présence d'une congestion vasculaire au sommet des mélanomes en champignon, en l'absence de traitement complémentaire spécifique, favorise l'apparition d'hémorragies vitréennes massives après radiothérapie.

DOCUMENTATION DES MODIFICATIONS VASCULAIRES INDUITES PAR L'IRRADIATION EN RÉGION MACULAIRE ET EN PÉRIPHÉRIE RÉTINIENNE

L'angiographie fluorescéinique panoramique est l'examen de choix pour mettre en évidence des occlusions vasculaires rétinienne après traitement par irradiation des mélanomes de la choroïde.

En considérant que les troubles vaso-occlusifs apparaissent généralement 18 mois ou plus après le traitement par irradiation, il est recommandé de réaliser de façon régulière des examens angiographiques panoramiques, principalement des tumeurs situées à proximité de la papille (fig. 13-116).

Le traitement par irradiation des mélanomes du pôle postérieur est susceptible de donner lieu à une maculopathie radio-induite si la région fovéolaire reçoit une dose d'irradiation supérieure à 20 Gy.

La maculopathie radique est une pathologie complexe, avec rupture de la barrière hématorétinienne interne qui donne lieu à un œdème maculaire cystoïde et des modifications vaso-occlusives de la microcirculation périfovéolaire. L'œdème maculaire est monitoré par OCT en mode B et OCT en face, et les modifications vaso-occlusives par OCT-A [98] (fig. 13-117). L'évaluation par OCTA du réseau capillaire profond permet d'établir les indications thérapeutiques par des produits antivasoprolifératifs, et l'observation du réseau capillaire superficiel ainsi que la quantification de l'œdème maculaire cystoïde permettent de régler la conduite thérapeutique [99].

Les progrès de la technologie et le développement de certains appareils d'OCT-A à grand angle sont susceptibles de permettre, dans un avenir proche, le monitoring, avec un seul cliché, de l'ensemble des modifications vaso-occlusives de la périphérie ainsi que du pôle postérieur.

■ CONCLUSION

L'imagerie photographique et angiographique des mélanomes de la choroïde est une étape incontournable du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs.

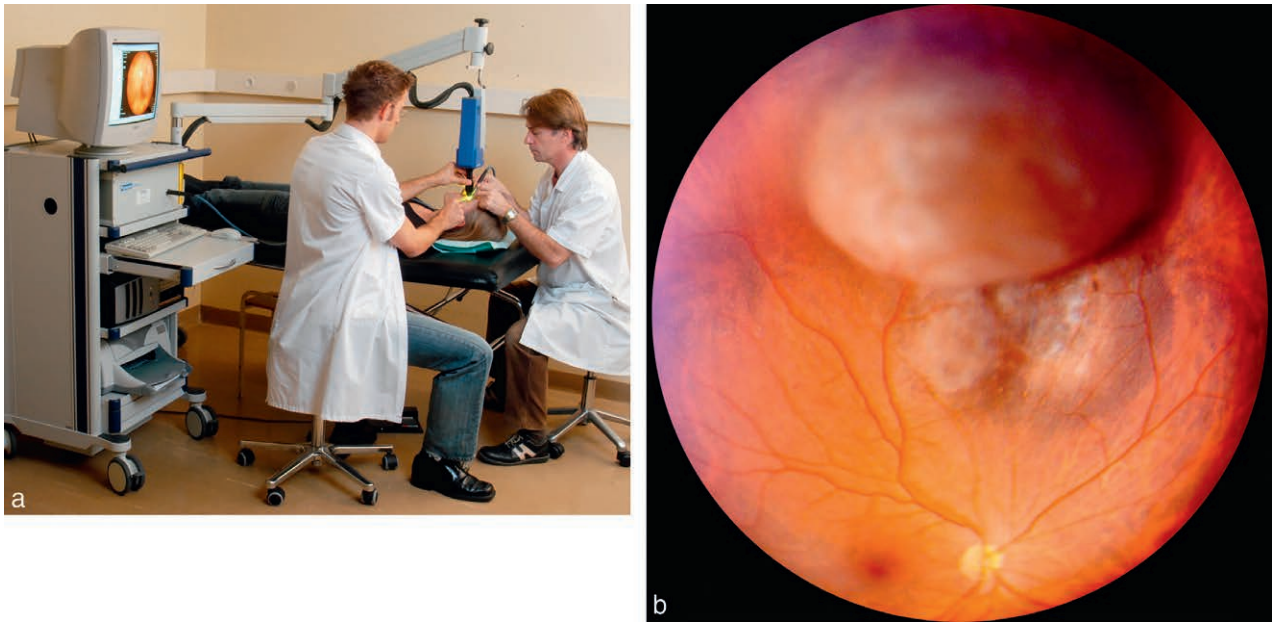


Fig. 13-100 Photographie panoramique avec la caméra Panoret.

a. Dispositif pour les prises de vue. Le patient est en position couchée; un technicien photographie dirige la vidéocaméra et un autre oriente la fibre optique de transillumination. b. Exemple de rétino-graphie réalisée avec la caméra Panoret. Mélanome de la choroïde multinodulaire. Représentation fidèle de la coloration, définition optimale des limites tumorales et impression de relief grâce au pseudo-stéréopsis produit par la lumière latérale de transillumination.

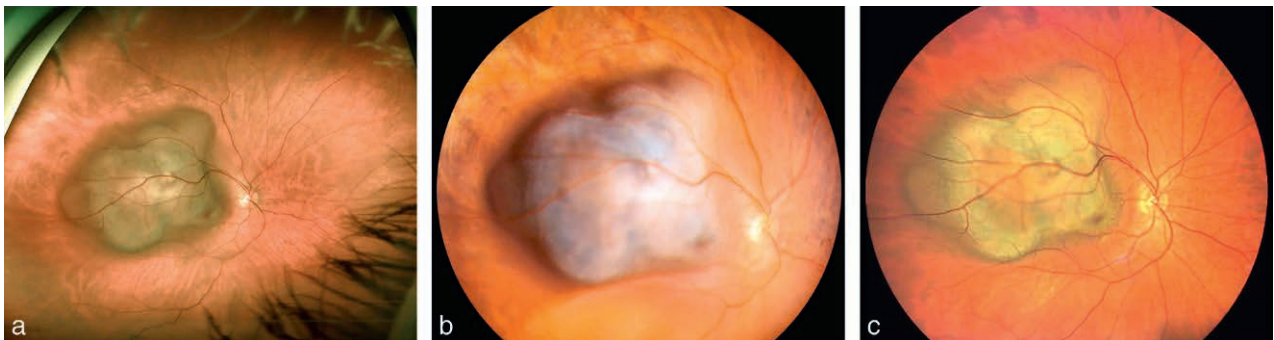


Fig. 13-101 Photographies panoramiques d'un mélanome de la choroïde.

Images comparatives réalisées avec : la caméra Optos (a), la caméra Panoret (b) et la caméra Glarus (c).

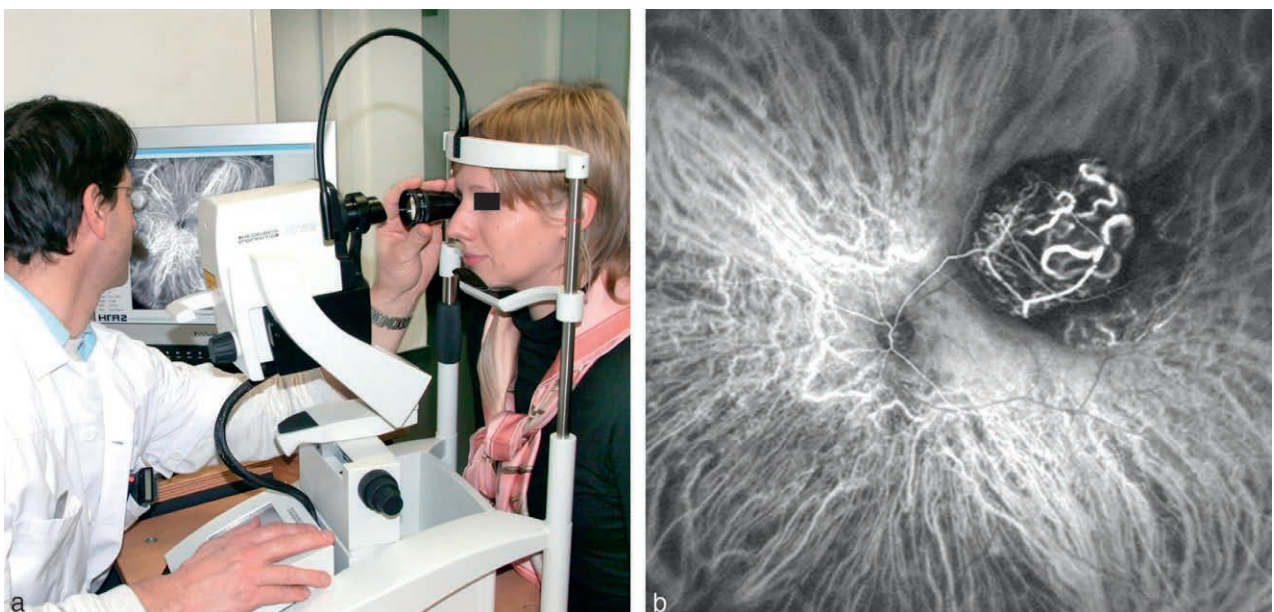


Fig. 13-102 ICG-A panoramique d'un mélanome de la choroïde réalisée avec la lentille de Staurenghi et la caméra HRA-2.

a. Dispositif pour les prises de vue. b. Exemple clinique. ICG-A panoramique d'un mélanome de la choroïde. En phase intermédiaire, visualisation de la circulation veineuse de la choroïde et mise en évidence d'une congestion vasculaire au sommet de la tumeur.

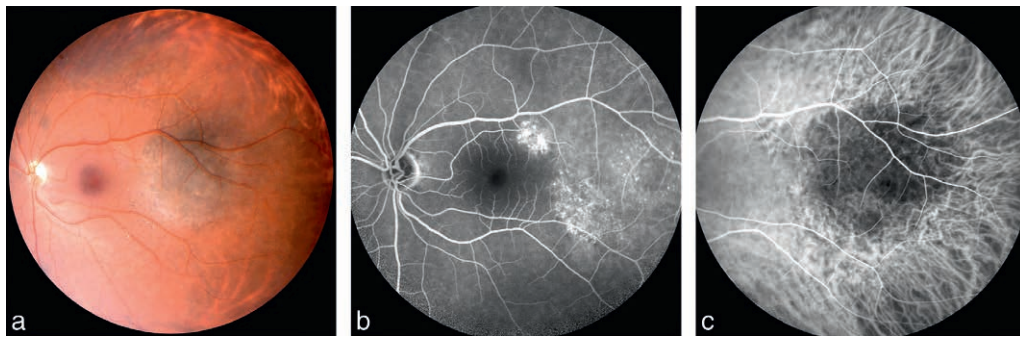


Fig. 13-103 Documentation des marges tumorales d'un mélanome de la choroïde de petite taille. Comparaison des marges tumorales observées avec la photographie en couleur, l'angiographie fluorescéinique et l'ICG-A.
 a. Photographie en couleur de la tumeur. b. Angiographie fluorescéinique. Mise en évidence des modifications de l'épithélium pigmentaire de la rétine en surface tumorale. Les limites de la tumeur ne sont pas reconnaissables. c. ICG-A en phase veineuse. La tumeur est hypofluorescente et produit un effet de masque à la fluorescence de la choroïde. Les limites tumorales sont superposables à l'image ophtalmoscopique.

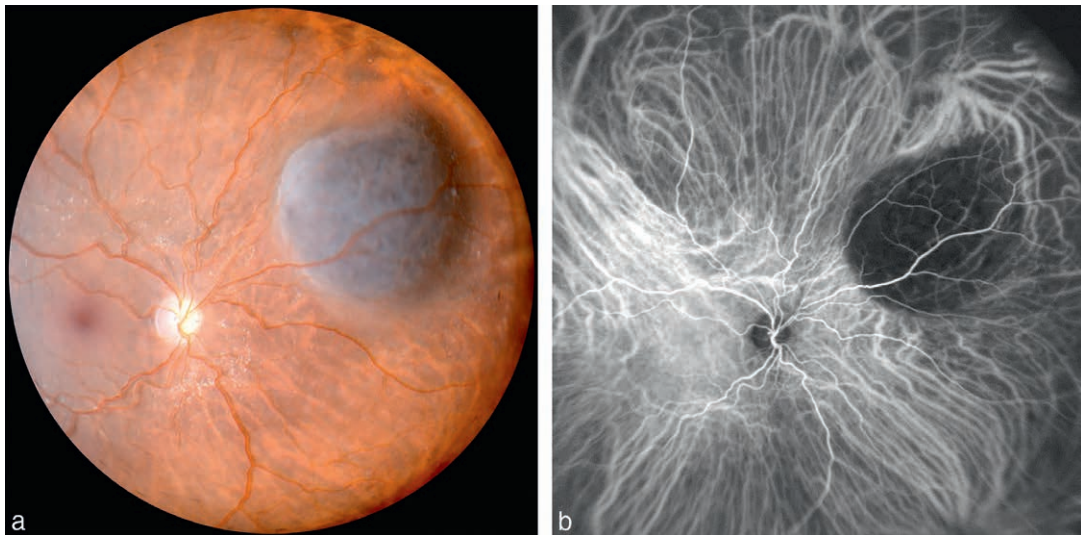


Fig. 13-104 Documentation des marges d'un mélanome de la choroïde nodulaire de taille moyenne. Comparaison de l'image photographique et de l'ICG-A panoramique.
 a. Photographie en couleur. b. ICG-A panoramique. Phase veineuse. La tumeur est hypofluorescente, dépourvue de vascularisation apparente. Les marges tumorales sont superposables entre la photographie en couleur et l'image angiographique.

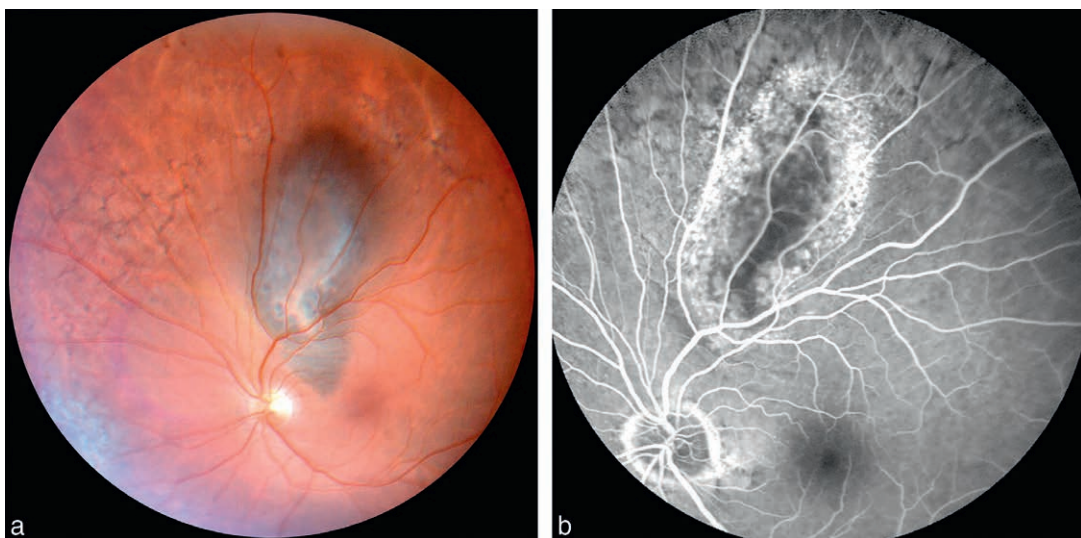


Fig. 13-105 Pin-points sur la surface d'un mélanome de la choroïde de petite taille.
 a. Mélanome de la choroïde situé en secteur supérieur. Tumeur allongée avec dépôts de pigment orange en surface. b. Angiographie fluorescéinique, phase veineuse. Hypofluorescence du sommet de la tumeur. Présence d'une couronne de *pin points* et de points de fuite près de la marge tumorale.

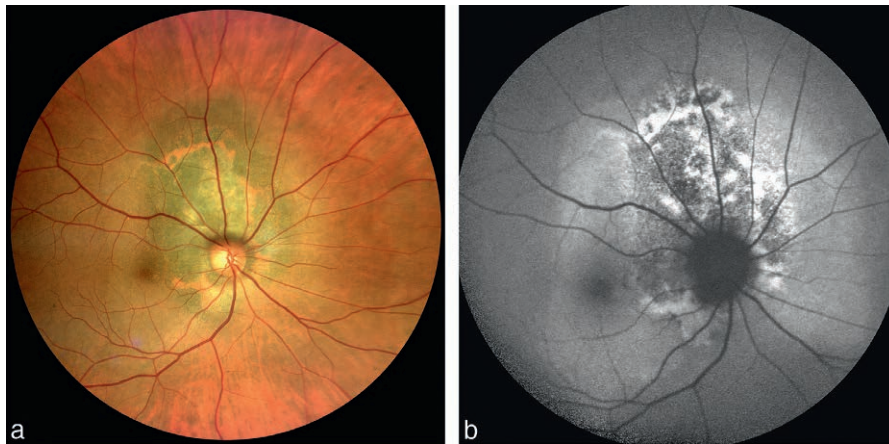


Fig. 13-106 *Pigment orange sur la surface d'un mélanome de la choroïde.*
 a. Mélanome péripapillaire de la choroïde avec dépôts de pigment orange. b. Photographie en autofluorescence. Hyperautofluorescence des dépôts de pigment orange.

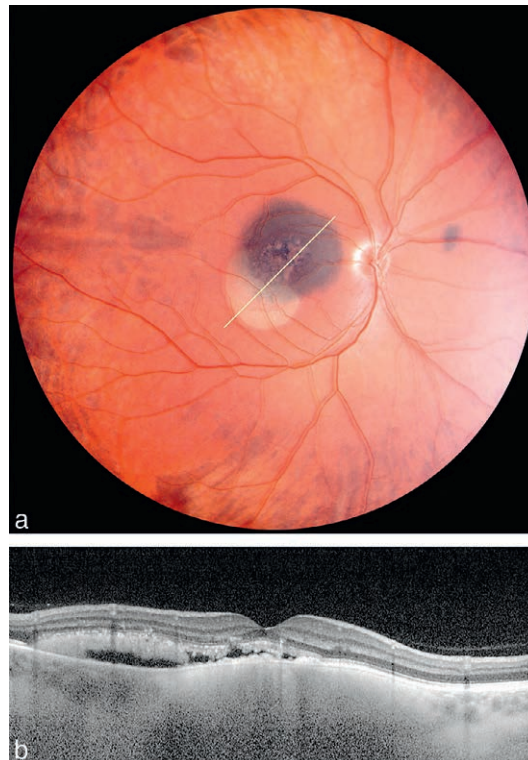


Fig. 13-107 *Petit mélanome de la choroïde avec soulèvement séreux limité de la rétine.*
 a. Mélanome de la choroïde de petite taille avec croissance documentée. Dépôts de pigment orange au sommet de la tumeur et cicatrice de l'épithélium pigmentaire, consécutive à un soulèvement séreux de la rétine en bordure tumorale. b. OCT en mode B. Soulèvement séreux de la rétine comportant des dépôts sous-rétiniens blanchâtres et brillants.

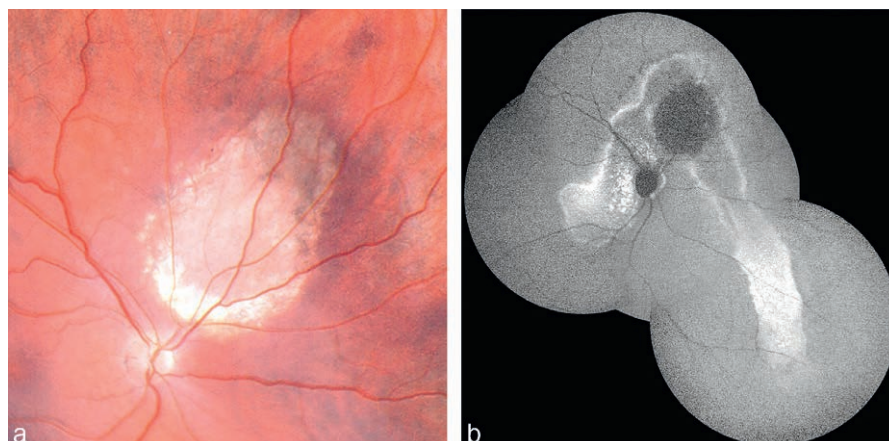


Fig. 13-108 *Épithéliopathie gravitationnelle en traces.*
 a. Tumeur mélanocytaire lentement évolutive de la choroïde, localisée en secteur nasal supérieur. b. Image composée en autofluorescence d'une double épithéliopathie en traces, en partie hyper- et en partie hypo-autofluorescente.

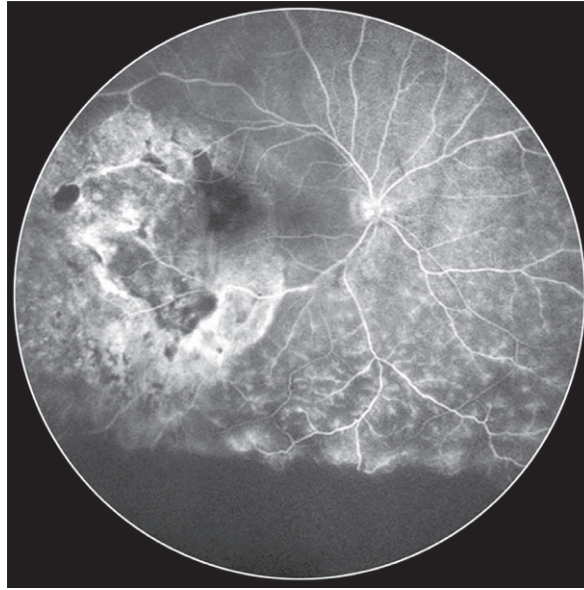


Fig. 13-109 Rupture de la barrière hématorétinienne interne et ischémie de la rétine inférieure en relation avec un volumineux mélanome de la choroïde localisé en secteur temporal. Angiographie fluorescéinique panoramique. Diffusion du produit de contraste des parois vasculaires et ischémie de la zone rétinienne inférieure décollée.

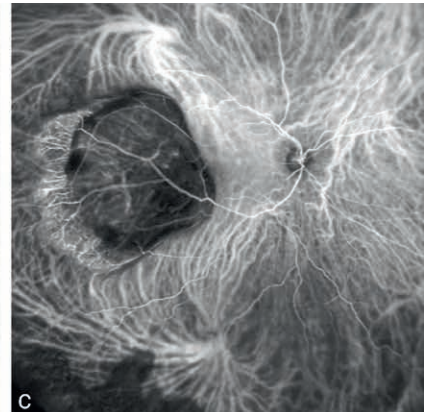
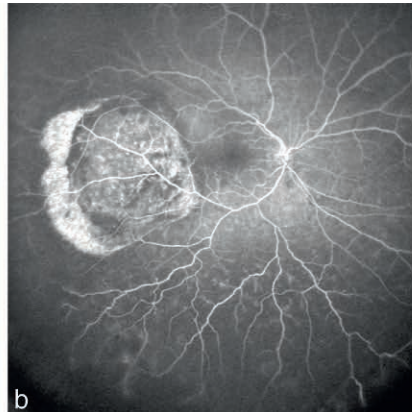
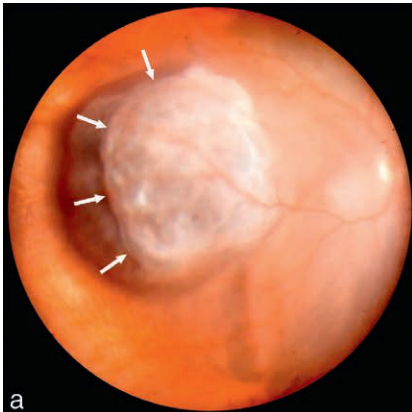


Fig. 13-110 Désinsertion de l'épithélium pigmentaire en bordure d'un mélanome nodulaire de la choroïde. Image photographique et angiographique.
a. Image photographique. Désinsertion de l'épithélium pigmentaire en marge temporale (flèches). b. Angiographie fluorescéinique panoramique. Le secteur de la tumeur mis à nu est diffusément hyperfluorescent. c. ICG-A panoramique. La structure vasculaire de la tumeur est clairement visible dans le secteur temporal de la tumeur mis à nu après la désinsertion de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

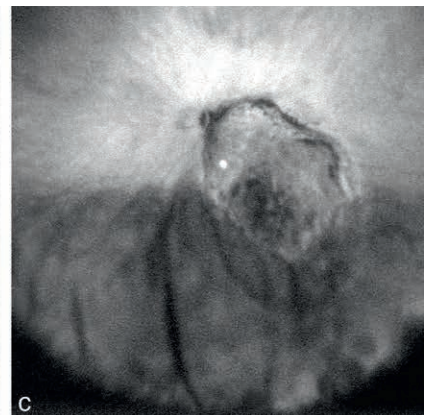
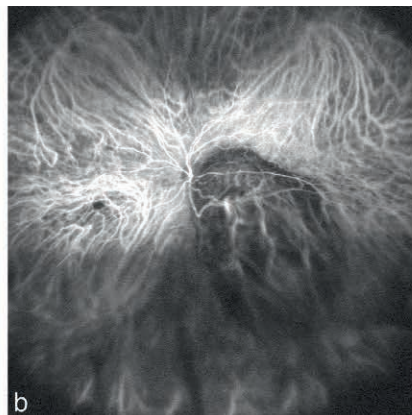
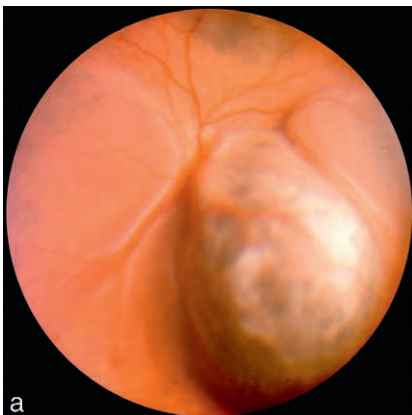


Fig. 13-111 Rupture de la barrière hématorétinienne externe et perte de la transparence du liquide sous-rétinien
a. Volumineux mélanome de la choroïde, localisé en secteur temporal inférieur, associé à un décollement bulbeux de la rétine. b. ICG-A panoramique, séquence veineuse. Hypofluorescence relative du liquide sous-rétinien qui fait écran à la fluorescence des vaisseaux de la choroïde. c. ICG-A panoramique, séquence tardive. Hypofluorescence prononcée du liquide sous-rétinien dans l'ensemble du secteur inférieur.

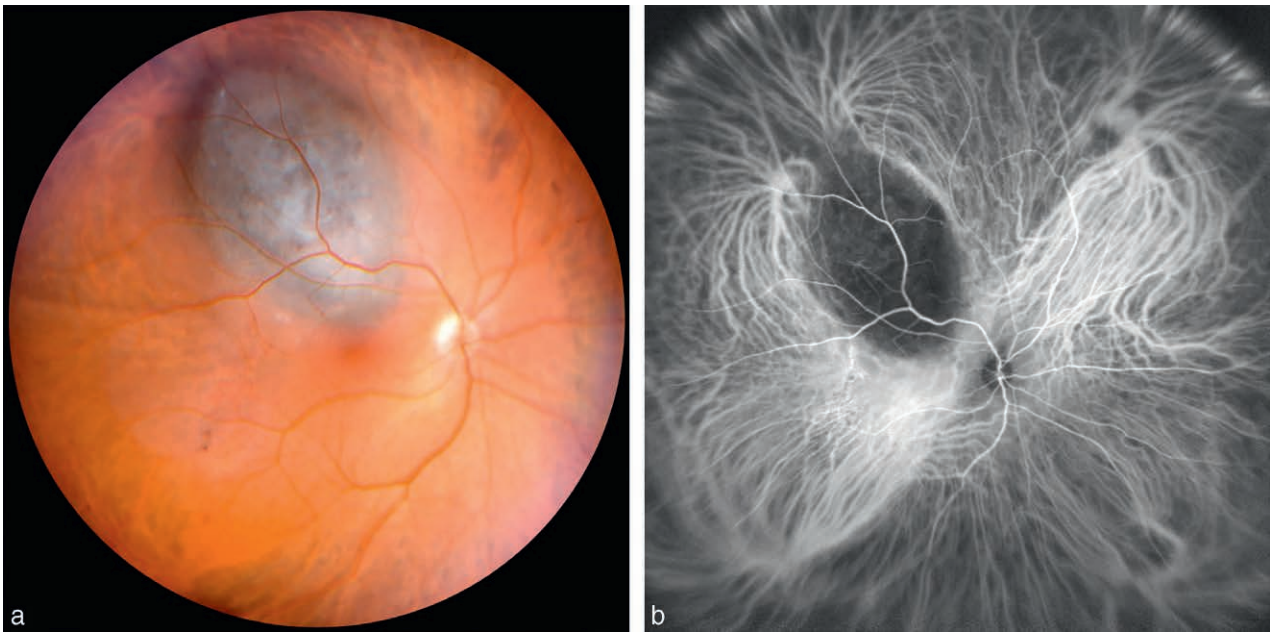


Fig. 13-112 Variations anatomiques de la circulation veineuse de la choroïde et modifications hémodynamiques choroïdiennes péritumorales.

a. Mélanome de la choroïde, localisé en secteur temporal supérieur. La coloration de la choroïde est homogène dans les quatre quadrants. b. ICG-A panoramique, en phase veineuse. La veine vortiqueuse nasale inférieure est absente (variation anatomique); il existe une légère vasodilatation veineuse péritumorale et un léger élargissement d'origine indéfinie de la veine vortiqueuse nasale supérieure.

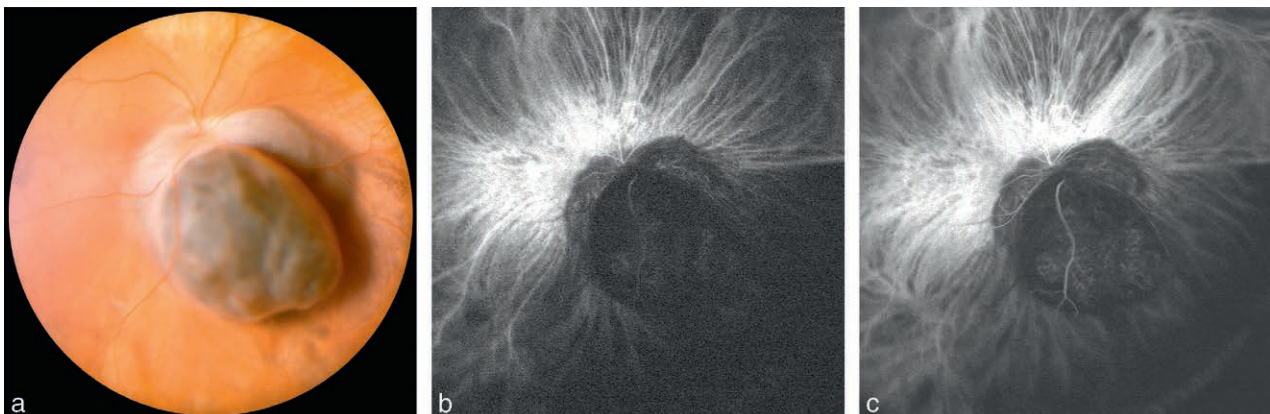


Fig. 13-113 Ischémie sectorielle de la choroïde, liée à un mélanome de la choroïde situé au contact de la papille.

a. Mélanome de la choroïde entourant la tête du nerf optique. b, c. ICG-A panoramique, séquence artérielle et veineuse. Ischémie sectorielle, nasale inférieure, de la choroïde par vol circulaire des artères ciliaires postérieures.

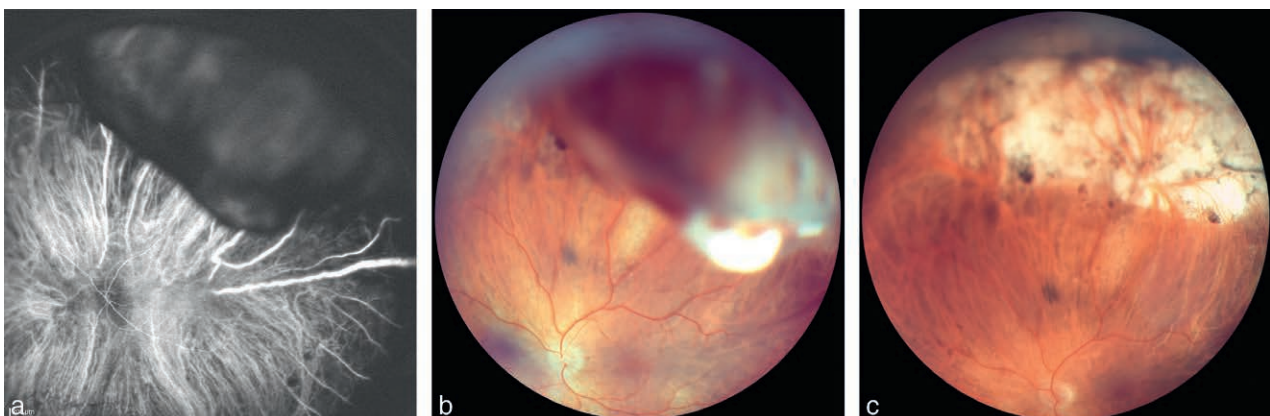


Fig. 13-114 Dilatation des artères ciliaires courtes et longues, mise en évidence par ICG-A panoramique dans le cas d'un mélanome de la choroïde pré-équatorial.

a. Phase artérioveineuse de l'ICG-A. Les artères ciliaires courtes et l'artère ciliaire longue qui se dirigent vers la tumeur sont dilatées et congestionnées. b. Image photographique de la tumeur avant le traitement. c. Image photographique 6 mois après irradiation par faisceau de protons. Régression complète de la tumeur et cicatrice plane.

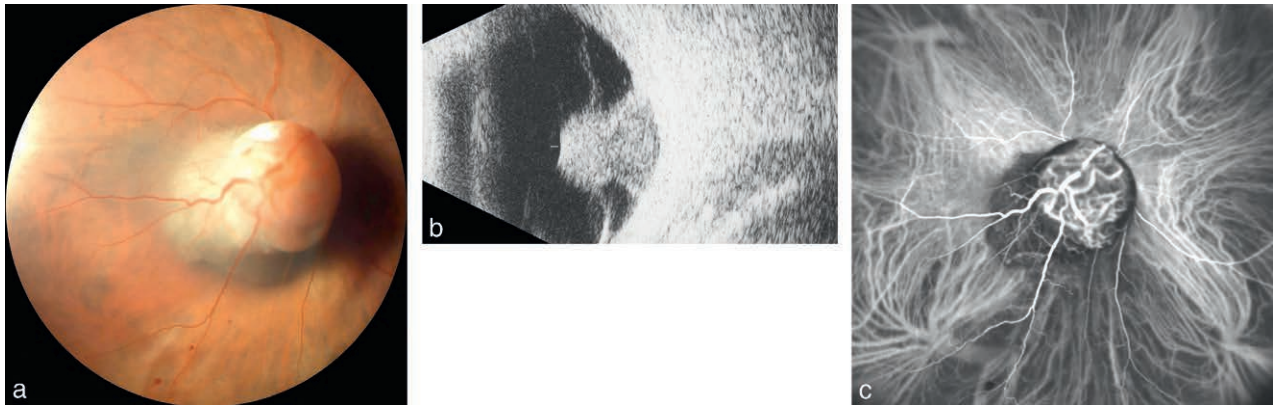


Fig. 13-115 Congestion vasculaire au sommet d'un mélanome en champignon, faiblement pigmenté.

a. Image photographique de la tumeur. b. Image ultrasonographique. Mélanome en champignon, associé à un décollement séreux étendu de la rétine. c. ICG-A panoramique. Temps veineux. Congestion vasculaire du sommet de la tumeur qui est située en avant de l'invasion de la lame de Bruch.

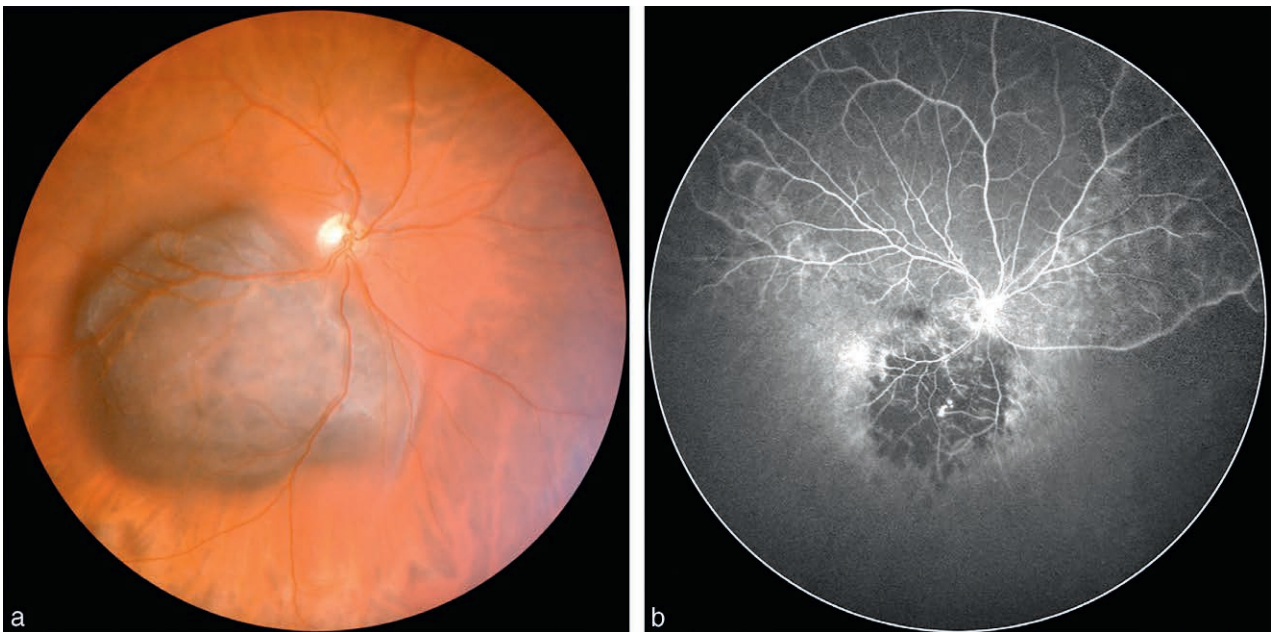


Fig. 13-116 Occlusion vasculaire de la rétine, 18 mois après traitement par irradiation avec faisceau de protons d'un mélanome de la choroïde, localisé en secteur temporal inférieur.

a. Image ophtalmoscopique. Absence de visualisation des modifications vaso-occlusives de la rétine. b. Angiographie fluorescéinique panoramique. Ischémie étendue de l'hémirétine inférieure et hyperfluorescence des parois vasculaires du secteur nasal supérieur.

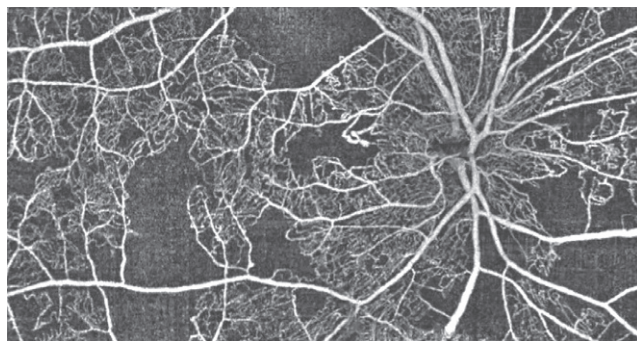


Fig. 13-117 OCT-A d'une maculopathie radique.

Interruption du réseau capillaire périfovéolaire et îlots de non-perfusion autour de la papille et de la macula.

Apport de l'imagerie multimodale du mélanome choroïdien (hors échographie)

S. Tick, J. Villaret, G. Chotard, E. Frau, M. Paques

■ UNE AIDE AU DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic du mélanome choroïdien est avant tout clinique et se fait à l'examen du fond d'œil. L'imagerie multimodale du segment postérieur, réalisée actuellement de manière systématique, permet le suivi des petites lésions parfois douteuses, l'évaluation de la taille lésionnelle et la modélisation en vue du traitement par protonthérapie. Elle guide le choix thérapeutique, et parfois aide au diagnostic lui-même.

Les avancées technologiques des dernières années ont apporté une meilleure vision d'ensemble des lésions (imagerie grand champ, OCT *swept source*), une précision quant à l'analyse de leur vascularisation (angiographie aux vert d'indocyanine par laser à balayage) et ont permis d'évaluer plus finement des facteurs prédictifs d'évolution des lésions douteuses (décollement séreux rétinien en OCT).

Cette imagerie ne remplace pas l'examen clinique, mais guide au quotidien dans la prise en charge des patients avant et après le traitement de la tumeur. Elle aide également au diagnostic dans les cas complexes, et pour les éventuelles complications des traitements.

■ LES OUTILS DE L'IMAGERIE MULTIMODALE

RÉTINOPHOTOGRAPHIE (CLASSIQUE, GRAND CHAMP)

La rétinophotographie couleur est un outil indispensable à la mesure des dimensions tumorales, à la surveillance des marges lésionnelles en cas de petite lésion afin de détecter une croissance possible, et à la documentation de la lésion et de ses complications initiales (décollement de rétine, hémorragie).

Les outils grand champ maintenant à notre disposition (Clarus®, Optos®) permettent en outre une visualisation de la lésion dans son ensemble [100] et le décollement de rétine associé parfois de grand taille (fig. 13-118).

Cependant, les limites de ces imageries existent sont les suivantes :

- altération de couleurs réelles pour la caméra Optos® nécessitant une interprétation différente de l'image (fig. 13-119) ;
- éblouissement augmenté au moment de la capture de l'image pour la caméra Clarus® ;
- déformation et aplatissement de l'image rendant impossible la réalisation d'un calque préthérapeutique en vue de la photothérapie ;
- visualisation des cils en inférieur et supérieur pouvant gêner l'analyse fine de la périphérie rétinienne sur les images Optos®.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE ET AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine permet de confirmer le diagnostic et d'évaluer les facteurs de risque d'évolutivité face à une lésion pigmentée suspecte (*pin points* en angiographie à la fluorescéine, boucles vasculaires intralésionnelles en angiographie ICG). Ces examens permettent également d'orienter le diagnostic en cas de doute clinique, notamment dans le contexte compliqué des mélanomes achromes [101] :

- visualisation des lésions infracliniques et d'un comportement différent en ICG (hypofluorescence persistant tout au long de la séquence) en cas de diagnostic différentiel avec des métastases choroïdiennes ;
- mise en évidence de néovaisseau choroïdien ou de points de fuite (pseudo-choriorétinopathie séreuse centrale [CRSC]) pouvant expliquer des phénomènes exsudatifs compliquant un *nævus* douteux ;
- comportement ICG différent (*wash-out* tardif), couleur orangée en rétinophotographie, autofluorescence aspécifique (fig. 13-120).

Mais ces examens permettent également de visualiser la rupture de la barrière hématorétinienne maculaire, facteur de risque des complications post-radiques ultérieures [102].

Ces examens sont indispensables en post-thérapeutique pour assurer le suivi et le traitement des complications iatrogènes : défaut de perfusion, œdème maculaire cystoïde, macro-anévrisme responsable de complications œdémateuses, néovaisseau pré-rétinien. Ils permettent un guidage thérapeutique, notamment de la photocoagulation rétinienne parfois indispensable sur les territoires non perfusés après irradiation (fig. 13-121).

L'examen en autofluorescence est par ailleurs utile à la mise en évidence du pigment orange (accumulation de lipofuscine) dont l'hyper-autofluorescence est caractéristique [103].

OCT ET OCT-ANGIOGRAPHIE

Les OCT de dernière génération (OCT Triton-Tocpon®, Spectralis-Heidelberg®, Cirrus-Zeiss®) permettent :

- une visualisation optimale de la choroïde et des rapports tumoraux avec choroïde saine (fig. 13-122) ;
- de déceler un décollement séreux rétinien à prendre en compte dans les facteurs de risque d'évolutivité face à une lésion douteuse pigmentée ou, au contraire, un œdème pré-lésionnel plus rassurant (lésion ancienne, d'évolutivité lente) (fig. 13-123) ;
- de rechercher la présence de pigment orange (accumulation pré-épithéliale de lipofuscine hyper-réfléctive) ou de *shaggy photoreceptors* (photorécepteurs fantômes) évocateurs d'une lésion maligne, ou de drusen plus rassurants (lésion ancienne, d'évolutivité lente) [104].

L'avantage de l'utilisation d'un OCT *swept source* dans l'examen des mélanomes choroïdiens est la rapidité de l'examen, mais aussi la visualisation améliorée de rapports avec la choroïde saine et une largeur d'image plus grande [105].

L'OCT-angiographie n'a pas à ce jour d'utilité pour le diagnostic des mélanomes choroïdiens, mais peut être utile pour la surveillance maculaire et rétinienne dans les suites de l'irradiation. Il doit être réalisé en préthérapeutique afin de définir l'état capillaire initial et d'en assurer la surveillance.

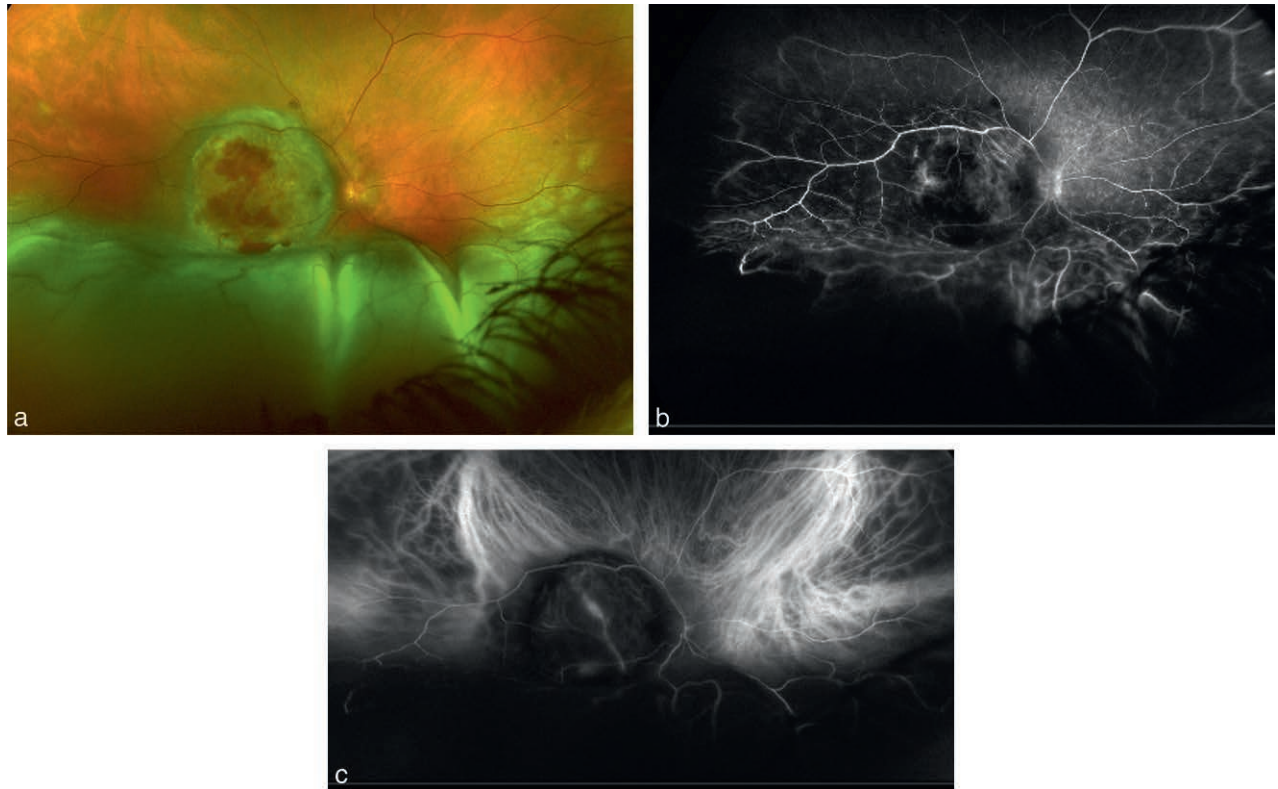


Fig. 13-118 a-c. *Décollement de rétine exsudatif inférieur associé à un mélanome postérieur hémorragique nécrotique.* La vascularisation intralésionnelle est bien visible sur le cliché en ICG (c).

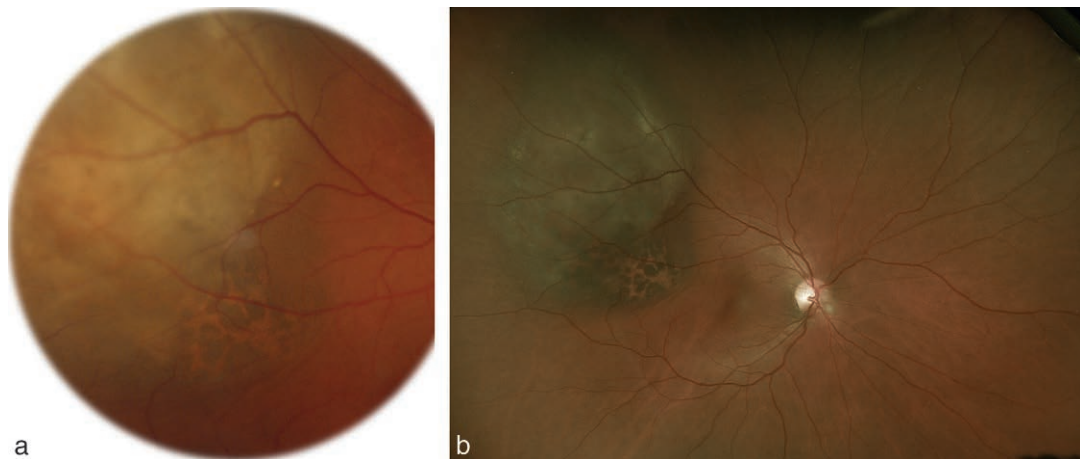


Fig. 13-119 *Visualisation d'un mélanome choroïdien de l'œil droit.*

a. Rétinophotographie (Topcon®). La lésion apparaît en partie achrome. Au sein de la partie pigmentée plus postérieure, on note la présence de pigment orange. b. La même lésion est photographiée grâce au dispositif grand champ (Optos®) qui permet une visualisation de l'ensemble de la tumeur, mais les couleurs ne sont pas les mêmes, on peut parler de fausse couleur, inconvénient de ce dispositif.

LES TECHNOLOGIES D'AVENIR

Holographie Doppler

L'holographie Doppler laser à haute vitesse par interférométrie en ligne à grande vitesse permet une imagerie non invasive du flux sanguin dans le proche infrarouge dans l'œil humain, avec une résolution temporelle inégalée d'environ une milliseconde, ce qui est un avantage concurrentiel majeur par rapport à l'angiographie au vert indocyanine [106]. Dans la rétine, les

artères et les veines peuvent être différenciées sur la base de leurs formes d'onde Doppler. Les artères et veines choroïdiennes peuvent être différenciées en calculant des images Doppler de basse et haute fréquences pour révéler des images de flux sanguin faible et élevé, respectivement. Il s'agit donc d'une piste future pour l'analyse multimodale des lésions choroïdiennes et de leur vascularisation. Actuellement, la nature pigmentée des mélanomes complique la réalisation optimale de cette imagerie prometteuse.

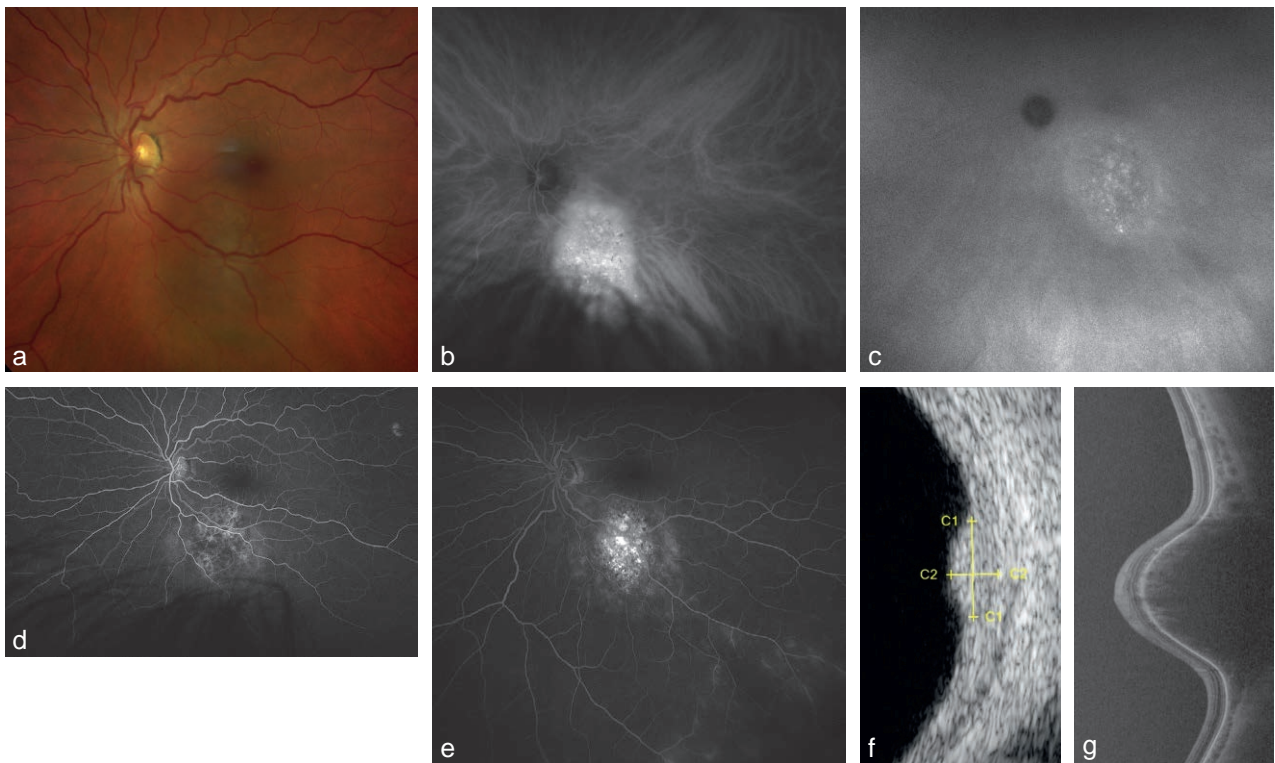


Fig. 13-120 Aide au diagnostic différentiel par l'imagerie multimodale : hémangiome choroïdien. Lésion orangée plus que pigmentée (a). Très hyperfluorescente sur le cliché en ICG avec un wash-out tardif à 35 minutes (b, c). Hyperfluorescence en angiographie à la fluorescéine sans véritable *pin points* (d, e). Hyperéchogénéicité en échographie en mode B (f). En OCT (Silverstone – Optos®), la lésion apparaît dans son entier, hyporéfléctive, choroïdienne sans décollement rétinien associé chez cette patiente de 55 ans asymptomatique (g).

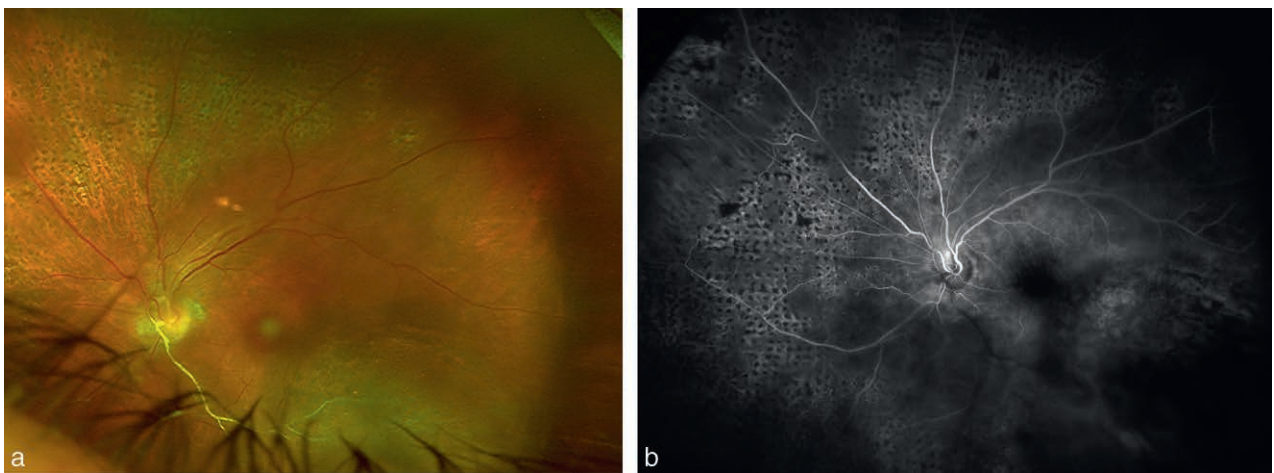


Fig. 13-121 Imagerie grand champ (Silverstone – Optos®) d'un patient diabétique 6 mois après irradiation pour mélanome choroïdien. Rétinopathie radique en cours de traitement par panphotocoagulation rétinienne. À noter les vaisseaux déshabités en rétinothographie (a) et les grands territoires de non-perfusion en angiographie à la fluorescéine (b).

L'optique adaptative – vers un diagnostic précoce des anomalies rétiniennes post-radiques

L'optique adaptative est une technique initialement développée dans les années 1950 en astronomie pour améliorer la netteté des images des télescopes et dont la transposition au domaine de l'ophtalmologie est particulièrement pertinente, car l'œil est le siège d'aberrations optiques dues aux changements de milieux entre les différentes structures traversées par la lumière avant d'atteindre la rétine. Sa réso-

lution latérale permet ainsi de visualiser in vivo les photorécepteurs, les vaisseaux sanguins et les détails de la tête du nerf optique.

Nous avons utilisé la camera d'optique adaptative Rtx1® développée par Imagine Eyes. La paroi vasculaire artérielle semble augmentée en post-irradiation, et des sténoses diffuses et focales (fig. 13-124) sont mises en évidence chez des patients parfois parfaitement asymptomatiques. Les veines s'altèrent probablement dans un second temps car elles sont moins sensibles aux effets de l'irradiation. La perspective d'un diagnostic très précoce et

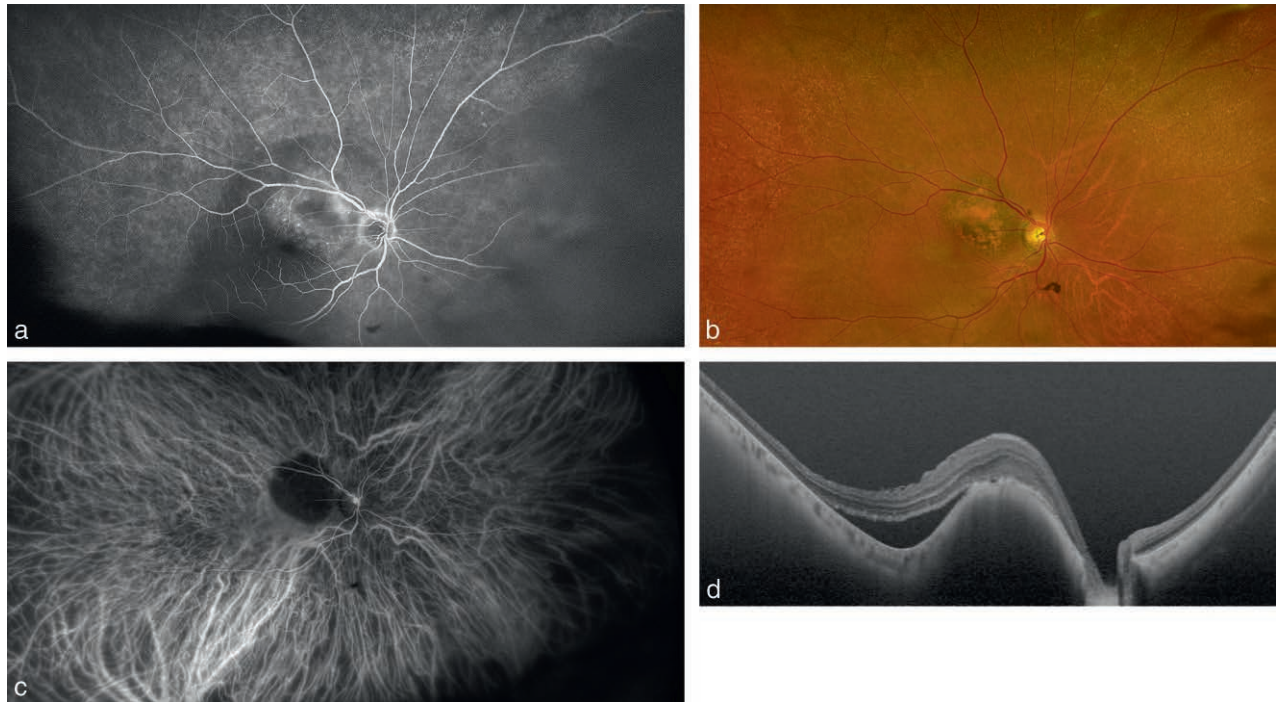


Fig. 13-122 *Imagerie multimodale d'un petit mélanome choroïdien (Silverstone – Optos®).*

Lésion pigmentée en rétinophotographie couleur, pigment orange (a). Angiographie à la fluorescéine (AF) : lésion hyperfluorescente accompagnée de *pin-points* et d'un remplissage tardif du décollement séreux rétinien (DSR) (b). La vascularisation intralésionnelle n'est pas visible sur le cliché en ICG (c) : petite lésion, focalisation non réglable sur cet appareil. d. OCT : surélévation choroïdienne associée à un décollement séreux rétinien et à la disparition de la choriocapillaire en regard.

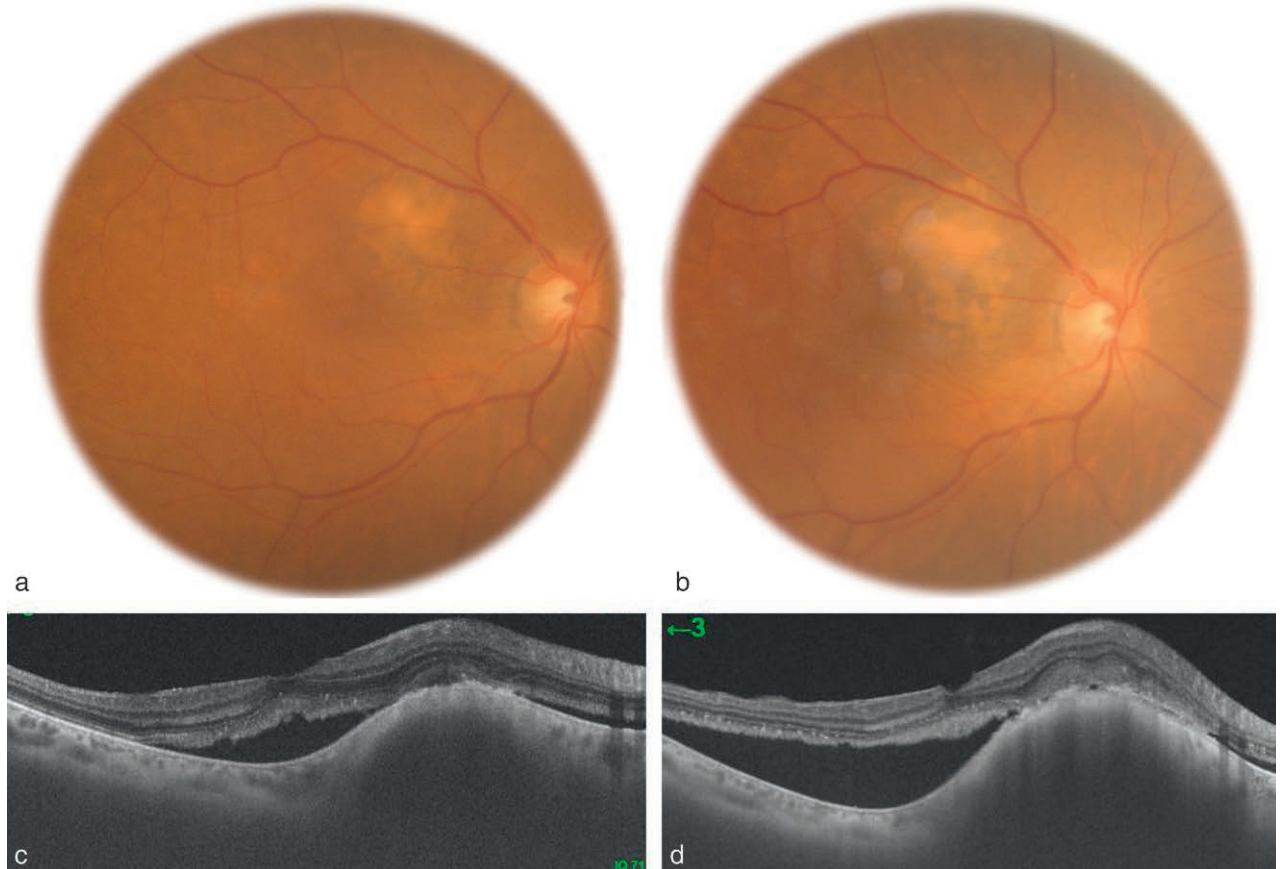


Fig. 13-123 *Croissance documentée d'une lésion choroïdienne de petite taille.*

a, b. Croissance visible en rétinophotographie. c, d. Modification de l'aspect OCT : majoration de la surélévation et du décollement séreux rétinien.

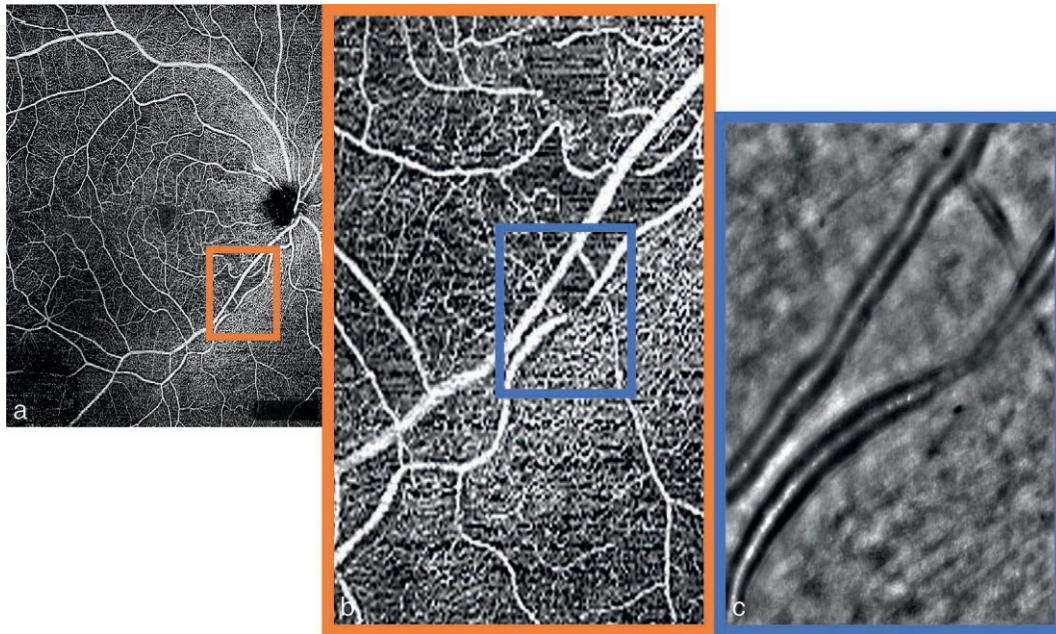


Fig. 13-124 Sténoses focales artérielles post-irradiation en OCT-A (PlexElite®, a, b) et en imagerie par optique adaptative (Rtx1 Imagine Eyes®) (c).

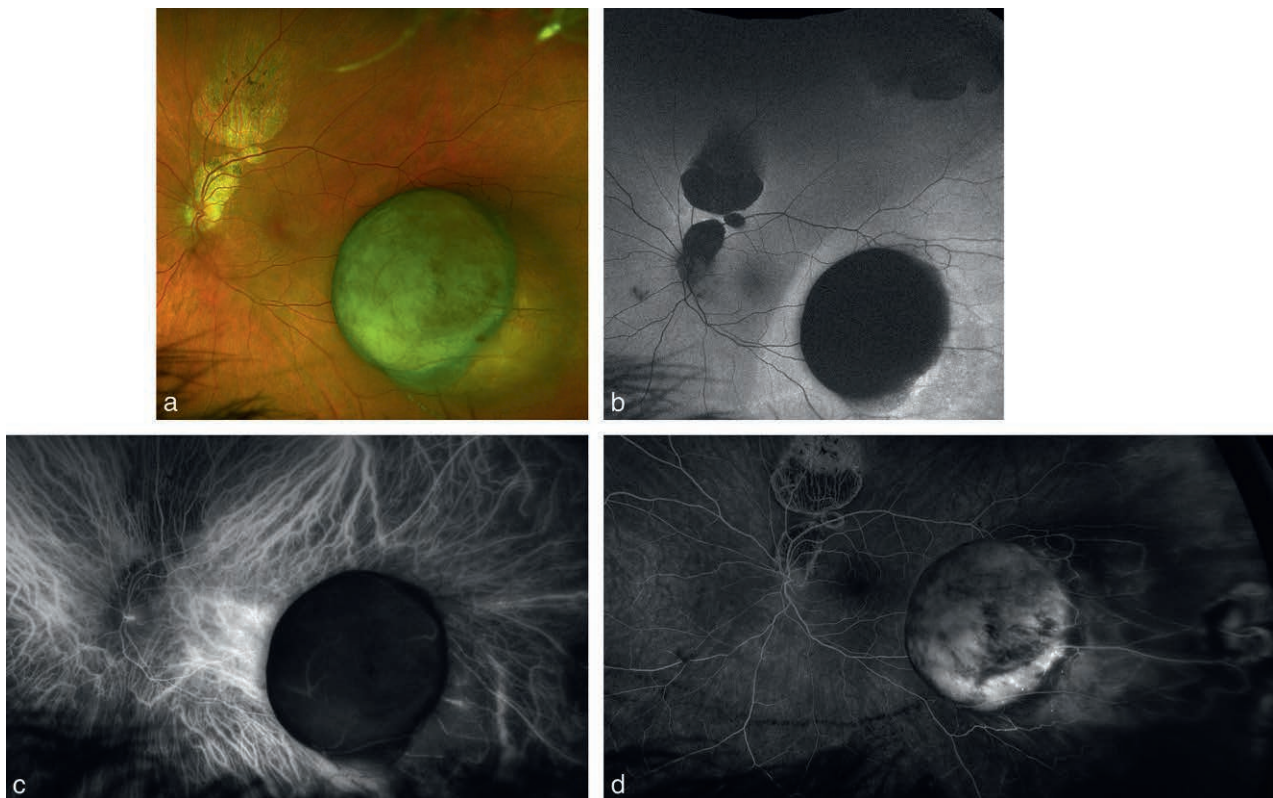


Fig. 13-125 Imagerie multimodale d'un volumineux mélanome choroïdien temporal de l'œil gauche. Aspect typique en « champignon » (a). L'examen en angiographie à la fluorescéine (b) montre une hyperfluorescence lésionnelle associée à des *pin points tardifs*. Vascularisation intralésionnelle en ICG (d). L'OCT objective le décollement séreux rétinien périlésionnel (c).

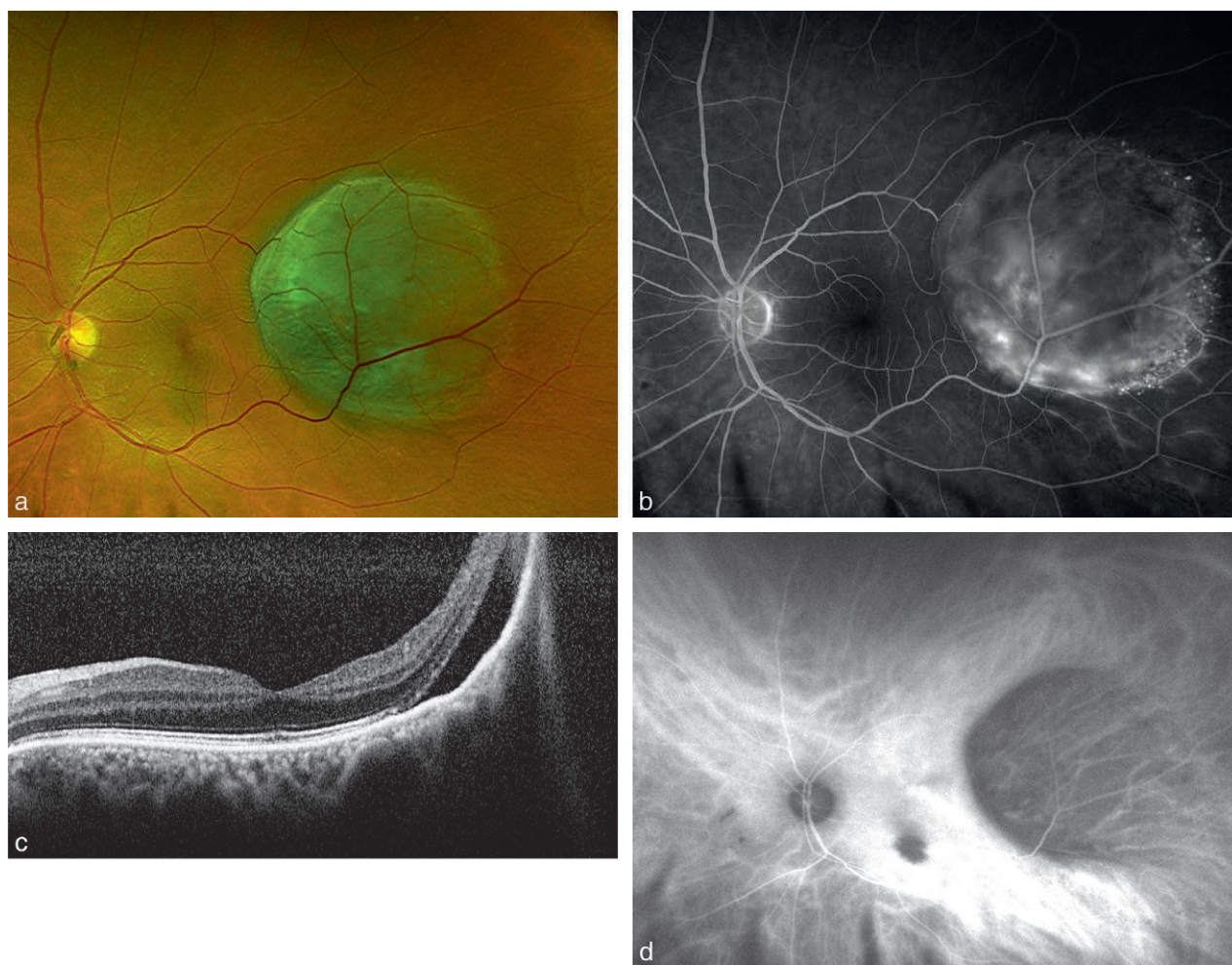


Fig. 13-126 Imagerie multimodale d'un volumineux mélanome choroïdien. Vascularisation intralésionnelle en ICG (d). Lésion hyperfluorescente en autofluorescence, associés à des *pin points* en bordure tumorale (b). c. OCT (Spectralis Heidelberg®) : visualisation de la limite tumorale associée à un décollement rétinien affleurant la macula.

d'un traitement dès les premiers signes vasculaires fait désormais partie du champ des possibles chez des patients parfois jeunes et chez qui la préservation de la fonction visuelle est un réel enjeu. L'optique adaptative est en cours d'évaluation dans le diagnostic précoce de la rétinopathie radique. L'examen est donc actuellement réalisé en routine dans notre service avant la mise en route du traitement par protonthérapie. Actuellement, il n'est pas, en routine, utilisé dans le diagnostic des mélanomes choroïdiens, mais pourrait être utile notamment à l'analyse des anomalies des photorécepteurs en regard de tumeurs de petite taille [107].

■ L'INTÉRÊT DE L'IMAGERIE MULTIMODALE DANS LE MÉLANOME CHOROÏDIEN

L'imagerie multimodale associée de manière indiscutable à l'examen clinique et à l'imagerie par échographie oculaire et parfois à l'échographie Doppler présente des intérêts multiples (fig. 13-125 et 13-126). Elle doit actuellement être réalisée en routine dans la mesure du possible et de l'accessibilité à ces techniques d'imagerie.

Elle présente – sans volonté d'exhaustivité – les intérêts suivants :

- mesure de la lésion tumorale et délimitation de celle-ci à visée thérapeutique;

- mise en évidence d'une croissance tumorale documentée en cas de petite lésion et évaluation des facteurs de risque d'évolutivité (*pin points* angiographiques, boucles vasculaires en ICG, pigment orange hyper-autofluorescent, décollement séreux rétinien en OCT);
- diagnostic différentiel en cas de phénomènes exsudatifs associés à une lésion pigmentée (néovascularisation choroïdienne, pseudo-CRSC sur *nævus*, etc.);
- diagnostic différentiel des lésions achromes (métastases parfois multiples sur les retinophotographie grand champ, hypofluorescentes en ICG, signe *lumpy bumpy* en OCT) ou des lésions hémorragiques périphériques (masses tégangiectasiques périphériques ou *reactive retinal astrocytic tumor* [RRAT], choroïdopathie exsudative et hémorragiques ou *peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy* [PEHRC]);
- visualisation des complications tumorales préthérapeutiques : nécrose tumorale hémorragique, décollement de rétine exsudatif parfois de très grande taille et évaluation des conséquences thérapeutiques sur les tumeurs de grande taille comme le syndrome de la tumeur toxique;
- analyse des rapports avec la choriocapillaire (pronostic face à une petite lésion douteuse) et la vascularisation choroïdienne adjacente (ICG, holographie Doppler);

- évaluation du risque de rétinopathie et de maculopathie radique : rupture initiale de la barrière hématorétinienne en angiographie, décollement séreux rétinien maculaire ou œdème maculaire initial en OCT ;
- guidage thérapeutique de la rétinopathie radique : dépistage précoce (optique adaptative, OCT-A) et évaluation de l'intérêt des injections intravitréennes d'anti-VEGF, évaluation angiographique des territoires non perfusés (guide la panphotocoagulation rétinienne).

Apport de l'IRM au diagnostic des tumeurs oculaires de l'adulte

A. Lecler, O. Bergès

L'analyse du fond d'œil, des angiographies et l'échographie assurent le diagnostic des masses pariétales oculaires dans plus de 95 % des cas. En deuxième intention, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut apporter des informations utiles aux diagnostics positif, différentiel et d'extension.

■ DIAGNOSTIC POSITIF DU MÉLANOME DE L'UVÉE

Le mélanome de l'uvée a un signal caractéristique en IRM du fait de son contenu mélanique qui a un effet paramagnétique fort. Il est en hypersignal T1, en hyposignal T2 [108]. Attention aux rares mélanomes achromes qui ne présentent pas ce signal T1 et T2 caractéristiques. Le mélanome se rehausse après injection de gadolinium. Compte tenu de l'hypersignal T1 spontané de la lésion qui peut masquer la prise de contraste, le protocole IRM doit impérativement inclure une soustraction des séquences T1 sans et après injection de produit de contraste [109]. Le mélanome présente une restriction de la diffusion. Les séquences de susceptibilité magnétique peuvent montrer des pigments de mélanine hypo-intenses intralésionnels (fig. 13-127).

Les mélanomes les plus volumineux peuvent présenter un aspect typique en bouton de col du fait d'une rupture de la lame de Bruch, ou en champignon. On différencie facilement

la masse d'un décollement de rétine exsudatif associé, qui est bien visible sur les séquences IRM en haute résolution, avec un contenu en hypersignal T1 et T2 modéré à fort en fonction du contenu protéique et de l'association ou non à une hémorragie.

■ PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les principaux diagnostics différentiels du mélanome uvéal sont les métastases uvéales, les hémangiomes choroïdiens ou les hématomas choroïdiens [110, 111]. Les métastases uvéales sont en isosignal T1 et T2 et se rehaussent après injection de gadolinium. Les hémangiomes sont en hypersignal T1 et T2 et se rehaussent également. Les hématomas ont un signal T1 et T2 variable selon l'âge du saignement. Ils ne se rehaussent pas après injection.

■ PRONOSTIC

L'IRM permet d'obtenir facilement les éléments pronostiques principaux à rechercher, à savoir la taille, l'extension extraoculaire ou plus rarement au nerf optique.

En ce qui concerne la taille, l'IRM permet d'avoir une estimation précise du volume tumoral grâce aux acquisitions volumiques en haute résolution qui permettent des reconstructions en trois dimensions.

L'extension extraoculaire s'observe plus volontiers sur les séquences T1 après injection de contraste et saturation de la graisse [112]. En effet, la graisse ayant un hypersignal T1 spontané, un rehaussement pathologique peut être masqué en l'absence de suppression de son signal. Cette extension peut être de petite taille sous-ténonienne.

L'extension au nerf optique est évaluée de préférence avec des séquences en haute résolution compte tenu de pièges diagnostiques tels que la prise de contraste spontanée linéaire de l'artère centrale de la rétine, qui peuvent rendre son interprétation difficile. L'IRM est le seul examen à pouvoir identifier cette extension.

■ AIDE AU TRAITEMENT

Les images IRM sont facilement exportables et réinterprétables lors de réunions de concertation pluridisciplinaire ou par des radiologues experts. L'IRM permet également de guider la radiothérapie [113]. Enfin, l'IRM permet dans certains cas particuliers d'assurer un suivi après traitement [114].

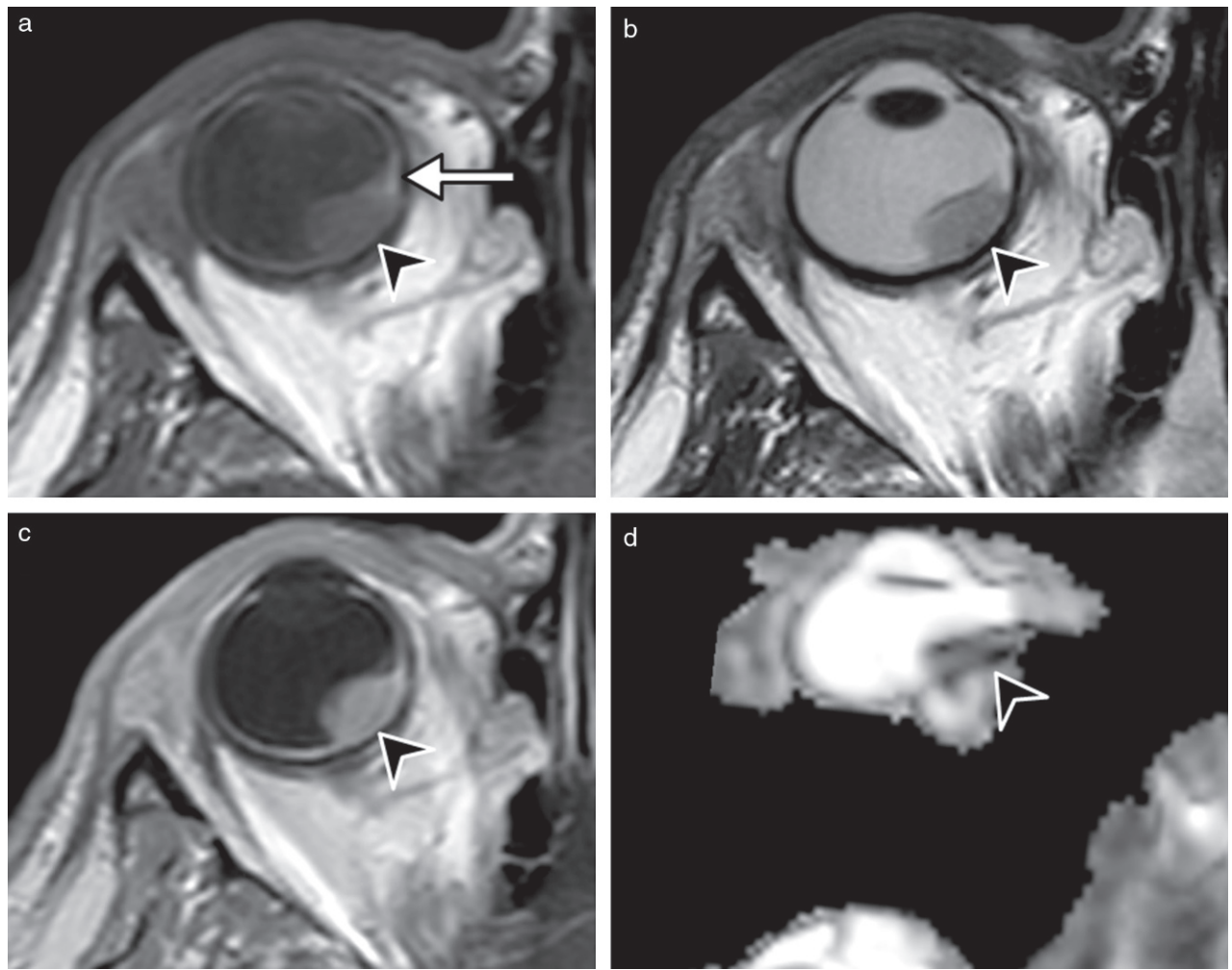


Fig. 13-127 *Mélanome choroidien du champ nasal de l'œil droit (tête de flèche).*
 La lésion est en hypersignal T1 spontané (a), hyposignal T2 (b), témoignant de son contenu mélanique. Elle prend le contraste sur les séquences T1 après injection de gadolinium (c). Elle présente une restriction de la diffusion (d). À noter la présence d'un décollement de rétine exsudatif réactionnel (flèche), habituel en cas de mélanome.

IV. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

R. BARNHILL

Le mélanome uvéal (MU) fait partie du groupe des mélanomes qui possèdent une mutation dans les gènes *drivers* de *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4*, et *CYSLTR2*. Ces mêmes mutations se retrouvent dans les mélanomes issus de *nævus* bleu et du système nerveux central (cerveau) [115–125]. Le MU est la tumeur maligne intraoculaire primitive la plus fréquente chez l'adulte (encadré 13-2).

Aspects histopathologiques

La plupart (90 %) des MU surviennent au niveau de la choroïde, 5 à 8 % du corps ciliaire et 3 à 5 % de l'iris (fig. 13-128 et 13-129). Le plus souvent, les tumeurs ont typiquement un

aspect nodulaire polypoïde en forme de champignon, mais plus rarement peuvent être infiltrantes de façon diffuse. La variante infiltrante diffuse du MU est plus susceptible d'envahir la sclère. Historiquement, les mélanomes du tractus uvéal ont été classés principalement sur la base leur composition cytologique, c'est-à-dire la proportion de cellules tumorales épithélioïdes versus fusiformes (voir fig. 13-128 et encadré 13-2). Lorsque les deux types de cellules sont présents de manière significative, le type de tumeur est appelé « mixte » (> 10 % épithélioïde et < 90 % fusiforme). Les tumeurs composées exclusivement de cellules fusiformes (de type A) sont rarement associées à des métastases, et il a été proposé que ces tumeurs, lorsqu'elles sont de petite taille, soient considérées comme indolentes ou bénignes (*nævus* uvéal) et non classifiées comme mélanome. Le MU est souvent pigmenté (voir fig. 13-128c), mais peut être achromique ou peu mélanique.

Sur le plan cytopathologique, il existe donc des cellules fusiformes et des cellules épithélioïdes (voir fig. 13-128d, e). Les cellules

Encadré 13-2

Mélanome uvéal

Aspects cliniques

- Chez les Caucasiens
- Âge moyen : 60 ans
- Plus fréquent chez les hommes que chez les femmes
- Asymptomatique
- Vision floue
- Perte de vision
- Douleur

Aspects histopathologiques

- Silhouette : polypoïde (champignon) ou diffuse
- Cytologie : fusiforme (> 90 % fusiforme) ou épithélioïde (> 90 % épithélioïde) ou mixte (> 10 % épithélioïde et < 90 % fusiforme)
- Extension de tumeur : corps ciliaire, iris, sclère, périciliaire (angiotropisme), du nerf optique (neurotropisme), extraoculaire
- Pigmentation : variable

Diagnostic différentiel

- *Nævus* uvéal
- Mélanocytome
- Tumeurs non mélanocytaires
 - Léiomyome intraoculaire
 - Tumeur nerveuse bénigne, par exemple schwannome uvéal
- Tumeurs secondaires d'autre origine

Caractéristiques pronostiques

- Diamètre tumoral basal
- Type de cellule épithélioïde ou fusiforme
- Extension de tumeur : corps ciliaire, iris, sclère, du nerf optique (neurotropisme), extraoculaire, périciliaire (angiotropisme)
- Taux mitotique
- Monosomie 3
- Gain de chromosome 8q
- Mutation *BAP1*
- Expression des gènes de classe 2

fusiformes peuvent être soit des cellules minces et allongées à noyau allongé et étroit (cellules fusiformes A), soit des cellules fusiformes mais plus minces que les précédentes, avec un nucléole bien visible (cellules fusiformes B). Les cellules tumorales épithélioïdes peuvent être plus ou moins grandes avec des quantités variables de cytoplasme. L'apparence épithélioïde la plus courante est celle d'une cellule tumorale à grand noyau, avec une chromatine de type vésiculaire et un nucléole bien visible.

Les mélanomes composés principalement de cellules épithélioïdes ont tendance à être associés à un mauvais pronostic. Cependant, du fait de la variabilité entre les observateurs ainsi que de la variabilité due à l'échantillonnage, la valeur pronostique de classification des tumeurs par type cellulaire est limitée.

Compte-rendu histopathologique et pronostic

Les caractéristiques histopathologiques (encadré 13-3) associées significativement au mauvais pronostic sont : un grand diamètre basal de la tumeur ; une atteinte du corps ciliaire, de l'iris, du nerf optique, l'angiotropisme et l'extension extraoculaire ; et le type de cellule épithélioïde/mixte. L'affinement de modèles pronostiques histopathologiques a été proposé, associant l'index mitotique tumoral et l'angiotropisme. Aujourd'hui, les résultats génétiques et moléculaires sont les prédictors pronostiques les plus puissants. En particulier, la monosomie du chromosome 3, le gain de chromosome 8q, le profil d'expression génique de classe 2 et la mutation de *BAP1* sont associés à un mauvais pronostic.

Encadré 13-3

Compte-rendu histopathologique de mélanome uvéal

- Macroscopie et prélèvement à l'état frais pour analyse génétique
- Diagnostic de mélanome
- Taille de la lésion
 - Diamètre tumoral basal (millimètres) : ____ mm
 - Épaisseur tumorale (millimètres) : ____ mm
- Type cellulaire (fusiforme ou épithélioïde)
 - ____ Fusiforme (>90 % fusiforme)
 - ____ Mixte (>10 % et <90 % épithélioïde, <90 % fusiforme)
 - ____ Épithélioïde (>90 % épithélioïde)
- Extension de la tumeur
 - ____ Corps ciliaire
 - ____ Iris
 - ____ Choroïde
 - ____ Sclère
 - ____ Périvasculaire (angiotropisme)
 - ____ Lamelle criblée (atteinte pré-, intra-, rétroluminale)
 - ____ Nerf optique, gaines méningées, tranche de section terminale
 - ____ Extraoculaire
- Taux de mitose (index mitotique)
 - ____ Mitoses sur 10 champs
- Statut des marges

Mélanome métastatique

Environ la moitié des patients diagnostiqués avec un MU primitif développent des métastases. Les organes cibles de métastases les plus fréquents sont le foie (95 %), les poumons (24 %), l'os (16 %) et la peau (11 %), et rarement les ganglions lymphatiques ou le cerveau. L'évolution clinique des patients atteints de MU est fortement dépendant de la progression de la maladie secondaire hépatique. La survie médiane après diagnostic de patients atteints de métastases hépatiques est d'environ 4 à 6 mois et la survie à 1 an d'environ 10 à 15 %.

Il a été récemment démontré que l'étude histopathologique des métastases hépatiques permettait de différencier deux modèles principaux de croissance tumorale ou *histopathological growth pattern* (HGP) (fig. 13-130) : le modèle «remplacement» (*replacement*) et le modèle «desmoplastique» (*desmoplastic*). L'analyse de l'HPG des métastases hépatiques de MU apporte des données biologiques et pronostiques importantes : le modèle remplacement représente environ 75 % des cas, et correspond au remplacement des cellules hépatiques par les cellules de MU le long des vaisseaux (angiotropisme/co-option). Le modèle desmoplastique représente environ un quart des cas. Les métastases hépatiques avec remplacement sont associées à une survie globale réduite en analyse univariée ($p < 0,047$) et multivariée (*hazard ratio* [HR] = 6,51, $p = 0,008$).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal inclut un nævus uvéal et d'autres tumeurs intraoculaires, parmi lesquelles un léiomyome intraoculaire, une tumeur bénigne d'origine nerveuse, et une tumeur secondaire, en particulier une métastase de carcinome peu différencié simulant un mélanome uvéal achromique (voir encadré 13-2). Les tumeurs secondaires incluent les carcinomes d'origine bronchopulmonaire et les adénocarcinomes d'origine bronchopulmonaire ou mammaire. Les renseignements cliniques et les études immunohistochimiques établissent généralement le diagnostic.

Le MU métastatique peut être un défi diagnostique. Dans la majorité des cas, la tumeur métastase initialement au foie. Cependant, il peut y avoir des métastases cutanées difficiles à différencier morphologiquement du nævus bleu ou du mélanome issu de nævus bleu. Pour parvenir à un diagnostic précis, une attention particulière doit être portée au contexte clinique (antécédents de MU ou de mélanome cutané) et aux caractéristiques cytologiques (présence ou absence d'atypies épithélioïdes, taux mitotique). Dans les cas difficiles, des études cytogénétiques peuvent être utiles, en particulier la recherche d'aberrations régulièrement associées au MU (monosomie 3, anomalies des chromosomes 6 et/ou 8, mutations de *BAP1*).

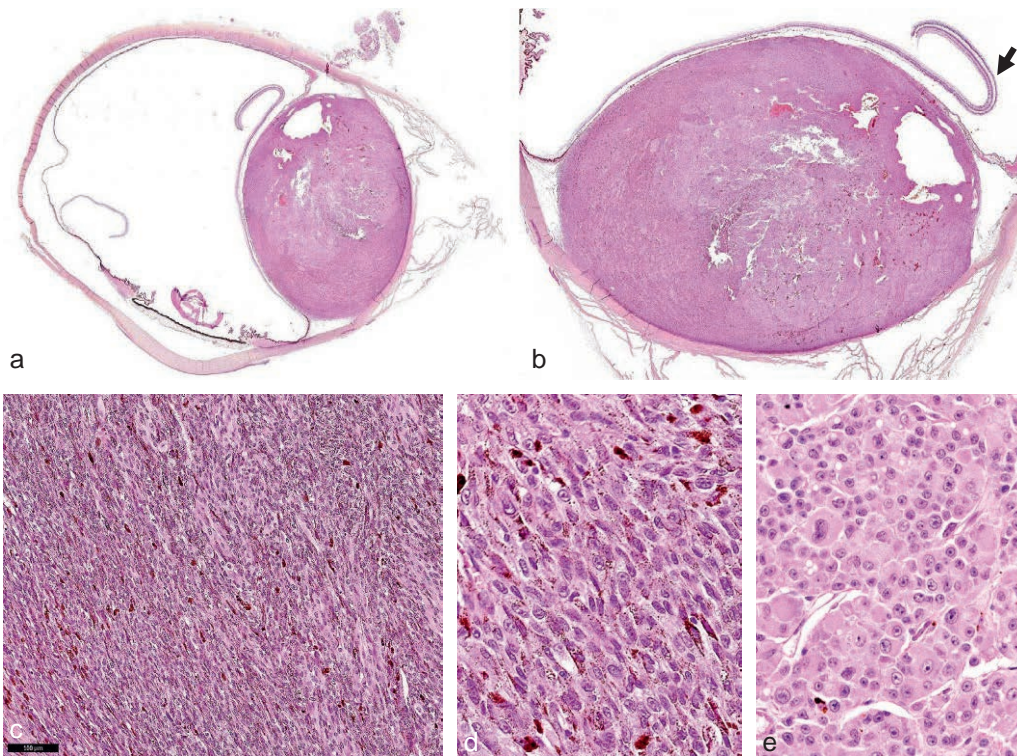


Fig. 13-128 *Mélanome uvéal primitif.*
 a. Le globe de l'œil contient un mélanome primitif. b. Silhouette polypoïde de la tumeur et décollement de la rétine (flèche). c. On observe principalement des cellules de mélanome fusiformes et pigmentées. d. Cellules de mélanome fusiforme (type B). e. Cellules de mélanome épithélioïde.

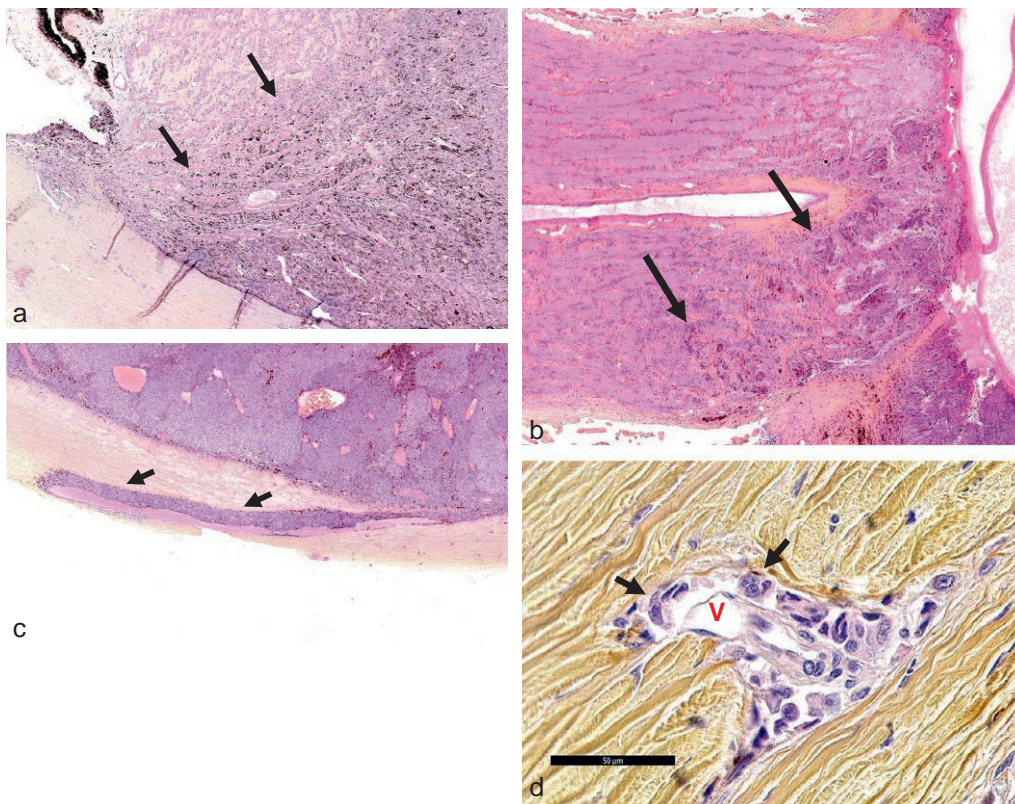


Fig. 13-129 *Mélanome uvéal primitif.*
 a. Envahissement du corps ciliaire (flèches). b. Envahissement du nerf optique (flèches). c. Extension extraoculaire (intrasclérale) de cellules de mélanome le long d'un vaisseau. Cela constitue l'angiotropisme (flèches). d. Cellules de mélanome (angiotropisme) autour d'un vaisseau (flèches).

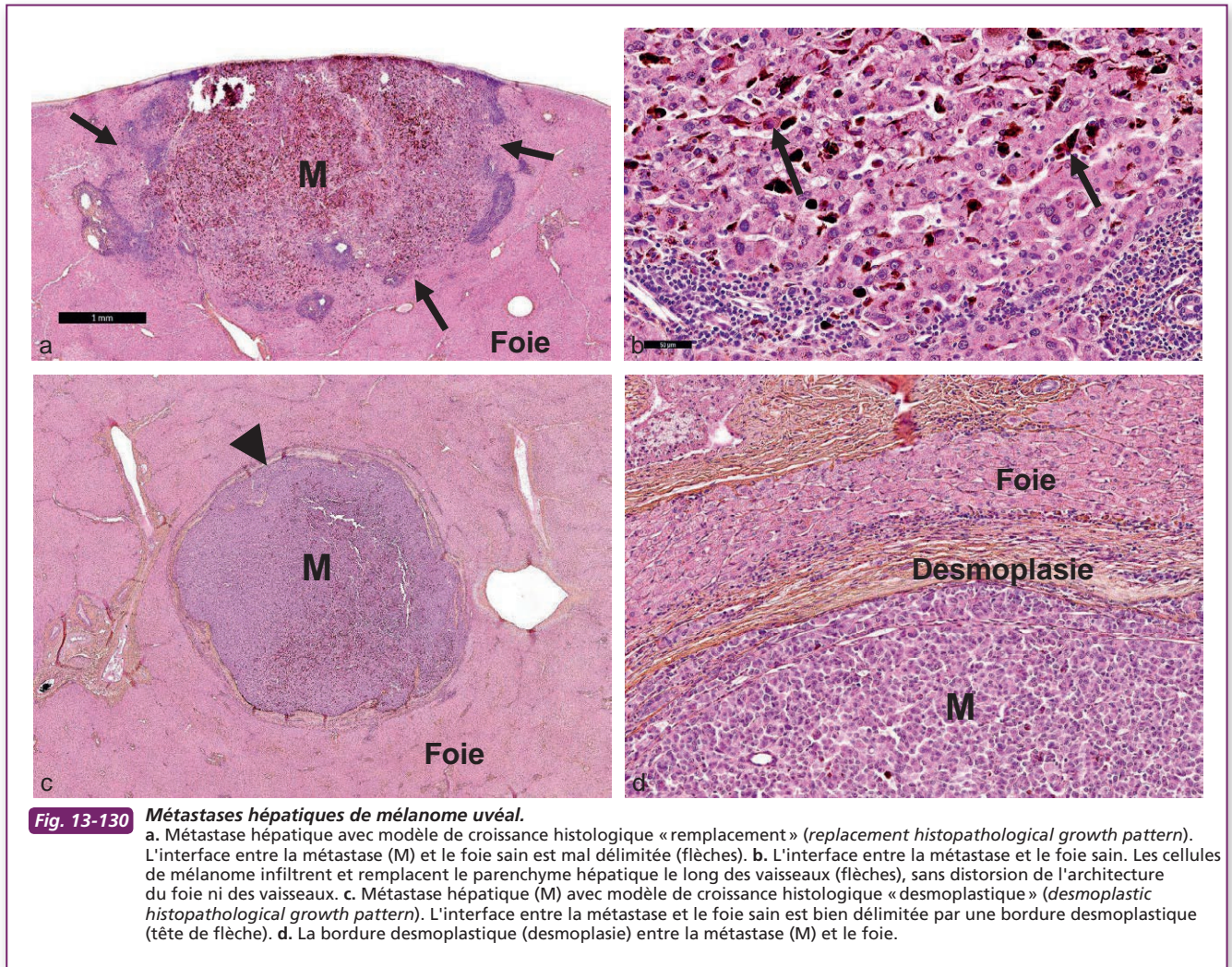


Fig. 13-130 *Métastases hépatiques de mélanome uvéal.*

a. Métastase hépatique avec modèle de croissance histologique « remplacement » (*replacement histopathological growth pattern*). L'interface entre la métastase (M) et le foie sain est mal délimitée (flèches). b. L'interface entre la métastase et le foie sain. Les cellules de mélanome infiltrent et remplacent le parenchyme hépatique le long des vaisseaux (flèches), sans distorsion de l'architecture du foie ni des vaisseaux. c. Métastase hépatique (M) avec modèle de croissance histologique « desmoplastique » (*desmoplastic histopathological growth pattern*). L'interface entre la métastase et le foie sain est bien délimitée par une bordure desmoplastique (tête de flèche). d. La bordure desmoplastique (desmoplasie) entre la métastase (M) et le foie.

V. MÉCANISMES DE TRANSFORMATION MALIGNE DU MÉLANOME UVÉAL

M.-H. STERN

I Introduction

Le mélanome uvéal (MU) est la tumeur maligne intraoculaire primaire la plus fréquente chez l'adulte, mais il s'agit d'une tumeur rare d'incidence variable parmi les populations humaines, touchant environ 5 individus par million par an en France [126, 127]. Le diagnostic de MU est fondé sur l'apparence clinique de la tumeur. Chaque fois qu'un tissu tumoral est disponible (ponction/biopsie ou énucléation), le diagnostic peut être confirmé par un examen histopathologique. Le MU primaire est traité efficacement par radiothérapie (proton- ou curiethérapie) ou chirurgie (énucléation). Cependant, 30 à 50 % des patients développeront des localisations secondaires, essentiellement des métastases hépatiques. Ces métastases sont chimiorésistantes, et aucun traitement n'a démontré d'efficacité pour améliorer le pronostic très défavorable à ce stade métastatique, avec une médiane de survie d'environ 10 mois [128]. En plus des caractéristiques cliniques, l'analyse moléculaire des tumeurs, transcriptomique et génomique, est très efficace pour prédire le risque évolutif des tumeurs.

La compréhension des mécanismes précis de la transformation tumorale du MU est donc un enjeu crucial pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques indispensables pour cette maladie redoutable.

Mécanismes de la transformation maligne du mélanome uvéal

La compréhension de la maladie a évolué avec les progrès sur la caractérisation du génome tumoral. Une découverte importante a été la fréquence élevée de la monosomie 3 dans le MU, suivie d'autres altérations cytogénétiques récurrentes, qui ont émergé comme marqueurs pronostiques importants [129–131]. Cependant, les premières mutations récurrentes d'un oncogène, *GNAQ*, n'ont été identifiées qu'en 2009 [132]. Depuis, un paysage génomique clair du MU a émergé par la caractérisation pangénomique de larges séries de MU [133–141]. Les principales conclusions de ces analyses génomiques sont : premièrement, l'UM est l'un des cancers de l'adulte portant le plus faible taux de mutations, en contraste avec le mélanome cutané; deuxièmement, le MU apparaît comme un cancer relativement simple et stéréotypé sur le plan des événements moléculaires en cause dans la transformation maligne.

Le modèle actuel est que le MU est dû à l'action successive de deux familles d'altérations génétiques : 1) l'activation de la voie des protéines G trimériques dites $G\alpha q$; et 2) un deuxième

événement pouvant toucher trois voies distinctes – le gène suppresseur de tumeurs *BAP1*; un des gènes codant pour un facteur d'épissage (principalement *SF3B1*); ou un gène codant pour un facteur d'initiation de la traduction, *EIF1AX*. On parle alors de l'événement BSE (*BAP1*, *Splice* et *EIF1AX*) (fig. 13-131).

■ ALTÉRATIONS DE LA VOIE $G\alpha q$

La voie $G\alpha q$ désigne les sous-unités α de la classe Q ($G\alpha q/11$) des protéines hétérotrimériques G. Ces complexes assurent la transduction du signal entre la famille de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et de nombreuses voies d'activation cellulaire qui seront détaillées ci-dessous. Les MU sont presque toujours associés à une mutation activatrice de cette voie $G\alpha q$, dont les plus fréquentes touchent les gènes *GNAQ* et *GNA11* [132, 142], codant pour les sous-unités $G\alpha q$ et $G\alpha 11$, sur des codons particuliers (mutations dites *hotspot*), principalement Q209, et plus rarement R183, qui inhibent leur activité GTPase intrinsèque et les maintiennent dans une conformation activée. Deux autres mutations activatrices sont retrouvées dans environ 10 % des MU, dans le gène codant pour un récepteur aux leucotriènes couplé à $G\alpha q$, *CYSLTR2* (récepteur cystéinyl leucotriène 2) sur le codon L129, ou dans le gène codant pour la phospholipase C $\beta 4$, *PLCB4*, sur le codon D630. Ces mutations sont mutuellement exclusives, retrouvées dans la grande majorité des MU, et touchent les premiers éléments de la voie $G\alpha q$, du récepteur à la phospholipase C. Cette phospholipase C activée par $G\alpha q/11$ transforme le phosphatidylinositol biphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et inositol 3 phosphate (IP3) qui convergent vers l'activation des protéines kinases C (PKC). La voie des MAPK/MEK est ensuite activée, ce qui représente une cible thérapeutique potentielle. Cependant, les inhibiteurs de la MEK se sont révélés inefficaces pour le MU, ce qui indique que la voie des MAPK ne joue pas un rôle essentiel dans la transformation de la MU.

C'est la voie YAP/TAZ qui est apparue comme un acteur majeur du processus malin. Son mécanisme d'activation est complexe, et le modèle le plus récent propose que $G\alpha q/11$ active FAK via la voie TRIO-RhoA. Par la suite, FAK active YAP/TAZ par phosphorylation de MOB1 [143]. La voie YAP/TAZ est difficile à cibler directement, mais les inhibiteurs FAK existent déjà et devront être évalués dans les futures approches thérapeutiques (fig. 13-132). Pour une revue récente, voir [144].

■ L'ÉVÉNEMENT BSE

L'événement BSE définit trois types d'altérations génétiques récurrentes généralement mutuellement exclusives et retrouvées dans la plupart des MU, et comprend : 1) l'inactivation de *BAP1*; 2) les altérations d'un gène d'épissage, le plus souvent *SF3B1*; ou 3) des mutations du gène *EIF1AX*. L'événement BSE est très fortement associé au pronostic du MU porteur de cette altération.

INACTIVATION DE *BAP1*

Harbour et al. ont identifié *BAP1*, localisé sur le chromosome 3, comme le principal gène suppresseur de tumeur impliqué dans la MU à haut risque métastatique [139]. L'inactivation bi-allélique se produit dans environ 50 % des MU primaires, combinant : 1) la perte d'hétérozygotie (*loss of heterozygosity* [LOH]), le plus souvent par perte du chromosome 3 (monosomie 3 [M3]) ou par duplication d'un unique chromosome 3 (LOH sans perte de nombre de copies, ou neutre, encore appelé isochromosome 3); et 2) une mutation somatique délétère du deuxième allèle de *BAP1*, dans un modèle à deux coups («*two-hit model*» ou «modèle de Knudson»). Dans de rares cas, un des allèles de *BAP1* est porteur d'une mutation délétère héritée (germinale) dans le contexte du syndrome de prédisposition *BAP1* (voir ci-dessous), le deuxième allèle étant perdu au niveau somatique dans la tumeur [145]. Les MU déficients en *BAP1* sont donc très corrélés avec la M3, qui explique que le statut M3 est un puissant marqueur péjoratif de la rechute métastatique.

BAP1 est une enzyme impliquée dans l'auto-déubiquitination et la déubiquitination de l'histone H2A, et d'autres protéines importantes comme HCF1 (*host cell factor 1*), YY1 (*yin-yang-1*), OGT (*O-linked N-acetylglucosamine transferase*), KDM1B (*lysine demethylase 1B*), FOXK1/2 (*forkhead box K1 et 2*) et KLF5 (*Krupple like factor 5*) [146, 147]. *BAP1* a été impliqué dans un grand nombre de fonctions cellulaires, y compris la régulation du cycle cellulaire et la croissance, la réplication et la réparation de l'ADN, l'apoptose et le métabolisme [148–151]. Cependant, il n'est pas clair si *BAP1* participe directement à toutes ces voies très différentes ou s'il agit principalement au niveau de la régulation de l'expression de gènes clés. En effet, la fonction de *BAP1* conservée au niveau évolutif est la régulation du remodelage de la chromatine. *BAP1* forme un complexe avec ASXL (*ASXL1-3*), nommé PR-DUB, avec une activité de déubiquitinase envers l'histone H2A lysine 119 mono-ubiquitination (H2AK119ub). *BAP1* a été initialement proposé comme faisant partie de la machinerie polycomb – impliquée dans le maintien de l'identité cellulaire via la répression transcriptionnelle [152]. En fait, *BAP1*-ASXL s'oppose plutôt au complexe répressif Polycomb, PRC1, qui a, lui, une activité ubiquinase sur H2AK119. *BAP1* pourrait donc libérer l'expression génique réprimée par PRC1 [153, 154].

Dans l'état actuel, le déficit en *BAP1* est difficile à cibler directement, mais pourrait conférer une sensibilité particulière par rapport aux cellules normales compétentes en *BAP1* (léthalité synthétique). Par exemple, il a été démontré que les lignées cellulaires de mésothéliomes déficientes en *BAP1* sont hypersensibles à l'inhibition pharmacologique d'EZH2 [155], mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans les lignées cellulaires de MU déficientes en *BAP1* [156].

ALTÉRATIONS DES GÈNES D'ÉPISSAGE

Des mutations *hotspot* de *SF3B1* sont retrouvées dans environ 25 % des MU, essentiellement au codon R625 [136, 138, 140], alors que les mutations les plus fréquentes de *SF3B1* dans les tumeurs hématopoïétiques ciblent principalement le codon K700. *SF3B1* code pour un composant central du complexe snRNP U2 du spliceosome qui reconnaît un point de branchement en amont du site accepteur 3' de l'épissage. Les mutations *SF3B1* entraînent la reconnaissance de points de branchement aberrants et, par conséquent, l'utilisation de sites accepteurs aberrants en amont des sites d'épissage physiologiques. La conséquence de ces aberrations est l'inclusion de séquences introniques dans plus de 1000 jonctions, correspondant à environ 1 % des transcrits [157, 158]. Ces insertions

d'intron dans le transcrit peuvent être potentiellement délétères, activatrices ou induire un changement de fonctionnement. Pour deux tiers de ces transcrits, l'insertion introduit un décalage de cadre de lecture et une dégradation du transcrit par le mécanisme de *nonsense-mediated decay* (NMD) [157].

Le grand nombre de gènes impactés par le défaut d'épissage induit par les mutations de *SF3B1* rend complexe l'identification des acteurs et des mécanismes de l'oncogenèse liée à *SF3B1*. Récemment, BRD9 – membre du complexe de remodelage de la chromatine BAF – et la phosphatase PPP2R5A – dont l'inhibition stabilise l'oncogène MYC – ont été proposés comme principales cibles oncogéniques des mutations *SF3B1* [159, 160]. Les MU mutés pour *SF3B1* sont associés à une disomie 3 (D3), et initialement à un bon pronostic. Cependant, le suivi au long cours de ces tumeurs mutées pour *SF3B1* a montré de fréquentes mais tardives progressions métastatiques avec un intervalle médian sur 8 ans [161]. D'autres gènes d'épissage ont été retrouvés mutés dans quelques MU, principalement le gène *SRSF2*, avec des petites délétions respectant le cadre de lecture [135], alors que les mutations récurrentes de *SRSF2* dans la myélocytose sont des faux sens du codon P95.

L'épissage a été proposé comme cible thérapeutique. Un certain nombre d'inhibiteurs d'épissage existent et ont été testés sur des modèles animaux et des essais cliniques. Cependant, ils sont généralement extrêmement toxiques. Récemment, la petite molécule H3B-8800 a été montrée comme tuant préférentiellement les lignées cellulaires mutées pour *SF3B1* par rapport aux lignées sauvages [162]. Un essai clinique est en cours pour évaluer ce médicament dans les leucémies avancées (NCT02841540).

MUTATIONS D'*EIF1AX*

Le troisième événement de type BSE est l'altération du gène *EIF1AX*, situé sur le chromosome X [140]. *EIF1AX* code eIF1A, un composant du complexe de pré-initiation 43S qui sert de médiateur au recrutement de la petite sous-unité ribosomale au cap 5' des ARN messagers. Le facteur eIF1A a donc un rôle important dans la traduction, et surtout dans le choix du codon ATG qui initiera la traduction. Des mutations faux sens ciblant les 15 premiers codons d'*EIF1AX* sont été trouvées dans environ 15 % des MU. Ces mutants eIF1A favorisent des sites alternatifs d'initiation de la traduction et modifient ainsi le protéome de la tumeur [163, 164]. Toutefois, le mécanisme oncogénique induit par ce processus est largement inconnu. À noter que les mutations *EIF1AX* ne sont pas strictement mutuellement exclusives avec les autres événements de type BSE : des cas ont été occasionnellement signalés avec des mutations *EIF1AX* en addition de l'inactivation de *BAP1* ou d'une mutation *SF3B1* [135, 165]. Les MU mutées exclusivement pour *EIF1AX* ont le plus souvent un bon pronostic [161], bien que des rechutes métastatiques très tardives (sur 10 à 20 ans) aient été signalées [165].

■ AUTRES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES RÉCURRENTES

Des mutations germinales délétères du gène *MBD4*, localisé sur le chromosome 3, sont retrouvées chez environ 1 % des patients, et toujours associées à des MU avec M3. C'est l'analyse détaillée d'un exceptionnel patient atteint d'un MU métastatique ayant présenté une réponse spectaculaire à un inhibiteur de PD1 (PD1inh) qui a permis la découverte de ces mutations de *MBD4* [134]. *MBD4* code pour une glycosylase qui répare les 5-méthylcytosines désaminées, et comme attendu, les MU porteurs d'une inactivation de *MBD4* ont un fort taux de mutations, exclusive-

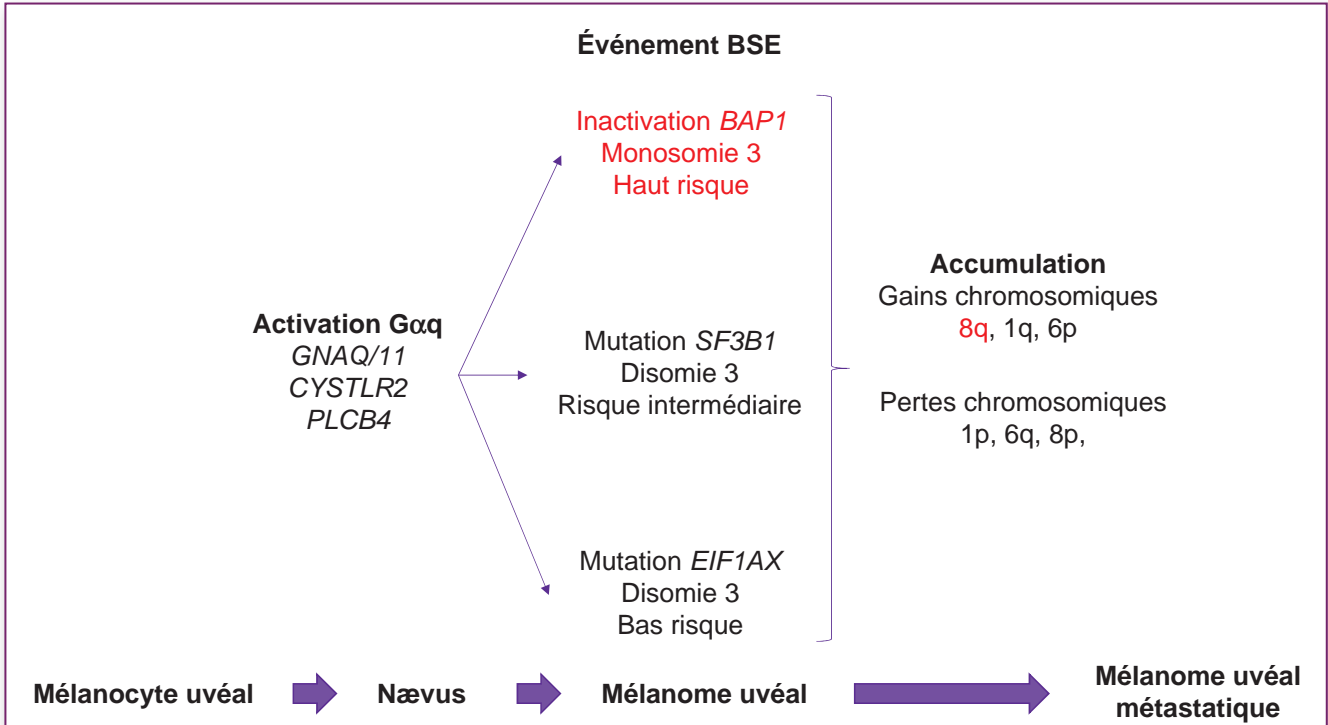


Fig. 13-131 L'événement BSE (*BAP1*, *Splice* et *EIF1AX*).

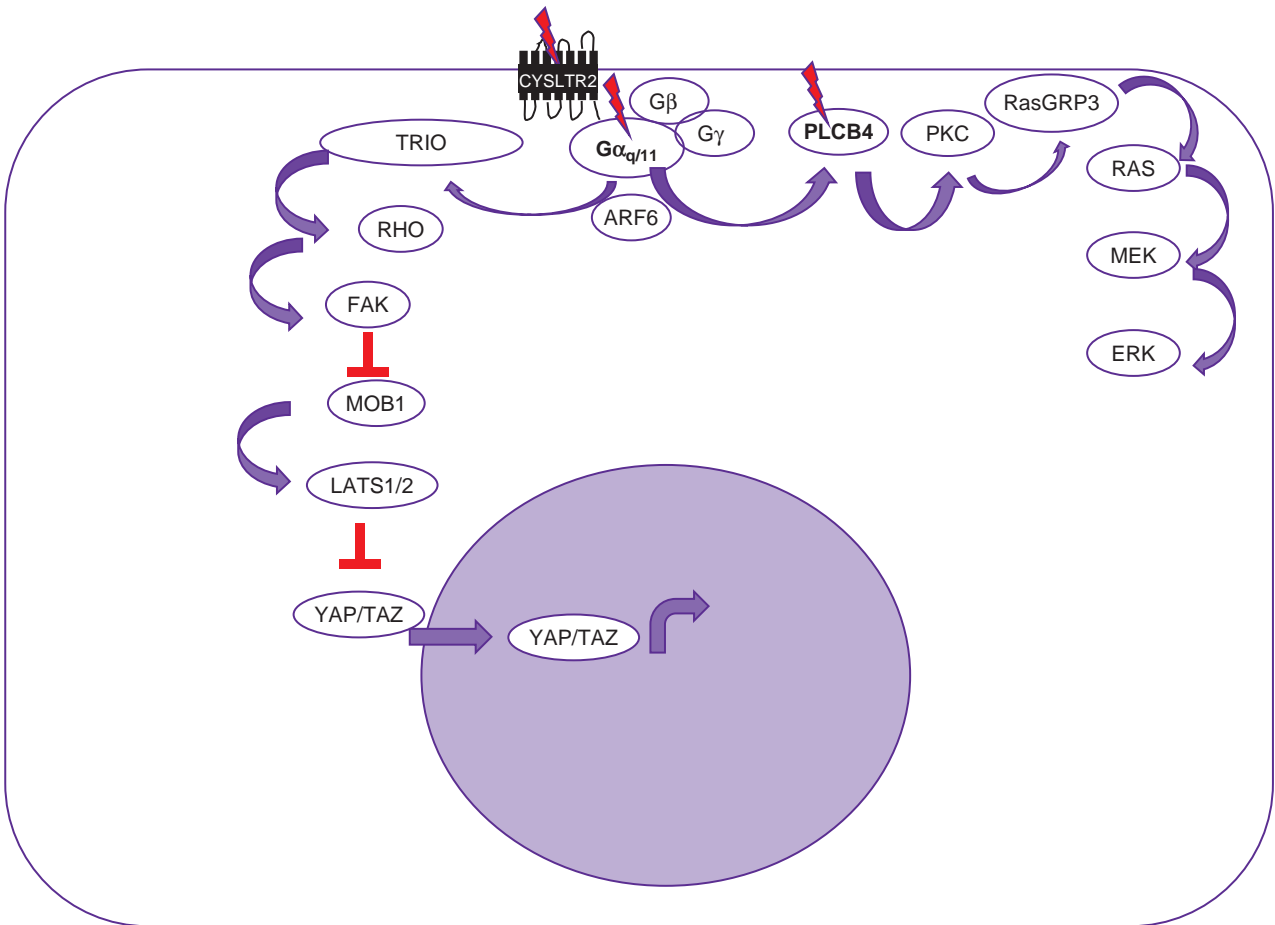


Fig. 13-132 La voie YAP/TAZ.

ment de type CpG → TpG. Ces mutations germinales de *MBD4* sont un facteur important de prédisposition au MU [166].

Les MU sont associés à des altérations génomiques très récurrentes, telles que des pertes de 1p, 3, 6q, 8p, le gain de 8q, 1q et 6p. Les altérations des chromosomes 3 et 8 sont très péjoratives sur le pronostic, alors que le gain 6p est plutôt de bon pronostic. Selon l'hypothèse de Knudson à «deux coups», des gènes suppresseurs de tumeurs sont probablement localisés sur les régions de perte récurrente. C'est le cas pour *BAP1* et *MBD4* sur le chromosome 3. Pour les autres régions, ces gènes cibles ne sont pas identifiés, mais *PHF10/BAF45a* a été proposé pour être la cible des pertes de la région 6q [167]. À l'inverse, des gains récurrents de 1q, 6p, 8q augmenteraient le nombre de copies et l'expression génique d'oncogènes. Malgré l'importance du gain 8q, altération très fréquente et très péjorative sur le plan pronostique, le ou les gènes cibles de ces gains restent à identifier.

Histoire naturelle de la maladie et progression métastatique

Aucun composant bénin n'est en général identifiable sur la tumeur primaire de MU, et aucun nævus bénin ayant pu être à l'origine d'un MU n'a jamais pu être caractérisé au niveau moléculaire. La chronologie des événements oncogènes du MU n'est donc qu'hypothétique. Le modèle le plus plausible est que l'événement Gαq précède l'événement BSE, car des proliférations bénignes telles que les nævus bleus ou les nævus uvéaux portent ces mutations [132, 142, 168]. De plus, de rares MU

portent une même mutation Gαq, mais différents événements de type BSE [137, 165, 169]. Tous ces événements clés peuvent se produire dans un laps de temps très court, dans une évolution dite ponctuelle [130]. Toujours est-il que la stratégie thérapeutique la plus rationnelle serait d'inhiber la voie Gαq.

Une question majeure est de comprendre les mécanismes de progression tumorale vers la forme métastatique. L'évolution génomique globale au niveau des nucléotides, y compris pendant la progression tumorale et les métastases, est très limitée, avec très peu de nouvelles mutations au stade métastatique [165, 169]. Certaines nouvelles mutations récurrentes, notamment touchant des gènes codant des facteurs de remodelage de la chromatine comme *PBRM1* ou *EZH2*, sont probablement des événements tardifs, n'expliquant pas la progression métastatique [169]. Les variations du nombre de copies sont beaucoup plus dynamiques, avec une hétérogénéité significative dans les tumeurs primaires et une nouvelle acquisition de gains récurrents (1q, 6p, 8q et isodisomie 3), et les pertes (1p, 6q, 8p) jouent probablement un rôle important dans la progression de la tumeur [165]. La principale conclusion de ces analyses est que les MU à faible risque (D3, type I selon la classification d'Harbour) ne progressent pas en MU à haut risque (M3, type II, inactivé pour *BAP1*). De plus, l'analyse de rares cas très informatifs semble indiquer que le processus métastatique pourrait débuter très rapidement, dès l'initiation de la tumorigenèse.

Conclusion

Actuellement, la génomique et la génétique du mélanome uvéal fournissent des éléments clés pour un pronostic très précis des patients. Espérons que les progrès récents remarquables dans la compréhension moléculaire se traduiront bientôt par une stratification du traitement des patients et des thérapies ciblées efficaces pour cette maladie de mauvais pronostic.

VI. APPORT DE LA GÉNOMIQUE DANS LE PRONOSTIC DES MÉLANOMES UVÉAUX – EXPÉRIENCE DU RÉSEAU MELACHONAT

G. PIERRON

I Introduction

Bien que rare, le mélanome uvéal (MU) est l'une des tumeurs malignes intraoculaires les plus communes chez l'adulte. S'il existe des options thérapeutiques visant à contrôler efficacement la tumeur primaire (80 % de survie globale à 5 ans), une fois le diagnostic de métastase posé, l'espérance de survie globale chute dramatiquement (8 % à 2 ans). Alors que seuls 1 à 4 % des patients présentent une maladie métastatique détectable au moment du diagnostic initial, 20 à 50 % d'entre eux pourront développer des métastases à distance, en particulier hépatiques [170].

La définition de marqueurs pronostiques prédictifs est donc un enjeu majeur pour adapter le suivi et la prise en charge des patients. Ainsi, des critères cliniques ou histologiques, comme la taille de la tumeur, l'extension extraoculaire, une activité mitotique élevée, un infiltrat lymphocytaire, ou des cellules de type épithélioïde, sont associés à un haut risque d'évolution métastatique [171]. Mais d'autres paramètres, issus du profilage moléculaire de ces tumeurs, permettent également d'affiner la stratification pronostique.

I Marqueurs moléculaires

L'oncogenèse du MU passe par l'accumulation d'altérations génomiques survenant de façon ponctuelle au niveau de la séquence nucléotidique (*single nucleotide variations* [SNV]) et/ou modifiant le nombre de copies de tout ou partie de certains chromosomes (*copy number variations* [CNV]).

■ LES SNV

Si l'absence de mutation des gènes *KRAS* ou *BRAF*, et une charge mutationnelle faible distinguent les MU de leurs homologues cutanés, ceux-ci présentent néanmoins des altérations caractéristiques (fig. 13-133a).

Les premières sont liées à l'initiation du processus tumoral et ciblent des sous-unités de petites protéines G alpha. Ainsi, plus de 92 % des MU sont mutés de façon mutuellement exclusive dans l'un des paralogues *GNAQ* ou *GNA11*. En l'absence de mutation dans un de ces deux gènes, *CYSLTR2* ou *PLCB4* peuvent également être altérés.

Les secondes, survenant lors de la progression tumorale, peuvent toucher les gènes *BAP1*, *SF3B1*, *EIF1AX*, et sont associées à des pronostics distincts (du plus défavorable au plus favorable respectivement) [172].

■ LES CNV

Des anomalies chromosomiques récurrentes (gains, pertes, isodisomies, totales ou partielles) sont observées dans les échantillons tumoraux de MU (fig. 13-133b). Ainsi, on cherchera à statuer sur le nombre de copies du chromosome 3 total (2 copies/normal disomie : D3; 1 copie/perte – monosomie M3) et du bras long (q) du chromosome 8 (2 copies/normal – 8qnl; 3/5 copies/gain – 8q+). L'absence, la présence, ou la co-occurrence de ces événements sont également corrélées au pronostic [173].

I Techniques de détection

■ ÉVOLUTION TECHNOLOGIQUE

La détermination du statut altéré ou non des différents marqueurs moléculaires participant à l'oncogenèse du MU a suivi au cours du temps l'évolution des connaissances et des différentes innovations technologiques (fig. 13-134a). Initialement, les approches de cytogénétique comme le caryotype et/ou la FISH (*fluorescence in situ hybridization*) ont permis de détecter les CNV récurrentes. Puis, la démocratisation de la génomique en pratique clinique, avec l'apport des puces à ADN (CGHa et ses dérivés), le séquençage Sanger de gènes spécifiques et/ou l'utilisation de marqueurs microsatellites, a permis d'affiner le profil moléculaire des échantillons associés à un risque élevé de métastases hépatiques [174].

■ AVANTAGES ET LIMITES

Les contraintes liées au matériel disponible (énucléation, micro-biopsie, ponction transsclérale, accessibles à l'état frais ou congelé) conditionnent les choix technologiques et les marqueurs accessibles (fig. 13-134b). Ainsi, en routine hospitalière et dans le cadre du réseau de l'Institut national du cancer (INCa) MELACHONAT, la technique de référence est la CGH/LOH, permettant de définir les statuts des chromosomes 3 et 8, combinée avec le séquençage Sanger ciblé des gènes *GNAQ/11*, et *BAP1/SF3B1/EIF1AX*.

I Classifications

Dès la fin des années 1990, la présence d'une monosomie du chromosome 3 (M3) a été identifiée comme un facteur de risque corrélé à l'évolution métastatique [175]. Associée au statut du

chromosome 8q, la présence ou l'absence de cette M3 a permis de définir trois groupes pronostiques fondés sur le profilage moléculaire des tumeurs primaires par CGH/LOH (*comparative genomic hybridization/loss of heterozygosity*) [176]. Les tumeurs des patients avec un risque élevé sont caractérisées par une M3 et un 8q+ (risque d'événement métastatique à 2 ans de 63 %); les risques intermédiaires présentent une M3 ou un 8q+ (risque d'événement métastatique à 2 ans de 15 %); enfin, les risques faibles ne montrent ni M3, ni 8q+ (absence d'évolution métastatique avérée dans les 2 ans) (fig. 13-135a).

Devenue incontournable depuis plus de 5 ans, cette stratification pronostique génomique a également permis d'accumuler des connaissances et d'identifier des cas particuliers qui permettront de faire évoluer cette classification (fig. 13-135b). Ainsi, lors de l'analyse des CNV, il n'est pas rare d'identifier des populations sous-clonales de haut risque au sein de l'échantillon tumoral de risque intermédiaire (M3 sous-clonale). Les M3 peuvent également être partielles, mais lorsque celles-ci emportent le locus contenant le gène suppresseur de tumeur *BAP1*, le pronostic associé est défavorable [177]. L'inactivation bi-allélique de *BAP1* peut aussi être obtenue par délétion homozygote (l'outil moléculaire utilisé devant garantir une couverture complète du locus). Enfin, les isodisomies, mécanisme alternatif de perte d'hétérozygotie ou LOH survenant dans 5 à 10 % des cas, qu'elles soient totales ou partielles (ciblées sur *BAP1*), doivent être intégrées à la classification [178]. Concernant le gain du 8q, s'il résulte le plus souvent de la formation d'un iso-chromosome 8 (perte du 8p et gain d'un 8q supplémentaire; voir fig. 13-134b et 13-135b), il n'est pas rare de détec-

ter des duplications de l'iso8. Cette augmentation du nombre de copies du 8q (8qnl = 2; 8q+ = 3; 8q++ = 5) pouvant conférer un risque métastatique plus élevé devra être prise en compte [179].

Vers un outil intégré, le P.UMA

Si l'utilisation de la CGH/LOH en routine permet de stratifier efficacement les MU, elle nécessite souvent d'avoir recours au séquençage des gènes *GNAQ/11*, *CYSLTR2* et *PLCB4* pour confirmer la contributivité du prélèvement tumoral lors de l'obtention de profils génomiques plats; et/ou des gènes *BAP1* (identification de la mutation associée à la M3), *SF3B1* ou *EIF1AX* pour affiner le pronostic.

P.UMA (*Panel for Uveal Melanoma Alterations*) est un panel NGS (*next generation sequencing*) permettant, en une seule expérience et sur une quantité de matériel limitée (50 ng d'ADN tumoral), d'avoir accès à la fois aux CNV, aux LOH (Chr3, Chr8) et au statut mutationnel des gènes d'intérêt dans l'identification des tumeurs de risque génomique élevé (fig. 13-136).

Utilisable aussi bien sur l'échantillon primaire que sur du matériel tumoral circulant, cet outil innovant permet l'intégration de l'ensemble des données moléculaires utiles à la prise en charge afin de proposer la meilleure stratification pronostique au patient.

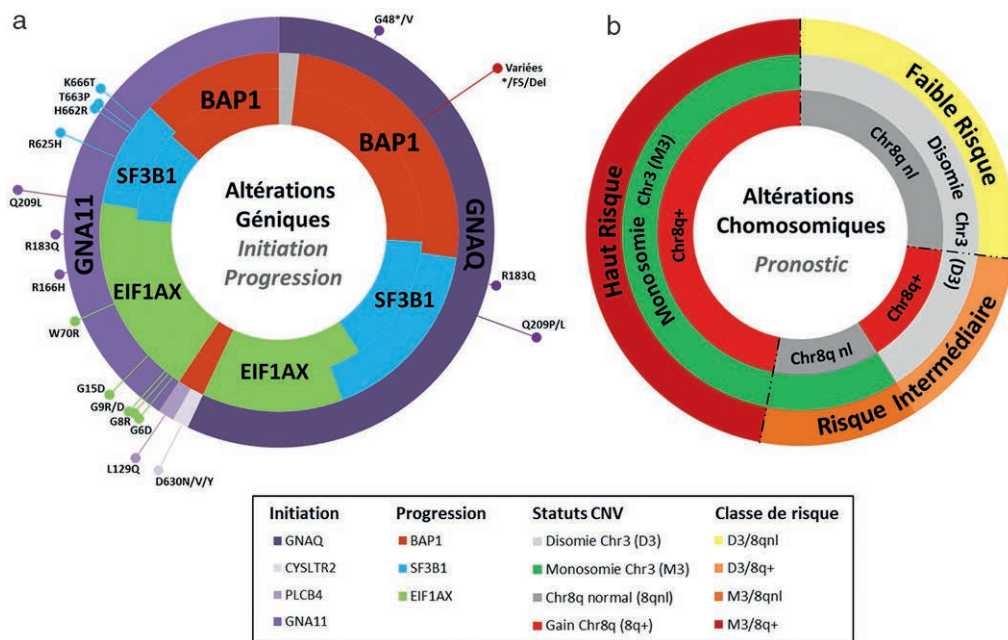


Fig. 13-133 **Altérations génomiques des mélanomes uvéaux.**
 a. Au niveau génique (SNV). Synthèse graphique des altérations observées à l'échelle nucléotidique. Les gènes dont la mutation est liée à l'initiation du processus tumoral sont figurés en gamme de violet sur le cercle extérieur (*GNAQ/11*, *CYSLTR2*, *PLCB4*). Les gènes dont l'altération est impliquée dans la progression tumorale sont représentés sur les deux cercles internes (*BAP1*, rouge; *SF3B1*, bleu; *EIF1AX*, vert; absence de mutation additionnelle, gris). Que le patient soit *GNAQ* ou *GNA11*, les mutations impliquées dans la progression tumorale sont le plus souvent mutuellement exclusives, mais quelques cas peuvent combiner des altérations dans *BAP1/SF3B1*, ou *SF3B1/EIF1AX* (rouge/bleu, bleu/vert respectivement). Les positions et substitutions les plus fréquemment identifiées sont indiquées sous forme de lollipop plot dans la couleur et en regard du gène concerné. *BAP1* étant un gène suppresseur de tumeur, les altérations tronquantes recensées sont variées (*Frameshift* [FS], *Stop* [*], *Deletion* [Del]). **b.** Au niveau chromosomique. Synthèse graphique des altérations observées à l'échelle chromosomique associées au pronostic. Le statut du chromosome 8q : normal (Chr8q nl : gris) ou gagné (Chr8q+ : rouge) est indiqué sur le cercle interne. Le statut du chromosome 3 – normal/disomie (D3 : gris) ou perdu/monosomie (M3 : rouge) – est figuré sur le cercle intermédiaire. Le risque pronostique déterminé par la combinaison des statuts des Chr3 et Chr8q est représenté sur le cercle externe. Risque d'évolution métastatique : faible (D3/chr8qnl), jaune; intermédiaire (D3/chr8q+, ou M3/chr8qnl), orange; élevé (M3/chr8q+), rouge. Les proportions relatives de chacun des groupes sont conservées. Adapté de cBioportal, K.N Smit et al. [172] et Cassoux N et al. [176].

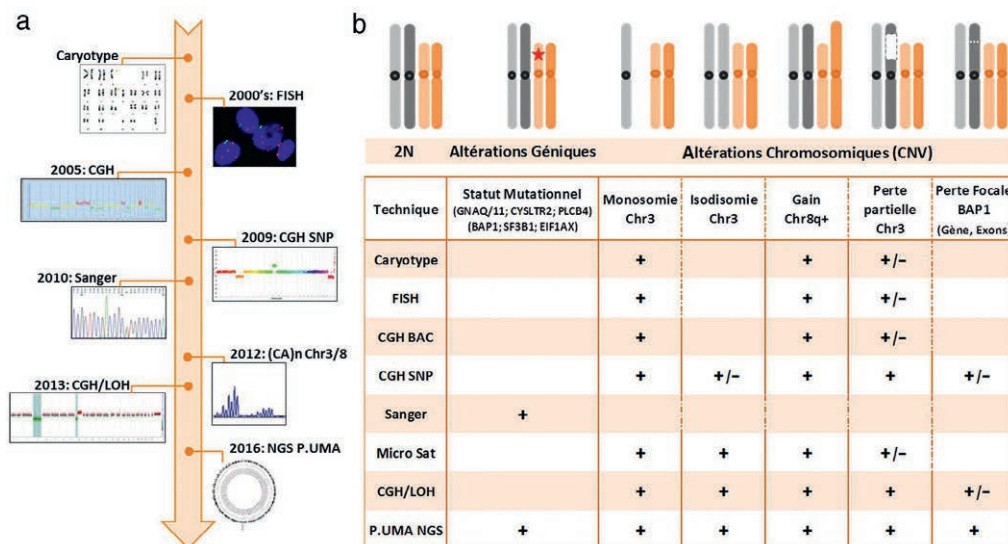


Fig. 13-134 **Détection des marqueurs moléculaires.**
 a. Évolution technologique. Illustration au cours du temps des différentes techniques utilisées dans la caractérisation de mélanomes uvéaux. Initialement, le caryotype a permis d'identifier des anomalies récurrentes, comme la monosomie du chr3 ou l'isochromosome 8q, mais nécessite du matériel tumoral frais. Dans les années 2000, la FISH (*fluorescent in situ hybridization*), puis la CGHarray (*comparative genomic hybridization*, sur BAC, ou *bacterial artificial chromosome*) ont permis de démocratiser l'accès à la classification moléculaire sur des échantillons de tout type. Celle-ci s'est affinée pour les CNV avec des outils de plus en plus résolutifs (CGH SNP puis CGH/LOH), qui ont été combinés, pour l'aspect détection d'isodisomie et de mutations, à l'utilisation de marqueurs polymorphes de types microsatellites ([CA]n), et au séquençage Sanger ciblé. Enfin, l'avènement du NGS (*next generation sequencing*) a permis de créer un outil dédié et intégré à visée diagnostique et pronostique. **b.** Avantages et limites. Les types d'altérations sont schématisés pour deux paires de chromosomes (CNV : 3 en gris, et 8 en orange, chacun des allèles parentaux en clair et foncé; mutation ponctuelle [SNV] par une étoile rouge) en regard du tableau. Pour chaque type d'altération (SNV, M3, iso3, Chr8q+, pertes partielles du chr3 ou de *BAP1*) et pour chacune des techniques, les capacités et limites de détection sont indiquées.

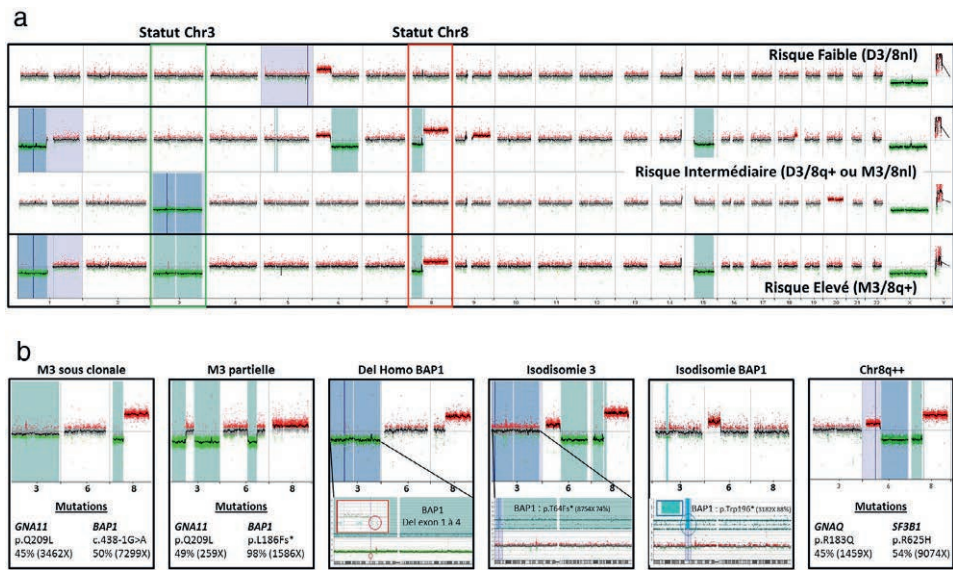


Fig. 13-135

Classification pronostique.

a. Les trois groupes de risques. Profils pangénomiques obtenus par CGH/LOH dans le cadre de la stratification pronostique des tumeurs de mélanomes uvéaux en pratique clinique. Le log2(R) est indiqué en ordonnée et les positions chromosomiques du chr1 au chr22 en abscisse. Les gains sont représentés en rouge et les pertes en vert. Les statuts des chr3 et chr8q permettant la classification de l'échantillon sont encadrés (en vert et en rouge respectivement). Ainsi, le premier cas de risque d'évolution métastatique faible ne montre aucune altération sur les chr3 et chr8. Les deux cas de risque intermédiaire ne présentent que l'une ou l'autre de ces anomalies chromosomiques. Et le quatrième cas pour lequel sont mis en évidence une monosomie 3 (M3) et un gain du chr8q (8q+) est associé à un risque élevé de métastase hépatique.

b. Cas particuliers. L'utilisation en routine de ce type d'outil moléculaire a permis de documenter de larges collections explorées de façon homogène (réseau MelaChoNat). Au décours de ces analyses, des cas particuliers ont pu être identifiés (encarts de gauche à droite). Des populations sous-clonales peuvent être observées dès le diagnostic initial et doivent être prises en compte dans la stratification. Les monosomies 3 peuvent être partielles (n'emportant qu'une partie du chromosome), voire très focales, centrées sur le locus *BAP1* dont une copie est alors perdue (recherche de l'altération du second allèle par séquençage). L'inactivation bi-allélique de *BAP1* peut aussi être due à une délétion homozygote. L'utilisation d'outil de CGH/LOH donnant accès au statut allélique permet de détecter les isodisomies chr3 (perte puis reduplication de l'allèle restant) qui sont associées à un pronostic défavorable. Qu'elles soient partielles ou totales, lorsque ces isodisomies contiennent le gène *BAP1*, celui-ci est majoritairement retrouvé muté de façon homozygote. Enfin, la reduplication de l'isochromosome 8q peut conduire à une accumulation du nombre de copies du 8q qui pourrait être un critère d'évolutivité précoce.

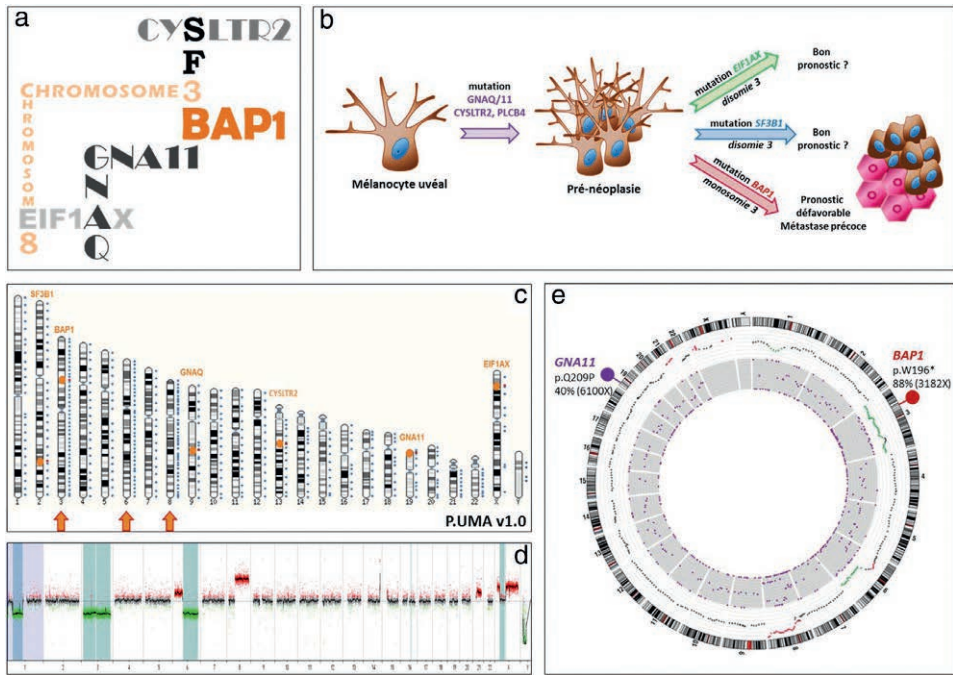


Fig. 13-136

Approche intégrée.

a. Les marqueurs. Représentation schématique des marqueurs moléculaires utilisés aujourd'hui en routine hospitalière. b. Les associations et le pronostic. Proposition d'oncogénèse du mélanome uvéal. L'initiation avec acquisition d'une mutation initiale conduisant à un état préneoplasique (*GNAQ/11*, *CYSLTR2*, *PLCB4*). La progression avec association du statut CNV et mutationnel sur les gènes *BAP1*, *SF3B1*, *EIF1AX* et les pronostics associés (adapté de M.H. Stern). c. Panel NGS. Pour combiner la détection des CNV et des SNV, le panel NGS P.UMA (Panel for Uveal Melanoma Alterations) est constitué d'un squelette pangénomique (points bleus) avec une densité renforcée sur les chr3, chr6 et chr8, et une couverture complète de la séquence codante des marqueurs génétiques d'intérêt (points orange). d. Exemple de CGHa. CGH/LOH d'un échantillon de haut risque génomique (M3/8q++). e. Circos plot. Analyse par panel P.UMA du même échantillon représenté sous forme de circos plot. Les chromosomes sont figurés sur le cercle externe. L'anneau intermédiaire indique les CNV : normal/2 copies en noir; les pertes en vert; les gains en rouge. Le cercle interne permet de visualiser le statut allélique (violet) : hétérozygote (3 populations AA, AB BB) ou homozygote (AA, BB). Les mutations sont observées sur l'extérieur (code en p., fréquence et profondeur de lecture). Pour le cas étudié, on retrouve bien, entre autres, la M3 et le 8q++, auxquels sont associées des mutations de *GNA11* et de *BAP1*.

VII. TRAITEMENT DU MÉLANOME DE L'UVÉE

Prise en charge thérapeutique locale

N. Cassoux

■ INTRODUCTION

Le traitement du mélanome de l'uvée n'est pas totalement codifié. Il repose sur l'énucléation, l'irradiation de contact par curi-thérapie (ou brachythérapie), l'irradiation externe ou télé-thérapie par faisceau de protons ou, plus rarement, par Gamma Knife®, la thermothérapie transpupillaire, la chirurgie d'exérèse et plus récemment par la photothérapie dynamique. Les modalités de traitement dépendent de la disponibilité des différents équipements et parfois de la considération « philosophique » du zéro énucléation de certaines équipes. Il dépend également du stade de la tumeur établi par la nouvelle classification TNM (8^e édition). De même, les résultats en termes de contrôle local varient en fonction de la technique utilisée (contrôle local supérieur à 90 % pour l'irradiation, 80 % pour les techniques chirurgicales et moins de 80 % pour les techniques de laser) [180, 181].

Le mélanome de l'uvée a cela de particulier qu'il s'agit d'une tumeur de croissance lente au départ, avec peu de mitose, ce qui rend le tissu tumoral particulièrement radiorésistant et chimiorésistant. Il faut donc appliquer de fortes doses de rayons pour détruire le tissu tumoral. Le but du contrôle local est d'empêcher les cellules tumorales de se répliquer et de migrer à distance.

Si l'énucléation est le traitement le plus ancien, cette intervention a été remplacée dans les années 1960 par des disques de Stallard composés de cobalt 60, puis d'autres sources de rayonnements ont été utilisées (iode 125, ruthénium 106, palladium 103) [180, 182].

L'irradiation externe par protons a été développé aux États-Unis puis en Suisse et en France dans les années 1980 [183–186]. D'autres techniques d'irradiation sont également utilisées avec succès sur le contrôle local, mais avec plus de toxicité sur le globe oculaire pour certaines techniques (ion hélium, radiothérapie stéréotaxique Cyber Knife®, Gamma Knife®, ou *linear accelerator*) [187]. Néanmoins, les différentes techniques d'irradiation sont rarement comparées entre elles en raison des difficultés de monter des études comparatives randomisées [188].

■ BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Avant le traitement, le patient doit bénéficier d'un examen ophtalmologique complet avec une échographie B de façon à établir la classification TNM et à décider de la stratégie thérapeutique (tableau 13-3 et encadré 13-4). Il faut également tenir compte de l'âge et de la présence de comorbidités associées. Le bilan peut être complété selon les cas par une angiographie à la fluorescéine et un OCT, surtout pour les tumeurs de petite taille tangentées entre le naevus suspect et le petit mélanome. Pour les tumeurs pigmentées, une échographie abdominale à la recherche de métastases hépatiques synchrones (rares) et, en cas

d'atteinte du nerf optique, une IRM oculaire sont à faire pour détecter une éventuelle extériorisation extrasclérale.

Pour les tumeurs achromes, si l'aspect fait évoquer un possible hémangiome choroïdien, une angiographie au vert d'indocyanine est très utile.

Pour les masses pouvant faire évoquer une métastase choroïdienne, un bilan complet par scanner thoraco-abdomino-pelvien et TEP-scanner ainsi qu'un bilan gynécologique chez les femmes permettent d'éviter les erreurs de diagnostic.

■ INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES EN FONCTION DE LA TAILLE

TUMEURS T1

Il s'agit de tumeurs dont le diamètre n'excède pas 12 mm et l'épaisseur n'excède pas 6 mm (classification TNM, 8^e édition).

Plusieurs traitements ont été proposés tenant compte de la localisation (envahissement du corps ciliaire T1 b, c, d ou extériorisation extrasclérale T1 c, d).

Traitement par irradiation

BRACHYTHÉRAPIE OU DISQUES RADIOACTIFS – RUTHÉNIUM

A. Schalenbourg

Une brachythérapie avec plaque de ruthénium (¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh) peut être réalisée pour le mélanome de la choroïde et du corps ciliaire.

Propriétés physiques – Les plaques de ruthénium 106/rhodium 106 ont été mises au point par Lommatzsch en 1964 [189, 190]. Leur emploi s'est essentiellement répandu en Europe [189–192]. Ils émettent des particules bêta (électrons) à haute énergie, provenant de la désintégration du ruthénium 106 en rhodium 106, puis en palladium 106. Contrairement aux rayons gamma émis par la majorité des autres radio-isotopes utilisés, comme le ¹²⁵Iode, leur pénétration dans les tissus est plus limitée, ainsi que leur irradiation latérale [189]. Les applicateurs sont disponibles en plusieurs formes et diamètres (fig. 13-137a).

Tableau 13-3 – Classification TNM (selon l'American Joint Committee on Cancer [AJCC], 8^e édition)

Épaisseur (mm)	Plus grand diamètre (mm)						
	≤3	3,1–6	6,1–9	9,1–12	12,1–15	15,1–18	> 18
> 15	4	4	4	4	4	4	4
12,1–15	3	3	3	3	3	4	4
9,1–12	3	3	3	3	3*	3	4
6,1–9	2	2	2	2	3	3	4
3,1–6	1	1	1	2	2	3	4
≤3	1	1	1	1	2	2	4
	≤3	3,1–6	6,1–9	9,1–12	12,1–15	15,1–18	> 18

* Le patient avait une tumeur de 14 mm de diamètre et 10,3 mm d'épaisseur.

Encadré 13-4**Classification TNM, corps ciliaire et choroïde (selon l'AAJCC, 8^e édition)**

- **pT1 : taille de la tumeur catégorie 1**
 - **pT1a** : taille de la tumeur catégorie 1 sans envahissement du corps ciliaire ou extension extrasclérale
 - **pT1b** : taille de la tumeur catégorie 1 avec envahissement du corps ciliaire
 - **pT1c** : taille de la tumeur catégorie 1 sans envahissement du corps ciliaire mais avec extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
 - **pT1d** : taille de la tumeur catégorie 1 avec envahissement du corps ciliaire et extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
- **pT2 : taille de la tumeur catégorie 2**
 - **pT2a** : taille de la tumeur catégorie 2 sans envahissement du corps ciliaire ou extension extrasclérale
 - **pT2b** : taille de la tumeur catégorie 2 avec envahissement du corps ciliaire
 - **pT2c** : taille de la tumeur catégorie 2 sans envahissement du corps ciliaire mais avec extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
 - **pT2d** : taille de la tumeur catégorie 2 avec envahissement du corps ciliaire et extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
- **pT3 : taille de la tumeur catégorie 3**
 - **pT3a** : taille de la tumeur catégorie 3 sans envahissement du corps ciliaire ou extension extrasclérale
 - **pT3b** : taille de la tumeur catégorie 3 avec envahissement du corps ciliaire
 - **pT3c** : taille de la tumeur catégorie 3 sans envahissement du corps ciliaire mais avec extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
 - **pT3d** : taille de la tumeur catégorie 3 avec envahissement du corps ciliaire et extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
- **pT4 : taille de la tumeur catégorie 4 ou n'importe quelle tumeur avec extension extraoculaire > 5 mm**
 - **pT4a** : taille de la tumeur catégorie 4 sans envahissement du corps ciliaire ou extension extrasclérale
 - **pT4b** : taille de la tumeur catégorie 4 avec envahissement du corps ciliaire
 - **pT4c** : taille de la tumeur catégorie 4 sans envahissement du corps ciliaire mais avec extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
 - **pT4d** : taille de la tumeur catégorie 4 avec envahissement du corps ciliaire et extension extraoculaire ≤ 5 mm de plus grand diamètre
 - **pT4e** : tumeur de toute taille avec une extension extraoculaire > 5 mm de plus grand diamètre

Le calcul dosimétrique se fait à partir de l'épaisseur de la masse tumorale, mesurée avec l'ultrasonographie, en y rajoutant celle de la sclérotique, d'environ 1 mm. Environ 90 Gy (80-100) sont prescrits au sommet de la tumeur [191]. Le temps nécessaire pour délivrer la dose totale d'irradiation dépend de la demi-vie du radio-isotope, qui est d'un an pour le $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, et de sa charge résiduelle [189].

Indications – L'utilisation des applicateurs de ruthénium varie entre les différents centres. En l'absence d'études prospectives randomisées ou contrôlées, leur spectre d'indications dépend également de l'expérience clinique personnelle des spécialistes, ainsi que de l'accès à des traitements alternatifs, comme la prothérapie, et de leur coût.

Les mélanomes de la choroïde qui se prêtent le mieux à un traitement par plaque de ruthénium sont ceux d'une épaisseur de moins de 5 mm, et nécessitant un applicateur de 20 mm de diamètre au maximum (fig. 13-137c, d) [191, 192]. La brachythérapie est déconseillée pour les mélanomes juxtapapillaires, la plaque n'arrivant pas à y couvrir la base de la tumeur à cause de la gaine du nerf optique d'un diamètre de 5 à 6 mm, et comportant donc un risque élevé de récurrence locale (fig. 13-138) [191-193].

Technique chirurgicale – Si possible, une anesthésie générale offre l'avantage d'avoir plus d'espace entre le globe et la paroi orbitaire. Suite à une péritomie conjonctivale et à la mise en place de fils de traction, une transillumination permet de marquer les marges de la tumeur et d'en vérifier le diamètre maximal. Ce dernier doit être inférieur à celui de la plaque, en assurant une marge de sécurité et en considérant son revêtement en argent, épais d'un peu moins de 1 mm (fig. 13-137b). Si un muscle droit ou oblique s'insère à la sclère correspondant à la base tumorale, il est désinséré après avoir été chargé sur deux fils de suture. Une plaque « fantôme » en matière plastique transparente est utilisée pour fixer les points de suture et contrôler son positionnement. Le fantôme est ensuite remplacé par la plaque et un éventuel muscle désinséré est refixé, par-dessus la plaque, à la sclère à l'aide d'anses (fig. 13-139). À l'ablation du disque, le muscle sera réinséré en position anatomique [189].

Résultats – Avec des centres qui ont des indications, dosimétries et durées de suivi différents, leurs données, souvent datant d'il y a plus de 10 ans, témoignent d'un contrôle local variant entre 64 et 98 % [190-193], et d'un taux moyen de récurrence locale autour de 10 % [191, 193]. Cette dernière, dont la probabilité augmente avec la taille initiale de la tumeur, est la raison la plus fréquente d'une énucléation secondaire, plus que les complications radio-induites (fig. 13-140) [190, 192]. Celles-là détermineront, ensemble avec la localisation de la tumeur et le degré de décollement de rétine secondaire, l'acuité visuelle finale, elle aussi très variable [190-192].

IODE 125

L'irradiation par disque d'iode 125 est une irradiation qui émet un rayonnement gamma de faible énergie. De ce fait, son rayonnement est totalement arrêté par un métal lourd tel que l'or (fig. 13-141 à 13-143). L'iode 125 se présente sous forme de grains dont la demi-vie est de 2 mois. En incorporant les grains d'iode dans les disques en or, les tissus situés en arrière et sur les côtés du disque sont ainsi protégés totalement. Les problèmes de chute des cils, de sécheresse lacrymale liée à l'irradiation de la glande lacrymale sont totalement évités. Il existe cinq tailles de disques, de 12, 14, 16, 18 et 20 mm de diamètre, constitués d'une partie en or dans laquelle s'insère un container en silicone muni de gouttières dans lesquelles sont mis en place les grains d'iode (8, 13, 21 et 24 grains par disque respectivement). Le temps de pose est calculé pour obtenir 85 à 90 Gy au sommet de la tumeur [194]; celui-ci varie en fonction de l'épaisseur de la tumeur, du diamètre du disque utilisé et de l'activité des grains d'iode [195]. Pour les tumeurs de moins de 5 mm d'épaisseur, il faut délivrer 85 à 90 Gy à 5 mm [196]. En raison de l'imprécision des prévisions dosimétriques en dessous

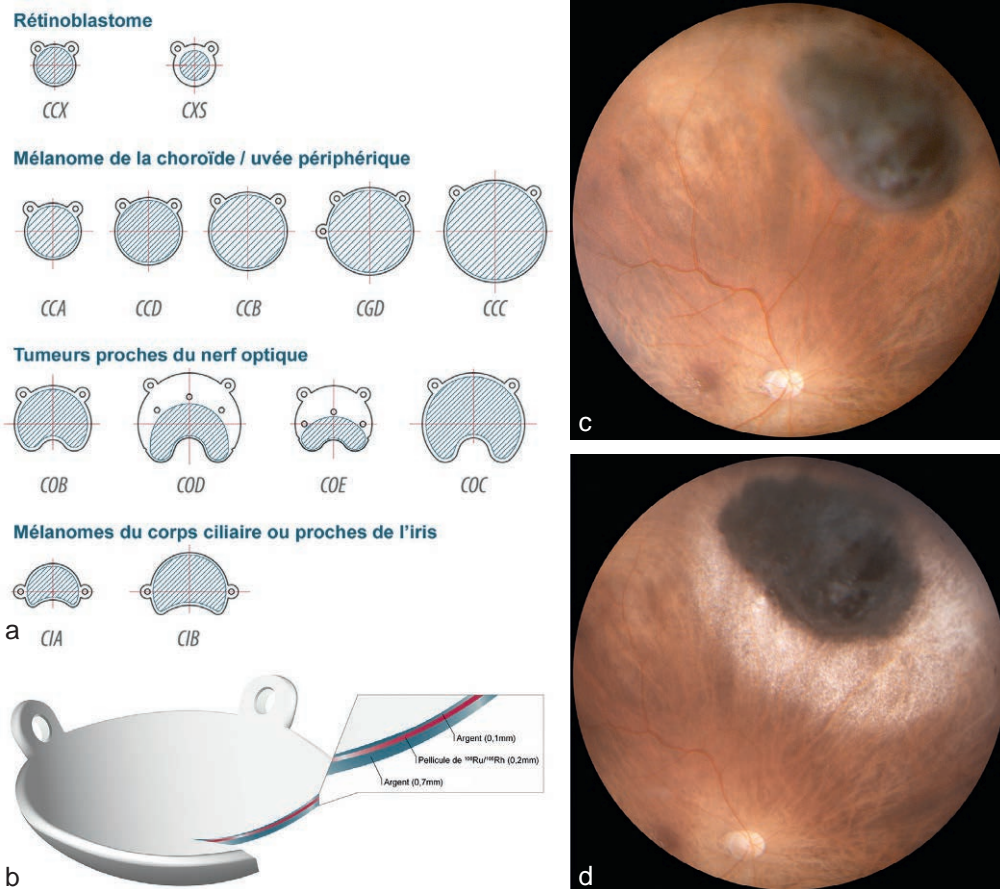


Fig. 13-137 Ruthénium – variétés des applicateurs et traitement par plaque de ruthénium.
a. Variété des applicateurs de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, proposés par le fabricant. Partie radioactive représentée par des traits obliques. b. Schéma d'une plaque épisclérale, la section démontrant la pellicule contenant le $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, enrobée d'un revêtement argent. c, d. Mélanome de la choroïde périphérique, nasale supérieure traitée par plaque de ruthénium (type CCA) chez une femme de 85 ans. Image ophtalmoscopique de la tumeur (H = 4,1 mm) avant le traitement (c) ; cicatrice tumorale atrophique (H = 1,6 mm), 1,5 an après le traitement (d).

Source : fig. a, b, Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlin, Allemagne.

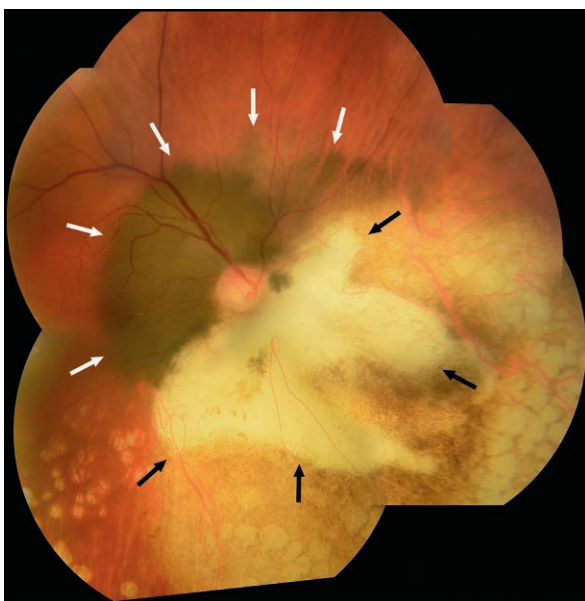


Fig. 13-138 Récidive locale, en direction temporale (flèches blanches), d'un mélanome juxtapapillaire nasal chez un homme de 60 ans.
Il avait été traité par plaque de ruthénium avec encoche (type COB) 6 ans au préalable et par TTT pour une première suspicion de récurrence 3 ans plus tard, provoquant une cicatrice relativement plus blanchâtre (flèches noires) au sein de l'ancienne cicatrice nasale.

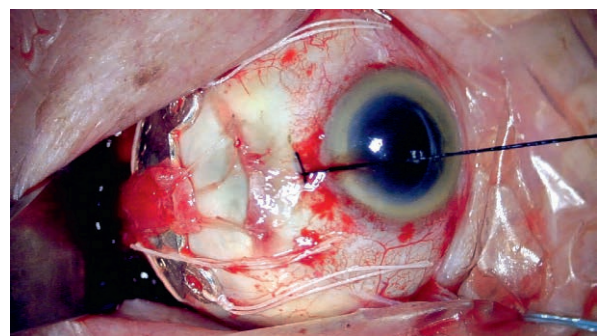


Fig. 13-139 Technique de fixation d'un applicateur de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$, type CCA.
Le muscle droit interne, désinséré, est refixé par-dessus la plaque, à l'aide d'anses en Vicryl®, temporairement pendant l'irradiation.

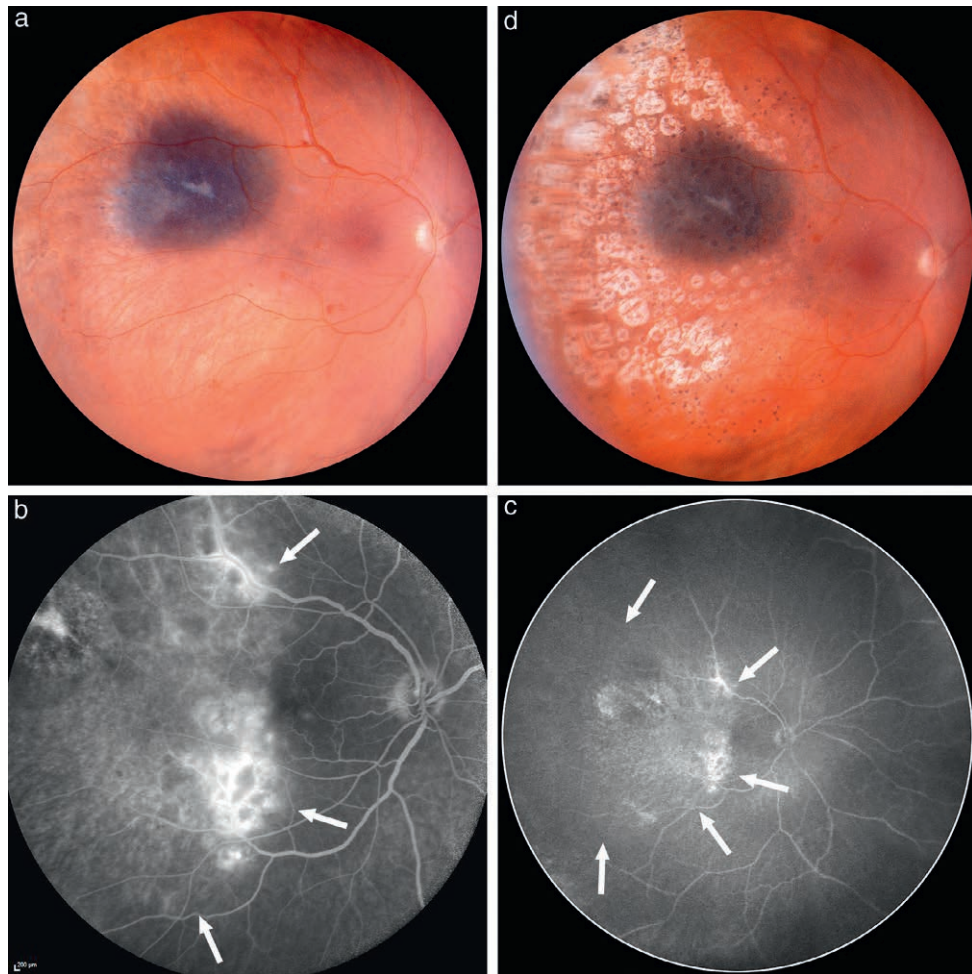


Fig. 13-140 Rétinopathie radio-induite chez un homme de 63 ans, un an et demi après brachythérapie par plaque de ruthénium (type CCA) pour un mélanome de la choroïde temporale ($H = 1,4 \text{ mm}$) dans un œil amblyope ($AV < 0,05$).
 a. Cicatrice tumorale entourée de microhémorragies et d'exsudats cotonneux. b, c. Images angiographiques fluorescéniques maculaire et panoramique indiquant les marges de l'ischémie rétinienne temporale (flèches). d. Image ophtalmoscopique un an après traitement par PRP sectorielle de la rétine atteinte, selon l'angiographie, afin d'éviter des complications néovasculaires.

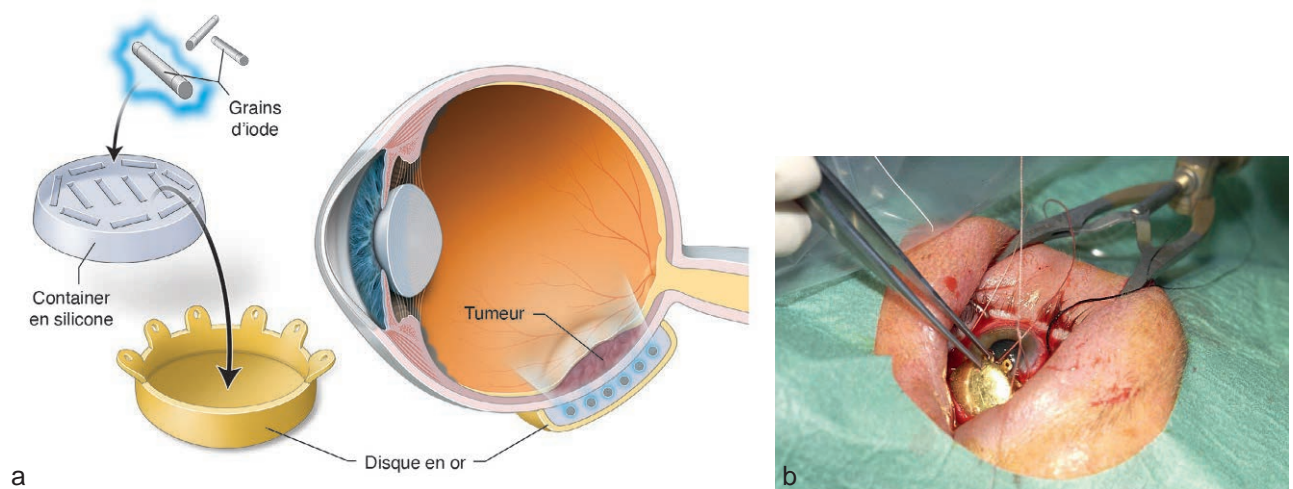


Fig. 13-141 Traitement par disque d'iode 125.
 a. La plaque en or est doublée de silicone dans lequel sont placés les grains d'iode 125. b. La plaque est ensuite fixée à la sclère en regard de la tumeur.

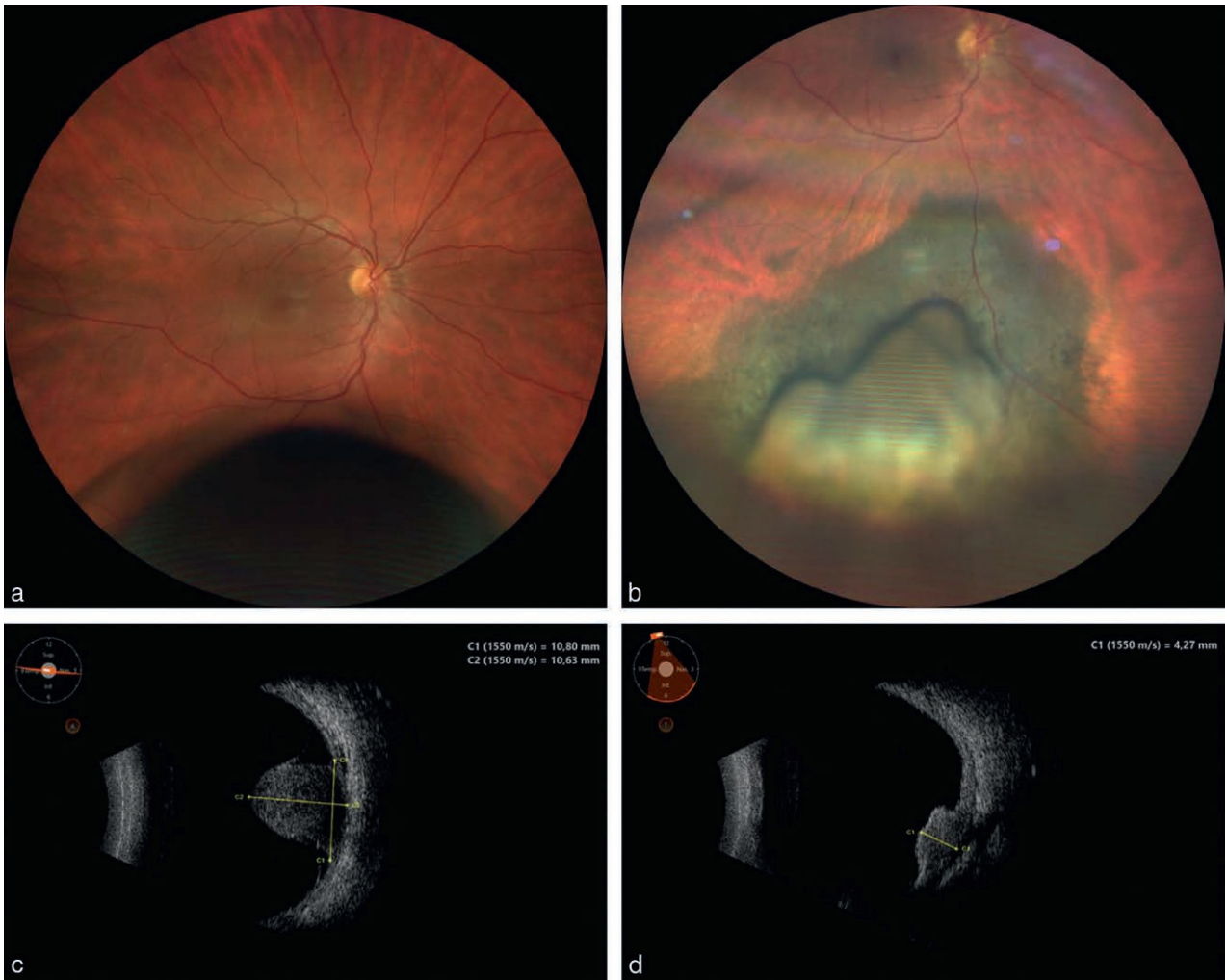


Fig. 13-142 Mélanome choroïdien traité par disque d'iode 125.
a, c. Avant traitement. b, d. Après 6 mois, nette régression de la masse.

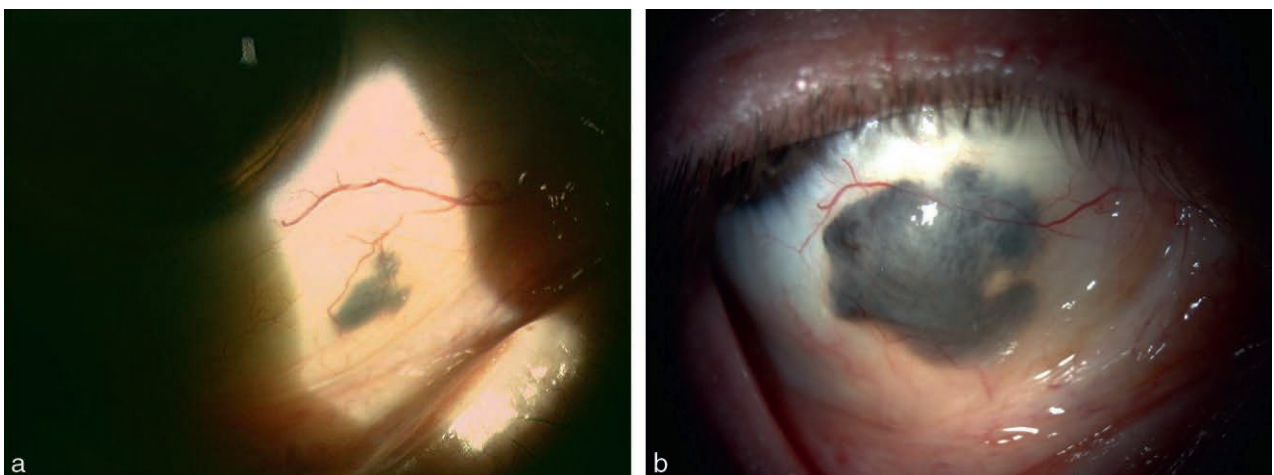


Fig. 13-143 Complication du traitement d'un mélanome ciliochoroïdien par disque d'iode 125 : nécrose sclérale lentement évolutive dans l'aire du disque.
a. En 2013. b. En 2020.

de 5 mm, il est préférable d'utiliser un autre mode d'irradiation soit par un disque de ruthénium, soit par protons.

L'inconvénient de cette technique, outre l'imprécision dosimétrique, est la sur-irradiation de la base de la tumeur et la diffusion de l'irradiation au-delà des bords de la tumeur. Cela peut conduire à une rétinopathie radique et/ou une neuropathie radique avec des conséquences importantes sur la vision [197].

L'efficacité de l'irradiation pour les tumeurs T1 est excellente, avec un taux de récurrence entre 3 et 4 % selon les séries.

Les patients qui présentent le plus de récurrences locales sont ceux pour lesquels la tumeur est située en juxtapapillaire ou péripapillaire ou inter-papillomaculaire. Ces zones sont très difficiles d'accès avec un disque qu'il est très difficile de placer sous le pôle postérieur ou qui est bloqué par le nerf optique. Bien qu'il existe des disques présentant une encoche pour le nerf optique (*notched plaque*), leur positionnement est difficile [198]. Ces localisations postérieures sont beaucoup mieux traitées par irradiation par protons [199].

En France, cette technique est essentiellement utilisée pour les tumeurs T1 b, c et d, et situées dans le cadran temporal supérieur pour protéger la glande lacrymale. Le taux de récurrence locale toutes tailles confondues est variable selon les études mais satisfaisant plus de 80 % de contrôle local. Pour les tumeurs T1, peu d'articles étudient spécifiquement les tumeurs T1 par disque d'iode 125, les résultats dépendant de la position de la tumeur par rapport au nerf optique et du recul de l'étude ; il semble que les résultats soient satisfaisants [200].

Les complications sont, comme souvent, assez corrélées à la position de la lésion, à la taille (diamètre basal et épaisseur), à la présence de complications préexistantes comme un décollement de la rétine important avant traitement [201, 202].

Les complications pour cette taille de tumeurs sont essentiellement la cataracte, la rétinopathie radique, et la neuropathie radique pour les lésions ayant un large diamètre. Le risque de nécrose sclérale est plus faible, car la sclère pour 90 Gy à 5 mm reçoit environ un peu plus de 300 Gy, ce qui est généralement bien toléré.

Afin d'améliorer la tolérance et les complications visuelles après irradiation, des traitements additionnels sont proposés. La thérapie de la cicatrice n'a pas un intérêt majeur [203]. Les injections d'anti-VEGF, de corticoïdes, la chirurgie des complications peuvent être utiles dans certains cas [204].

IRRADIATION EXTERNE PAR PROTONS

C'est probablement la meilleure option pour les tumeurs T1, à l'exception, comme nous l'avons vu plus haut, des tumeurs antérieures localisées dans le quadrant temporal supérieur (fig. 13-144). En effet, la balistique des protons permet une précision accrue de l'irradiation et une épargne des tissus adjacents. Pour les tumeurs localisées dans des zones difficiles d'accès avec des plaques, les protons sont probablement la meilleure option thérapeutique. Dans l'étude de Toutée et al., le taux de contrôle local sur les petites tumeurs est de 100 % avec les protons [199]. La conservation de l'acuité visuelle dépend de la localisation de la tumeur par rapport au nerf optique et à la macula. Pour des tumeurs localisées à plus de 3 mm de la macula et du nerf optique, une excellente acuité visuelle est conservée. Les lésions à moins de 3 mm de ces structures visuelles entraînent des séquelles visuelles plus ou moins importantes. La localisation au contact du nerf optique est la situation engendrant le plus d'impact sur la vision. La neuropathie radique peut se compliquer d'occlusions vasculaires sévères pouvant aboutir à un glaucome néovasculaire [205]. Ce dernier peut être évité par

la réalisation précoce d'une photocoagulation panrétinienne au laser des zones ischémiques. Pour les lésions proches de la macula, une maculopathie radique va induire une chute de l'acuité visuelle avec le temps. De nouveaux protocoles sont en cours d'évaluation sur l'intérêt de l'utilisation des anti-VEGF ou des corticoïdes en injections intravitréennes.

Technique

L'irradiation par protons nécessite une intervention chirurgicale préalable : la pose de clips de repérage. Ces clips sont en tantale, un matériau neutre et non ferromagnétique. Il ne contre-indique pas la réalisation d'une IRM encéphalique ou hépatique. Après désinsertion conjonctivale en regard de la tumeur, une transillumination va permettre de marquer la base de la tumeur. Les clips sont ensuite positionnés au plus près de la base, si possible autour, et fixés par un fil de suture (fig. 13-145). Au moment de la pose de clips, une ponction transsclérale est réalisée si l'épaisseur et la position de la tumeur le permettent, pour obtenir la génomique qui conditionne le risque futur de métastases hépatiques.

Dix jours après la pose de clips, le patient va bénéficier de l'irradiation par protons sur une petite semaine à la dose de 60 Gy équivalent en 4 fractions (fig. 13-146). Cette irradiation est pratiquée avec ou sans écarteur à paupières selon les habitudes des centres. Après l'irradiation, un contrôle à 1 mois puis tous les 6 mois permet de juger de l'arrêt de la croissance de la tumeur, puis de la régression progressive de celle-ci. Il ne faut pas s'attendre à une réduction du diamètre qui ne bougera plus, ni à une disparition de la tumeur (fig. 13-147 à 13-149). La régression est lente sur plusieurs mois voire des années, et il peut rester une cicatrice d'une certaine épaisseur, en particulier pour les tumeurs les plus épaisses. Après les protons, les clips ne sont pas retirés systématiquement. En revanche, un clip antérieur gênant le patient peut être retiré sous anesthésie locale en sectionnant le fil de suture.

Résultat tumoral

L'irradiation par protons donne d'excellents résultats en termes de contrôle local, en particulier sur les tumeurs T1. Pour les tumeurs T2, le contrôle local reste excellent, avec 98 % de contrôle local [184, 206, 207].

Dans quelques rares cas, une récurrence peut apparaître dans les années suivant l'irradiation. Celle-ci peut se produire en bordure de champ, à distance, souvent à 6 heures par migration de cellules tumorales dans un décollement séreux rétinien préexistant, ou plus rarement en plein champ. Dans ce cas, on note – grâce au suivi échographique qui doit être maintenu 10 ans après l'irradiation – l'apparition d'un nodule en bordure de champ, ou une croissance de la tumeur dont l'épaisseur avait jusque-là diminué. Le traitement de la récurrence peut être, en fonction de l'acuité visuelle résiduelle, de l'existence de complication post-radique et de l'état général du patient, soit une énucléation secondaire, soit une ré-irradiation par protons. Cette dernière augmente le risque de survenue de complications post-radiques et de glaucome néovasculaire important.

Surveillance et gestion des complications

Suite à l'irradiation, le patient doit être surveillé par un examen clinique, une échographie B et des photographies du fond d'œil tous les 6 mois. Si des signes de rétinopathie radique apparaissent (occlusions vasculaires, hémorragies, exsudats secs, baisse de l'acuité visuelle par un œdème maculaires), il faut agir précocement et réaliser une angiographie à la fluorescéine, un OCT ou un angio-OCT, et réaliser rapidement une panphotocoa-

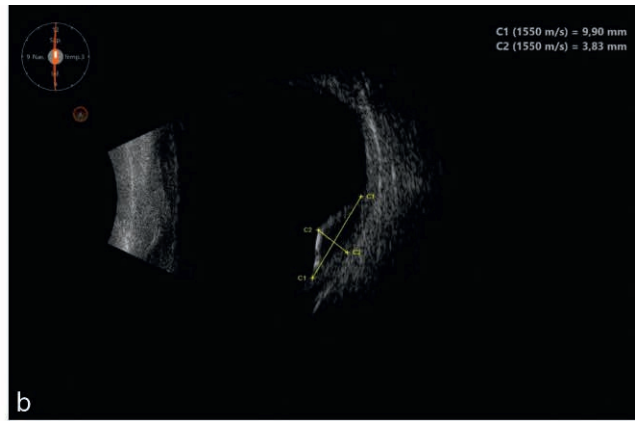


Fig. 13-144 Bilan avant protonthérapie.
a. Photographie couleur du fond d'œil. b. Échographie.

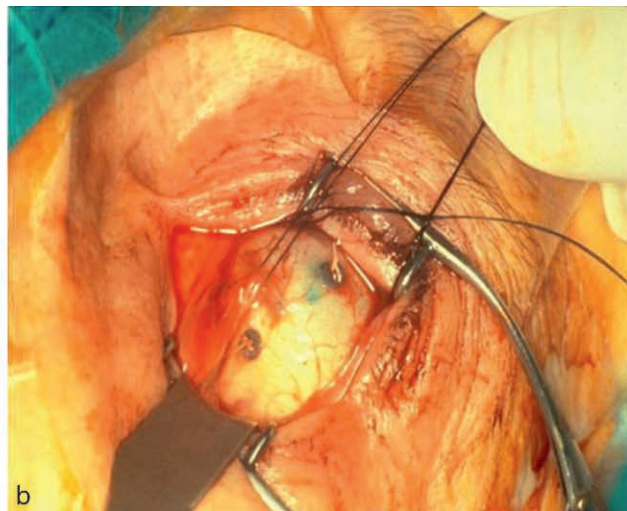
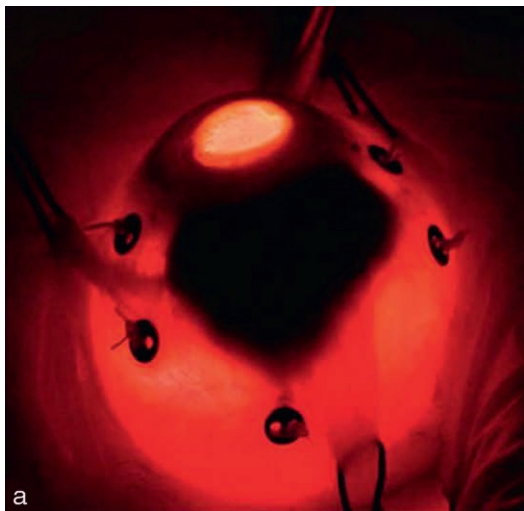


Fig. 13-145 Traitement par protons.
a. Transillumination du globe. b. Pose des clips de repérage.

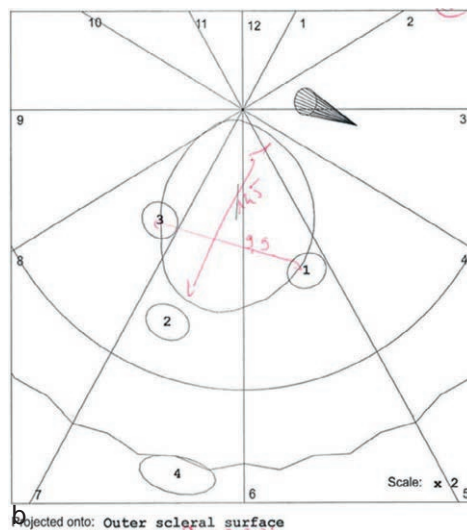
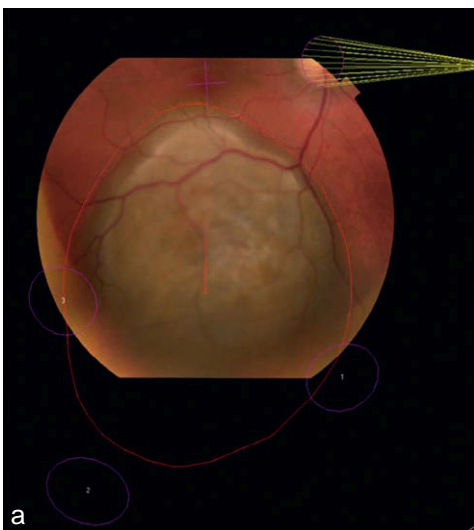


Fig. 13-146 Préparation du champ d'irradiation (a, b) et positionnement du patient (c).

gulation au laser des territoires ischémiques. Cela, conjugué à des injections intravitréennes d'anti-VEGF (fig. 13-150), permet dans de nombreux cas de prévenir l'apparition d'un glaucome néovasculaire.

Autres techniques

D'autres thérapeutiques pour les tumeurs de petite taille ont été développées, généralement dans le but d'épargner la vision. En effet, les techniques précédentes d'irradiation que ce soit par curiethérapie ou par irradiation externe, induisent une rétinopathie radique ou une neuropathie radique plus ou moins importante en fonction de la position de la tumeur.

THERMOTHÉRAPIE TRANSPUPILLAIRE

Afin d'épargner la macula ou le nerf optique, des traitements par thermothérapie transpupillaire (TTT) ont été proposés. Une des premières grandes séries, publiée en 2002 par l'équipe de Philadelphie, porte sur 256 patients. Environ la moitié des patients avaient un diagnostic certain de mélanome (croissance documentée) et l'autre moitié avait des nævus suspects ou des petits mélanomes sans certitude. Le traitement appliqué a comporté trois séances de TTT. Le recul moyen était inférieur à 2 ans, avec un taux de récurrence de 4 % à 1 an et 8 % à 2 ans [208]. En 2015, la même équipe a publié des résultats à plus long terme. Il s'agit de la même cohorte de patients avec quelques nouveaux cas. Quoi qu'il en soit, le taux de récurrence est de 42 % à 10 ans. Le risque de rechute est plus important si la lésion cumule les facteurs de risque de croissance, avec jusqu'à 55 % de rechute [209]. Cela démontre plusieurs choses. Plus la lésion est probablement un mélanome, plus il y a de rechutes; les rechutes sont souvent tardives car le mélanome est une tumeur à croissance lente; les cicatrices de TTT sont parfois majeures, avec un risque de rechute en extériorisation extrasclérale. Sans surprise, les études comparant la brachythérapie et la TTT montrent beaucoup plus de rechutes chez les patients traités par TTT, sans pour autant apporter de bénéfices visuels [210]. On peut donc conclure sans trop de controverse que la TTT n'est pas un bon traitement pour le mélanome choroïdien.

PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE (PDT)

Dans le même principe, des tentatives de traitement par PDT ont été proposées, au départ, avec la Visudyne® pleine fluence. Les premières publications montrent, toujours pour des petites lésions dont le diagnostic petit mélanome versus nævus n'est pas certain, une efficacité de la PDT avec préservation de la vision. Fabian et al. signalent 20 % d'échec à seulement 15 mois, ce qui est déjà nettement supérieur à ce qui est décrit dans les traitements par irradiation, quelle que soit la méthode [211]. Un taux d'échec de 30 % est également retrouvé par Turkoglu et al. dans les petites tumeurs achromes, ce qui est toujours nettement supérieur aux résultats obtenus avec l'irradiation [212].

Une nouvelle molécule a été étudiée pour remplacer la Visudyne®. Cette molécule, AU-011, a montré quelques résultats dans une étude préclinique chez le lapin. L'application clinique fait l'objet d'une étude multicentrique qui a fait l'objet de communication dans les congrès (dont celui de l'ISOO ou International Society of Ocular Oncology en 2018), mais qui ne montrera pas de résultat supérieur à la PDT classique. Dans les dernières communications en 2019, le taux de récurrence était d'environ 30 % à 2 ans, ce qui est proche de la PDT standard et très nettement moins efficace que les techniques classiques d'irradiation.

Évolution des tumeurs T1 traitées

Dans une étude européenne multicentrique, le risque de métastase pour une tumeur T1 est faible mais non nul, estimé à 15 % à 10 ans. Cependant, lorsque l'on regarde cette étude, on note

que les centres participants ont traité les patients de façons différentes (protons, plaque, iode, ruthénium) et que l'on retrouve 26 % de rechute locale [213]. Ces rechutes locales sont le fait des plaques difficiles à positionner sur une lésion du pôle postérieur. En effet, selon l'étude de Curie, le contrôle local après protons est de 100 % pour les T1 traités par protons [199].

TUMEURS T2, T3

Irradiation externe par protons

Cela concerne les tumeurs T2 (entre 6 et 9 mm d'épaisseur et inférieures à 18 mm de diamètre). Les tumeurs T2 situées dans le cadran temporal supérieur en avant ou à cheval sur l'équateur peuvent être traitées par protons, mais au prix d'une irradiation de la glande lacrymale pouvant induire un syndrome sec sévère [214]. Dans cette situation, il est préférable, quand cela est possible, de recourir à une irradiation par disque (iode 125 ou ruthénium) afin de protéger la glande lacrymale.

Pour les autres localisations, l'irradiation par protons est efficace [215]. Cependant, plus le volume de la tumeur est grand, plus le risque de complications est important. Dans l'étude de Papakostas et al., le risque d'énucléation secondaire est de 30 % en moyenne [216]. De même, le contrôle local sur les tumeurs de gros volume est moins bon (87 % de contrôle local). C'est pour cette raison que, pour certaines volumineuses tumeurs, après discussion avec le patient, une énucléation d'emblée peut être proposée.

Irradiation par stéréotaxie

Il s'agit d'une technique d'irradiation externe qui permet d'irradier des volumes de façon plus précise qu'une irradiation externe traditionnelle. Cette technique a été développée pour de nombreuses tumeurs solides, dont les tumeurs cérébrales et les mélanomes oculaires dans des pays ou des structures qui ne sont équipés ni d'accélérateur de protons, ni de plaques radioactives. Cette technique est une technique multifaisceaux, avec donc plusieurs faisceaux d'entrée, contrairement aux protons. La plupart des études montrent une efficacité de la radiothérapie stéréotaxique dans les mélanomes de la choroïde. Une seule étude compare l'irradiation par stéréotaxie et les protons dans le mélanome de l'uvée. Sikuade et al. ont traité 85 patients en stéréotaxie et 106 patients aux protons. Avec un recul relativement court, 3 ans en moyenne, l'étude montre que le contrôle local de la tumeur est similaire, mais que les complications et les pertes de vision sont plus importantes dans le groupe stéréotaxie [217]. Malgré les biais de cette étude, les résultats ne sont pas surprenants, car la technique de stéréotaxie est moins précise que les protons et multiplie les points d'entrée des rayons, ce qui augmente les complications.

De même, une étude comparant le traitement par irradiation stéréotaxique et disque d'iode 125 pour des lésions proches de la papille montre une toxicité nettement augmentée de l'irradiation stéréotaxique par rapport au disque d'iode 125 (respectivement pour le glaucome néovasculaire 47 % versus 8 %, la rétinopathie radique 89 % versus 59 %, la papillopathie radique 74 % versus 39 %); cela correspond aux distributions dosimétriques où l'irradiation stéréotaxique est moins économe de dose sur les tissus sains que le disque d'iode 125 [218].

De nombreuses techniques se sont également développées pour éviter les complications liées à l'irradiation de ces volumineuses tumeurs et éviter le recours à l'énucléation secondaire. Plus le volume tumoral est important, plus le risque de développer des complications augmente. La fréquence et le type de complications dépendent également de la situation de la tumeur.

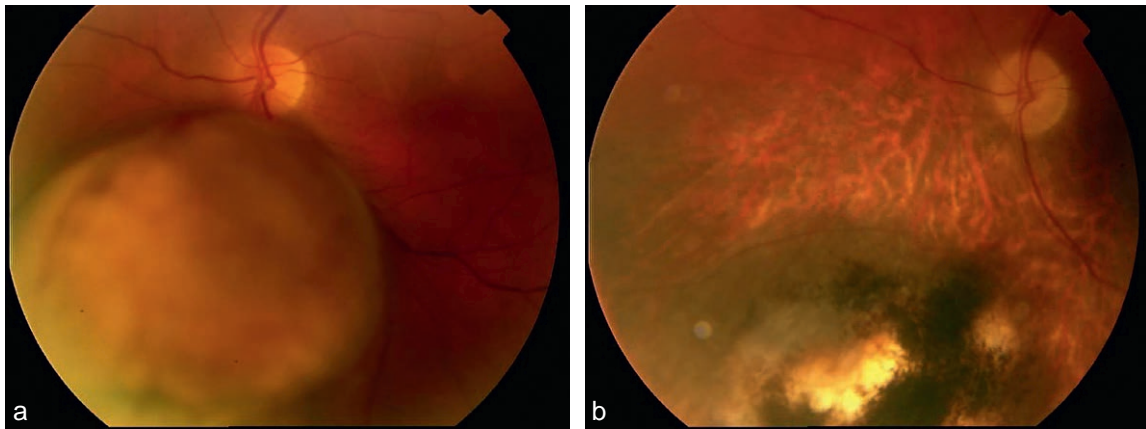


Fig. 13-147 Avant (a) et après (b) protonthérapie.

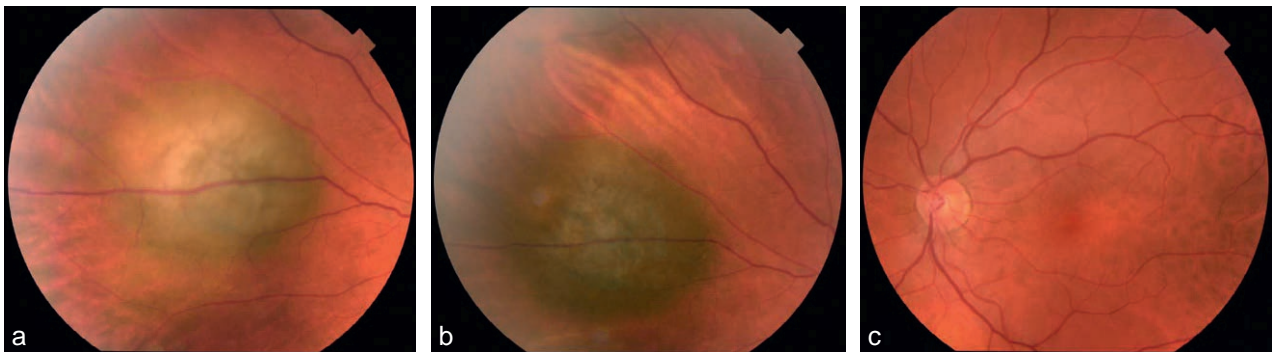


Fig. 13-148 Petit mélanome nasal avant (a) et après protonthérapie (b). Acuité visuelle 20/20; pôle post-normal (c).

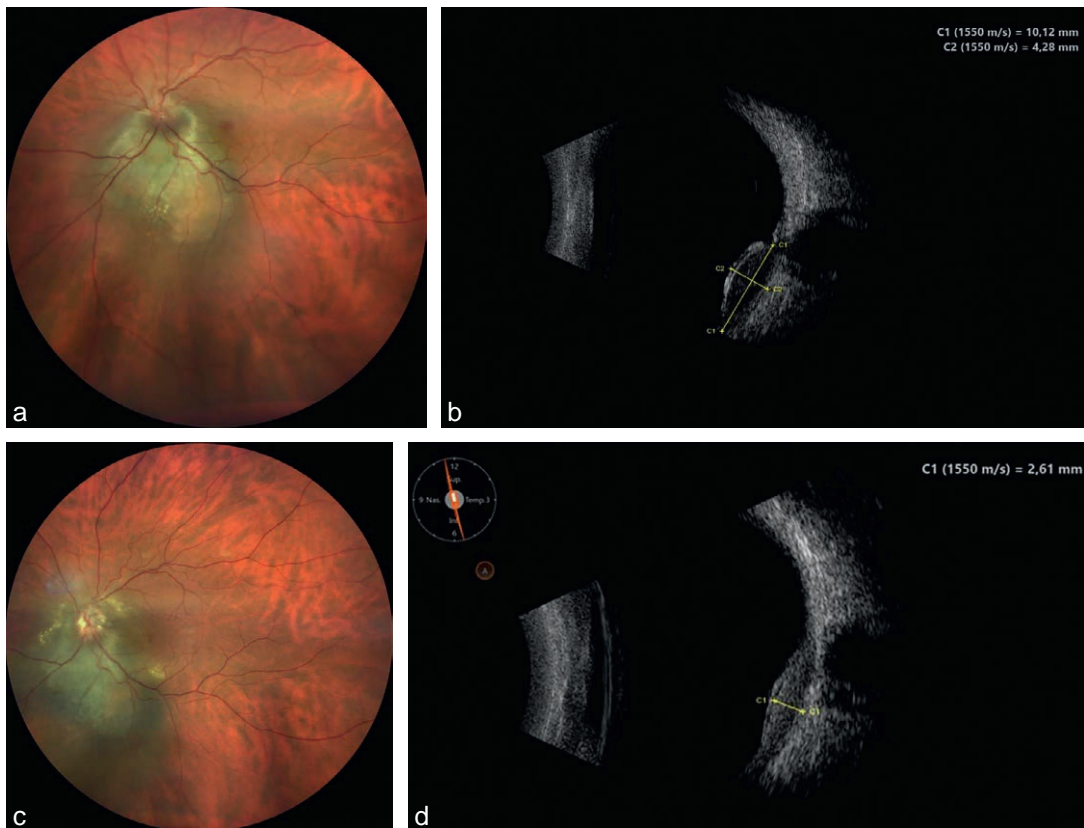


Fig. 13-149 a-d. Mélanome choroïdien envahissant le nerf optique. Pas de nodule d'extériorisation visible en échographie (b). Post-protions (c), début de maculopathie radique. Régression de la lésion en échographie B (d).

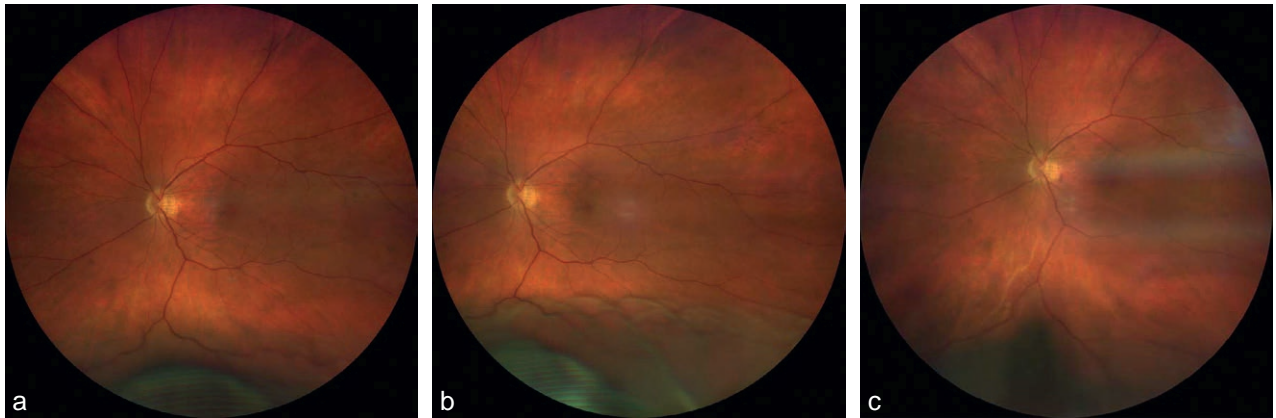


Fig. 13-150 *Mélanome choroidien inférieur.*

a. Avant protons. b. Post-protons, on note une augmentation du décollement rétinien inférieur exsudatif. c. Après une injection intravitréenne d'anti-VEGF mensuelle, réapplication du décollement.

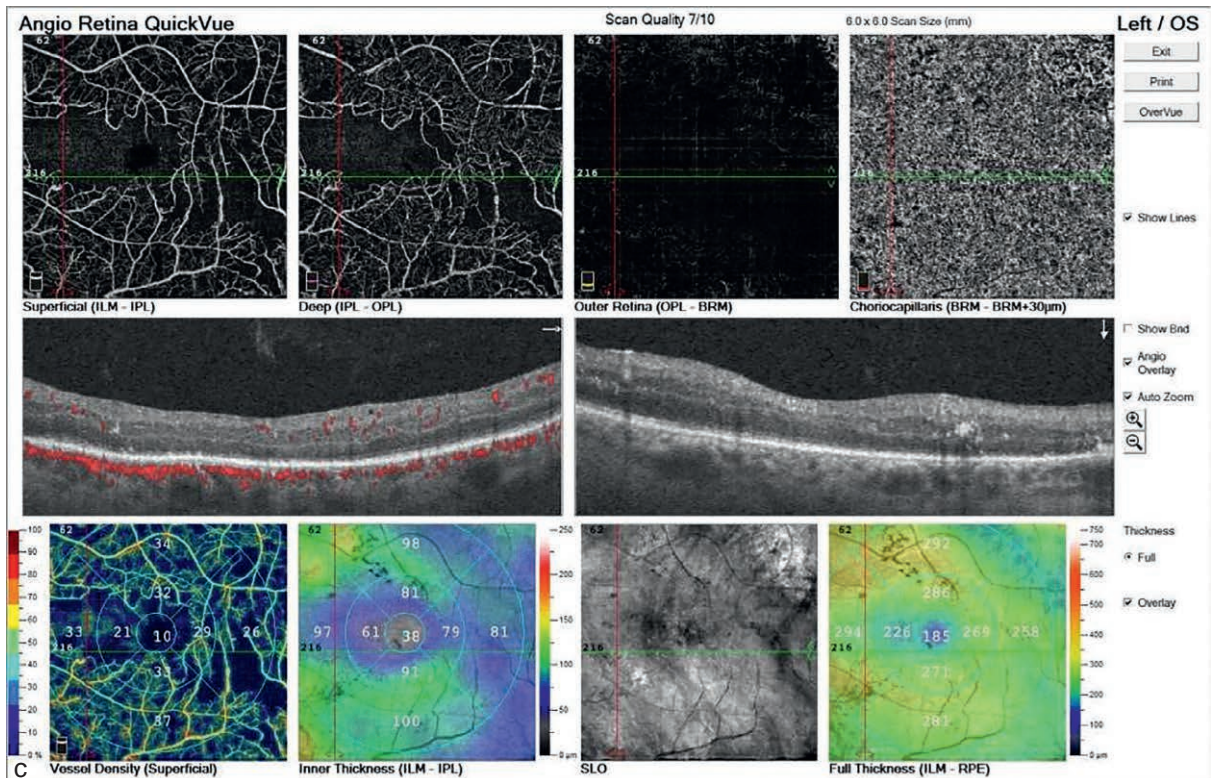
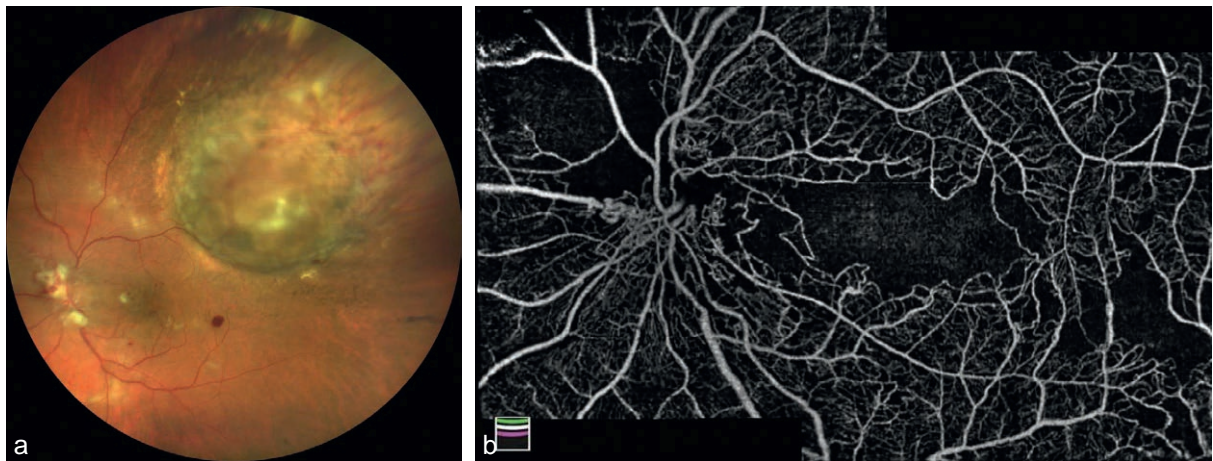


Fig. 13-151 a-c. Mélanome choroidien irradié par protons compliqué de maculopathie et de papillopathie radique bien visible sur l'OCT-A (c).

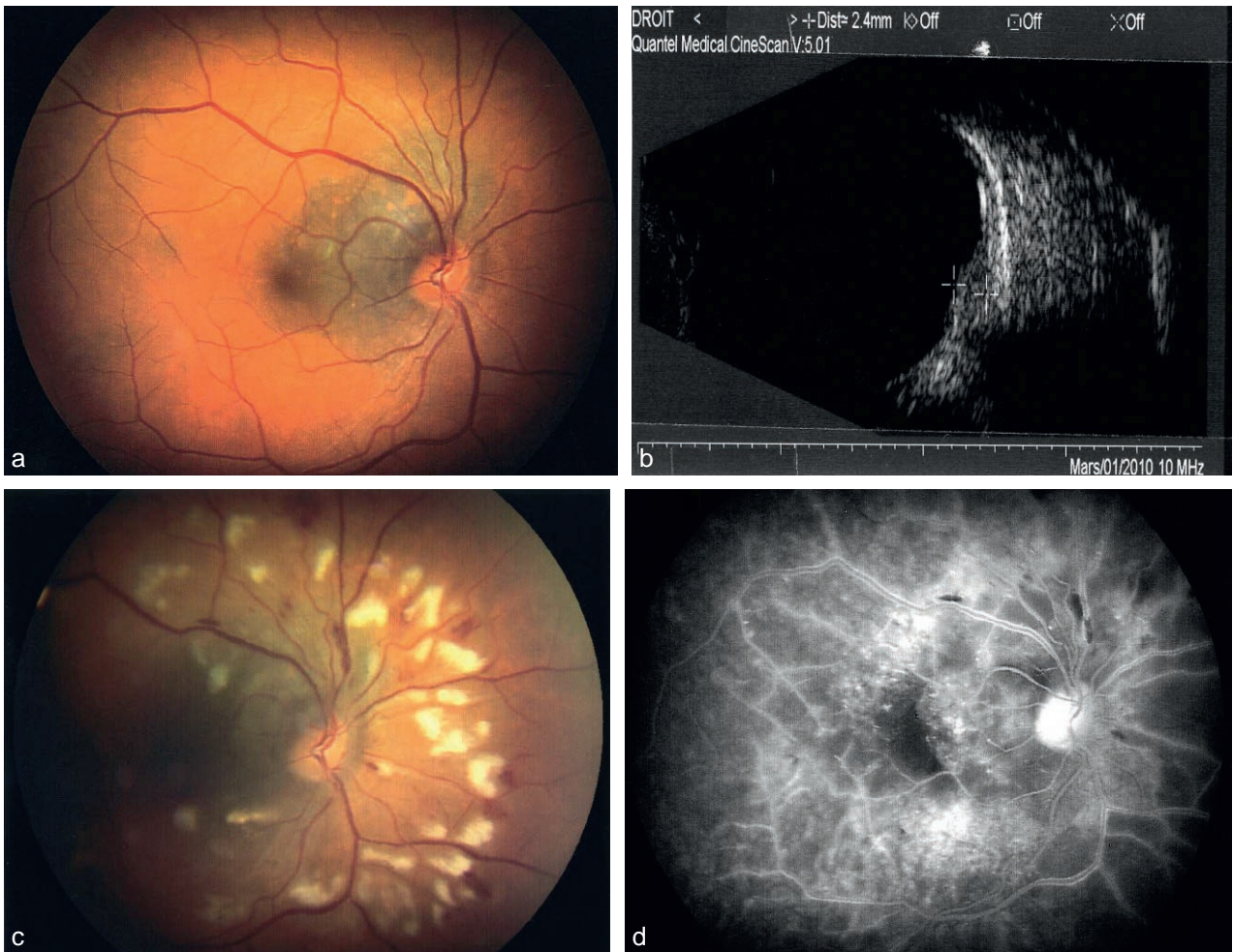


Fig. 13-152 *Mélanome choroïdien T1 traité par faisceaux de protons.*
a, b. Avant traitement. c, d. Après traitement, apparition d'une neuropathie radique et d'une ischémie rétinienne.

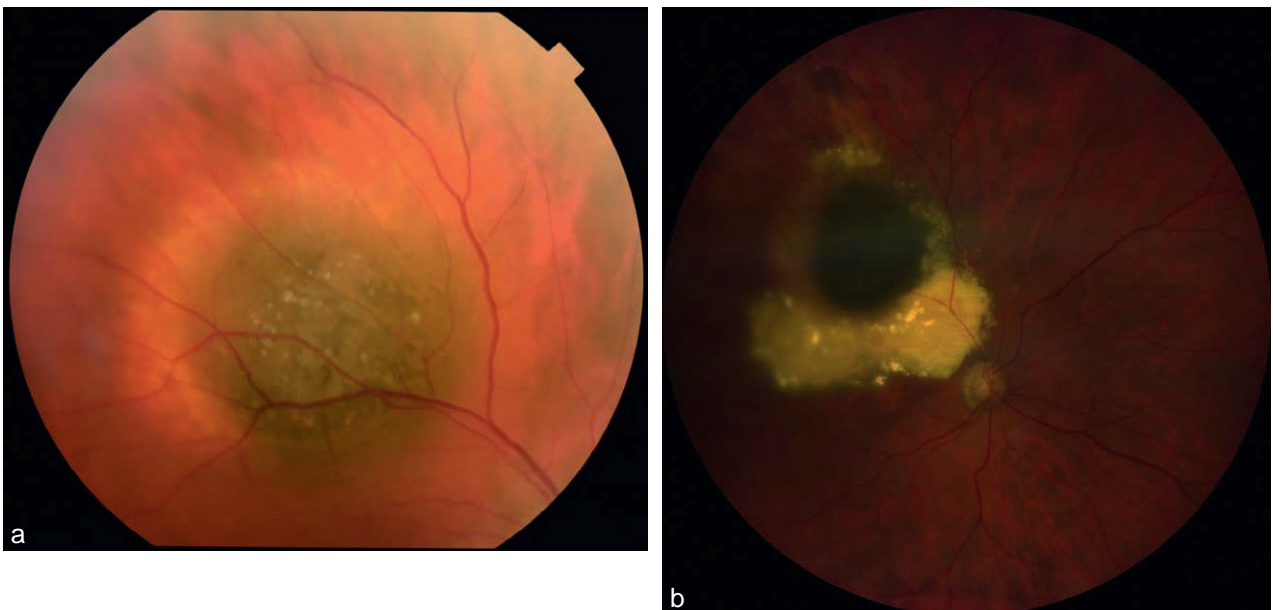


Fig. 13-153 *a. Petit mélanome traité par protons. b. Après protons, régression de la cicatrice avec importante exsudation touchant le pôle postérieur (syndrome de la tumeur toxique).*

Les complications les plus fréquentes sont une atrophie de l'iris, une cataracte, un décollement de rétine exsudatif, des exsudats secs, des occlusions vasculaires, une ischémie rétinienne plus ou moins extensive, une rétinopathie radique et une névrite radique (fig. 13-151 et 13-152). Les complications ischémiques sont regroupées sous le terme de rétinopathie radique et les complications exsudatives sous le terme de syndrome de la tumeur toxique (*toxic tumor syndrome*) [219] (fig. 13-153).

Différentes stratégies ont été développées pour lutter contre le syndrome de la tumeur toxique. Le premier a été chirurgical.

L'exorésection n'est réalisée que par très peu de chirurgiens, car elle est très longue, pourvoyeuse de complications et n'évite pas d'irradier le lit chirurgical. Cette technique s'applique mal aux volumineuses tumeurs, car la rétine est souvent envahie, ce qui rend impossible son extirpation totale. Cette technique a été remplacée par l'endorésection, avec deux concepts : l'endorésection en traitement adjuvant après les protons, ou l'endorésection comme traitement en tant que tel, qui est déconseillée. L'endorésection post-protons s'applique aux tumeurs à base étroite (inférieure à 16 mm) qui n'envahissent pas le corps ciliaire ou le nerf optique sans limite d'épaisseur (fig. 13-154 à 13-156) Les tumeurs en bouchon de champagne en sont la meilleure indication. Effectuée en moyenne 1 mois après l'irradiation, l'exérèse de la tumeur nécrotique et la réapplication de la rétine permettent une réduction importante des complications (décollement de rétine exsudatif, glaucome néovasculaire et énucléation secondaires) [220, 221].

D'autres traitements préventifs des complications post-radiques sont à mettre en œuvre après les rayons pour préserver le globe oculaire et, si possible, la vision. La section «*Rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques*» y est consacrée. En résumé, après l'irradiation, il faut réaliser des injections intravitréennes d'anti-VEGF dont le rythme n'est pas clairement établi à ce jour. En fonction de l'examen clinique, une angiographie et une panphotocoagulation des territoires ischémiés sont également utiles.

TRAITEMENT DES CAS PARTICULIERS

Tumeur extériorisée

Dans la grande majorité des cas, les mélanomes ont deux zones d'extériorisation extrasclérale : la zone sclérale en regard du corps ciliaire à environ 2 mm du limbe et via le nerf optique. Les extériorisations antérieures de petite taille ne contre-indiquent pas le traitement conservateur par disque radioactif ou protons. Les volumineuses extériorisations sont plutôt des découvertes tardives à la faveur de signes orbitaires ou d'une IRM de contrôle faite lors de la découverte d'un mélanome envahissant le nerf optique. Dans ces cas, seule une énucléation est possible. Cette énucléation est presque toujours réalisable par voie antérieure classique, car la masse extériorisée est souvent dure et encapsulée, et le serre-nœud va glisser facilement en arrière de la masse extériorisée. En revanche, il ne faut pas faire d'enucléation aux

ciseaux. Lorsqu'une extériorisation postérieure est découverte lors de l'histologie du globe ou bien est déjà connue, une irradiation prophylactique de la cavité orbitaire est nécessaire pour éviter une rechute orbitaire.

Mélanome de l'enfant

Le mélanome de l'enfant est extrêmement rare, représentant moins de 1 % des mélanomes choroïdiens. Le diagnostic peut être tardif chez l'enfant de moins de 5 ans. Le traitement est identique au mélanome de l'adulte. Cependant, pour les tumeurs pouvant être irradiées, l'absence de coopération implique l'obligation de traiter par la pose d'un disque radioactif. Le traitement par protons ne peut se faire que chez un enfant en âge de coopérer. Le pronostic des mélanomes de l'enfant est meilleur que chez l'adulte pour des raisons mal connues, en excluant bien sûr les comorbidités des patients âgés [222].

Patients très âgés, atteints de démence sénile ou de maladie d'Alzheimer

L'indication du traitement (en général par disque d'iode) ou d'une énucléation pour les volumineuses tumeurs est à décider au cas par cas en concertation avec la famille. Le dialogue entre l'ophtalmologiste et la famille permet dans la très grande majorité des cas de trouver une solution raisonnable dans l'intérêt et le respect de la personne âgée. La famille doit comprendre qu'une grosse tumeur va évoluer plus vite, remplir le volume du globe et induire des douleurs qui vont impacter la qualité de vie de la personne.

TUMEURS T4

Les tumeurs classées T4 sont des tumeurs dont le diamètre est supérieur à 18 mm et l'épaisseur est supérieure à 15 mm. Pour ces volumineuses tumeurs, l'irradiation est toujours possible, mais déconseillée. En effet, l'irradiation par disque d'iode 125 n'est pas possible ; la taille maximale d'un disque est de 20 mm et l'irradiation du sommet n'est plus efficace à partir de 10 mm. Cela induit une augmentation des risques de nécrose sclérale et de récurrence en bordure de champ et dans le champ d'irradiation. Par ailleurs, les complications post-radiques sont majeures, aboutissant à un œil non voyant et douloureux. De même, l'irradiation par protons, même si elle est toujours possible, conduit à des complications aboutissant au même résultat (risque de récurrence, œil non voyant et douloureux). Si on met en balance le fait qu'en cas d'enucléation secondaire pour un œil non voyant et douloureux, l'équipement par prothèse sera moins esthétique, peu mobile et parfois la prothèse mal tolérée en raison d'une sécheresse importante, il vaut mieux convaincre le patient de la nécessité d'une énucléation d'emblée (fig. 13-157 et 13-158).

Une bonne information du patient, avec l'aide de photographies de patients équipés de prothèse, permet aux patients dans la plupart des cas d'accepter la chirurgie. Si l'acceptation initiale est difficile, les patients sont plus sereins après la chirurgie une fois équipés d'une bonne prothèse, soit en moyenne 3 mois après la chirurgie [223].

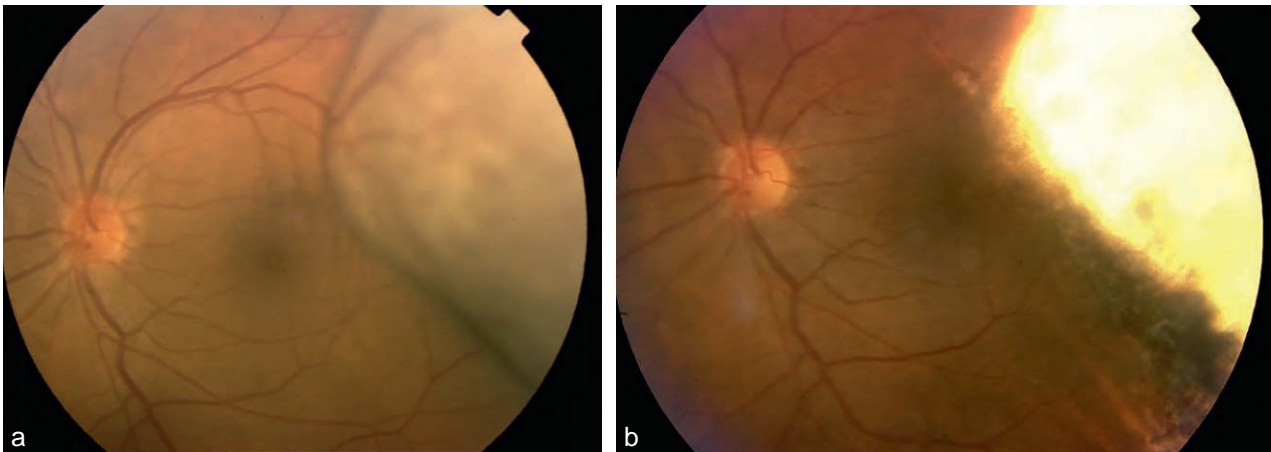


Fig. 13-154 *Protons et endorésection.*
a. Traitement de la tumeur par protons. b. Ablation de la cicatrice.



Fig. 13-155 *Volumineux mélanome (13 mm d'épaisseur).*
Avant (a) et après protonthérapie et endorésection (b). Aspect satisfaisant du pôle postérieur (c).

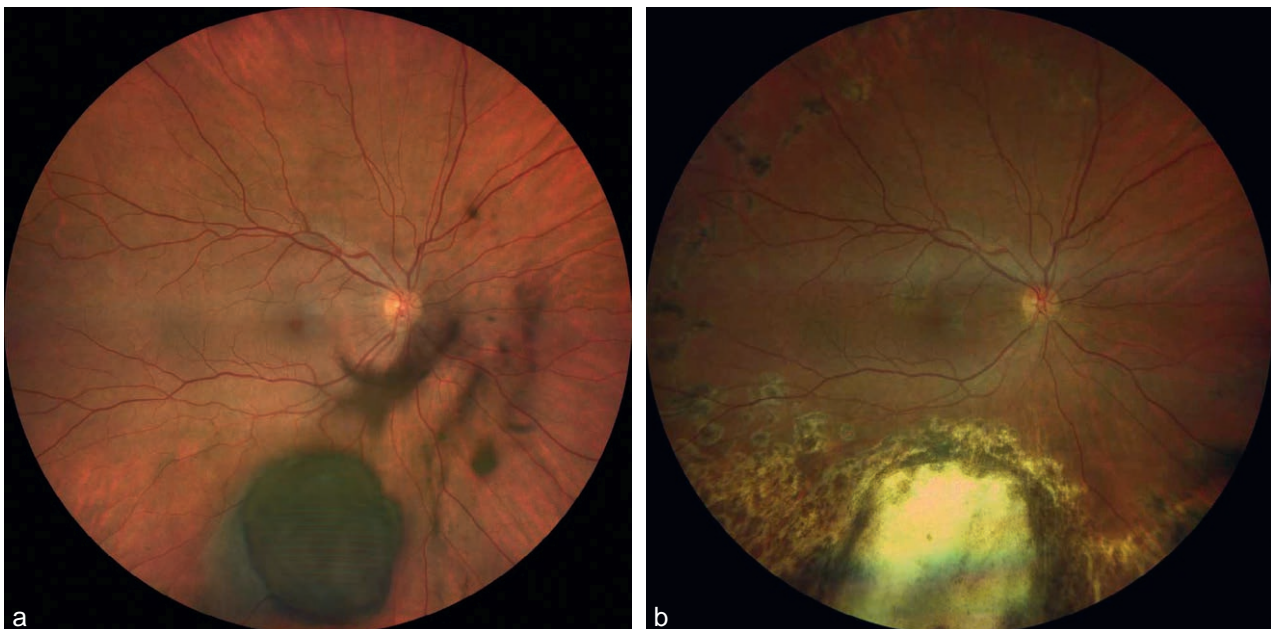


Fig. 13-156 *Mélanome choroïdien traité par protons (a) puis endorésection de la cicatrice tumorale (b).*

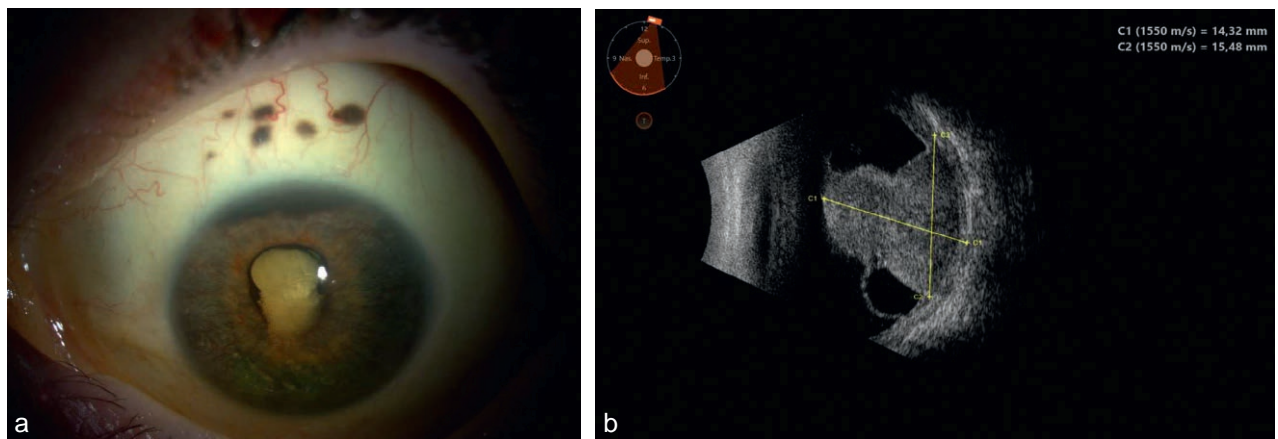


Fig. 13-157 a, b. Volumineux mélanome choroïdien avec extériorisation stade T4, indication à une énucléation.

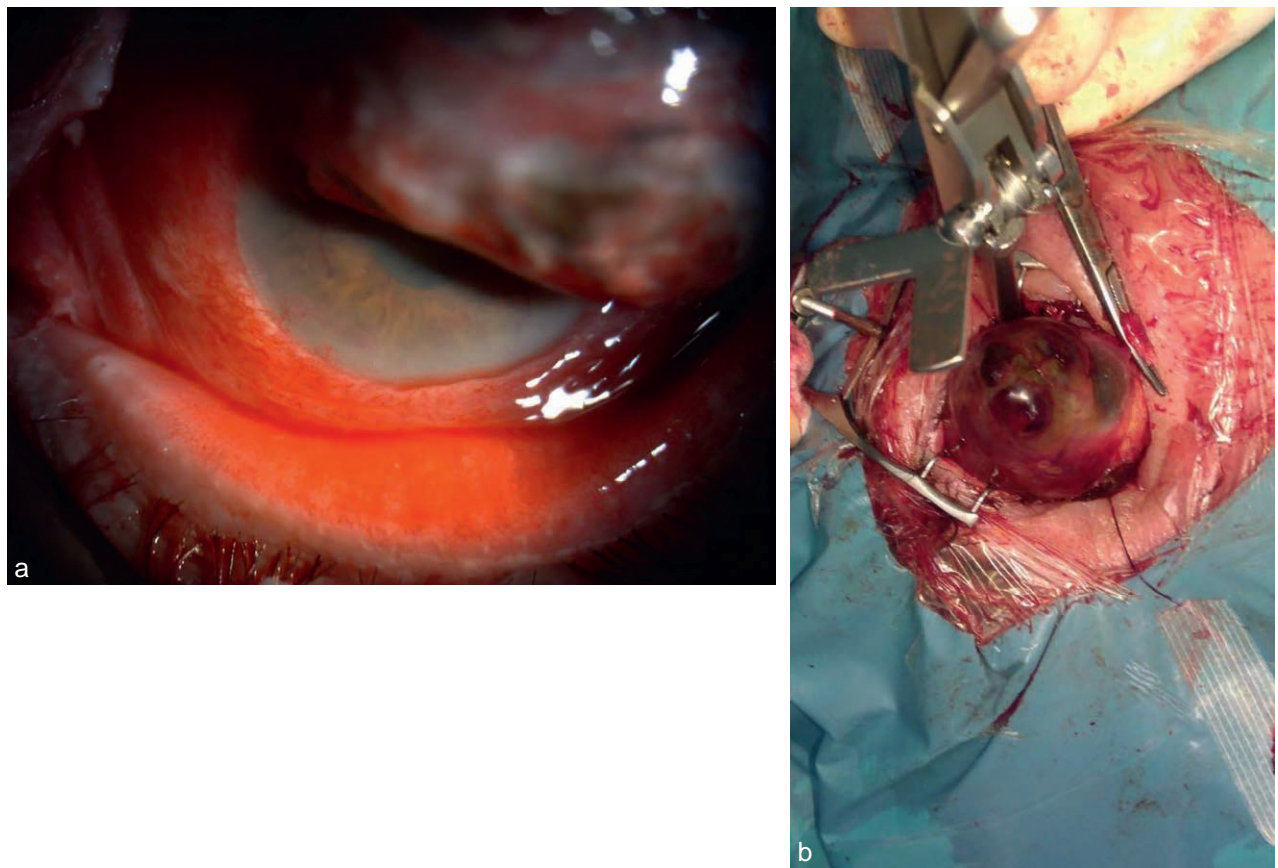


Fig. 13-158 a, b. Forme avancée de mélanome choroïdien avec une très volumineuse extériorisation antérieure nécessitant une énucléation.

Complications du segment antérieur liées à l'irradiation

N. Bonnin, L. Desjardins

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LES PAUPIÈRES

Bien que de plus en plus ciblés, les traitements par radiothérapie incluent parfois les paupières. S'agissant des zones cutanées les plus fines de l'organisme, les effets secondaires sont fréquents pour des doses modestes.

PHASE AIGUË

Un érythème et une desquamation peuvent être observés dès 10 Gy, voire des cloques au-delà de 40 Gy.

PHASE CHRONIQUE

Une madarose, un xérosis du bord libre (kératinisation), des télangiectasies et des ectropions cicatriciels ont été décrits, ainsi qu'une atrophie des glandes de Meibomius responsable d'un dysfonctionnement meibomien (fig. 13-159).

PRISE EN CHARGE

La prise en charge est avant tout préventive, à savoir éviter l'irradiation des paupières chaque fois que possible. L'utilisation des écarteurs de paupières lors de l'irradiation permet de ne pas irradier la paupière quand la tumeur n'est pas trop volumineuse. Lorsque cela ne peut pas être évité, le patient doit en être informé.

À la phase aiguë, des dermocorticoïdes et des émoullients peuvent être proposés.

À la phase chronique, le dysfonctionnement meibomien est traité par des substituts lacrymaux orientés sur le film lipidique, des soins de paupières avec des patchs chauds et des massages. Dans les cas les plus sévères, en l'absence de contre-indication, des cures de corticoïdes topiques ou de ciclosporine sont proposées.

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA GLANDE LACRYMALE PRINCIPALE

PHASE AIGUË

Les complications oculaires aiguës ne sont pas fréquentes à ce niveau.

PHASE CHRONIQUE

Une atrophie de la glande lacrymale principale peut être observée pour des doses de 50 à 60 Gy [224, 225].

PRISE EN CHARGE

Conformément aux référentiels édités par le Réseau national de prise en charge du mélanome de la choroïde MELACHONAT

[226], les tumeurs antérieures du quadrant supéro-externe sont préférentiellement traitées par disque d'iode 125 pour ne pas irradier la glande lacrymale, ce qui risque d'entraîner un syndrome sec majeur [227-229].

Si la curiethérapie n'est pas disponible, le patient doit préférentiellement être adressé à un autre centre ou énucléé. Dans le cas où une protonthérapie est réalisée, le patient doit être prévenu du risque de syndrome sec majeur par hyposécrétion et du risque d'énucléation secondaire.

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA CONJONCTIVE

PHASE AIGUË

Une conjonctivite, un chémosis voire une ulcération peuvent être observés 7 à 21 jours après une irradiation dès 5 Gy et de façon quasi constante dès 30 Gy (fig. 13-160) [225].

PHASE CHRONIQUE

Œil sec, hyperhémie conjonctivale et télangiectasies peuvent être observés de façon significative dès 35 Gy (fig. 13-161). L'œil sec résulte d'une part d'une altération des cellules conjonctivales à gobelets sécrétant les mucines de la partie protéique des larmes nécessaires à l'arrimage du film à la surface oculaire; et d'autre part de la lésion des glandes lacrymales accessoires de Wolfring et Krause participant à la sécrétion de la couche aqueuse du film lacrymal. La conjonctive irradiée sera le siège d'une véritable métaplasie fibreuse avasculaire (fig. 13-162).

PRISE EN CHARGE

Les substituts lacrymaux peuvent préserver les cellules à gobelets et pallier leur perte; l'usage de la vitamine A pommade peut prévenir la formation d'une cicatrice fibreuse avasculaire; les corticoïdes locaux peuvent diminuer l'inflammation locale [225]. Chaque fois que cela est possible et s'agissant d'une pathologie chronique, les traitements sans conservateur doivent être préférés [230].

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA SCLÈRE

Des sclérites précoces ont été décrites et plus tardivement des cas de nécrose sclérale.

PHASE AIGUË

Une hyperhémie est fréquente 2 à 4 semaines après la radiothérapie et ne justifie d'aucun traitement particulier. Les sclérites sont rares. Passarin et al. [231] décrivent 4 patients qui tous avaient des antécédents d'inflammation oculaire qui ont développé une sclérite dans l'année qui a suivi l'irradiation par faisceau de protons, voire très précocement pour deux d'entre eux. Trois sur quatre ont guéri avec une antibiothérapie locale et des corticoïdes par voie générale, et le quatrième a eu besoin d'un traitement immunosuppresseur. Berry et al. [232] ont décrit 3 cas de nécrose sclérale précoce pour lesquels une origine infectieuse a été suspectée.

PHASE CHRONIQUE

Un amincissement voire une nécrose sclérale peuvent être observés à distance de l'irradiation au-delà de 20 à 30 Gy. La survenue d'une perforation, bien que rare, est décrite (fig. 13-163). La nécrose sclérale est en règle plus fréquente après une pose de disque radioactif (dose importante à la sclère) qu'après une protonthérapie, mais peut se rencontrer quel que soit le type d'irradiation. Elle a été décrite en 2008 par Radin et al. [233], puis par Kaliki et al. en 2013 [234]. Elle serait due soit à des phénomènes de nécrose extensive de la tumeur, soit à une complication liée à la dose administrée à la sclère. Elle apparaît en moyenne 3 ans après l'irradiation. Pour Kaliki et al. [234], sur une série de 5057 patients dont 73 ont développé une nécrose sclérale, les facteurs de risque de nécrose sclérale après traitement par disque radioactif sont la localisation antérieure avec atteinte du corps ciliaire, l'épaisseur tumorale et la dose de radiations à la sclère.

PRISE EN CHARGE

Il est important de bien différencier une nécrose sclérale (pas d'augmentation de la cicatrice en échographie) d'une rechute tumorale avec extériorisation extrasclérale de tumeur active.

Il faut éviter autant que possible le recours à la chirurgie dans les nécroses sclérales, car le potentiel de cicatrisation des tissus est quasi nul étant donné le caractère avasculaire de la zone irradiée, et la chirurgie peut malheureusement avoir un effet aggravant. Ainsi, les tentatives de recouvrement conjonctival ou les greffes sclérales sont classiquement vouées à l'échec. Seule l'oxygénothérapie hyperbare, décrite en 1995 [235], permettrait une cicatrisation de la sclère. Néanmoins, une technique de patch cornéen issu d'un donneur aurait donné des résultats satisfaisants dans 4 cas [236]. Quelle que soit la taille de la nécrose, si elle est bien recouverte par la conjonctive, aucun geste chirurgical n'est nécessaire.

Les cicatrisants topiques tels que l'acide hyaluronique et la vitamine A pommade pourront être utilisés ; dans les cas les plus sévères, les greffes de membrane amniotique ont une bonne indication. En cas de perforation, une énucléation peut être proposée, sachant que cette chirurgie est délicate sur un globe mou, avec un haut risque d'évidement du globe lors de la section du nerf optique.

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LA CORNÉE

PHASES AIGÜE ET CHRONIQUE

Parmi la multitude des complications cornéennes, nous insisterons sur la survenue possible d'une hypoesthésie cornéenne responsable de kératite neurotrophique qui a été décrite aux deux phases [225]. C'est surtout l'irradiation de la glande lacrymale par le biais du syndrome sec qu'elle peut provoquer qui provoque des kératites. Il s'agit le plus souvent d'une kératite ponctuée dans l'aire d'ouverture de la fente palpébrale, mais des formes sévères peuvent se rencontrer.

La toxicité directe de l'irradiation sur la cornée est rarement observée quand l'irradiation ne concerne qu'une partie limitée de la cornée.

En revanche, dans le cas particulier du mélanome diffus de l'iris, il est nécessaire d'irradier tout le segment antérieur et,

dans ce cas, une insuffisance limbique sévère est à craindre. La réalisation avant l'irradiation d'un prélèvement de cellules souches limbiques, qui sont conservées puis remises en place après l'irradiation, permet de garantir un statut cornéen satisfaisant [237].

PRISE EN CHARGE

Les substituts lacrymaux non conservés ainsi que la vitamine A et, dans les cas sévères, une membrane amniotique sont employés pour traiter les complications cornéennes.

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR L'IRIS

UVÉITE ANTÉRIEURE

Phase aiguë

L'iris est un tissu résistant à l'irradiation [225]. Une iritis associée parfois à un Tyndall de chambre antérieure a été décrite après l'irradiation. Pour Lumbroso et al. [238], cette uvéite est retrouvée dans 28 % des cas.

Phase chronique

Des synéchies iridocristalliniennes et une atrophie irienne peuvent ensuite s'installer (fig. 13-164). Néanmoins, l'inflammation oculaire est le plus souvent modérée et disparaît avec un traitement corticoïde local. Ce traitement est d'ailleurs prescrit systématiquement dans le mois qui suit la protonthérapie.

Les facteurs de risque d'apparition de cette inflammation ont été étudiés ; ce sont l'épaisseur de la tumeur et l'irradiation d'un gros volume du globe oculaire.

Prise en charge

Le dépistage de l'iritis doit amener à réaliser une cycloplégie et à instiller des corticoïdes topiques.

■ GLAUCOME NÉOVASCULAIRE

La présence d'une tumeur choroïdienne provoque souvent un décollement de rétine avec ischémie relative de la rétine décollée. Le décollement de rétine se résorbe après l'irradiation en une durée variable, mais le tissu tumoral irradié cicatriciel et la rétine avoisinante restent souvent ischémiques. Ces phénomènes ischémiques peuvent être responsables d'une néovascularisation de l'iris, entrant parfois dans le cadre de ce que l'on appelle le syndrome de la tumeur toxique. Ce syndrome, fréquemment observé après protonthérapie en cas de masse initiale volumineuse, est dû à la sécrétion par la cicatrice de cytokines pro-inflammatoires et de VEGF. Les facteurs de risque de l'apparition d'un glaucome néovasculaire après irradiation d'un mélanome ont été décrits. Pour Riechardt et al. [239], le glaucome néovasculaire est présent chez 20,8 % des patients après un suivi moyen de 2 ans. Les facteurs de risque sont l'épaisseur tumorale, la dose au corps ciliaire, la longueur de nerf optique irradié et la présence d'un diabète.

Dans l'étude de l'Institut Curie en 2006 [240], le glaucome néovasculaire était la cause la plus fréquente d'énucléation secondaire, et les facteurs de risque étaient l'épaisseur tumorale ($p < 0,0001$, et le volume de cristallin recevant plus de 30 CGE (*cobalt fray equivalent*) ($p = 0,0002$).

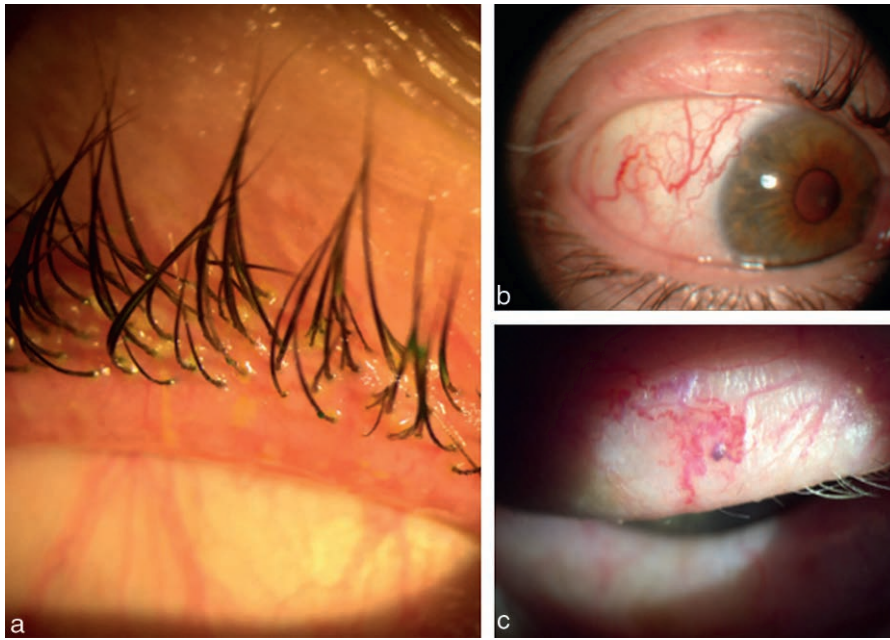


Fig. 13-159 Photographies des paupières plusieurs années après protonthérapie pour mélanome conjonctival. a. Télangiectasies du bord libre et croûtes dans les cils; on distingue les orifices des glandes de Meibomius dont le contenu est occlus par des sécrétions trop épaisses stigmatisant le dysfonctionnement meibomien. Madarose temporale (b) et télangiectasies palpébrales (c) dans le secteur irradié.

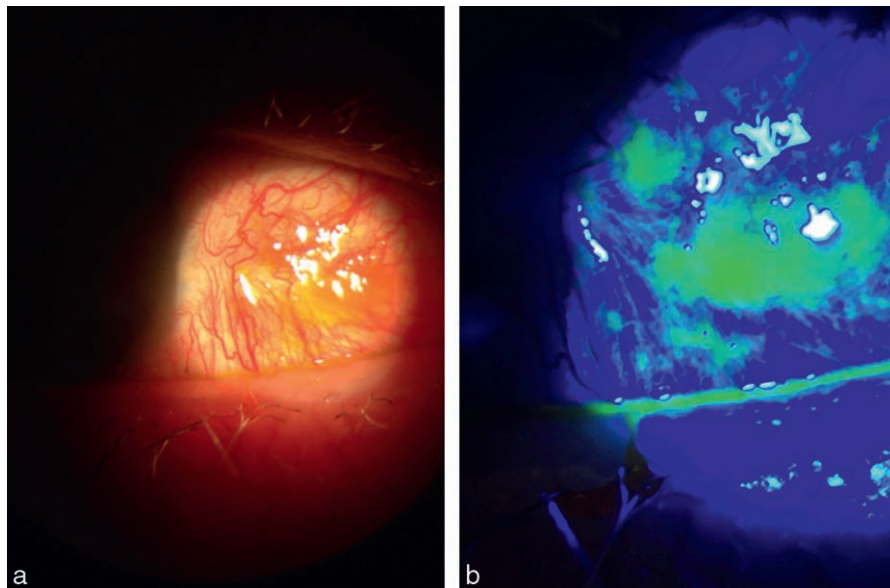


Fig. 13-160 Photographies du segment antérieur à J10 de protonthérapie pour mélanome conjonctival. a. Hyperhémie conjonctivale et discret chémosis. b. Après instillation de fluorescéine, il existe une ulcération.

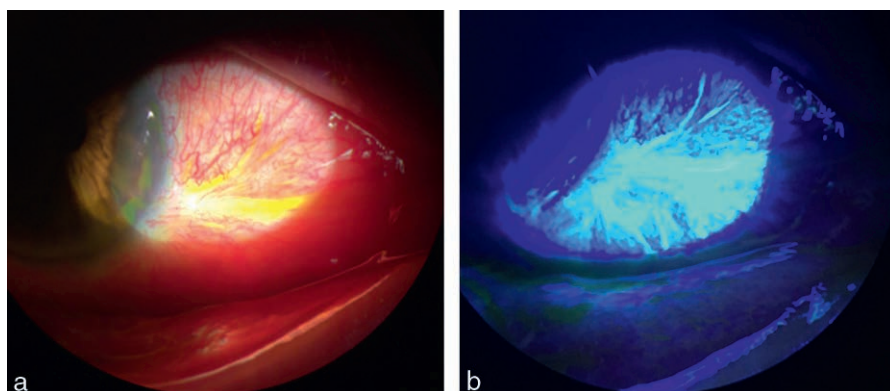


Fig. 13-161 Photographies du segment antérieur de la même patiente qu'à la fig. 13-83 à 2 ans de protonthérapie pour mélanome conjonctival. a. Hyperhémie conjonctivale et inflammation chronique sur le site de la cicatrice de chirurgie qui est devenue rétractile. b. Après instillation de fluorescéine, il n'existe pas d'ulcération mais une rupture précoce du film lacrymal.

La prise en charge des glaucomes néovasculaires peut comporter la photocoagulation rétinienne des territoires ischémiques, la panphotocoagulation rétinienne, la cryoapplication et les injections d'anti-VEGF. Les injections d'anti-VEGF sont efficaces pour freiner la néovascularisation irienne et baisser la pression oculaire. Dans l'étude de Mahdjoubi et al. [241], chez des patients ayant une rubéose irienne, la pression oculaire est inférieure à 21 mmHg chez 54 % des patients après injection. Néanmoins, il est toujours nécessaire de traiter les territoires ischémiques pour permettre une stabilisation du glaucome.

Si elle est techniquement réalisable, l'endoresection de la cicatrice est un moyen efficace pour prévenir la néovascularisation de l'iris et le glaucome néovasculaire en cas de masse tumorale à base étroite mais de forte épaisseur [242].

■ EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE SUR LE CRISTALLIN

PHASE AIGÜE

Une myopie transitoire a été décrite dans les semaines suivant l'administration des rayons.

PHASE CHRONIQUE

Le cristallin est l'organe le plus radiosensible de l'organisme. Des doses minimales de rayonnements ont été décrites comme pouvant entraîner le développement d'une cata-

racte, le délai pouvant s'étendre entre quelques semaines et quelques années [225]. Les tumeurs antérieures (conjonctive, iris, corps ciliaire) sont pourvoyeuses de cataractes plus précoces. Il s'agit le plus souvent de cataractes sous-capsulaires (fig. 13-165).

Pour Gragoudas et al. [243], 3 ans après l'irradiation, 42 % des patients ont développé des opacités au niveau de la capsule postérieure, et le risque augmente pour les tumeurs épaisses et lorsque la dose délivrée au cristallin est importante.

La dose délivrée au cristallin a été retrouvée comme facteur de risque également dans les études de Desjardins et al. [244] et d'Espensen et al. [245], et majorée en fonction de l'âge du patient.

La dose au cristallin est corrélée étroitement avec la taille de la tumeur (plus importante lorsque la taille de la tumeur augmente).

Dans l'étude de Seibel en 2016 [246], 71 patients (66,3 %) présentaient une cataracte 31 mois après protonthérapie dont 20 % ont eu besoin d'une chirurgie. Le risque de cataracte augmentait significativement lorsque la dose au cristallin dépassait 15 à 20 CGE.

PRISE EN CHARGE

Le traitement est chirurgical. Il faut de préférence attendre un an au minimum après l'irradiation et s'assurer par un contrôle du fond d'œil et de l'échographie que la cicatrice est inactive. Il n'y a pas d'autre précaution particulière à prendre et l'intervention de cataracte n'augmente pas le risque de récurrence ou de métastase.

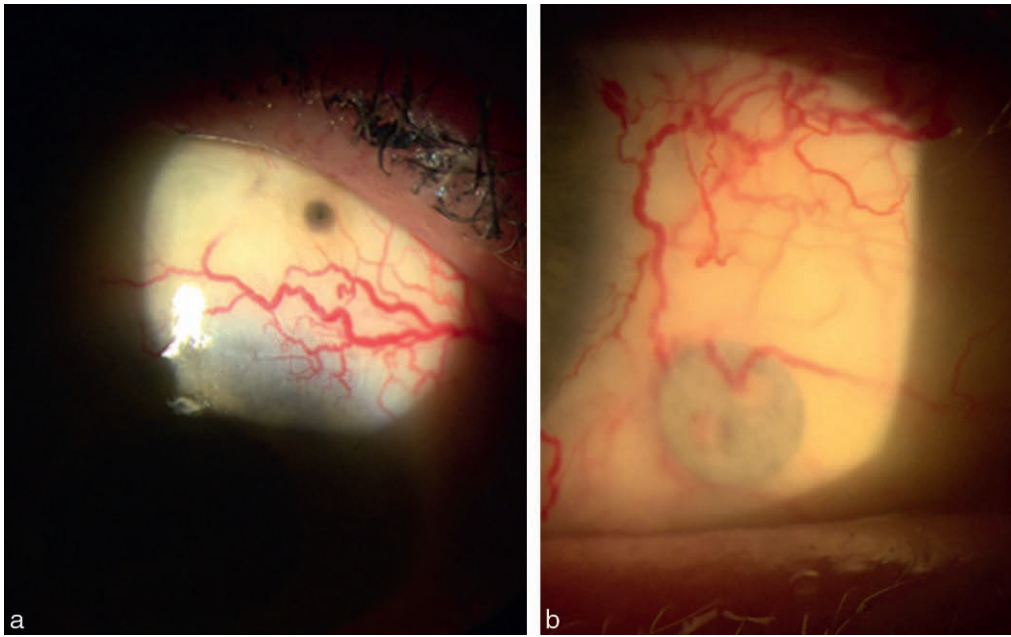


Fig. 13-162 Photographies du segment antérieur plusieurs années après protonthérapie pour mélanome uvéal. a, b. Métaplasie conjonctivale sévère, avec de grandes plages de conjonctive avasculaire. On distingue une zone de nécrose sclérale sous-jacente (a) et l'anneau de Tantale sous-jacent (b).

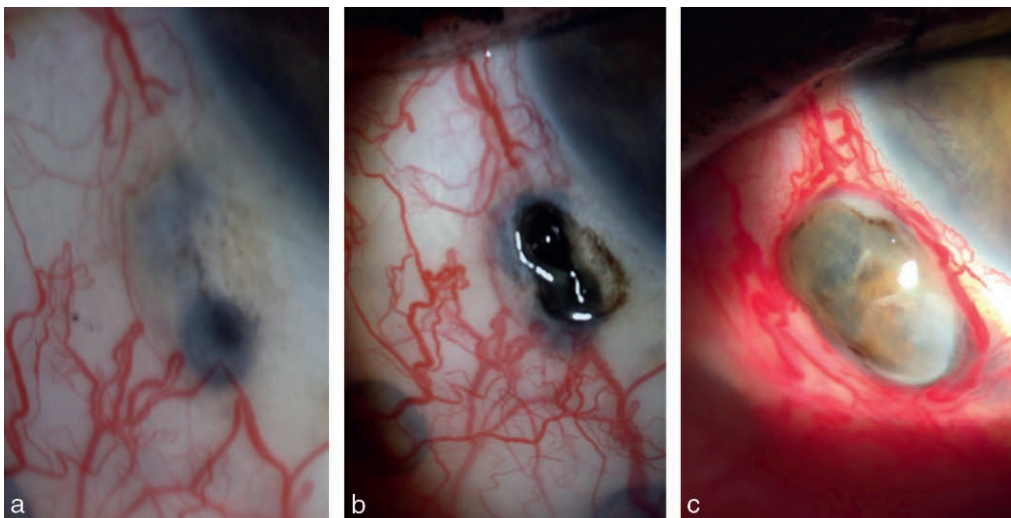


Fig. 13-163 Photographie du segment antérieur plusieurs années après protonthérapie pour mélanome du corps ciliaire. a. 3 ans après protonthérapie, début de nécrose sclérale. b. 5 ans après protonthérapie. c. 8 ans après protonthérapie. Le mélanome, quant à lui, est devenu plan. La patiente perforera 9 ans après sa protonthérapie et sera énucléée.

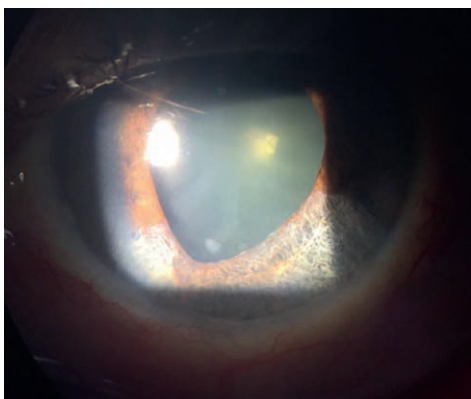


Fig. 13-164 Photographie du segment antérieur plusieurs années après protonthérapie pour mélanome choroïdien maculaire. Atrophie irienne inférieure et synéchies iridocrystalliniennes.

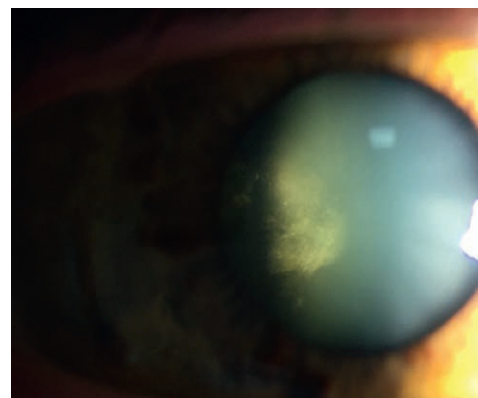


Fig. 13-165 Photographie du segment antérieur 1 an après protonthérapie pour mélanome choroïdien. Apparition d'une cataracte sous-capsulaire postérieure avec retentissement rapide sur l'acuité visuelle.

Rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques

A. Matet, J. Villaret, D. Malaise, S. Tick

■ INTRODUCTION

La rétinopathie radique est une complication redoutable et irréversible de l'irradiation oculaire, liée à une souffrance des vaisseaux rétinien induisant une rupture des barrières hématoréiniennes et une ischémie rétinienne. Sa survenue et sa sévérité dépendent du volume irradié, et son retentissement sur la vision dépend de la localisation de la tumeur, une maculopathie radique se développant très fréquemment après irradiation de tumeurs postérieures à l'équateur.

L'incidence de la rétinopathie radique est estimée entre 42 % et 85 % à 3 ans, et entre 60 % et 89 % à 5 ans, en fonction de la localisation de la tumeur et de la modalité d'irradiation. Elle survient en moyenne 19 mois après l'irradiation [247–250].

■ PHYSIOPATHOLOGIE

En raison de la radiosensibilité des cellules endothéliales vasculaires rétinien aux radiations ionisantes, l'irradiation entraîne des dommages endothéliaux focaux. Ces altérations stimulent les mécanismes réparateurs de migration et de division des cellules endothéliales environnantes, mais l'ADN de cellules ayant été lésé par l'irradiation, elles entrent en apoptose à chaque tentative de mitose, créant des défauts dans le pavage endothélial qui augmentent progressivement au cours du temps. Cette mise en défaut de la continuité de l'endothélium entraîne des occlusions capillaires retardées par agrégation plaquettaire et activation de la coagulation, provoquant une ischémie rétinienne [250, 251]. Une rupture de la barrière hématoréinienne interne s'y associe fréquemment, expliquant le développement de micro-anévrismes souvent diffusifs, de fuites capillaires, d'exsudats lipidiques et d'un œdème maculaire, signes retrouvés dans la rétinopathie et la maculopathie radiques. Une rupture de la barrière hématoréinienne externe due à une souffrance de l'épithélium pigmentaire est fréquente, mais souvent sous-diagnostiquée. Enfin, le stress oxydatif, l'inflammation [252], l'hypoxie locale et une déplétion péricytaire sont des facteurs associés qui contribuent à exacerber la perméabilisation des barrières et la souffrance rétinienne.

■ FACTEURS DE RISQUE DE RÉTINOPATHIE RADIQUE

Plusieurs études ont montré que les facteurs de risques indépendants de rétinopathie ou de maculopathie radique sont, dans le cas du mélanome choroïdien, une grande épaisseur tumorale, un grand diamètre basal et une localisation de la tumeur à proximité des structures les plus radiosensibles de la rétine, la papille et la macula (distance < 2,5 mm, la taille de la marge de sécurité irradiée autour d'une tumeur) [247, 249, 253–255]. L'épaisseur importante prédispose également à un syndrome de la tumeur toxique, dont les manifestations cliniques sont une exsudation importante à début précoce, dès les premiers mois post-irradiation (exacerbation du décollement de rétine exsudatif inférieur souvent présent au diagnostic, placards d'exsudats

lipidiques). Le syndrome de la tumeur toxique est souvent difficile à distinguer de certaines manifestations de la rétinopathie radique elle-même. De plus, il pourrait favoriser une rétinopathie ou une maculopathie plus précoce ou plus sévère [256]. La localisation tumorale en nasal serait un facteur protecteur contre une perte de vision sévère [257]. Certaines études ont montré que, lorsqu'une tumeur est périphérique ou équatoriale, le seul facteur de risque de rétinopathie devient l'épaisseur [258].

La localisation postérieure induit trois complications majeures de l'irradiation : maculopathie et papillopathie radiques en raison de l'irradiation directe de la macula et de la papille, et rétinopathie radique en raison de l'irradiation des gros troncs vasculaires qui induisent de façon retardée une ischémie rétinienne.

D'autres facteurs de risque sont liés à l'irradiation elle-même (dose totale délivrée, fractionnement et surface de rétine irradiée) [254] ou au patient (âge, diabète, troubles de coagulation, hypertension artérielle autres vasculopathies) [253, 259]. La dose minimale à risque d'entraîner une rétinopathie radique a été estimée entre 20 et 35 Gy selon les auteurs [260, 261].

■ MANIFESTATIONS CLINIQUES ET IMAGERIE MULTIMODALE

RÉTINOPATHIE RADIQUE

Une rétinopathie radique se développe de façon progressive et débute généralement quelques mois après l'irradiation (fig. 13-166a, b). Les signes cliniques initiaux sont la dilatation des capillaires rétinien, les modifications vasculaires acquises (micro-anévrismes, télangiectasies), les hémorragies rétinien et un œdème maculaire (fig. 13-167 et 13-168). On peut également retrouver des exsudats (signe de chronicité) et des nodules cotonneux (témoignant d'une ischémie récente) [250].

En cas d'ischémie importante (fig. 13-169 et 13-170), une néovascularisation prérétinienne est redoutée car elle peut mener à des complications hémorragiques intravitréennes ou sous-rétinien, des décollements de rétine tractionnels ou un glaucome néovasculaire (fig. 13-171). Une rubéose irienne est fréquemment le signe précurseur de ces complications néovasculaires et doit faire réaliser une photocoagulation panrétinienne rapide. L'angiographie à la fluorescéine permet de diagnostiquer des zones de non-perfusion rétinienne, des complications néovasculaires, la présence d'une diffusion maculaire ou encore d'une diffusion papillaire, signe du développement d'une neuropathie radique. L'angiographie au vert d'indocyanine permet d'étudier de manière globale la vascularisation choroïdienne, et de rechercher des remaniements vasculaires rétinien comme les macro-anévrismes veineux, ou des occlusions veineuses rétinien ou choroïdiennes.

MACULOPATHIE RADIQUE

La maculopathie radique, qui résulte d'une rupture des barrières hématoréiniennes au niveau maculaire, peut se développer comme la rétinopathie quelques mois après l'irradiation. Elle se manifeste au fond d'œil par des micro-anévrismes, hémorragies et exsudats. Il peut exister quelques nodules cotonneux à la phase aiguë de développement de la maculopathie.

En OCT, il existe un œdème maculaire cystoïde (fig. 13-172 et 13-173 et voir fig. 13-167), et parfois un décollement maculaire sévère associé. Dans les formes évoluées ou anciennes, il laisse place à une atrophie maculaire (fig. 13-174 et voir fig. 13-168). En angiographie, il peut exister des micro-anévrismes diffusants ou non (voir fig. 13-170), parfois un remplissage des logettes

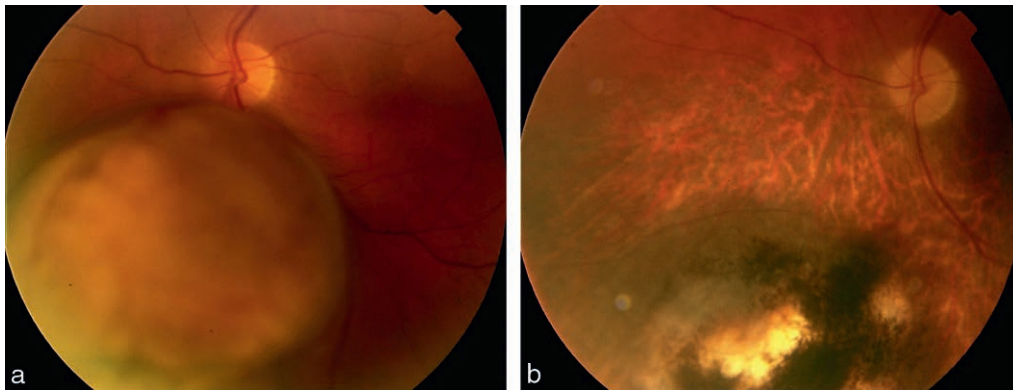


Fig. 13-166 a. Mélanome choroidien implanté à 2 mm en inféronasal du nerf optique. b. Quatre ans après l'irradiation, dont le fond d'œil présente une atrophie périlésionnelle témoignant de la marge de sécurité de 2,5 mm irradiée autour de la tumeur.



Fig. 13-167 Mélanome choroidien situé en moyenne périphérie temporale.

Deux ans après la protonthérapie, la macula, qui a reçu moins de 50 % de la dose totale reçue par la tumeur, ne présente pas de signes de souffrance post-radique, mais un œdème maculaire est détecté par l'OCT, indiquant une maculopathie radique modérée.

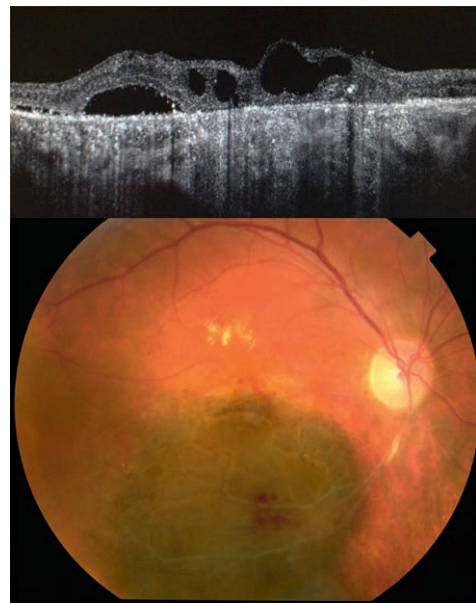


Fig. 13-168 Mélanome choroidien situé sous la macula.

Deux ans après la protonthérapie, la macula présente une souffrance vasculaire marquée avec des séquelles vaso-occlusives artérielles et veineuses : arcade vasculaire inférieure déshabituée, hémorragies en flammèches, exsudats. L'OCT révèle une maculopathie sévère avec kystes dégénératifs et atrophie complète de la rétine externe.

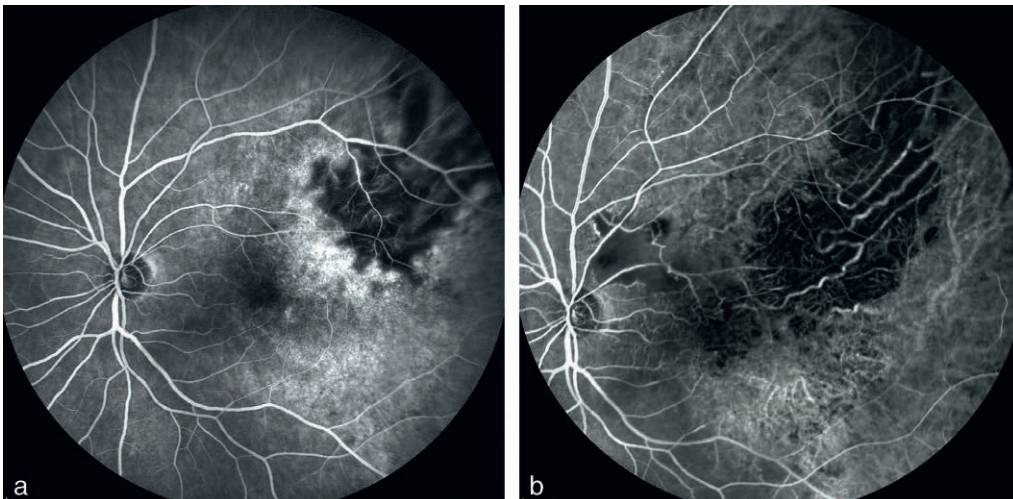


Fig. 13-169 Angiographies à la fluorescéine (55°).

a. Un an après protonthérapie pour un petit mélanome choroidien situé en temporal supérieur de la macula. La zone de non-perfusion est limitée au site tumoral irradié. b. Trois ans après la protonthérapie, avec une extension des zones de non-perfusion vers la macula et vers la périphérie, dépassant largement le site tumoral irradié, et témoignant du caractère progressif de la rétinoopathie radique.

d'œdème par le colorant, plus rarement de véritables néovaisseaux [262]. Différents degrés de sévérité possibles de la maculopathie radique sont représentés dans la fig. 13-175.

PAPILLOPATHIE RADIQUE

La papillopathie radique est une neuropathie optique antérieure consécutive à l'irradiation de la portion distale du nerf optique. Son mécanisme est probablement micro-ischémique, le tableau clinique étant d'ailleurs assez similaire à celui des formes sévères de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë non artéritique. Il implique une souffrance de la microvascularisation de la tête du nerf optique, induisant une ischémie aiguë, puis une insuffisance vasculaire chronique, probablement associée à une inflammation de degré variable [263].

Cliniquement, la papillopathie radique se caractérise par une baisse visuelle rapide, progressive, indolore, et retardée après l'irradiation [264]. Elle survient typiquement entre 12 et 24 mois après protonthérapie ou curiethérapie pour un mélanome choroïdien, et ses principaux facteurs de risque sont la proximité de la tumeur du nerf optique et la dose d'irradiation reçue [247]. On observe un œdème papillaire et des hémorragies péripapillaires à la phase aiguë, puis une atrophie et une pâleur optique aux phases tardives [265] (fig. 13-176 à 13-178). Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapeutique efficace pour prévenir ou freiner durablement la progression d'une neuropathie optique radique.

■ IMAGERIE INNOVANTE

La rétinopathie radique est une vasculopathie multifactorielle encore mal comprise. L'avènement de nouveaux outils d'imagerie à haute résolution permet de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la survenue des complications vasculaires et d'isoler des marqueurs cliniques précis qui pourront être utilisés dans des études évaluant la réponse vasculaire à une thérapeutique préventive ou curative.

OCT-ANGIOGRAPHIE

Il s'agit d'une modalité d'imagerie intéressante car non invasive, et qui permet d'imager la plupart des lésions néovasculaires et les zones de franche non-perfusion. L'OCT-angiographie (OCT-A) reste encore limitée pour détecter des zones d'ischémie relative, ou si la rétine est très remaniée, comme c'est souvent le cas autour de la zone cicatricielle d'un mélanome traité. En cas de papillopathie radique, on observe une déplétion progressive de la maille capillaire péripapillaire (fig. 13-179). En grand champ, l'OCT-A renseigne sur la non-perfusion périphérique (fig. 13-180), mais les temps d'acquisition des machines actuelles sont encore longs. Dans la zone maculaire, l'OCT-A renseigne sur le degré d'altération de la maille capillaire perifovéolaire, que l'on peut décrire comme conservée, interrompue ou désorganisée (fig. 13-181 et voir fig. 13-175) [266, 267]. Une classification de la maculopathie radique en OCT-A a été proposée [268]. L'OCT-A présente un potentiel en recherche clinique car il fournit des indicateurs objectifs corrélés à l'acuité visuelle, comme la densité vasculaire maculaire et l'élargissement de la zone avasculaire centrale.

OPTIQUE ADAPTATIVE

Par sa capacité de grossissement optique s'affranchissant des aberrations optiques des milieux oculaires, l'optique adaptative permet une visualisation extrêmement précise et quasi histologique des vaisseaux rétinien, indépendante du flux vasculaire.

Cette technique permet, à l'aide de miroirs déformables, de corriger en temps réel les aberrations produites par un système optique. Cette technologie a d'abord été utilisée dans les télescopes astronomiques pour permettre la correction des aberrations atmosphériques sur les fronts d'ondes entrant dans les télescopes et conduisant à une perte significative de résolution [269].

L'optique adaptative permet la visualisation directe des photorécepteurs, des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, de la lame criblée et des vaisseaux sanguins rétinien, sans injection de produit de contraste. Dans le cas de la rétinopathie radique, l'optique adaptative permet d'observer un épaississement des parois vasculaires irradiées, entraînant une réduction de la lumière vasculaire et allant jusqu'à des occlusions vasculaires (fig. 13-182 et 13-183).

■ TRAITEMENTS DE LA RÉTINOPATHIE ET DE LA MACULOPATHIE RADIKES

LIMITATIONS DES FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs mesures sont mises en place lors de l'irradiation d'une tumeur oculaire afin de réduire les doses de rayonnement reçues par la rétine, et tout particulièrement la macula et le nerf optique. Dans le cas d'une protonthérapie pour mélanome uvéal, le positionnement de l'œil du patient et la direction du regard vers un point de fixation (associé à un *eye tracker*) vont déterminer le site et l'angle d'entrée, ainsi que le trajet du faisceau dans l'œil. Ces paramètres sont optimisés afin que les zones fragiles soient le plus possible épargnées. La protonthérapie est associée à une marge de sécurité de 2,5 mm destinée à compenser d'éventuels mouvements ou défauts de fixation pendant l'irradiation. Selon les équipes, il est parfois possible de minimiser cette marge sur le versant postérieur des tumeurs afin de réduire les doses délivrées sur le pôle postérieur. Dans le cas de tumeurs rétro-équatoriales traitées par brachythérapie, comme c'est le cas par exemple dans de nombreux centres aux États-Unis, des disques radioactifs à encoche permettent également de limiter l'irradiation du pôle postérieur.

La prévention du syndrome de la tumeur toxique par endorésection de la cicatrice tumorale (voir chapitre spécifique) permet également de limiter les conséquences de l'irradiation sur la rétine. En effet, lorsque survient un syndrome de lyse tumorale intense, entraînant un décollement de rétine exsudatif pouvant persister plusieurs mois, la rétine devient ischémique et développera plus volontiers une rétinopathie radique ainsi que ses complications, notamment néovasculaires.

PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE LASER

Il s'agit du premier traitement de référence dans la rétinopathie radique, permettant la régression de la rétinopathie et la prévention du glaucome néovasculaire. Le principe est le même que dans la rétinopathie diabétique ; il s'agit de détruire des zones de rétine ischémiques non fonctionnelles pour diminuer la concentration intraoculaire de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [270]. La photocoagulation réduit le risque de développer une néovascularisation ainsi que ses complications hémorragiques et néovasculaires d'environ 90 %, mais aucun bénéfice visuel n'a été prouvé.

De plus, lorsque la papille et donc les gros troncs vasculaires rétinien ont été irradiés, une photocoagulation panrétinienne

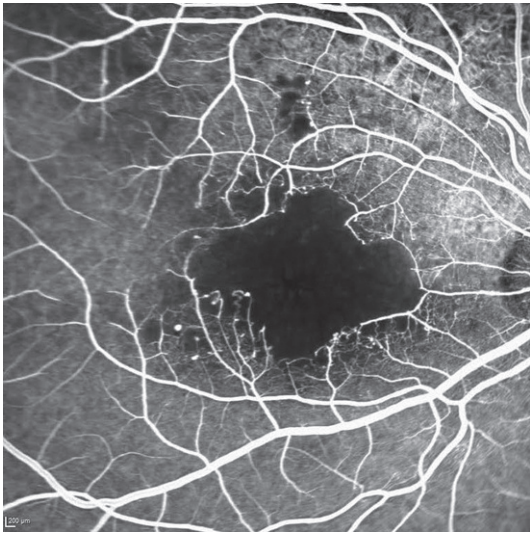


Fig. 13-170 Angiographie à la fluorescéine (30°) réalisée 2 ans après protonthérapie pour un mélanome choroidien montrant une maculopathie radique avec élargissement franc de la zone avasculaire centrale et nombreuses télangiectasies capillaires.

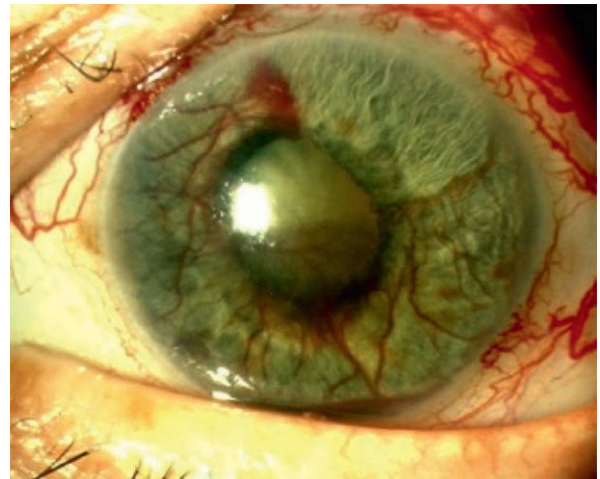


Fig. 13-171 Glaucome néovasculaire sévère consécutif à une rétinopathie radique. Les douleurs incoercibles et les difficultés de surveillance du fond d'œil (cataracte et/ou hémorragie intravitréenne fréquemment associées) peuvent conduire à une énucléation secondaire.

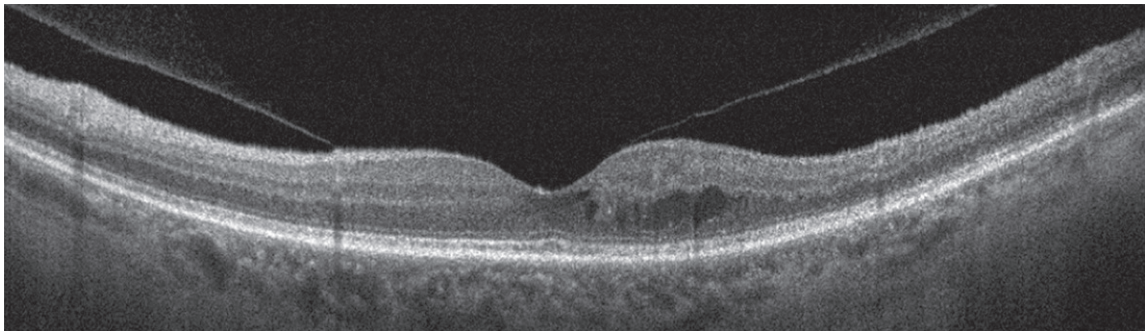


Fig. 13-172 OCT d'une maculopathie radique légère présentant quelques kystes d'œdème maculaire sans déformation franche du profil fovéolaire.

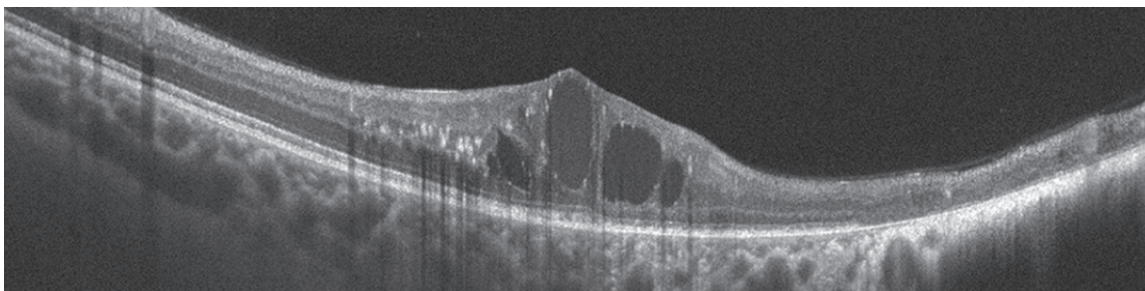


Fig. 13-173 OCT d'une maculopathie radique modérée présentant un œdème maculaire cystoïde avec épaissement maculaire.

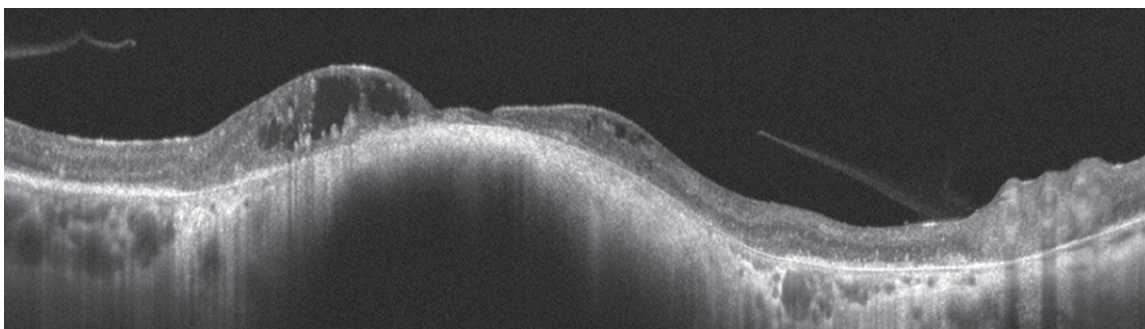


Fig. 13-174 OCT d'une maculopathie radique sévère présentant une atrophie maculaire dépassée et des kystes dégénératifs. On note la présence du mélanome choroidien sous la macula, qui a reçu 100 % de la dose d'irradiation délivrée.

tinienne sur 360° systématique doit être effectuée dans les 6 à 12 mois après la protonthérapie, car une ischémie rétinienne complète peut survenir de façon rapide, entraînant inéluctablement un glaucome néovasculaire sévère (voir fig. 13-171 et 13-177).

ANTI-VEGF INTRAVITRÉENS

Les traitements anti-VEGF sont déjà largement utilisés dans des pathologies dont le mécanisme associe hypoxie et ischémie rétinienne, telles que l'œdème maculaire post-occlusion veineuse, ou l'œdème maculaire diabétique. Après irradiation, l'environnement local inflammatoire et ischémique stimule la production de cytokines et de facteurs de croissance, dont le VEGF. De plus, ces effets sont majorés dans le cas de tumeurs volumineuses par le syndrome de lyse tumorale (syndrome de la tumeur toxique) qui va exacerber le décollement de rétine exsudatif et augmenter l'inflammation intraoculaire.

Plusieurs études cliniques ont été menées avec différents schémas pour l'administration des anti-VEGF par voie intravitréenne. Les données de la littérature suggèrent un effet bénéfique d'un traitement par anti-VEGF sur le plan anatomique, pour réduire l'œdème maculaire, et visuel [271, 272]. Néanmoins, l'expérience clinique montre que, lorsque la zone irradiée est trop proche de la macula et/ou du nerf optique, une baisse visuelle sévère et irréversible s'installe progressivement à partir de 12 à 18 mois après l'irradiation. Cette perte visuelle peut parfois être ralentie, mais malheureusement pas arrêtée par les anti-VEGF intravitréens.

Il n'existe pas de protocole consensuel de traitement par anti-VEGF intravitréen. Il a été suggéré qu'un traitement régulier par anti-VEGF à intervalle fixe de 2 mois, démarré dès le diagnostic de rétinopathie radique, voire dès l'irradiation, est supérieur en termes de maintien de l'acuité visuelle à un schéma de traitement irrégulier (photocoagulation panrétinienne) ou à une abstention thérapeutique [271, 273, 274].

CORTICOÏDES

Tout comme dans la maculopathie diabétique, les corticoïdes en injection intravitréenne font partie de l'arsenal thérapeutique permettant de réduire l'œdème maculaire dans la maculopathie radique. Les corticoïdes ont un effet angiostatique par stabilisation des barrières hématorétiennes, un effet anti-inflammatoire au sein de la matrice extracellulaire et un effet anti-œdémateux par leur action sur les cellules de Müller [275].

La plus grande série de patients traités par corticoïdes a été rapportée par Seibel et al., avec 35 patients traités par triamcinolone, 5 patients traités par implant de dexaméthasone et 38 patients traités par bévacizumab [276]. Les résultats à court terme étaient similaires, avec respectivement 86 %, 80 % et 92 % de stabilisation ou d'amélioration de la vision à 1 mois.

Un traitement d'anti-VEGF/corticoïdes a également été proposé chez les patients non répondeurs aux anti-VEGF seuls [277].

■ TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

Lorsque l'on sait que jusqu'à 80 % des patients traités par radiothérapie pour un mélanome uvéal développeront une rétinopathie radique dans les 5 ans, il a paru légitime à de nombreuses équipes de mettre en place des traitements préventifs avant même l'apparition des signes cliniques d'hypoperfusion. La plus grande série de cas traités préventivement a été rapportée par l'équipe des Shields avec 1131 yeux traités par bévacizumab au retrait de la plaque de curiethérapie, puis tous les 4 mois pendant 2 ans [278]. Ils rapportent une meilleure acuité visuelle dans le groupe traité que dans le groupe contrôle à 12, 24, 36 et 48 mois, une diminution du taux de maculopathie radique à 24 et 36 mois, et une diminution de l'épaisseur maculaire centrale à 24 et 48 mois, sans majoration du risque de récurrence tumorale locale.

Le traitement préventif par anti-VEGF est également utile pour améliorer la réponse au syndrome de la tumeur toxique et résorber le décollement de rétine exsudatif souvent présent au diagnostic, et ainsi réduire l'incidence du glaucome néovasculaire retardé [279]. Une amélioration des paramètres morphologiques, notamment la vascularisation périfovéolaire, a été identifiée en OCT-A chez des patients traités préventivement [272, 274].

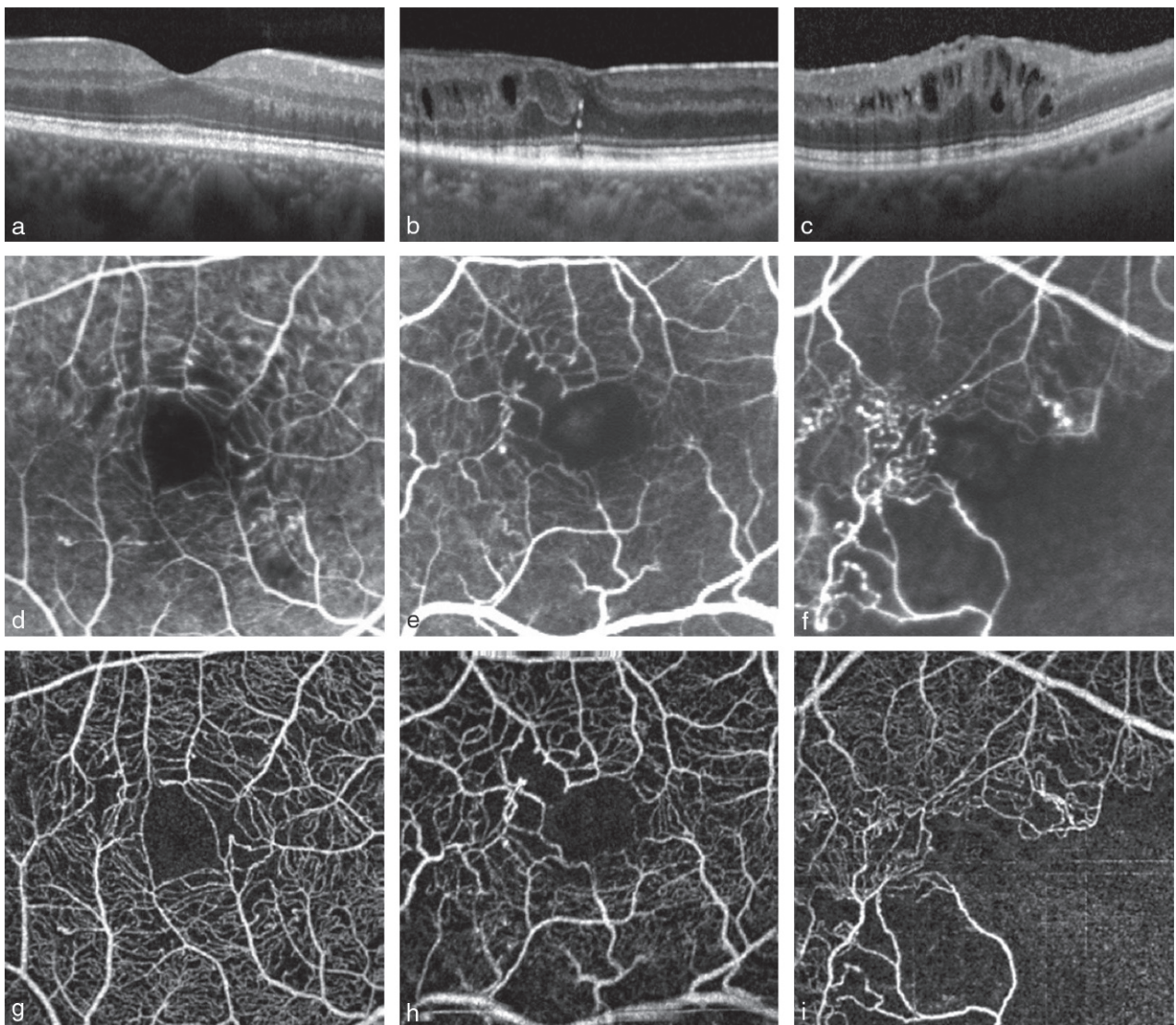


Fig. 13-175 *Degrés de désorganisation de la maille périfovéolaire après protonthérapie pour mélanome choroïdien.*
 En angiographie à la fluorescéine (d-f) et en OCT-angiographie (g-i) : continue (a, d, g), interrompue (b, e, h), et détruite (c, f, i) avec disparition complète d'une partie du réseau vasculaire maculaire. On remarque de nombreuses télangiectasies, une déplétion capillaire, et une tortuosité des petits vaisseaux, proportionnelles à la sévérité.

Source : Léonidas Zografos, Lausanne.

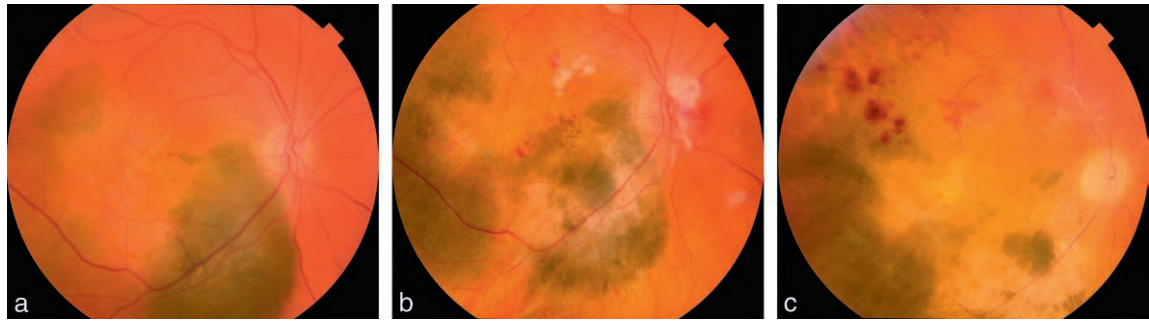


Fig. 13-176 *Mélanome choroïdien localisé au contact de la papille, au diagnostic (a). b. 18 mois après l'irradiation, le patient présente une papillopathie radique débutante, associant œdème papillaire, hémorragies en flammèches péripapillaires, et nodules cotonneux. On note le développement concomitant d'une maculopathie radique, et l'aspect cicatriciel du mélanome traité. c. 3 ans après l'irradiation, le patient présente une papillopathie radique au stage tardif, associant atrophie optique et rétinienne avancées, et rétrécissement du calibre des troncs vasculaires faisant craindre une ischémie rétinienne massive, et devant faire réaliser une panphotocoagulation laser.*

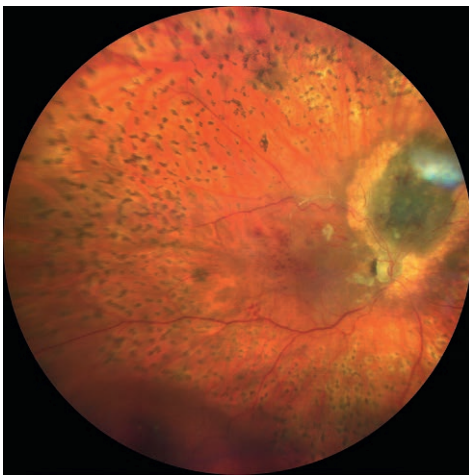


Fig. 13-177 *Patient ayant présenté une papillopathie radique 14 mois après protonthérapie d'un mélanome choroïdien juxtapapillaire, traité par panphotocoagulation laser en prévention du glaucome néovasculaire, en raison de l'ischémie des arcades vasculaires. Ce cas illustre qu'en vie réelle, rétinopathie, maculopathie et papillopathie sont souvent associées lorsque la tumeur est située à proximité du pôle postérieur.*

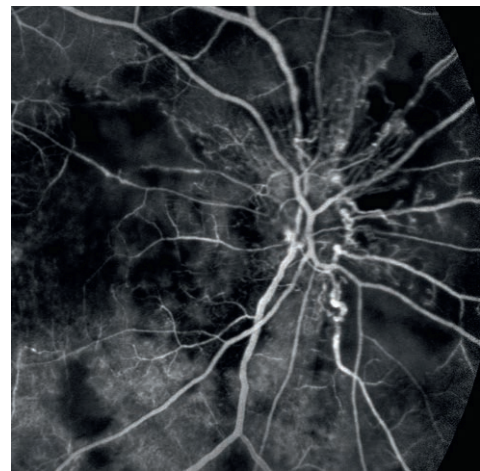


Fig. 13-178 *Angiographie à la fluorescéine 5 ans après protonthérapie pour mélanome choroïdien montrant une papillopathie radique avancée, avec néovascularisation prépapillaire et nombreuses zones de non-perfusion.*



Fig. 13-179 *OCT-angiographie chez un patient irradié 2 ans auparavant pour mélanome choroïdien présentant une papillopathie radique débutante. L'OCT-angiographie permet de détecter des défauts dans le réseau capillaire péripapillaire.*

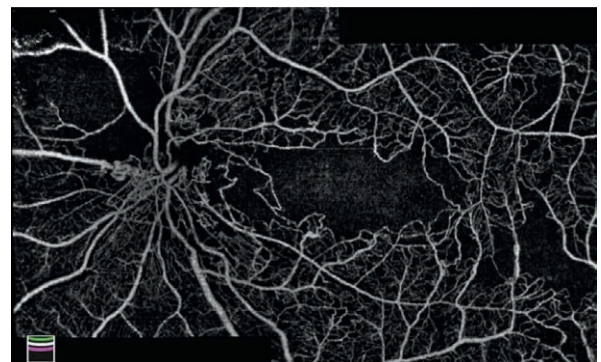


Fig. 13-180 *OCT-angiographie grand champ réalisé 2 ans après protonthérapie pour mélanome choroïdien. Ici, cette technique non invasive permet de détecter des zones de non-perfusion périphérique (rétinopathie radique), un élargissement franc de la zone avasculaire centrale (maculopathie radique), des néovaisseaux et boucles de reperfusion péripapillaires (papillopathie radique).*

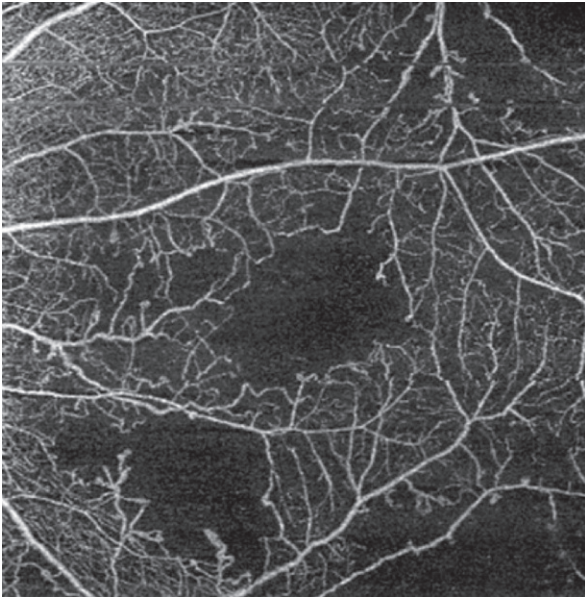


Fig. 13-181 OCT-angiographie centrée sur la macula chez un patient présentant une maculopathie radique responsable de plusieurs zones de non-perfusion dans la maille capillaire pérимaculaire.

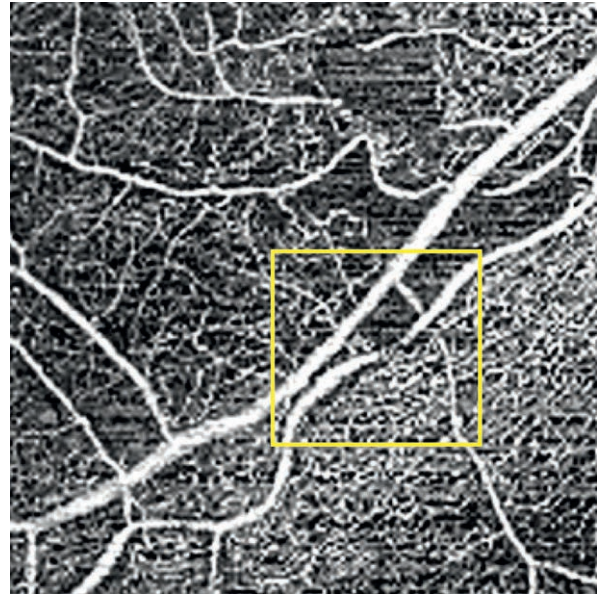


Fig. 13-182 OCT-angiographie montrant un ralentissement focal du flux artériolaire (carré jaune)

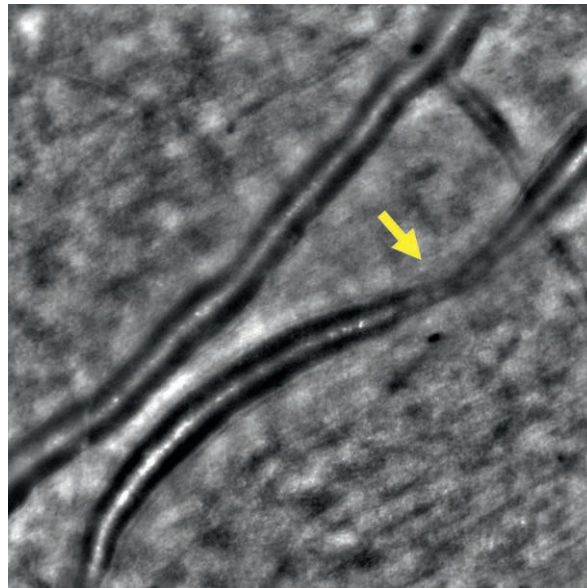


Fig. 13-183 Optique adaptative de la zone identifiée par un carré jaune dans la fig. 13-182, montrant un épaissement focal post-radique de la paroi vasculaire, et une diminution de la lumière intravasculaire sur le site du ralentissement du flux artériolaire.

Maladie métastatique et suivi adapté au risque

■ TRAITEMENT CHIRURGICAL DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DE MÉLANOME UVÉAL

P. Mariani, T. Bouhadiba, V. Servois

INTRODUCTION

Après le traitement oculaire du mélanome uvéal, jusqu'à 50 % des patients développeront des métastases, qui surviennent dans 90 % des cas au niveau hépatique. Le pronostic de ces patients est sombre, puisque la survie globale médiane est de 10 mois à partir de la date de l'apparition des métastases [280]. La chimiothérapie ou les thérapies ciblées ont jusqu'à présent peu d'efficacité et l'avènement de l'immunothérapie n'a pas changé le pronostic, car les taux de réponse sont considérablement plus bas que pour les patients atteints de mélanome cutané métastatique [281]. Seuls des traitements administrés par voie intra-artérielle au niveau hépatique (chimio-embolisation, immuno-embolisation, foie isolé perfusé) ont montré des réponses thérapeutiques, avec un allongement de la survie globale à 14,6 mois [281]. C'est la raison pour laquelle, à l'Institut Curie, nous continuons à proposer, chez des patients sélectionnés, une résection chirurgicale de l'ensemble des métastases hépatiques, avec comme perspective d'améliorer leur survie, comme nous l'avons déjà montré historiquement [282].

INDICATION DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est proposé d'emblée non précédé par un traitement systémique. L'indication opératoire est posée pour une atteinte hépatique exclusive confirmée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien qui permet d'éliminer une atteinte extra-hépatique. Le dossier du patient est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence d'un radiologue, d'un oncologue et d'un chirurgien hépatique.

La cartographie des métastases hépatiques (MH) est évaluée par une IRM hépatique (avec séquence pondérée en diffusion), qui est à ce jour le meilleur examen de détection des MH de mélanome uvéal (MHMU). C'est sur cette IRM que la résécabilité de l'ensemble des métastases est évaluée par le chirurgien hépatique. Il faut savoir que l'IRM a une sensibilité de détection des lésions d'environ 70 %. Les petites lésions de moins de 5 mm, quand elles sont de siège sous-capsulaire, sont souvent sous-estimées [283].

L'apport de la TEP-FDG pour augmenter la détection des MHMU n'a pas montré une meilleure efficacité [284]. Cela n'est pas seulement dû à la taille des lésions, mais également à la captation faible du FDG, y compris de certaines métastases supracentimétriques (fig. 13-184).

La décision d'une résection hépatique s'appuiera aussi sur l'appréciation par les anesthésistes des comorbidités du patient et sur des facteurs pronostiques établis dans un nomogramme récemment publié [285]. Les facteurs les plus importants à prendre en compte sont le délai entre le MU et la survenue des MH, le nombre de métastases et la surface de la plus grande MH mesurée sur l'IRM préopératoire et le taux de LDH (qui,

dans cette situation de patients oligométastatiques, sont le plus souvent normaux).

Lors de l'intervention chirurgicale, il est réalisé de manière systématique une échographie peropératoire afin de vérifier qu'il n'y a pas d'autres métastases en plus de celles décrites à l'IRM hépatique. Dans le cas de MH supplémentaires découvertes en peropératoire, la résection hépatique sera adaptée de façon à ce que l'ensemble des métastases soient réséquées. En cas de découverte d'une atteinte sous-capsulaire hépatique, celle-ci est coagulée si elle est limitée (environ 10 lésions), et elle n'est pas à notre avis une contre-indication à la résection hépatique.

La résection des métastases peut être associée à des destructions métastatiques par radiofréquence (RF) réalisée en peropératoire guidée par l'échographie, afin de limiter l'étendue des résections hépatiques. Nous avons ainsi montré dans une étude rétrospective publiée en 2016 que les médianes de survie globale et sans récurrence des patients traités par chirurgie seule ou par chirurgie associée à de la RF étaient équivalentes [286] (fig. 13-185 à 13-188).

RÉSULTATS

Après résection hépatique R0 (c'est-à-dire une résection complète macroscopique de toutes les métastases et l'existence d'une marge microscopique confirmée par l'examen histologique), la survie médiane globale des patients est de 27 mois comparée à 11 mois chez les patients présentant une résection R1 ou R2 [282, 287]. Les facteurs de bon pronostic pour les patients réséqués, établis en rétrospectif dans notre centre, sont, en analyse multivariée : un délai de plus de 24 mois entre le MU et la survenue des MH, un traitement chirurgical de type R0, le nombre de métastases réséquées (<4) et l'absence de miliaire (atteinte sous-capsulaire avec lésions inférieures à 5 mm) décrite en peropératoire. Dans l'étude anglaise publiée en 2014, parmi 155 patients connus comme ayant des MH, 17 (11 %) ont eu un traitement chirurgical des MH à visée R0 avec, dans ce petit sous-groupe, une médiane de survie sans récurrence de 27 mois versus 8 mois pour les autres patients traités médicalement ou ayant eu des soins palliatifs [288]. La médiane de récurrence au niveau hépatique était de 13 mois, ce qui est un peu plus long que la médiane retrouvée par notre équipe qui était de 8 mois [279], mais cette équipe sélectionnait encore plus les patients en ne réalisant pas de résection si une atteinte sous-capsulaire était découverte [288].

Actuellement, très peu d'équipes proposent des résections hépatiques de MHMU. Les raisons sont multiples : 1) le mélanome uvéal est une pathologie rare et peu de centres associent des onco-ophtalmologistes et des chirurgiens hépatiques ; 2) la surveillance actuelle des patients adaptée au risque métastatique par IRM hépatique n'est pas réalisée par tous les centres, et certains patients surveillés uniquement par échographie hépatique ont très probablement un diagnostic plus tardif ; 3) à l'inverse des MH d'origine colorectale, ce traitement chirurgical est proposé seul, non encadré par un traitement systémique.

SURVEILLANCE POSTOPÉRATOIRE

La rechute au niveau hépatique est fréquente, avec une médiane de survenue de moins d'un an [286]. C'est la raison pour laquelle, en postopératoire, nous effectuons une surveillance centrée sur le foie par IRM hépatique tous les 4 mois durant les deux premières années, puis tous les 6 mois associée à un scanner thoraco-abdomino-pelvien par an. Lorsque les patients rechutent après le traitement chirurgical des MHMU, c'est le plus souvent uniquement au niveau hépatique. La gestion des réci-

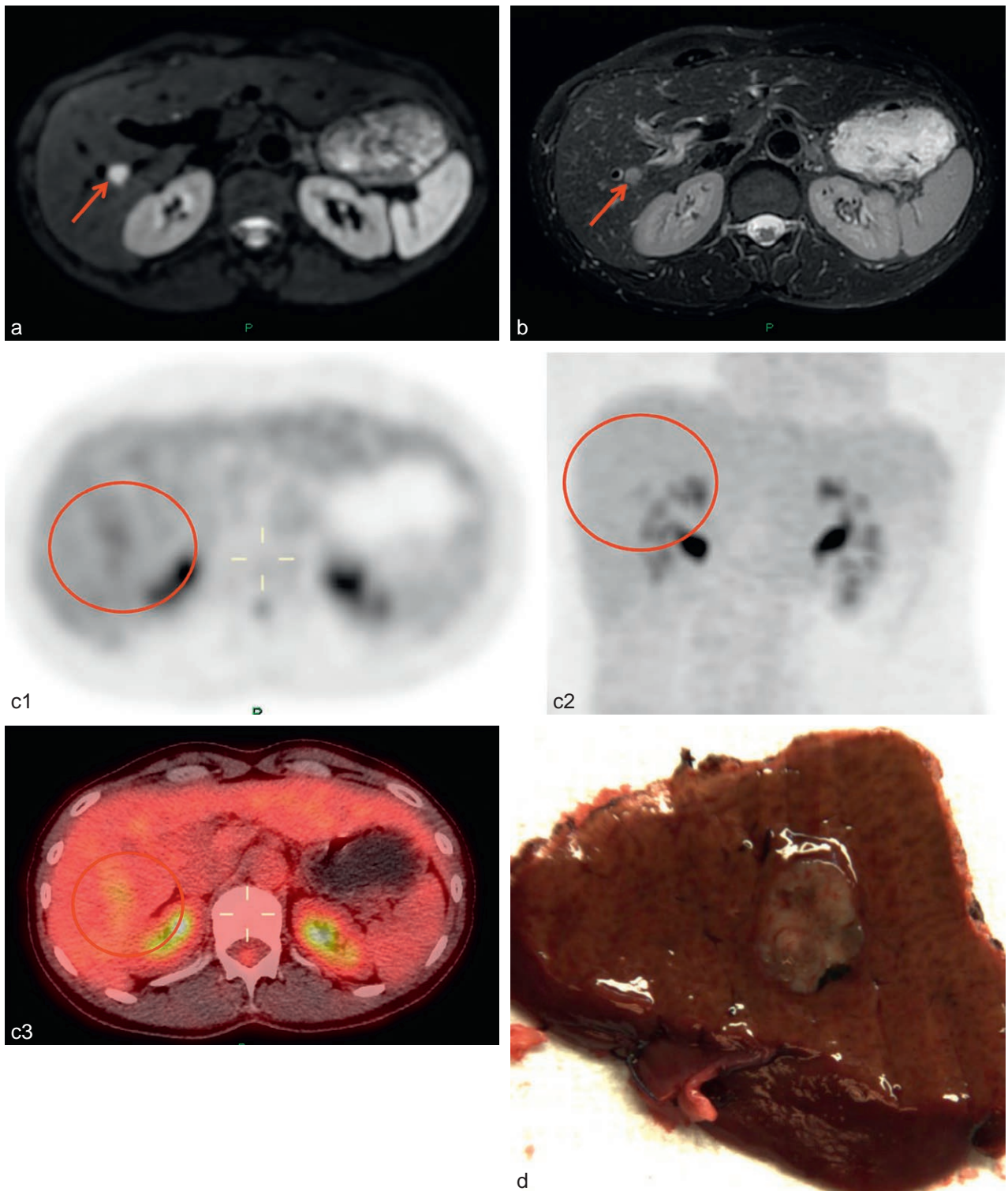


Fig. 13-184 Comparaison IRM hépatique et TEP-FDG et aspect macroscopique d'une métastase réséquée.
 a. Coupe axiale pondérée en T2 – métastase de 10 mm du segment VI (flèche). b. Coupe axiale pondérée en diffusion – métastase de 10 mm du segment VI (flèche). c1-c3. La métastase ne présente pas de fixation significative en TEP-FDG. d. Aspect macroscopique de la métastase du segment VI réséquée.

dives limitées au niveau hépatique, lorsque le délai de récurrence métastatique est d'environ 1 an par rapport au traitement chirurgical initial, peut faire discuter un nouveau traitement local. Ce nouveau traitement local est de nouveau discuté en RCP, et peut faire appel à une nouvelle résection chirurgicale ou un traitement par radiofréquence (RF) percutanée guidée par imagerie.

Nous avons ainsi récemment publié une série de 14 patients qui, après un premier traitement chirurgical de MHMU, ont eu un deuxième traitement local comprenant de la RF seule (chez 10 patients) ou associée à une nouvelle résection chirurgicale (chez 4 patients). La survie de cette petite série de patients très sélectionnés était exceptionnellement longue, avec 70 % des patients en vie à 5 ans et 35 % des patients en vie à 10 ans. Soulignons que ces patients n'avaient reçu aucun traitement systémique entre les deux traitements locaux. Le traitement local doit donc à notre avis toujours être discuté, tout particulièrement chez des patients ayant des maladies lentement évolutives [289].

■ TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES FORMES MÉTASTATIQUES

S. Piperno-Neumann, P. Mariani, V. Servois, G. Pierron, L. Lumbroso-Le Rouic, A. Matet, M. Rodrigues, N. Cassoux

RISQUE MÉTASTATIQUE ET SUIVI PERSONNALISÉ

Malgré l'efficacité des traitements de la tumeur primitive oculaire, le risque essentiel est la survenue de métastases chez 20 à 50 % des patients [290], touchant le foie dans 90 % des cas. Il n'existe pas de traitement adjuvant capable de prévenir les métastases, ni de traitement systémique de référence au stade métastatique. La moitié des patients décèdent dans l'année suivant la détection des métastases [291]; seuls ceux pouvant bénéficier d'une chirurgie hépatique carcinologique (20 % des cas) ont une survie prolongée [292, 293].

Peu d'études cliniques sont dédiées aux patients présentant un mélanome uvéal métastatique (MUM) : de 1980 à 2008, 80 publications ont été identifiées par Augsburger et al. [294]; un tiers d'entre elles étaient des études prospectives de phases I et II; aucune étude de phase III randomisée n'était rapportée. Plus récemment, une méta-analyse des essais cliniques dédiés aux patients atteints de MUM entre 1988 et 2015 a confirmé un pronostic sombre quel que soit le traitement, avec 3 mois de survie sans progression et 12 mois de survie globale [295].

Définition du risque

Il n'y a pas de consensus international définissant les patients à haut risque de métastase : facteurs cliniques (âge, diamètre tumoral, atteinte du corps ciliaire, extension extrasclérale), anatomopathologiques (cellules épithélioïdes, boucles vasculaires), anomalies cytogénétiques (monosomie 3, gain du chromosome 8 ou combinaison) et profil d'expression génique en deux classes (test commercialisé aux États-Unis sous le nom de DecisionDx[®]-UM par Castle Biosciences) sont utilisés selon les équipes pour définir une stratégie de surveillance personnalisée. Dans la classification de l'AJCC 8^e édition [296], les mélanomes de l'uvée sont classés de T1 à T4 selon le diamètre et l'épaisseur tumoraux, la présence d'une atteinte du corps ciliaire ou extraoculaire. Les stades IV correspondent à une extension ganglionnaire ou des métastases synchrones, situation rare (5 % des cas). Le risque de métastase et de décès est corrélé à la taille et au stade dans une étude rétrospective chez 7731 patients :

le risque de décès à 10 ans atteint 8, 13, 27 et 43 % pour des tumeurs classées T1 à T4 respectivement [297].

Depuis l'identification d'anomalies génétiques corrélées au risque métastatique, des techniques de ponction à l'aiguille ont été développées par les ophtalmologistes. Ces ponctions, transvitréennes pour les tumeurs postérieures, transsclérales pour les tumeurs antérieures, sont possibles pour une lésion de plus de 5 mm d'épaisseur, et réalisées avant la radiothérapie.

Connaître au diagnostic les facteurs de pronostic permet d'identifier les patients à haut risque de métastase pour leur proposer un suivi hépatique adapté. De plus, la stratification des patients en fonction du risque de rechute aide à proposer des essais cliniques à des groupes de patients homogènes dans le but de réduire le risque de métastase, comme c'est le cas dans d'autres cancers. Alors que le risque métastatique à 5 ans est de 20 % dans une cohorte non sélectionnée de 2241 patients [298], le profil d'expression génique associe un risque de métastase à 5 ans de 1 % à la classe 1, et de 26 % à la classe 2 [299]. L'analyse des pertes ou gains de matériel chromosomique par technique d'hybridation génomique comparative chez 338 patients a montré un taux de survie sans métastase à 2 ans de 100 % en l'absence d'anomalie des chromosomes 3 et 8, 85 % en cas d'anomalie des chromosomes 3 ou 8, et 35 % en cas de monosomie 3 associée à un gain du chromosome 8 [300].

Surveillance des patients à haut risque

Après traitement de la tumeur oculaire, le suivi habituellement recommandé est une échographie hépatique semestrielle pour tous les patients, sans impact démontré sur la survie, ni le taux de chirurgie des métastases. En 2015, le consortium anglais NICE a publié des recommandations (<https://melanomafocus.org/>), en faveur de la réalisation de biopsies de la tumeur oculaire précisant le pronostic génomique, et d'une surveillance personnalisée adaptée au risque après discussion en réunion multidisciplinaire [301]. Un suivi semestriel clinique et par imagerie hépatique (scanner ou IRM) prolongé au-delà de 5 ans est proposé aux patients à haut risque.

La détection de lésions millimétriques ou d'une miliaire hépatique, forme métastatique particulière dans le mélanome uvéal, est difficile malgré des techniques d'imagerie comme l'IRM de diffusion [302]. Dans une étude prospective de suivi intensif par IRM hépatique semestrielle pendant 3 ans chez 100 patients à haut risque, c'est-à-dire présentant une grosse tumeur ou dont l'analyse génomique révélait au moins une monosomie 3, 60 % des patients ont développé des métastases dans les 3 ans; la survie sans métastase à 3 ans était de 24 %, et de 12 % en cas de monosomie 3, ou d'association monosomie 3 et gain du chromosome 8 respectivement [303]. Le diagnostic précoce de métastases hépatiques infracliniques par IRM a facilité la sélection des patients candidats à une chirurgie à visée curative, et la survie des patients dont la résection a été complète était meilleure (40 mois versus 14 mois). Ces résultats chez des patients très sélectionnés, sont superposables à ceux de l'étude de Marshall et al. [304].

En France, le réseau national MELACHONAT, labellisé en 2019 par l'Institut national du cancer (INCa; cancers rares de l'adulte : organisation en centres experts) et coordonné par l'Institut Curie, a pour but de proposer au patient une prise en charge adaptée à chaque étape de son parcours de soins : diagnostic, pronostic génomique, traitement de la tumeur oculaire, suivi personnalisé, accès aux innovations thérapeutiques. Les patients à haut risque de rechute bénéficient d'un suivi intensif en oncologie médicale dans un centre expert du réseau, associé



Fig. 13-185 Métastase du bord libre du segment V.



Fig. 13-186 Métastases diffuses.



Fig. 13-187 Métastase avec pigmentation hétérogène.

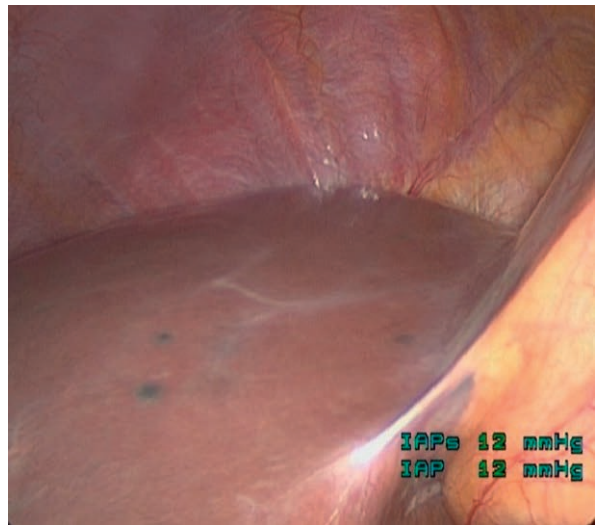


Fig. 13-188 Métastases punctiformes (inférieures à 5 mm) de type miliaire.

au suivi ophtalmologique habituel. Une imagerie hépatique semestrielle par IRM au mieux, sinon par scanner, est recommandée. Contrairement au mélanome cutané, la place du TEP-scanner au FDG n'est pas démontrée dans la prise en charge du mélanome uvéal, ni dans le suivi des patients à haut risque, ni dans la cartographie préopératoire des métastases hépatiques [305].

Biomarqueurs circulants

Les techniques récentes de biologie moléculaire rendent possible la détection d'un fragment d'ADN unique porteur d'une mutation parmi des milliers de fragments sauvages, notamment à partir de l'ADN tumoral circulant (ct DNA). Par une technique dérivée de la PCR (*polymerase chain reaction*), optimisée pour détecter les trois mutations activatrices des gènes *GNAQ/11* présentes chez plus de 85 % des patients atteints de mélanome uvéal [306], du ct DNA a été détecté dans le sang de la majorité des patients atteints de MUM, et corrélé au volume tumoral métastatique mesuré par IRM [307]. Ce biomarqueur est en cours d'évaluation à différents stades de la maladie : au diagnostic pour la détection précoce de métastases infracliniques chez les patients à haut risque de métastase, au cours du suivi de l'efficacité d'un traitement systémique au stade métastatique, ou après chirurgie à visée R0 des métastases hépatiques.

Traitement adjuvant

En l'absence de molécule efficace en situation métastatique, peu d'essais cliniques ont été menés en situation adjuvante. Deux essais randomisés anciens, testant une immunothérapie par BCG

[308] pour l'un, une chimiothérapie par dacarbazine [309] pour l'autre, ne montrent pas de bénéfice en survie. Des études plus récentes chez des patients à haut risque (tableau 13-4) testent des inhibiteurs de tyrosine-kinase comme le sunitinib, de la voie Met comme le crizotinib, et des inhibiteurs de HDAC comme le vorinostat [310]. La fotémustine, alkylant à forte diffusion hépatique et demi-vie courte, a été testée dans une phase III randomisée (FOTEADJ, EudraCT 2008-005691-27) versus l'observation chez 302 patients à haut risque clinique et/ou génomique, sans démontrer d'amélioration de la survie sans rechute à 3 ans [311]. La caractérisation génétique systématique des tumeurs est hautement souhaitable dans la perspective des futurs essais adjuvants fondés sur la biologie du mélanome uvéal.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES FORMES MÉTASTATIQUES

Il n'y a pas de traitement standard en situation métastatique, chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie classique n'ayant pas démontré de bénéfice en survie. La participation des patients métastatiques aux essais cliniques est fortement encouragée, dès la première ligne (tableau 13-5). La dacarbazine, utilisée dans le traitement du mélanome cutané métastatique, est la chimiothérapie la plus prescrite dans le mélanome uvéal, avec moins de 20 % de réponses objectives. D'autres cytotoxiques, notamment témozolomide, tréosulfan, cisplatine et fotémustine, ont montré des résultats décevants.

Les patients atteints de MUM sont exclus des études d'immunothérapie ciblant le mélanome cutané. Il existe néanmoins quelques séries publiées, la majorité rétrospectives, testant les

Tableau 13-4 – Essais cliniques récents en situation adjuvante.

Traitement à l'étude	Description	Statut/résultats	Identifiant ClinicalTrials.gov
Cisplatine, sunitinib et tamoxifène	Alkylant, inhibiteur du récepteur tyrosine kinase et hormonothérapie Phase II, 50 patients haut risque clinique	Fin du recrutement Résultats non disponibles	NCT00489944
Dacarbazine et IFN α 2b	Alkylant et immunomodulateur Phase II, 38 patients, M3 et/ou 8q	Fin du recrutement	NCT01100528
Sunitinib versus acide valproïque	Inhibiteur du récepteur tyrosine kinase versus inhibiteur d'HDAC Phase II randomisée 150 patients, classe 2 ou M3 + 8q	En cours	NCT02068586
Vorinostat	Phase I, preuve de concept 10 patients, classe 2	En cours	NCT03022565
Crizotinib	Inhibiteur c-Met Phase II, 34 patients, classe 2	Fin du recrutement	NCT02223819
Fotémustine versus observation (FOTEADJ)	Alkylant versus suivi intensif Phase III randomisée versus observation 302 patients haut risque clinique et/ou M3	Fin du recrutement	Eudra CT 2008-005691-27
Irradiation prophylactique hépatique	Phase II, patients haut risque (classe 2 ou M3)	Fermée pour défaut d'inclusion	NCT02336763
Vaccination avec cellules dendritiques	Immunothérapie Phase III randomisée versus observation 200 patients haut risque (M3)	En cours	NCT01983748
Vaccination avec cellules dendritiques transfectées (gp100 et/ou tyrosinase)	Phase I/II 30 patients HLA-A2, M3	Fermée pour défaut d'inclusion	NCT00929019

HDAC : histone désacétylase ; M3 : monosomie du chromosome 3.

Tableau 13-5 – Essais cliniques récents en situation métastatique.

Traitement à l'étude	Description	Statut/résultats	Identifiant ClinicalTrials.gov
Sélumétinib-paclitaxel	Inhibiteur de MEK 1/2 Phase II, 123 patients	En cours	EudraCT 2014-004437-22
Sélumétinib Schéma intermittent	Inhibiteur de MEK 1/2 Phase Ib, 28 patients	En cours	NCT02768766
Tramétinib + GSK2141795	Inhibiteur de MEK 1/2 ± inhibiteur d'AKT Phase II randomisée, 44 patients	Fin du recrutement	NCT01979523
Bimétinib + AEB071	Inhibiteur de MEK 1/2 + inhibiteur de PKC Phase Ib/II, 38 patients	Recrutement stoppé par le promoteur	NCT01801358
AEB071	Inhibiteur de PKC Phase Ib/II, 153 patients	Fin du recrutement	NCT01430416
AEB071 + BYL719	Inhibiteur de PKC + inhibiteur de PI3K Phase Ib, 30 patients	Fin du recrutement	NCT02273219
LXS196 + HDM201	Inhibiteur de PKC + inhibiteur de MDM2 Phase Ib, 112 patients	En cours	NCT02601378
Cabozantinib	Inhibiteur de MET versus dacarbazine Phase II randomisée, 47 patients	Fin du recrutement	NCT01835145
Glembatumumab	Conjugué anticorps-médicament Phase II, 37 patients	Fin du recrutement	NCT02363283
Pembrolizumab	Inhibiteur de PD-1 Phase II, 29 patients	Fin du recrutement	NCT02359851
Pembrolizumab + entinostat (PEMDAC)	Inhibiteur de PD-1 et inhibiteur d'HDAC Phase II, 29 patients	En cours	NCT02697630
IMCgp100-202	Redirecteur bispécifique anti-CD3 soluble des lymphocytes T Phase II randomisée, 327 patients HLA-A2 versus choix de l'investigateur	En cours	NCT03070392
Ipilimumab + nivolumab	Inhibiteur d'anti-CTLA-4+ PD-1 Phase II, 48 patients	Fin du recrutement	NCT02626962
Radio-embolisation Yttrium 90 et ipilimumab/nivolumab	Traitement séquentiel : anti- CTLA-4, inhibiteur de PD-1 et radio-embolisation Phase I, 18 patients	En cours	NCT02913417
Immunothérapie adoptive T	TILs Phase II, 59 patients	En cours	NCT03467516
FOCUS	Perfusion hépatique percutanée isolée avec melphalan versus choix de l'investigateur Phase III randomisée, 240 patients	En cours	NCT02678572

TILs : *tumor-infiltrating lymphocytes*.

immunothérapies actives dans le mélanome cutané : l'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4, donne 5 à 10 % de réponses objectives dans le MUM, et une survie de 12 mois dans plusieurs séries rétrospectives et une seule étude prospective chez 53 patients, naïfs ou prétraités [312]. Par analogie avec le mélanome cutané, et bien que l'effet biologique de l'inhibition de PD-1 dans le mélanome uvéal n'ait pas encore été décrit, des patients atteints de MUM ont reçu nivolumab ou pembrolizumab en monothérapie, avec des taux de réponses de 5 % rapportés dans des séries rétrospectives, sans bénéfice en survie sans progression, ni en survie globale [313, 314]. Une étude française est en cours, colligeant une centaine de patients traités par anti PD-1 avec revue centralisée des réponses [315]. Il est probable que les patients répondeurs correspondent à ceux dont la tumeur présente une charge mutationnelle élevée [316]. Des essais associant ipilimumab et nivolumab (NCT02626962, NCT01585194) ont montré des résultats intéressants en phase II [317, 318]; l'association ipilimumab, nivolumab et radio-embolisation (NCT02913417) est en cours. Un essai associant pembrolizumab et lenvatinib (inhibiteur de tyrosine kinase) devrait démarrer fin 2021 en France.

Une phase II d'immunothérapie adoptive par transfert de lymphocytes T cytotoxiques chez 21 patients a montré des résultats intéressants : 7 des 21 patients évaluables ont obtenu une régression tumorale, dont 6 réponses partielles de durée limitée, au prix d'une toxicité importante [319].

Récemment, l'anticorps bispécifique IMCgp100, capable d'activer les lymphocytes T CD3+ du patient dans un contexte HLA-A2:01 contre les cellules tumorales exprimant l'antigène mélanocytaire gp100, a montré des résultats préliminaires encourageants en phase I et en phase II chez des patients lourdement prétraités [320, 321]. La phase III randomisée [322] chez 378 patients en première ligne métastatique a démontré un gain en survie versus un traitement au choix de l'investigateur (chimio- ou immunothérapie), avec une survie à 1 an de 73 % versus 58 % (*hazard ratio* [HR] : 0,51 ; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,37–0,71 ; $P < 0,0001$). Ce médicament commercialisé sous le nom de Tebentafusp® est en cours d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Les traitements ciblant *BRAF* ou *KIT* ne sont pas indiqués dans le mélanome uvéal, en l'absence des mutations correspondantes. Les mutations de *GNAQ* et *GNA11* entraînent une activation constitutive de la voie RAS/MEK/ERK, justifiant l'étude du blocage des cibles d'aval, dont MEK et la proté-

ine kinase C (PKC), en l'absence de cible directe identifiée. Le sélumétinib, inhibiteur de MEK 1/2, efficace in vitro sur des lignées mutées *GNAQ*, a montré des résultats prometteurs chez 101 patients atteints de MUM et randomisés en phase II contre chimiothérapie (dacarbazine ou temozolomide), avec une amélioration du taux de réponses (14 versus 0 %) et de la PFS (16 versus 7 semaines) [323]. La phase III SUMIT chez 129 patients en première ligne métastatique n'a pas confirmé ce résultat : la PFS était de 2,8 mois dans le bras sélumétinib et dacarbazine versus 1,8 mois dans le bras sélumétinib et placebo [324]. Une étude est en cours, testant la combinaison du sélumétinib avec le paclitaxel dans un schéma séquentiel (EudraCT 2014-004437-22). D'autres inhibiteurs de la voie MEK ont été testés : le tramétinib chez 16 patients en phase I avec une PFS de 1,8 mois [325], et le binimetinib (MEK 162) en association avec la sotrastaurine (inhibiteur de PKC) dans une phase Ib/II (NCT01801358). La sotrastaurine (AEB071) a fait l'objet d'une étude de phase I/II chez 153 patients métastatiques : avec seulement 2 réponses partielles et 50 % de patients stables [326], la molécule a été remplacée par un inhibiteur de deuxième génération (LXS196), actuellement testé en phase I en monothérapie et en association avec un inhibiteur de MDM2 (NCT02601378).

Des études de phase II ont testé des inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib du fait d'une expression de c-KIT dans des tumeurs primitives en immunohistochimie [327, 328]; sunitinib versus dacarbazine chez 74 patients non prétraités [329]; bévacizumab en raison d'un effet antiprolifératif sur des modèles de tumeur primaire et de métastase de mélanome uvéal chez 35 patients [330]; sorafénib chez 32 patients [331]. Aucune d'entre elles n'a obtenu de résultats probants en termes d'efficacité. Le cabozantinib, inhibiteur de VEGF et de MET, facteur de croissance hépatocytaire impliqué dans le phénomène métastatique, n'a pas donné de meilleurs résultats en phase II versus dacarbazine (NCT018355145).

CONCLUSION

Le mélanome uvéal est une tumeur rare nécessitant des stratégies thérapeutiques fondées sur une biologie radicalement différente de celle du mélanome cutané. Des programmes de recherche collaboratifs et des équipes multidisciplinaires dédiées au sein de réseaux d'experts [332] devraient permettre dans les années à venir d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de mélanome uvéal à tous les stades de leur maladie.

13.4. TUMEURS VASCULAIRES DE L'UVÉE

I. HÉMANGIOME CHOROÏDIEN CIRCONSCRIT

L. ROSIER

L'essentiel

- ▶ L'hémangiome choroïdien circonscrit est une tumeur vasculaire bénigne, de couleur rouge orangé, localisée de préférence au pôle postérieur.
- ▶ L'échographie et l'angiographie au vert d'indocyanine permettent de confirmer le diagnostic et la tomographie à cohérence optique (OCT) et l'OCT-EDI (*enhanced depth imaging*) permettent d'analyser les complications exsudatives.
- ▶ L'OCT-angiographie doit faire partie de l'analyse multimodale.
- ▶ Le traitement par photothérapie dynamique à la vertéporfine est le traitement de choix des hémangiomes choroïdiens symptomatiques, avec un fort taux de régression tumorale, de résorption du liquide sous-rétinien et peu de complications décrites.
- ▶ La protonthérapie est réservée de première intention aux hémangiomes choroïdiens volumineux, aux hémangiomes avec un décollement de rétine important et en deuxième intention en cas de récurrences multiples.

I Introduction

L'hémangiome choroïdien circonscrit (HCC) est une tumeur vasculaire de la choroïde, de nature bénigne. Il s'agit d'une malformation vasculaire très rare dont l'incidence est inconnue, environ 15 fois moins fréquente que le mélanome choroïdien [1]. L'HCC est habituellement diagnostiqué lorsqu'il est responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

La symptomatologie apparaît le plus souvent entre la quatrième et la sixième décennie [2].

L'acuité visuelle est affectée si l'hémangiome choroïdien est exsudatif, avec un décollement de rétine, un œdème maculaire cystoïde ou une dégénérescence rétinienne kystique, ou s'il est volumineux, localisé au niveau maculaire. Il devient alors nécessaire de le traiter ; sinon, il peut être simplement surveillé.

I Diagnostic clinique

L'HCC circonscrit est souvent asymptomatique et découvert lors d'un examen du fond d'œil de routine. Les symptômes sont aspécifiques, avec une baisse d'acuité visuelle, des métamorphoses, des phosphènes, des altérations campimétriques.

Responsable d'un bombement de la rétine, il peut occasionner une hypermétropie expliquant le flou visuel.

Cliniquement, l'HCC se présente sous forme d'une voussure choroïdienne, ronde ou légèrement ovalaire, typiquement de couleur rouge orangé (fig. 13-189) ; sa couleur est d'ailleurs souvent celle de la choroïde avoisinante. Il peut être difficile de le voir sur une photographie couleur et l'élévation peut être plus visible à l'examen du fond d'œil. Il paraît translucide en rétro-illumination.

La base de l'hémangiome est parfois entourée d'un anneau choroïdien sombre et flou correspondant à une condensation de mélanocytes uvéaux comprimés par la tumeur.

D'importantes altérations de l'épithélium pigmentaire (atrophie, dépigmentation, hyperplasie, métaplasie de l'épithélium pigmentaire) sont parfois observées à la surface, en particulier après une longue période d'évolution symptomatique (fig. 13-190) [3]. Un décollement séreux rétinien exsudatif accompagne presque toujours les lésions symptomatiques, le plus souvent périlésionnel ou localisé à son pôle inférieur. Le décollement séreux rétinien peut toutefois être bulleux (fig. 13-191) voire total et conduire de façon exceptionnelle au glaucome néovasculaire [4]. On peut aussi observer un œdème maculaire cystoïde, une dégénérescence kystique intrarétinienne de surface, une fibrose sous-rétinienne et du pigment orange au niveau de la surface tumorale.

Il est généralement solitaire, unilatéral, localisé en rétro-équatorial, plus spécifiquement dans la partie temporale du nerf optique au pôle postérieur. Les dimensions tumorales sont en moyenne de 7 mm de plus grand diamètre et de 3 mm de plus grande hauteur tumorale [3, 4].

I Imagerie

Le diagnostic est issu d'une analyse multimodale de la clinique et des examens complémentaires. L'échographie oculaire, l'angiographie à la fluorescéine et surtout l'angiographie au vert d'indocyanine confortent le plus souvent l'impression clinique, et désormais l'OCT-angiographie (OCT-A) est à intégrer dans l'analyse. L'examen OCT fait état des complications associées.

■ PHOTOGRAPHIE GRAND CHAMP

Nous soulignons l'importance de travailler avec des systèmes photographiques qui restituent la vraie couleur ; sinon, le risque d'erreur diagnostique entre l'hémangiome et le mélanome choroïdien est important, surtout lorsque nous évaluons les images du fond d'œil par voie numérique [3].

■ ÉCHOGRAPHIE OCULAIRE

En mode A, la réflectivité interne est très élevée, homogène, régulière sans atténuation.

En mode B, l'hémangiome choroïdien apparaît comme une masse choroïdienne biconvexe hyperéchogène dont les contours sont doux et indistincts, homogène avec une structure interne régulière, il n'y a pas d'excavation choroïdienne associée (fig. 13-192). Il peut être associé à une fine membrane hyperéchogène le surplombant ou à sa périphérie immédiate, correspondant à un décollement exsudatif de la rétine (fig. 13-193).

De plus, l'échographie en mode B permet de mesurer le volume avec la plus grande hauteur et le plus grand diamètre [5].

■ AUTOFLUORESCENCE

L'hémangiome choroïdien est intrinsèquement iso-autofluorescent. Des zones hyper-autofluorescentes extrinsèques correspondent à du pigment orange de surface ou à du liquide sous-rétinien récent, alors que des plages hypo-autofluorescentes correspondent à des zones d'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, de métaplasie fibreuse ou d'atrophie (fig. 13-194) [6].

Le liquide sous-rétinien en coulée inférieure peut donner des images d'épithéliopathie gravitationnelle bien visible en autofluorescence (voir fig. 13-190).

■ ANGIOGRAPHIE FLUORESCÉINIQUE

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence une lésion hyperfluorescente dont le lacis vasculaire interne est visible dès les temps précoces, quelquefois avant la phase artérielle de l'examen. Ensuite, la fluorescence augmente, avec des phénomènes de diffusion et de remplissage au sein de la tumeur et de la rétine avoisinante (fig. 13-195a, b). L'anneau sombre péri-tumoral apparaît hypofluorescent.

■ ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie au vert d'indocyanine met en évidence une hypercyanescence rapide et précoce avec une bonne visibilité des vaisseaux nourriciers de la tumeur. L'hypercyanescence augmente avec un maximum atteint entre 3 et 5 minutes après l'injection de colorant, et une hypocyanescence apparaît aux temps tardifs 20 à 30 minutes après l'injection intraveineuse du colorant, correspondant à l'évacuation du produit de contraste, phénomène de vidange (*wash-out*) (fig. 13-195c) [7]. De plus, une couronne autour de la tumeur avec une hypercyanescence en cocarde est habituelle aux temps tardifs.

L'angiographie au vert d'indocyanine en haute résolution (*using a high-resolution digital photography system*) est encore probablement la meilleure technique pour diagnostiquer l'hémangiome, puisqu'elle procure une bonne visualisation de la vascularisation choroïdienne anarchique. La vascularisation choroïdienne intrinsèque diffère entre l'hémangiome, le mélanome achromique et la métastase choroïdienne, ce qui explique les différences sémiologiques. Leur analyse est précieuse au diagnostic différentiel avec ces deux tumeurs malignes qui mettent le pronostic vital en jeu.

■ TOMOGRAPHIE À COHÉRENCE OPTIQUE

SD-OCT-EDI

Le SD-OCT-EDI focalisé sur la choroïde permet de bien apprécier l'épaisseur des hémangiomes lorsqu'ils sont inférieurs à

1 mm [8]. Leur bord postérieur est alors détectable. La lésion intrachoroïdienne est d'ailleurs souvent visible dans son ensemble en raison de sa faible épaisseur et de sa faible à moyenne réflectivité sans ombre (fig. 13-196). Il est important de préciser que l'OCT-EDI retrouve une épaisseur environ 50 % plus faible que l'échographie en mode B. Le tissu choroïdien tumoral se distingue de la choroïde normale du pourtour. La choriocapillaire est plus ou moins comprimée et altérée. On devine parfois une dilatation des vaisseaux choroïdiens tumoraux qui peuvent apparaître plus visibles après traitement. Ces vaisseaux tumoraux apparaissent s'étendre de la choriocapillaire à travers la couche de Sattler et Haller.

L'OCT-EDI permet de comparer le volume tumoral avant et après traitement (fig. 13-197).

SD-OCT

L'OCT permet surtout l'analyse de l'état de l'épithélium pigmentaire sus-jacent à l'hémangiome choroïdien et la mise en évidence d'une exsudation sous-rétinienne ou intrarétinienne associée (fig. 13-198 et 13-199).

La présence de liquide sous-rétinien est à rechercher à la surface de l'hémangiome, mais aussi à son pourtour, ou selon une distribution gravitationnelle. On peut aussi observer un œdème rétinien d'aspect cystoïde ou, plus souvent, une dégénérescence kystique intrarétinienne de surface (fig. 13-200).

L'OCT permet de surveiller la régression de l'œdème maculaire cystoïde et du décollement séreux sous-rétinien maculaire après traitement. Il permet de dépister du liquide récurrent non encore cliniquement visible et de traiter éventuellement avant la détérioration visuelle.

Il permet également de distinguer les formes aiguës des formes chroniques avec de l'atrophie ou non.

L'analyse de la rétine externe avec la ligne des photorécepteurs, la jonction segment externe-interne et l'intégrité de l'épithélium pigmentaire permettent d'évaluer le potentiel de récupération fonctionnelle après traitement [9].

OCT-ANGIOGRAPHIE (OCT-A)

L'OCT-A met en évidence une structure vasculaire anormale, avec de larges vaisseaux interconnectés, dilatés au sein de l'hémangiome, correspondant aux gros capillaires anarchiques et espacés intralésionnels (fig. 13-201).

Les espaces intercapillaires (sans flux) apparaissent comme des zones sombres (hyposignal – *dark areas*). L'hémangiome choroïdien est entouré par une arcade périphérique (hypersignal – *rim*) avec des vaisseaux centripètes quelquefois en rayons de roue (fig. 13-202 et 13-203) [10, 11].

I Traitement

L'hémangiome choroïdien est une tumeur bénigne, traitée uniquement si elle est symptomatique en raison d'une exsudation ou d'une déformation maculaire. La préservation des structures fonctionnelles visuelles est alors primordiale.

Le traitement reste indiqué lorsque la fonction visuelle est effondrée, avec une lésion exsudative ancienne en prévention d'un décollement de rétine exsudatif massif et d'un glaucome néovasculaire.

Actuellement, les deux alternatives thérapeutiques intéressantes sont la photothérapie dynamique à la vertéporfine et la radiothérapie avec la protonthérapie.

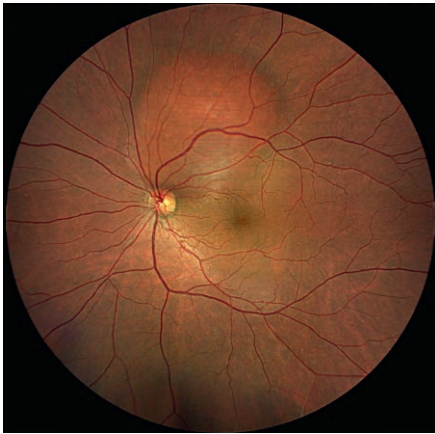


Fig. 13-189 Rétinophotographie couleur. Hémangiome choroïdien circonscrit avec une voussure choroïdienne ovale de couleur orangée.

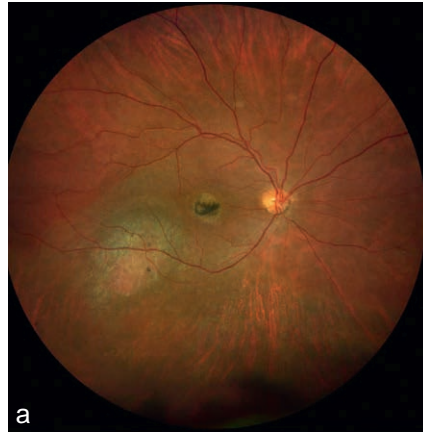


Fig. 13-190 Hémangiome choroïdien circonscrit avec métaplasie de surface et épithéliopathie périlésionnelle et gravitationnelle. Rétinophotographie couleur (a) et autofluorescence (b).

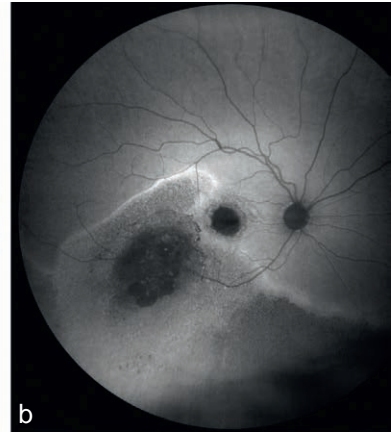


Fig. 13-191 Rétinophotographie couleur. Hémangiome choroïdien péripapillaire nasal supérieur avec décollement de rétine secondaire bulleux.

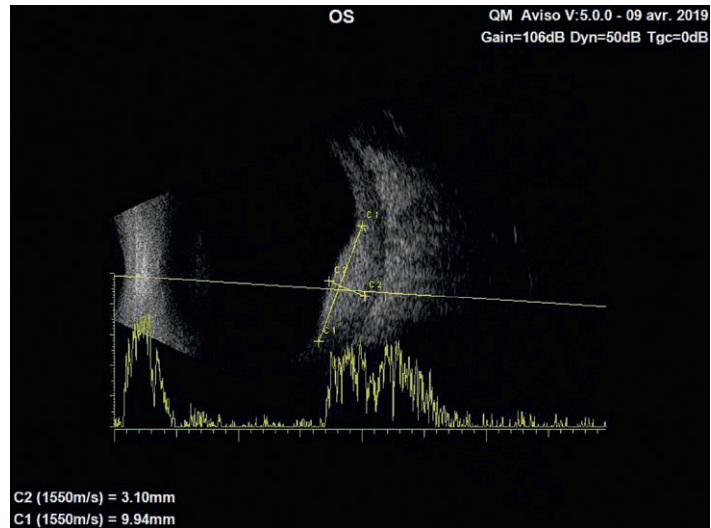


Fig. 13-192 Échographie en mode B (20 Mhz) couplée au mode A. Masse choroïdienne biconvexe hyperéchogène dont les contours sont doux et indistincts, homogène avec une structure interne régulière.

La hauteur tumorale est calculée depuis l'écho rétinien de l'apex de la lésion à l'écho postérieur correspondant à la convexité postérieure de la base tumorale.

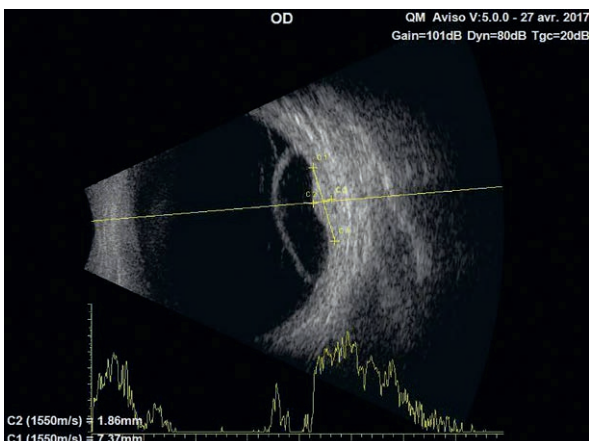


Fig. 13-193 Échographie en mode B couplée au mode A. Hyperéchogénicité de l'hémangiome choroïdien circonscrit et décollement exsudatif de la rétine.

■ PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE (PDT)

Depuis la publication des deux premiers cas d'hémangiomes choroïdiens traités par photothérapie dynamique (PDT) à la vertéporfine [11], la PDT a montré son efficacité dans la littérature [12–16], et ce quel que soit le protocole.

La PDT a fait consensus malgré l'absence d'agrément dans cette indication (absence d'autorisation de mise sur le marché [AMM]). Elle présente l'intérêt de cibler parfaitement la lésion tumorale en épargnant relativement la choriocapillaire saine, la rétine et les vaisseaux rétinien de surface, ce qui en fait le traitement de choix pour les hémangiomes choroïdiens maculaires [14].

Elle a l'avantage d'être peu invasive et facile à organiser.

Inspiré du protocole standard de la *TAP study* pour la dégénérescence maculaire, le traitement se déroule en deux étapes. Le patient reçoit d'abord la vertéporfine en perfusion intraveineuse lente (6 mg/m²) pendant une durée de 10 minutes, puis après un intervalle de 5 minutes, l'exposition au laser diode (692 nm) s'organise à la dose de 50 J/cm² avec une intensité de 600 mW/cm² et une durée d'application du spot de 83 secondes.

Le photosensibilisant non toxique est activé par un rayonnement lumineux de 692 nm et va induire des réactions photochimiques médiées par l'oxygène tissulaire, responsable de dommages cellulaires endothéliaux, générant ainsi une occlusion vasculaire sélective des vaisseaux anormaux.

Le but principal de la PDT est l'assèchement du liquide sous-rétinien et intrarétinien et non pas la fonte tumorale. Dans certaines études, des patients ont bénéficié de plusieurs cures jusqu'à la complète résolution tumorale, avec la survenue d'une atrophie choroïdienne et d'une dégénérescence neurosensorielle rétinienne pour un grand nombre.

La PDT permet dans plus de 80 % des cas l'obtention d'une stabilisation ou d'une augmentation de l'acuité visuelle et, dans la majorité des cas, la résorption complète du liquide sous-rétinien et l'affaissement tumoral. Dans la série de Blasi et al. incluant 25 patients, on obtient ainsi une résorption rapide du liquide sous-rétinien et une diminution du volume tumoral. La meilleure acuité visuelle corrigée augmente de 2 lignes chez 76 % des patients et plus de 3 lignes chez 40 % des patients à 5 ans avec le plus souvent un seul traitement. L'amélioration visuelle est obtenue pour l'essentiel dans les trois premiers mois pour se maintenir par la suite. Aucune complication n'a été relatée [14].

L'ancienneté des symptômes et la profondeur de la baisse d'acuité visuelle initiale ont été identifiées comme facteurs prédictifs de l'absence de bénéfice fonctionnel du traitement de l'HCC par PDT [14, 15]. Aussi le nombre de cessions de PDT est corrélé avec un mauvais résultat visuel [15].

La PDT d'un HCC non maculaire peut être efficace sur l'œdème maculaire cystoïde associée à une amélioration visuelle surprenante [17].

Dans une revue de la littérature récente, 90 % des patients ont une réduction du volume tumoral et une amélioration ou une stabilisation de l'acuité visuelle, mais presque un quart des patients ont plusieurs sessions de traitement [18]. La récurrence sur le long terme n'est pas fréquente [14].

Peu de complications sont rapportées : prolifération de l'épithélium pigmentaire, atrophie de la choroïde, épanchement choroïdien transitoire, fibrose sous-rétinienne modérée.

Les complications avec ischémie choroïdienne et atrophie ont été rapportées après 3 ou plus de 3 cessions de PDT [2]. Dans tous les cas, il est préférable d'attendre 4 à 6 mois après la PDT pour obtenir la résolution du liquide sous-rétinien avant de renouveler un nouveau traitement.

De nombreux protocoles sont utilisés selon les investigateurs, avec des variables qui touchent la dose de vertéporfine, le temps de passage de la vertéporfine (bolus versus 10 minutes), la puissance du laser 50 ou 100 J/cm², le nombre de spots de laser (1 ou plus), le nombre de cessions de traitement (1 à 5).

Selon certains auteurs, la double dose de vertéporfine permet d'obtenir une meilleure régression tumorale sans effet secondaire excepté pour les lésions en situation maculaire [19]. Quel que soit le temps de passage de la vertéporfine (bolus versus 10 minutes), on obtient une régression de l'hémangiome symptomatique, mais avec le bolus, des altérations de l'épithélium pigmentaire et de la rétine associées à une sensibilité rétinienne moindre sont décrites [20], mais l'énergie délivrée par le laser diode est de 100 J/cm² dans le groupe bolus contre 50 J/cm² dans le groupe PDT standard.

On peut travailler aussi en semi-fluence pour le spot maculaire mais dans la série de Blasi et al. [14], les meilleurs résultats sont obtenus avec le laser diode à la puissance de 100 J/cm² sans récurrence ni complications à 5 ans.

Au total, la PDT a montré son efficacité dans la littérature, mais les résultats sont difficiles à comparer compte tenu des nombreux protocoles utilisés. Reste entier le problème des récurrences qui peuvent à terme péjorer le résultat fonctionnel.

En raison du flux vasculaire rapide et du passage éphémère de la vertéporfine dans les gros vaisseaux de la lésion, il paraît intéressant de diminuer le temps entre le début de la perfusion et le traitement PDT ; en effet, il est probable que la vidange de la vertéporfine soit en partie réalisée après 10 minutes.

Selon notre expérience (étude non publiée), on peut diminuer de façon modérée le temps de perfusion (8 minutes au lieu de 10 minutes) et réaliser la PDT immédiatement après la fin de la perfusion. La PDT se fait en pleine fluence ; la durée d'exposition est de 83 secondes ; le nombre de spot dépend de la surface de la lésion, mais on n'hésite pas à juxtaposer et même chevaucher les spots pour couvrir entièrement la surface tumorale. Le but est de gagner en efficacité d'assèchement afin de renouveler le moins possible le traitement (voir cas cliniques 13-1 à 13-3). Depuis la mise en place de ce protocole, l'absence d'efficacité ou la récurrence sont devenues exceptionnelles.

Protocole de photothérapie dynamique à la vertéporfine – protocole standard de la *TAP study* modifié

Vertéporfine :

- dose : en perfusion intraveineuse lente (6 mg/m²)
- durée d'injection : 8 minutes

Laser diode :

- délai : laser immédiat
- énergie de 50 J/cm²
- intensité lumineuse de 600 mW/cm²
- durée d'application du spot de 83 secondes
- un seul impact le plus souvent suffisant sans marge de sécurité ou impacts chevauchants couvrant la surface tumorale si nécessaire
- respect du nerf optique

Récurrence exsudative : PDT même protocole (avec respect d'un délai de 4 à 6 mois) et 2 cures au maximum
Suivi à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et tous les ans

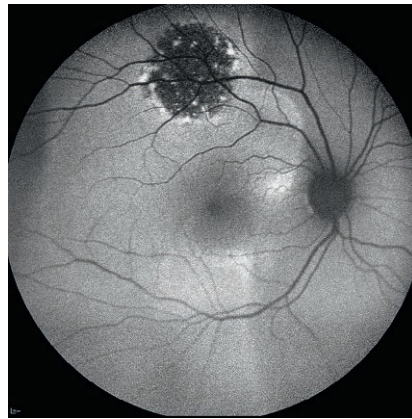


Fig. 13-194 *Autofluorescence. Hypo-autofluorescence globale. L'hyper-autofluorescence correspond à du pigment orange de surface et du liquide sous-rétinien récent.*

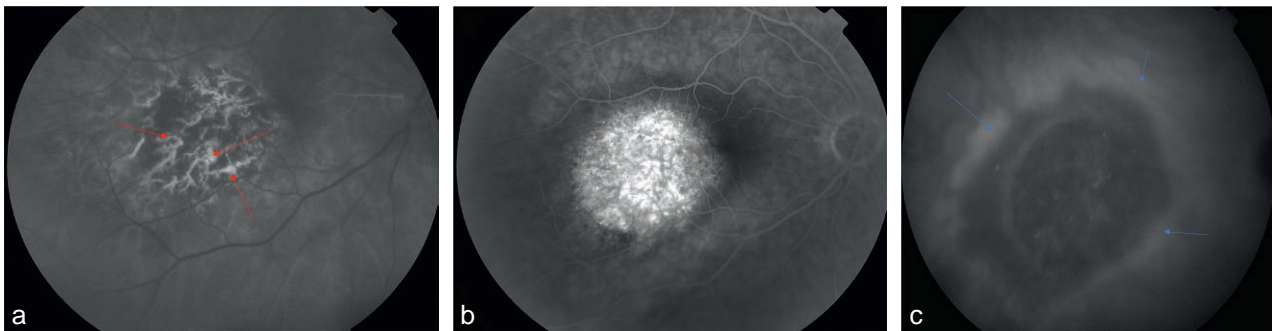


Fig. 13-195 *Angiographie à la fluorescéine (a, b) et au vert d'indocyanine (c).* Hyperfluorescence précoce de la lésion angiomateuse, de larges vaisseaux intratumoraux avec quelques boucles vasculaires (flèches rouges) sont observées et aspect de *wash-out* tardif typique au vert d'indocyanine. Une couronne hypercyanescente autour de la tumeur (flèche bleue) est habituelle aux temps tardifs.

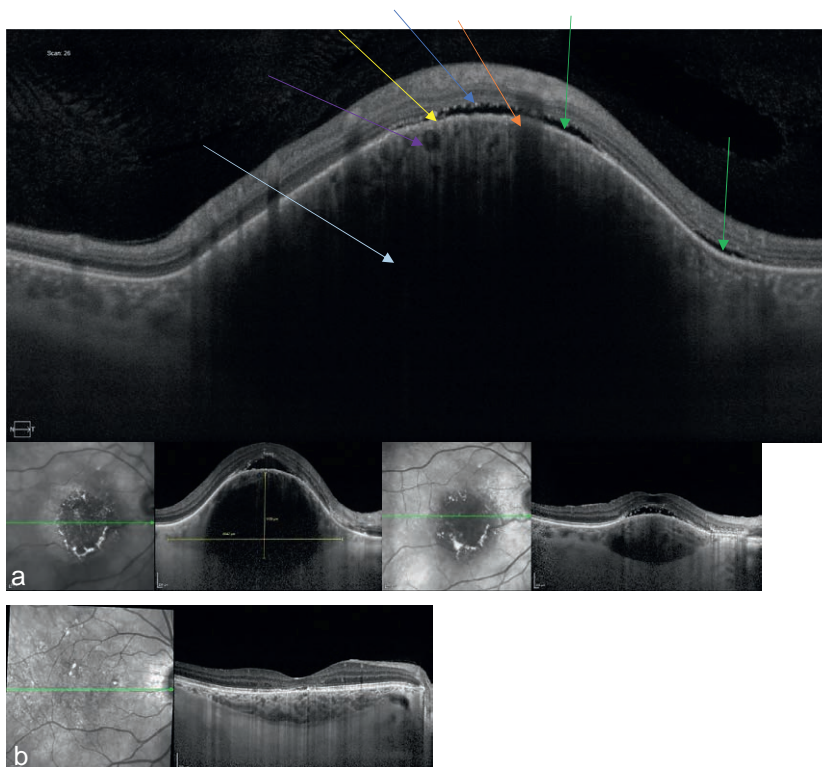


Fig. 13-196 *a, b. OCT-EDI. Hémangiome choroïdien exsudatif en sus-tumoral et périlésionnel.* La lésion choroïdienne est visible dans son ensemble en raison de sa faible réflectivité et de son épaisseur modérée. On remarque un décollement séreux (flèche verte), des altérations de l'épithélium pigmentaire (flèche jaune) et des photorécepteurs (flèche bleu foncé). La choriocapillaire (flèche orange) est plus ou moins comprimée. Les vaisseaux superficiels de l'hémangiome (flèche violette) paraissent spongieux. Il existe une atténuation postérieure (flèche bleu clair).

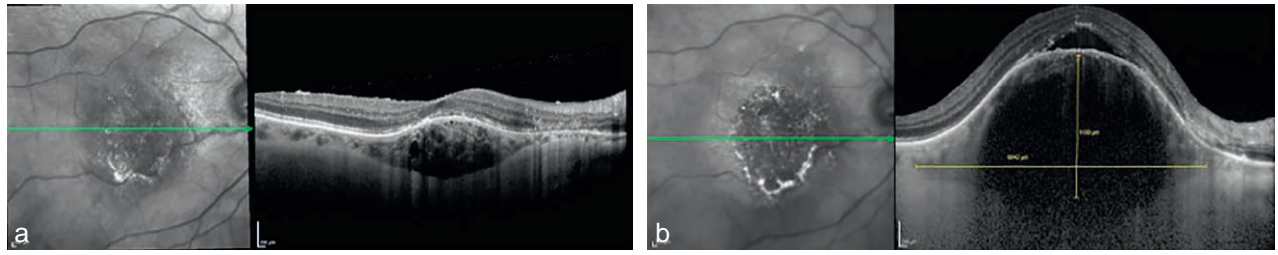


Fig. 13-197 OCT-EDI. Hémangiome choroïdien maculaire avant et après PDT.

a. Deux mois post-PDT. b. Un an post-PDT. Diminution de volume, persistance de liquide sous-rétinien maculaire à 2 mois, vaisseaux intrinsèques dilatés plus visibles à un an.

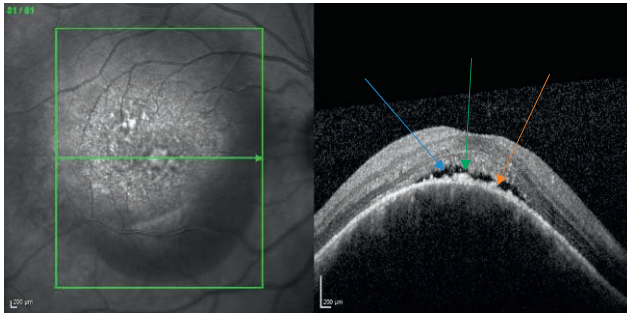


Fig. 13-198 OCT-SD. Hémangiome exsudatif avec un décollement séreux (flèche verte), des altérations de l'épithélium pigmentaire (flèche orange) et des photorécepteurs (flèche bleue).

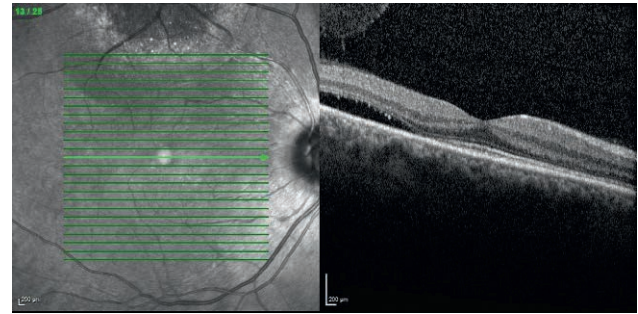


Fig. 13-199 OCT-SD. Hémangiome exsudatif avec un décollement séreux glissant vers la macula.

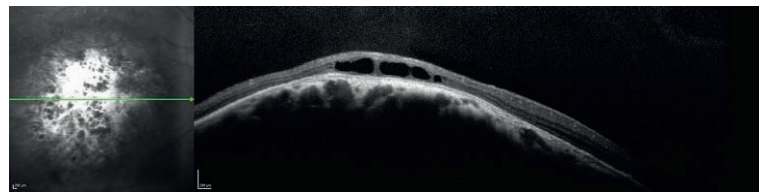


Fig. 13-200 OCT-SD. Hémangiome choroïdien. Dégénérescence kystique de la surface tumorale.

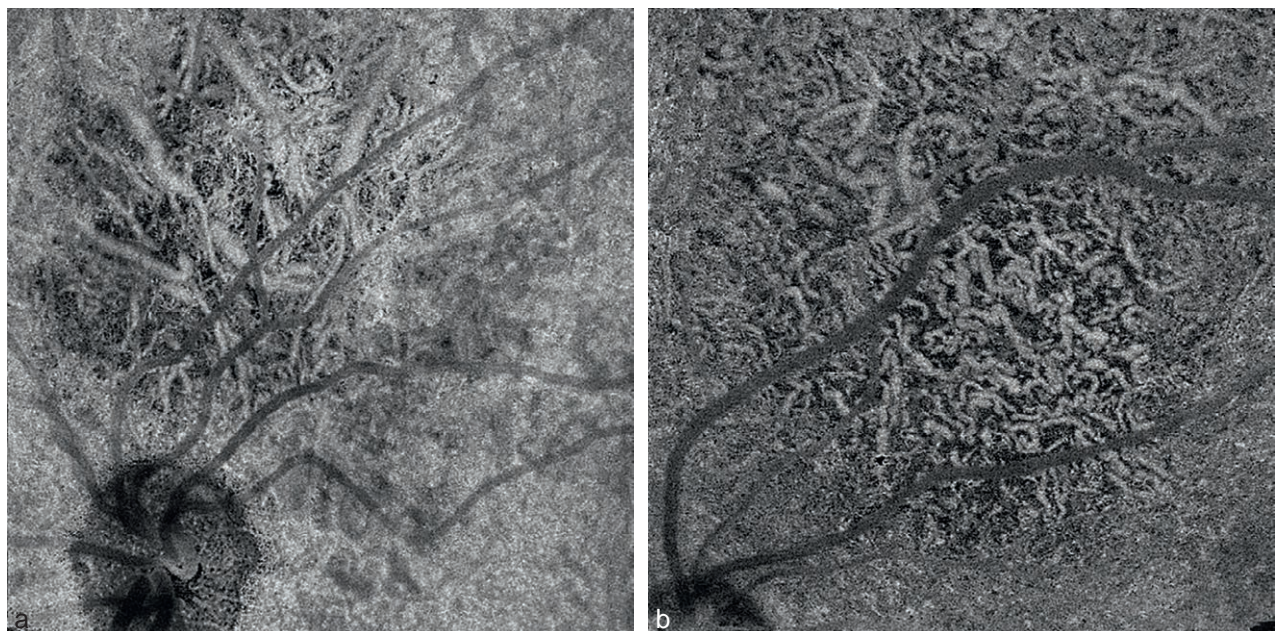


Fig. 13-201 a, b. SS-OCT-A. Hémangiome choroïdien avant traitement.

Vaisseaux interconnectés qui apparaissent plus larges que les vaisseaux choroïdiens normaux, avec des boucles vasculaires et des zones sombres dans les espaces.

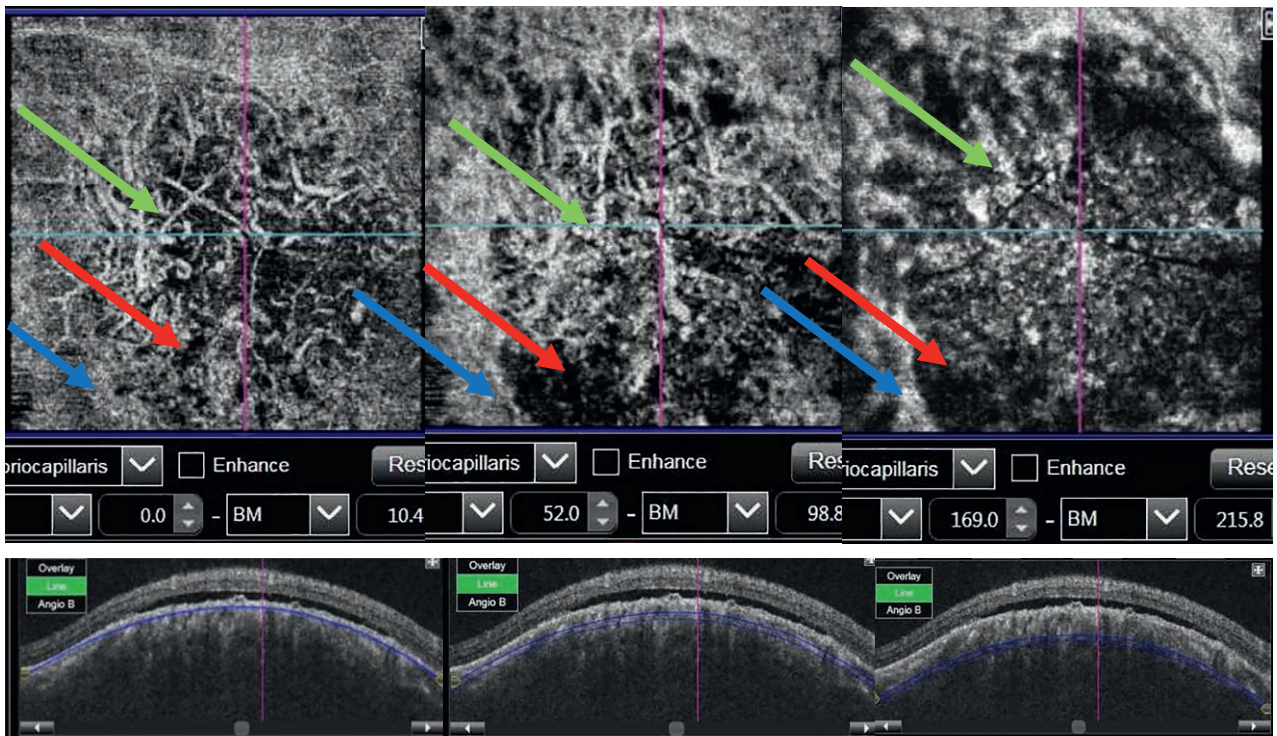


Fig. 13-202 SS-OCT-A. HCC avant traitement.

De la choriocapillaire aux couches profondes, les vaisseaux intratumoraux sont dilatés, avec des boucles (flèches vertes) qui se raréfient; les zones sombres (flèches rouges) augmentent; l'arcade périphérique avec un anneau d'hypersignal (flèches bleues) est stable; le diamètre de la tumeur augmente vers sa base.

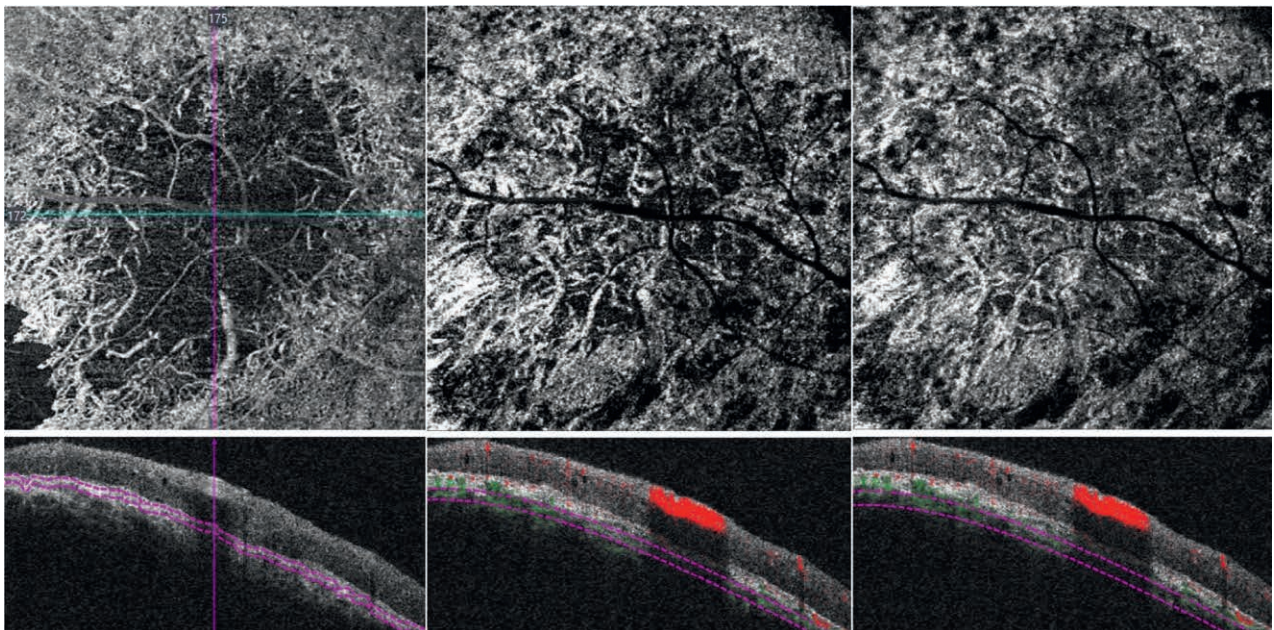


Fig. 13-203 SS-OCTA. Hémangiome choroïdien 2 mois après PDT.

Au niveau de la choriocapillaire, les vaisseaux avec boucles sont rares; au niveau de la couche de Sattler et Haller, on retrouve les vaisseaux tumoraux dilatés avec des boucles. Les zones sombres diminuent vers la couche profonde de Haller et l'arcade périphérique est retrouvée dans les trois niveaux.

■ PROTONTHÉRAPIE

C'est le traitement de choix en première intention des hémangiomes volumineux (> 3,5 mm d'épaisseur) ou très exsudatifs et en deuxième intention en cas de récurrence après deux PDT. La protonthérapie délivre une dose précise de radiothérapie 20 cobalt gray équivalent au niveau d'un tissu cible. Cette dose de 20 grays représente une dose beaucoup plus faible que celle utilisée pour les mélanomes (60 grays). La dose délivrée est homogène et strictement limitée au volume tumoral, ce qui en fait une thérapie intéressante, puisque les hémangiomes sont pour la plupart proches de la papille et/ou de la macula.

Comme pour le mélanome choroïdien, une intervention chirurgicale est nécessaire pour placer des clips de tantale à la sclère afin de localiser la tumeur dans l'espace pendant la protonthérapie. Les distances entre les clips, la tumeur et les structures nobles de l'œil sont mesurées.

La deuxième étape consiste à recevoir la radiothérapie dans un cyclotron biomédical. La marge de sécurité autour de la lésion de 2 mm prévue pour le mélanome choroïdien n'est pas nécessaire.

La régression tumorale sans récurrence après protonthérapie est la règle [21], associée à une disparition de l'exsudation sous-intrarétinienne dès le quatrième mois post-thérapeutique.

La récupération fonctionnelle est rapidement obtenue, dépendante de l'acuité visuelle initiale et du délai entre les premiers symptômes et le traitement. Dans une série rétrospective de 71 patients, l'amélioration de l'acuité visuelle, la résolution du liquide sous-rétinien et la régression tumorale étaient observées respectivement dans 52 %, 100 % et 91,5 % des patients. De plus, 75 % des patients traités avant le délai de 6 mois ont une acuité visuelle améliorée de 2 lignes ou plus avec un suivi de 52 mois. L'ancienneté des symptômes et la profondeur de la baisse d'acuité visuelle initiale ont été identifiées comme facteurs prédictifs de l'absence de bénéfice fonctionnel [22].

Les effets secondaires sont essentiellement les complications radiques [23], qui sont cependant moindres comparativement

au traitement du mélanome choroïdien du fait des doses inférieures de radiations ionisantes utilisées.

Une maculopathie radique peut survenir tardivement et compromettre le résultat fonctionnel. Elle a été observée dans 8 % des cas avec un recul de 52 mois. Elle représente la principale complication avec la cataracte pour l'équipe de Levy-Gabriel et al. [20] (fig. 13-204).

Pour diminuer le risque de maculopathie radique, la dose de 20 Gy avec la protonthérapie peut être délivrée en 8 fractions au lieu de 4 (protocole en cours) avec d'excellents résultats anatomiques et fonctionnels, mais un suivi plus long sera nécessaire pour déterminer les séquelles à long terme [24].

Les inconvénients de la protonthérapie sont essentiellement la nécessité de faire une chirurgie, la nécessité de se rendre à un cyclotron biomédical et le coût financier.

La fig. 13-205 résume la conduite à tenir devant un HCC.

I Conclusion

L'hémangiome choroïdien circonscrit est une tumeur vasculaire bénigne rare, le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic est essentiellement clinique, confirmé par l'échographie et l'angiographie à la fluorescéine et à l'ICG. Le caractère exsudatif de certaines lésions rend le traitement obligatoire. Les deux alternatives thérapeutiques à considérer sont la photothérapie dynamique (PDT) et la protonthérapie.

La PDT est le traitement de choix des hémangiomes symptomatiques, avec un fort taux de régression tumorale, de résorption du liquide sous-rétinien et peu de complications décrites.

La radiothérapie est réservée de première intention aux hémangiomes volumineux et/ou avec un décollement de rétine important qui les rend inaccessibles à la PDT et en deuxième intention en cas de récurrences multiples.



Fig. 13-204 *Hémangiome choroïdien circonscrit avant et après protonthérapie.*
 Patiente de 32 ans traitée en 2014 (20 Gy en 8 fractions). a. Prétraitement en 2015. b. Photographie en 2016. c. OCT maculaire en 2019.
 Source : D. Malaise (Institut Curie).

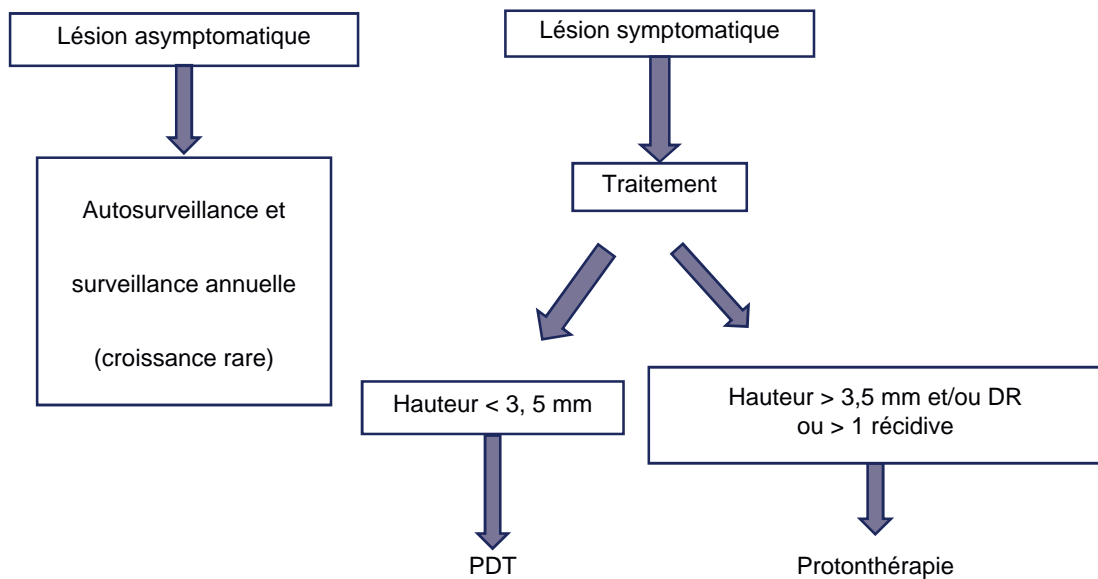


Fig. 13-205 *Conduite à tenir devant un hémangiome choroïdien circonscrit.*
 DR : décollement de rétine.

Cas clinique 13-1

- Patiente de 37 ans, enceinte de 7 mois.
- BAV depuis quelques semaines.
- AV 6,3 – P4.
- Lésion parapapillaire supérieure exsudative.
- Diagnostic clinique, angiographique et échographique (H : 3,10 mm).
- Hémangiome choroidien avec décollement séreux rétinien maculaire.
- Pas de traitement en raison de la grossesse.
- Phénomène récurrent à chaque grossesse ; assèchement spontané après trois accouchements.
- La dernière s'étant soldée par une fausse couche à 7 mois, l'exsudation a persisté.
- PDT œil gauche passage 8 minutes – 2 impacts de 7,4 mm chevauchant à 1 mm du nerf optique – pleine fluence – une seule séance.
- Assèchement objectif à 3 semaines (fig. 13-206 à 13-213).
- AV 8 – P3 à 1 mois.

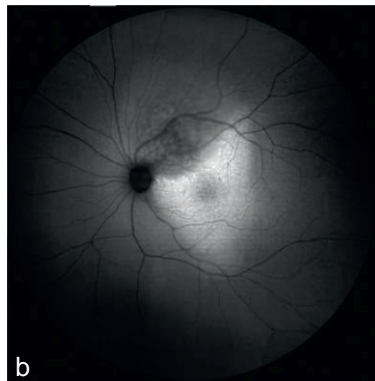
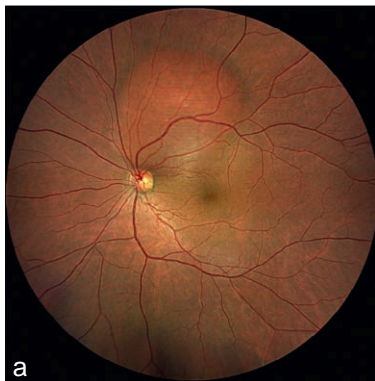


Fig. 13-206 a, b. Hémangiome choroidien péripapillaire supérieur, de couleur rouge orangé. Épithéliopathie gravitationnelle bien visible en autofluorescence (b).

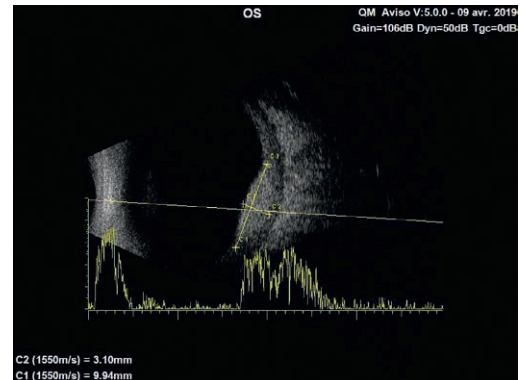


Fig. 13-207 Échographie en mode B couplée au mode A. Hyperéchogénicité biconvexe ; absence d'atténuation en mode A.

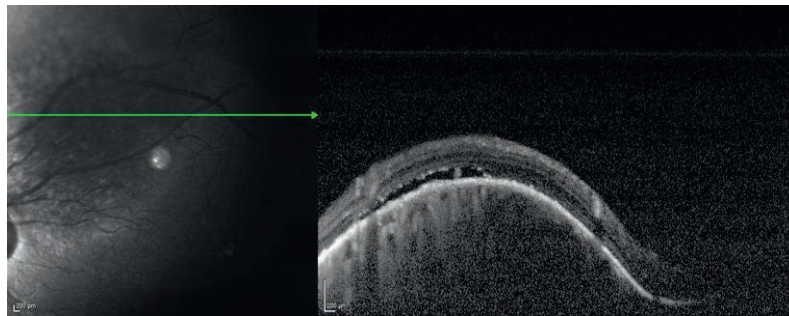


Fig. 13-208 OCT EDI, masse choroidienne exsudative.

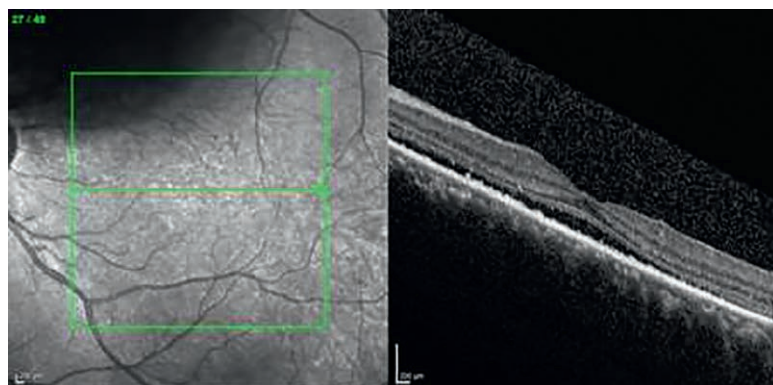


Fig. 13-209 SD-OCT, liquide sous-rétinien maculaire.

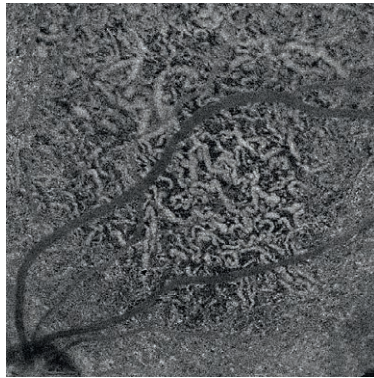


Fig. 13-210 OCT-A, vascularisation intrinsèque avec des vaisseaux dilatés interconnectés, avec des boucles.

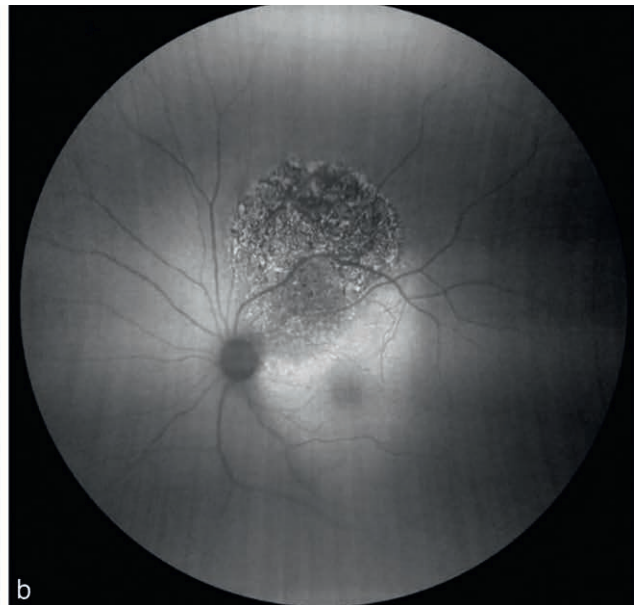
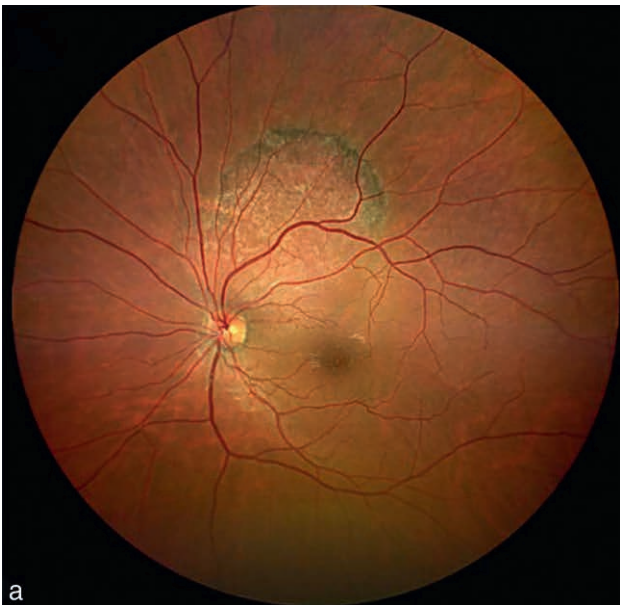


Fig. 13-211 a, b. Photographies grand champ à 3 semaines de la PDT : assèchement de la lésion.

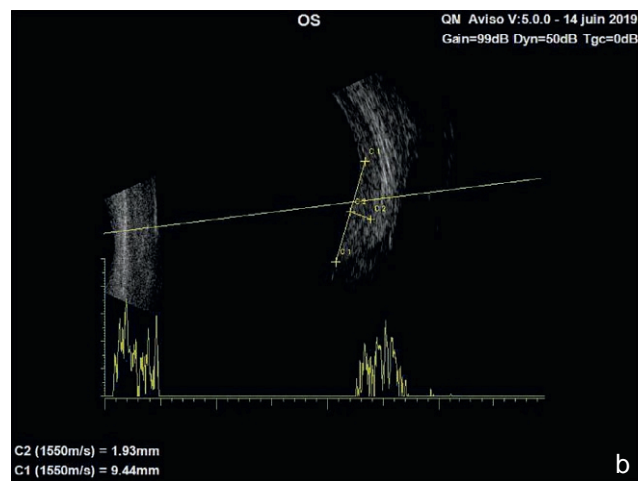
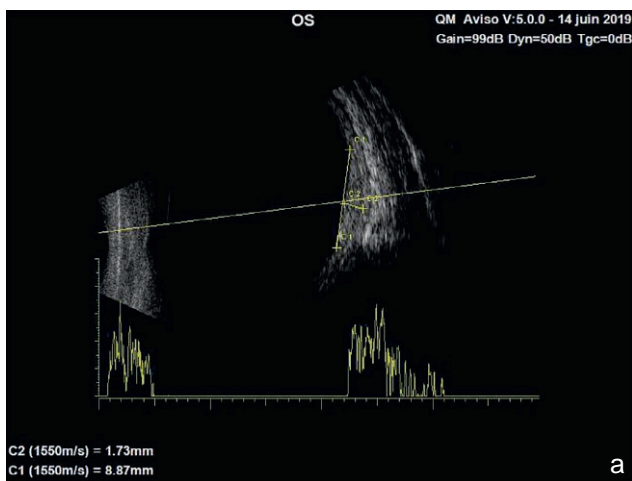


Fig. 13-212 a, b. Aspect échographique à 3 semaines de la PDT : affaissement de la lésion.

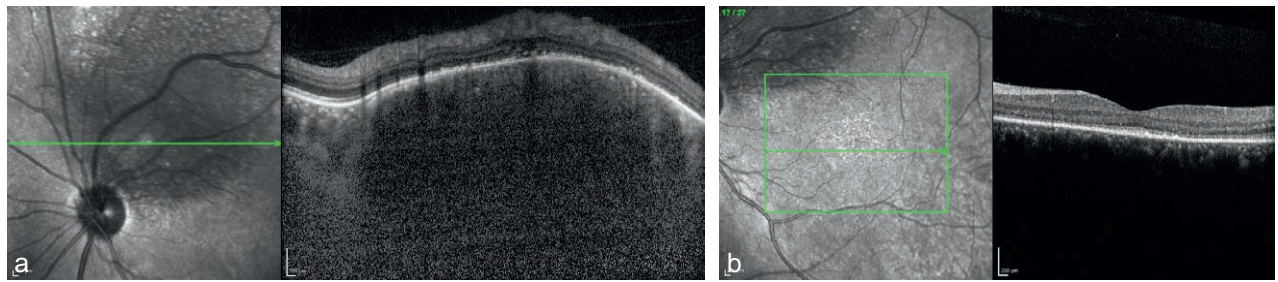


Fig. 13-213 Aspect OCT EDI et OCT (a, b) à 3 semaines post-PDT.
Diminution de volume de la lésion et assèchement de l'exsudation en particulier au niveau maculaire.

Points forts

- Exsudation récurrente à chaque grossesse (activation de la production d'hormones corticosurréaliennes), résolutive sans traitement à chaque accouchement, persistance au décours d'une fausse couche.
- Efficacité de la PDT sur une lésion péripapillaire en une seule séance.
- Assèchement en 3 semaines.
- Absence de complication.
- Recul : 2 ans et demi ; AV : 7 – P2.

Cas clinique 13-2

- Patient de 66 ans.
- BAV depuis 1 mois.
- AV 6 – P3.
- Lésion temporale inférieure de la macula.
- Diagnostic clinique, angiographique et échographique (H : 2 mm).
- Hémangiome choroïdien avec décollement de rétine et œdème maculaire secondaire.
- PDT, passage 8 minutes, 1 spot de 7 mm pleine fluence.
- Efficacité objectivée à 1 mois : AV 7 – P2 – lésion effondrée non exsudative – absence de complication (fig. 13-214 à 13-222).

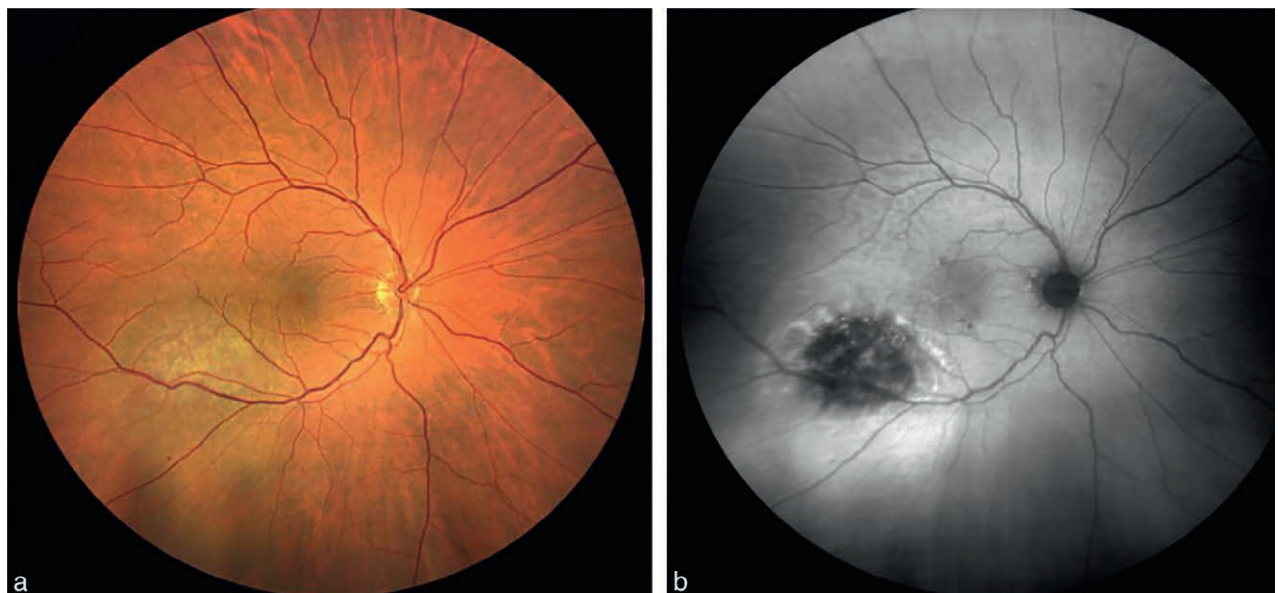


Fig. 13-214 a, b. Lésion achromique située en temporal inférieur de la macula au pôle postérieur.

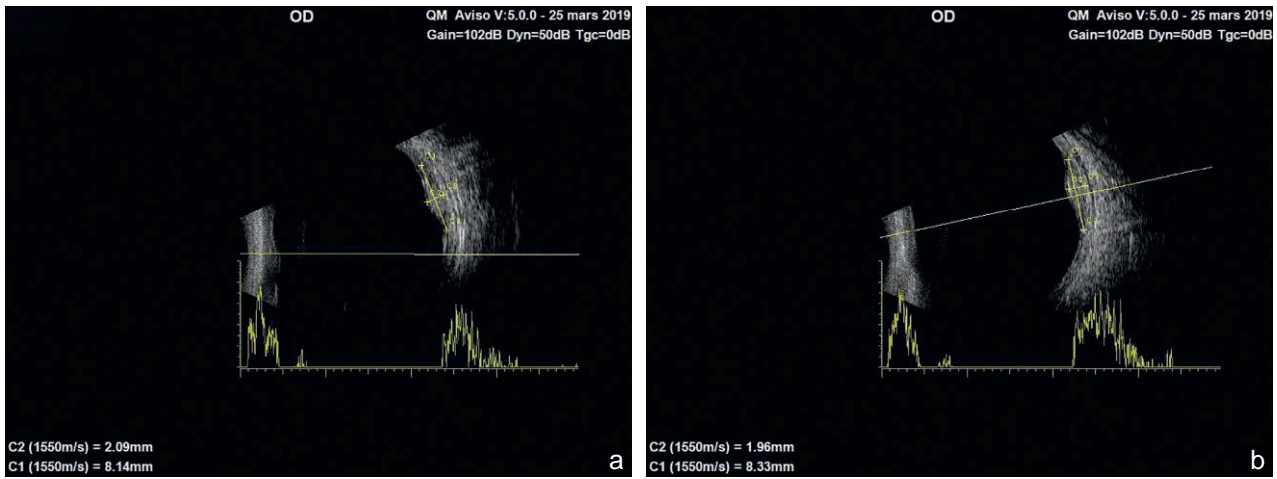


Fig. 13-215 a, b. Échographie en mode B couplé au mode A. Hyperéchogénicité homogène.

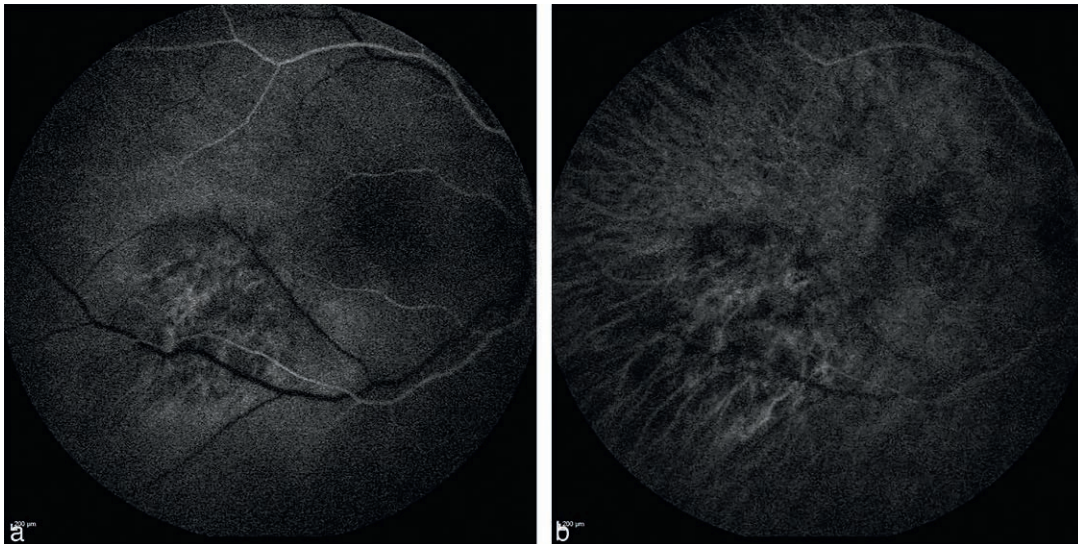


Fig. 13-216 a, b. Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Vaisseaux tumoraux bien visibles dès les temps précoces.

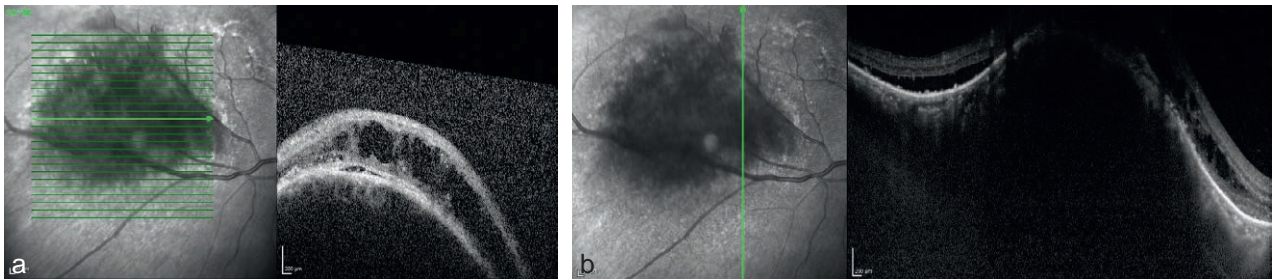


Fig. 13-217 a, b. OCT-EDI : masse choroidienne exsudative.

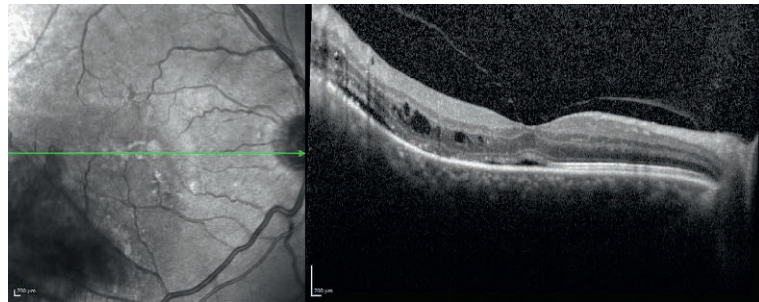


Fig. 13-218 OCT : œdème maculaire sectoriel et décollement séreux rétinien.

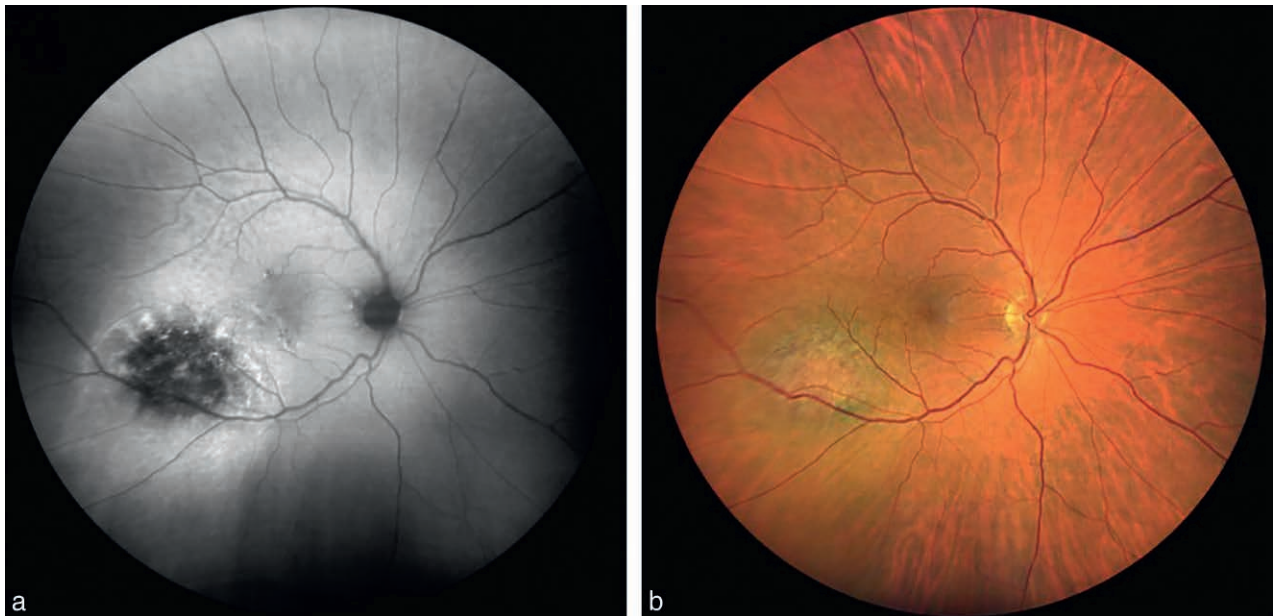


Fig. 13-219 a, b. 1 mois après la PDT : aspect sec au fond d'œil.

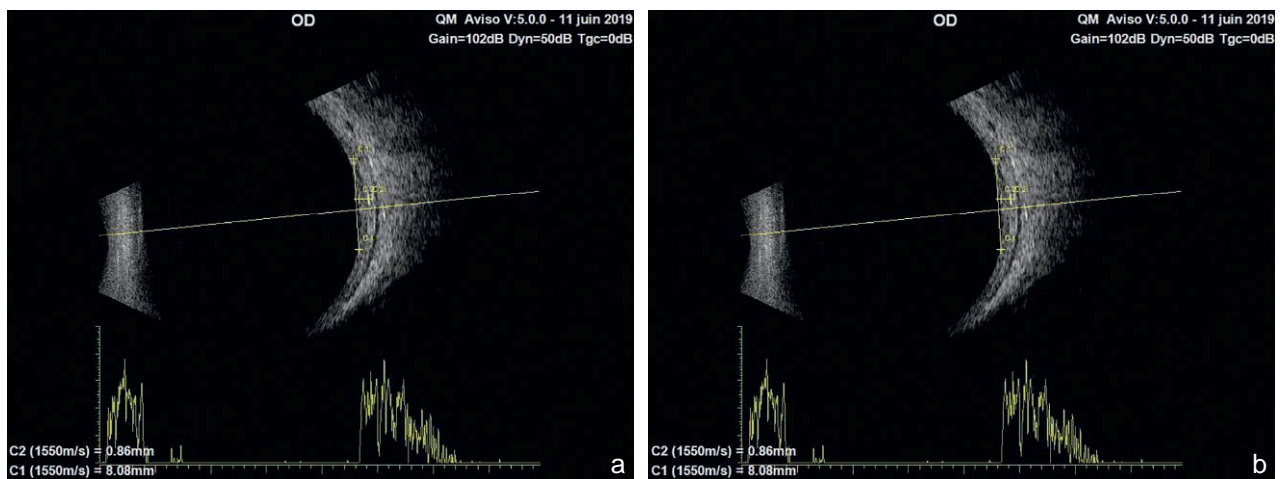


Fig. 13-220 a, b. Un mois après la PDT : lésion à peine détectable à l'échographie B.

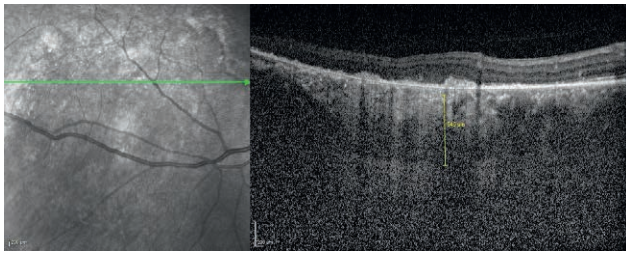


Fig. 13-221 Un mois post-PDT : aspect effondré à l'OCT-EDI. Altérations de l'épithélium pigmentaire.

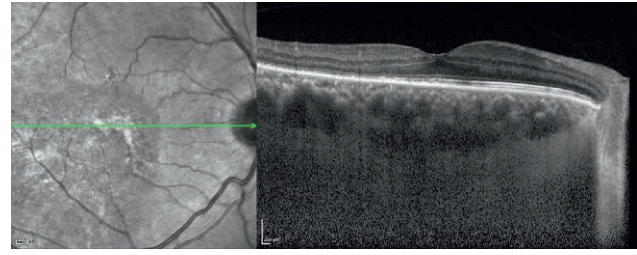


Fig. 13-222 Disparition de l'œdème maculaire à l'OCT. Couche des photorécepteurs relativement respectée.

Points forts

- Efficacité de la PDT sur une lésion juxtamaculaire en une seule séance.
- Assèchement en 4 semaines.
- AV améliorée à 1 mois : 8 – P2.
- Absence de complication.
- Recul : 2 ans et demi ; AV : 8 – P2.

Cas clinique 13-3

- Patient de 55 ans.
- BAV depuis quelques années.
- AV 8 – P2.
- Diagnostic clinique, angiographique et échographique (H : 2,4 mm).
- Hémangiome choroïdien maculaire avec décollement séreux rétinien maculaire.
- PDT œil droit – passage 8 minutes – 1 impact – pleine fluence – une seule séance.
- Revu 2 ans : AV 9 – P2.
- Lésion sèche non exsudative.
- Absence de complication (fig. 13-223 à 13-228).

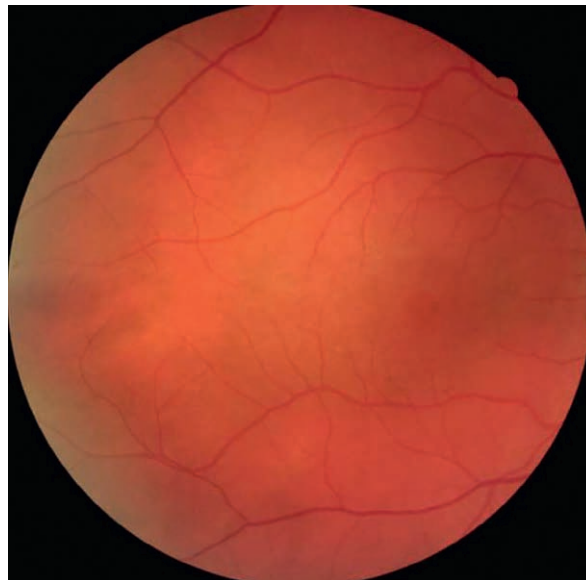


Fig. 13-223 Hémangiome choroïdien circonscrit situé au pôle postérieur englobant la macula.

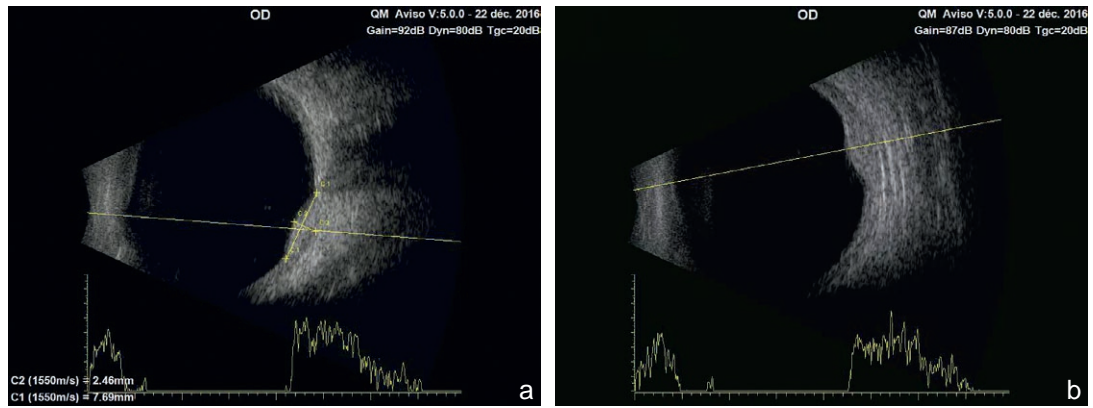


Fig. 13-224 a, b. Échographie B couplée au mode A : hyperéchogénicité homogène.

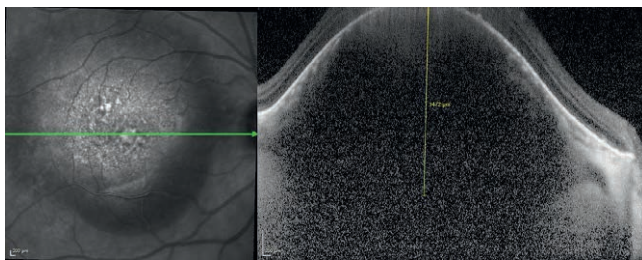


Fig. 13-225 OCT-EDI : masse choroïdienne visible dans son ensemble.

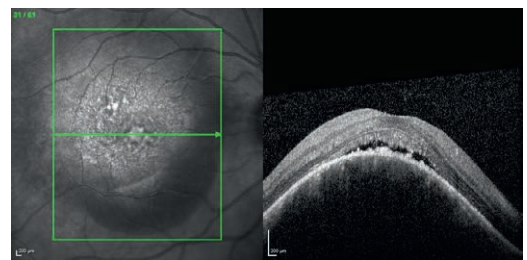


Fig. 13-226 SD-OCT : décollement séreux au sommet tumoral avec altération de l'épithélium pigmentaire, dépôts de lipofuscine et photorécepteurs hirsutes.

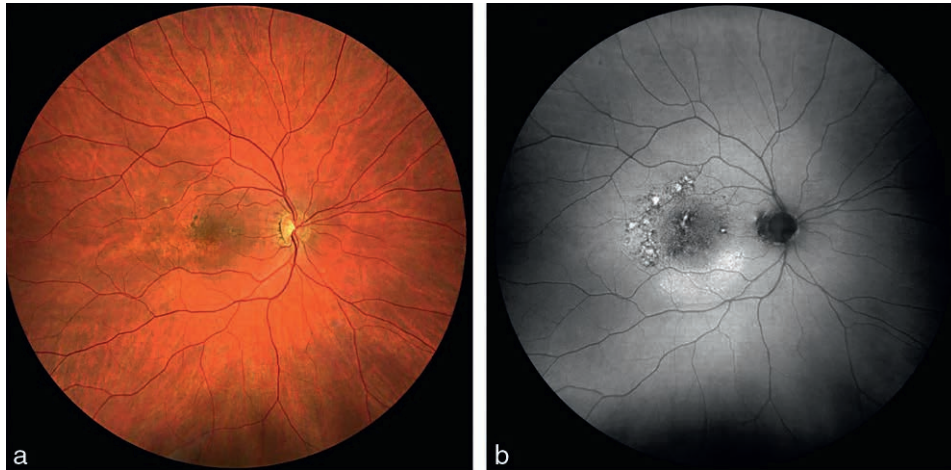


Fig. 13-227 a, b. OCT-EDI. Lésion sèche à 2 ans de la PDT; vaisseaux dilatés au sein de l'hémangiome résiduel.

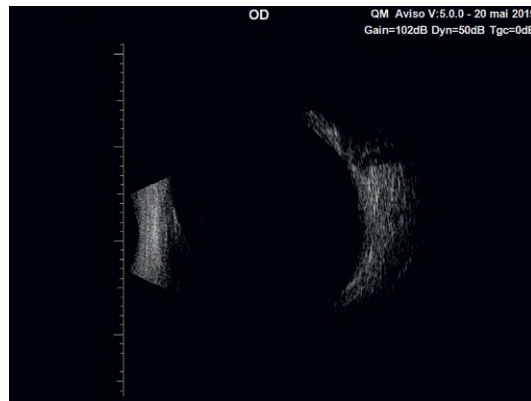


Fig. 13-228 Échographie en mode B à 2 ans de la PDT : lésion non détectable.

Points forts

- Efficacité de la PDT pleine fluence sur une lésion maculaire en une seule séance.
- Excellent résultat visuel avec une lésion symptomatique depuis une longue durée.
- Patient revu seulement à 2 ans : excellente récupération de la fonction visuelle et absence de retentissement au niveau de la rétine externe d'une PDT pleine fluence.
- Absence de complication.
- Recul : 4 ans et demi ; AV : 9 – P2.

II. HÉMANGIOME CHOROÏDIEN DIFFUS

D. MALAISE

I Introduction

Un hémangiome choroïdien est une tumeur vasculaire bénigne de la choroïde dont il existe une forme circonscrite, décrite précédemment, et une forme diffuse, détaillée ici. L'hémangiome choroïdien diffus (HCD) se distingue de la forme circonscrite par une plus grande taille, des bords souvent mal délimités, un diagnostic posé chez l'enfant et une association très fréquente avec le syndrome de Sturge-Weber dont il est une des manifestations ophtalmologiques. Son diagnostic précoce est important afin de prendre en charge rapidement les complications exsudatives de l'HCD et l'hypertonie oculaire en cas de syndrome de Sturge-Weber.

I Syndrome de Sturge-Weber

Il s'agit d'une anomalie congénitale non héréditaire rare (incidence estimée entre 1/20 000 et 50 000 naissances), associant de façon variable et non systématique des malformations vasculaires angiomateuses méningées, cutanées et oculaires. Certains auteurs nomment ce syndrome «angiomatose encéphalotrigémينية» [25]. Une anomalie du développement embryonnaire des cellules précurseurs de la crête neurale en serait responsable. Une mutation du gène *GNAQ* est fréquemment retrouvée. Il est intéressant de noter qu'une mutation du gène *GNAQ* peut également être retrouvée dans des phacomatoses pigmento-vasculaires, taches lie de vin, hémangiomes choroïdiens circonscrits, mélanocytoses oculaires, et qu'elle fait partie des lésions précurseurs au développement d'un mélanome uvéal [26–29].

Au niveau cutané, on retrouve un hémangiome plan localisé dans le territoire du nerf trijumeau, également appelé *nævus flammeus* ou tache lie de vin (fig. 13-229). Lorsqu'il est associé à un syndrome de Sturge-Weber, l'hémangiome cutané est bilatéral dans 20 à 30 % des cas [27]. Cependant, seule une minorité (10 %) des hémangiomes cutanés faciaux sont associés à un syndrome de Sturge-Weber. L'atteinte méningée est caractérisée par un hémangiome leptoméningé ipsilatéral à l'atteinte cutanée. Les anomalies de retour vasculaire veineux provoquent des lésions corticales ischémiques ainsi qu'une atrophie et des calcifications corticales, responsables dans certains cas de convulsions chez l'enfant et d'importants retards de développement moteur ou cognitif. L'atteinte cérébrale peut également affecter le champ visuel. Au niveau ophtalmologique, on observe principalement un glaucome congénital ou juvénile, un HCD, des anomalies des vaisseaux conjonctivaux ou épiscléraux, une hétérochromie ainsi qu'une dilatation des vaisseaux rétinien [30].

Le glaucome est l'atteinte ophtalmologique la plus fréquente en cas de syndrome de Sturge-Weber : il est présent dans 50 à 70 % des cas, ipsilatéral à l'atteinte cutanée. Plusieurs causes sont décrites [31]. Une malformation congénitale de l'angle

iridocornéen provoque une augmentation de résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse et est responsable des formes congénitales de glaucome, associant ou non une mégalocornée ou une buphtalmie. La survenue parfois plus tardive (enfant et jeune adulte) d'un glaucome est probablement liée à l'augmentation progressive de la pression veineuse épisclérale au sein d'hémangiomes épiscléraux. Le traitement est médical ou chirurgical mais reste difficile et associé à un plus faible pronostic visuel que les autres causes de glaucome secondaire.

I Manifestations cliniques

Un HCD est présent dans 30 à 50 % des syndromes de Sturge-Weber [27, 32–35]. Il peut être asymptomatique ou provoquer une baisse de vision (hypermétropisation, amblyopie, déformation fovéolaire, glaucome ou complications exsudatives), un strabisme par perte de fixation ou un reflet pupillaire rouge. Outre le glaucome décrit ci-dessus, des télangiectasies conjonctivales (fig. 13-230) ou épisclérales peuvent être associées. Au fond d'œil, on observe une large masse choroïdienne diffuse rouge-orangé qui peut parfois entreprendre l'ensemble de la choroïde, ipsilatérale à la lésion cutanée (fig. 13-231). L'aspect rouge du fond d'œil est mieux visible en comparaison avec l'œil controlatéral. Les vaisseaux rétinien sont parfois tortueux et dilatés. L'hémangiome peut se compliquer d'une atrophie rétinienne, d'une métaplasie de l'épithélium pigmentaire, de remaniements fibreux, d'un décollement séreux rétinien localisé, d'une dégénérescence rétinienne kystique en regard ou, dans les cas les plus avancés, d'un décollement rétinien exsudatif total (fig. 13-232) et d'un glaucome néovasculaire. Bien que l'HCD soit congénital, les complications exsudatives peuvent ne survenir qu'à l'adolescence.

En angiographie à la fluorescéine, on observe principalement une hyperfluorescence de la lésion avec diffusion du colorant aux temps tardifs. En angiographie au vert d'indocyanine, la vascularisation tumorale est visible dès les temps précoces, avec *wash-out* aux temps tardifs, non systématique cependant. En échographie en mode B, on retrouve un épaississement choroïdien diffus hyperéchogène dans la zone de l'hémangiome, parfois associé à un décollement de rétine.

À l'OCT, moins utile pour le diagnostic, l'HCD correspond à une zone d'épaississement diffus de la choroïde, où les vaisseaux choroïdiens apparaissent dilatés et irréguliers. On retrouve fréquemment une dégénérescence rétinienne cystoïde ou un schisis intrarétinien en regard de la lésion.

En IRM, l'HCD est hyperintense par rapport au vitré sur les séquences T1, se rehausse après injection d'agent de contraste (à la différence du décollement de rétine adjacent) et est iso-intense sur les séquences T2 [35].

En histologie, l'HCD présente les mêmes caractéristiques qu'un hémangiome choroïdien circonscrit, à la différence de sa taille plus importante et de ses limites plus floues. Dans la choroïde, on observe un engorgement vasculaire ainsi qu'une prolifération de vaisseaux de différents calibres.

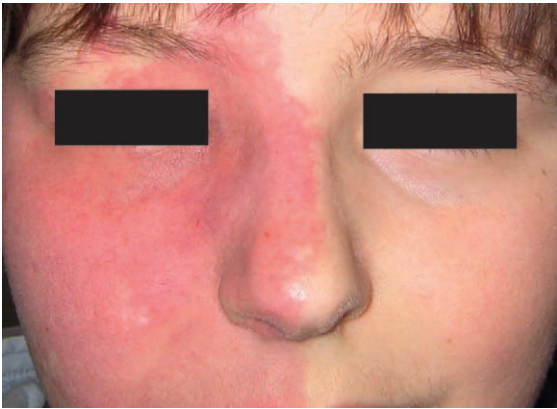


Fig. 13-229 Hémangiome cutané plan chez un patient atteint d'un syndrome de Sturge-Weber.

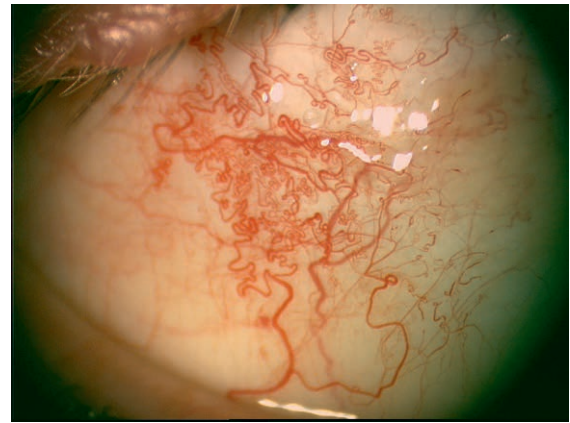
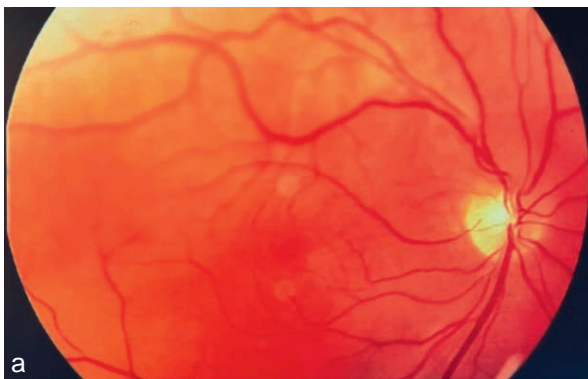
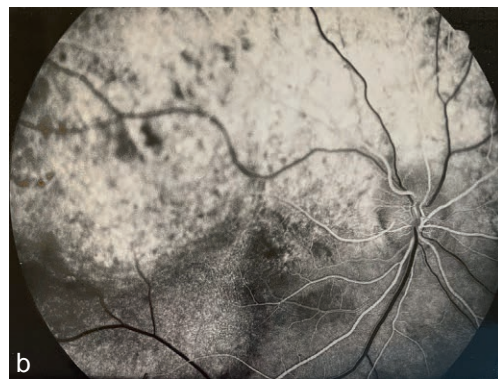


Fig. 13-230 Télangiectasies conjonctivales chez un patient atteint d'un syndrome de Sturge-Weber.



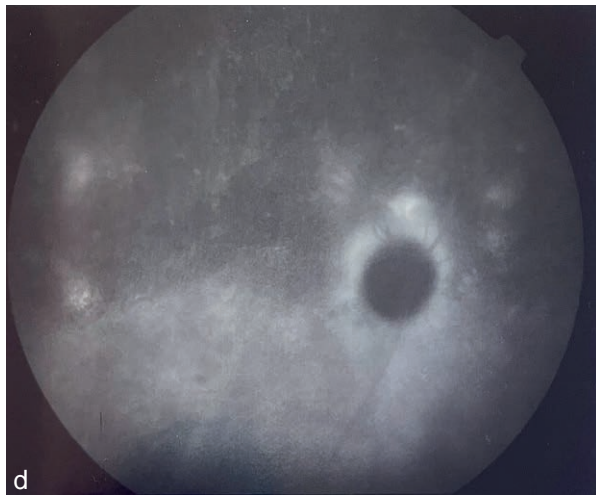
a



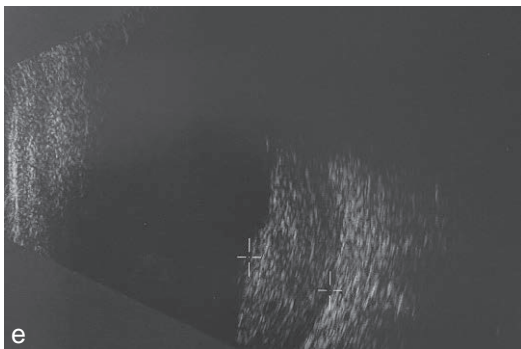
b



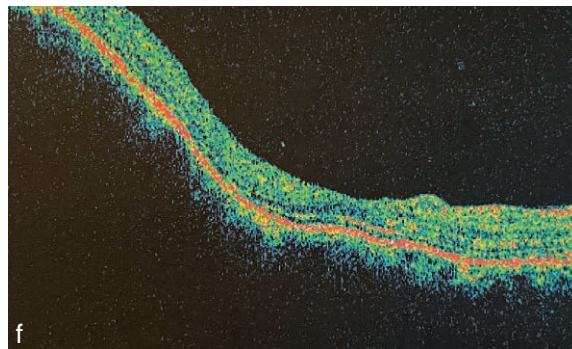
c



d



e



f

Fig. 13-231 a. Masse choroïdienne rougeâtre diffuse avec une zone supéro-temporale plus en relief, correspondant à un hémangiome choroïdien diffus. b. En angiographie à la fluorescéine, hyperfluorescence précoce et en mottes de la lésion. c. En angiographie au vert d'indocyanine aux temps précoces, la vascularisation tumorale est visible dans la zone la plus en relief. d. En angiographie au vert d'indocyanine aux temps tardifs, on observe un wash-out du colorant dans l'ensemble de la lésion. e. En échographie en mode B, la lésion choroïdienne est diffuse, régulière et hyperéchogène. f. OCT de la lésion. À ce stade prétraitement, l'acuité visuelle est de 3/10°.

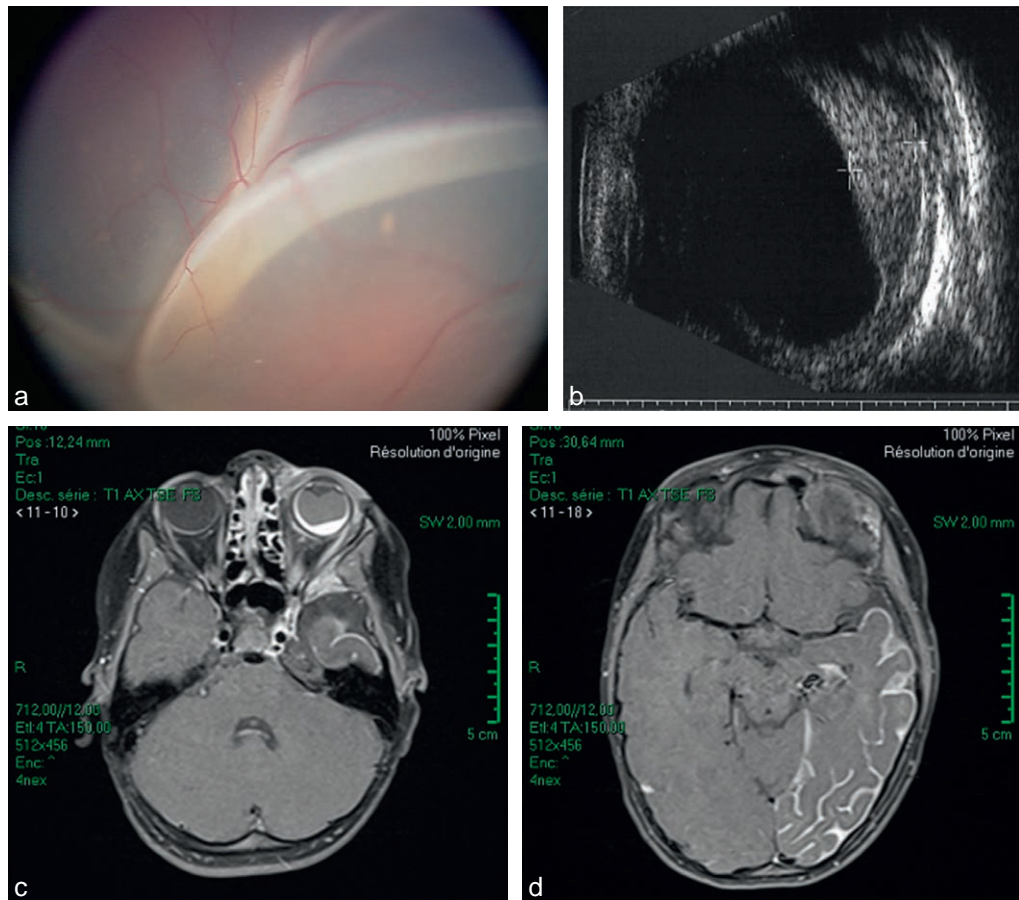


Fig. 13-232 a. Décollement de rétine total et hémangiome choroïdien diffus de l'œil gauche chez une jeune patiente de 4 ans. b. Échographie en mode B de l'hémangiome, démontrant une lésion choroïdienne diffuse hyperéchogène. c. Chez la même patiente, IRM en séquence T1 démontrant à gauche une lésion choroïdienne hyperintense correspondant à l'hémangiome choroïdien diffus, associé à un décollement de rétine total. d. Chez la même patiente, angiome pial dans le territoire temporo-pariëto-occipital, ipsilatéral à la lésion oculaire.



Fig. 13-233 Il s'agit du même patient que celui de la fig. 13-231. a. Trois ans après irradiation externe à faible dose, la lésion choroïdienne est encore un peu en relief en temporal de la macula. b. Treize après irradiation, la lésion est d'aspect presque plan au fond d'œil, sans exsudation, ni signe de maculopathie ou papillopathie radique. L'acuité visuelle est de 9/10°. c. OCT maculaire 13 ans après irradiation. d. Échographie en mode B de la lésion 13 ans après irradiation.

I Prise en charge

L'objectif du traitement de l'HCD est de provoquer une régression de l'hémangiome et de l'exsudation dont il est responsable, afin de préserver au mieux l'acuité visuelle et de limiter les complications sévères comme un décollement de rétine total ou un glaucome néovasculaire, pouvant justifier une énucléation du globe atteint. Cependant, le traitement de tous les HCD n'est pas systématique. Un HCD non exsudatif peut parfois être observé, avec si nécessaire correction optique de l'hypermétropie ou de l'amblyopie possiblement induite [27, 28, 35].

Le traitement conventionnel est une irradiation de la lésion par radiothérapie externe ou, pour certaines équipes, par curiethérapie. Un traitement par radiothérapie externe de la

choroïde à faible dose (20 grays en 10 fractions avec épargne cristallinienne) s'est révélé efficace pour réduire l'épaisseur de l'hémangiome et provoquer un recollement de la rétine dans 96 % et 92 % des cas, respectivement (26 yeux, suivi moyen de 47 mois) [36] (fig. 13-233). D'autres traitements sont également décrits, selon les équipes et les caractéristiques de l'HCD : photothérapie dynamique [37, 38], protonthérapie, injections intravitréennes d'anti-VEGF [39] ou, plus rarement, traitement systémique par propranolol, qui reste cependant controversé [40, 41]. La récupération visuelle reste incertaine et liée à la fois aux troubles visuels induits par l'HCD (localisation maculaire, durée de l'exsudation avant traitement) et aux autres manifestations ophtalmologiques du syndrome de Sturge-Weber (glaucome, atteinte du champ visuel d'origine cérébrale) [42].

13.5. MÉTASTASES UVÉALES

J.-P. CAUJOLLE, C. MASCHI, S. NAHON-ESTÈVE

I Introduction

En dépit de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence des cancers depuis les deux dernières décennies, les métastases uvéales restent des tumeurs rares dans la pratique clinique de l'ophtalmologiste. Il est probable qu'elles ne soient jamais détectées cliniquement, pour la plupart d'entre elles, en raison d'infiltrats tumoraux trop petits et asymptomatiques et/ou d'un développement dans les phases ultimes de la maladie tumorale. Cela se traduit, dans les faits, par un nombre relativement limité de publications sur le sujet, en comparaison avec le nombre de publications concernant le mélanome uvéal ou le rétinoblastome. On pourrait s'attendre, pourtant, à une augmentation substantielle du nombre de cas, eu égard aux progrès thérapeutiques récents qui prolongent la survie de ces patients, marqués par l'arrivée des thérapies ciblées et dernièrement des immunothérapies.

Pour autant, la connaissance de ces métastases de l'uvée a considérablement progressé, tant en termes de diagnostic avec l'avènement des nouvelles techniques de biologie moléculaire et de l'imagerie multimodale, qu'en termes de traitement, complexifié par l'apparition de ces thérapies innovantes. Toutefois, nous verrons que les principes de la prise en charge de telles tumeurs, en ophtalmologie, restent globalement inchangés. Ces patients nécessitent dans tous les cas une approche multidisciplinaire et centrée sur la conservation de leur vision et, de ce fait, sur leur qualité de vie.

I Épidémiologie

■ PRÉVALENCE ET INCIDENCE DES MÉTASTASES UVÉALES

Les cancers sont aujourd'hui une des premières causes de décès dans les pays développés et la première cause de mortalité en France depuis 2004 [1]. Parmi l'ensemble des tumeurs intraoculaires, les métastases uvéales sont décrites comme étant les plus fréquentes [2].

Une grande partie des données concernant la prévalence des métastases oculaires est fondée sur des données d'autopsie où le taux de détection microscopique est rapporté dans 12,6 % des cas [3, 4]. Ces études anciennes ne prennent pas en compte la survie croissante des patients atteints de métastases, et l'incidence des métastases uvéales est probablement encore plus élevée que celle rapportée en raison d'un sous-diagnostic chez les patients présentant un état de santé général médiocre. Ainsi, la plupart des patients atteints de métastases uvéales ne sont jamais vus par un ophtalmologiste. Certains auteurs ont étudié l'intérêt d'un dépistage ophtalmique chez tous les patients atteints d'une maladie métastatique. En 2007, Barak et Fenton ont tous deux signalé une incidence de 2,17 % de

métastases choroïdiennes après le dépistage ophtalmique de patients britanniques asymptomatiques atteints d'un cancer du sein métastatique ou du poumon [5, 6]. Ainsi, le coût élevé d'un programme de dépistage ophtalmique ne pouvait pas être justifié par un taux de détection aussi bas.

En 2013, l'incidence estimée des métastases oculaires aux États-Unis était de 20 000 par an [7]. La prévalence des métastases varie entre 2 et 10 %, selon qu'il s'agit d'études menées à partir de l'examen histopathologique post mortem systématique des globes oculaires dans les cohortes de patients décédés d'un cancer, ou à partir d'un examen ophtalmologique complet dans des cohortes de patients atteints d'un cancer [2, 3, 8–13] (tableau 13-6). Ainsi, en pratique clinique courante, les métastases symptomatiques diagnostiquées et traitées restent beaucoup moins fréquentes que les mélanomes de l'uvée (191 mélanomes uvéaux versus 4 métastases choroïdiennes traités en 2018 au Centre Antoine Lacassagne à Nice, données non publiées).

■ TUMEURS PRIMITIVES ASSOCIÉES AUX MÉTASTASES CHOROÏDIENNES

Les métastases uvéales concernent la choroïde dans la grande majorité des cas (90 %) [14]. Les tumeurs primitives les plus fréquentes associées aux métastases choroïdiennes sont les cancers du sein dans environ 40 % des cas, suivis des cancers pulmonaires dans environ 30 % des cas [4, 14]. Si l'on se réfère à la prévalence par sexe, le cancer du sein est à l'origine de 58 à 79 % des métastases choroïdiennes chez la femme et le cancer du poumon de 40 à 55 % des métastases choroïdiennes chez l'homme [4, 14, 15].

Il existe peu de données concernant les types histologiques de ces tumeurs entraînant des métastases uvéales. Si l'on se réfère aux données du programme *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) entre 2012 et 2016, le *carcinome invasif mammaire sans type particulier* est le type histologique le plus fréquent dans les cancers du sein [16, 17]. On peut donc vraisemblablement extrapoler qu'il s'agit de métastases uvéales de ce type histologique qui apparaissent en majorité chez la femme (72,5 % des tumeurs du sein entre 2012 et 2016 d'après le SEER) [16]. Concernant le cancer du poumon, les carcinomes non à petites cellules sont les plus représentés avec les *adénocarcinomes* (49,7 %) et des *carcinomes épidermoïdes* (22,7 %), suivis des *carcinomes à petites cellules* (12,6 %) [16]. Ces chiffres varient peu suivant le sexe ; néanmoins, il est à noter une modification de la répartition de ces types histologiques avec le temps que l'on peut imputer à la fois à une modification réelle de la répartition de ces tumeurs (par la modification de la composition des cigarettes notamment) et à une meilleure détermination histologique de ces tumeurs grâce au recours à l'immunohistochimie [18, 19]. Contrairement aux carcinomes mammaires, il n'est donc pas possible de connaître la répartition des métastases uvéales suivant le type histologique de tumeur pulmonaire [14, 20].

Tableau 13-6 – Fréquence des métastases intraoculaires asymptomatiques dans une population avec cancer métastatique.

Type d'étude	Auteurs	Nombre de cas examinés	Nombre de métastases (pourcentage)	Remarques
Clinique	Albert et al., 1967 [8]	213	5 (2,4 %)	Examen clinique <i>systématique</i> de patients métastatiques
	Mewis et Young, 1982 [9]	98	9 (9,2 %)	Examen clinique <i>systématique</i> de patientes métastatiques pour cancer du sein
	Wiegel et al., 1998 [11]	120	6 (5 %)	Examen clinique <i>systématique</i> de patientes métastatiques pour cancer du sein
	Kreusel et al., 2002 [12]	84	6 (7,1 %)	Examen clinique <i>systématique</i> de patients métastatiques pour cancer pulmonaire
	Barak et al., 2007 [5]	169	2 (1,2 %)	Examen clinique <i>systématique</i> de patients métastatiques pour cancers pulmonaire et du sein
	Su et al., 2008 [13]	8484	16 (0,2 %)	Examen clinique de patients métastatiques <i>symptomatiques</i> atteints de cancer pulmonaire
Post mortem	Bloch et Gartner, 1971 [3]	230	23 (10 %)	Examen anatomopathologique après décès par carcinome métastatique
	Nelson et al., 1983 [10]	376	15 (4 %)	Examen anatomopathologique après décès par carcinome métastatique
	Eliassi-Rad et al., 1996 [2]	302 (255) 741 (510)	1 (0,4 %) 7 (1,4 %)	Examen anatomopathologique après décès par carcinome métastatique

Plus rarement, les métastases uvéales proviennent des cancers du rein, du tractus gastro-intestinal, des mélanomes cutanés et d'autres tumeurs plus rares (tableau 13-7) [14]. Près de 16 % des métastases sont découvertes sans pouvoir identifier la tumeur primitive [14].

■ AUTRES LOCALISATIONS OCULAIRES DES MÉTASTASES INTRAOCULAIRES

Les métastases iriennes et des corps ciliaires représentent respectivement 2 % et 8 % des métastases uvéales retrouvées dans la littérature [14, 15]. On retrouve d'ailleurs la même proportion concernant les mélanomes de l'uvée avec la même répartition [21]. Une atteinte isolée de la rétine, de la papille ou du vitré est exceptionnelle [14, 15]. Dans les métastases de l'iris, l'origine du cancer du sein est moins fréquente que dans l'atteinte de la choroïde [14, 15]. L'atteinte de l'iris est généralement unilatérale, avec une localisation synchrone de la choroïde dans un tiers des cas [22]. L'atteinte du corps ciliaire est rare et peut être secondaire à une localisation choroïdienne. Les métastases de la papille représentent moins de 5 % des métastases intraoculaires et sont en continuité avec une lésion choroïdienne juxtapapillaire dans environ 75 % des cas. Les 25 % restants sont des lésions isolées du nerf optique dans les parties pré- et rétro-laminaires [23]. Les cancers du sein et du poumon sont les causes les plus courantes de métastases du nerf optique et leur pronostic est mauvais; la survie moyenne est d'environ un an [23]. Les métastases rétinienues sont rares, et seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature [24, 25]. Les métastases vitréennes sont encore plus rares et peuvent survenir par ensemencement de la rétine à la suite d'une inflammation de la membrane limitante interne [26].

■ CHRONOLOGIE DE SURVENUE DES MÉTASTASES UVÉALES PAR RAPPORT À LA DÉCOUVERTE DES TUMEURS PRIMITIVES

Bien que la plupart des patients aient un cancer systémique connu au moment du diagnostic de métastase uvéale, environ un tiers d'entre eux se présentent avec une métastase uvéale prévalente révélatrice [14, 15]. Selon les études et les moyens employés, le site tumoral primitif est retrouvé dans 50 à 96 % des cas [14, 15]. Ces résultats très disparates sont variables suivant qu'un bilan systémique seul à la recherche de la tumeur primitive est effectué ou couplé à une biopsie tumorale uvéale [14, 15]. Du fait de la part importante des tumeurs mammaires et pulmonaires, un bilan minimal à la recherche de ces tumeurs semble le minimum requis en l'absence de biopsie tumorale uvéale (tableau 13-8).

I Diagnostic

■ CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Deux situations types de circonstances de découverte peuvent se rencontrer. Dans 34 % des cas, il va s'agir de métastases inaugurales chez des patients qui ne présentent pas de néoplasie connue [27]. Dans ces cas-là, il faut savoir s'entourer d'un maximum d'examen complémentaires afin d'étayer notre diagnostic et s'attacher à retrouver la néoplasie primitive, sachant que celle-ci ne sera pas retrouvée dans un tiers des cas [27], posant un problème de conduite thérapeutique.

Dans le cancer du poumon, la métastase est souvent unique et révélatrice de la maladie [28]. Ainsi, devant une tumeur

Tableau 13-7 – Caractéristiques cliniques fondées sur les 10 sites tumoraux primaires les plus courants (d'après [14, 15]).

Caractéristiques		Site de la tumeur primitive											
		Sein (n = 457 patientes)	Poumon (n = 325 patients)	Tractus GI (n = 52 patients)	Rein (n = 47 patients)	Mélanome cutané (n = 28 patients)	Prostate (n = 28 patients)	Tumeur carcinoïde pulmonaire (n = 24 patients)	Thyroïde (n = 15 patients)	Pancréas (n = 9 patients)	Autres (n = 42 patients)	Inconnue (n = 179 patients)	Total (n = 1206 patients)
Âge moyen, années (médiane avec intervalle) (n = 1111 patients)		57 (57, 21–94)	62 (63, 31–93)	61 (60, 32–88)	66 (66, 42–92)	59 (53, 33–89)	67 (68, 44–84)	61 (59, 26–83)	58 (64, 30–75)	66 (71, 43–75)	54 (57, 10–82)	61 (61, 25–88)	60 (61, 10–94)
Sexe (n = 1206 patients) (%)	Homme	4 (1)	183 (56)	41 (79)	34 (72)	20 (71)	28 (100)	7 (28)	9 (60)	3 (33)	18 (43)	91 (51)	438 (36)
	Femme	453 (99)	142 (44)	11 (21)	13 (28)	8 (19)	0	17 (72)	6 (40)	6 (67)	24 (57)	88 (49)	768 (64)
Latéralité (n = 1192 patients) (%)	Unilatéral	340 (74)	278 (86)	44 (92)	39 (85)	23 (85)	25 (89)	19 (76)	14 (93)	7 (88)	32 (80)	159 (90)	980 (82)
	Bilatéral	117 (26)	44 (14)	4 (8)	7 (15)	4 (15)	3 (11)	5 (24)	1 (7)	1 (12)	8 (20)	18 (10)	212 (18)
Localisation tumorale, n (%) (n = 1430 tumeurs)	Iris	33 (6)	35 (9)	6 (11)	7 (12)	8 (23)	2 (6)	1 (3)	1 (6)	0	4 (8)	11 (6)	108 (8)
	Corps ciliaire	11 (2)	7 (2)	1 (2)	5 (9)	2 (6)	0	0	0	0	4 (8)	1 (1)	31 (2)
	Choroïde	542 (92)	327 (89)	46 (87)	45 (79)	25 (71)	29 (94)	29 (97)	15 (94)	9 (100)	40 (83)	184 (93)	1291 (90)

* Larynx (n = 6); carcinoïdes (intestin grêle, appendice, côlon, pancréas, testicule) (n = 6); vessie (n = 4); utérus (n = 4), léiomyome/léiomyosarcome (n = 3); mélanome choroïdien controlatéral (n = 3); glandes salivaires (n = 2); testicule (n = 2); os (sarcome d'Ewing) (n = 2); ovaire (n = 2); foie (n = 1); voies biliaires (n = 1); cuir chevelu (adénocarcinome) (n = 1); col utérin (n = 1); vésicule séminale (n = 1); myxofibrosarcome (n = 1); trachée (n = 1) et carcinome adénoïde kystique (n = 1); GI : gastro-intestinal.

Tableau 13-8 – Chronologie de la détection du cancer systémique fondé sur les 10 tumeurs primaires les plus courantes (d'après [14]).

Moment de la détection du cancer systémique par rapport au diagnostic oculaire (%)	Site de la tumeur primitive											
	Sein (n = 416 patientes)	Poumon (n = 295 patients)	Tractus GI (n = 40 patients)	Rein (n = 46 patients)	Mélanome cutané (n = 27 patients)	Prostate (n = 23 patients)	Tumeur carcinoïde pulmonaire (n = 24 patients)	Thyroïde (n = 15 patients)	Pancréas (n = 8 patients)	Autres (n = 40 patients)	Inconnue (n = 177 patients)	Total (n = 1111 patients)
Avant le diagnostic oculaire	392 (94)	155 (53)	34 (85)	44 (96)	26 (96)	21 (91)	16 (67)	14 (97)	5 (63)	35 (88)	0	742 (67)
Après le diagnostic oculaire	24 (6)	140 (47)	6 (15)	2 (4)	1 (4)	2 (9)	8 (33)	1 (7)	3 (37)	5 (12)	0	192 (17)
Tumeur primitive jamais découverte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	177 (100)	177 (16)

* Larynx (n = 6); carcinoïde (intestin grêle, appendice, côlon, pancréas, testicule) (n = 6); vessie (n = 4); mélanome choroïdien controlatéral (n = 3); utérus (n = 3), léiomyome/léiomyosarcome (n = 3); glandes salivaires (n = 2); testicule (n = 2); os (sarcome d'Ewing) (n = 2); le foie (n = 1); voies biliaires (n = 1); cuir chevelu (adénocarcinome) (n = 1); col utérin (n = 1); vésicule séminale (n = 1); ovaire (n = 1); myxofibrosarcome (n = 1); trachée (n = 1) et carcinome adénoïde kystique (n = 1); GI : gastro-intestinal.

achrome, il est nécessaire de réaliser un scanner thoracique à la recherche d'une lésion pulmonaire primitive. Dans les autres cas, il s'agit de patients ayant une néoplasie connue plus ou moins récente, ou se trouvant déjà dans un contexte métastatique voire polymétastatique. Pour ces tumeurs, le diagnostic est en général plus aisé, bien que ne devant pas être posé sans discernement, et on s'efforcera d'analyser l'efficacité éventuelle des traitements en cours.

■ SIGNES FONCTIONNELS

Les signes fonctionnels sont aspécifiques comme pour toutes les tumeurs oculaires. Toutefois, dans un nombre non négligeable de cas – de 7 à 14 % [15, 27, 29, 30] selon les séries –, la métastase est asymptomatique et découverte à l'occasion d'un dépistage ou d'un examen de routine. Quand la lésion est symptomatique, c'est la baisse d'acuité visuelle qui est le signe d'appel le plus souvent retrouvé (dans 55 à 75 % des cas) [15, 27, 29]. Elle est liée soit à la localisation rétro-équatoriale de la métastase dans 75 à 80 % des cas [27, 29] (voire à l'envahissement maculaire direct pour 12 à 40 % des cas [27, 31]), soit au décollement de rétine exsudatif associé dans 55 à 73 % des cas [15, 27]. La perception de photopsies, de phosphènes ou de métamorphopsies n'est retrouvée que dans 5 à 13 % des cas [15, 27, 30]. Des troubles du champ visuel sont rapportés dans 15,6 % des cas [15]. Enfin, des douleurs oculaires, sans inflammation ou glaucome, peuvent être décrites chez 5 à 15 % des patients [15, 32].

■ ASPECTS CLINIQUES

Typiquement, les métastases se présentent comme des masses sous-rétiniennes avec une configuration de surface le plus souvent en plateau (68 %) ou en dôme (32 %), mais rarement en champignon [27]. Elles sont d'une épaisseur moyenne de 3,2 mm et de couleur jaune pâle (fig. 13-234) dans 86 % des cas d'après Shields et al. [14]. Elles sont associées à un décollement sous-rétinien [27, 32, 33] ou à des remaniements pigmentés (fig. 13-235a, b) qui peuvent donner à la lésion un aspect en peau de léopard (fig. 13-235c) [27]. Selon la tumeur primitive, la couleur de la métastase [32] peut être plus orangée (8 %) (fig. 13-236a, b) [14] : carcinome rénal [31, 34], tumeur carcinoïde [35] et certains carcinomes de la thyroïde [36–38]. D'autres seront marron, comme pour les métastases de mélanome (4 %) (fig. 13-236c) [14]. Pour ce dernier type de lésion, la croissance est plus rapide [39] que dans un mélanome uvéal primitif, et les lésions souvent multiples et bilatérales [39, 40]. Ce sont des caractéristiques importantes à prendre en compte car la métastase uvéale peut être inaugurale à la découverte d'un mélanome primitif cutané [40].

Ces lésions siègent préférentiellement au pôle postérieur, comme signalé précédemment [27, 29], et sont en général peu saillantes. Elles peuvent être bilatérales et multiples, et sont alors le plus souvent liées à un cancer du sein (fig. 13-237 et 13-238). Dans ce type de cancer, les lésions métastatiques uvéales sont multifocales dans 48 % des cas [30] et sont asymptomatiques chez 5 à 11 % des patients en fonction du nombre de sites de la maladie métastatique [11]. Des métastases unilatérales et uniques se voient plus fréquemment avec le cancer du poumon [27, 30]. Pour ce type de tumeur (fig. 13-239), la métastase est inaugurale dans 44 % des cas et unilatérale dans 82 %. Elle est plus souvent accompagnée de douleurs oculaires (14 %) et

s'associe plus fréquemment (85 % des cas) à un décollement exsudatif [20].

■ EXAMENS PARACLINIQUES

ÉCHOGRAPHIE

L'échographie, surtout dans les cas de métastase inaugurale, va nous apporter des arguments diagnostiques importants. On peut étudier la forme de la lésion et le décollement exsudatif associé. L'association du mode A et du mode B permet une analyse de l'échostructure interne de la tumeur : sa réflectivité, son homogénéité ou non, et l'atténuation des ultrasons [41, 42]. L'utilisation des appareils d'écho-Doppler permet d'apprécier au mieux la vascularisation intratumorale [33, 41].

La tumeur est en général plane, peu saillante, polylobée (fig. 13-240a) ou en dôme, avec un ratio épaisseur/largeur bien inférieur à celui constaté dans les mélanomes [43, 44]. Dans de rares cas (< 1 % à 2,7 %), elle peut prendre un aspect en bouton de col suite à la rupture de la membrane de Bruch [15, 27, 45]. La lésion est souvent accompagnée d'un décollement exsudatif périlésionnel ou inférieur à distance, avec des caractéristiques similaires à ce qui est observé dans les mélanomes primitifs. Sa structure interne est hétérogène, avec une réflectivité de moyenne à haute en mode A supérieure à celle des mélanomes primitifs (fig. 13-240b). La réflectivité moyenne en mode A est de 76 % (de 60 à 90 %) pour des métastases et de 22 % (de 0 à 70 %) pour des mélanomes primitifs [44]. Il n'y a pas d'atténuation (fig. 13-240c) comme pour les hémangiomes choroïdiens [43].

La surveillance échographique d'une suspicion de tumeur métastatique permet également de constater l'habituelle augmentation rapide de la taille lésionnelle. Toutefois, en raison d'une extension souvent initialement plane des bords de la métastase, le suivi photographique est plus fiable que l'échographie ; nous l'aborderons plus loin.

L'écho-Doppler avec la cartographie de flux (*color flow mapping*) vient compléter notre faisceau d'arguments diagnostiques (fig. 13-241) en montrant une hypervascularité lésionnelle, sans gros vaisseau dominant central, mais avec une hypervascularité localisée en périphérie (90 % des cas) ou mixte (10 %), et associée alors à de multiples vaisseaux à l'intérieur de la tumeur [46].

ANGIOGRAPHIE (FLUORESCÉINE ET INFRACYANINE)

Cet examen n'apporte pas d'argument diagnostique formel, mais vient enrichir notre faisceau de présomption diagnostique. En angiofluorographie, le plus souvent, la métastase est hypofluorescente aux temps artériel et veineux précoces, puis, progressivement, elle devient hyperfluorescente aux temps tardifs. On peut parfois voir apparaître, à partir du temps veineux, et subsistant aux temps tardifs (fig. 13-242), de multiples petits points hyperfluorescents, comme des *pin points*, mais de plus petite taille et plutôt disposés en périphérie (fig. 13-243) [41]. Il n'y a pas d'image de double circulation en général. Une hyperfluorescence modérée et persistante peut accompagner le décollement exsudatif adjacent à la métastase et venir masquer ses contours.

L'angiographie au vert d'infracyanine montre une image d'hypofluorescence choroïdienne (fig. 13-244), généralement sans vascularisation intralésionnelle, s'associant à des patchs hyperfluorescents de surface [29].

PHOTOGRAPHIES

La prise de clichés couleurs du fond d'œil permet de documenter la taille des lésions et leur nombre. Elle permet, en cas de doute, de juger, plus rapidement qu'avec l'échographie, de la croissance tumorale qui est beaucoup plus rapide dans le cas des métastases que dans les mélanomes primitifs. Cela donne un argument diagnostique de poids lorsque la lésion est trop fine pour être biopsiée. En revanche, selon les appareils, la couleur restituée n'est pas la même que celle observée au fond d'œil [29].

OCT ET OCT-A

L'utilisation de l'*enhanced depth imaging OCT* (EDI-OCT), du *spectral domain OCT* (SD-OCT), ou du *swept-source OCT* (SS-OCT), mieux que le *time domain OCT* (TD-OCT), permet d'apprécier, plus précisément que l'échographie, l'épaisseur des petites lésions, les caractéristiques tumorales et les modifications de la surface rétinienne [47–52].

La structure interne tumorale est mieux appréciée en SS-OCT qu'en EDI-OCT où le signal est atténué par le *shadowing* dans 86 % des cas [47]. Demirci et al. [48] ont décrit des métastases en majorité avec une réflectivité optique basse (71 %) et un *shadowing* sans différence en fonction de la tumeur primitive.

On va noter, le plus fréquemment, un amincissement hyper-réfléctif [48, 49, 52], une disparition de la choriocapillaire normale en arrière de l'épithélium pigmentaire (EP), voire une destruction [51] du complexe EP-choriocapillaire. On peut également retrouver des photorécepteurs irréguliers, allongés ou *shaggy* (75 % des cas) et des décollements séreux rétiens avec des points hyper-réfléctifs (fig. 13-245) [48, 52]. La surface antérieure de la lésion peut avoir un aspect bosselé (64 % des cas) appelé *lumpy bumpy* par les auteurs anglo-saxons (fig. 13-246) [47].

En OCT-angiographie (OCT-A), on peut retrouver l'absence de flux sanguin au niveau de la couche rétinienne externe [53].

TOMODENSITOMÉTRIE ET IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

La tomodensitométrie (TDM) n'est d'aucun apport dans le cadre du diagnostic d'une métastase choroïdienne. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre, dans tous les cas de métastases, une masse choroïdienne bien définie, iso-intense en T1 et hypo-intense en T2 (fig. 13-247) [54]. Toutefois, dans la littérature, un cas de lésion avec un hypersignal en T1 et un hyposignal en T2, évoquant à tort un mélanome infiltrant, et se révélant après énucléation être une métastase d'adénocarcinome mucino-sécrétant, a été décrit [55].

BIOPSIES

La biopsie est utile dans les cas de lésion isolée chez un patient, pour lequel le diagnostic de métastase est évoqué par la clinique, mais chez qui un bilan d'extension complet n'a pas retrouvé de cancer primitif. Elle est même proposée dans le cadre du bilan initial par certains centres, soit pour confirmer le diagnostic de métastase, soit afin d'orienter vers le primitif et les éventuelles thérapies ciblées qui pourront être proposées grâce aux études immunohistochimiques [15, 29] : thérapie anti-HER2, thérapie endocrine pour les cancers du sein [56, 57], utilisation des inhibiteurs de l'EGFR-tyrosine kinase pour les cancers du poumon [58, 59]. Mais les biopsies imposent des techniques biopsiques permettant l'obtention de suffisamment de matériel.

Les techniques utilisées peuvent être, en fonction de la localisation, des habitudes et des objectifs : une ponction transvi-

tréenne ou transsclérale à l'aiguille fine [60, 61], une biopsie transvitreuse au vitréotome [15, 62–64] ou encore une biopsie transsclérale au moyen d'une pince spéciale [65].

Les patients doivent être prévenus du risque que la biopsie ne permette pas l'obtention d'un diagnostic, risque qui est inversement proportionnel à l'épaisseur de la lésion, notamment pour les ponctions à l'aiguille fine. Ce risque a été chiffré à 60 % pour les lésions d'épaisseur inférieure à 2 mm, à 10 % pour les lésions entre 2 et 4 mm, et 2 % pour les lésions supérieures à 4 mm par Cohen et al. [66]. Avec le vitréotome, Konstantinidis et al. [15] ont pu faire un diagnostic de métastase dans 100 % des cas, mais n'ont pas pu identifier le site dans 3 cas sur 27. Sen et al. [62] ont fait un diagnostic dans 92,8 % des cas et Seregard et al. [64] dans 95 % des cas, comme pour les biopsies à la pince décrites par Akgul et al. [65].

Les patients doivent également être informés du risque de complications inhérentes à ce geste, variable selon les techniques : dissémination de cellules malignes, hémorragie intravitreuse, décollement de rétine et endophtalmie [67].

■ CONDUITE DIAGNOSTIQUE

La majorité des patients présentant une ou des métastases de la choroïde ont des antécédents d'autre néoplasie maligne [15, 27]. Il faut toutefois garder à l'esprit que les patients souffrant déjà d'un cancer dans une autre localisation peuvent développer une seconde néoplasie primitive au niveau de la choroïde.

Pour les malades ayant une tumeur maligne primitive connue, le bilan dépend du site et de l'historique de la tumeur primitive, ainsi que de son caractère en rémission ou non. Les investigations sont au mieux conduites par un oncologue. Elles explorent le cerveau, les poumons, l'abdomen et le pelvis, d'autres examens pouvant être réalisés en fonction de l'examen clinique [29].

Pour les patients chez qui l'on suspecte une métastase choroïdienne inaugurale, car n'ayant pas de néoplasie primitive connue, le bilan doit être plus complet : bilan sérologique avec recherche de marqueurs spécifiques, mammographie, TDM et/ou IRM, TEP-TDM corps entier [7]. Malgré cela, dans près de 10 % des cas, la tumeur primitive n'est pas identifiée [7, 15, 27]. Dans ces cas-là, deux options doivent être envisagées : soit la réalisation d'une biopsie, lorsque l'épaisseur le permet ; soit la mise sous surveillance rapprochée de la lésion. La biopsie, réalisée dans des services spécialisés, peut souvent permettre d'identifier le site de la néoplasie primitive. La surveillance, en montrant une croissance rapide sur quelques semaines (fig. 13-248), à la différence d'un mélanome achrome [7], confirme le diagnostic de métastase de la choroïde. Cela ne donne pas d'indication sur l'origine de la métastase, mais permet, par la confirmation diagnostique qu'elle apporte, la mise en place des méthodes thérapeutiques les plus adaptées à la situation afin de préserver la meilleure fonction visuelle possible.

La fig. 13-249 présente un arbre décisionnel pour la conduite diagnostique.

■ Traitements

L'objectif principal, dans la prise en charge de métastases uvéales, est d'améliorer la qualité de vie des patients, en préservant si possible leur acuité visuelle afin de maintenir leur autonomie. Le traitement idéal se doit d'être accessible, rapidement efficace, peu invasif et porteur de peu de complication.

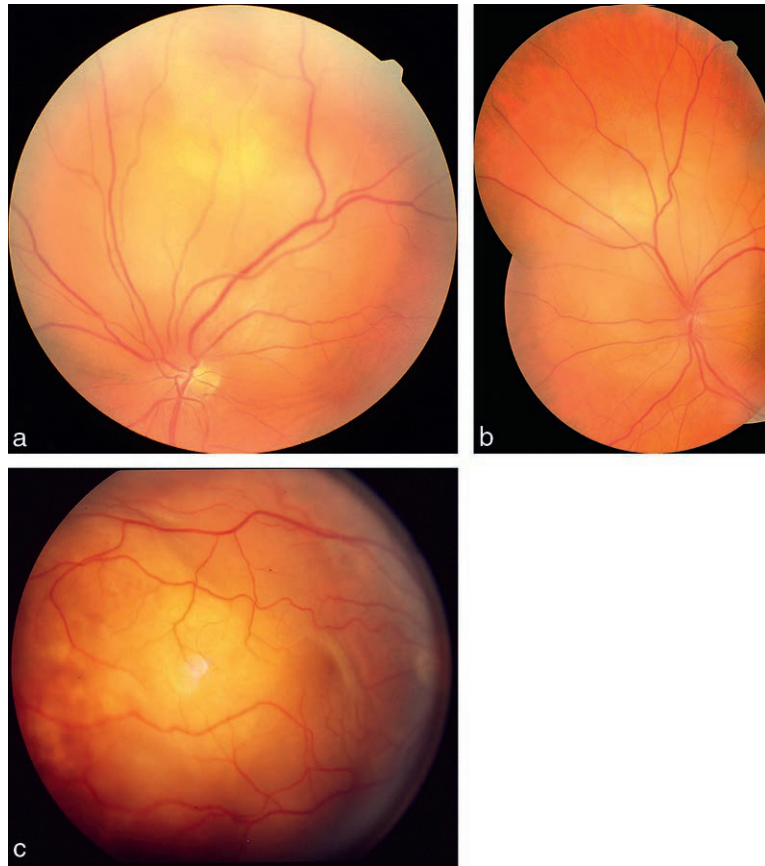


Fig. 13-234 Aspect typique d'une métastase choroïdienne. Clichés en couleur montrant des métastases typiques de couleur jaune pâle (a, b). Il existe un décollement de rétine associé dans certains cas (c).

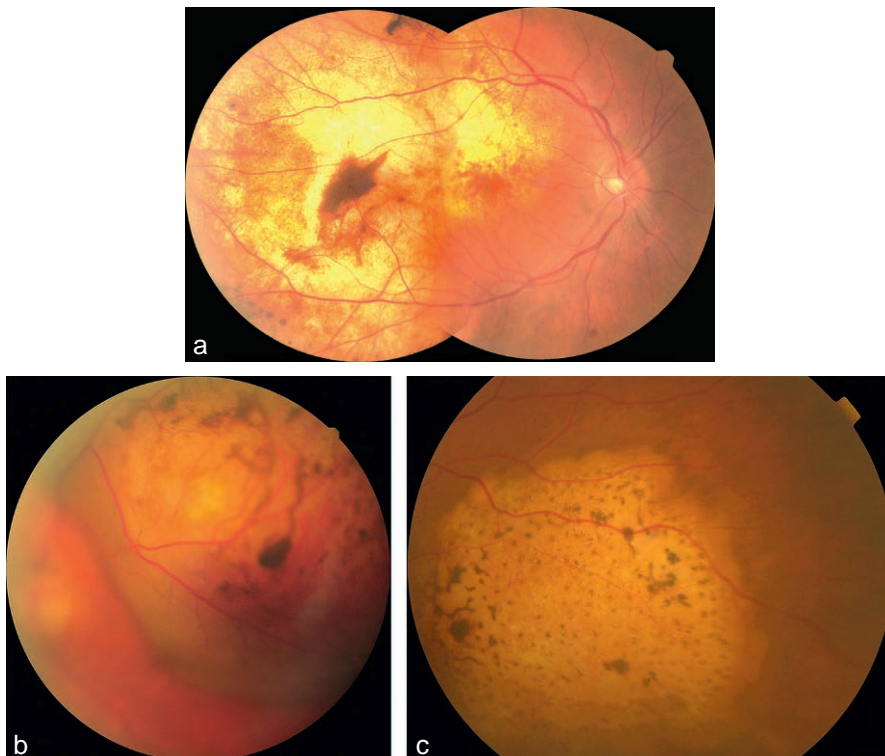


Fig. 13-235 Métastases associées à des remaniements pigmentés. Clichés couleurs montrant une métastase plane avec gros remaniements pigmentés (a) et une métastase en dôme saillant avec remaniements pigmentés de surface (b). Ces remaniements peuvent donner un aspect en peau de léopard (c).

L'espérance de vie pouvant varier de quelques semaines à plusieurs années, le choix du traitement doit prendre en compte pour chaque patient son état général, la présentation clinique et l'histologie de la tumeur primitive.

■ RADIOTHÉRAPIE

RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

Le traitement de référence, qui est aussi le plus étudié, demeure la radiothérapie externe. Il s'agit d'un traitement efficace et facilement accessible sur l'ensemble du territoire. Le schéma thérapeutique classique prévoit une dose de 30 grays (Gy) en 10 séances avec un champ d'irradiation couvrant l'ensemble de la choroïde postérieure. Des hypofractionnements (20 Gy en 5 fractions) sont possibles si l'état du patient le justifie ou si un traitement systémique doit être débuté rapidement [68, 69].

Dans les différentes séries publiées, les modalités thérapeutiques varient énormément et il n'existe pas de série comparative avec d'autres traitements. Les résultats rapportés sont cependant en faveur d'une bonne efficacité, avec un contrôle tumoral de 66 %, 83 % voire 94,7 % des cas selon les cohortes, et jusqu'à 38 % de régression complète dans la série de Wiegel et al. [11]. L'effet de la radiothérapie est souvent décalé de 1 à 3 mois et dure en moyenne un an [2, 3].

Une amélioration ou stabilisation de l'acuité visuelle est notée dans 57 à 82 % des cas suivant les séries. Des dégradations visuelles sont bien entendu possibles, liées à la persistance d'un décollement de rétine exsudatif ou à la localisation centrale des lésions choroïdiennes (fig. 13-250). Rudoler et al. rapportent comme facteurs de mauvais pronostic visuel une mauvaise acuité visuelle initiale, un âge inférieur à 55 ans et un diamètre tumoral supérieur à 15 mm [70, 71].

Les complications radiques sont peu étudiées du fait de la courte espérance de vie des patients. Elles sont rapportées dans 12 à 17 % des cas [70, 72]. Les complications les plus fréquentes sont la sécheresse oculaire, la rétinopathie et la neuropathie radique ainsi que la cataracte. Si possible, le champ d'irradiation doit s'attacher à préserver le cristallin, même si dans la plupart des cas, une cataracte gênante n'aura pas le temps de se développer [32]. L'allongement de la survie des patients métastatiques risque cependant de voir augmenter le pourcentage des complications post-radiques de la radiothérapie externe.

L'irradiation concomitante systématique de l'œil controlatéral est controversée. Il n'y a pas de preuve justifiant son utilité, et, en cas de récurrence, cela interdirait une nouvelle radiothérapie externe [73].

La recherche préalable de métastases cérébrales par IRM est impérative afin de programmer une irradiation couplée des deux choroïdes et du cerveau; la superposition des champs exposerait sinon à un fort risque de surdosage et de complications.

D'après D'Abbadie et al. [74], 63 % des patients présentant des métastases choroïdiennes nécessitent un traitement systémique. En cas de baisse d'acuité visuelle, la radiothérapie externe peut être réalisée en 5 à 10 jours avant le début de la chimiothérapie. Elle peut s'intégrer au décours de celle-ci ou lors d'une fenêtre thérapeutique en fonction des agents utilisés. Enfin, si des localisations secondaires menacent le pronostic vital, et que les métastases choroïdiennes sont de petite taille ou peu symptomatiques, l'indication de la radiothérapie peut être réévaluée après 6 cures de traitement systémique.

D'autres techniques de radiothérapies plus ciblées peuvent également être utilisées dans les métastases choroïdiennes, mais

cela implique l'existence d'une lésion unique et une espérance de vie assez longue.

BRACHYTHÉRAPIE

Shields [75] a rapporté une efficacité de 100 % qui persiste dans 94 % des cas à 11 mois chez 36 patients. La dose appliquée était de 69 Gy à l'apex. L'acuité visuelle était stable ou améliorée dans 58 % des cas. De même, Lim et al. [76] ont traité 5 patients avec une efficacité de 100 % et une acuité visuelle améliorée dans 60 % des cas pour un suivi de 10 mois.

La brachythérapie est indiquée en cas de lésion isolée, pour limiter les risques de rétinopathie radique, ou en cas de récurrence alors que l'œil a déjà bénéficié d'une radiothérapie externe à dose complète. Elle impose, cependant, la prise en charge dans un centre spécialisé en onco-ophtalmologie et deux opérations chirurgicales (mise en place et retrait de la plaque) avec une hospitalisation de 3 jours.

PROTONTHÉRAPIE

L'utilisation des protons, dans la prise en charge des métastases choroïdiennes, est peu étudiée à cause du faible nombre de centre ayant accès à ce type d'irradiation; cependant, ce nombre tend à augmenter.

Tsina et al. [77] puis Kamran et al. [78] ont décrit leurs résultats avec un protocole d'irradiation de 28 Gy puis de 20 Gy en 2 fractions sans pose de clips de repérage au préalable (fig. 13-251); 67 et 90 patients étaient inclus, traités principalement pour des carcinomes mammaires et pulmonaires. Une régression tumorale était observée dans 84 % et 100 % des cas avec une stabilité ou une amélioration de l'acuité visuelle dans 47 et 38 % des cas. Une récurrence était notée dans 6 % des cas, contrôlée par une seconde protonthérapie chez tous les patients. Une seconde localisation en dehors du champ d'irradiation a été retrouvée dans 2 % des cas.

Les complications immédiates étaient considérées comme non sévères : sécheresse, larmolement, cataracte, mais des cas de vasculopathies radiques responsables d'une baisse d'acuité visuelle sont rapportés dans 10 % des cas. Un patient a été énucléé pour un glaucome néovasculaire non contrôlé.

Les auteurs concluent que la protonthérapie est un traitement facile à mettre en place et rapide comparé à la radiothérapie externe. La précision du champ d'irradiation permet d'éviter l'irradiation des organes de proximité, ce qui est particulièrement appréciable chez des patients ayant déjà subi une irradiation cérébrale. La protonthérapie peut également trouver son indication dans le traitement de métastases de cancers primitifs connus pour leur radiorésistance tels que les mélanome, sarcome, tumeur rénale ou tumeur carcinoïde.

GAMMA KNIFE®

Cho et al. [79] ont rapporté 7 cas de métastases choroïdiennes traitées par Gamma Knife® avec un suivi médian de 7,4 mois. Ils ont noté une amélioration des symptômes dans la plupart des cas (5/7 patients) et une amélioration radiographique dans l'ensemble des cas. Des métastases cérébrales concomitantes ont pu être traitées dans le même temps chez 4 patients.

■ AUTRES TRAITEMENTS LOCAUX

PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

La photothérapie dynamique (PDT) associe l'injection intra-veineuse lente d'un photosensibilisant, la vertéporfine, et son

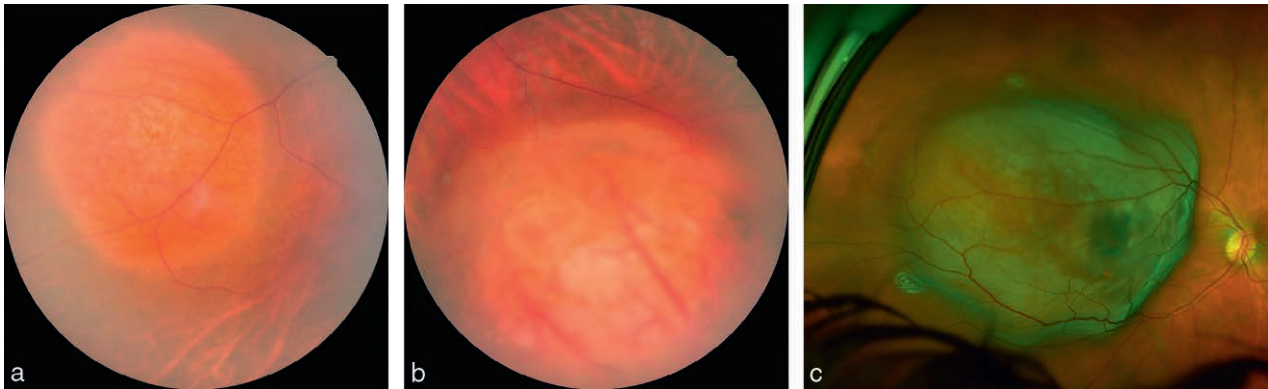


Fig. 13-236 *Coloration variable des métastases suivant le cancer primitif.*
Clichés couleurs montrant un aspect principalement orangé de métastases de tumeur neuro-endocrine (a, b). Cliché couleur grand champ (Optomap®, Optos PLC) d'une métastase choroïdienne d'un mélanome cutané dont le diagnostic a été effectué au décours de la pose de clip (c).

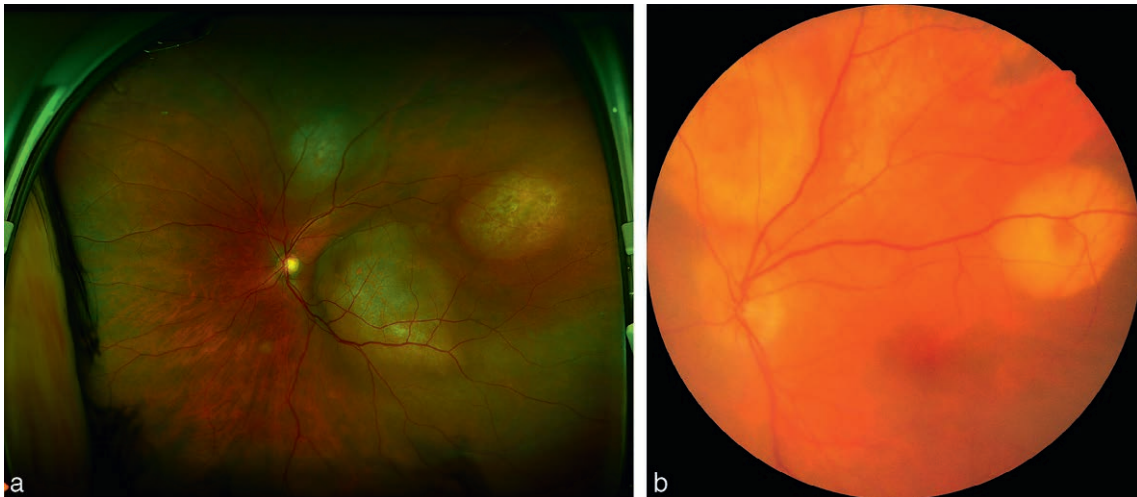


Fig. 13-237 *Métastases multiples unilatérales d'un cancer du sein.*
Clichés couleur grand champ (Optomap®, Optos PLC) (a) et conventionnel (b).

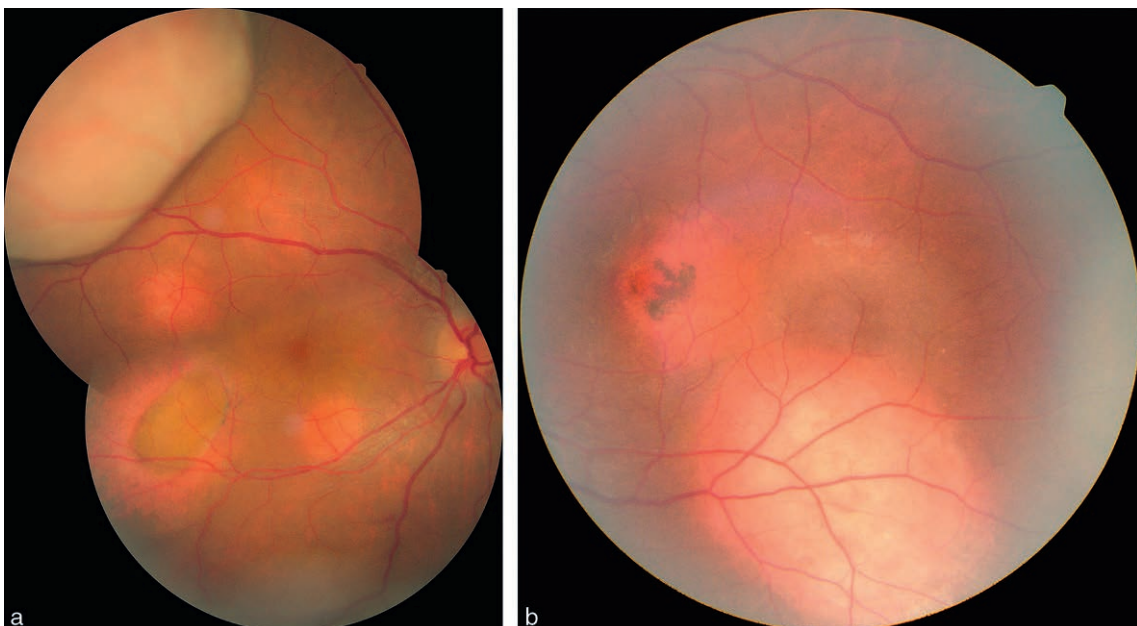


Fig. 13-238 *Métastases multiples et bilatérales d'un cancer du sein.*
a, b. Clichés couleur conventionnel de métastases achromes multiples et bilatérales d'un cancer du sein chez une même patiente. Noter la variation de coloration suivant la taille de chaque lésion.

activation par un rayonnement lumineux de 692 nm. Cette procédure va induire des réactions photochimiques, médiées par l'oxygène tissulaire, responsables de dommages cellulaires endothéliaux, de thrombose et de diminution de la perméabilité vasculaire. Plusieurs spots sont souvent nécessaires pour couvrir la surface d'une métastase et les séances peuvent être répétées dans le temps.

Ghodasha et al. [80] ont traité 21 lésions de 10 patientes par 1 à 5 procédures de PDT. Après un suivi de 12 mois, 81 % des lésions étaient planes; le décollement séreux rétinien (DSR) avait disparu dans 86 % des cas et une amélioration de l'acuité visuelle était notée dans 69 % des cas. De même, Kaliki et al. [81] ont traité 9 lésions de 8 patients et observent une amélioration de l'acuité visuelle chez 78 % des patients après 17 mois de suivi.

Il existe cependant des cas d'échec de la PDT. Hua et al. rapportent le cas d'un patient [82] traité par PDT pour une métastase choroïdienne d'un adénocarcinome pulmonaire, ayant refusé un traitement systémique de son cancer, et qui a présenté une croissance tumorale et une augmentation du DSR après le traitement. La série de Kaliki et al. [81] décrit également 2 patients non répondeurs à la PDT qui ont dû bénéficier d'une brachythérapie.

La PDT a aussi été utilisée pour des métastases de tumeurs carcinoïdes pulmonaires, de croissance lente, permettant une décroissance tumorale et une amélioration de l'acuité visuelle [83, 84].

La PDT ne cible pas les cellules tumorales et expose au risque de récurrence, notamment dans les zones périphériques des lésions qui sont moins vascularisées [85, 86]. De plus, la pénétration du faisceau lumineux est limitée et ne permet pas le traitement d'une lésion trop épaisse [82]. La PDT n'est donc pas un traitement des métastases choroïdiennes, mais du fait de sa facilité de réalisation sur une journée sous anesthésie locale, elle peut améliorer l'acuité visuelle chez des patients bénéficiant d'un traitement général et pour qui l'organisation d'une radiothérapie serait trop lourde [86].

THERMOTHÉRAPIE TRANSPUPILLAIRE

La thermothérapie transpupillaire (TTT) utilise un laser diode, afin d'appliquer des radiations infrarouges à la tumeur, à travers la pupille, ce qui induit une nécrose des cellules tumorales, la surface tumorale étant couverte par des spots confluents avec une marge de 1,5 mm autour de la lésion. La TTT nécessite donc une bonne mydriase, une lésion postérieure, pour que toute les marges soient accessibles au traitement, et une bonne clarté des milieux [87].

Il s'agit d'un traitement efficace et rapide pour des métastases choroïdiennes de petite taille et isolées [88, 89]. Cependant, la TTT n'est pas accessible en cas de DSR supérieur à 3 mm et nécessite des traitements complémentaires tels que chimiothérapie systémique ou injections intravitréennes d'anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [89, 90]. La TTT détruit cependant les fibres nerveuses et crée un scotome beaucoup plus large que la zone de traitement, notamment lorsque la lésion est proche de la macula et du nerf optique [87, 88].

ANTI-VEGF

De nombreux auteurs ont décrit l'utilisation d'anti-VEGF, que ce soit le bécavizumab, le ranibizumab ou l'aflibercept, dans des cas de métastases choroïdiennes. La revue de la littérature réalisée par Augustine et al. en 2014 [91] retrouve une amélioration de l'acuité visuelle dans 59 % des cas et une régression du liquide sous-rétinien et du volume tumoral dans 77 % des cas, quel que soit le primitif.

Les injections d'anti-VEGF représentent un traitement facile d'accès, rapide, sécuritaire et renouvelable à volonté en cas de récurrence locale [92]. Elles participent donc à l'amélioration de la qualité de vie des patients sans perturber les autres temps thérapeutiques. Il n'existe en revanche pas de consensus quant aux doses à administrer, à leur fréquence et à leur nombre.

Fenicia et al. [93] supposent que l'action anti-angiogénique et anti-perméabilité des anti-VEGF bloque la croissance tumorale et que la biodisponibilité locale est meilleure comparée aux traitements systémiques. Il est cependant important de noter que la plupart des patients bénéficient d'un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée concomitant et qu'une synergie d'action doit être envisagée.

Des cas de patients non répondeurs ont été rapportés, notamment en cas de large décollement de rétine limitant l'accès du produit à la tumeur [94]. Dans ces cas, un traitement conventionnel par radiothérapie doit être programmé lorsqu'il est possible.

ÉNUCLÉATION

Le recours à une énucléation, dans la prise en charge des métastases uvéales, doit au maximum être évité, son indication se limitant à des cas de glaucomes non contrôlés, douloureux, afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

■ TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

Avec l'avènement des thérapies ciblées, un nombre croissant de publications rapportent une certaine efficacité de traitements systémiques sur des métastases choroïdiennes dans le cancer du poumon [20], notamment, ou dans les cancers du sein hormonosensibles [95]. Il n'y a que peu de cas publiés pour les autres localisations primitives. L'immunothérapie peut également avoir des résultats intéressants (fig. 13-252).

Si l'optique d'un traitement systémique efficace est séduisante, celui-ci n'est cependant pas prêt de se substituer au traitement local. En effet, un traitement combiné apparaît plus efficace qu'un traitement systémique seul dans la série de Shah et al. [20]. Il faut noter que la plupart des cas où une régression des métastases choroïdiennes a été décrite au décours d'un traitement systémique n'ont qu'un délai de suivi très court et qu'il est probable que les cas de non-efficacité sont sous-rapportés. Des résistances secondaires aux thérapies ciblées peuvent apparaître [96, 97] et certaines molécules ont une toxicité oculaire propre, comme les anti-MEK, responsables de DSR [98, 99], ou les inhibiteurs des EGFR pourvoyeurs de blépharites [100].

La fig. 13-253 présente un arbre décisionnel pour le traitement.



Fig. 13-239 *Métastases de cancer pulmonaire.*
Métastases intraoculaire (a) et métastases bilatérales et multiples (b) de cancer du poumon (Clarus 500®, Carl Zeiss Meditec).

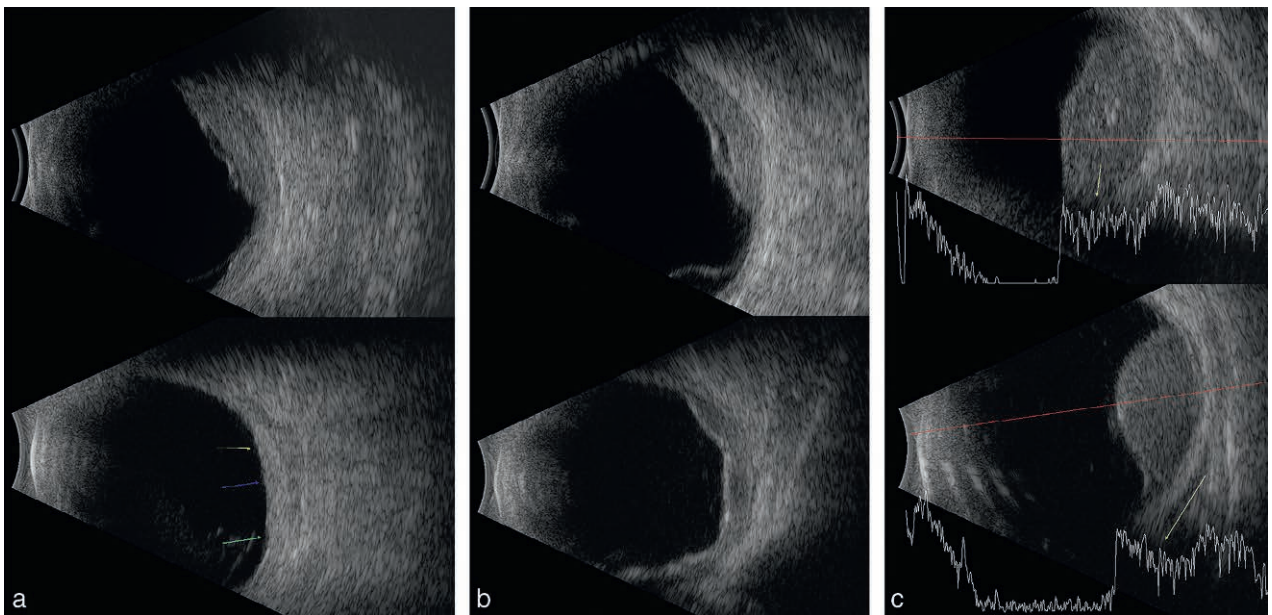


Fig. 13-240 *Aspect échographique de métastases choroïdiennes.*
a. Métastase hyperéchogène, peu saillante, polylobée avec petit décollement exsudatif de surface. b. L'échogénicité des métastases est moyenne à haute (partie supérieure) en comparaison avec celle des mélanomes choroïdiens qui est plus basse (partie inférieure). c. En couplant le mode A au mode B, il devient aisé d'identifier une métastase (image supérieure) d'un mélanome uvéal (image inférieure) grâce à l'analyse de l'échogénicité. Pour les tumeurs de grande taille, il existe une réflectivité haute dans les deux cas, mais avec une atténuation quand on va vers la base observable dans le cas d'un mélanome choroïdien (flèches).

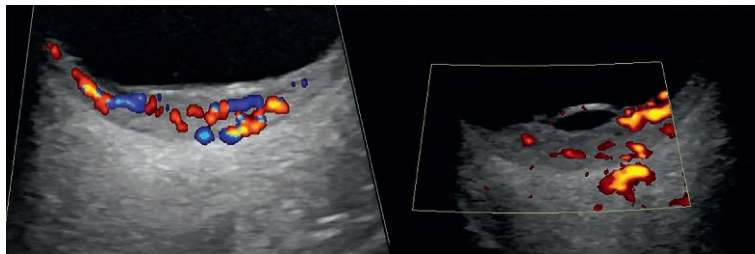
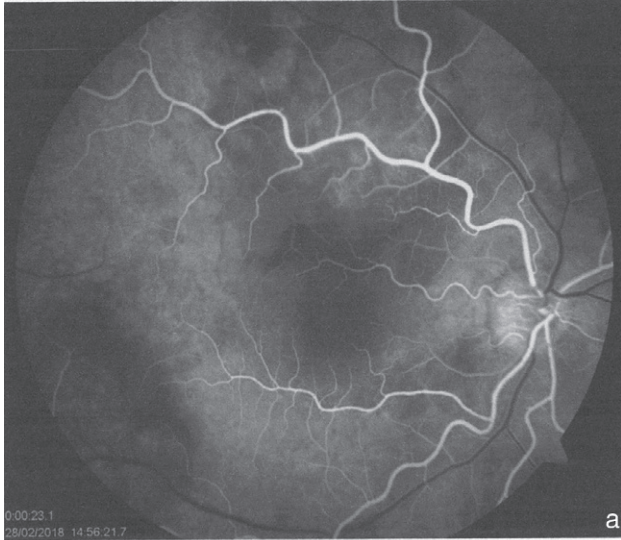


Fig. 13-241 *Écho-doppler avec cartographie de flux de métastases choroïdiennes (cancer du sein).*
Il existe de très nombreux petits flux, de directions variables, sans arborescence.
Source : Dr O. Bergès.

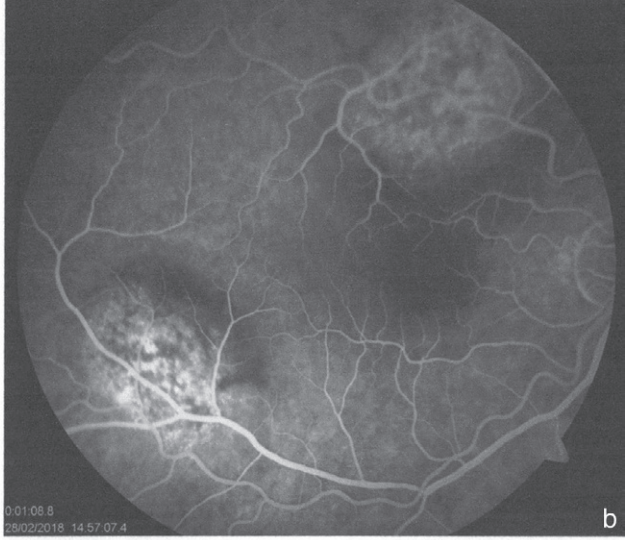
FA 0:23.1 OD 45° 28/02/2018



0:00:23.1
28/02/2018 14:56:21.7

a

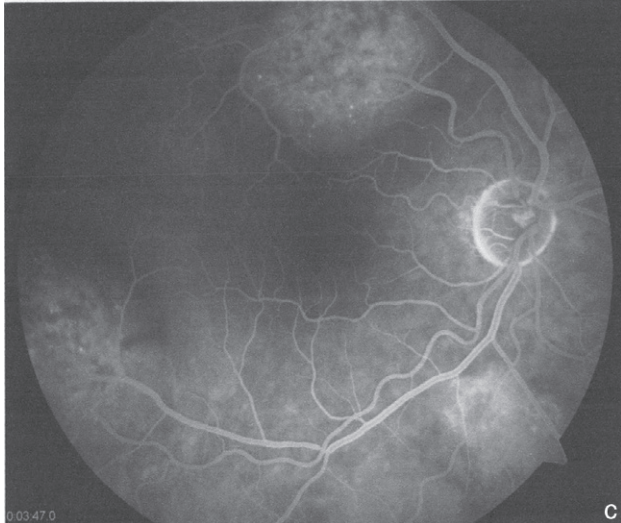
FA 1:08.8 OD 45° 28/02/2018



0:01:08.8
28/02/2018 14:57:07.4

b

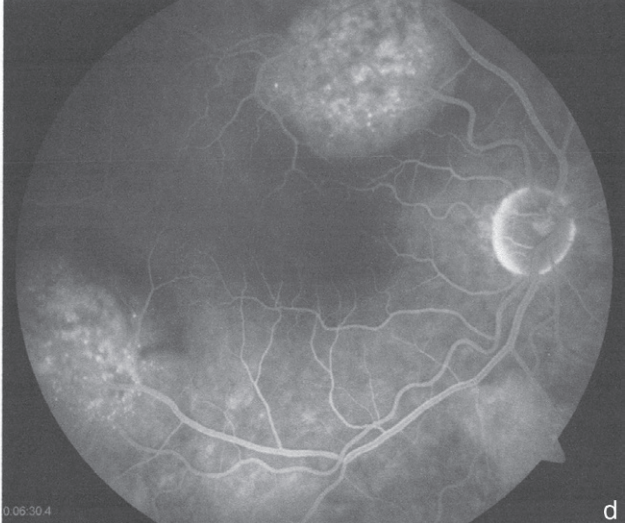
FA 3:47.0 OD 45° 28/02/2018



0:03:47.0

c

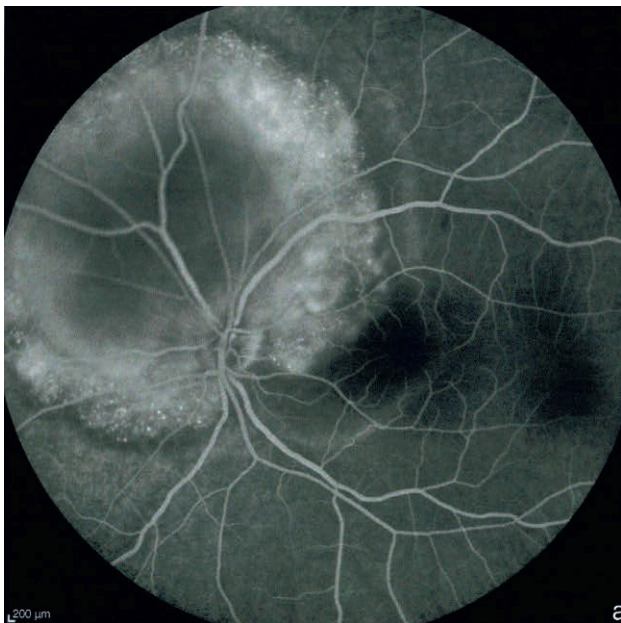
FA 6:30.4 OD 45° 28/02/2018



0:06:30.4

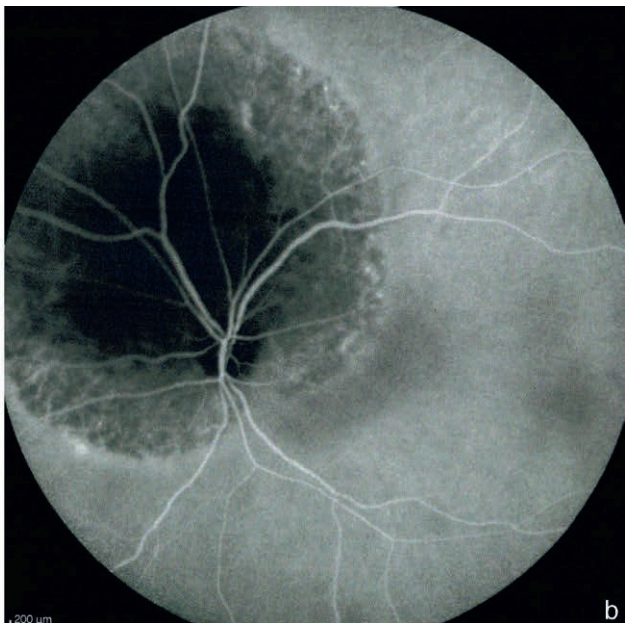
d

Fig. 13-242 a-d. Séquence en angiofluorographie de métastases multiples unilatérales d'un cancer du poumon.



200 μm

a



200 μm

b

Fig. 13-243 a, b. Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine d'une métastase choroïdienne. On peut noter tous les pseudo-pin points situés en périphérie de l'angiofluorographie.

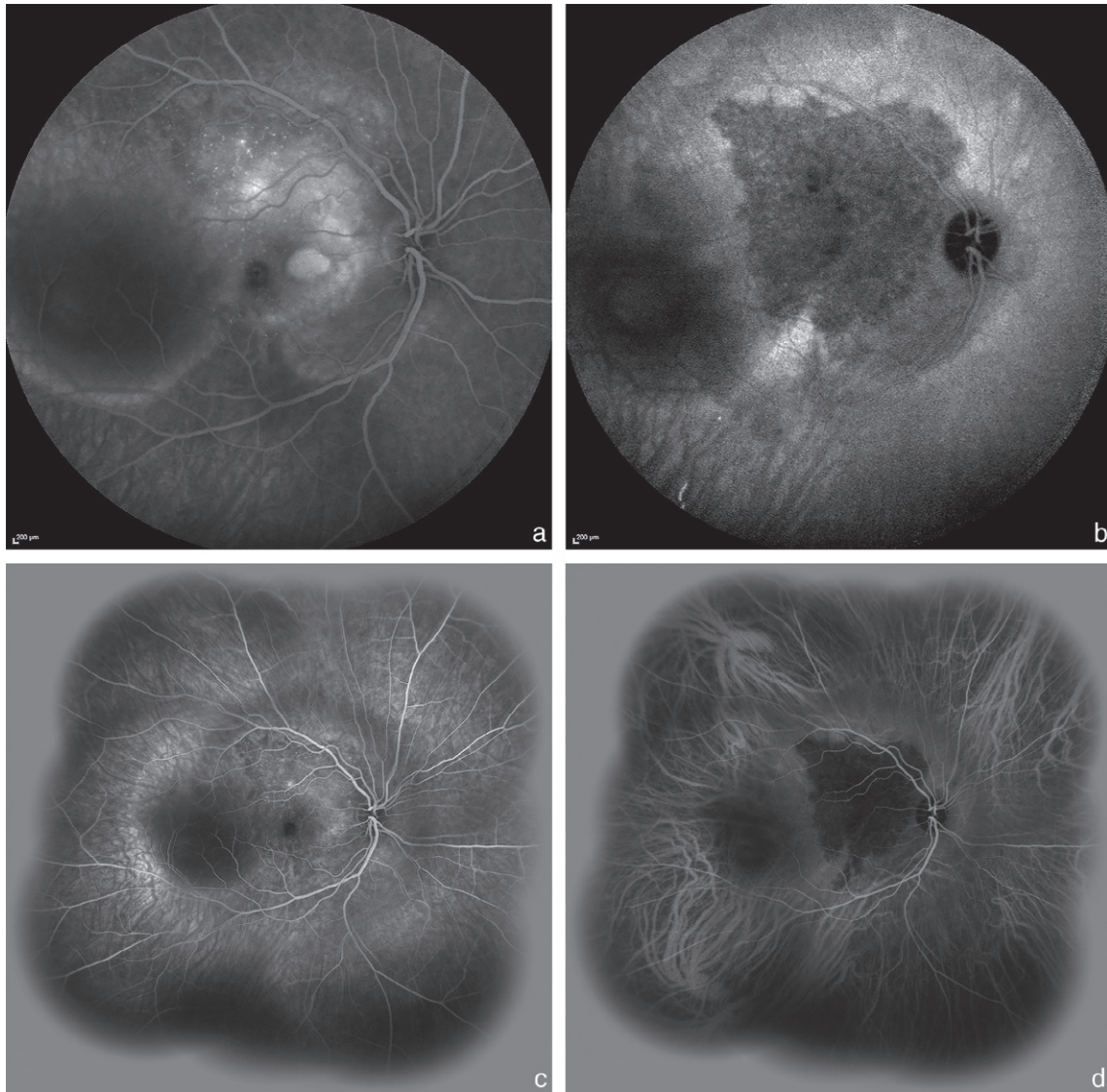


Fig. 13-244 a-d. Angiographie grand champ à la fluorescéine et au vert d'infracyanine d'une métastase choroïdienne de cancer du sein (Optomap®, Optos PLC.). Source : service du Pr Denis, Hôpital Nord, Marseille.

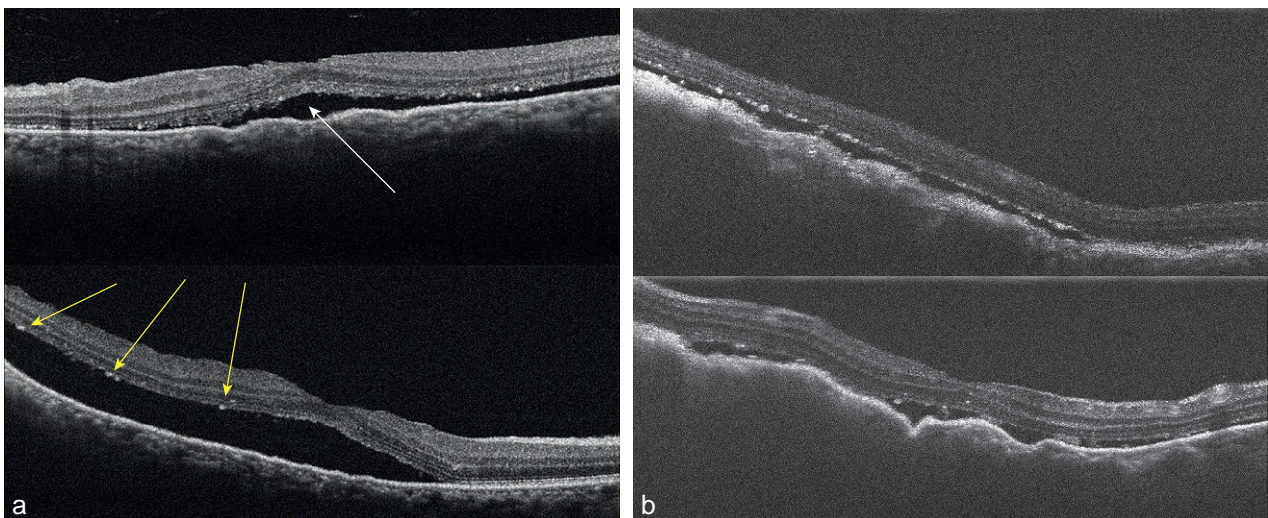


Fig. 13-245 Coupes OCT typiques de métastases choroïdiennes. a. Il existe une métastase peu saillante avec aspect de *shaggy* photorécepteurs (flèches jaunes), un décollement séreux rétinien (flèche blanche) et un aspect discrètement bosselé de la choroïde (*lumpy bumpy*). b. L'aspect en *lumpy bumpy* peut être beaucoup plus marqué.

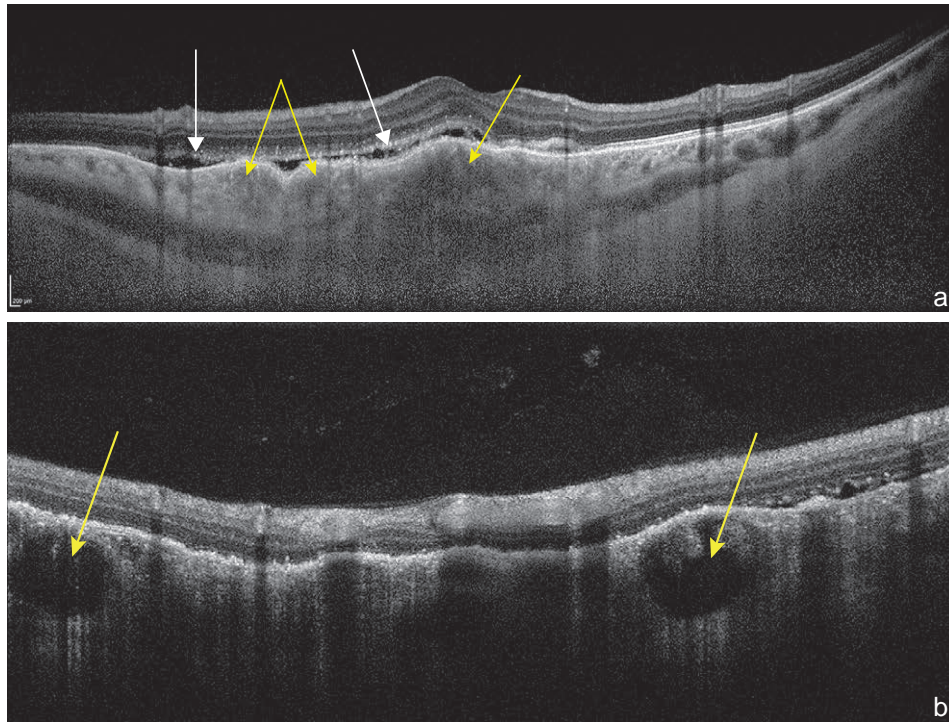


Fig. 13-246 Coupes OCT de métastases choroïdiennes d'épaisseur moyenne.
L'aspect en *lumpy bumpy* est souvent évocateur de métastase. On semble percevoir sur ces images les nodules métastatiques au sein de la choriocapillaire (flèches jaunes, a et b). Un décollement séreux rétinien est souvent associé avec de nombreux points hyper-réfectifs au niveau de la couche des photorécepteurs (flèches blanches).
Source ; fig. a, service du Pr Denis, Hôpital Nord, Marseille.



Fig. 13-247 IRM cérébro-orbitaire d'une métastase choroïdienne de l'œil droit.
a. Acquisition en séquence T1 avec suppression du signal de la graisse (*Fat Sat*) où la métastase est iso-intense, surmontée d'un décollement de rétine exsudatif hyper-intense. b. Acquisition en séquence T2 où la métastase est hypo-intense et le décollement de rétine exsudatif n'est plus visible car d'intensité identique au vitré. c. Acquisition en séquence T1 *Fat Sat* après injection de gadolinium. Le rehaussement de la tumeur est classiquement modéré.

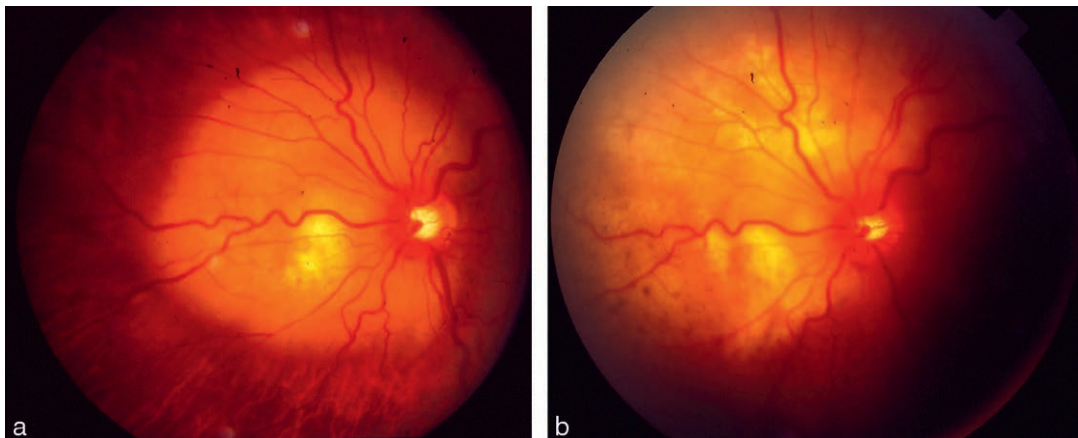


Fig. 13-248 a, b. Croissance d'une métastase choroïdienne inaugurale (cliché couleur conventionnel).
En l'absence de tumeur primitive après bilan d'extension et doute persistant sur un éventuel mélanome uvéal achrome, la croissance rapide d'une tumeur choroïdienne d'un mois à l'autre permet d'identifier la nature métastatique de la tumeur.

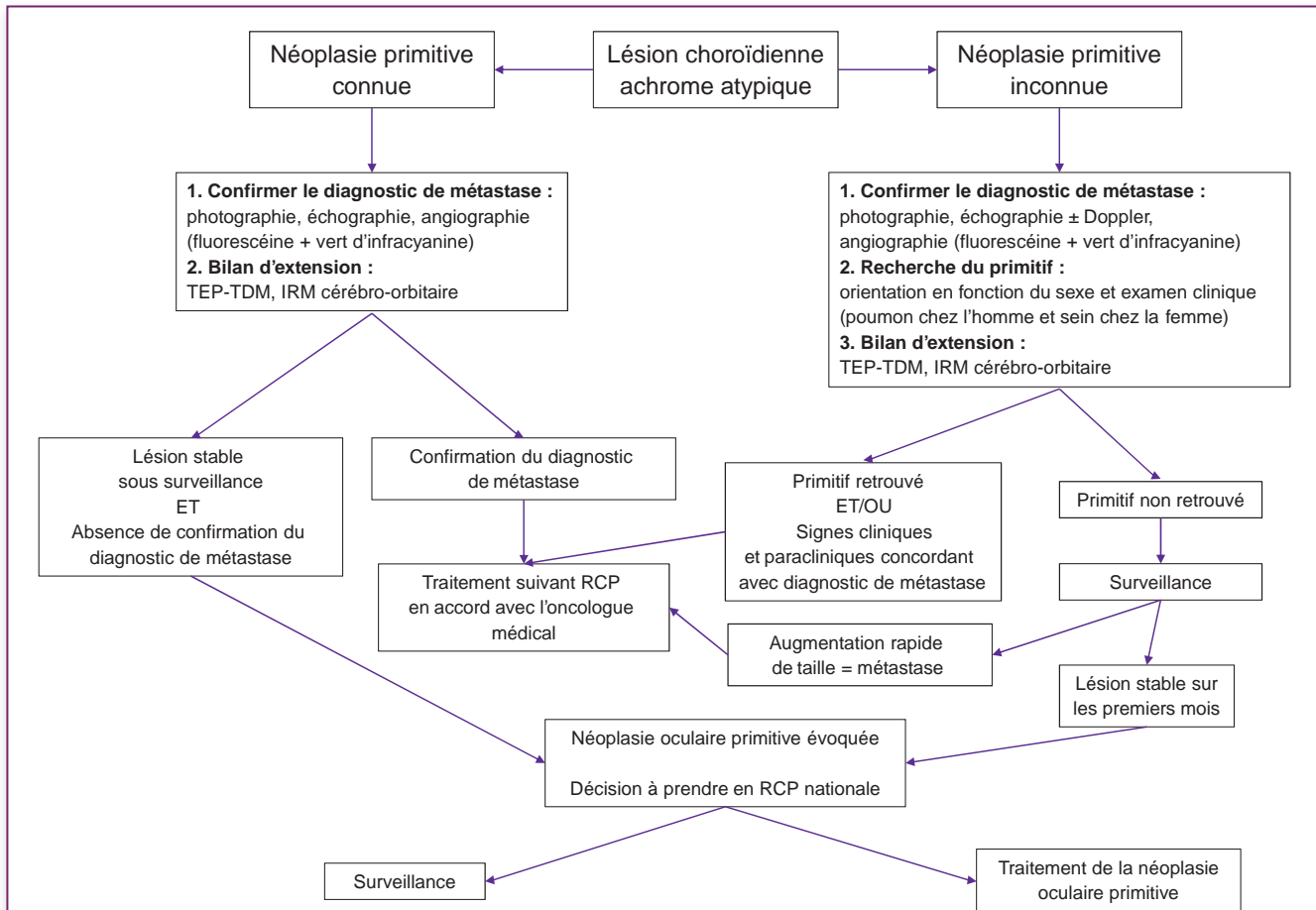


Fig. 13-249 Arbre décisionnel pour le diagnostic.
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

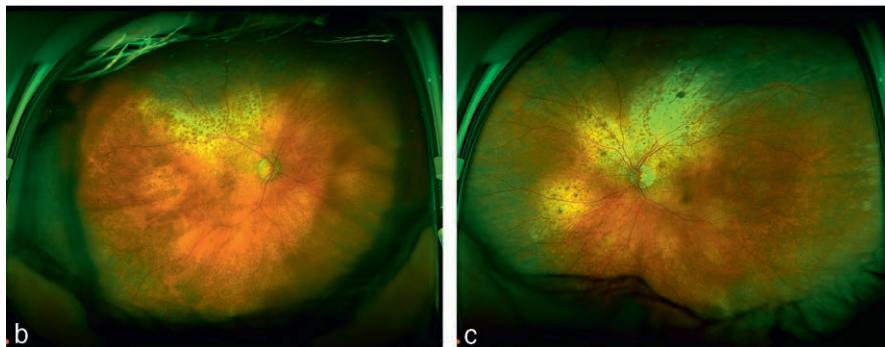
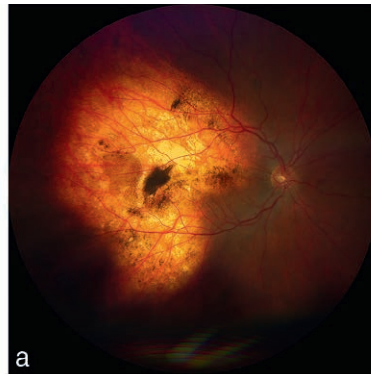


Fig. 13-250 Aspect au fond d'œil après radiothérapie externe conventionnelle de métastases choroïdiennes.
Suivant la localisation des métastases, l'acuité visuelle peut s'améliorer ou se stabiliser. a. Clarus 500®, Carl Zeiss Meditec.
b, c. Optomap®, Optos PLC.

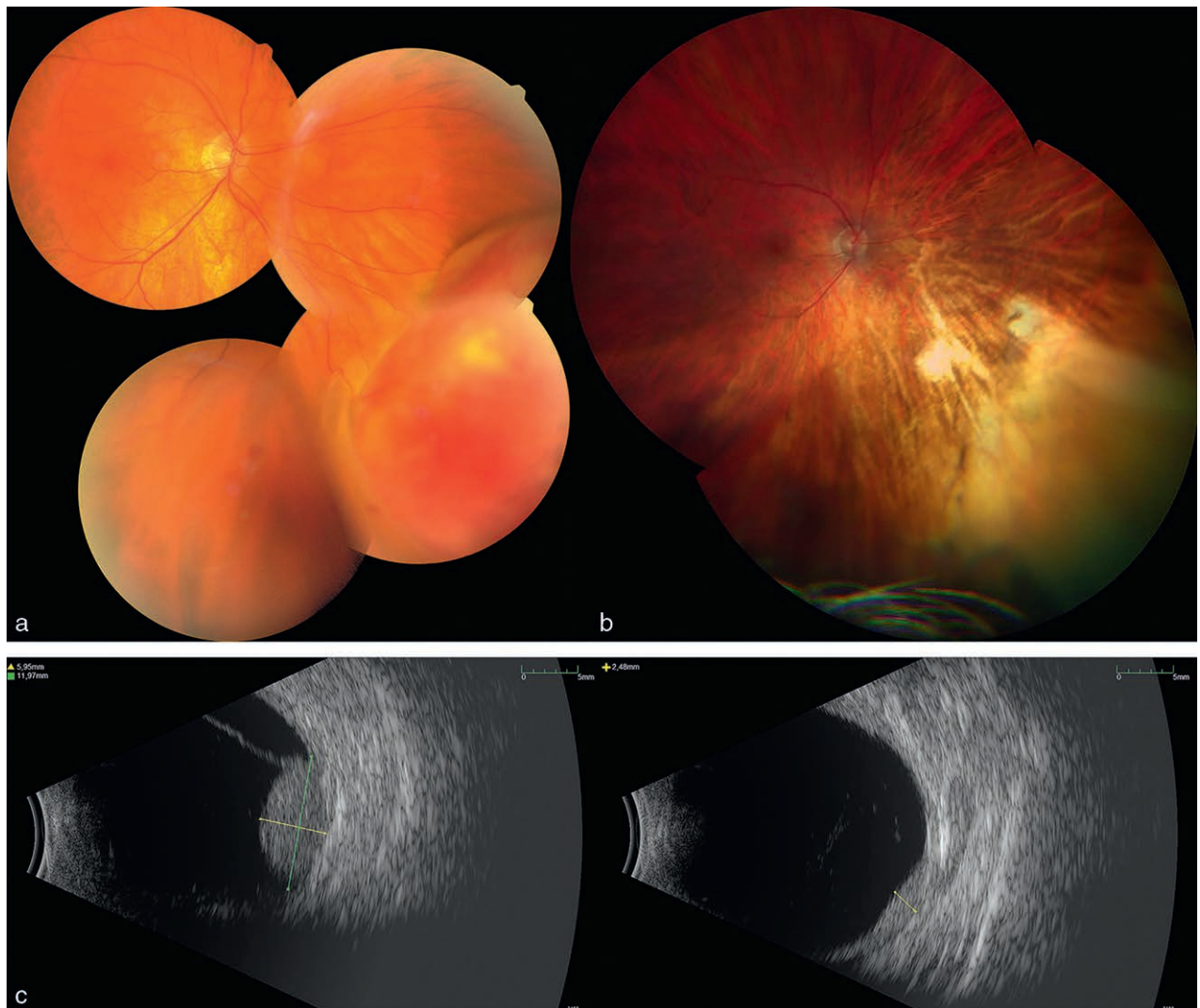
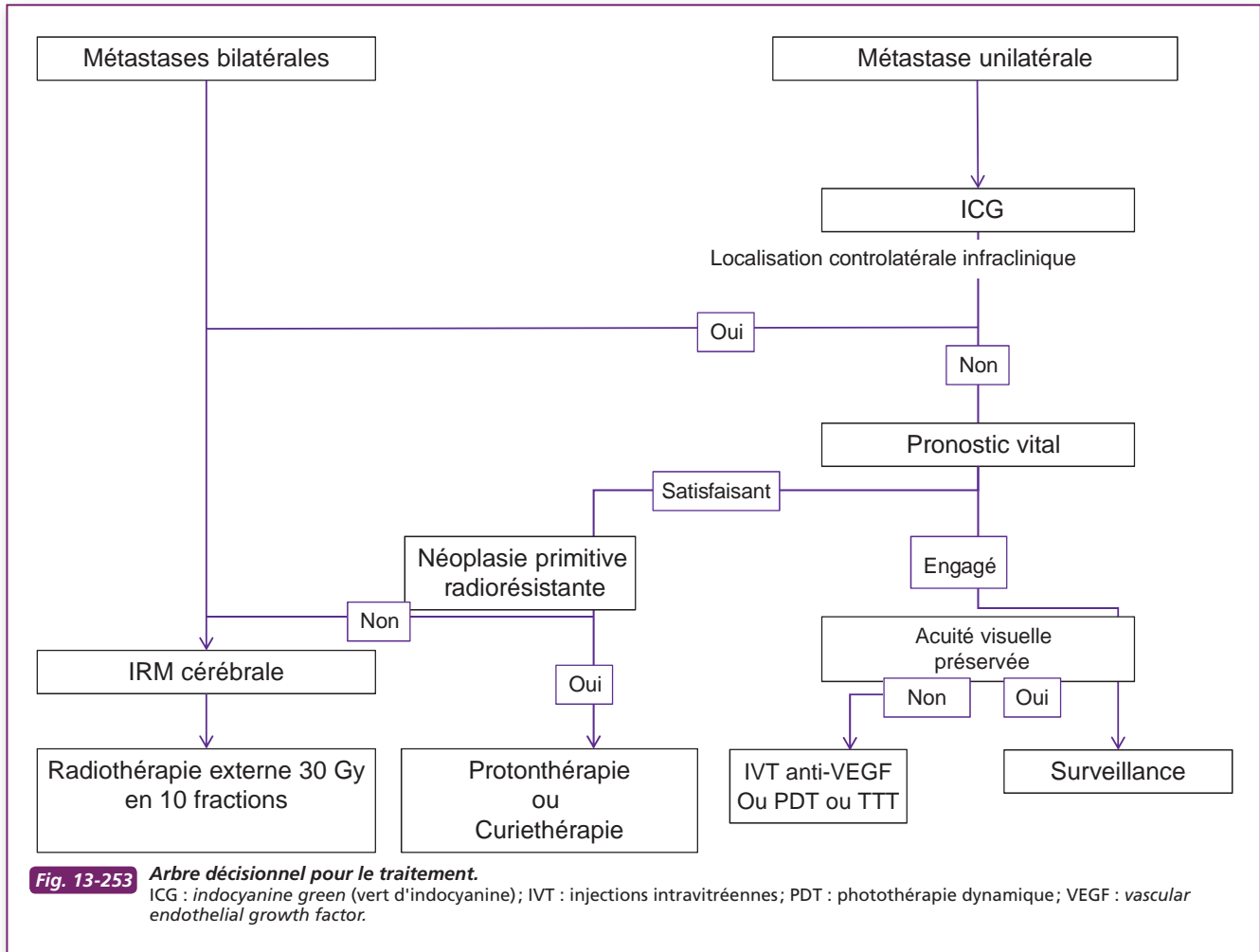


Fig. 13-251 Réponse clinique après protonthérapie d'une métastase choroïdienne de cancer du rein.
a, b. Évolution au fond d'œil d'une métastase choroïdienne unique de l'œil droit (b, 29 mois d'intervalle – Clarus 500®, Carl Zeiss Meditec). c. Cette évolution favorable est confirmée en échographie.



Fig. 13-252 a-c. Réponse clinique d'une métastase choroïdienne de tumeur mammaire après immunothérapie.
Une métastase choroïdienne unique chez une patiente aux antécédents de carcinome mammaire a d'abord été découverte dans le cadre d'un bilan d'extension avant immunothérapie. La métastase augmente de taille avant initiation d'une immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique. On observe une réponse clinique à l'immunothérapie à 1 mois de l'initiation du traitement avec l'apparition d'un aspect en peau de léopard en surface de la tumeur (Optomap®, Optos PLC).



Conclusion

Si la découverte de métastases uvéales remet en question la guérison d'une maladie cancéreuse, il reste essentiel de proposer une prise en charge rapide et adaptée pour chaque patient. La stratégie diagnostique et thérapeutique peut se résumer de la manière suivante :

- sur le plan diagnostique : en cas de découverte d'une métastase prévalente, un bilan clinique et paraclinique doit être effectué en s'attachant à rechercher une tumeur primitive, accessible à un prélèvement. Si cette recherche est négative, il faut alors envisager la réalisation d'une biopsie si les caractéristiques de la tumeur le permettent. Dans le cadre d'une maladie cancéreuse connue, la question est surtout de

savoir s'il s'agit réellement d'une métastase et non pas d'une néoplasie primitive de l'uvée ;

- sur le plan thérapeutique : la conduite est dictée par l'état général du patient, son espérance de vie, l'état de l'œil controlatéral et le régime thérapeutique appliqué ou envisagé. En cas de conservation d'un bon état général du patient, on peut proposer la combinaison d'un traitement local et systémique, ou une surveillance locale rapprochée en cas de traitement systémique isolé, en accord avec l'oncologue médical du patient. Au contraire, si l'état général du patient est altéré, on doit s'attacher à conserver au mieux la qualité de vie du patient en préservant la vision et en limitant l'apparition de douleurs. La radiothérapie adjuvante garde ainsi une place essentielle dans les outils thérapeutiques dont dispose l'onco-ophtalmologiste.

13.6. OSTÉOME DE LA CHOROÏDE ET CALCIFICATIONS CHOROÏDIENNES

N. CASSOUX

I Généralités

L'ostéome de la choroïde est une lésion bénigne survenant généralement chez les femmes jeunes de façon unilatérale dans 80 % des cas. Cette lésion de physiopathologie inconnue est liée à une ossification progressive de la choroïde. Elle a été décrite pour la première fois par deux auteurs, Gass et Williams en 1978 [1]. Quelques cas énucléés pour suspicion de mélanome achrome ont montré la présence d'ostéoblastes, d'ostéocytes et d'ostéoclastes organisés en travées avec des espaces larges, caverneux, tapissés de cellules endothéliales, ainsi que des capillaires. Le reste est composé d'un tissu fibrovasculaire et d'adipocytes. La physiopathologie est encore aujourd'hui un mystère. Cette lésion n'est pas associée à une maladie systémique ou hormonale [2].

I Circonstances de découverte et clinique

La majorité des cas rapportés concernent des femmes jeunes en bonne santé entre 20 et 30 ans plutôt caucasiennes. La survenue plutôt tôt, chez un homme ou une personne non caucasienne ne remet pas pour autant le diagnostic en question. La lésion est le plus souvent localisée en péricapillaire et s'étend progressivement au cours des années vers l'aire maculaire. La lésion est jaune avec des migrations de pigment. Le diamètre peut être important et dépasser les 20 mm ; en revanche, l'épaisseur n'excède pas les 2,5 mm. Les bords sont bien découpés.

Cette lésion bénigne est de découverte fortuite, à la faveur d'un examen du fond d'œil ou à l'occasion d'une baisse de l'acuité visuelle liée à des complications maculaires. La lésion peut induire une atrophie progressive de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire au niveau de l'aire maculaire, un décollement exsudatif, et des néovaisseaux peuvent se produire au bord de l'ostéome [2].

I Diagnostic

Le diagnostic est fait lors d'une échographie B qui montre une plaque hyperéchogène arrêtant complètement les ultrasons en

arrière. La découverte d'un ostéome peut également se faire lors d'un scanner cérébral qui montre une plaque calcifiée au pôle postérieur. L'imagerie multimodale permet de faire le diagnostic et la recherche d'une éventuelle complication néovasculaire [3, 4].

I Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel peut se discuter avec les autres tumeurs achromes du fond d'œil (métastases, hémangiome, mélanome achrome). Cependant, le diagnostic est aisément redressé en réalisant une échographie oculaire.

Les calcifications choroïdiennes peuvent également représenter un diagnostic différentiel car elles ont le même comportement échographique. Cependant, elles sont situées plutôt à l'équateur, sont de plus petite taille, et découvertes chez des patients plus âgés, associées parfois à une anomalie du métabolisme calcique ou le plus souvent idiopathiques [5].

I Imagerie et traitement

L'imagerie multimodale des ostéomes est utile en cas de complication, en particulier néovasculaire [4]. La combinaison angiographie fluorescéinique, ICG et OCT permet de faire le diagnostic de néovaisseaux et de réaliser le suivi thérapeutique, qui doit reposer comme tout traitement des néovaisseaux sur une injection intraoculaire d'anti-VEGF, le laser ou la photothérapie dynamique (PDT) en fonction de la localisation maculaire ou extramaculaire du néovaisseau [3, 6]. Certaines études semblent montrer que la PDT peut ralentir l'évolution d'un ostéome extramaculaire et que, dans certains cas, une décalcification spontanée peut se produire et ensuite la lésion ne semble plus progresser [7]. Ce type de lésion étant d'évolution très lente sur toute une vie, l'évaluation de traitement évitant l'extension de la lésion n'est pas simple (fig. 13-254 à 13-256).



Fig. 13-254 *Ostéome typique.*
a. Au diagnostic. b. Après 10 ans d'évolution. c. Échographie B montrant la plaque calcifiée hyperéchogène.

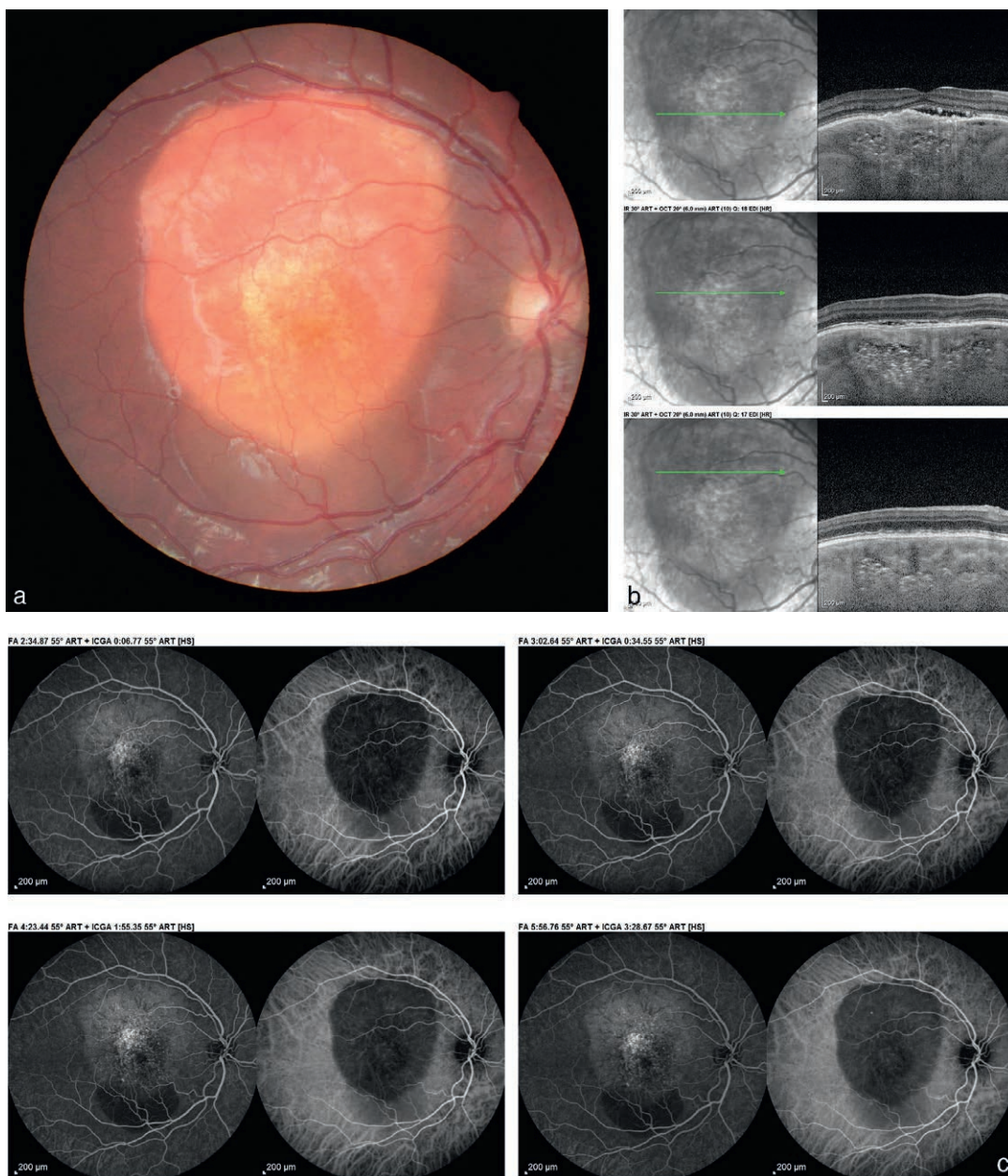


Fig. 13-255 *a-c. Ostéome.*
b. Aspect en OCT (EDI-OCT). Atrophie de l'épithélium pigmentaire au-dessus de la plage de calcification. c. Angiographie à la fluorescéine et ICG montrant un décollement exsudatif gravitationnel.
Source : Dr E. Mercé.

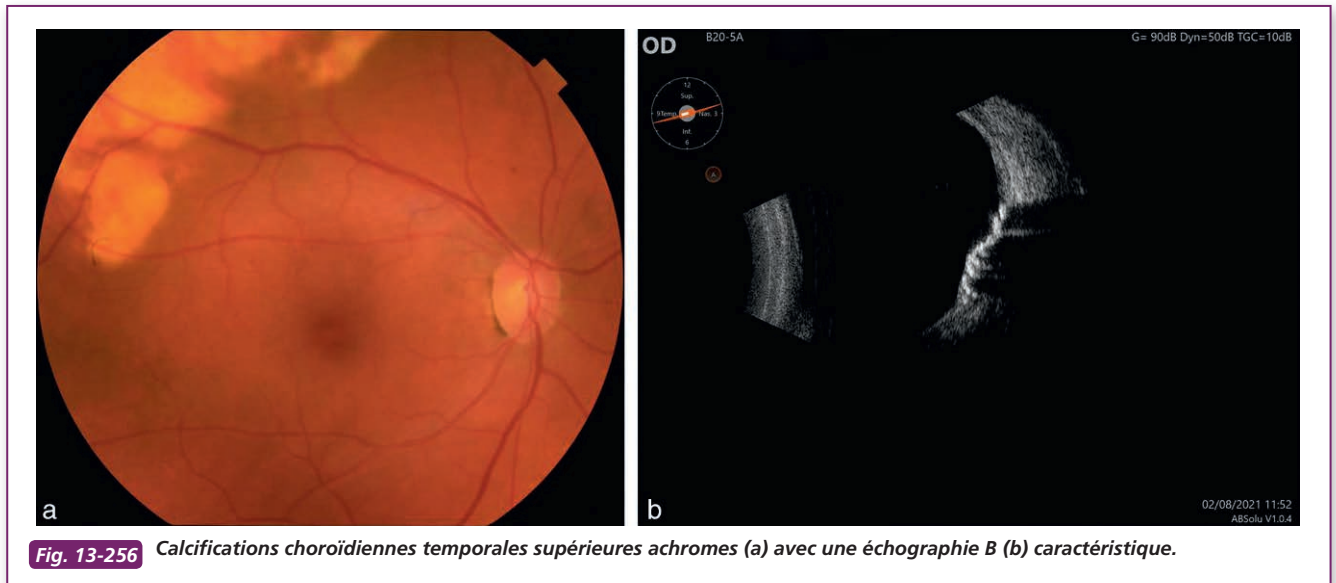


Fig. 13-256 Calcifications choroïdiennes temporales supérieures achromes (a) avec une échographie B (b) caractéristique.

BIBLIOGRAPHIE

13.1. Nævus choroïdiens bénins

- [1] Keel S, Xie J, Foreman J, et al. Prevalence and characteristics of choroidal nevi : the Australian National Eye Health Survey. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(7):777–82.
- [2] Gordon-Shaag A, Barnard S, Millodot M, et al. Prevalence of choroidal naevi using scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34(1):94–101.
- [3] Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):645–50.
- [4] Chien JL, Sioufi K, Surakiatchanukul T, et al. Choroidal nevus : a review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(3):228–37.
- [5] Qiu M, Shields CL. Relationship between female reproductive factors and choroidal nevus in US women : analysis of data from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1287–94.
- [6] Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, et al. Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3422 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008;115(3):546–52.
- [7] Qiu M, Shields CL. Choroidal nevus in the United States adult population : racial disparities and associated factors in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 2015;122(10):2071–83.
- [8] Krohn J, Froystein T, Dahl O. Topographical distribution of choroidal naevi in the ocular fundus. *Eye (Lond)* 2009;23(8):1685–90.
- [9] Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Retinal pigment epithelial trough : a sign of chronicity of choroidal nevi. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(6):1019–25.
- [10] Shields CL, Maktabi AM, Jahnle E, et al. Halo nevus of the choroid in 150 patients : the 2010 Henry van Dyke Lecture. *Arch Ophthalmol* 2010;128(7):859–64.
- [11] Shields CL, Furuta M, Mashayekhi A, et al. Visual acuity in 3422 consecutive eyes with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1501–7.
- [12] Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, Shields JA. Slow enlargement of choroidal nevi : a long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2011;118(2):382–8.
- [13] Schalenbourg A, Zografos L. Pitfalls in colour photography of choroidal tumours. *Eye* 2013;27(2):224–9.
- [14] Pellegrini M, Corvi F, Say EAT, et al. Optical coherence tomography angiography features of choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Retina* 2018;38(7):1338–46.

- [15] Torres VL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 2011;151(4):586–93.

- [16] Shields CL, Mashayekhi A, Materin MA, et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina* 2005;25(3):243–52.

- [17] Korobelnik JF. OCT en ophtalmologie. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2019.

13.2. Nævus choroïdiens suspects

- [1] Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma : comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 2012;130(7):850–6.
- [2] Shields CL, Pirondini C, Bianciotto C, et al. Autofluorescence of choroidal nevus in 64 cases. *Retina* 2008;28(8):1035–43.
- [3] Albertus DL, Schachar IH, Zahid S, et al. Autofluorescence quantification of benign and malignant choroidal nevi. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(8):1004–8.
- [4] Gunduz K, Pulido JS, Ezzat K, et al. Review of fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Eye (Lond)* 2009;23(3):497–503.
- [5] Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. Choroidal nevus imaging features in 3,806 cases and risk factors for transformation into melanoma in 2,355 cases : The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina* 2019;39(10):1840–51.
- [6] Yaghy A, Yu MD, Dalvin LA, et al. Photoreceptor morphology and correlation with subretinal fluid chronicity associated with choroidal nevus. *Br J Ophthalmol* 2020;104(6):863–7.
- [7] Ghassemi F, Mirshahi R, Fadakar K, Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin Ophthalmol* 2018;12:207–14.
- [8] Valverde-Megias A, Say EAT, Ferenczy SR, Shields CL. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina* 2017;37(4):731–40.
- [9] Garcia-Arumi Fuste CF, Iturburu Peralta, Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? *Eur J Ophthalmol* 2020;30(4):723–9.
- [10] Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, et al. Risk factors for the degeneration of the choroid naevi : a retrospective study of 135 cases. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(6):610–6.
- [11] Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):360–4.
- [12] Singh AD, Mokashi AA, Bena JF, et al. Small choroidal melanocytic lesions : features predictive of growth. *Ophthalmology* 2006;113(6):1032–9.

[13] Roelofs KA, O'Day R, Harby LA, et al. The MOLES System for planning management of melanocytic choroidal tumors: is it safe? *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1311.

[14] Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102(9):1351–61.

[15] Harbour JW, Paez-Escamilla M, Cai L, et al. Are risk factors for growth of choroidal nevi associated with malignant transformation? Assessment with a validated genomic biomarker. *Am J Ophthalmol* 2019;197:168–79.

[16] Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127(8):989–98.

[17] Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):245–50.

[18] Tutee A, Angi M, Dureau S, et al. Long-term visual outcomes for small uveal melanoma staged T1 treated by proton beam radiotherapy. *Cancers* 2019;11(8):1047.

[19] Jouhi S, Jager MJ, de Geus SJR, et al. The small fatal choroidal melanoma study. A survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2019;202:100–8.

13.3. Mélanome uvéal

[1] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma : trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118(9):1881–5. 1881.

[2] Weis E, Shah CP, Lajous M, et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma : a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006;124(1):54–60.

[3] Ferguson R, Vogelsang M, Ucisik-Akkaya E, et al. Genetic markers of pigmentation are novel risk loci for uveal melanoma. *Sci Rep* 2016;1038:6(31191).

[4] Saornil MA. Iris colour and uveal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39(4):448–52.

[5] Hu DN, Yu GP, McCormick SA, et al. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):612–7.

[6] Shah CP, Weis E, Lajous M, et al. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma : a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005;112(9):1599–607.

[7] Cohen Y, Rosenbaum E, Begum S, et al. Exon 15 BRAF mutations are uncommon in melanomas arising in nonsun-exposed sites. *Clin Cancer Res* 2004;10(10):3444–7.

[8] Singh AD, Rennie IG, Seregard S, et al. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 2004;49(4):419–28.

[9] Mallet JD, Gendron SP, Drigeard Desgarnier MC, Rochette PJ. Implication of ultraviolet light in the etiology of uveal melanoma : A review. *Photochem Photobiol* 2014;90(1):15–21. 1111.

[10] Gandini S, Doré JF, Autier P, et al. Epidemiological evidence of carcinogenicity of sunbed use and of efficacy of preventive measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;1111(2):57–62.

[11] Logan P, Bernabeu M, Ferreira A, Burnier Jr MN. Evidence for the role of blue light in the development of uveal melanoma. *J Ophthalmol* 2015;6:1–7.

[12] Kheir WJ, Materin MA. Choroidal melanoma during pregnancy : a case report and review of the literature. *Retin Cases Brief Rep* 2021;15(5):556–63.

[13] Lemaître S, Lévy-Gabriel C, Desjardins L, et al. Choroidal melanoma and pregnancy. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):e652–60.

[14] Qiu M, Shields CL. Relationship between female reproductive factors and choroidal nevus in US women : analysis of data from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1287–94.

[15] Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis : analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(8):993–1003.

[16] Carreno E, Saornil MA, Garcia-Alvarez C, et al. Prevalence of ocular and oculodermal melanocytosis in Spanish population with uveal melanoma. *Eye* 2012;26(1):159–62.

[17] Mashayekhi A, Kaliki S, Walker B, et al. Metastasis from uveal melanoma associated with congenital ocular melanocytosis : a matched study. *Ophthalmology* 2013;120(7):1465–8.

[18] Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(12):1328–41.

[19] Pilarski R, Carlo M, Cebulla C, et al. BAP1 Tumor predisposition syndrome. *Gene Reviews* 2016; [Internet].

[20] Repo P, Järvinen RS, Jääntti JE, et al. Population-based analysis of BAP1 germline variations in patients with uveal melanoma. *Genet* 2019;28(14):2415–26.

[21] Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018;30(2):102–9.

[22] Field MG, Kuznetsov JN, Bussies PL, et al. BAP1 loss is associated with DNA methylomic repatterning in highly aggressive class 2 uveal melanomas. *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5663–73.

[23] Toth-Molnar E, Olah J, Dobozy A, Hammer H. Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res* 2004;14(1):43–7.

[24] Weis E, Shah CP, Lajous M, et al. The association of cutaneous and iris nevi with uveal melanoma : a meta-analysis. *Ophthalmology* 2009;116(3):536–43.

[25] Richtig E, Langmann G, Müllner K, Smolle J. Ocular melanoma : epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. *Ophthalmologica* 2004;218(2):111–4.

[26] Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005;112(10):1784–9.

[27] Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Choroidal melanoma : clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(3):177–85.

[28] Lemaître S, Zmuda M, Jacomet PV, et al. Small choroidal melanoma revealed by a large extrascleral extension. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3(3):240–6.

[29] Cohen VML, Pavlidou E, DaCosta J, et al. Staging uveal melanoma with whole-body positron-emission tomography/computed tomography and abdominal ultrasound : low incidence of metastatic disease. High incidence of second primary cancers. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018;25(2):91–5.

[30] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Shields JA. Diffuse versus nondiffuse small (≤ 3 MM thickness) choroidal melanoma : comparative analysis in 1,751 cases. The 2012 F. Phinizy Calhoun lecture. *Retina* 2013;33(9):1763–76.

[31] Kaliki S, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Influence of age on prognosis of young patients with uveal melanoma : a matched retrospective cohort study. *Eur* 2013;23(2):208–16.

[32] Al-Jamal RT, Cassoux N, Desjardins L, et al. The pediatric choroidal and ciliary body melanoma study : a survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology* 2016;123(4):898–907.

[33] Scott JF, Vyas R, Galvin J, et al. Primary bilateral uveal melanoma : a population-based study and systematic review. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(5):502–10.

[34] Srour M, Sayag D, Nghiem-Buffet S, et al. Approche diagnostique et thérapeutique de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne. *Recommandations de la Fédération France Macula. J Fr Ophtalmol*; 42(7) : 762-77.

[35] Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy : a review. *Surv Ophthalmol* 2016;61(6) : 501-15.

[36] Welch RJ, Newman JH, Honig SE, et al. Choroidal amelanotic tumours : clinical differentiation of benign from malignant lesions in 5586 cases. *Br J Ophthalmol* 2020;104(2):194–201.

[37] Meziani L, Cassoux N, Le Rouic LL, et al. Uveal metastasis revealing lung cancer. *J Fr Ophtalmol* 2012;35(6):420–5.

[38] PIERRO L, Marchese A, Gagliardi M, et al. Choroidal excavation in choroidal osteoma complicated by choroidal neovascularization. *Eye* 2017;31(12):1740–3.

[39] Shields CL, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, et al. Sclerochoroidal calcification : clinical features, outcomes, and relationship with hypercalcemia and parathyroid adenoma in 179 eyes. *Retina* 2015;35(3):547–54.

[40] Shibata Y, Kase S, Namba K, et al. A case of nodular posterior scleritis simulating intraocular tumor. *Int J Ophthalmol* 2019;12(4):685–8.

- [41] Moreira-Neto C, Moreira Jr C, Tolentino D, Duker JS. Nodular posterior scleritis associated with presumed ocular tuberculosis : a multimodal imaging case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;16, 100558.
- [42] Stacy RC, Jakobiec FA, Schoenfield L, Singh AD. Unifocal and multifocal reactive lymphoid hyperplasia vs follicular lymphoma of the ocular adnexa. *Am J Ophthalmol* 2010;150(3):412–26.
- [43] Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD. Uveal lymphoma : clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology* 2014;121(1):334–41.
- [44] Stadhig A, Puska P, Vesti E, et al. Ring melanoma of the anterior chamber angle as a mimicker of pigmentary glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2017;62(5):670–6.
- [45] Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, et al. Melanocytoma of the optic disk : a review. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(12):1949–58.
- [46] Kikuchi I, Kase S, Hashimoto Y, et al. Involvement of circulatory disturbance in optic disk melanocytoma with visual dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:835–41.
- [47] Takkar B, Molla K, Venkatesh P. Swept-source optical coherence tomography of an optic disk melanocytoma : the importance of the hyperreflective foci. *Indian J Ophthalmol* 2020;66(1):140–2.
- [48] Salvanos P, Utheim TP, Moe MC, et al. Autofluorescence imaging in the differential diagnosis of optic disk melanocytoma. *Acta Ophthalmologica* 2015;93:476–80.
- [49] Shields JA, Eagle Jr RC, Shields CL, Abrams G. Diffuse choroidal melanocytoma simulating melanoma in a child with ocular melanocytosis. *Retina Cases Brief Rep* 2010;4(2):164–7.
- [50] Augsburger JJ, Brooks CC, Correa ZM. Isolated choroidal melanocytosis : clinical update on 37 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:2819–29.
- [51] Deleuran T, Thomsen RW, Norgaard M, et al. Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000–2011 : a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013;5:31–8.
- [52] Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation : Case report and literature review. *Acta Ophthalmologica* 2017;95:Issue 5.
- [53] Gass JD, Gieser RG, Wilkinson CP, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:527–33.
- [54] Naysan J, Pang CE, Klein RW, Bailey-Freund K. Multimodal imaging of bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with an iris mass lesion. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:13.
- [55] Joseph A, Rahimy JA, Sarraf D. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation with multiple iris cysts. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:756–60.
- [56] Tada K, Higashi Y, Uchida Y, et al. Bilateral mucocutaneous pigmentation diffuse uveal melanocytic proliferation with mucocutaneous pigmentation. *J Dermatol* 2015;42:1183–5.
- [57] Schelvergem KV, Wirix M, Nijs I, Leys A. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation with good clinical response to plasmapheresis and treatment of the primary tumor. *Retin Cases Brief Rep* 2015;9:106–8.
- [58] You TT, Power W. Choroidal detachments and uveal syndrom effusion. In: Albert DM, Jakobiec FA, Azar DT, Gragoudas ES, editors. *Principles and practice of ophthalmology*. 2nd ed. Saunders: Philadelphia; 2000. p. 1338–51.
- [59] McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, et al. Posterior scleritis : clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology* 1999;106:2380–6.
- [60] Shields JA, Augsburger JJ, Brown GC, Stephens RF. The differential diagnosis of posterior melanoma. *Ophthalmology* 1980;87:518–22.
- [61] Agrawal R, Lavric A, Restori M, et al. Nodular posterior scleritis : clinic-sonographic characteristics and proposed diagnostic criteria. *Retina* 2016;36(2):392–401.
- [62] Osman Saatci A, Saatci I, Kocak N, Durak I. Magnetic resonance imaging characteristics of posterior scleritis mimicking choroidal mass. *Eur J Radiol* 2001;39:88–91.
- [63] Sainz de la Maza M, et al. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 2012;119:43–50.
- [64] Reynolds CL, Norris JH, Aslam S, Shama S. IgG4 related disease presenting as posterior scleritis and vitritis, progressing to multifocal orbital involvement. *BMJ Case Rep* 2017;2017, 219568.
- [65] Derzko-Dzulynsky L. IgG4 related-disease in the eye and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6):617–22.
- [66] Berkowitz E, Arnon E, Yaakobi A, et al. IgG4 related-disease presenting as isolated scleritis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2017;2017:4876587.
- [67] Shields JA, Eagle RC, Ferguson K, Shields CL. Tumors of the nonpigmented epithelium of the ciliary body : The Lorenz E. Zimmerman tribute lecture *Retina* 2015;35(5):957–65.
- [68] Kaliki S, Shields CL, Eagle RC, et al. Ciliary body medulloepithelioma : Analysis of 41 cases. *Ophthalmology* 2013;120(12):2552–9.
- [69] Tadepalli S, Shields CL, Shields J, Honavar S. Intraocular medulloepithelioma - A review of clinical features, DICER1 mutation, and management. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:755–62.
- [70] Sangsiri RK, Wilson M, McCarville MB, Helton KJ. Imaging features of medulloepithelioma : report of four cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2013;43:1344–56.
- [71] Corrêa ZM, Augsburger JJ, Spaulding AG. Medulloepithelioma of the optic disc. *Hum Pathol* 2011;42(12):2047–51.
- [72] Mahdjoubi A, Cassoux N, Levy-Gabriel C, et al. Adult ocular medulloepithelioma diagnosed by transscleral fine needle aspiration : a case report. *Diagn Cytopathol* 45 : 561-4.
- [73] Saunders T, Margo CE. Intraocular medulloepithelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:212–6.
- [74] Doros L, Schultz KA, Stewart DR, et al. DICER1-related disorders. *GeneReviews*® [Internet] 1993.
- [75] Cassoux N, Charlotte F, Sastre X, et al. Conservative surgical treatment of medulloepithelioma of the ciliary body. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):380–1.
- [76] Stathopoulos C, Gaillard MC, Schneider J, Munier FL. Successful treatment of ciliary body medulloepithelioma with intraocular melphalan chemotherapy : a case report. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1).
- [77] Shields JA, Eagle J, Shields CL, De Potter P. Acquired neoplasms of the nonpigmented ciliary epithelium (adenoma and adenocarcinoma). *Ophthalmology* 1996;103(12):2007–16.
- [78] Shields JA, Shields CL, Gündüz K, Eagle RC. Adenoma of the ciliary body pigment epithelium. The 1998 Albert Ruedemann, Sr, memorial lecture, part 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117(5):592–7.
- [79] Snyder ME, Osher RH, Wladecki TM, et al. Results in combined cataract surgery with prosthetic iris implantation in patients with previous iridocyclectomy for iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 2017;175:45–51.
- [80] Tomar AS, Finger PT, Iacob CE. Intraocular leiomyoma : current concepts. *Surv Ophthalmol* 2020;65:421–37.
- [81] Tucker SH, Szalai E, Rivellese M, Grossniklaus H. Ring-shaped leiomyoma of the ciliary body. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3(4):250–3.
- [82] Richter MN, Bechrakis NE, Stoltenburg-Didinger G, Foerster MH. Transscleral resection of a ciliary body leiomyoma in a child : case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(11):953–7.
- [83] Behrouzi Z, Khodadoust A. Epithelial iris cyst treatment with intracystic ethanol irrigation. *Ophthalmology* 2003;110(8):1601–5.
- [84] Finger P, Latkany P, Kurli M, Iacob C. The Finger iridectomy technique : small incision biopsy of anterior segment tumours. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):946–9.
- [85] Haller J, Stark W, Azab A, et al. Surgical management of anterior chamber epithelial cysts. *Am J Ophthalmol* 2003;135(3):309–13.
- [86] Georgalas I, Petrou P, Papaconstantinou D, et al. Iris cysts : A comprehensive review on diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2018;63(3):347–64.
- [87] Shields C, Arepalli S, Lally E, et al. Iris stromal cyst management with absolute alcohol-induced sclerosis in 16 patients. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(6):703–8.
- [88] Shields JA, Kline MW, Augsburger JJ. Primary iris cysts : A review of the literature and report of 62 cases. *Br J Ophthalmol* 1984;68(3):152–66.
- [89] Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108(9):1268–73.

- [90] Poujol J, Chaintron MC. Analysis of a recent series (254 cases) of choroidal tumours. In: Thijssen JM, Hillman JS, Gallenga PE, Cennamo G, editors. *Ultrasonography in Ophthalmology 11*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. p. 157–64.
- [91] Zimmerman LE. Malignant melanoma of the uveal tract. In: Spencer WH, editor. *Ophthalmic pathology, an atlas and textbook*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986. p. 2072–139.
- [92] Zografos L. Tumeurs intra-oculaires – rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Paris: Masson; 2002.
- [93] Frazier Byrne S, RL. *Ultrasound of the eye and orbit*. Jaypee Brothers: Medical Publishers Pvt. Limited; 2010. **Ronald L. Green**.
- [94] Bergès OC. Tumeurs et masses oculaires de l'adulte. In: Bergès O (Ed.). *Échographie moderne de l'œil et de l'orbite*. Montpellier: Sauramps Médical; à paraître.
- [95] Pomerantzeff O. Equator-plus camera. *Invest Ophthalmol* 1975;14:401–6.
- [96] Staurengi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244–52.
- [97] Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2014;158:693–701.
- [98] Matet A, Daruich A, Zografos L. Radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma : optical coherence tomography angiography alterations influencing visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:3851–61.
- [99] Daruich A, Matet A, Schalenbourg A, Zografos L. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment at 2-month intervals reduces foveal avascular zone enlargement and vision loss in radiation maculopathy. A pilot study *Retina* 2019;39:1519–26.
- [100] Psomiadi A, Haas G, Edlinger M, et al. Ultra-wide-field imaging of choroidal melanoma before and after proton beam radiation therapy. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(6):1397–402.
- [101] Pierrro L, Arrigo A, Aragona E, Bandello F. Multimodal imaging of amelanotic choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2020; [Online ahead of print].
- [102] Seibel I, Cordini D, Hager A, et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(9):1787–92.
- [103] Cennamo G, Romano MR, Velotti N, et al. Fundus autofluorescence of choroidal nevi and melanoma. *Acta Ophthalmol* 2018;96(1):e102–4.
- [104] Yaghy A, Yu MD, Dalvin LA, et al. Photoreceptor morphology and correlation with subretinal fluid chronicity associated with choroidal nevus. *Br J Ophthalmol* 2020;104(6):863–7.
- [105] Pellegrini M, Corvi F, Invernizzi A, et al. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma : an analysis of 22 consecutive cases. *Retina* 2019;39(8):1510–9.
- [106] Puyo L, Paques M, Fink M, et al. Choroidal vasculature imaging with laser Doppler holography. *Biomed Opt Express* 2019;10(2):995–1012.
- [107] Rodrigues MW, Say EA, Shields CL, Jorge R. Adaptive optics of small choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(4):354–7.
- [108] Ferreira TA, Grech Fonk L, Jaarsma-Coes MG, et al. MRI of uveal melanoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):377.
- [109] Bond JB, Haik BG, Mihara F, Gupta KL. Magnetic resonance imaging of choroidal melanoma with and without gadolinium contrast enhancement. *Ophthalmology* 1991;98(4):459–66.
- [110] Mafee MF, Peyman GA, Grisolano JE, et al. Malignant uveal melanoma and simulating lesions : MR imaging evaluation. *Radiology* 1986;160(3):773–80.
- [111] Lemke AJ, Hosten N, Wiegel T, et al. Intraocular metastases : differential diagnosis from uveal melanomas with high-resolution MRI using a surface coil. *Eur Radiol* 2001;11(12):2593–601.
- [112] Récsán Z, Karlinger K, Fodor M, et al. MRI for the evaluation of scleral invasion and extrascleral extension of uveal melanomas. *Clin Radiol* 2002;57(5):371–6.
- [113] Beenakker JWM, Ferreira TA, Soemarwoto KP, et al. Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning. *MAGMA* 2016;29(3):571–7.
- [114] Jaarsma-Coes MG, Goncalves Ferreira TA, van Haren GR, et al. MRI enables accurate diagnosis and follow-up in uveal melanoma patients after vitrectomy. *Melanoma Res* 2019;29(6):655–9.
- [115] McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobiec FA. *Atlas of tumor pathology. Tumors of the eye and ocular adnexa*. Washington, DC.: America Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 1994.
- [116] McLean IW, Saraiva VS, Burnier Jr MN. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. *Can J Ophthalmol* 2004;39:343–50.
- [117] Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. *Eye* 2012;26:1157–72.
- [118] Anon. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)* 2012;26(9):1157–72.
- [119] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012;32:1363–72.
- [120] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma : trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118:1881–5.
- [121] Kivelä T, Kujala E. Prognostication in eye cancer : the latest tumor, node, metastasis classification and beyond. *Eye (Lond)* 2013;27:243–52.
- [122] Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):769–74.
- [123] Barnhill RL, Ye M, Batistella A, Stern MH, et al. The biological and prognostic significance of angiotropism in uveal melanoma. *Lab Invest* 2017;97:746–59.
- [124] Barnhill R, Vermeulen P, Daelemans S, et al. Replacement and desmoplastic histopathological growth patterns : a pilot study of prediction of outcome in patients with uveal melanoma liver metastases. *J Pathol Clin Res* 2018;4:227–40.
- [125] Shain AH, Bagger MM, Yu R, et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1123–30.
- [126] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma : trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118(9):1881–5.
- [127] Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114(12):2309–15.
- [128] Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks : an International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1370–80.
- [129] Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):769–74.
- [130] Rodrigues M, Ait Rais K, Salviat F, et al. Association of partial chromosome 3 deletion in uveal melanomas with metastasis-free survival. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(2):182–8.
- [131] Kilic E, van Gils W, Lodder E, et al. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(9):3703–7.
- [132] Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009;457(7229):599–602.
- [133] Rodrigues M, Koning L, Coupland SE, et al. So close, yet so far : discrepancies between uveal and other melanomas. A position paper from UM cure 2020. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):1032.
- [134] Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun* 2018;9(1):1866.
- [135] Robertson AG, Shih J, Yau C, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell* 2017;32(2). 204–20 e15.
- [136] Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov* 2013;3(10):1122–9.

- [137] Field MG, Durante MA, Anbunathan H, et al. Punctuated evolution of canonical genomic aberrations in uveal melanoma. *Nat Commun* 2018;9(1):116.
- [138] Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, et al. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet* 2013;45(2):133–5.
- [139] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010;330(6009):1410–3.
- [140] Martin M, Masshofer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet* 2013;45(8):933–6.
- [141] Royer-Bertrand B, Torsello M, Rimoldi D, et al. Comprehensive genetic landscape of uveal melanoma by whole-genome sequencing. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1190–8.
- [142] Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(23):2191–9.
- [143] Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A platform of synthetic lethal gene interaction networks reveals that the GNAQ uveal melanoma oncogene controls the hippo pathway through FAK. *Cancer Cell* 2019;35(3):457–72 e5.
- [144] Vivet-Noguer R, Tarin M, Roman-Roman S, et al. Emerging therapeutic opportunities based on current knowledge of uveal melanoma biology. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):1019.
- [145] Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43(10):1018–21.
- [146] Carbone M, Yang H, Pass HI, et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):153–9.
- [147] Qin J, Zhou Z, Chen W, et al. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5. *Nat Commun* 2015;6:8471.
- [148] Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(1):285–90.
- [149] Ismail IH, Davidson R, Gagne JP, et al. Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. *Cancer Res* 2014;74(16):4282–94.
- [150] Bononi A, Giorgi C, Patergnani S, et al. BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca(2+) flux to mitochondria suppressing cell transformation. *Nature* 2017;546(7659):549–53.
- [151] Bononi A, Yang H, Giorgi C, et al. Germline BAP1 mutations induce a Warburg effect. *Cell Death Differ* 2017;24(10):1694–704.
- [152] Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. *Nature* 2010;465(7295):243–7.
- [153] Wang L, Zhao Z, Ozark PA, et al. Resetting the epigenetic balance of Polycomb and COMPASS function at enhancers for cancer therapy. *Nat Med* 2018;24(6):758–69.
- [154] Campagne A, Lee MK, Zielinski D, et al. BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation. *Nat Commun* 2019;10(1):348.
- [155] LaFave LM, Beguelin W, Koche R, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation. *Nat Med* 2015;21(11):1344–9.
- [156] Schoumacher M, Le Corre S, Houy A, et al. Uveal melanoma cells are resistant to EZH2 inhibition regardless of BAP1 status. *Nat Med* 2016;22(6):577–8.
- [157] Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, et al. Cancer-associated SF3B1 hotspot mutations induce cryptic 3' splice site selection through use of a different branch point. *Cell Rep* 2015;13(5):1033–45.
- [158] Alsafadi S, Houy A, Battistella A, et al. Cancer-associated SF3B1 mutations affect alternative splicing by promoting alternative branchpoint usage. *Nat Commun* 2016;7:10615.
- [159] Liu Z, Yoshimi A, Wang J, et al. Mutations in the RNA splicing factor SF3B1 promote tumorigenesis through MYC stabilization. *Cancer Discov* 2020;10(6):806–21.
- [160] Inoue D, Chew GL, Liu B, et al. Spliceosomal disruption of the non-canonical BAF complex in cancer. *Nature* 2019;574(7778):432–6.
- [161] Yavuziyigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, et al. Uveal melanomas with SF3B1 mutations: a distinct subclass associated with late-onset metastases. *Ophthalmology* 2016;123(5):1118–28.
- [162] Seiler M, Yoshimi A, Darman R, et al. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers. *Nat Med* 2018;24(4):497–504.
- [163] Krishnamoorthy GP, Davidson NR, Leach SD, et al. EIF1AX and RAS mutations cooperate to drive thyroid tumorigenesis through ATF4 and c-MYC. *Cancer Discov* 2019;9(2):264–81.
- [164] Johnson CP, Kim IK, Esmaili B, et al. Systematic genomic and translational efficiency studies of uveal melanoma. *PLoS One* 2017;12(6), e0178189.
- [165] Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Evolutionary routes in metastatic uveal melanomas depend on MBD4 alterations. *Clin Cancer Res* 2019;25(18):5513–24.
- [166] Derrien AC, Rodrigues M, Eeckhoutte A, et al. Germline MBD4 mutations and predisposition to uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2020.
- [167] Anbunathan H, Verstraten R, Singh AD, et al. Integrative copy number analysis of uveal melanoma reveals novel candidate genes involved in tumorigenesis including a tumor suppressor role for PHF10/BAF45a. *Clin Cancer Res* 2019;25(16):5156–66.
- [168] Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer* 2017;117(6):884–7.
- [169] Shain AH, Bagger MM, Yu R, et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1123–30.
- [170] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118(9):1881–5.
- [171] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2016.
- [172] Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kiliç E. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res* 2020;75, 100800.
- [173] Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(22):1765–9.
- [174] Dogrusöz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2018;96(4):331–47.
- [175] Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347(9010):1222–5.
- [176] Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):769–74.
- [177] Rodrigues M, Ait Rais K, Salvat F, et al. Association of partial chromosome 3 deletion in uveal melanomas with metastasis-free survival. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(2):182–8.
- [178] Onken MD, Worley LA, Person E, et al. Loss of heterozygosity of chromosome 3 detected with single nucleotide polymorphisms is superior to monosomy 3 for predicting metastasis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(10):2923–7.
- [179] Versluis M, de Lange MJ, van Pelt SI, et al. Digital PCR validates 8q dosage as prognostic tool in uveal melanoma. *PLoS One* 2015;10(3), e0116371.
- [180] Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, et al. Uveal melanoma: from diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer* 2016;122:2299–312.
- [181] Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:804–11.
- [182] Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE, et al. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using 125I, 103Pd, and 131Cs and historical perspective. *Brachytherapy* 2011;10(4):331–9.
- [183] Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):780–7.

- [184] Gragoudas ES, Lane AM. Uveal melanoma : proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:111–8.
- [185] Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital : 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):98–103.
- [186] Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ;55(4):867–80.
- [187] Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma : relatively rare but deadly cancer. *Eye (Basingstoke)* 2017;31:241–57.
- [188] Zhu D, Ikpat OF, Dubovy SR, et al. Molecular and genomic aberrations in *Chlamydomonas psittaci* negative ocular adnexal marginal zone lymphomas. *Am J Hematol* 2013;88(9):730–5.
- [189] Zografos L. Techniques thérapeutiques. In: Zografos L, editor. *Tumeurs intraoculaires*. Paris: Société française d'Ophthalmologie-Masson; 2002. p. 21–64.
- [190] Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 ;238(2):129–37.
- [191] Anon. The American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14.
- [192] Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, et al. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol* 2004;137(5):893–900.
- [193] Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97(7). 804-1.
- [194] Simpson ER, Gallie B, Laperriere N, et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1–14.
- [195] Ophthalmol COMSG-A. 2001 undefined. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III : initial mortality findings : COMS report. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):969–82.
- [196] Echeagaray JJ, Bechrakis NE, Singh N, et al. Iodine-125 brachytherapy for uveal melanoma : a systematic review of radiation dose. *Ocul Oncol Pathol* 2017;3:193–8.
- [197] Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye* 2009;23:1254–68.
- [198] Hegde JV, McCannel TA, McCannel CA, et al. Juxtapapillary and circumpapillary choroidal melanoma : globe-sparing treatment outcomes with iodine-125 notched plaque brachytherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(9):1843–50.
- [199] Toutée A, Angi M, Dureau S, et al. Long-term visual outcomes for small uveal melanoma staged T1 treated by proton beam radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2019;11(8).
- [200] Yupari RJ, Bena J, Wilkinson A, et al. Small choroidal melanoma : Outcomes following apical height dose brachytherapy. *Br J Ophthalmol* 2021;105(8):1161–5.
- [201] Reichstein D, Karan K. Plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma in 2018 : Improved techniques and expanded indications. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29:191–8.
- [202] Dalvin LA, Zhang Q, Hamerschock RA, et al. Nomogram for visual acuity outcome after iodine-125 plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab for uveal melanoma in 1131 patients. *Br J Ophthalmol* 2020;104(5):697–702.
- [203] Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of retinoblastoma : The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *JFr Ophtalmol* 2015;38(6):535–41.
- [204] Shields CL, Dalvin LA, Chang M, et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma : comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(2):136–46.
- [205] Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2010;117(5):1005–12.
- [206] Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ;55(4):867–80.
- [207] Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol* 2012;49:41–57.
- [208] Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases : outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109(2):225–34.
- [209] Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases : importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015;122(3):600–9.
- [210] Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, et al. Outcomes of iodine-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):801–5.
- [211] Fabian ID, Stacey AW, Papastefanou V, et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye* 2017;31(4):519–28.
- [212] Turkoglu EB, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, Shields CL. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019;39(7):1319–25.
- [213] Jouhi S, Jager MJ, de Geus SJR, et al. The small fatal choroidal melanoma study. A survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2019;202:100–8.
- [214] Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, et al. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):838–43.
- [215] Patel AV, Lane AM, Morrison MA, et al. Visual outcomes after proton beam irradiation for choroidal melanomas involving the fovea. *Ophthalmology* 2016;123(2):369–77.
- [216] Papakostas TD, Lane AM, Morrison M, et al. Long-term outcomes after proton beam irradiation in patients with large choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1191–6.
- [217] Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al. Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye* 2015;29(9):1194–8.
- [218] Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(3):510–5.
- [219] Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye* 2013;27(2):163–71.
- [220] Gunduz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010;17(3):210–6.
- [221] Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al. Choroidal melanoma : does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation ? *Retina* 2013;33(7):1441–7.
- [222] Al-Jamal RT, Cassoux N, Desjardins L, et al. The pediatric choroidal and ciliary body melanoma study : a survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Ophthalmology* 2016;123(4):898–907.
- [223] Amaro TAC, Yazigi L, Erwenne C. Depression and quality of life during treatment of ocular bulb removal in individuals with uveal melanoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19(4):476–81.
- [224] Tahiri Joutei Hassani R, Baudoin C, Denoyer A. L'œil sec. In: *Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie*. Paris: Elsevier-Masson; 2015. p. 149–58.
- [225] Medina Mendez CA, Singh AD. Radiation therapy : anterior segment complications. In: Karger, editor. *Ophthalmic radiation therapy : techniques et applications*. Basel: Karger; 2013. p. 102–13.
- [226] MELACHONAT. Référentiels de traitement local du mélanome uvéal <https://ressources-aura.fr/cancers-rares-melanomes-de-l-uvée/>.
- [227] Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, et al. Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy : indications and comparison of local recurrence rates. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(3):269–76.
- [228] Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaoui M, Levy C, et al. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye (Lond)* 2004;18(9):911–6.

- [229] Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma : long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1219–28.
- [230] Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops : the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):312–34.
- [231] Passarin O, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Scleritis after proton therapy in uveal melanoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(4):395–8.
- [232] Berry DE, Grewal DS, Mruthyunjaya P. Conjunctival dehiscence and scleral necrosis following iodine -125 plaque brachytherapy for uveal melanoma : a report of 3 cases. *Ocul Oncol Pathol* 2018;4(5):291–6.
- [233] Radin P, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas : report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Actions* 2008;246(12):1731–6.
- [234] Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. Scleral necrosis after plaque radiotherapy of uveal melanoma : a case control study. *Ophthalmology* 2013;120(5):1004–11.
- [235] Green MO, Brannen AL. Hyperbaric oxygen therapy for beta-radiation-induced scleral necrosis. *Ophthalmology* 1995;102(7):1038–41.
- [236] Nasirepour M, Aghaei H, Sedaghat A, et al. Corneal patch graft : a new approach for scleral necrosis secondary to plaque radiotherapy. *Cornea* 2016;35(4):565–8.
- [237] Leblanc A, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, et al. Diffuse iris melanoma : conservative treatment with proton beam therapy after limbal stem cell preservation or enucleation ? *Ocul Oncol Pathol* 2019;5(6):396–401.
- [238] Lumbroso L, Desjardins L, Levy C, et al. Intraocular Inflammation after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85(11):1305–8.
- [239] Riechardt A, Pilger D, Cordini D, et al. Neovascular glaucoma after proton beam therapy of choroidal melanoma : incidence and risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7):2263–9.
- [240] Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma : results of Curie Institut-Orsay proton therapy center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):780–7.
- [241] Mahdjoubi A, Najean M, Lemaitre S, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma in uveal melanoma treated by proton beam therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(2):411–20.
- [242] Gunduz K, Bechrakis N. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afri J Ophthalmol* 2010;17(3):210–6.
- [243] Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM, et al. Lens change after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119(2):157–64.
- [244] Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol* 2012;49:41–5.
- [245] Espensen CA, Appelt AL, Fog LS, et al. Predicting visual acuity deterioration and radiation-induced toxicities after brachytherapy for choroidal melanomas. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1124.
- [246] Seibel I, Cordini D, Hager A, et al. Cataract development in patients treated with proton beam therapy for uvea melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(8):1625–30.
- [247] Seibel I, Cordini D, Hager A, et al. Predictive risk factors for radiation retinopathy and optic neuropathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(9):1787–92.
- [248] Guyer DR, Mukai S, Egan KM, et al. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992;99(8):1278–85.
- [249] Gragoudas ES, Li W, Lane AM, et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106(8):1571–7. discussion 1577–8.
- [250] Archer DB, Amoaku WMK, Gardiner TA. Radiation retinopathy—Clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye* 1991;5(2):239–51.
- [251] Archer DB, Gardiner TA. Ionizing radiation and the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5(3):59–65.
- [252] Özer M, Polat N, Özen S, et al. Effects of molsidomine on retinopathy and oxidative stress induced by radiotherapy in rat eyes. *Curr Eye Res* 2017;42(5):803–9.
- [253] Finger PT, Chin KJ, Yu GP. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):608–15.
- [254] Gündüz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5):579–89.
- [255] Riechardt AI, Stroux A, Seibel I, et al. Side effects of proton beam therapy of choroidal melanoma in dependence of the dose to the optic disc and the irradiated length of the optic nerve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(11):2523–33.
- [256] Hager A, Meissner F, Riechardt A, et al. Breakdown of the blood-eye barrier in choroidal melanoma after proton beam radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(10):2323–8.
- [257] Sagoo M, Shields C, Emrich J, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma : treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(6):697–702.
- [258] Bharadwaj AS, Appukuttan B, Wilmarth PA, et al. Role of the retinal vascular endothelial cell in ocular disease. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:102–80.
- [259] Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma : I. Visual acuity after 3 years, COMS Report No. 16. *Ophthalmology* 2001;108(2):348–66.
- [260] Fuss M, Loredi L, Blacharski P, et al. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma : preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1053–9.
- [261] Lumbroso L, Levy C, Plancher C, et al. Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma. *J Fr Ophtalmol* 2002;25(3):290–7.
- [262] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina* 2008;28(2):263–73.
- [263] Levin L, Gragoudas E, Lessell S. Endothelial cell loss in irradiated optic nerves. *Ophthalmology* 2000;107(2):370–4.
- [264] Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R, Rohrwacher F. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(8):482–7.
- [265] Indaram M, Ali FS, Marc Levin MH. In search of a treatment for radiation-induced optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(1):325.
- [266] Matet A, Daruich A, Zografos L. Radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma : optical coherence tomography angiography alterations influencing visual acuity. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2017;58(10):3851.
- [267] Sellam A, Coscas F, Rouic LL, et al. Optical coherence tomography-angiography of macular features after proton beam radiotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2017;181:12–9.
- [268] Veverka KK, Abouchehade JE, Iezzi R, Pulido JS. Noninvasive grading of radiation retinopathy : the use of optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2400–10.
- [269] Bakker E, Dikland F, van Bakel R, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy : a systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2021 Jun 6;S0039-6257(21). 00136-3.
- [270] Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):138–47.
- [271] Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):693–701.e2.
- [272] Eandi CM, Polito MS, Schalenbourg A, Zografos L. Eighteen-months results of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor on vision and microcirculation in radiation maculopathy. *Retina* 2021;41(9):1883–91.

- [273] Kim IK, Lane AM, Jain P, et al. Ranibizumab for the prevention of radiation complications in patients treated with proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2016;114:T2.
- [274] Daruich A, Matet A, Schalenbourg A, Zografos L. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment at 2-month intervals reduces foveal avascular zone enlargement and vision loss in radiation maculopathy a pilot study. *Retina* 2019;39(8):1519–26.
- [275] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema : Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20–68.
- [276] Seibel I, Hager A, Riechardt AI, et al. Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2016;168:31–9.
- [277] Shah N, Houston S, Markoe A, Murray T. Combination therapy with triamcinolone acetonide and bevacizumab for the treatment of severe radiation maculopathy in patients with posterior uveal melanoma. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1877–82.
- [278] Shields CL, Dalvin LA, Chang M, et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma : comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol* 2019;138(2):136–46.
- [279] Mantel I, Schalenbourg A, Bergin C, et al. Prophylactic use of bevacizumab to avoid anterior segment neovascularization following proton therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):693–701.e2.
- [280] Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks : an International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol* 2019;30:1370–80.
- [281] Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, et al. Metastatic disease from uveal melanoma : treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017;101:38–44.
- [282] Mariani P, Piperno-neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma : 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192–7.
- [283] Wagner M, Mariani P, Bidard FC, et al. Diffusion-weighted MRI for uveal melanoma liver metastasis detection. *Eur Radiol* 2015;25:2263–73.
- [284] Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol* 2010;36:189–94.
- [285] Mariani P, Dureau S, Savignoni A, et al. Development of a prognostic nomogram for liver metastasis of uveal melanoma patients selected by liver MRI. *Cancers (Basel)* 2019;21:11(6).
- [286] Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:706–12.
- [287] Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1042–6.
- [288] Gomez D, Wetherill C, Cheong J, et al. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway : outcome following liver resection. *J Surg Oncol* 2014;109:542–7.
- [289] Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis : retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:1717–22.
- [290] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma : trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118:1881–5.
- [291] Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23(31):8076–80.
- [292] Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma : 16 year experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(11):1192–7.
- [293] Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis : Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(9):1717–22.
- [294] Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH, et al. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):119–27.
- [295] Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks : an International Rare Cancers Initiative (IRCI) Ocular Melanoma study. *Ann Oncol* 2019;30:1370–80.
- [296] Kivelä T, Simpson RE, Grossniklaus HE, et al. Uveal melanoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2016. p. 805–17.
- [297] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013;120(10):2066–71.
- [298] Desjardins L, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Lerouic L, et al. Prognostic factors for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research]. *J Fr Ophtalmol* 2006;29(7):741–9.
- [299] Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1 : prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012;119:1596–603.
- [300] Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):769–74.
- [301] Nathan P, Cohen V, Coupland S, et al. Uveal melanoma UK national guidelines. United Kingdom uveal melanoma guideline development working group. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2404–12.
- [302] Wagner M, Mariani P, Bidard FC, et al. Diffusion-weighted MRI for uveal melanoma liver metastasis detection. *Eur Radiol* 2015;25(8):2263–73.
- [303] Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, et al. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophtalmol* 2015;38(6):526–34.
- [304] Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma : a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):159–63.
- [305] Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol* 2010;36(2):189–94.
- [306] Madic J, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Pyrophosphorolysis-activated polymerization detects circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(14):3934–41.
- [307] Bidard FC, Madic J, Mariani P, et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int J Cancer* 2014;134(5):1207–13.
- [308] McLean IW, Berd D, Mastrangelo MJ, et al. A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guerin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1990;110(5):522–6.
- [309] Desjardins L, Dorval T, Levy C, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy with dacarbazine in choroidal melanoma. *Ophthalmologie* 1998;12(3):168–73.
- [310] Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma : where are we now ? *Ther Adv Med Oncol* 2018;2.
- [311] Piperno-Neumann S, Rodrigues MJ, Servois V, et al. A randomized multicenter phase 3 trial of adjuvant fotemustine versus surveillance in high risk uveal melanoma patients (FOTEADJ). *J Clin Oncol* 2017;35(suppl): abstr 9502.
- [312] Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One* 2015;10(3), e0118564.
- [313] Tsai KK, Bollin KB, Patel SP. Obstacles to improving outcomes in the treatment of uveal melanoma. *Cancer* 2018;124:2693–703.
- [314] Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016;26(3):300–3.

- [315] Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, et al. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients. *J Clin Oncol* 2016;*34*(15):9588.
- [316] Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun* 2018;*9*(1):1866.
- [317] Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma : an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021;*39*:586–98.
- [318] Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma : results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 2021;*39*:599–607.
- [319] Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes : a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;*18*(6):792–802.
- [320] Sato T, Nathan PD, Hernandez-Aya L, et al. Redirected T cell lysis in patients with metastatic uveal melanoma with gp100-directed TCR IMCgp100 : Overall survival findings. *J Clin Oncol* 2018;*36*(15):9521.
- [321] Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol* 2020;*31*:S1442–3.
- [322] Piperno-Neumann S, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Phase 3 randomized trial compared tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. Presented at : AACR Annual Meeting 2021 ; April 10-15 ; 2021. Virtual. CT002.
- [323] Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;*311*:2397–405.
- [324] Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma : a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018;*36*(12):1232–9.
- [325] Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma : a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2012;*13*(8):782–9.
- [326] Piperno-Neumann S, Larkin J, Carvajal RD, et al. Genomic profiling of metastatic uveal melanoma and clinical results of a phase I study of the protein kinase C inhibitor AEB071. *Mol Cancer Ther* 2020;*19*(4):1031–9.
- [327] Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib : a Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Invest New Drugs* 2008;*26*(6):561–5.
- [328] Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, et al. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2009;*15*(1):324–9.
- [329] Sacco JJ, Nathan PD, Danson S, et al. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 31 2013 (suppl) : abstr 9031).
- [330] Piperno-Neumann S, Diallo A, Etienne-Grimaldi MC, et al. Phase II trial of bevacizumab in combination with temozolomide as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. *Oncologist* 2016;*21*(3):281–2.
- [331] Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma : efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2016;*115*(1):20–4.
- [332] Piperno-Neumann S, Piulats JM, Goebeler M, et al. Uveal melanoma : a European network to face the many challenges of a rare cancer. *Cancers (Basel)* 2019;*11*(6).
- [3] Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye* 2013;*27*(2):208–16.
- [4] Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol ChicIll* 1960;*107*(9):1338–42. 1989.
- [5] Karimi S, Nourinia R, Mashayekhi A. Circumscribed choroidal hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;*10*(3):320–8.
- [6] Ramasubramanian A, Shields C, Harmon S, Shields J. autofluorescence of choroidal hemangioma in 34 consecutive eyes. *Retina* 2010;*30*(1):16–22.
- [7] Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas : a study of 75 cases. *Ophthalmologica* 2000;*214*(4):246–52.
- [8] Torres VLL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 2011;*151*(4):586–593.e2.
- [9] Liu W, Zhang Y, Xu G, et al. Optical coherence tomography for evaluation of photodynamic therapy in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Retina* 2011;*31*(2):336–43.
- [10] Takkar B, Azad S, Shakrawal J, et al. Blood flow pattern in a choroidal hemangioma imaged on swept-source-optical coherence tomography angiography. *Indian J Ophthalmol* 2017;*65*(11):1240.
- [11] Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma : two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;*238*(3):214–21.
- [12] Elizalde J, Vasquez L, Iyo F, Abengoechea S. Photodynamic therapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Can J Ophthalmol* 2012;*47*(1):16–20.
- [13] Boixadera A, Arumí JG, Martínez-Castillo V, et al. Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology* 2009;*116*(1):100–105.e1.
- [14] Blasi MA, Tiberti AC, Scupola A, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma : five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010;*117*(8):1630–7.
- [15] Jurkles B, Anastassiou G, Ortmans S, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003;*87*(1):84–9.
- [16] Singh AD. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2004;*88*(11):1414–8.
- [17] Shields CL, Materin MA, Marr BPF, et al. Resolution of advanced cystoid macular edema following photodynamic therapy for choroidal hemangioma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;*36*(3):237–9.
- [18] Cerman E, Cekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2015;*60*:557–74.
- [19] Lee JH, Lee CS, Lee SC. efficacy of double dose photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma. *Retina Phila Pa* 2019;*39*(2):392–7.
- [20] Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, Midena E. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma : functional outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2011;*21*(4):452–8.
- [21] Mathis T, Maschi C, Mosci C, Espensen CA, Rosier L, et al. Comparative effectiveness of proton beam versus photodynamic therapy to spare the vision in circumscribed choroidal hemangioma. *Retina* 2020;*00*:1–10.
- [22] Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Plancher C, et al. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Retina* 2009;*29*(2):170–5.
- [23] Zeisberg A, Seibel I, Cordini D, et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;*252*(7):1165–70.
- [24] Mahdjoubi A, Dendale R, Desjardins L, et al. Treatment of exudative circumscribed choroidal hemangioma : efficacy of fractionated proton therapy (20 Gray relative biological effectiveness in 8 fractions). *Retina* 2019;*39*(4):692–9.
- [25] Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Víaño J. Sturge-Weber syndrome : study of 55 patients. *Can J Neurol Sci* 2008;*35*(3):301–7.
- [26] Tan W, Nadora DM, Gao L, et al. The somatic GNAQ mutation (R183Q) is primarily located within the blood vessels of port wine stains. *J Am Acad Dermatol* 2016;*74*(2):380–3.

13.4. Tumeurs vasculaires de l'uvée

- [1] Jarrett WH, Hagler WS, Larose JH, Shields JA. Clinical experience with presumed hemangioma of the choroid : radioactive phosphorus uptake studies as an aid in differential diagnosis. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;*81*(5):862–70.
- [2] Mashayekhi A, Shields CL. Circumscribed choroidal hemangioma. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;*14*(3):142–9.

- [27] Formisano M, Abdolrahimzadeh B, Mollo R, et al. Bilateral diffuse choroidal hemangioma in Sturge Weber syndrome : A case report highlighting the role of multimodal imaging and a brief review of the literature. *J Curr Ophthalmol* 2019;31(2):242–9.
- [28] Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, et al. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome : pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016;10:871–8.
- [29] Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013;368(21):1971–9.
- [30] Silverstein M, Salvini J. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30(5):301–5.
- [31] Javaid U, Ali MH, Jamal S, Butt NH. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):409–16.
- [32] Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29(6):349–56.
- [33] Celebi S, Alagoz G, Aykan U. Ocular findings in Sturge-Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2000;10(3):239–43.
- [34] Singh AD, Kaiser PK, Sears JE. Choroidal hemangioma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(1):151–61.
- [35] Lewis GD, Li HK, Quan EM, et al. The role of eye plaque brachytherapy and MR imaging in the management of diffuse choroidal hemangioma : an illustrative case report and literature review. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(5):e452–6.
- [36] Randon M, Lévy-Gabriel C, Abbas R, et al. Results of external beam radiotherapy for diffuse choroidal hemangiomas in Sturge-Weber syndrome. *Eye* 2018;32(6):1067–73.
- [37] Tsipursky MS, Golchet PR, Jampol LM. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma in sturge-weber syndrome, with a review of treatments for diffuse and circumscribed choroidal hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2011;56(1):68–85.
- [38] Ang M, Lee SY. Multifocal photodynamic therapy for diffuse choroidal hemangioma. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1467–9.
- [39] Paulus YM, Jain A, Moshfeghi DM. Resolution of persistent exudative retinal detachment in a case of Sturge-Weber syndrome with anti-VEGF administration. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17(4):292–4.
- [40] Krema H, Yousef YA, Durairaj P, Santiago R. Failure of systemic propranolol therapy for choroidal hemangioma of Sturge-Weber syndrome : a report of 2 cases. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(5):681–3.
- [41] Thapa R, Shields CL. Oral propranolol therapy for management of exudative retinal detachment from diffuse choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(6):922–4.
- [42] Koenraads Y, van Egmond-Ebbeling MB, de Boer JH, et al. Visual outcome in Sturge-Weber syndrome : a systematic review and Dutch multicentre cohort. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):638–45.
- 13.5. Métastases uvéales**
- [1] L'état de santé de la population en France. Rapport. Ministère des Solidarités et de la Santé 2017. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/rapports/letat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>.
- [2] Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol* 1996;80:125–8.
- [3] Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1971;85:673–5.
- [4] Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit : I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974;92:276–86.
- [5] Barak A, Neudorfer M, Heilweil G, et al. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastasis in disseminated breast and lung cancer : argument against screening. *Br J Ophthalmol* 2007;91:74–5.
- [6] Fenton S. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastases in disseminated breast and lung cancer : argument against screening. *Br J Ophthalmol* 2007;91:567.
- [7] Cohen VML. Ocular metastases. *Eye (Lond)* 2013;27:137–41.
- [8] Albert DM, Rubenstein RA, Scheie HG. Tumor metastasis to the eye. Part I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol* 1967;63:723–6.
- [9] Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid : analysis of G7 patients. *Ophthalmology* 1982;89:147–51.
- [10] Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 1983;95:788–93.
- [11] Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer : Results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1159–61.
- [12] Kreusel KM, Wiegel T, Stange M, et al. Choroidal metastasis in disseminated lung cancer : Frequency and risk factors. *Am J Ophthalmol* 2002;134:445–7.
- [13] Su HT, Chen YM, Perng RP. Symptomatic ocular metastases in lung cancer. *Respiology* 2008;13:303–5.
- [14] Shields CL, Welch RJ, Malik K, Acaba-Berrocal LA, et al. Uveal metastasis : clinical features and survival outcome of 2214 tumors in 1111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018;25:81–90.
- [15] Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol* 2014;98:92–8.
- [16] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2016. National Cancer Institute: Bethesda, MD; 2020.
- [17] Ellis IO, Collins L, Ichihara S, MacGrogan G. Invasive carcinoma of no special type. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al., editors. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012. p. 34–8.
- [18] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85.
- [19] Travis WD, Noguchi M, Yatabe Y, et al. Adenocarcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al., editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and the Heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015. p. 27–37.
- [20] Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, et al. Uveal metastasis from lung cancer : Clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology* 2014;121:352–7.
- [21] Shields CL. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989.
- [22] Shields CL, Shields JA, Potter PD, et al. Treatment of non-resectable malignant iris tumours with custom designed plaque radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1995;79:306–12.
- [23] Shields JA, Shields CL, Singh AD. Metastatic neoplasms in the optic disc : The 1999 Bjerrum lecture : Part 2. *Arch Ophthalmol* 2000;118:217–24.
- [24] Mack HG, Jakobiec FA. Isolated metastases to the retina or optic nerve. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:251–60.
- [25] Shields CL, McMahon JF, Atalay HT, et al. Retinal metastasis from systemic cancer in 8 cases. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1303–8.
- [26] Young SE, Cruciger M, Lukeman J. Metastatic carcinoma to the retina : case report. *Ophthalmology* 1979;86:1350–4.
- [27] Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265–76.
- [28] Meziani L, Cassoux N, Le Rouic LL, et al. Uveal metastasis revealing lung cancer. *JFr Ophthalmol* 2012;35:420–5.
- [29] Konstantinidis L, Damato B. Intraocular metastases - A review. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017;6:208–14.
- [30] Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136:264–71.
- [31] Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit : patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1215–9.
- [32] Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases : origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:122–7.
- [33] Mathis T, Jardel P, Loria O, et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res* 2019;68:144–76.
- [34] Haimovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, et al. Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology* 1997;104:1152–8.

- [35] Harbour JW, De Potter P, Shields CL, Shields JA. Uveal metastasis from carcinoid tumor : clinical observations in nine cases. *Ophthalmology* 1994;101:1084-90.
- [36] Papastefanou VP, Arora AK, Hungerford JL, Cohen VML. Choroidal metastasis from follicular cell thyroid carcinoma masquerading as circumscribed choroidal haemangioma. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:1-3.
- [37] Arat YO, Boniuk M. Red lesions of the iris, choroid, and skin secondary to metastatic carcinoma of the thyroid : a review. *Surv Ophthalmol* 2007;52:523-8.
- [38] Hamza F, Amouri W, Jardak I, et al. Métastases uvéales des carcinomes thyroïdiens. À propos de 3 cas. *Presse Méd* 2015;44:e67-74.
- [39] Ramaesh K, Marshall JWV, Wharton SB, Dhillon B. Intraocular metastases of cutaneous malignant melanoma : a case report and review of the literature. *Eye* 1999;13:247-50.
- [40] Font RL, Naumann G, Zimmerman LE. Primary malignant melanoma of the skin metastatic to the eye and orbit. Report of ten cases and review of the literature. *Am J Ophthalmol* 1967;63:738-54.
- [41] Caujolle JP, Gastaud P. Tumors of the choroid. Clinical, paraclinical approach and therapeutic concepts. *J Fr Ophthalmol* 1996;19:623-51.
- [42] Bergès O, Siahmed K. Échographie de l'œil et de l'orbite. *EMC Ophtalmologie* 2005;2(1):1-34.
- [43] Coleman DJ, Abramson DH, Jack RL, Franzen LA. Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1974;91:344-54.
- [44] Sobotka B, Schlote T, Krumpaszy HG, Kreissig I. Choroidal metastases and choroidal melanomas : Comparison of ultrasonographic findings. *Br J Ophthalmol* 1998;82:159-61.
- [45] Ward SD, Byrne BJ, Kincaid MC, Mann ES. Ultrasonographic evidence of a mushroom-shaped choroidal metastasis. *Am J Ophthalmol* 2000;130:681-2.
- [46] Neudorfer M, Waisbourd M, Anteby I, et al. Color flow mapping : a non-invasive tool for characterizing and differentiating between uveal melanomas and choroidal metastases. *Oncol Rep* 2011;25:91-6.
- [47] Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina* 2014;34:1588-93.
- [48] Demirci H, Cullen A, Sundstrom JM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis. *Retina* 2014;34:1354-9.
- [49] Arevalo JF, Fernandez CF, Garcia RA. Optical coherence tomography characteristics of choroidal metastasis. *Ophthalmology* 2005;112:1612-9.
- [50] Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res* 2016;52:130-55.
- [51] Ishida T, Morohoshi K, Takeuchi Y, et al. Swept-source optical coherence tomographic findings in eyes with metastatic choroidal tumor. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;8:44-7.
- [52] Iannetti L, Zito R, Tortorella P. Morphological features of choroidal metastases : An OCT analysis. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:663.
- [53] Cennamo G, Romano MR, Breve MA, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography : enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye (Lond)* 2017;31:906-15.
- [54] Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al. Intraocular tumors : evaluation with MR imaging. *Radiology* 1988;168:773-9.
- [55] De Potter P, Shields JA, Shields CL, et al. Unusual MRI findings in metastatic carcinoma to the choroid and optic nerve : a case report. *Int Ophthalmol* 1992;16:39-44.
- [56] Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43.
- [57] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
- [58] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC) : A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- [59] Lin CC, Yang JCH. Optimal management of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutations. *Drugs* 2011;71:79-88.
- [60] Shields JA, Shields CL, Ehya H, et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. *Ophthalmology* 1993;100:1677-84.
- [61] Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease : a review. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2009;87:588-601.
- [62] Sen J, Groenewald C, Hiscott PS, et al. Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. *Ophthalmology* 2006;113:1028-31.
- [63] Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N. Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology* 2002;109:235-42.
- [64] Seregard S, All-Ericsson C, Hjelmqvist L, et al. Diagnostic incisional biopsies in clinically indeterminate choroidal tumours. *Eye (Lond)* 2013;27:115-8.
- [65] Akgul H, Otterbach F, Bornfeld N, Jurklics B. Intraocular biopsy using special forceps : A new instrument and refined surgical technique. *Br J Ophthalmol* 2011;95:79-82.
- [66] Cohen VML, Dinakaran S, Parsons MA, Rennie IG. Transvitreal fine needle aspiration biopsy : the influence of intraocular lesion size on diagnostic biopsy result. *Eye* 2001;15:143-7.
- [67] Grixti A, Angi M, Damato BE, et al. Vitreoretinal surgery for complications of choroidal tumor biopsy. *Ophthalmology* 2014;121:2482-8.
- [68] Maor M, Chan RC, Young SE. Radiotherapy of choroidal metastases. Breast cancer as primary site *Cancer* 1977;40:2081-6.
- [69] Doig RG, Olver IN, Jeal PN, Bishop JF. Symptomatic choroidal metastases in breast cancer. *Aust N Z J Med* 1992;22:349-52.
- [70] Rudoler SB, Corn BW, Shields CL, et al. External beam irradiation for choroid metastases : identification of factors predisposing to long-term sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:251-6.
- [71] Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, et al. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases : a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1244-51.
- [72] Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, Handa JT. Emerging treatments for choroidal metastases. *Surv Ophthalmol* 2011;56:511-21.
- [73] Wiegel T, Kreusel KM, Schmidt S, et al. Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis : Unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease? *Radiother Oncol* 1999;53:139-41.
- [74] D'Abbadie I, Arriagada R, Spielmann M, Lê MG. Choroid metastases : clinical features and treatments in 123 patients. *Cancer* 2003;98:1232-8.
- [75] Shields CL. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:31-7.
- [76] Lim JJ, Petrovich Z. Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma. *Ophthalmology* 2000;107:1927-31.
- [77] Tsina EK, Lane AM, Zacks DN, et al. Treatment of metastatic tumors of the choroid with proton beam irradiation. *Ophthalmology* 2005;112:337-43.
- [78] Kamran SC, Collier JM, Lane AM, et al. Outcomes of proton therapy for the treatment of uveal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1044-50.
- [79] Cho KR, Lee KM, Han G, et al. Gamma knife radiosurgery for cancer metastasized to the ocular choroid. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61:60-5.
- [80] Ghodasra DH, Demirci H. Photodynamic therapy for choroidal metastasis. *Am J Ophthalmol* 2016;161:104-109.e2.
- [81] Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, et al. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology* 2012;119:1218-22.
- [82] Hua R, Li W, Wu W, et al. Failure of ocular photodynamic therapy for secondary choroidal metastasis : A case report and literature review. *Oncotarget* 2017;8:95030-5.

- [83] Kawakami S, Wakabayashi Y, Goto H. A case of presumed choroidal metastasis from carcinoid tumor treated by photodynamic therapy with verteporfin. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2003–6.
- [84] Harbour JW. Photodynamic therapy for choroidal metastasis from carcinoid tumor. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1143–5.
- [85] Rundle P. Photodynamic therapy for eye cancer. *Biomedicine* 2017;5.
- [86] Mauget-Fayssé M, Gambrelle J, Quaranta-El Maftouhi M, Moullet I. Photodynamic therapy for choroidal metastasis from lung adenocarcinoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:552–4.
- [87] Bell DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma : Natural history and management options. *Cancer Control* 2004;11:296–303.
- [88] Kiratli H, Bilgiç S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal metastases. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:423–9.
- [89] Lin CJ, Tsai YY. The effect of intravitreal bevacizumab and transpupillary thermotherapy on choroidal metastases and literature review. *Indian J Ophthalmol* 2015;63:37–41.
- [90] Romanowska-Dixon B, Kowal J, Pogrzebielski A, Markiewicz A. Transpupillary thermotherapy (TTT) for intraocular metastases in choroid. *Klin Oczna* 2011;113:132–5.
- [91] Augustine H, Munro M, Adatia F, et al. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF : A literature review and case report. *Can J Ophthalmol* 2014;49:458–63.
- [92] Mansour AM, Alameddine R. Intravitreal bevacizumab for consecutive multiple choroidal breast metastatic lesions. *BMJ Case Rep* 2012;2012. bcr0320126124.
- [93] Fenicia V, Abdolrahimzadeh S, Mannino G, et al. Intravitreal bevacizumab in the successful management of choroidal metastases secondary to lung and breast cancer unresponsive to systemic therapy : a case series. *Eye (Lond)* 2014;28:888–91.
- [94] Maudgil A, Sears KS, Rundle PA, et al. Failure of intravitreal bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis. *Eye (Lond)* 2015;29:707–11.
- [95] Manquez ME, Brown MM, Shields CL, Shields JA. Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:251–6.
- [96] Okuma Y, Tanaka Y, Kamei T, et al. A lectinib for choroidal metastasis in a patient with crizotinib-resistant ALK rearranged positive non-small cell lung cancer. *OncoTargets Ther* 2015;8:1321–5.
- [97] Cui ZH, Zhang Y, Liang LL, et al. Development of a new choroidal metastasis in resistance to crizotinib therapy in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Int J Ophthalmol* 2017;10:310–4.
- [98] Francis JH, Habib LA, Abramson DH, et al. Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy : differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2017;124:1788–98.
- [99] Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal fluid associated with MEK inhibitor use in the treatment of systemic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:855–62.
- [100] Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up : a five-year review. *Support Care Cancer* 2013;21:1167–74.

13.6. Ostéome de la choroïde

- [1] Gass JDM, Guerry RK, Jack RL, Harris G. Choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1978;96(3):428–35.
- [2] Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Choroidal osteoma. *Surv Ophthalmol* 1988;33:17–27.
- [3] Szelog JT, Filho MAB, Lally DR, et al. Optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin* 2016;47(1):69–72.
- [4] Vachette M, Moulin A, Zografos L, Schalenbourg A. Epibulbar osseous choristoma : A clinicopathological case series and review of the literature. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:420–3.
- [5] Honavar SG, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Sclerochoroidal calcification : Clinical manifestations and systemic associations. *Arch Ophthalmol* 2001;119(6):833–40.
- [6] Olguin-Manríquez F, Enríquez AB, Crim N, et al. Multimodal imaging in choroidal osteoma. *Int J Retin Vitreol* 2018;4(1).
- [7] Shields CL, Sun H, Demirci H, Shields JA. Factors predictive of tumor growth, tumor decalcification, choroidal neovascularization, and visual outcome in 74 eyes with choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1658–66.

This page intentionally left blank

Tumeurs bénignes de l'épithélium pigmentaire de la rétine

14.1. HYPERTROPHIE CONGÉNITALE, HAMARTOME ISOLÉ ET HAMARTOMES COMBINÉS

T. MATHIS, A.-M. NGUYEN

■ Introduction

Parmi les lésions pigmentées du fond d'œil, il existe des tumeurs ou pseudo-tumeurs atteignant l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP) qui sont bénignes et à différencier des nævus ou petits mélanomes choroïdiens. L'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (HCEPR ou CHRPE pour *congenital hypertrophy of the retinal pigmented epithelium*), l'hamartome isolé de l'EP et l'hamartome combiné de l'EP et de la rétine sont les lésions les plus classiques, bien que rares [1, 2]. Leurs caractéristiques cliniques et paracliniques sont à connaître pour facilement les identifier et rassurer le patient quant à la bénignité de la lésion.

■ Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire

■ CLINIQUE

L'HCEPR est souvent de découverte fortuite car asymptomatique. Il s'agit d'une tache très pigmentée brune voire parfois noire. La lésion est de forme arrondie, plane et nettement délimitée. L'aspect en double contour est très évocateur : un halo dépigmenté doublé d'un liseré plus sombre entoure souvent la

lésion (fig. 14-1a). Elle peut présenter en son sein des lacunes de dépigmentation arrondies à l'emporte-pièce pouvant augmenter dans le temps en taille et en nombre (fig. 14-1b). Ces lacunes s'observent surtout pour les lésions de grand diamètre. Elles correspondent à une atrophie progressive de l'EP à la surface de la lésion : elles sont plutôt un signe de chronicité et de bénignité de la tumeur. Une extension de diamètre (mais pas d'épaisseur) de l'HCEPR est possible dans le temps sans remettre en cause son caractère bénin [2].

À noter que des formes multiples uni- ou bilatérales peuvent être observées, parfois appelées pigmentations groupées de la rétine ou *bear tracks*, faisant référence à l'aspect semblable aux traces de pas d'un ours, dans un secteur de la rétine (fig. 14-2). Ces formes multiples sont à différencier des pigmentations multifocales et bilatérales dans le cadre des polyposes adénomateuses familiales (PAF) et du syndrome de Gardner, qui sont associées à des cancers familiaux du côlon. Ces lésions ont été appelés HCEPR pendant longtemps, mais sont différentes car multifocales, bilatérales, et réparties sur l'ensemble du fond d'œil. Elles ont des formes irrégulières et leurs contours sont moins prononcés que dans les HCEPR [2].

■ EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens complémentaires sont rarement indispensables au diagnostic. L'échographie montre une hyper-réflexivité séparée de la choroïde par un fin liseré hypo-échogène. En angiographie, il s'observe un effet masque du pigment, sauf au niveau des lacunes où l'atrophie de l'EP crée un effet fenêtré. Il n'y a ni imprégnation, ni *pin points*, ni diffusion.

L'OCT-EDI se superpose à la description clinique de la lésion. Il peut montrer des remaniements de l'EP à type d'épaississement

variable, d'irrégularité voire d'une disparition de l'EP, correspondant aux lacunes de dépigmentation, et une atrophie de la couche externe des photorécepteurs (fig. 14-3) [3, 4]. Le caractère non invasif de cet examen et son utilisation fréquente en routine ont tendance à supplanter l'échographie dans l'analyse de ce type de lésion bénigne et plane du fond d'œil. L'OCT est volontiers réalisé devant toute lésion accessible (postérieure à l'équateur), le diagnostic de l'HCEPR restant avant tout clinique.

■ ÉVOLUTION ET SUIVI

Le risque de transformation maligne de ces lésions est considéré comme nul. Leur extension en taille est possible et elles restent dans la majorité des cas asymptomatiques. De très rares cas de néovascularisation choroïdienne secondaire à une HCEPR ont été décrits et justifient une surveillance régulière, notamment des lésions proches de la macula [5].

Hamartome isolé de l'épithélium pigmentaire

■ CLINIQUE

À la différence de l'HCEPR, les hamartomes de l'EP (ou hyperplasies de l'EP) sont des lésions de plus petite taille, légèrement surélevées, sans lacunes. Les bords sont bien délimités, mais peuvent être parfois granuleux et moins nets que l'HCEPR. Ils ne présentent d'ailleurs pas d'aspect en double contour des bords. Leur pigmentation est souvent très marquée et la lésion apparaît souvent noire au fond d'œil. L'extension rétinienne masquant les vaisseaux rétinien permet de les différencier de l'HCEPR (fig. 14-4).

■ EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les images en OCT traduisent le caractère dense en pigment avec une forte hyperréflexivité de surface avec un cône d'ombre postérieur très hyperréflexif. La lésion apparaît en OCT au sein de la rétine neurosensorielle (invasion) (fig. 14-5) [6].

L'échographie en mode B est souvent mise en défaut par la petite taille des lésions.

En angiographie, il existe le plus souvent un effet masque du pigment, mais une imprégnation en fluorescéine tardive peut se voir en cas de vascularisation superficielle. Ce caractère vascularisé a d'ailleurs été récemment évoqué en exploration par OCT-angiographie devant la mise en évidence d'un hyper-signal de décorrélation au sein des hamartomes isolés de l'EP explorés [7, 8].

■ ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Tout comme l'HCEPR, il s'agit d'une lésion bénigne ne nécessitant aucun traitement. À noter que dans certaines formes associées à une fibrose et des rétractions de l'interface vitréo-rétinienne, l'hypothèse d'une transition vers un hamartome combiné de l'EP et de la rétine peut être émise. Dans ces

cas de figure, une altération de la fonction visuelle peut être observée [9].

Hamartomes combinés de l'épithélium pigmentaire et de la rétine

Les hamartomes combinés de l'EP et de la rétine sont des lésions probablement congénitales et peuvent être associés à une neurofibromatose [10, 11]. La lésion est le plus souvent unilatérale et de découverte fortuite dans l'enfance, ou dans le cadre d'un bilan d'amblyopie/strabisme [12].

■ CLINIQUE

L'aspect clinique est souvent caractéristique et montre une formation surélevée de l'EP et de la rétine externe, de coloration grisâtre voire brune. Il existe une attraction des vaisseaux rétinien qui se retrouvent tortueux à proximité de la lésion. Un tissu fibroglial associé à une membrane épirétinienne contractile est souvent présent à la surface et a tendance à plisser la rétine en regard. Un syndrome exsudatif à type de décollement séreux rétinien et d'exsudats intrarétiniens peut être retrouvé mais n'est pas systématique (fig. 14-6).

La localisation préférentielle de l'hamartome combiné de l'EP et de la rétine est juxtapapillaire puis maculaire, les formes périphériques étant rares [13, 14].

■ EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hypofluorescence précoce de la lésion laissant ensuite place à une hyperfluorescence diffuse en fin de séquence angiographique. Des anomalies vasculaires à type de télangiectasies et d'anastomoses sont aussi visibles sur le pourtour de la lésion. L'angiographie à l'ICG ne retrouve pas de signes particuliers au niveau choroïdien, confirmant la localisation purement rétinienne de l'hamartome (fig. 14-7).

L'OCT met en évidence une lésion intrarétinienne mal définie qui entraîne une élévation et une dédifférenciation des couches de la rétine. La lésion est surtout visible dans les couches les plus internes de la rétine [15]. Un décollement de l'EP peut être visualisé. Cet examen montre aussi des signes associés à l'hamartome tels qu'une membrane épirétinienne de surface et d'éventuels signes exsudatifs intra- ou sous-rétiniens (fig. 14-8).

■ ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La lésion est souvent non évolutive, mais il peut exister des complications visuelles liées à la contraction du tissu rétinien, à l'exsudation, ou à l'apparition d'une membrane néovasculaire [16]. Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hamartome, mais une vitrectomie associée à un pelage d'une membrane contractile peut être proposée lorsqu'il existe une baisse d'acuité visuelle avérée et significative liée à cette membrane [17, 18].

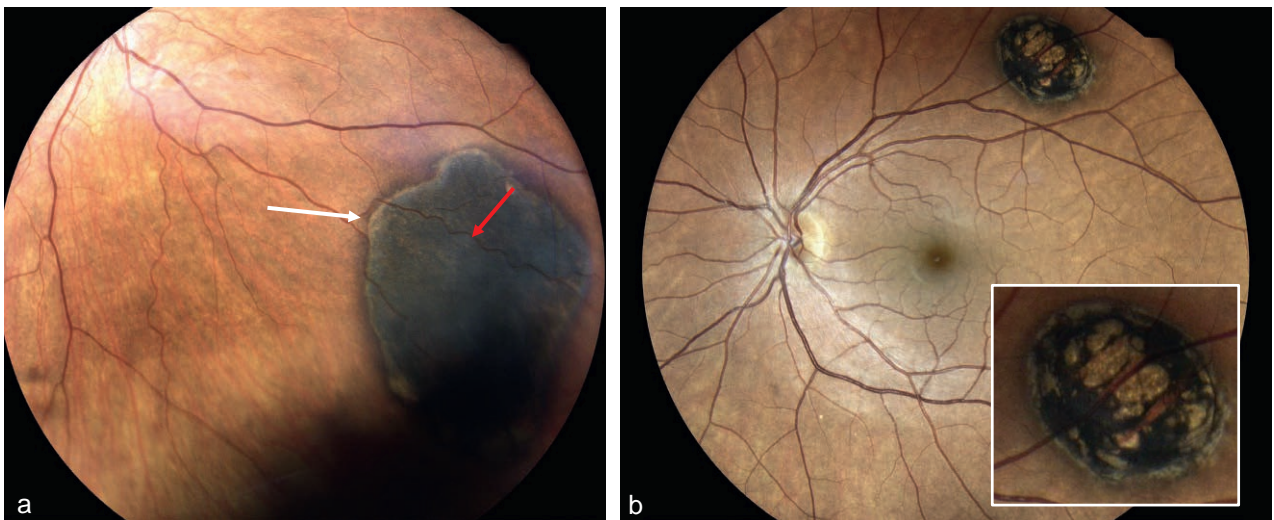


Fig. 14-1 *Rétinographies couleurs d'une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire (HCEPR).*
 a. Lésion de pigmentation brune, plane. Noter le passage des vaisseaux rétiniens au-dessus de la lésion signant sa localisation au sein de l'épithélium pigmentaire sans envahissement de la rétine neurosensorielle (flèche rouge). L'aspect en double contour (halo atrophique bordé d'un liseré plus sombre) est caractéristique (flèche blanche). b. Lacunes de dépigmentation.



Fig. 14-2 *Rétinographie couleur d'hypertrophies congénitales de l'épithélium pigmentaire multiples ou pigmentations groupées de la rétine.*

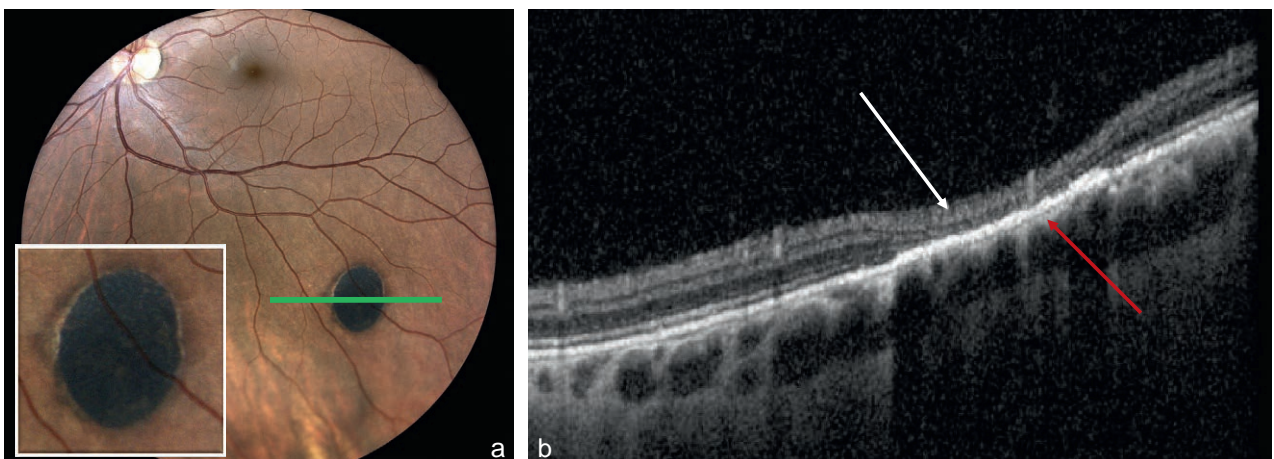


Fig. 14-3 *Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (HCEPR) avec correspondance sur l'OCT.*
 a. Rétinophotographie couleur confocale d'une HCEPR. b. OCT B-scan correspondant au plan de coupe sur la rétinophotographie et montrant un épaississement granuleux de l'épithélium pigmentaire (EP) correspondant à la lésion (flèche rouge), associé à un amincissement de la rétine neurosensorielle sur l'ensemble de la surface de la lésion (flèche blanche). La pigmentation atténue l'écho et donne un aspect de cône d'ombre postérieur en arrière de l'hyper-réflexivité de l'EP.

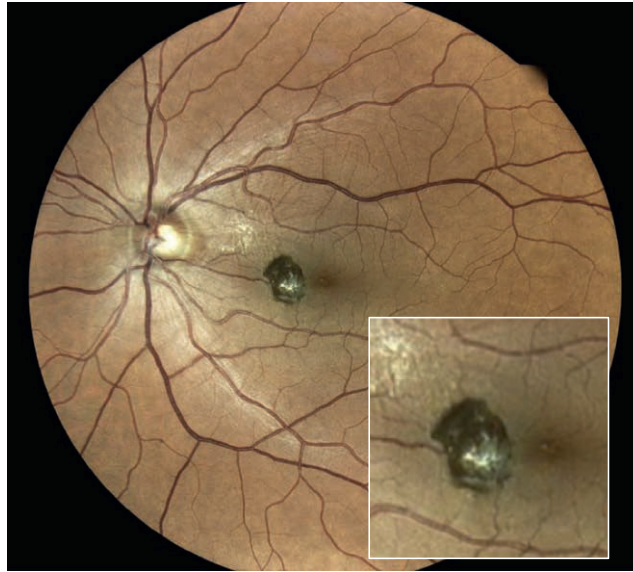


Fig. 14-4 *Rétinographie couleur d'un hamartome isolé de l'épithélium pigmentaire maculaire.*
La pigmentation masque les vaisseaux rétiniens, traduisant l'invasion rétinienne. Une gliose de surface est à noter.

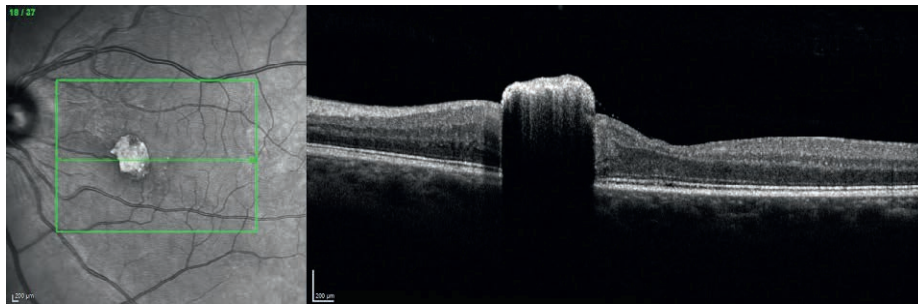
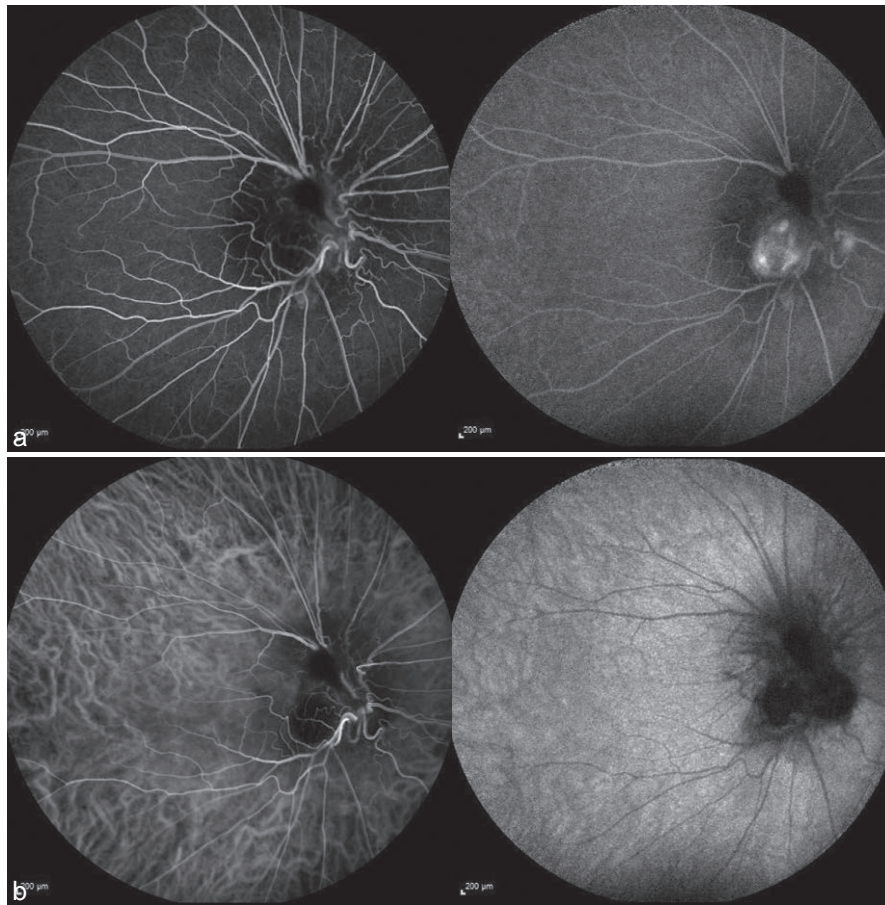


Fig. 14-5 *OCT B-scan d'un hamartome isolé de l'épithélium pigmentaire maculaire.*
Le pigment apparaît hyper-réfléctif avec un cône d'ombre postérieur masquant le signal de la rétine neurosensorielle et de l'EP.

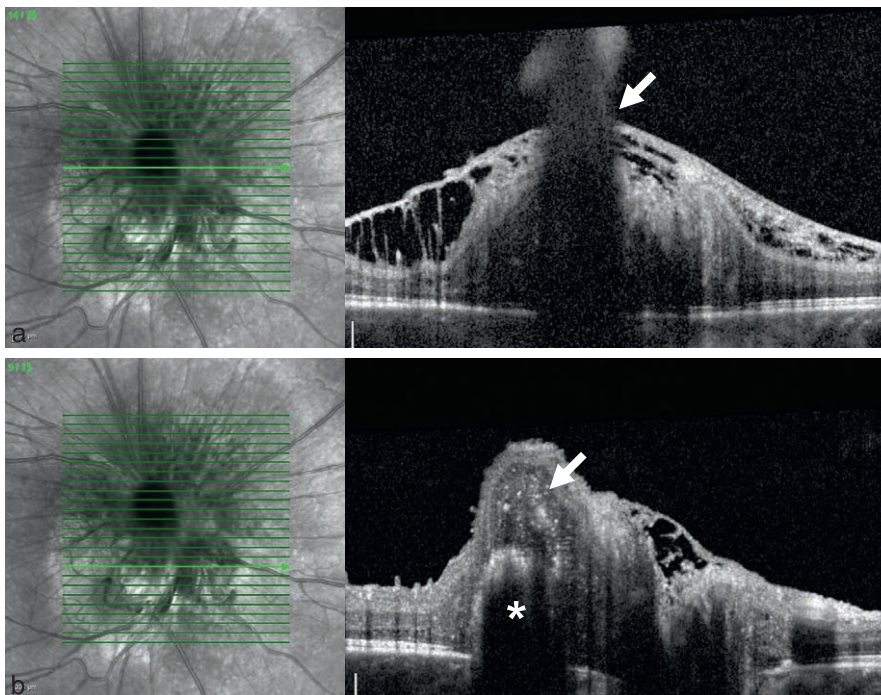


Fig. 14-6 *Rétinographie couleur d'un hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine.*
Une lésion brunâtre juxtapapillaire de l'œil droit est visible, associée à des exsudats lipidiques sur son pourtour et une gliose prérétinienne supérieure. Noter l'attraction vasculaire en regard de la lésion et le plissement rétinien entraîné par la présence d'une membrane épitréinienne.

**Fig. 14-7**

Séquences angiographiques d'un hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine.

a. Angiographie à la fluorescéine aux stades précoce (à gauche) et tardif (à droite) : la lésion est initialement hypofluorescente, puis s'imprègne progressivement par le colorant. Des dilatations vasculaires multiples sont retrouvées. b. Angiographie au vert d'indocyanine aux stades précoce (à gauche) et tardif (à droite) : aucune anomalie de la trame vasculaire choroïdienne n'est visible, ni aucune lésion autre que celle visible à l'angiographie à la fluorescéine.

**Fig. 14-8**

OCT B-scan d'un hamartome combiné de l'épithélium pigmentaire et de la rétine.

a. Une élévation et une différenciation des couches rétinienne sont visibles. L'examen montre la présence d'une réaction fibrogliale importante au sommet de la lésion (flèche) associée à une membrane épirétinienne. b. Une élévation de l'épithélium pigmentaire est visible sur cette coupe OCT (astérisque). Noter par ailleurs la présence d'une exsudation lipidique intrarétinienne (flèche).

14.2. ADÉNOMES ET ADÉNOCARCINOMES DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

A. SCHALENBOURG, A. MOULIN

I Introduction

Le diagnostic différentiel entre une hyperplasie réactionnelle, un adénome et un adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire (EP) peut s'avérer délicat, aussi bien en pratique clinique qu'histopathologique. La transformation d'une hyperplasie de l'EP en une véritable tumeur a été confirmée par plusieurs observations cliniques et expérimentales, soutenant l'hypothèse que ces trois entités pourraient être considérées comme différents stades d'un même spectre physiopathologique [1], pour lequel le terme « épithéliome » a été proposé récemment [2].

I Épidémiologie

Les adénomes et adénocarcinomes de l'EP sont des tumeurs rares. L'âge moyen des patients se situe autour de 50 ans, avec une prépondérance féminine et l'absence de prédilection ethnique [1, 2].

I Présentation clinique

La couleur de ces tumeurs est typiquement brun foncé, voire noire, rappelant celle d'un mélanome choroïdien ayant envahi la rétine (de type Knapp-Rønne) (fig. 14-9a et 14-10a), quoique des cas non pigmentés aient été rapportés [1–3]. De façon typique, les adénocarcinomes de l'EP sont associés à un vaisseau rétinien nourricier et surtout des exsudats durs (fig. 14-9a), contrairement aux mélanomes choroïdiens, où des dépôts lipidiques sont rarement associés avant le début du traitement. La présence d'une hypertrophie congénitale de l'EP adjacente doit faire soupçonner la possibilité d'un adénocarcinome de l'EP, même si un nombre limité de cas de transformation maligne a été rapporté [4]. Une réflectivité interne élevée peut être observée à l'échographie A [2] (fig. 14-10c), ainsi que des calcifications secondaires (fig. 14-9b, c). L'OCT permet de localiser la tumeur au niveau de la rétine (fig. 14-9d). Si l'adénocarcinome

de l'EP est situé proche de la papille, le diagnostic différentiel d'un mélanocytome doit être considéré [1] (fig. 14-9e, f).

I Histopathologie

Des cordons de cellules partiellement pigmentées, contenant souvent un cytoplasme vacuolisé, reposent sur des septums d'un matériel PAS (*periodic acid Schiff*) positif de type membrane basale (fig. 14-10f, g). Ces cellules peuvent avoir une disposition tubulaire, papillaire ou encore former des plages solides [4, 5]. Elles possèdent souvent des nucléoles proéminents. Le pléomorphisme cellulaire, l'activité mitotique ainsi que l'invasion locale de la choroïde sont des éléments qui plaident en faveur de malignité. En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment les pancytokératines, avec une expression variable de la cytokératine 7 et de la cytokératine 8/18. Toutefois, ces tumeurs peuvent aussi exprimer les marqueurs mélanocytaires (HMB45, Melan A, MITF), ne facilitant pas le diagnostic différentiel avec un mélanome de l'uvée, notamment dans des biopsies [5].

I Évolution et traitement

Contrairement à l'adénocarcinome ciliaire, aucune dissémination métastatique n'a été rapportée, à notre connaissance. En conséquence, la prise en charge est guidée par la présentation initiale et l'évolution locale. En cas d'un présumé adénome de l'EP, par exemple au pôle postérieur et sans croissance tumorale significative, le traitement pourrait se limiter à en réduire l'exsudation (fig. 14-9g, h) tout en poursuivant l'observation périodique.

Si un adénocarcinome de l'EP est suspecté, une biopsie incisionnelle peut seulement confirmer si la tumeur évolutive provient de l'EP, et l'absence de cellules atypiques n'exclut pas la présence de cellules malignes dans la masse intraoculaire résiduelle. Les options thérapeutiques incluent alors la radiothérapie avec ou sans résection chirurgicale (fig. 14-10h), ou l'énucléation [1–5].

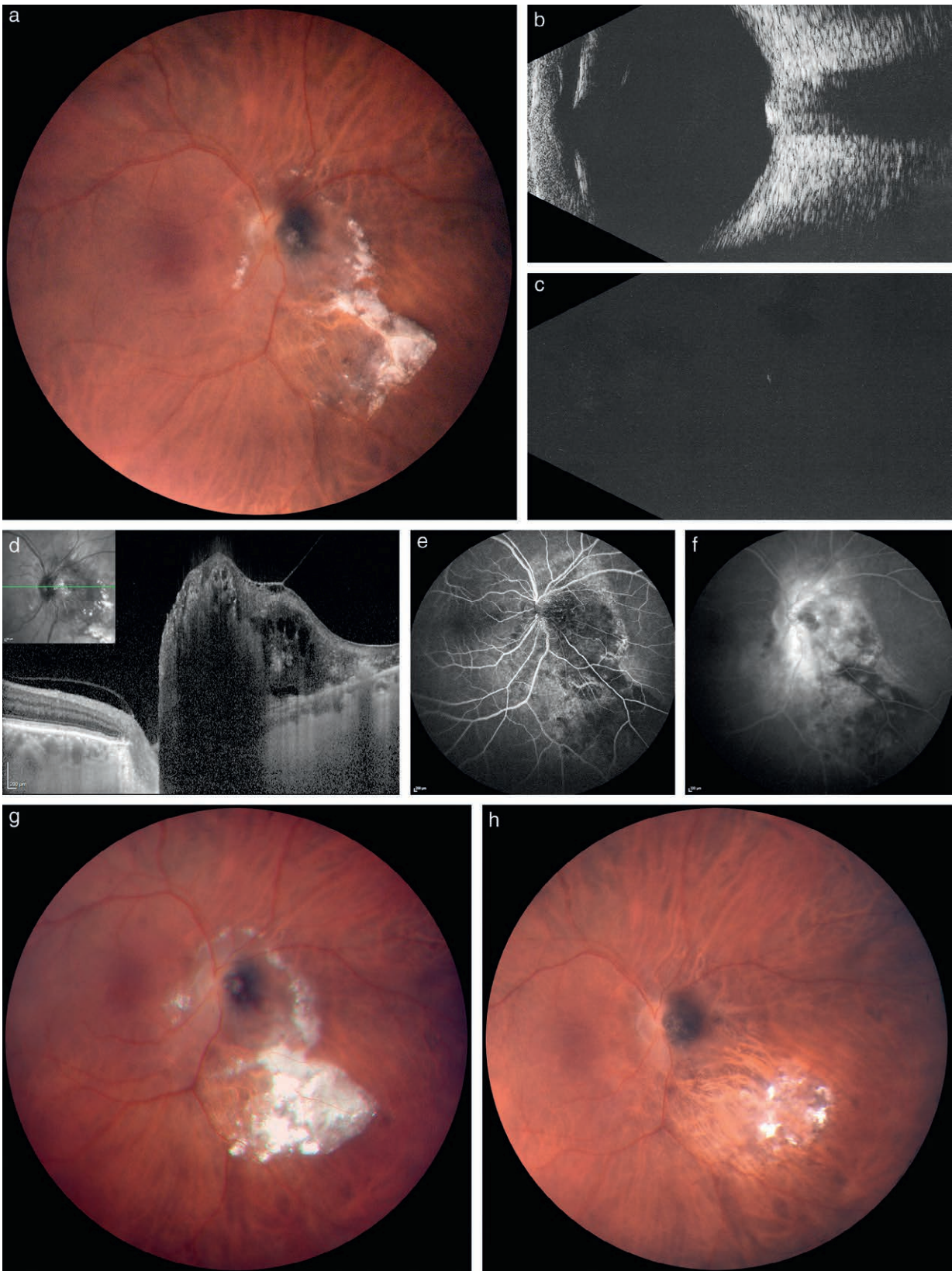


Fig. 14-9 *Présumé adénome de l'épithélium pigmentaire (EP) chez un homme caucasien de 69 ans, découvert fortuitement. AV à 1,0. Présentation initiale : a. Masse parapapillaire nasale de couleur brun foncé, associée à des exsudats lipidiques. b, c. Échographie B : calcification secondaire au sein de la lésion, provoquant un ombre acoustique et persistant après la réduction de la sensibilité. d. L'OCT en B-scan situe la masse par-dessus l'EP. f, g. Angiographie fluorescéinique : importante exsudation entourant la lésion. Absence de l'aspect fibrillaire du bord tumoral qui caractérise les mélanocytomes. Absence de vaisseaux tortueux, typiques des hamartomes combinés. e. Un an plus tard : malgré un traitement au laser Argon de la surface tumorale, les exsudats durs ont fortement augmenté, menaçant la fonction visuelle. Une trithérapie consistant en une injection IV de triamcinolone, suivie d'une PDT, puis d'une injection IV de bévacizumab est effectuée. h. Trois ans après traitement : forte régression des exsudats lipidiques. La tumeur est invariée. AV à 0,9.*

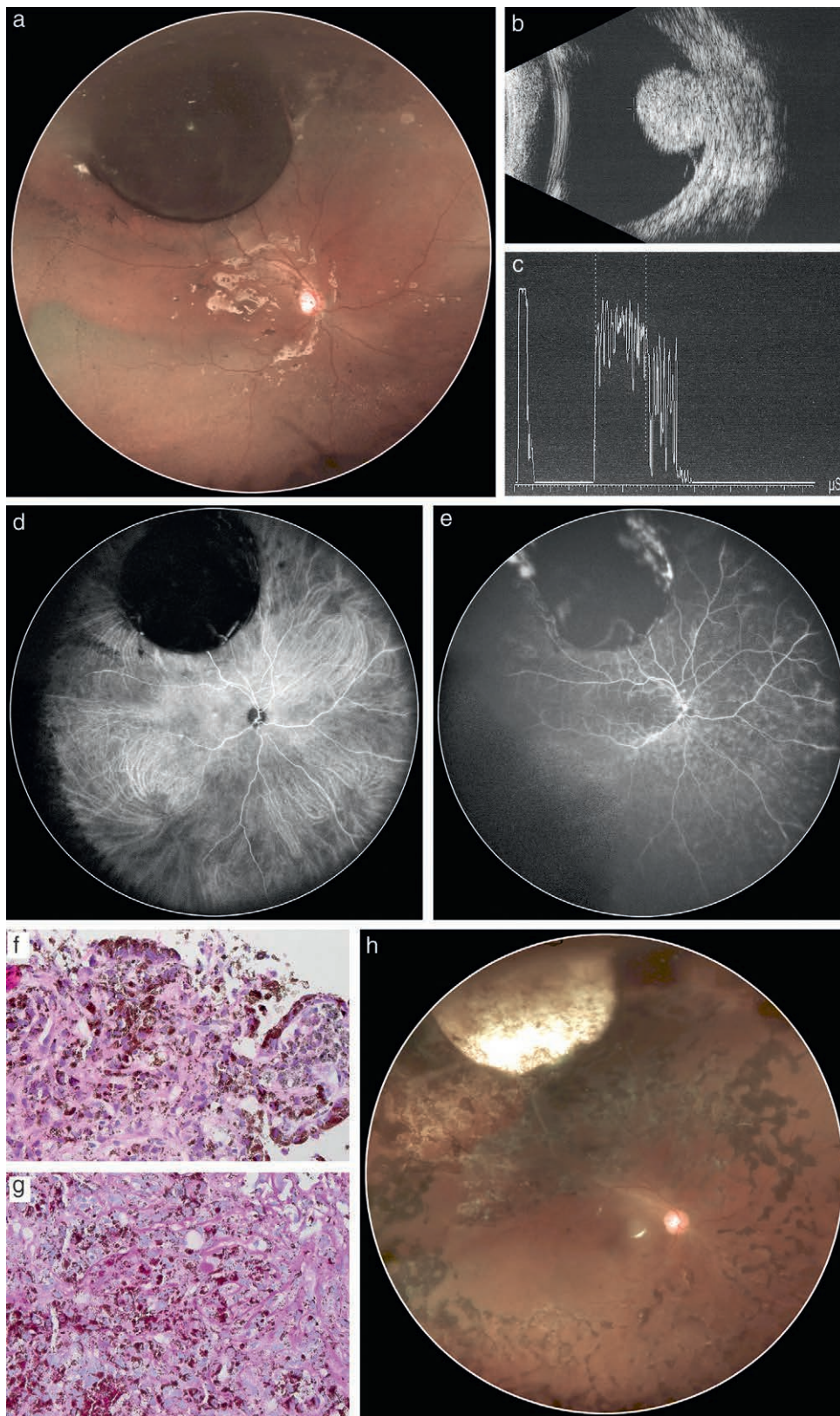


Fig. 14-10 Adénocarcinome chez un homme africain de 45 ans présentant un scotome supérieur depuis 3 semaines. AV à 0,4. Présentation initiale : a. Masse de couleur brun foncé dans le quadrant temporal supérieur de l'œil droit, associée à un décollement de rétine exsudatif inférieur. b, c. Échographies B et A présentant une tumeur nodulaire d'une épaisseur de 9 mm, avec une réflectivité interne élevée. d, e. Angiographie panoramique à l'ICG et fluorescéinique. La masse ne présente pas de dilatation de sa vascularisation propre et est associée à une forte exsudation rétinienne diffuse. Examen histopathologique suite à une biopsie transvitréenne : HE, $\times 126$ (f) et PAS, $\times 126$ (g). Des cordons cellulaires, présentant une abondante pigmentation granulaire et des noyaux proéminents et irréguliers, sont entourés partiellement par un réseau de matériel PAS positif de type lame basale. h. Six mois après protonthérapie et tumorectomie secondaire. Cicatrice plane, associée à une photocoagulation panrétinienne circonférentielle de la rétine ischémique, réappliquée. AV à 0,2.

BIBLIOGRAPHIE

14.1. Hypertrophie congénitale, hamartome isolé et hamartomes combinés

- [1] Chamot L, Zografos L, Klainguti G. Fundus changes associated with congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):154–61.
- [2] Shields JA, Shields CL. Tumors and related lesions of the pigmented epithelium. *Asia-Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(2):215–23.
- [3] Fung AT, Pellegrini M, Shields CL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium : enhanced-depth imaging optical coherence tomography in 18 cases. *Ophthalmology* 2014;121(1):251–6.
- [4] Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Review of spectral domain-enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the retina and retinal pigment epithelium in children and adults. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(2):128–32.
- [5] Garoon RB, Harbour JW. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium presenting with secondary choroidal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(4):276–7.
- [6] Shukla D, Ambatkar S, Jethani J, Kim R. Optical coherence tomography in presumed congenital simple hamartoma of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):945–7.
- [7] Zola M, Ambresin A, Zografos L. Optical coherence tomography angiography imaging of a congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium. *Retin Cases Brief Rep* 2021;15(3):289–93.
- [8] Pujari A, Temkar S, Agarwal S, et al. Foveolar simple retinal pigment epithelial hamartoma. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(7):999–1000.
- [9] Shields CL, Shields JA, Marr BP, et al. Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium : a study of five cases. *Ophthalmology* 2003;110(5):1005–11.
- [10] Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1991;109(5):662–6.
- [11] Grant EA, Trzupek KM, Reiss J, et al. Combined retinal hamartomas leading to the diagnosis of neurofibromatosis type 2. *Ophthalmic Genet* 2008;29(3):133–8.
- [12] Shields CL, Thangappan A, Hartzell K, et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 77 consecutive patients visual outcome based on macular versus extramacular tumor location. *Ophthalmology* 2008;115(12):2246–2252.e3.
- [13] Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1984;91(12):1609–15.
- [14] Gupta R, Fung AT, Lupidi M, et al. Peripapillary versus macular combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium : imaging characteristics. *Am J Ophthalmol* 2019;200:263–9.
- [15] Chawla R, Kumar V, Tripathy K, et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium : an optical coherence tomography-based reappraisal. *Am J Ophthalmol* 2017;181:88–96.
- [16] Theodossiadis PG, Panagiotidis DN, Baltatzis SG, et al. Combined hamartoma of the sensory retina and retinal pigment epithelium involving the optic disk associated with choroidal neovascularization. *Retina* 2001;21(3):267–70.
- [17] Benhamou N, Massin P, Spolaore R, et al. Surgical management of epiretinal membrane in young patients. *Am J Ophthalmol* 2002;133(3):358–64.
- [18] Bruè C, Saitta A, Nicolai M, et al. Epiretinal membrane surgery for combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium : role of multimodal analysis. *Clin Ophthalmol* 2013;7:179–84.

14.2. Adénomes et adénocarcinomes de l'épithélium pigmentaire de la rétine

- [1] Chamot L, Zografos L. Tumeurs et pseudotumeurs de l'épithélium pigmenté et non pigmenté. In: Zografos L, editor. *Tumeurs intraoculaires*. Paris: Société Française d'Ophthalmologie-Masson; 2002. p. 413–43.
- [2] Shields JA, Shields CL. Tumors and related lesions of the pigmented epithelium. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(2):215–23.
- [3] Nakamura S, Hikita N, Yamakawa R, et al. A clinically challenging diagnosis of adenoma of the retinal pigment epithelium presenting with clinical features of choroidal hemangioma. *Clin Ophthalmol* 2012;6:497–502.
- [4] Moulin A, Zografos L, Schalenbourg A. RPE adenocarcinoma arising from a congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) treated with proton therapy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014;231(4):411–3.
- [5] Shields JA, Eagle Jr RC, Dutton J, et al. Adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium : clinicopathologic correlation with paradoxical immunohistochemical findings. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(10):1249–52.

This page intentionally left blank

Tumeurs rétiniennes

15.1. RÉTINOBLASTOME

I. RÉTINOBLASTOME – ASPECTS MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES

F. RADVANYI, L. GOLMARD, A. MATET

■ Introduction

Bien que rare (50 à 60 nouveaux cas par an en France), le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Cette tumeur a comme origine la rétine en développement. Cependant, la cellule précise de la rétine donnant naissance au rétinoblastome (type de cellule et état de différenciation de cette cellule au moment de la transformation) fait encore l'objet de controverses. Si les événements initiaux nécessaires à l'initiation de cette tumeur sont bien connus (inactivation des deux allèles du gène *RB1* dans plus de 95 % des cas), les événements moléculaires additionnels nécessaires à la progression tumorale sont encore incomplètement définis. Ces événements moléculaires ne sont probablement pas les mêmes dans tous les rétinoblastomes, ce qui pourrait expliquer l'hétérogénéité du rétinoblastome sur le plan clinique.

■ Altérations moléculaires initiales

■ INACTIVATION DE *RB1*

L'altération moléculaire la plus fréquente dans le rétinoblastome est l'inactivation bi-allélique du gène *RB1*. Dans les formes héréditaires (40 % des cas de rétinoblastome), un des deux allèles de *RB1* est déjà inactivé au niveau constitutionnel (toutes les cellules de l'organisme présenteront cette altération de *RB1*). Un deuxième événement inactivant le second allèle de *RB1* au niveau somatique (dans les cellules de l'organe atteint) initiera

le rétinoblastome. Les formes héréditaires sont la plupart du temps multifocales et bilatérales. Dans les formes sporadiques (60 % des cas), les deux événements conduisant à l'inactivation de *RB1* se produisent au niveau somatique, successivement dans la même cellule. La probabilité que ces deux événements se produisent est très faible, ce qui fait que les formes sporadiques sont majoritairement unifocales et unilatérales.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à l'inactivation de *RB1* : variant pathogène ponctuel (affectant un ou quelques nucléotides), délétion d'une partie ou de tout le gène, méthylation de son promoteur (cette dernière altération n'est présente qu'au niveau tumoral, à l'exception d'un cas rapporté d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur de *RB1* [1]. Au niveau constitutionnel, le type de variant pathogène de *RB1* peut conduire à des formes plus ou moins pénétrantes. Par exemple, de grandes délétions, conduisant à la perte complète de *RB1* et du gène *MED4* localisé dans la même région génomique, sont associées à des formes faiblement pénétrantes [2]. La pénétrance des formes héréditaires ne dépend pas uniquement du type de variant pathogène de *RB1* ; d'autres facteurs génétiques peuvent moduler le risque de rétinoblastome, comme un polymorphisme du gène *MDM2* [3].

■ PLUS RAREMENT, AMPLIFICATION DE *MYCN*

Dans une minorité de cas et seulement dans les formes sporadiques (environ 2 % des formes sporadiques), le rétinoblastome peut être initié par une amplification très importante de *MYCN* (plus d'une centaine de copies de *MYCN* au lieu de deux copies dans une cellule normale) sans altération de *RB1* [4]. Ces cas sont d'apparition plus précoce par rapport aux autres formes sporadiques (âge médian 4,5 mois versus 24 mois).

Altérations génétiques somatiques associées à la progression tumorale des rétinoblastomes

D'autres altérations de l'ADN au niveau somatique sont retrouvées dans les rétinoblastomes. Certaines de ces altérations touchent de façon récurrente différentes régions du génome : gain du bras long du chromosome 1 (1q), du bras court des chromosomes 2 (2p) et 6 (6p), perte du bras long des chromosomes 13 (13q) et 16 (16q). Les gènes ciblés par ces altérations ne sont pas connus avec certitude, sauf pour les altérations touchant le 2p (*MYCN*) et le 13q (*RB1*). Plusieurs candidats ont été proposés dont *MDM4* sur le chromosome 1q, *E2F3* sur le chromosome 6p et *RBL2* (un autre membre de la famille de *RB1*) sur le chromosome 16q [5].

De façon générale, comme dans la plupart des cancers pédiatriques, peu de gènes sont trouvés mutés dans le rétinoblastome. Outre *RB1*, un autre gène est inactivé de façon récurrente par des mutations ponctuelles ou des délétions, *BCOR*, mais dans seulement environ 10 % des cas [6].

Gènes impliqués au niveau fonctionnel dans les rétinoblastomes

Des expériences fonctionnelles réalisées sur des modèles précliniques de rétinoblastome ont permis d'identifier, outre *MYCN*, plusieurs autres protéines impliquées dans les rétinoblastomes comme *MDM2* et *MDM4* (ces protéines participent à l'inactivation de la protéine codée par le gène suppresseur de tumeurs *TP53*), *OTX2*, *RXRG* et *THRB* (des protéines exprimées par les cellules photoréceptrices ou les cellules cônes), *SYK* (potentiellement activée par des mécanismes épigénétiques) [5].

La cellule d'origine du rétinoblastome, une cellule cône en maturation ?

La rétine mature est composée de sept types cellulaires différents : les deux types de cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets), quatre autres types de cellules neurales (cellules horizontales, bipolaires, amacrines, ganglionnaires) et les cellules gliales de Müller. Ces sept types cellulaires proviennent toutes des mêmes cellules progénitrices de la rétine.

S'il est clairement admis que le rétinoblastome a comme origine une cellule de la rétine au cours du développement, la cellule exacte d'origine est encore débattue, cellule progénitrice de la rétine ou cellule cône en maturation [7, 8].

Le fait que des marqueurs de plusieurs types cellulaires de la rétine soient exprimés par les rétinoblastomes pourrait suggérer que la cellule d'origine est la cellule progénitrice de la rétine. Cependant, les différents arguments énumérés ci-dessous sont plutôt en faveur d'une cellule cône en maturation comme cellule d'origine du rétinoblastome :

- les rétinoblastomes expriment de nombreux marqueurs de cellules photoréceptrices et de cellules cônes [9];
- certaines protéines indispensables à la prolifération des rétinoblastomes sont des marqueurs de cellules photoréceptrices ou de cellules cônes comme *OTX2* et *THRB* citées plus haut.

Il est à noter que ces deux arguments ne suffisent pas pour démontrer de façon certaine que l'origine des rétinoblastomes est une cellule cône. En effet, il pourrait être argumenté que la cellule d'origine pourrait être une cellule à une étape plus précoce du développement qu'une cellule déjà engagée dans la voie des cônes, qui au cours de la transformation évoluerait et se trouverait bloquée à une étape de différenciation cône.

Les deux autres arguments sont les suivants :

- la distribution des foyers de rétinoblastomes à la surface de la rétine est la même que celle des cônes de type L/M [9];
- l'inactivation de *RB1* dans des explants de rétine humaine entraîne une prolifération des cellules cônes à une étape précise de leur maturation (cellules cônes exprimant le marqueur *ARR3*). L'inactivation de *RB1* n'entraîne pas la prolifération d'autres types cellulaires de la rétine [8].

L'expression dans les rétinoblastomes de quelques marqueurs d'autres types cellulaires de la rétine que les cônes pourrait être due soit à une expression anormale de ces marqueurs au cours du processus de transformation cellulaire, soit à une expression transitoire de ces marqueurs au cours de la différenciation normale des cônes.

Hétérogénéité moléculaire des rétinoblastomes

Des analyses moléculaires fondées sur le transcriptome (étude de tous les ARN de la cellule) et les altérations génomiques (étudiant l'ADN) ont montré une hétérogénéité des rétinoblastomes. Une partie des rétinoblastomes, souvent de diagnostic très précoce (moins de 18 mois), présentent très peu d'altérations génomiques, hormis celles touchant *RB1*. Les autres rétinoblastomes, en général de diagnostic plus tardif, présentent plusieurs altérations génomiques. Ces rétinoblastomes sont moins différenciés (ils expriment des marqueurs associés à la différenciation précoce des cônes) et peuvent présenter une hétérogénéité intratumorale. Il est à noter que deux rétinoblastomes chez un même patient peuvent présenter des caractéristiques différentes [10].

Caractérisation moléculaire des rétinoblastomes grâce à l'étude des fluides biologiques

Contrairement à d'autres tumeurs, il n'est pas possible d'effectuer des biopsies à partir d'un rétinoblastome et la caractérisation moléculaire des rétinoblastomes a été faite essentiellement sur des tumeurs énucléées. Des études récentes ont montré que l'on pouvait caractériser les altérations génomiques des rétinoblastomes à partir d'ADN provenant de la tumeur et présent dans des fluides biologiques comme l'humeur aqueuse. Ces premiers travaux ont permis de montrer que le gain du chromosome 6p était associé à des tumeurs nécessitant plus fréquemment une énucléation [11].

Conclusion

Le rétinoblastome est une maladie hétérogène au niveau moléculaire. Les nouvelles connaissances obtenues et les travaux en cours devraient permettre de proposer des thérapies plus efficaces et moins agressives. La possibilité de caractériser la tumeur à partir de fluides biologiques permettra à l'avenir de mieux prédire l'évolution de la maladie et de proposer précocement un suivi adapté à chaque patient.

Remarques et définitions

- Le nom d'un gène est toujours noté en majuscules et en italiques (le gène *RB1*). Le nom d'une protéine est noté en majuscules, non italique (la protéine RB).
- C'est l'étude du rétinoblastome qui a conduit à l'identification de *RB1* (*RB1* pour *retinoblastoma 1*), premier gène suppresseur de tumeurs identifié.
- La protéine RB possède de multiples fonctions ; elle est impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire (première fonction connue), mais également dans le contrôle de la ploïdie et dans la réparation de l'ADN.
- Un chromosome est composé d'un bras court appelé p (pour petit) et d'un bras long appelé q organisés autour d'un centromère. 1q signifie bras long du chromosome 1.
- Altération constitutionnelle : altération touchant l'ADN retrouvée dans toutes les cellules d'un individu.
- Altération somatique : altération touchant l'ADN qui se produit dans une cellule au cours du développement ou chez l'adulte. Cette altération se retrouvera seulement dans toutes les cellules filles issues de cette cellule.
- Gène suppresseur de tumeurs : gène dont l'inactivation est nécessaire à l'initiation ou à la progression tumorale. L'introduction d'un gène suppresseur de tumeurs dans une cellule tumorale entraînera l'arrêt de la prolifération ou la mort de cette cellule. *RB1* est un gène suppresseur de tumeurs.
- Mécanisme épigénétique : mécanisme conduisant à un changement dans l'expression de gènes, transmissible d'une cellule mère à ses cellules filles, mais ne touchant pas la séquence de l'ADN.
- Oncogène : gène altéré par des mécanismes génétiques dans les cancers et impliqué dans la progression tumorale. Ces altérations conduisent à une activité augmentée de la protéine codée par ce gène. *MYCN*, amplifié et surexprimé dans certains rétinoblastomes et dans plusieurs tumeurs pédiatriques dont le neuroblastome, est un oncogène.
- Transcriptome : ensemble des transcrits (ARN) présents dans une cellule. Les ARN sont transcrits à partir de l'ADN. Les ARN messagers sont traduits en protéines. D'autres ARN, comme les micro-ARN, ne codent pas de protéines et ont des fonctions régulatrices.

II. GÉNÉTIQUE DU RÉTINOBLASTOME

J. LE GALL, L. GOLMARD, M. GAUTHIER-VILLARS

La plupart des cas de rétinoblastomes sont sporadiques, isolés. Dans deux tiers des cas, l'atteinte est unilatérale et l'âge médian au diagnostic est de 2 ans. Dans l'autre tiers, l'atteinte est bilatérale et l'âge médian du diagnostic est de 1 an. Dans 10 à 15 % des cas, une histoire familiale de rétinoblastome est retrouvée, correspondant à l'existence d'un facteur génétique de prédisposition transmis selon le mode autosomique dominant.

Prédisposition au rétinoblastome

La prédisposition au rétinoblastome est liée à des altérations du gène *RB1*, gène suppresseur de tumeurs identifié en 1986 [12]. Elle suit le modèle des deux événements proposé par Knudson et Comings dans les années 1970 (fig. 15-1) [13, 14]. L'inactivation des deux allèles du gène *RB1* dans une cellule de la rétine est nécessaire pour qu'un rétinoblastome se développe. La probabilité d'apparition de deux variants pathogènes somatiques inactivant les deux allèles de *RB1* dans la même cellule de la rétine est extrêmement faible et explique la plupart des atteintes unilatérales. En revanche, la probabilité d'apparition d'un seul variant pathogène somatique lorsqu'un variant pathogène constitutionnel est déjà présent est un événement non rare qui provoque le développement d'un rétinoblastome. On comprend alors pourquoi les enfants ayant un variant pathogène constitutionnel d'un allèle de *RB1*, hérité d'un parent ou survenu très tôt au cours de l'embryogenèse, variant *de novo*, ont un risque important d'avoir non seulement une, mais deux ou plusieurs localisations tumorales au niveau des deux rétines à un âge plus jeune.

La prédisposition au rétinoblastome explique l'ensemble des atteintes familiales et l'ensemble des atteintes bilatérales sporadiques. On estime de plus que près de 10 % des patients atteints d'un rétinoblastome unilatéral sont porteurs d'une prédisposition. Ainsi, la question de la prédisposition au rétinoblastome peut se poser pour tout patient et il est important d'évaluer le risque de récurrence pour les enfants apparentés au patient avec la recommandation d'une surveillance ophtalmologique régulière dès la naissance. Les explorations génétiques et l'étude moléculaire du gène *RB1* permettent de mieux déterminer les enfants à risque et de lever la surveillance ophtalmologique des enfants n'ayant pas hérité de la prédisposition au rétinoblastome.

Le gène *RB1* est localisé sur le chromosome 13, en 13q14. Il est composé de 27 exons codant la protéine RB (pRB) de 928 acides aminés. pRB est une protéine nucléaire interagissant avec de nombreuses protéines (plus de 200 interactions décrites à ce jour [15]), dont le principal rôle décrit est l'inhibition de la prolifération cellulaire. Elle est également impliquée dans d'autres fonctions telles que l'apoptose et la différenciation cellulaire [16].

Variants pathogènes du gène *RB1*

Les variants pathogènes identifiés sur le gène *RB1* sont des variants perte de fonction, c'est-à-dire que la protéine produite ne sera pas ou peu fonctionnelle. Les variants majoritairement identifiés sont des variants tronquants, aboutissant à la production d'une protéine tronquée ou à l'absence de protéine. Des variants faux sens peuvent également être identifiés. Au niveau tumoral, on retrouve fréquemment une perte d'hétérozygotie; la méthylation du promoteur de *RB1* peut également être à l'origine d'une perte d'expression de pRB.

La pénétrance de la maladie est élevée, estimée à 90 %, c'est-à-dire que, pour tout patient porteur d'un variant pathogène constitutionnel sur le gène *RB1*, la probabilité de développer un rétinoblastome est de 90 % [17]. Cependant, il existe des formes à pénétrance variable (patient porteur d'un variant pathogène qui ne développera pas de rétinoblastome) et expressivité variable (patient porteur d'un variant pathogène du gène *RB1* et qui présentera une forme unilatérale). Le type de variant peut expliquer ces défauts de pénétrance et expressivité. C'est notamment le cas de certains variants faux sens, de la délétion complète du gène *RB1*, des variants tronquants dans le premier exon, ou des variants situés sur le promoteur du gène *RB1*.

Les variants pathogènes sont *de novo* dans plus de 90 % des cas, c'est-à-dire qu'aucun des parents n'est porteur du variant identifié chez leur enfant. Néanmoins, on ne peut pas éliminer la présence d'une mosaïque germinale (variant *de novo* prézygotique), c'est-à-dire la présence du variant au niveau des gamètes d'un des parents avec alors un risque de récurrence dans la fratrie. Le variant pathogène *de novo* peut aussi être survenu de façon post-zygotique, apparaissant au cours des premières divisions cellulaires, et n'est donc pas présent au sein de toutes les cellules au niveau constitutionnel; le variant est alors présent à l'état de mosaïque chez le patient. Dans ces cas-là, et selon le taux de mosaïcisme, l'expressivité peut être incomplète (rétinoblastome unilatéral si peu de cellules de la rétine sont porteuses du variant).

Analyse du gène *RB1*

En pratique, si le patient a été énucléé, l'analyse du gène *RB1* par séquençage haut débit se fait sur l'ADN tumoral à la recherche des deux variants pathogènes tumoraux retenus comme responsables de la tumeur. Dans 95 % des cas, les deux variants pathogènes sont identifiés, puis recherchés au niveau constitutionnel. En l'absence d'ADN tumoral, l'étude du gène *RB1* se fait sur ADN leucocytaire (constitutionnel) par séquençage haut débit (fig. 15-2).

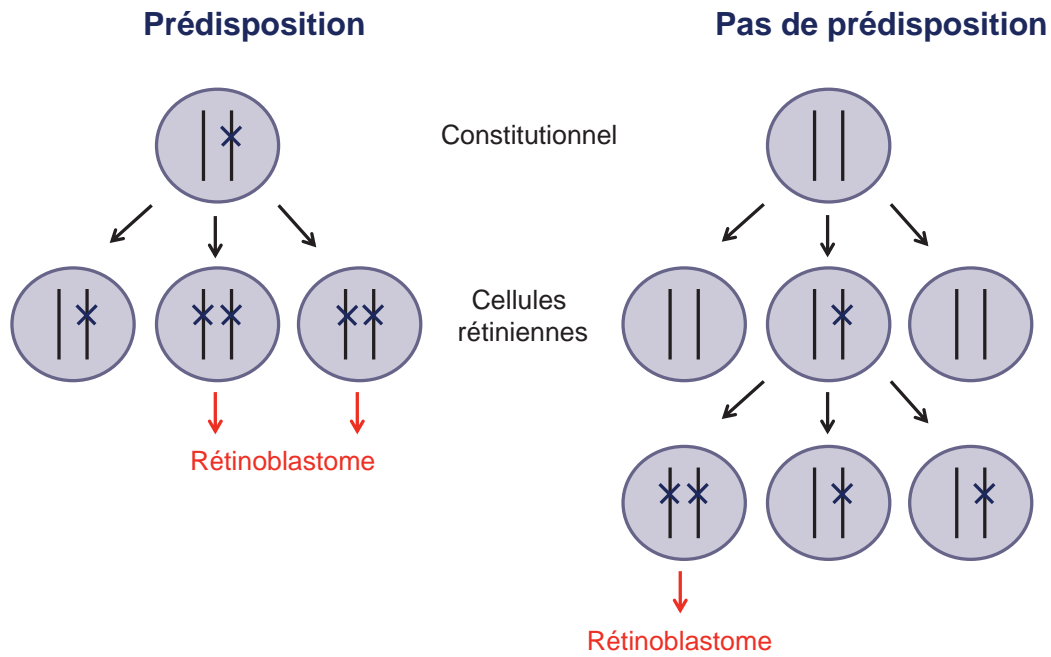


Fig. 15-1 Modèle de Knudson et Comings.

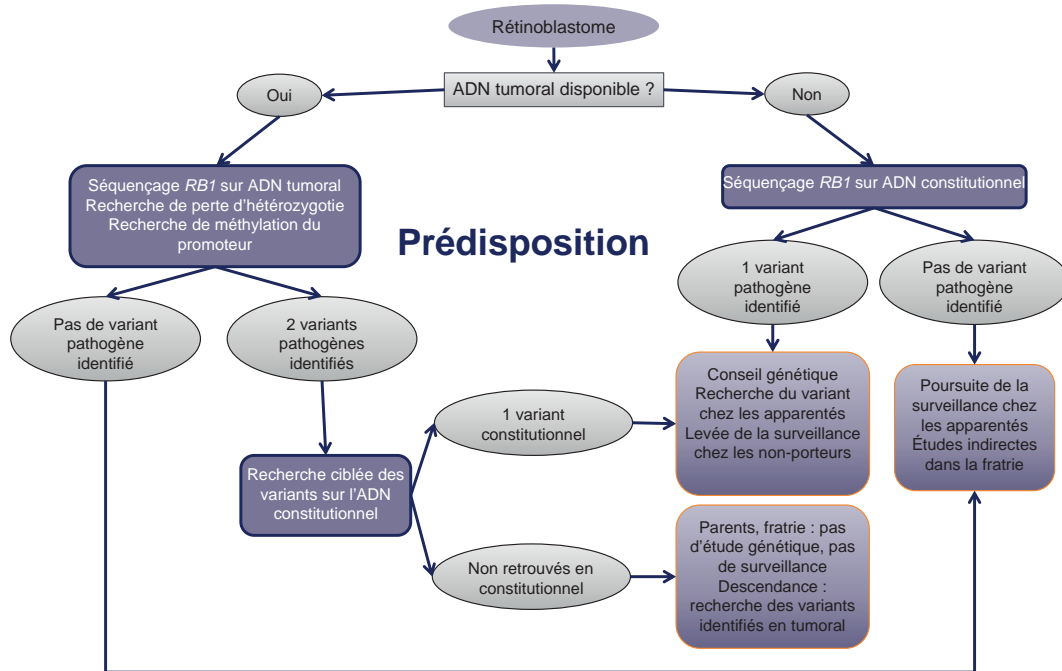


Fig. 15-2 Stratégie d'analyse en génétique moléculaire.

Conseil génétique

L'étude du gène *RB1* permet de proposer un conseil génétique et les tests génétiques doivent être réalisés dans le cadre d'une consultation de génétique. En cas d'identification d'un variant pathogène constitutionnel chez le cas index, il sera recherché chez les apparentés. La surveillance peut être levée chez les non-porteurs et, à l'inverse, une surveillance accrue chez les enfants porteurs est instaurée. En l'absence d'identification de variant pathogène *RB1*, la surveillance ne peut pas être levée car il reste une interrogation (absence réelle de variant ou défaut de détection du variant) ; la surveillance est adaptée selon la présentation clinique chez le cas index et le degré de parenté [18]. Une étude indirecte, fondée sur l'étude de microsatellites au locus *RB1*, peut être proposée à la fratrie d'un cas index sans variant pathogène *RB1* identifié, ayant pour objectif de lever la surveillance chez un enfant qui n'aurait aucun allèle du gène *RB1* en commun avec son frère ou sa sœur atteint d'un rétinoblastome, soit dans un cas sur quatre.

Le résultat de l'étude génétique lors du diagnostic de l'enfant est très important pour guider la prise en charge de sa

fratrie voire de ses cousins. Ce résultat doit être pérennisé afin que l'enfant, en grandissant, en dispose pour son projet parental. Une personne porteuse d'un variant pathogène constitutionnel du gène *RB1* a un risque sur deux de le transmettre à sa descendance. Un enfant porteur de ce variant a un risque de rétinoblastome proche de 90 %, avec un risque d'atteinte bilatérale. À l'âge adulte, le patient doit être informé des tests recommandés pour sa descendance et des différentes options de projet parental possibles : diagnostic postnatal, diagnostic anténatal et diagnostic préimplantatoire.

Rétinoblastome sans altération du gène *RB1*

Il a été identifié récemment de très rares cas de rétinoblastome (2 % des cas) pour lesquels, au niveau tumoral, aucune altération du gène *RB1* n'est retrouvée, mais il existe une amplification du gène *MYCN*. Cliniquement, ces patients ont un rétinoblastome unilatéral, précoce (médiane de diagnostic de 4,5 mois) [19]. Des études sont en cours pour mieux préciser ces tumeurs.

III. CLINIQUE ET CLASSIFICATION

L. LUMBROSO-LE ROUIC

■ Introduction

Le rétinoblastome est une tumeur maligne intraoculaire du petit enfant. Il s'agit d'une maladie rare, génétique. Sa survenue est estimée à un cas sur 15 à 20000 naissances. En France métropolitaine, on décrit environ 50 cas par an [20]. Son pronostic vital est excellent dans les pays dits à « hauts revenus » avec, en France, une survie de 98,9 % [21].

Le diagnostic est avant tout clinique. Il se fait par la constatation d'une tumeur rétinienne blanche caractéristique à l'examen du fond d'œil. La prise en charge est urgente. Elle est multidisciplinaire, en milieu hautement spécialisé.

■ Clinique

Le rétinoblastome est une tumeur de la rétine, blanche, pouvant contenir des calcifications. Son diagnostic se fait à l'examen du fond d'œil (FO). Celui-ci est réalisé suite à la constatation par les parents d'un signe d'appel. En effet, bien que la médiane d'âge au diagnostic varie en fonction du niveau économique des pays avec 14 mois dans les pays occidentaux, pouvant aller jusqu'à 30 mois dans les pays à « faible revenu » [22], dans la grande majorité des cas, les enfants atteints de rétinoblastome sont d'âge préverbal. Le FO est donc réalisé suite à la constatation par les proches de l'enfant d'une anomalie oculaire, la plupart du temps une leucocorie ou un strabisme.

La constatation ou même l'évocation par des parents de la présence d'une leucocorie doit faire penser à un rétinoblastome et le fond d'œil doit être réalisé en urgence (fig. 15-3). Le strabisme aussi nécessite un avis ophtalmologique rapide avec examen du FO pour éliminer le rétinoblastome, mais aussi d'autres pathologies organiques.

Les autres circonstances de découverte sont beaucoup plus rares : dépistage systématique chez des enfants à risque (apparentés à un patient traité pour rétinoblastome), aspect inflammatoire ou tumoral orbitaire très « bruyant » avec une buphtalmie (fig. 15-4). De façon générale, toute anomalie oculaire (hétérochromie, décollement de rétine, etc.) chez un petit enfant doit faire pratiquer un examen ophtalmologique complet avec un FO et, si ce dernier n'est pas accessible, une imagerie oculaire par échographie, voire IRM, pour éliminer un processus tumoral (fig. 15-5).

La prise en charge en milieu spécialisé est une urgence. Elle débute par un examen du FO sous anesthésie générale. Celui-ci permet de confirmer le diagnostic et de réaliser l'évaluation clinique ophtalmologique et pédiatrique initiale ainsi que de proposer un traitement.

■ ASPECT CLINIQUE CARACTÉRISTIQUE

Un enfant atteint de rétinoblastome présente à l'examen du FO une ou plusieurs masses tumorales, de façon uni- ou bilatérale (fig. 15-6a-c). Ce sont des tuméfactions réiniennes

blanches pouvant contenir des calcifications (fig. 15-6d). La masse tumorale peut être plus ou moins importante. Lorsque la masse est très volumineuse, elle est souvent associée à un décollement de rétine exsudatif (fig. 15-7a). Un essaimage tumoral sous-rétinien (fig. 15-7a) ou intravitréen (fig. 15-7b) peut y être associé. La présence d'un essaimage sous-rétinien ou intravitréen ainsi que son étendue (minime et localisé ou diffus) (fig. 15-7c) sont un facteur de moins bon pronostic de conservation oculaire.

Dans le cas des dépistages systématiques des enfants à risque, des lésions parfois millimétriques sont détectées (voir fig. 15-6c).

■ CAS PARTICULIERS

RÉTINOBLASTOMES ARRÊTÉS OU SPONTANÉMENT RÉSOUSIFS

Dans quelques très rares cas, des tumeurs peuvent apparaître, se développer et ne plus évoluer. Il s'agit de « rétinocytomes », ou de rétinoblastomes dits « spontanément involués » ou « spontanément régressifs ». Cette présentation clinique est très rare (moins de 2 % des cas de rétinoblastome). Cliniquement, l'aspect est comparable à celui d'une tumeur cicatricielle, mais survenant chez un patient n'ayant reçu aucun traitement et la plupart du temps asymptomatique, avec une masse tumorale translucide associée à des zones calcifiées et souvent entourée d'altérations de l'épithélium pigmentaire réactionnelles [23] (fig. 15-8). Cet aspect peut exceptionnellement être observé au FO chez les parents d'un enfant pris en charge pour rétinoblastome, ce qui signe son caractère héréditaire et familial.

Une surveillance est recommandée en raison des rares cas décrits de réévolutive tumorale [23]. Un bilan avec consultation génétique est aussi nécessaire.

RÉTINOBLASTOME INFILTRANT DIFFUS

Dans cette présentation clinique aussi très rare (2 % des rétinoblastomes), il n'y a pas de masse tumorale rétinienne classique identifiable. Les enfants sont souvent plus âgés. Ils présentent souvent une atteinte du segment antérieur avec aspect de pseudo-uvéite avec pseudo-hypopion (fig. 15-9). Des nodules iriens ou une néovascularisation de l'iris peuvent aussi être associés. Au FO, il peut de même exister des éléments dans le vitré, nodulaires, plus ou moins denses qui peuvent simuler une pathologie inflammatoire. La rétine est souvent infiltrée et blanchâtre, épaissie en échographie ou imagerie oculaire par IRM, mais sans masse tumorale rétinienne classique [24] (fig. 15-10).

Le FO en milieu hautement spécialisé est réalisé sous anesthésie générale et complété par la réalisation de photographies couleur grand champ (fig. 15-11). Un OCT (fig. 15-12c) ou une échographie peuvent aussi être réalisés, complétant le bilan ophtalmologique. L'OCT peut détecter une tumeur ou une récive infracliniques.

Le bilan pédiatrique est systématique ainsi que l'imagerie oculaire et encéphalique par IRM essentiellement. L'ensemble des données cliniques et paracliniques permet ensuite de réaliser la classification du stade de la maladie et de proposer la prise en charge thérapeutique adaptée.

I Classifications

Classer la maladie permet d'évaluer et de préciser le stade de la maladie, au moment du diagnostic, du point de vue intraoculaire et aussi général. Plusieurs classifications existent. Elles ont évolué au fil du temps afin d'être adaptées aux évolutions thérapeutiques. Les différentes classifications permettent d'estimer les chances de réponse aux traitements ainsi que le pronostic visuel, oculaire et, pour la classification TNM, général.

La classification historique est celle de Reese-Ellsworth. Elle évaluait l'atteinte intraoculaire et ses chances de réponse au traitement conservateur par radiothérapie externe. Elle n'est

plus utilisée car inadaptée pour prédire la réponse aux traitements actuels qui utilisent essentiellement une chimiothérapie. La classification IIRC (*International Intraocular Retinoblastoma Classification*) a donc été proposée afin de s'adapter au mieux aux traitements par chimiothérapie. Elle comprend cinq groupes allant de A (très bon pronostic de conservation oculaire et bon pronostic visuel) à E (pas de conservation oculaire possible) [25] (tableau 15-1). La classification TNM, récemment remaniée (tableau 15-2), est désormais aussi régulièrement utilisée. Contrairement à l'IIRC qui ne concerne que l'œil, elle permet d'évaluer le pronostic oculaire mais aussi général et y associe le statut génétique (présence ou pas d'une anomalie génétique constitutionnelle) [26].

Tableau 15-1 – Classification IIRC (d'après Murphree et al. [25]).

Groupe A : bon pronostic tumoral et visuel
Tumeurs < 3 mm Situées à plus de 3 mm de la fovéola et 1,5 mm de la tête du nerf optique Sans essaimage sous-rétinien Sans essaimage vitréen
Groupe B
Tumeurs ≥ 3 mm Détachement séreux < 5 mm autour de la tumeur Sans essaimage dans le vitré ou en sous-rétinien
Groupe C
Tumeurs associées à : – un essaimage vitréen ou sous-rétinien localisé – un détachement séreux de plus de 5 mm de la base tumorale et pouvant aller jusqu'à un quadrant
Groupe D
Tumeurs associées à : – un essaimage vitréen massif et/ou sous-rétinien diffus et massif – un détachement de rétine supérieur à un quadrant
Groupe E : pas de conservation oculaire possible
Globes sans potentiel visuel avec présence d'un ou de plusieurs signes suivants : – Hémorragie intravitréenne massive – Rétinoblastome infiltrant diffus – Glaucome néovasculaire – Tumeur touchant le cristallin – Tumeur en avant de la hyaloïde antérieure – Phtyse du globe – Cellulite orbitaire aseptique

Tableau 15-2 – Classification clinique TNM pour le rétinoblastome (d'après Mallipatna et al. [26]).

cT1 : tumeurs rétinienne avec DSR ≤ 5 mm autour de la lésion	cT1a : lésions ≤ 3 mm à plus de 1,5 mm de la fovéa et du nerf optique cT1b : lésions > 3 mm ou à moins de 1,5 mm de la fovéa et du nerf optique
cT2 : tumeurs associées à un détachement de rétine, essaimage vitréen, essaimage rétinien	cT2a : DSR à plus de 5 mm de la base tumorale cT2b : essaimage vitréen et/ou sous-rétinien
cT3 : tumeurs intraoculaires étendues	cT3a : phtyse du globe cT3b : atteinte choroïdienne, de la pars plana, du corps ciliaire, de l'iris ou la chambre antérieure cT3c : hypertonie oculaire avec rubéose irienne et/ou buphtalmie cT3d : hyphéma et/ou hémorragie intravitréenne massive cT3e : cellulite orbitaire aseptique
cT4 : tumeurs extraoculaires avec atteinte orbitaire et du nerf optique	cT4a : atteinte radiologique du nerf optique ou de l'orbite cT4b : atteinte orbitaire clinique avec exophtalmie et/ou masse orbitaire évidente cliniquement
N1	Atteinte ganglionnaire (prétragienne, sous-maxillaire ou cervicale)
cM1 : atteinte métastatique clinique	cM1a : atteinte métastatique de tout site à distance, clinique ou radiologique cM1b : atteinte du système nerveux central en imagerie
H : prédisposition génétique	HX : statut génétique pas connu H0 : pas d'anomalie génétique constitutionnelle retrouvée H1 : rétinoblastome bilatéral ou rétinoblastome associé à un pinéaloblastome ou antécédents familiaux de rétinoblastome ou d'anomalie génétique constitutionnelle retrouvée

DSR : détachement séreux rétinien.

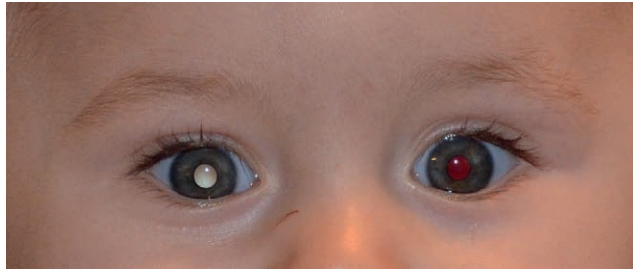


Fig. 15-3 Leucocorie droite chez une enfant de 8 mois révélatrice d'un rétinoblastome bilatéral.

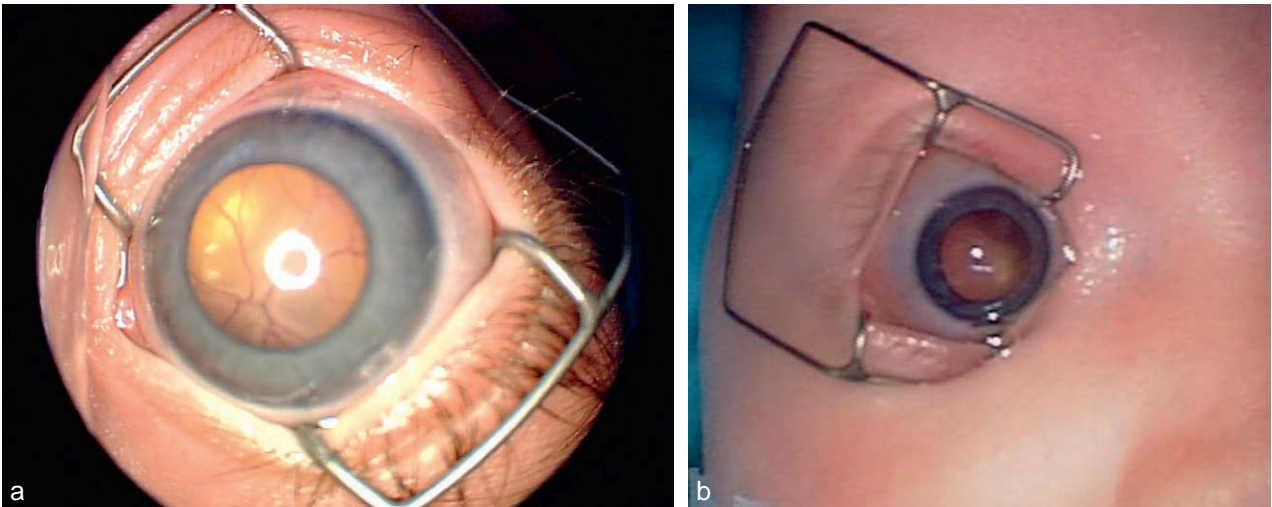


Fig. 15-4 a, b. Aspect buphtalme de l'œil chez un enfant révélateur d'un rétinoblastome bilatéral.

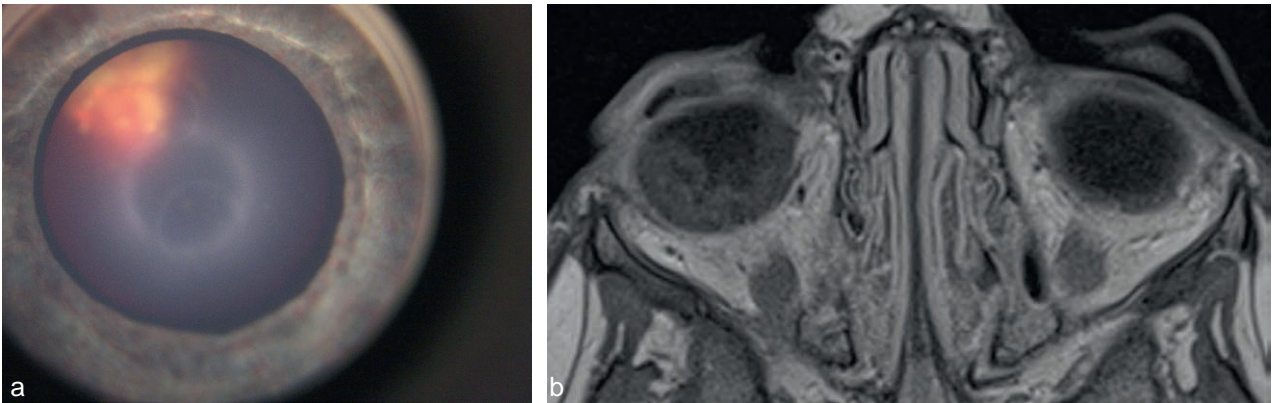


Fig. 15-5 a. Hétérochromie irienne liée à une néovascularisation de l'iris révélatrice d'un rétinoblastome unilatéral. On devine au travers de la pupille une lésion blanchâtre et hémorragique. b. IRM confirmant la présence d'une masse tumorale.

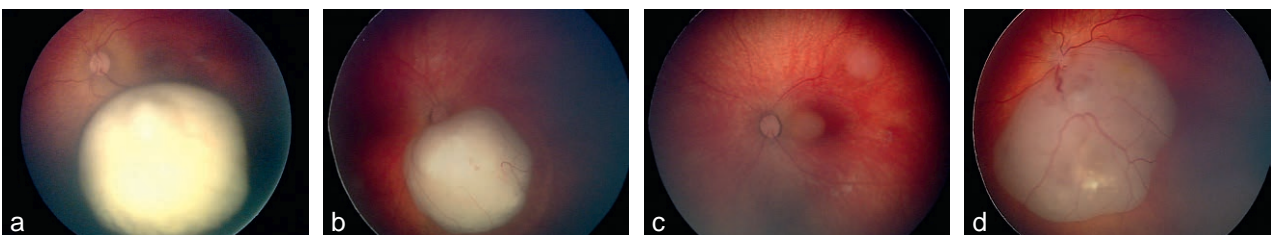


Fig. 15-6 a. Masse tumorale unique et unilatérale du fond d'œil (FO) gauche découverte suite à la constatation par les parents d'une leucocorie gauche intermittente. b, c. Rétinoblastome bilatéral découvert au FO de dépistage chez une enfant présentant une délétion du chromosome 13. d. Rétinoblastome unilatéral au diagnostic, lésion rétinienne tumorale gauche contenant des calcifications.

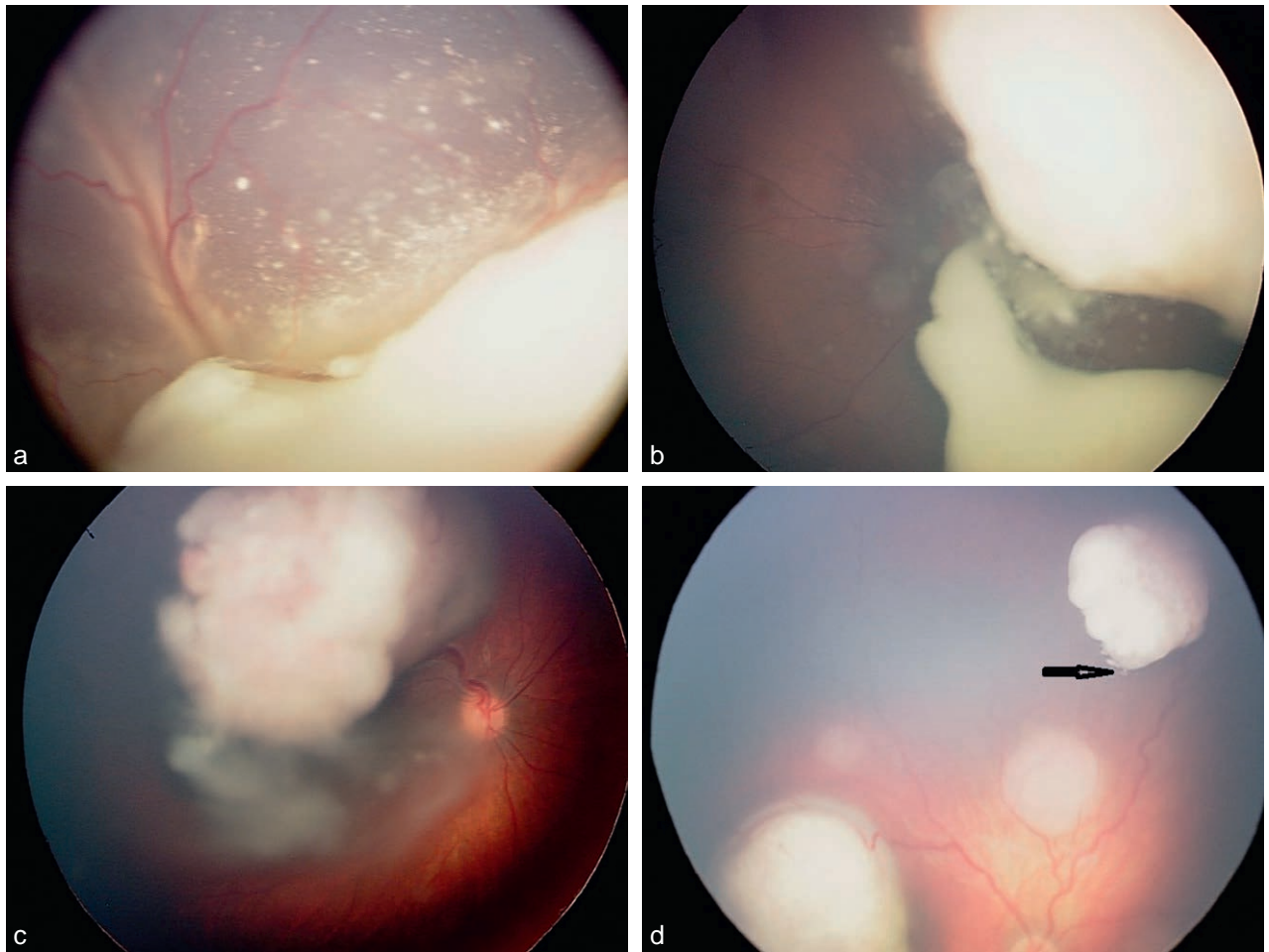


Fig. 15-7 a. Volumineux rétinoblastome unilatéral gauche avec décollement de rétine exsudatif et essaimage sous-rétinien. b. Rétinoblastome unilatéral gauche associé à un important essaimage vitréen. c. Essaimage vitréen dense en regard d'une masse du pôle postérieur. d. Essaimage vitréen localisé en regard d'une tumeur chez un enfant présentant des lésions bilatérales multiples.



Fig. 15-8 Aspect clinique de rétinocytome ou rétinoblastome spontanément involué avec masse fragmentée calcifiée entourée d'altérations de l'EP chez une patiente asymptomatique et jamais traitée.



Fig. 15-9 Aspect de pseudo-hypopyon correspondant à des cellules tumorales de rétinoblastome.

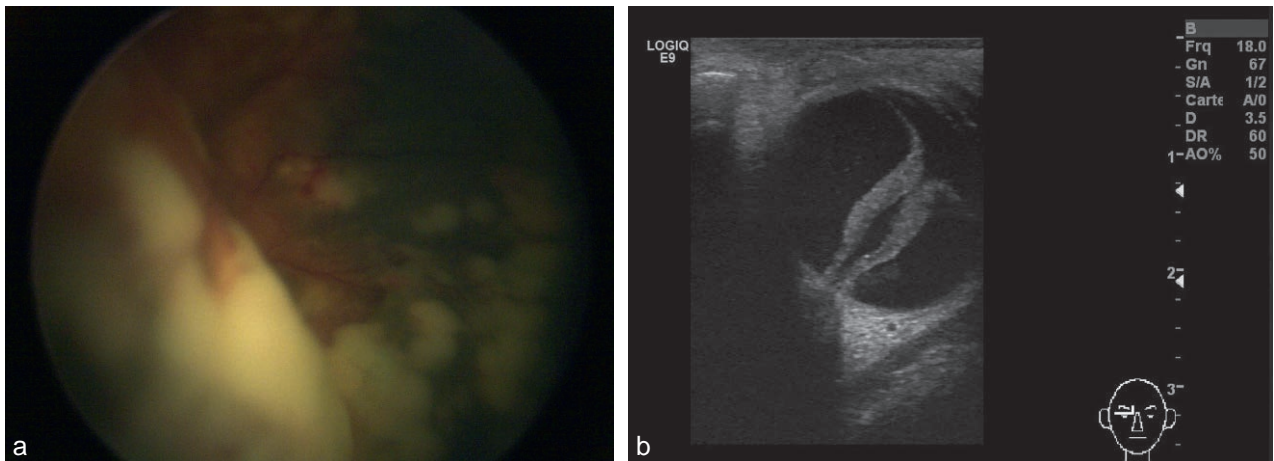


Fig. 15-10

a. FO d'une enfant présentant un rétinoblastome infiltrant diffus.

Le vitré est le siège de lésions blanchâtres multiples, la rétine décollée et épaissie; on ne visualise pas de masse tumorale identifiable. *b. Échographie montrant un décollement de rétine total avec rétine épaissie et nodulaire et contenant des microcalcifications très évocatrices du diagnostic de rétinoblastome infiltrant diffus.*



Fig. 15-11

Rétinographe grand champ adapté aux examens pédiatriques sous anesthésie générale.

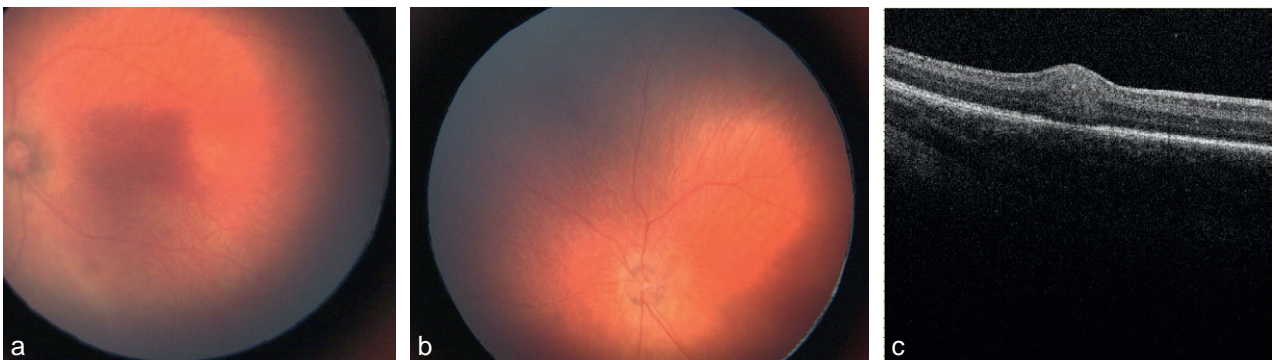


Fig. 15-12

a, b. FO de dépistage systématique chez un nouveau-né porteur d'une anomalie génétique du gène RB1. Cliniquement, pas d'atteinte visible. c. Tumeur infraclinique détectée par l'OCT.

IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les diagnostics différentiels du rétinoblastome peuvent être très divers et pas toujours faciles à établir, comme pour une maladie de Coats évoluée ou une autre pathologie tumorale telle que le médulloépithéliome ou l'hamartome astrocytaire.

■ Médulloépithéliome

Le médulloépithéliome est une tumeur très rare du corps ciliaire qui survient chez les enfants en général un peu plus grands que pour le rétinoblastome (voir au chapitre 13.3, «Médulloépithéliome»).

■ Maladie de Coats

G. Caputo

■ CLINIQUE

La maladie de Coats, initialement décrite par Coats en 1908, se traduit par une atteinte vasculaire rétinienne congénitale comprenant des dilatations anévrismales, des télangiectasies, une raréfaction du lit capillaire (stade 1 de la classification de Shields) et une exsudation intra- et sous-rétinienne (stade 2 : 2a, atteinte extramaculaire et 2b, sous-maculaire). Dans les cas les plus sévères, se développe un décollement de rétine exsudatif partiel puis total (stade 3a puis 3b), responsable à terme d'un glaucome néovasculaire (stade 4) et d'une phytose du globe (stade 5) [27]. Elle touche les garçons dans 75 à 90 % des cas et l'atteinte est à 80 % unilatérale, sans qu'aucune cause génétique ou familiale n'ait été pour l'instant déterminée [28,

29]. Des tableaux cliniques bilatéraux similaires ont été décrits associés à des formes de rétinopathie pigmentaire [30], dans des cas de dystrophie scapulo-humérale (fig. 15-13), ou en cas de microangiopathie rétinienne et cérébrale avec microcalcifications et kystes [31].

Les éléments du diagnostic différentiel sont la présence d'anomalies vasculaires visibles, une exsudation jaunâtre comparée à la leucocorie plus blanche du rétinoblastome, et l'absence de réaction vitréenne dans la très grande majorité des cas (fig. 15-14).

■ EXAMEN COMPLÉMENTAIRE

L'échographie met en évidence une rétine pouvant être épaissie et un liquide sous-rétinien riche en protéides sans masse ou calcification.

■ TRAITEMENT

Le traitement de la maladie de Coats consiste dans un premier temps à occlure les vaisseaux télangiectasiques par photocoagulation directe au laser vert ou jaune de ces anomalies; ceci est réalisable même en cas de rétine décollée [32] (fig. 15-15). Une cryoapplication peut être également effectuée, et il est judicieux de traiter les territoires rétinien en aval des vaisseaux occlus afin d'éviter l'apparition d'un glaucome néovasculaire secondaire. Le dosage de cytokines dans le liquide sous-rétinien retrouve des taux élevés de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), et certains auteurs associent des injections répétées d'anti-VEGF, sans qu'aucune étude contrôlée n'ait prouvé leur efficacité seuls [33, 34]. En cas d'échec ou d'efficacité incomplète de ces traitements ablatifs, une vitrectomie associant une photocoagulation directe des anomalies vasculaires et un tamponnement par huile de silicone peut être proposée [32] (fig. 15-16).

Une atteinte précoce et le jeune âge du patient sont des facteurs défavorables du pronostic fonctionnel de la maladie [35, 36].

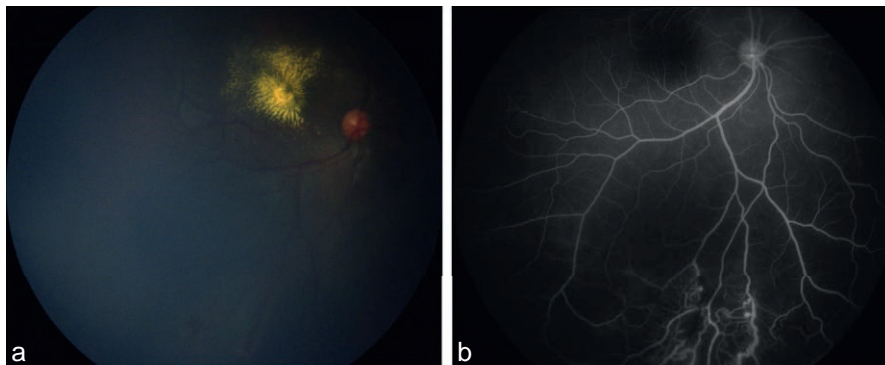


Fig. 15-13 a, b. Maladie de Coats, stade 2b chez un enfant présentant une atteinte bilatérale dans le cadre d'une dystrophie scapulo-humérale.

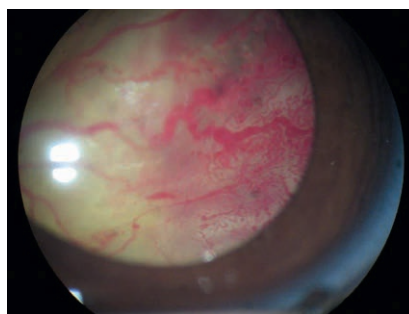


Fig. 15-14 Maladie de Coats, stade 3b. Décollement de rétine total exsudatif avec télangiectasies et dilatations vasculaires bien visibles.

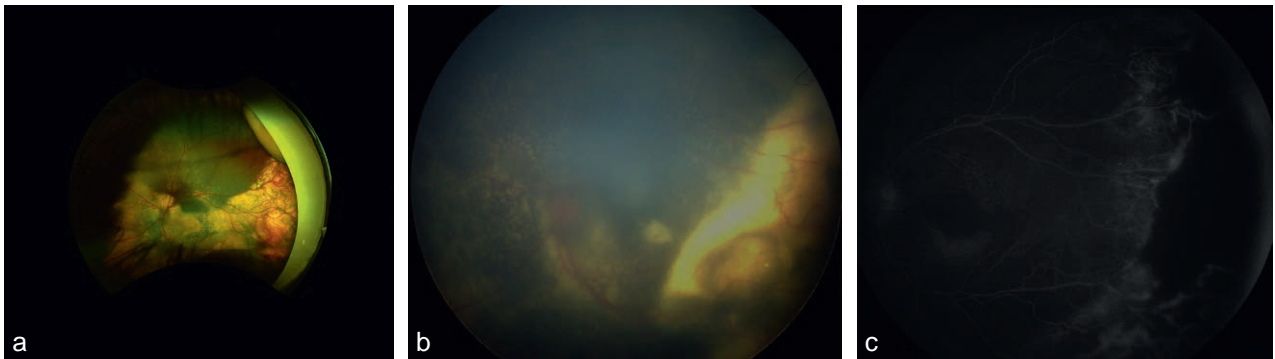


Fig. 15-15 *Maladie de Coats, stade 2b, avec exsudation sous-rétinienne majeure et télangiectasies.*
 a. Tableau initial. b. Après une séance de laser, fragmentation des exsudats plus diffus. c. Aspect angiographique avec dilatation des vaisseaux encore visible.

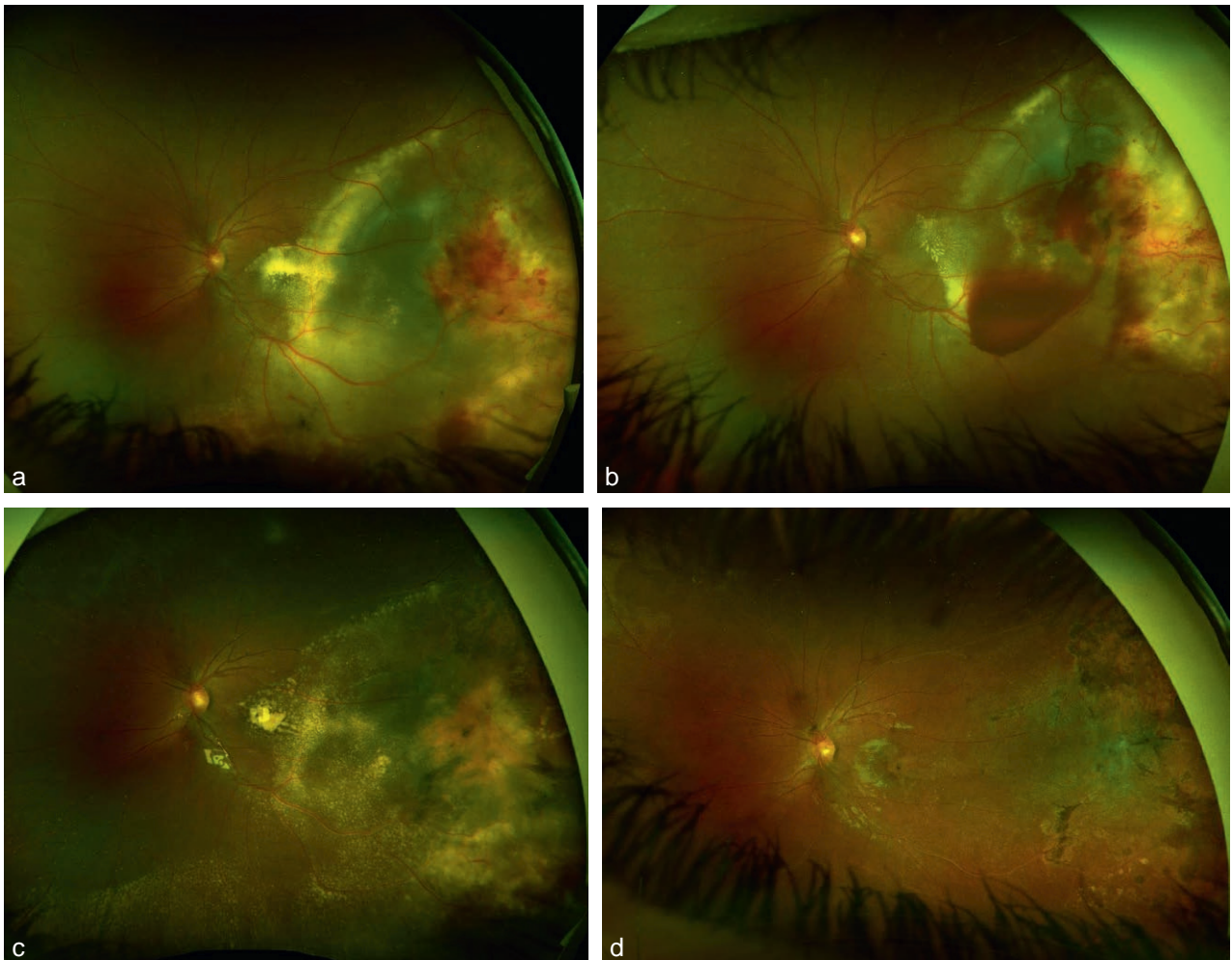


Fig. 15-16 *Enfant de 8 ans présentant une maladie de Coats stade 2b.*
 a. Tableau initial. b. Hématome rétrohyaloïdien après une séance de laser. c. Aspect postopératoire après vitrectomie et tamponnement par silicone. d. À 6 mois post-ablation de l'huile de silicone; l'acuité visuelle est de 3/10°.

Autres diagnostics différentiels du rétinoblastome

A. Daruich, M.P. Robert, D. Brémond-Gignac

Introduction

Différentes anomalies vitréorétiniennes de l'enfant se présentent avec des signes cliniques similaires à ceux d'un rétinoblastome, notamment une leucocorie ou un strabisme, et entraînent un doute sur le diagnostic.

Établir le juste diagnostic, le plus précocement possible, est essentiel chez ces patients, et vise non seulement à ne pas retarder la prise en charge oncologique urgente d'un rétinoblastome, mais aussi à préserver le pronostic visuel dans le cas des maladies vitréorétiniennes pédiatriques, qui peut également être impacté en cas de prise en charge tardive.

DES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTS SELON L'ÂGE DE PRÉSENTATION

Parmi les patients adressés pour rétinoblastome, 16 à 22 % présentent réellement une pathologie simulant un rétinoblastome, ou « pseudo-rétinoblastomes » [37, 38]. Les deux pathologies les plus fréquentes pouvant simuler un rétinoblastome sont la maladie de Coats et la persistance de la vascularisation fœtale (PVF) (fig. 15-17 et 15-18) [37-40]. Une grande étude américaine a permis d'établir une liste de 27 diagnostics les plus fréquemment retrouvés parmi 604 patients adressés à tort pour rétinoblastome (tableau 15-3) [37].

De façon précise, cette même étude a montré que les pathologies pédiatriques pouvant le plus fréquemment simuler un rétinoblastome varient en fonction de l'âge de présentation. Selon cette série, la PVF représente le « pseudo-rétinoblastome » le plus fréquent chez les enfants de moins d'un an (49 % des cas), alors que chez les enfants de plus de 2 ans, la maladie de Coats est le diagnostic différentiel le plus fréquent (60 % des cas) [37].

D'autres pathologies sont plus fréquemment retrouvées avant l'âge de 1 an, comme les décollements de rétine (fig. 15-19), les hémorragies du vitré (fig. 15-20), les cataractes congénitales et les colobomes chorioretiniens (fig. 15-21).

D'autres diagnostics comme la toxocarose rétinienne (fig. 15-22), la vitréorétinopathie exsudative familiale, la persistance de fibres à myéline (fig. 15-23 et 15-24), l'hamartome astrocytaire

(fig. 15-25) et l'endophtalmie endogène sont plus fréquemment retrouvés après l'âge de 5 ans [1].

Un examen clinique détaillé, si besoin sous anesthésie générale, permet de poser un diagnostic et d'orienter la prise en charge. Il comporte un examen du segment antérieur, du fond d'œil avec dilatation pupillaire et une pression intraoculaire. Si nécessaire, une imagerie multimodale est réalisée, pouvant inclure une tomographie par cohérence optique (OCT), une angiographie à la fluorescéine et une échographie en mode B. Dans les cas plus complexes, une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être réalisée.

MALADIE DE COATS

La maladie de Coats, pseudo-rétinoblastome le plus fréquent, est abordé en détail dans le sous-chapitre précédent. La présence de télangiectasies périphériques caractéristiques, d'exsudats jaunâtres et l'absence de masse à l'échographie, chez un enfant de sexe masculin, permettent d'orienter vers un diagnostic de maladie de Coats, y compris dans les cas avancés présentant un décollement de rétine totale (voir fig. 15-17). La présence d'un nodule sous-fovéolaire, une forme clinique particulière de maladie de Coats, ne doit pas être interprétée à tort comme une masse tumorale (fig. 15-26) [41].

PERSISTANCE DE LA VASCULARISATION FŒTALE

La PVF, souvent unilatérale, se manifeste par une leucocorie ou un strabisme, et peut également simuler un rétinoblastome. Cependant, il existe fréquemment chez ces jeunes patients une microphthalmie associée, qui peut aider à orienter le diagnostic.

Trois formes de PVF sont classiquement décrites, selon la localisation antérieure, postérieure ou mixte des anomalies vasculaires [42]. La forme mixte, la plus fréquemment observée [42], associe une membrane fibrovasculaire rétrocrystallinienne et un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique (voir fig. 15-18). Cette membrane fibrovasculaire rétrocrystallinienne peut entraîner dans les formes sévères un étirement centripète des procès ciliaires, signe caractéristique de la maladie. Au niveau postérieur, des tractions vitréorétiniennes non extensibles peuvent être à l'origine d'un décollement de rétine, notamment au cours de la croissance du globe oculaire.

L'échographie permet de confirmer l'absence de masse tumorale, et de visualiser la persistance de l'artère hyaloïdienne et la longueur axiale réduite, symptomatique de la microphthalmie associée.

La prise en charge chirurgicale précoce des formes sévères, suivie d'une prise en charge rigoureuse de l'amblyopie, améliore le pronostic visuel des yeux atteints de PVF [43, 44].



Fig. 15-17 Rétinophotographie chez un enfant de 2 ans adressé pour suspicion de rétinoblastome. On note un décollement de rétine total, exsudatif, jaunâtre, associé à des télangiectasies périphériques (flèche) faisant poser le diagnostic de maladie de Coats.

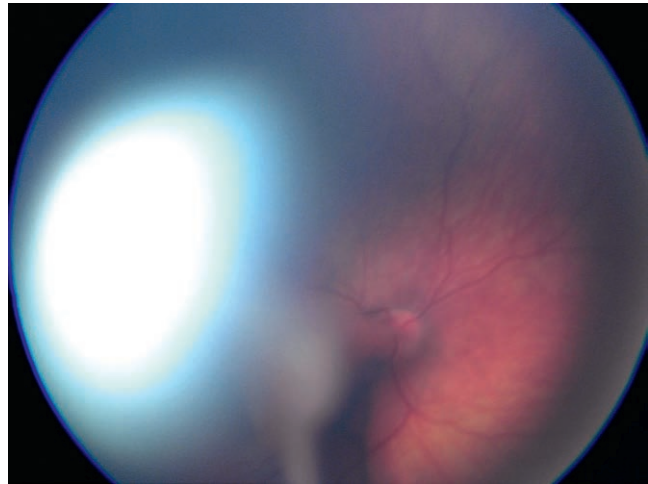


Fig. 15-18 Rétinophotographie chez un enfant de 4 mois adressé pour strabisme et masse blanche au fond d'œil. La présence d'un cordon hyaloïdien reliant la capsule postérieure du cristallin à la papille optique fait poser le diagnostic d'une persistance de la vascularisation foetale.

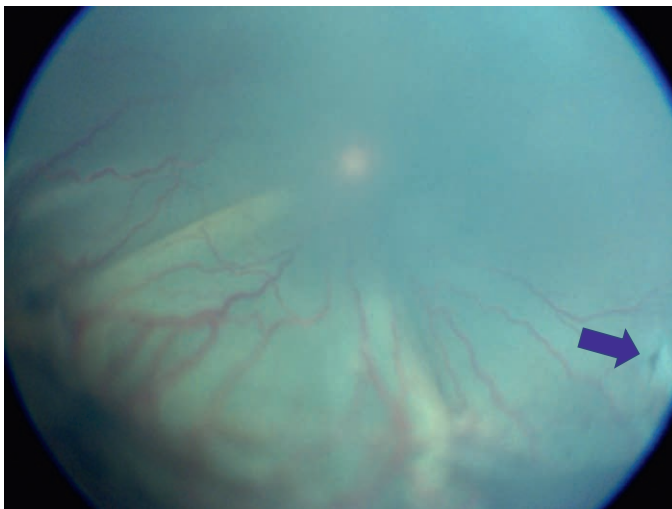


Fig. 15-19 Rétinophotographie chez un enfant de 20 mois, né prématuré, adressé pour décollement de rétine. La présence d'un décollement de rétine total d'origine tractionnel et rhéomatogène (flèche indiquant une déchissance) est compatible avec le diagnostic de rétinopathie du prématuré méconnue, confirmée par l'examen de l'œil controlatéral.

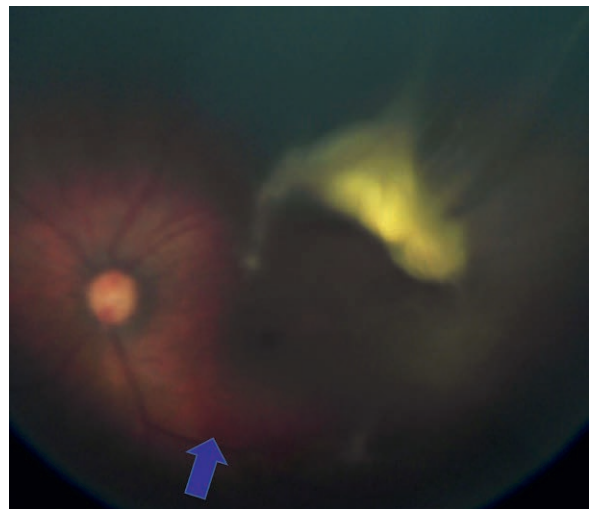


Fig. 15-20 Rétinophotographie chez un enfant d'un mois adressé pour strabisme. On observe une hémorragie intravitréenne dense et des hémorragies intrarétiniennes paramaculaires inférieures (flèche) liées à un accouchement par ventouses.



Fig. 15-21 Rétinophotographie chez un enfant de 12 mois adressé pour lésion blanchâtre au fond d'œil. On note la présence d'un colobome chorio-rétinien en nasal inférieur.

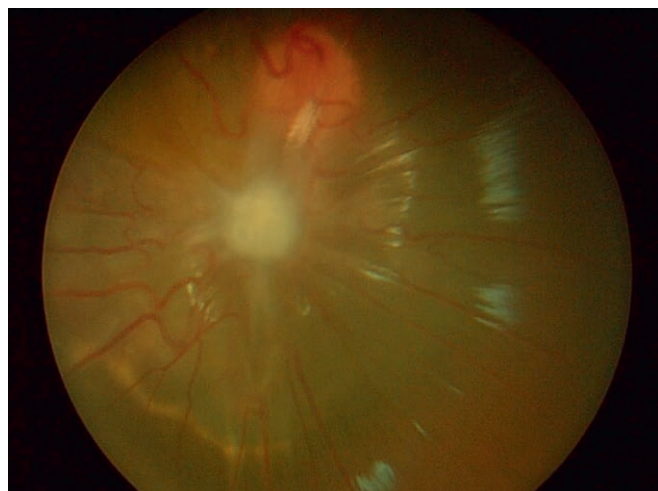


Fig. 15-22 Rétinophotographie chez un enfant de 4 ans adressé pour baisse d'acuité visuelle et lésion blanchâtre au fond d'œil, chez qui un bilan sérologique a permis de diagnostiquer une toxocarose oculaire.

■ TOXOCAROSE OCULAIRE

La toxocarose oculaire peut se présenter chez le jeune enfant sous la forme de granulomes postérieurs (voir fig. 15-22) ou périphériques, souvent associés à une hyalite, pouvant donc simuler un rétinoblastome avec essaimage vitréen. Cependant, l'éventuel contexte épidémiologique, la présence de tractions vitréorétiniennes et l'absence de calcifications peuvent orienter le diagnostic. Celui-ci est confirmé par sérologie sanguine avec recherche des anticorps spécifiques, ou par prélèvement des liquides oculaires [45].

■ AUTRES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les hémorragies vitréennes denses (voir fig. 15-20) et les décollements de rétine d'étiologies diverses (voir fig. 15-17 et 15-19) font toujours évoquer la possibilité d'un rétinoblastome. Il peut en être de même pour certaines malformations d'aspect blanchâtre au fond d'œil telles que les colobomes chorioretiniens (voir fig. 15-21) et les fibres à myéline (voir fig. 15-23). D'autres tumeurs se développant chez l'enfant, comme les hamartomes astrocytaires rétiniens (s'inscrivant le plus souvent dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville) (fig. 15-25), les hamartomes dits combinés de la rétine et de l'épithélium pigmentaire (fig. 15-27), les hémangioblastomes (hémangiomes capillaires rétiniens, pouvant s'inscrire dans un syndrome de von Hippel-Lindau) (voir fig. 15-23) ou les tumeurs vasoprolifératives (fig. 15-28) peuvent également constituer un diagnostic différentiel du rétinoblastome [39, 40]. Enfin, il est important de souligner l'existence de cas exceptionnels de patients présentant un rétinoblastome combiné avec d'autres pathologies oculaires pédiatriques, comme une PVF [46], ou une maladie de Coats [47], rendant plus complexe encore la démarche diagnostique.

Tableau 15-3 – Diagnostics différentiels de rétinoblastome les plus fréquents (d'après Shields et al. [37]).

Diagnostic différentiel de rétinoblastome	Âge (années) moyenne/médiane (intervalle)	Nombre de patients (%) n = 604
Maladie de Coats	6/4 (0,2–30)	244 (40)
Persistance de la vascularisation fœtale	2/1 (0,2–24)	158 (26)
Hémorragie vitréenne	1/1 (0,5–8)	27 (5)
Toxocarose	8/8 (1–18)	22 (4)
Vitréorétinopathie exsudative familiale	7/7 (0,6–16)	18 (3)
Décollement de rétine rhégmato-gène	5/1 (0,5–24)	18 (3)
Colobomes	3/1 (0,3–11)	17 (3)
Hamartome astrocytaire	8/6 (0,5–28)	15 (2)
Hamartome combiné	4/2 (0,5–16)	15 (2)
Endophtalmie endogène	5/5 (0,2–11)	10 (2)
Persistance de fibres à myéline	4/4 (0,5–11)	9 (1)
Cataracte congénitale	3/1 (0,2–12)	8 (1)
Rétino-uvéite	3/2 (0,5–6)	7 (1)
Rétinopathie du prématuré	2/2 (0,8–7)	7 (1)
Décollement de rétine non rhégmato-gène	1/1 (0,6–4)	5 (<1)
Médulloépithéliome	4/4 (2–5)	4 (<1)
Rétinoschisis lié à l'X	2/1 (0,6–7)	4 (<1)
Tuft vitréorétinien	3/1 (0,6–8)	3 (<1)
Incontinentia pigmenti	4/4 (2–6)	2 (<1)
Xanthogranulome juvénile	1/1 (0,7–0,8)	2 (<1)
Maladie de Norrie	1/1 (0,7–0,8)	2 (<1)
Tumeur vasoproliférative	10/10 (3–17)	2 (<1)
Ostéome choroïdien	3	1 (<1)
Syndrome de <i>morning glory</i>	1	1 (<1)
Hémangiome capillaire rétinien	16	1 (<1)
Fibrose rétrocrystallinienne	2	1 (<1)
Toxoplasmose	1	1 (<1)

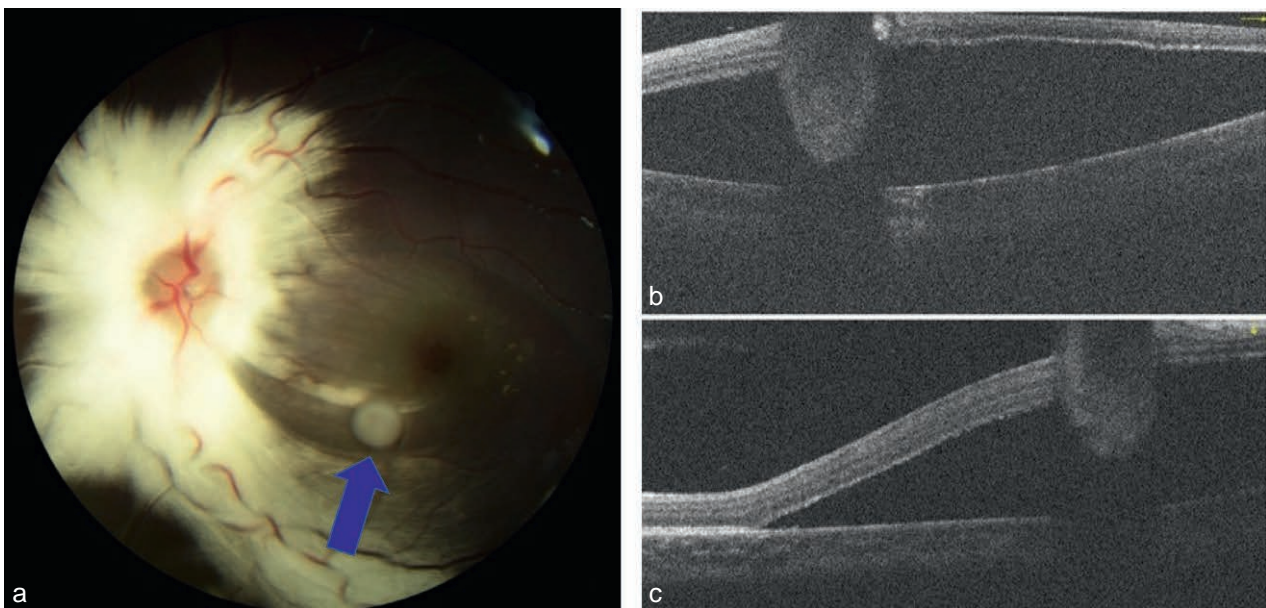


Fig. 15-23 Rétinophotographie (a) et tomographie par cohérence optique (OCT) (b, c) chez un enfant de 4 ans adressé pour suspicion de rétinoblastome.

On note l'association de fibres à myéline étendues et d'un hémangioblastome blanchâtre qui occasionne un décollement de rétine exsudatif, bien visible en OCT.

Source : Dr Emmanuel Barreau, Hôpital du Kremlin-Bicêtre.

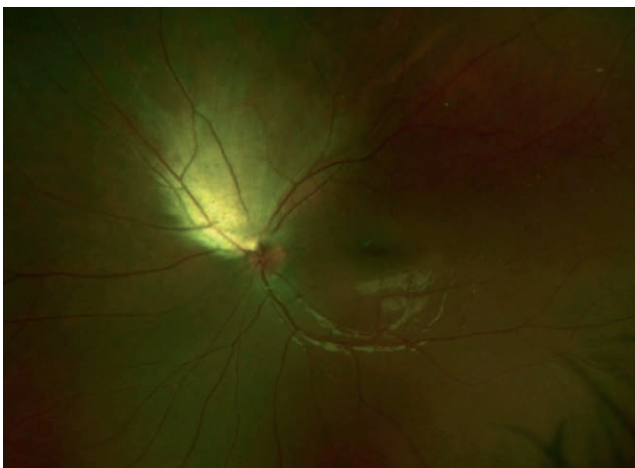


Fig. 15-24 Rétinophotographie ultra grand champ chez un enfant de 2 ans adressé pour suspicion de rétinoblastome.

On note la présence de fibres à myéline sans autre lésion associée.

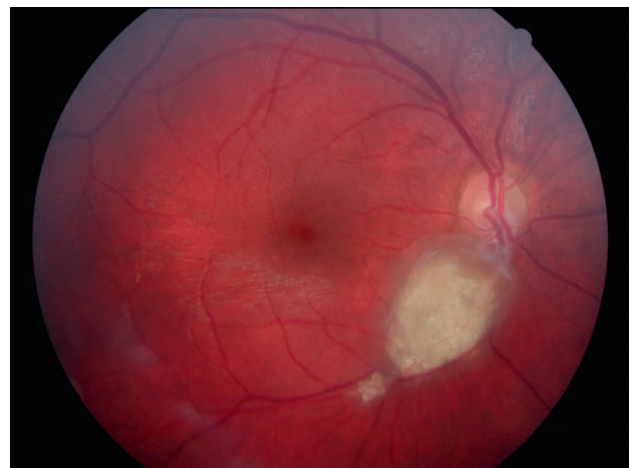


Fig. 15-25 Rétinophotographie montrant un hamartome astrocytaire rétinien dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, chez un enfant de 4 ans.

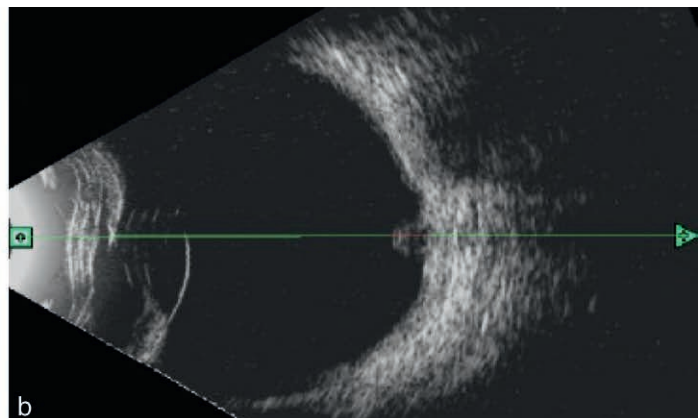


Fig. 15-26 Rétinophotographie (a) et échographie en mode B (b), montrant un nodule sous-fovéolaire exsudatif dans le cadre d'une maladie de Coats.

Source : Daruich A, Moulin AP, Tran HV, et al. Subfoveal nodule in Coats disease : towards an updated classification predicting visual prognosis. Retina 2017; 37(8) : 1591-8.



Fig. 15-27 Rétinographie montrant un hamartome combiné de la rétine et de l'épithélium pigmentaire chez un enfant de 18 mois.

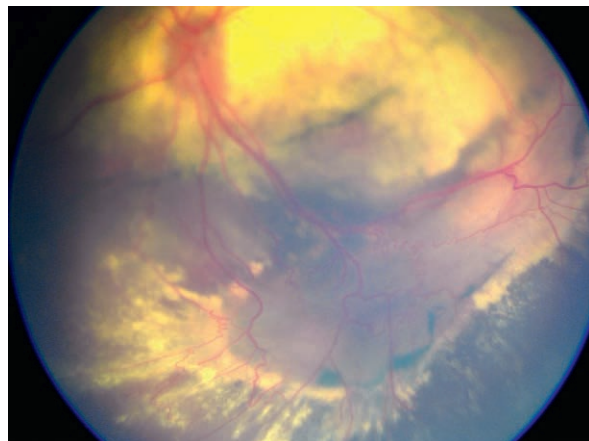


Fig. 15-28 Rétinographie chez un enfant de 20 mois montrant une tumeur vasoproliférative inférieure associée à une exsudation jaunâtre massive atteignant la macula.

V. IMAGERIE : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET BILAN D'EXTENSION

H.J. BRISSE, L. CARDOEN

I Introduction

Le diagnostic de rétinoblastome et le bilan d'extension intra-oculaire sont habituellement effectués lors de l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale. L'imagerie intervient à visée diagnostique lorsque la présentation au fond d'œil est atypique ou impossible à analyser en raison d'un décollement de rétine total ou d'une hémorragie intravitréenne.

Imagerie à visée diagnostique – échographie avec Doppler

Dans ces situations, l'examen le plus contributif de première intention est l'échographie avec Doppler [48, 49]. Réalisée avec une sonde de haute fréquence (> 15 MHz), de préférence sous anesthésie (mais réalisable sans), par voie transpalpébrale, elle fournit des arguments essentiels pour le diagnostic positif de rétinoblastome en identifiant une ou plusieurs masses tissulaires, vascularisées en Doppler, échogènes, infiltrant la rétine sous forme de nodules de taille variable, et contenant dans 90 % des cas des microcalcifications (parfois confluentes, réalisant des macrocalcifications) [49]. Le volume du globe oculaire est généralement normal, parfois augmenté (buphtalmie) dans les formes avancées ; mais une microphthalmie marquée doit toujours suggérer une autre hypothèse diagnostique (voir fig. 15-29, 15-32 et 15-33).

La forme infiltrante diffuse du rétinoblastome [50, 51] est parfois de diagnostic plus difficile car survenant chez des enfants plus âgés ; elle est moins fréquemment calcifiée et peut simuler une uvéite avec un pseudo-hypopion. L'échographie retrouve néanmoins un aspect évocateur sous forme d'une infiltration nodulaire diffuse et échogène de la rétine.

I Diagnostic différentiel

L'imagerie, et en premier lieu l'échographie, contribue fortement au diagnostic différentiel [52, 53]. Le principal est la maladie de Coats, pathologie unilatérale liée à des télangiectasies réiniennes et des exsudats sous-réiniens jaunâtres décollant la rétine, réalisant des pseudomasses rétrocrystalliniennes et se traduisant en échographie par un décollement de rétine avec

un épanchement sous-réinien échogène (cholestérol), mais avasculaire en Doppler et habituellement non calcifié.

La persistance de la vascularisation foetale (ou du vitré primitif) est habituellement associée à une relative microphthalmie, une cataracte, et à la visibilité en écho-Doppler de l'artère hyaloïdienne au centre du vitré. Les dysplasies réiniennes sont uni- ou bilatérales, également associées à un décollement réinien et une rétine épaissie, mais sans nodule tissulaire, ni calcification [54].

I Bilan d'extension – IRM

Une fois le diagnostic de rétinoblastome établi, l'imagerie contribue au bilan d'extension locorégional. L'examen le plus performant dans cette indication est l'IRM (voir fig. 15-30, 15-31, 15-34 et 15-35) [48, 55, 56]. Des recommandations techniques ont été publiées pour sa réalisation, idéalement sous anesthésie générale et en haute résolution [48]. Les rétinoblastomes se traduisent par des images nodulaires de taille variable. En pondération T1, le signal tumoral est intermédiaire et le rehaussement après injection est d'intensité variable, le plus souvent modéré. Les séquences pondérées en T2 sont les plus contributives, les lésions apparaissant en relatif hyposignal relativement au vitré, contenant des spots en hyposignal marqué correspondant aux calcifications. L'extension intraoculaire est en partie évaluable, identifiant les gros flocons intravitréens des formes endophytiques, les décollements réiniens et nodules sous-réiniens des formes exophytiques.

La résolution de l'IRM reste toutefois très inférieure à l'examen direct du fond d'œil, et des lésions inframillimétriques n'ont pas de traduction IRM. L'extension choroïdienne peut être visible sous forme d'un épaississement hétérogène focal en regard de la tumeur, mais la précision de l'IRM pour la caractérisation des extensions choroïdiennes profondes reste imparfaite [56]. L'extension extrasclérale est rare en dehors des cas de diagnostic très tardif, mais bien identifiable par IRM, visualisant le défaut de la sclère et l'infiltration de la graisse orbitaire.

L'apport principal de l'IRM est l'analyse du nerf optique. Une extension au nerf se traduit, au départ, par un rehaussement anormal de la portion rétrolaminaire du nerf [57], puis par un élargissement de celui-ci [58]. L'extension peut être limitée à la portion orbitaire du nerf, mais peut s'étendre jusqu'au chiasma optique. L'extension à la gaine méningée du nerf peut engendrer une dissémination leptoméningée.

L'IRM doit analyser l'encéphale dans le même temps, à la recherche d'une (rare) lésion tumorale associée de la ligne médiane (rétinoblastome « trilatéral » [59]) ou d'une pathologie malformative (associée à une éventuelle délétion 13q constitutionnelle).

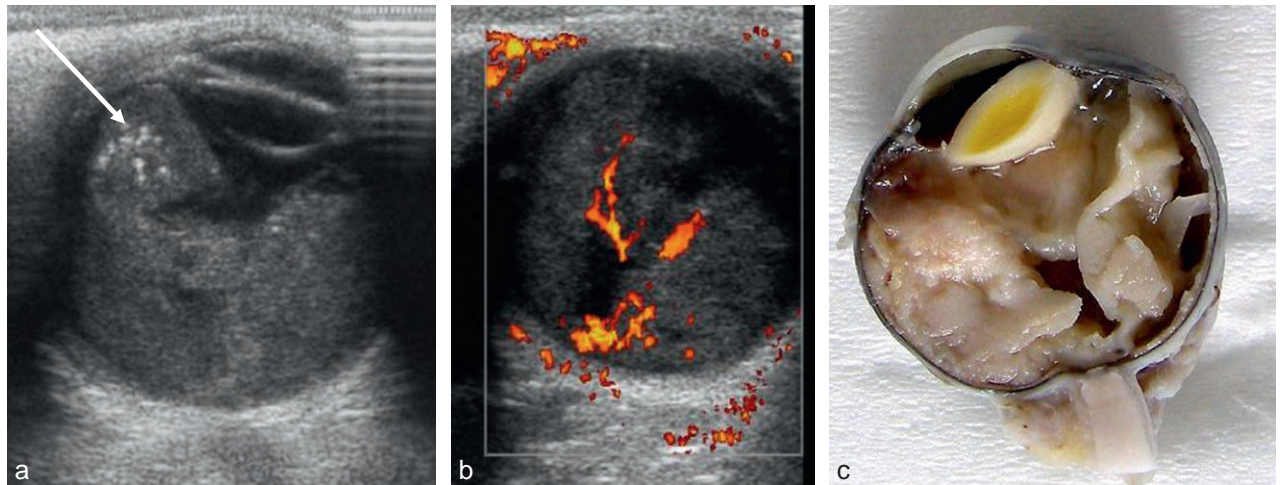


Fig. 15-29 *Rétinoblastome unilatéral étendu.*

a. L'échographie montre un décollement de rétine total et une masse tissulaire infiltrant la rétine, contenant des microcalcifications (flèche). b. L'étude Doppler couleur confirme le caractère tissulaire vascularisé. c. Corrélation macroscopique.

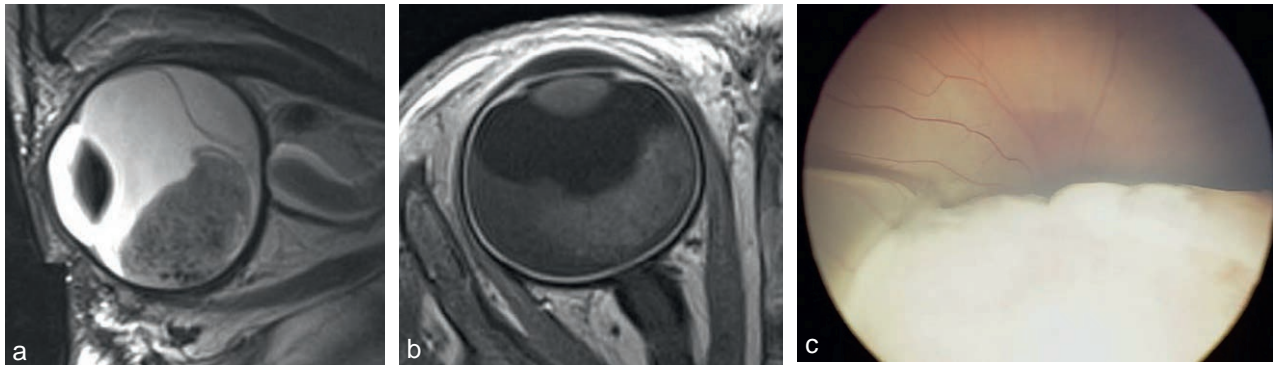


Fig. 15-30 *Rétinoblastome unilatéral étendu, forme exophytique.*

a. L'IRM en haute résolution (coupe sagittale pondérée T2) montre un décollement de rétine total et une masse tissulaire exophytique, contenant des microcalcifications (flèche). b. La coupe axiale T1 après injection montre un faible rehaussement de la tumeur (astérisque) et une choroïde fine et homogène (flèche) (envahissement minime superficiel à l'histologie), et un nerf optique d'aspect normal (non envahi à l'histologie). c. Fond d'œil.

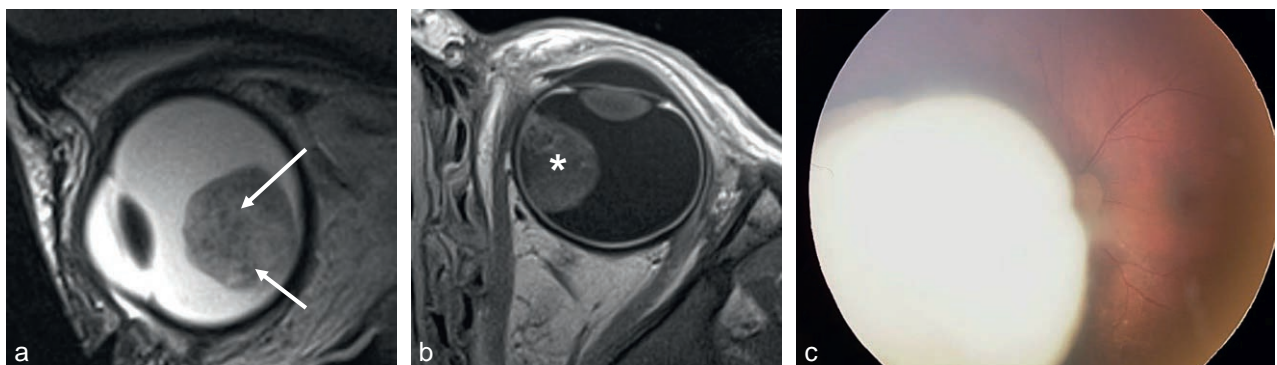


Fig. 15-31 *Rétinoblastome unilatéral étendu, forme endophytique.*

a. L'IRM en haute résolution (coupe sagittale pondérée T2) montre la masse tumorale endophytique, contenant des microcalcifications (flèches). b. La coupe axiale T1 après injection montre un faible rehaussement de la tumeur (astérisque) et une choroïde fine et homogène (flèche) (normale à l'histologie). c. Fond d'œil.

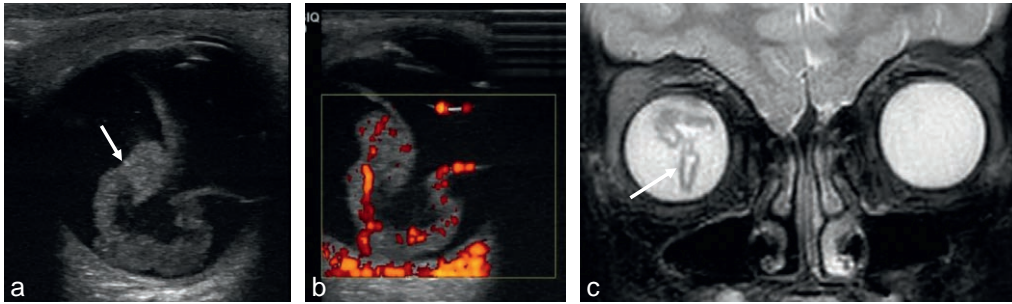


Fig. 15-32 *Rétinoblastome unilatéral étendu, forme infiltrante diffuse (enfant de 4 ans).*
 a. L'échographie montre un décollement de rétine total et une infiltration diffuse de la rétine avec rares microcalcifications (flèche). b. L'étude Doppler couleur confirme le caractère tissulaire vascularisé. c. Corrélation IRM en coupe coronale T2 montrant l'épaississement diffus et micronodulaire de la rétine (flèche).

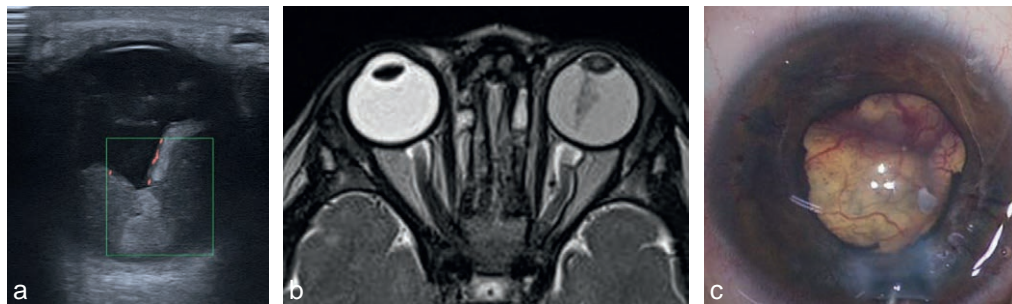


Fig. 15-33 *Maladie de Coats (enfant de 18 mois).*
 a. L'échographie montre un décollement de rétine total, et une infiltration échogène non nodulaire de la rétine sans microcalcification et avasculaire en mode Doppler. b. L'IRM (coupe axiale T2) montre l'épaississement diffus et non nodulaire de la rétine. c. Le fond d'œil montre un décollement de rétine bulleux jaunâtre et des télangiectasies caractéristiques.

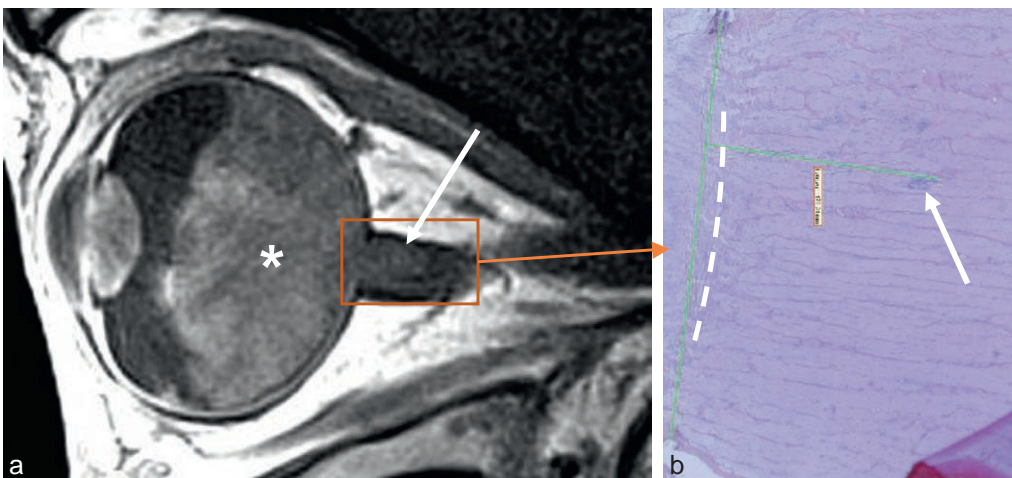


Fig. 15-34 *Rétinoblastome unilatéral étendu avec infiltration limitée du nerf optique.*
 a. L'IRM (coupe sagittale pondérée T1 après injection) montre une volumineuse tumeur (astérisque) recouvrant le pôle postérieur et une prise de contraste (flèche) sur les quatre derniers millimètres du nerf optique. b. L'étude histologique, après chimiothérapie néoadjuvante puis énucléation, confirme la présence de cellules tumorales (flèche) en arrière de la lame criblée (pointillés).

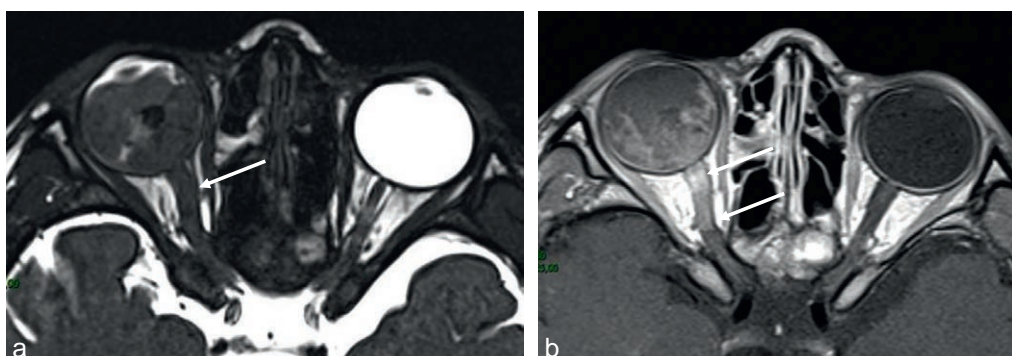


Fig. 15-35 *Rétinoblastome unilatéral étendu avec infiltration étendue du nerf optique.*
 L'IRM (coupes axiales pondérée T2, a, et pondérée T1 après injection, b) montre une volumineuse tumeur remplissant la quasi-totalité du globe, ainsi qu'un élargissement et une prise de contraste (flèches) du nerf optique jusqu'à l'apex orbitaire.

VI. ANATOMOPATHOLOGIE DU RÉTINOBLASTOME

A. GAUTHIER, J. CYRIL, P. FRÉNEAUX

I Introduction

Le rétinoblastome a d'abord été identifié comme une entité par Wardrop en 1809. Le terme de neuroépithéliome rétinien a été proposé par Flexner en 1881, puis celui de rétinoblastome par Verhoeff. C'est cette dernière dénomination qui a été adoptée par la Société américaine d'ophtalmologie et l'Organisation mondiale de la santé.

Cette tumeur dérive des cellules neuroectodermiques primitives à différenciation rétinienne de l'épithélium neural immature [60].

I Examen macroscopique

Des procédures de macroscopie de l'œil à l'état frais en cas de suspicion de rétinoblastome ont été décrites dans la conférence de consensus du Groupe de travail international de stadification des rétinoblastomes (*International Retinoblastoma Staging Working Group*) [61]. Le diamètre du globe oculaire et la longueur du nerf optique sont mesurés. Le tissu adipeux peut être prélevé pour cryopréservation d'un fragment de tissu non tumoral. La section postérieure du nerf optique est prélevée à l'état frais.

La tumeur est ensuite localisée par transillumination. Elle est visible à travers la pupille la plupart du temps. Elle correspond à une masse blanchâtre d'allure encéphaloïde adhérente à la rétine. Celle-ci peut ne pas être visible en raison d'une hémorragie vitréenne, de la proximité avec l'iris ou en cas de tumeur de petite taille. Une aiguille est introduite à travers la sclère du côté opposé à la tumeur. Une aspiration douce permet ensuite de recueillir une partie de la tumeur. Il faut alors prendre garde de ne pas toucher la sclère du côté de la tumeur afin de limiter le risque d'image d'invasion choroïdienne ou sclérale artéfactuelle. Il est possible de solubiliser la tumeur et le vitré pour faciliter son aspiration en injectant un peu de milieu de conservation RPMI. Une fois la tumeur prélevée, du formol tamponné est injecté dans le globe oculaire; l'aiguille est laissée en place. Ce dernier est ensuite fixé en formol.

À aucun moment l'œil n'est ouvert à l'état frais afin d'éviter tout risque d'ensemencement de ces tumeurs extrêmement friables.

Après fixation, l'œil est coupé en deux en passant par le centre de l'iris, le point de pénétration de l'aiguille et le centre du nerf optique. Des coupes parallèles à ce premier plan sont ensuite réalisées tous les 3 mm. L'ensemble du globe oculaire est inclus en totalité.

I Examen microscopique

■ ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF

Microscopiquement, le rétinoblastome correspond à une prolifération tumorale constituée de «petites cellules rondes

basophiles indifférenciées» à cytoplasme peu abondant et à noyau hyperchromatique. Les corps apoptotiques sont fréquents. Quelques tumeurs montrent des aspects anaplasiques marqués qui pourraient être associées à un risque augmenté de métastase [62]. Les signes de différenciation neuroectodermique se manifestent par la formation de rosettes de Flexner-Wintersteiner et/ou de fleurettes (fig. 15-36). Les rosettes de Flexner-Wintersteiner correspondent à la différenciation rétinienne et sont constituées de cellules tumorales cubiques circonscrivant une lumière apicale. Le noyau est basal et le cytoplasme forme des projections endoluminales. Ces formations sont classiquement décrites dans les rétinoblastomes, mais sont également observées dans les pinéaloblastomes et les médulloépithéliomes (fig. 15-37).

Les rosettes de Homer-Wright ressemblent à celles de Flexner-Wintersteiner, mais ne montrent pas de lumière apicale car les processus cytoplasmiques apicaux forment un enchevêtrement de structures neurofibrillaires. Contrairement aux rosettes de Flexner-Wintersteiner, elles ne sont pas considérées comme un signe de différenciation.

Les fleurettes correspondent à une différenciation en photorécepteurs [63, 64]. Elles correspondent à de longs prolongements cytoplasmiques dont l'extrémité est plus large que la base, organisés en bouquets, d'où leur nom. Ces zones sont généralement facilement identifiables au faible grossissement, car relativement éosinophiles (en raison d'un cytoplasme plus abondant) comparativement aux secteurs basophiles (constitués de petites cellules bleues et rondes). Les noyaux sont réguliers, à chromatine fine, sans activité mitotique ou apoptotique notable. Les calcifications sont fréquentes. Ces aspects correspondent à ceux d'un rétinocytome, pendant bénin du rétinoblastome. Ces secteurs sont observés sur des tumeurs primitives et sont parfois les seules composantes tumorales persistantes après traitement néoadjuvant. Elles sont résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Il est également possible que la chimiothérapie favorise la maturation de la tumeur vers cette forme tumorale [65, 66].

Ces signes de différenciation architecturale sont de moins en moins présents à mesure que l'âge du patient augmente [67]. Ils ne semblent pas avoir d'impact sur l'évolution ultérieure de la maladie. De la nécrose parfois calcifiée est fréquemment retrouvée, en particulier lorsque les cellules tumorales arrivent à plus de 100 µm d'un vaisseau sanguin. On observe alors un aspect caractéristique de manchons tumoraux centrés par un vaisseau et circonscrits par des plages de nécrose. L'activité mitotique est généralement très importante (souvent supérieure à 30 mitoses/mm²). Le mode de croissance de ces tumeurs peut être endophytique (développement vers le vitré, avec ou sans essaimage dans le corps vitré), exophytique (développement entre la rétine et la choroïde) ou un mélange des deux.

Après traitement néoadjuvant, la réponse tumorale est fréquemment complète. Ne persistent alors que des remaniements nécrotiques souvent calcifiés et des remaniements fibreux de la choroïde ainsi qu'une réaction gliale cicatricielle au niveau de la rétine. Une régression spontanée complète est également possible. Cette régression s'accompagne d'une importante réaction inflammatoire susceptible d'entraîner la phtyose oculaire.

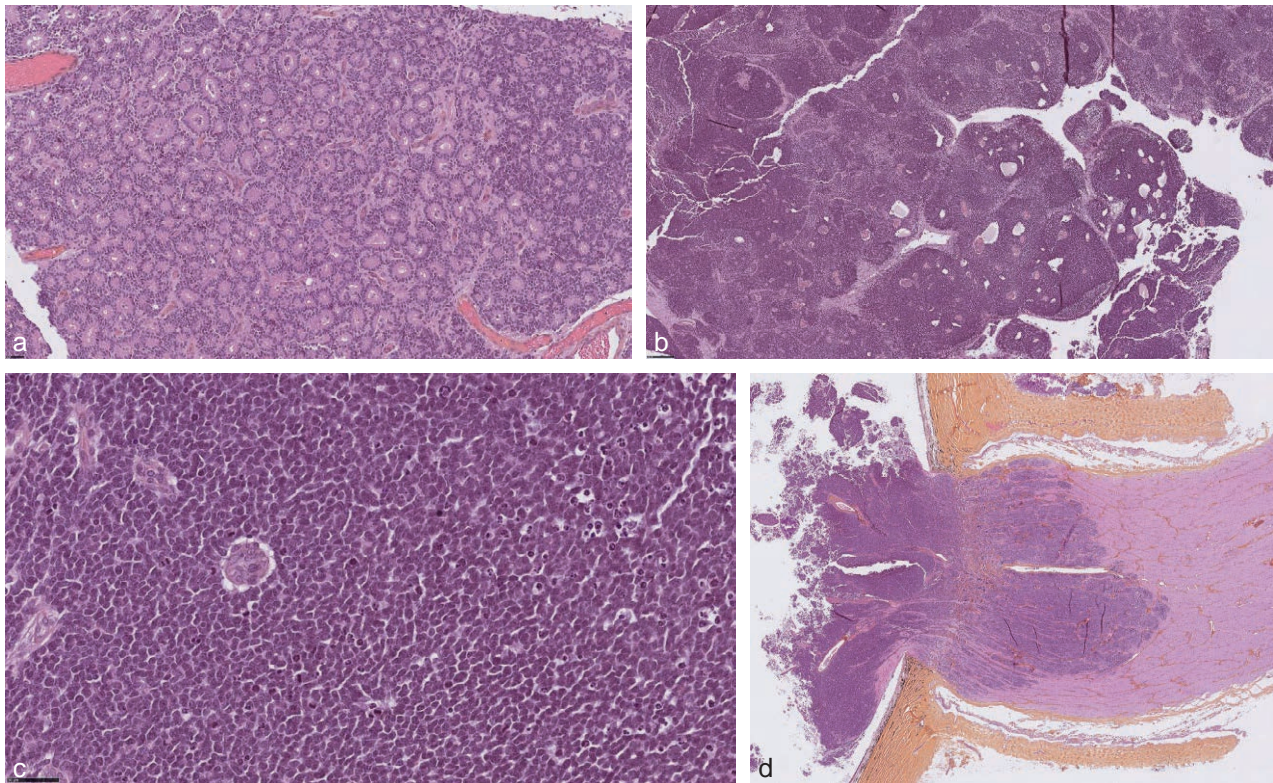


Fig. 15-36 **Rétinoblastome.**
 a. Rétinoblastome bien différencié : présence de nombreuses rosettes. À noter : l'importante activité mitotique le distinguant du rétinocytome. b. Rétinoblastome peu différencié au faible grossissement : absence de rosette. À noter : nécrose tumorale à distance des vaisseaux donnant un aspect en manchon. c. Rétinoblastome peu différencié au fort grossissement : prolifération tumorale à cellules rondes basophiles indifférenciées. Importante activité mitotique. d. Infiltration prélaminaire, laminaire et rétrolaminaire du nerf optique par un rétinoblastome peu différencié.

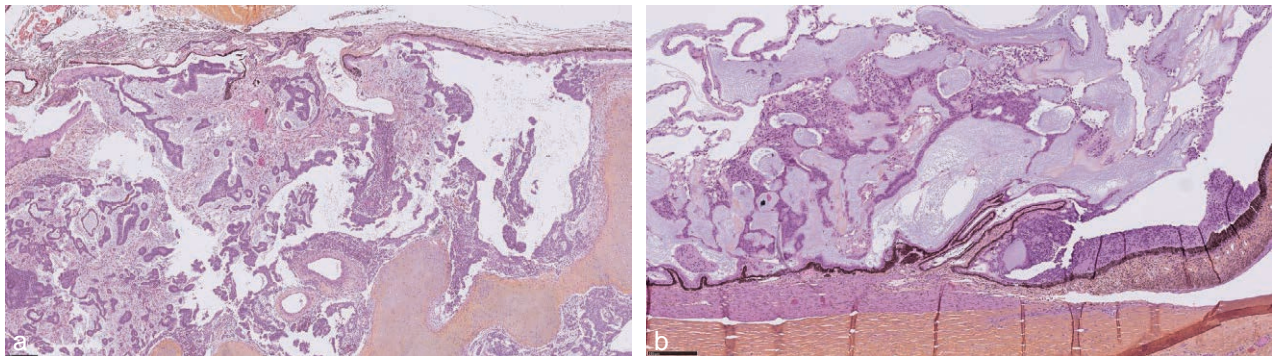


Fig. 15-37 **Médulloépithéliome.**
 a. Médulloépithéliome tératoïde : maillage de cordons de cellules neuro-épithéliales. À noter : présence d'une matrice chondroïde (en bas et à droite). b. Médulloépithéliome non tératoïde : cordons de cellules neuro-épithéliales sur le corps ciliaire. À noter : présence d'une composante à cellules rondes indifférenciées d'allure rétinoblastique (en bas à droite).

Les mécanismes de cette régression spontanée sont mal connus. On évoque une occlusion vasculaire, une toxicité calcique ou des phénomènes inflammatoires.

■ IMMUNOPHÉNOTYPE

Les données bibliographiques sont peu abondantes. L'examen immunohistochimique n'est pas nécessaire dans l'immense majorité des cas. Son rôle se limite le plus souvent à l'élimination d'un diagnostic différentiel ou à l'examen d'une métastase que l'on souhaite rattacher à la tumeur oculaire.

Les cellules de rétinoblastome montrent une perte d'expression de Rb1 en immunohistochimie. Elles expriment CD56 et la synaptophysine [68, 69]. Une expression de GFAP et NSE est décrite [70].

I Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels histopathologiques à évoquer sont le rétinocytome, le médulloépithéliome, l'hémopathie, la dysplasie rétinienne et la métastase d'une tumeur à petites cellules rondes extraoculaire.

I Facteurs pronostiques

Une fois le diagnostic posé, le pathologiste doit rechercher des facteurs de risque associés à une augmentation du risque d'évolution métastatique. Dans cette situation, un traitement adjuvant (chimiothérapie et éventuellement radiothérapie) permet d'abaisser le risque de métastase de 24 % à 4 % [71]. Les critères ont été décrits au fil des ans. Leur évaluation est complexe en raison de la rareté de la maladie [72], de la présence de facteurs de risque dans moins de 50 % des rétinoblastomes [73, 74] et de l'efficacité des traitements néoadjuvants [75, 76]. Ce défaut d'évaluation rigoureuse des facteurs de risque entraîne une variabilité de prise en charge entre les différents centres de référence à travers le monde [77]. Cependant, quelques facteurs pronostiques ont été validés par la conférence de consensus de l'*International Retinoblastoma Staging Working Group* [61] et étendus secondairement par le Groupe européen du rétinoblastome (*European Retinoblastoma Group* [EURbG]) [77].

Les éléments devant figurer dans le compte-rendu anatomopathologique sont indiqués ci-après.

■ INVASION CHOROÏDIENNE

- L'invasion « focale » se définit par une infiltration de la sclère sur moins de 3 mm de plus grand axe, sans contact avec la sclère. Le risque métastatique est alors faible.
- Elle est considérée comme « massive » dans les autres cas (si elle mesure plus de 3 mm de plus grand axe ou si elle atteint la sclère). Dans ce cas, le risque métastatique est intermédiaire [61, 78, 79].
- Il convient de bien distinguer une véritable atteinte ou infiltration sclérale d'un ensemencement artéfactuel, très fréquent au cours de la macroscopie de ces tumeurs particulièrement friables.

■ INVASION DU NERF OPTIQUE

- L'invasion du nerf optique s'associe à différents niveaux de risque métastatique en fonction du niveau d'infiltration du nerf [71, 78–81]. Lorsque l'infiltration se limite aux segments prélaminaire et laminaire du nerf optique, le risque métastatique est faible. Ce risque devient intermédiaire lorsque le segment post-laminaire est atteint. Il convient alors de mesurer la longueur de cette infiltration à partir de la lame criblée. Le risque devient élevé lorsque la tranche de section du nerf optique est atteinte [77, 79, 80].
- L'extension aux gaines méningées.

■ EXTENSION EXTRASCLÉRALE

L'extension extrasclérale se définit comme la présence de cellules tumorales au-delà la sclère par infiltration de celle-ci [80]. Elle s'associe à un risque élevé d'évolution métastatique.

■ INVASION DU SEGMENT ANTÉRIEUR (CHAMBRE ANTÉRIEURE, ANGLE IRIDOCORNÉEN, IRIS ET CORPS CILIAIRE)

Il s'agit du critère le plus discuté car difficile à analyser en raison du manque d'une définition consensuelle, de l'absence de relecture centralisée dans les études, de la nature uniquement rétrospective de ces études, de la disparité des attitudes thérapeutiques lorsque ce facteur est présent et de son association dans l'immense majorité des cas avec d'autres critères de mauvais pronostic [82–86]. Ainsi, la plupart des équipes européennes (mais pas toutes) considèrent ce facteur comme une indication de traitement adjuvant afin de réduire le risque métastatique [77, 78, 86, 87].

VII. TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE

Principes thérapeutiques

L. Lumbroso-Le Rouic

■ GÉNÉRALITÉS SUR LA PRISE EN CHARGE ET PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

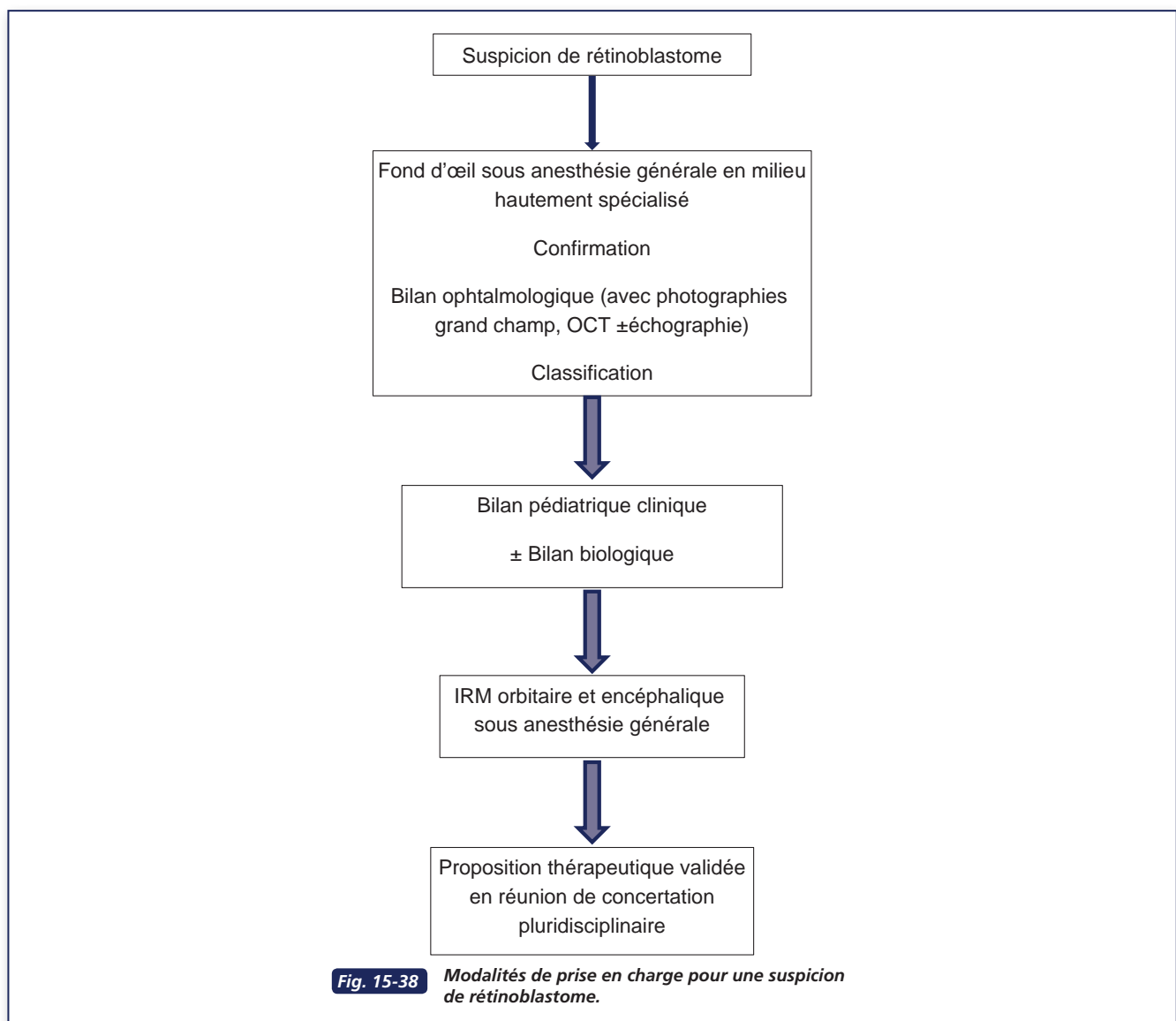
La prise en charge du rétinoblastome est fondée sur la nécessité d'assurer le meilleur taux de guérison du cancer, de minimiser les séquelles visuelles et esthétiques, et de réduire le risque de deuxième tumeur. Les indications, la réalisation, l'évaluation et le suivi des traitements imposent une prise en charge pluridisciplinaire en milieu spécialisé onco-ophtalmologique. Les indications des différentes possibilités thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie intraveineuse ou intra-artérielle, traitements

locaux ophtalmologiques par laser, cryothérapie, disque d'iode, injections intravitréennes) et leurs combinaisons sont posées en fonction du bilan initial oculaire et pédiatrique et après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (fig. 15-38).

Un bilan général est rarement indiqué d'emblée lorsque les tumeurs sont strictement intraoculaires et pas trop étendues. Il est proposé en cas de lésions intraoculaires très étendues au moment du diagnostic (buphtalmie), ou en cas de constatation en IRM d'une atteinte du nerf optique ou extrasclérale. Ce bilan consiste en une ponction médullaire, une biopsie de moelle et une ponction lombaire.

L'imagerie elle, est systématique. Elle consiste en une IRM oculaire et encéphalique réalisée sous anesthésie générale.

Un prélèvement d'humeur aqueuse avec recherche d'ADN tumoral circulant (biopsie liquide) est désormais possible. Il permet de réaliser une analyse génomique, d'identifier les mutations causales, mais aussi dans certains cas de préciser l'éventuel caractère plus agressif de la tumeur par la recherche de biomarqueurs comme un gain du 6p [88, 89].



■ TRAITEMENT

Le traitement, conservateur ou pas, dépend de multiples paramètres, en particulier ophtalmologiques, tels que le caractère uni- ou bilatéral des tumeurs, le nombre des tumeurs, leur volume, leur localisation par rapport à la macula et/ou au nerf optique, la présence d'un essaimage sous-rétinien ou vitréen ; mais aussi généraux, comme l'âge de l'enfant, le caractère génétique ou pas de l'atteinte et les éventuelles pathologies associées que l'enfant pourrait présenter.

ÉNUCLÉATION

Pour des lésions très étendues (groupes E/cT3), l'énucléation est le plus souvent nécessaire. L'IRM oculaire est indispensable avant le geste pour vérifier l'absence d'extension au niveau du nerf optique ou extrasclérale (fig. 15-39).

TRAITEMENTS CONSERVATEURS

Pour les groupes moins évolués, un traitement conservateur a de très bonnes chances de réussite sur le plan tumoral. La vision dépendra de la localisation par rapport à la macula et à la tête du nerf optique des tumeurs (fig. 15-40). Les traitements conservateurs font appel à diverses techniques qui sont le plus souvent associées entre elles pour chaque enfant voire chaque œil. Ils sont souvent réalisés dans le cadre d'essais cliniques. Chacun peut être réalisé seul ou en association avec une chimiothérapie.

Cryoapplication

La cryoapplication est réalisée pour les plus petites tumeurs périphériques.

Thermothérapie transpupillaire (TTT)

Il s'agit d'une hyperthermie réalisée sur chaque site tumoral. Utilisée seule, elle est efficace pour les plus petites tumeurs de moins de 3 mm équatoriales ou postérieures à l'équateur, comme celles qui peuvent être dépistées par des fonds d'œil systématiques chez un enfant porteur d'une anomalie génétique.

Pour les lésions plus importantes, la TTT est associée à une chimiothérapie (intraveineuse ou intra-artérielle) pour en potentialiser les effets.

La photocoagulation classique n'a plus d'indications dans le traitement du rétinoblastome.

Brachythérapie ou curiethérapie

Ce traitement consiste en l'irradiation localisée proposée pour le traitement des tumeurs périphériques non accessibles aux autres traitements.

Chimiothérapie

La majorité des enfants pris en charge pour rétinoblastome ont des tumeurs dont la taille au diagnostic ne permet pas la réalisation de l'un de ces traitements d'emblée. Une chimiothé-

rapie est alors nécessaire afin de réduire le volume tumoral et de rendre les tumeurs accessibles au traitement local qui est ensuite associé au traitement chimiothérapique.

La chimiothérapie peut être réalisée par voie intraveineuse ou intra-artérielle directement dans l'artère ophtalmique.

Par voie veineuse, les protocoles d'administration, (médicaments utilisés, nombre de cures) sont nombreux. Ils associent le plus souvent de l'étoposide, du carboplatine et de la vincristine. Lorsque le volume tumoral a diminué, on y associe des traitements locaux par thermothérapie, cryoapplication ou ponctuellement une curiethérapie (fig. 15-41).

La chimiothérapie intraveineuse associée aux traitements locaux est réalisée depuis plus de 20 ans et donne des résultats très satisfaisants, avec un contrôle tumoral excellent pour les yeux les moins atteints (groupes A à C). Les yeux ayant une atteinte plus évoluée (groupe D) ont un risque plus important de rechute tumorale et d'énucléation secondaire [90].

Depuis une dizaine d'années, l'administration de la chimiothérapie peut aussi se faire par injection intra-artérielle sélective directement dans l'artère ophtalmique après cathétérisme fémoral. Le médicament le plus couramment utilisé est le melphalan, mais d'autres molécules telles que le topotécane ou le carboplatine peuvent y être associées [91].

Après chimioréduction par intra-artérielle

Un traitement local par cryoapplication et TTT sur les tumeurs est ensuite associé lorsque le volume tumoral a diminué selon des modalités comparables aux traitements associés à la chimiothérapie intraveineuse. Les résultats sont intéressants en termes de contrôle tumoral et conservation oculaire. La tolérance générale est bonne ; cependant, des effets secondaires oculaires avec risque d'occlusions vasculaires sont possibles et le pronostic fonctionnel des yeux traités par cette technique reste à évaluer à moyen et long terme.

Au total

Quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, une grande partie des échecs tumoraux sont liés à la présence d'un essaimage dans le vitré ou en sous-rétinien. Ces essaimages, parfois présents dès le diagnostic, peuvent aussi apparaître en cours de traitement ou de surveillance. L'essaimage intravitréen répond souvent mal à la chimiothérapie utilisée par voie veineuse ou intra-artérielle. C'est dans cette situation clinique que l'utilisation d'une chimiothérapie par voie intravitréenne peut être discutée. Les molécules actuellement utilisées sont essentiellement le melphalan et le topotécane [92].

Les différentes options thérapeutiques sont schématisées dans les fig. 15-42 et 15-43.

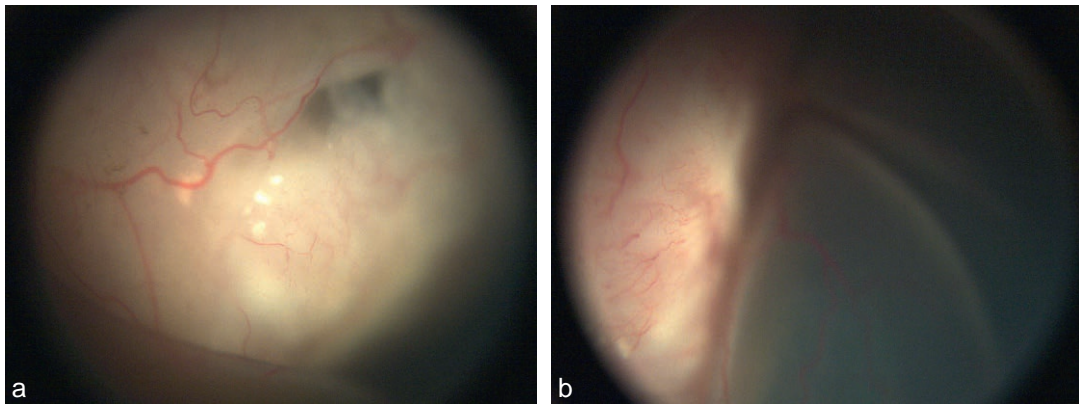


Fig. 15-39 a, b. Rétinoblastome unilatéral très étendu avec décollement de rétine non accessible à un traitement conservateur.

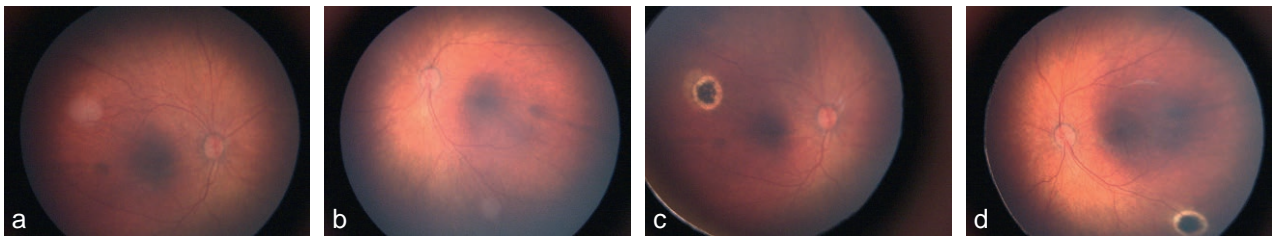


Fig. 15-40 Rétinoblastome bilatéral familial découvert au fond d'œil de dépistage systématique. Groupe A bilatéral au diagnostic (lésions de moins de 3 mm à distance de la macula et de la tête du nerf optique) (a, b) et après traitement par thermothérapie seule (c, d). Le pronostic visuel est excellent.

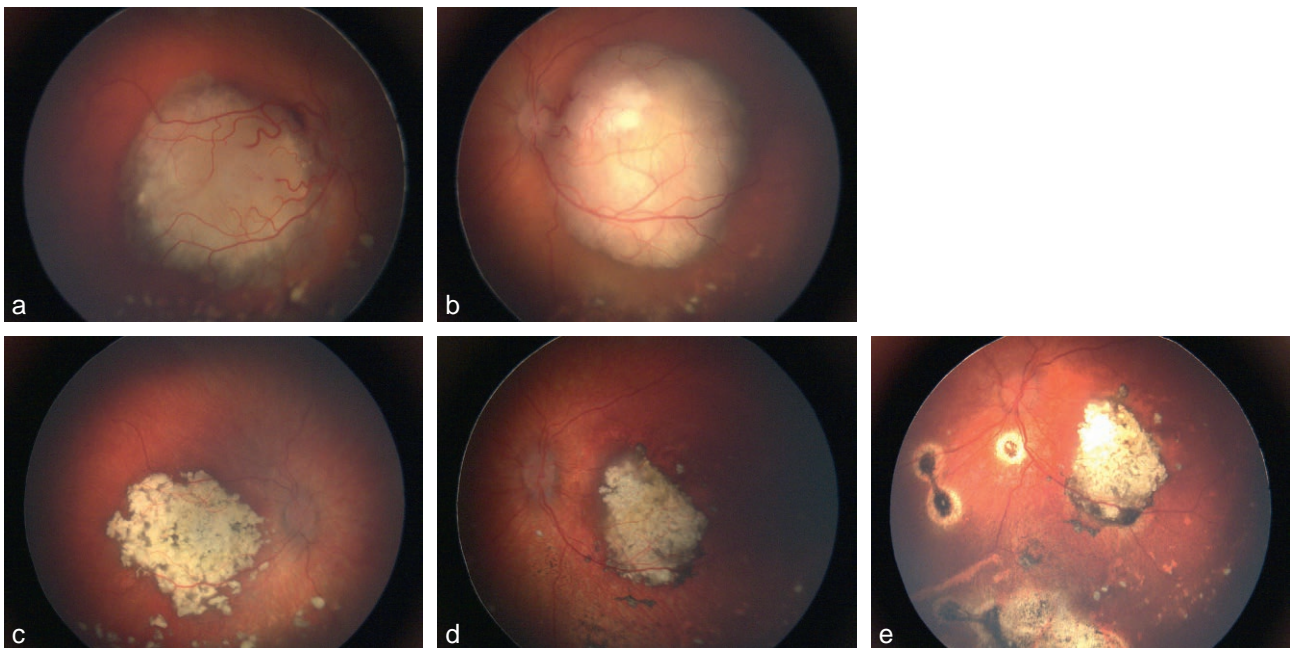


Fig. 15-41 Rétinoblastome bilatéral nécessitant une chimiothérapie de réduction au diagnostic (a, b). Aspect après deux cures de chimiothérapie (c, d), puis à la fin du traitement associant chimiothérapie et traitements par thermothérapie et cryoapplication (e).

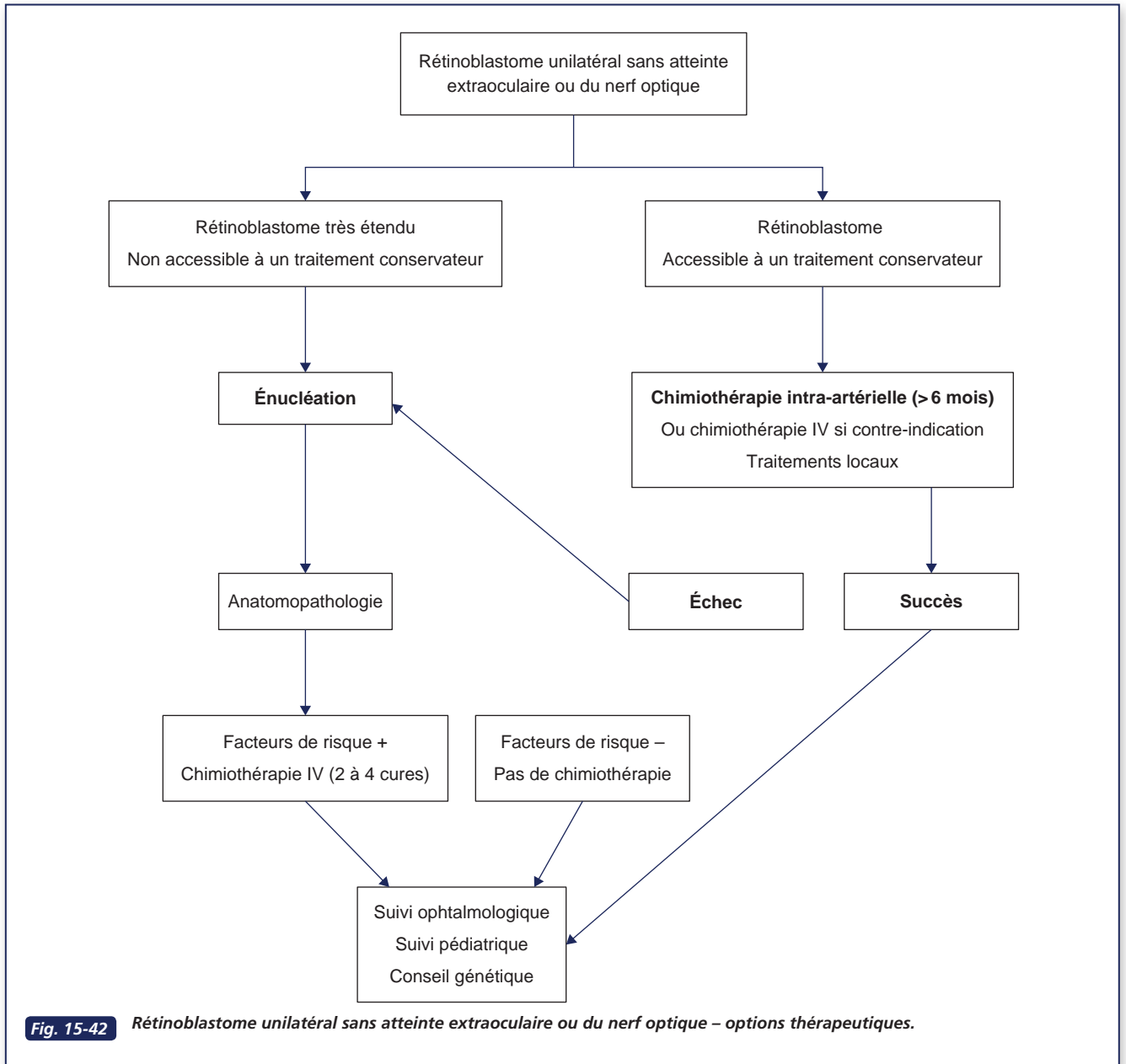
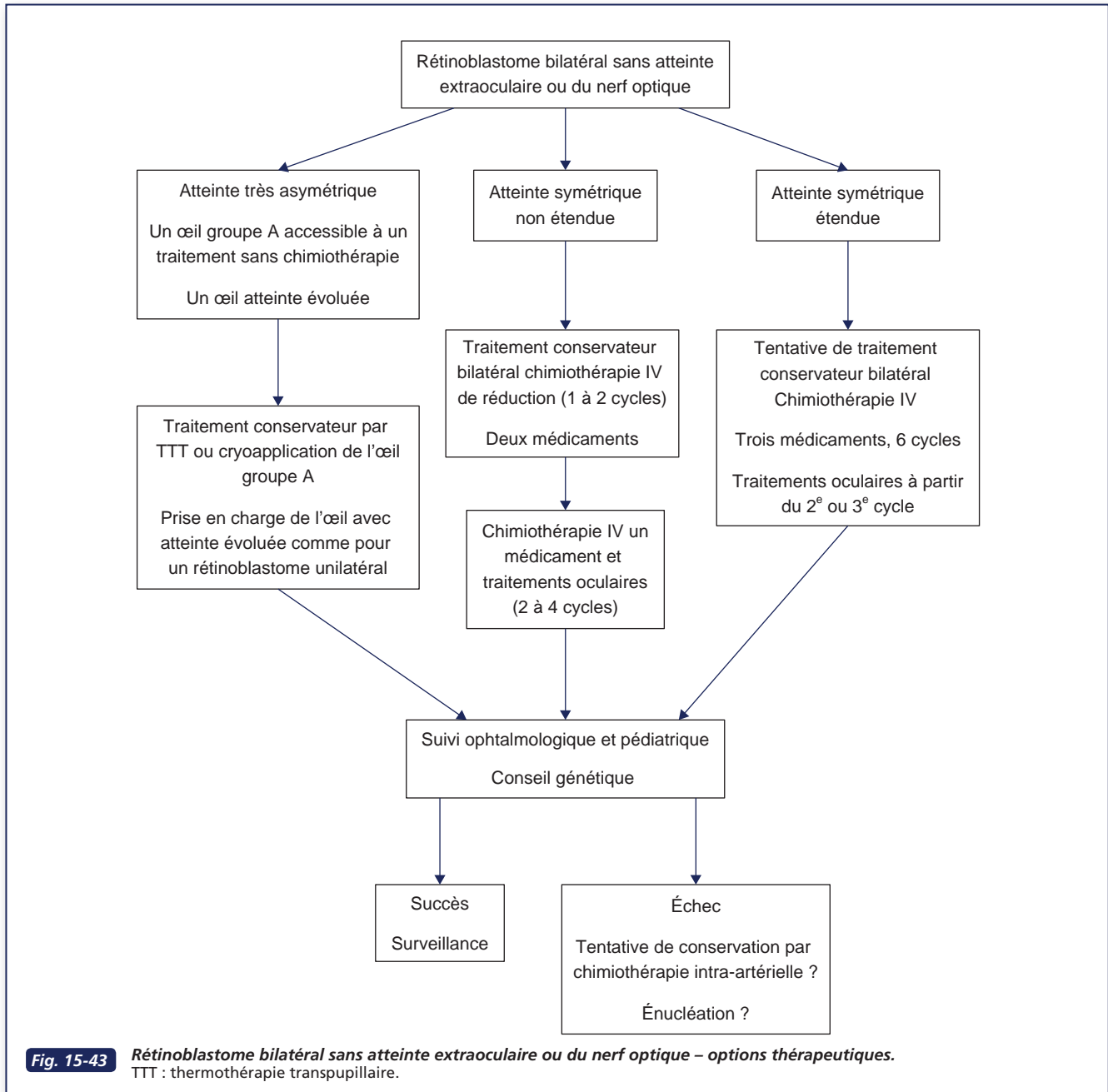


Fig. 15-42 Rétinoblastome unilatéral sans atteinte extraoculaire ou du nerf optique – options thérapeutiques.



Traitement non conservateur

L. Lumbroso-Le Rouic

■ ÉNUCLÉATION POUR RÉTINOBLASTOME

Bien que les indications de traitements conservateurs se soient progressivement étendues, l'énucléation reste l'une des options thérapeutiques importantes dans la prise en charge d'un enfant atteint de rétinoblastome.

En effet, il s'agit du traitement de choix en cas de rétinoblastome étendu (groupes E, cT3), ce qui est le plus souvent le cas dans les formes unilatérales, qui représentent entre 50 et 81 % des formes décrites dans la littérature [93–95].

Il n'existe pas de recommandations ni de consensus international pour indiquer une énucléation et, malgré une augmentation des indications d'un traitement conservateur, la majorité des centres spécialisés s'accordent pour réaliser une énucléation d'emblée en cas d'atteinte intraoculaire très étendue, en particulier pour un enfant atteint de façon unilatérale. En pratique, il s'agit d'yeux présentant une buphtalmie, un glaucome néovasculaire, voire une phytose du globe [96] (fig. 15-44).

L'attitude thérapeutique diffère selon que l'enfant présente une atteinte uni- ou bilatérale. Dans ce dernier cas, il est très rare de procéder d'emblée à l'ablation de l'œil, même du plus atteint, et l'indication chirurgicale sera rediscutée après la prise en charge initiale et la chimiothérapie intraveineuse, la plupart du temps utilisée dans ce contexte.

En cas de rétinoblastome unilatéral, l'énucléation est nécessaire dans les formes intraoculaires très étendues en raison de la lourdeur des traitements qui seraient nécessaires pour un bénéfice visuel nul, et un risque important d'énucléation secondaire.

L'utilisation des classifications IIRC (*International Intraocular Retinoblastoma Classification*) et TNM est l'un des éléments nécessaires pour valider l'indication de la chirurgie. Mais d'autres éléments cliniques sont aussi à prendre en considération pour les discussions en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui, en domaine oncologique, valident les propositions thérapeutiques. En effet, bien que les groupes E et cT3 soient étiquetés comme «non accessibles» à un traitement conservateur, dans les deux classifications cliniques, il existe des cas de figure qui pourraient faire discuter d'un traitement conservateur.

Avant toute décision thérapeutique, la réalisation d'une IRM est indispensable pour vérifier l'absence d'une atteinte extraoculaire. En effet, en cas d'atteinte extraoculaire, un bilan général et une chimiothérapie par voie veineuse sont nécessaires, avant de discuter et de réaliser le geste chirurgical et de considérer ses modalités.

■ INDICATIONS D'UNE ÉNUCLÉATION DE PREMIÈRE INTENTION

Les indications retenues d'une énucléation d'emblée sont :

- tumeur manifestement extraoculaire avec atteinte orbitaire et/ou du nerf optique extraoculaire ; dans ces deux cas, une chimiothérapie est nécessaire avant le geste chirurgical ;
- formes intraoculaires étendues avec buphtalmie (groupes E/ cT3c) ; pour ces patients, une chimiothérapie avant le geste chirurgical peut se discuter. Dans ce dernier cas, et bien que cela fasse encore l'objet de controverse, la chimiothérapie sera poursuivie en postopératoire. En effet, l'administration d'une chimiothérapie peut modifier la présence de facteurs de risque en histologie [97] ;
- atteinte du nerf optique en imagerie (invasion rétrolaminaire) ; dans ce cas aussi, une chimiothérapie peut être discutée avant le geste chirurgical en fonction de l'étendue de l'invasion rétrolaminaire ;
- glaucome néovasculaire : néovascularisation irienne avec hypertension majeure (voir fig. 15-44) ;
- tumeurs intraoculaires très importantes : masses prenant plus des deux tiers de la cavité vitrénne et/ou associées à une atteinte intravitrénne ou sous-rétinienne massive (fig. 15-45). Pour ces patients, l'énucléation est probablement la meilleure option en raison de la lourdeur des traitements nécessaires, du risque important d'échec et d'énucléation secondaire pour un bénéfice visuel très faible.

■ TECHNIQUE

La chirurgie consiste dans la plupart des cas en un geste classique d'énucléation par voie antérieure avec pose d'implant orbitaire. Dans les très rares cas d'atteinte étendue du nerf optique, une approche à deux équipes est réalisée avec une section du nerf optique par voie neurochirurgicale et la réalisation de l'énucléation par voie antérieure.

■ EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique est une étape importante de la prise en charge pour préciser la nécessité d'un traitement complémentaire par chimiothérapie, voire exceptionnellement par une irradiation orbitaire, en fonction des critères histologiques de risque [98] (voir plus haut «VI. Anatomopathologie du rétinoblastome»).

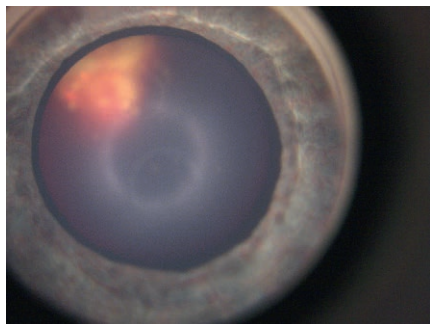


Fig. 15-44 Segment antérieur chez un enfant présentant un rétinoblastome unilatéral évolué avec néovascularisation de l'iris, hypertension oculaire (groupe E, cT3). On devine dans l'aire pupillaire une masse calcifiée blanchâtre partiellement masquée par une hémorragie du vitré.

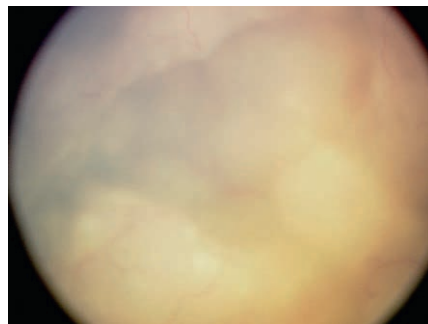


Fig. 15-45 Rétinoblastome très étendu avec masses prenant la totalité de la cavité vitrénne ; pas d'espace de rétine saine.

Traitements conservateurs de première ligne

L. Lumbroso-Le Rouic

■ INTRODUCTION

Les indications des traitements conservateurs dépendent de l'âge de l'enfant au diagnostic, du caractère uni- ou bilatéral du rétinoblastome, du volume tumoral, du nombre de tumeurs, de leur situation par rapport à la macula et la papille, de l'existence d'un décollement de rétine total ou partiel, ainsi que de l'existence d'un envahissement vitréen ou pré-rétinien. La stratégie thérapeutique conservatrice est complexe et, souvent, plusieurs traitements différents sont associés entre eux pour obtenir le contrôle tumoral et la conservation oculaire.

En fonction de la taille de la lésion et de sa localisation, différentes modalités peuvent être appliquées.

■ CRYOAPPLICATION

La cryoapplication est couramment utilisée depuis de nombreuses années. Il s'agit d'une triple cryoapplication de la tumeur, réalisée sous contrôle ophtalmoscopique indirect (fig. 15-46). Cette technique est réalisable pour les plus petites tumeurs (inférieures à 3 mm de diamètre), antérieures à l'équateur (fig. 15-47). Son efficacité est proche de 80 %. Cette technique n'a aucune efficacité sur un essaimage vitréen, même localisé [99].

La cryoapplication est aussi utilisée pour traiter les zones réiniennes périphériques présentant un essaimage sous-rétinien. Parfois, même en l'absence de lésions cliniquement visibles, elle est réalisée en prévention des rechutes périphériques après résorption d'un décollement de rétine initial (fig. 15-48).

Les cicatrices des lésions ainsi traitées sont planes, avec une réaction pigmentaire variable à leur pourtour. Il n'y a que peu d'effets secondaires de ce traitement, mais il faut éviter de cryoappliquer plus d'un quart de la périphérie afin d'éviter un soulèvement rétinien réactionnel. Par ailleurs, il est déconseillé de traiter une lésion postérieure à l'équateur car, dans ce cas, des complications de type cicatrice rétractile ont été décrites.

■ THERMOTHÉRAPIE TRANSPUPILLAIRE (TTT)

La thermothérapie transpupillaire (TTT) consiste en une hyperthermie réalisée sur chaque site tumoral, grâce à un laser diode émettant dans les infrarouges. Le but est l'obtention d'une lente élévation de la température dans la tumeur et non une photocoagulation. L'appareil laser et les paramètres sont adaptés en conséquence. Les spots utilisés sont larges (0,8 à 1,2 mm) et les durées d'exposition très longues, pouvant aller jusqu'à plusieurs minutes sur chaque site tumoral. Il existe des adaptateurs laser pour microscope opératoire ou pour ophtalmoscope indirect (fig. 15-49). Utilisée seule, la TTT est efficace pour les plus petites tumeurs de moins de 3 mm, équatoriales ou postérieures à l'équateur, comme celles qui peuvent être dépistées par des fonds d'œil systématiques chez un enfant porteur d'une anomalie génétique. Réalisée dans ces conditions, le contrôle tumoral est de 85 % [100] (fig. 15-

50). Pour les lésions de plus de 3 mm, la TTT seule peut être insuffisante; elle doit alors être associée à une chimiothérapie (intraveineuse ou intra-artérielle) pour en potentialiser les effets.

Les effets secondaires sont très rares. En cas de dilatation médiocre, des lésions iriennes avec atrophie voire synéchies peuvent apparaître, parfois associées à des opacités du cristallin (fig. 15-51). En cas de traitements multiples d'une lésion rétinienne, des syndromes tractionnels peuvent être observés (fig. 15-52).

■ CURIETHÉRAPIE (OU BRACHYTHÉRAPIE)

Cette irradiation localisée est proposée pour le traitement des tumeurs périphériques non accessibles aux autres traitements (> 3 mm) ou associées à un essaimage vitréen localisé. Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique actuelle, la curiethérapie est considérée comme un traitement «local» et est le plus souvent associée à une chimiothérapie (intraveineuse ou intra-artérielle) (fig. 15-53). Cette technique peut aussi être proposée en cas d'évolutivité en rapport avec des fragments sous-réiniens massifs ou étendus, toujours en périphérie rétinienne. Le disque radioactif est posé chirurgicalement sur la sclère, en regard de la zone à traiter. Les radio-isotopes les plus fréquemment utilisés sont l'iode 125 ou le ruthénium 106. Les modalités opératoires sont comparables à celles d'un traitement réalisé dans le cadre d'un mélanome de l'uvée, mais les doses délivrées sont inférieures (45 Gy au sommet de la tumeur).

L'efficacité de la curiethérapie est excellente, seule ou associée au traitement par chimiothérapie, avec un contrôle des lésions traitées de près de 80 à 90 % en fonction de la situation clinique. La toxicité est essentiellement oculaire, avec apparition d'une cataracte (30 % des cas) ou d'une rétinopathie radique localisée au niveau de la zone irradiée [101, 102].

■ CHIMIOTHÉRAPIE DE RÉDUCTION

La majorité des enfants pris en charge pour rétinoblastome ont des tumeurs dont la taille au moment du diagnostic ne permet pas la réalisation de l'un de ces traitements d'emblée. Une chimiothérapie est alors nécessaire afin de réduire leur taille et de les rendre accessibles aux traitements locaux. Une fois cette première phase de réduction réalisée, la chimiothérapie est poursuivie et associée aux traitements locaux.

La chimiothérapie peut être réalisée par voie intraveineuse, ou désormais aussi par voie intra-artérielle, directement dans l'artère ophtalmique.

Les protocoles de traitements par chimiothérapie intraveineuse sont nombreux en termes de médicaments utilisés et de nombre de cures, et peuvent différer en fonction des centres. Le plus souvent sont administrés l'étoposide, le carboplatine et la vincristine, et le nombre de cures peut aller jusqu'à 6. Les traitements locaux par thermothérapie, cryoapplication (ou ponctuellement une curiethérapie ou des injections intravitréennes) sont associés dès que la réduction du volume tumoral le permet, souvent à partir de la deuxième ou troisième cure [103] (fig. 15-54 et 15-55). Lorsque la taille tumorale est modérée, après la première phase de réduction, la chimiothérapie peut ne comporter qu'un médicament, le carboplatine, associé à la TTT; c'est la thermochimiothérapie [104].



Fig. 15-46 Cryoapplication sous contrôle ophtalmoscopique d'une tumeur périphérique.

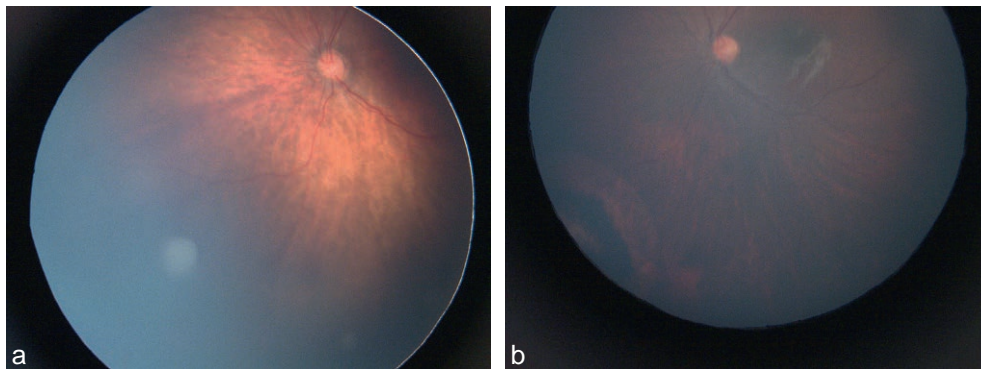


Fig. 15-47 Tumeur périphérique nasale inférieure, découverte à l'examen sous anesthésie générale d'une enfant porteuse de l'anomalie du gène *RB1*. Avant (a) et après (b) traitement par cryoapplication : obtention d'une cicatrice plane.

■ THERMOCHIMIOTHÉRAPIE

La thermochemiothérapie est l'association synergique d'une TTT qui doit être administrée sur chaque site tumoral très rapidement après l'administration IV du carboplatine. Cette association est efficace pour des tumeurs moyennes (jusqu'à 12-15 mm de diamètre). Le contrôle tumoral, dans ces cas, est obtenu dans 92 % des cas (fig. 15-56).

Les résultats des traitements associant une chimiothérapie intraveineuse et des traitements locaux sont satisfaisants, avec un contrôle tumoral excellent pour les yeux les moins atteints (groupes A à C). Les yeux ayant une atteinte plus évoluée (groupe D) ont un risque plus important de rechute tumorale et d'énucléation secondaire.

La toxicité immédiate consiste en la toxicité hématologique attendue des médicaments de chimiothérapie utilisés (neutropénies, anémies, thrombopénie, aplasie, etc.). Il n'y a que très peu d'événements graves après chimiothérapie dans ce contexte. Le carboplatine a par ailleurs une toxicité auditive bien connue, et un retentissement sur l'audition peut être observé à moyen/long terme [105].

Les effets secondaires oculaires sont rares et comparables à ceux décrits après TTT seule, comme une cataracte localisée, des atrophies iriennes ou des réactions fibrogliales et des syndromes tractionnels.

Depuis une dizaine d'années, l'administration de la chimiothérapie peut aussi se faire par injection intra-artérielle sélective directement dans l'artère ophtalmique après cathétérisme fémoral. Le médicament le plus couramment utilisé est le melphalan, et d'autres molécules telles que le carboplatine ou le topotécan peuvent y être associées. De façon comparable aux approches thérapeutiques par chimiothérapie intraveineuse, un traitement local par cryoapplication et TTT sur les tumeurs y est associé. Les résultats sont intéressants en termes de contrôle tumoral et de conservation oculaire. La tolérance générale est bonne ; cependant, des effets secondaires oculaires avec risque d'occlusions vasculaires ont été décrits et le pronostic fonctionnel des yeux traités par cette technique reste à évaluer à moyen et long terme.

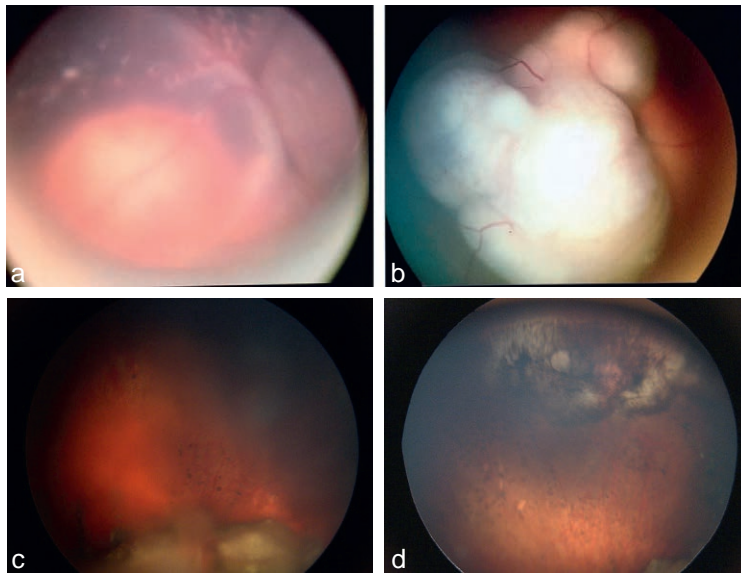


Fig. 15-48 a, b. Rétinoblastome bilatéral étendu avec décollement de rétine total au diagnostic. Puis après chimiothérapie initiale de réduction et résorption du soulèvement rétinien (c). En fin de traitement cicatrice de cryoapplication préventive en périphérie supérieure (d).



Fig. 15-49 a. Adaptateur laser pour ophtalmo­scope indirect. b. Adaptateur pour microscope opératoire. c. source laser diode.

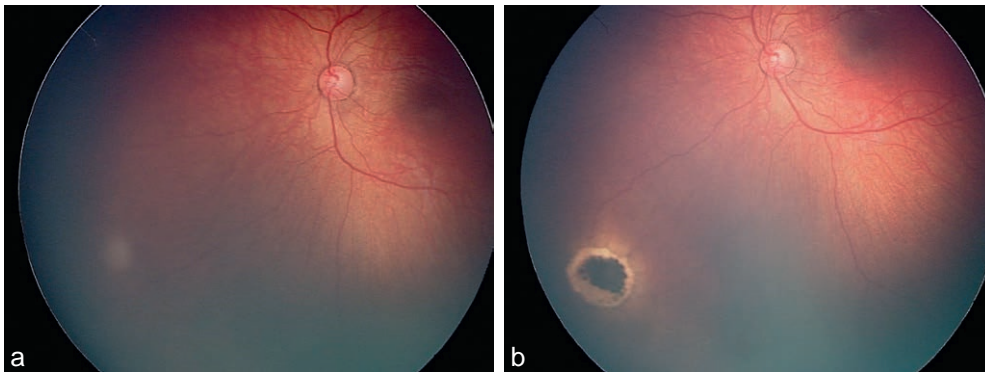


Fig. 15-50 a. Petite tumeur détectée par dépistage systématique chez une enfant porteuse d'une anomalie du gène RB1. b. Aspect après traitement par TTT.

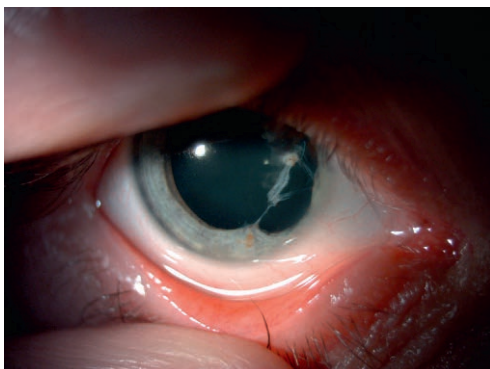


Fig. 15-51 Aspect d'atrophie irienne et opacités cristalliniennes séquellaires après traitement par TTT.



Fig. 15-52 Aspect de traction entre deux cicatrices traitées par thermochimiothérapie.

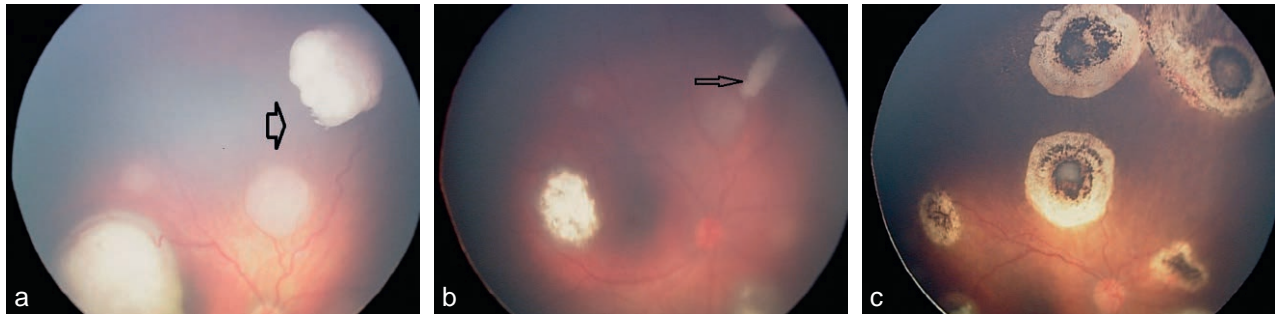


Fig. 15-53 Aspect initial de rétinoblastome bilatéral multifocal (a).

Une des lésions en périphérie nasale supérieure a un fin essaimage au sommet (flèche). b. Après chimioréduction, régression de la tumeur rétinienne, mais persistance d'un essaimage vitréen en regard (flèche). c. Après traitement par disque de la lésion avec essaimage et chimiothérapie associée à la TTT sur les autres lésions, cicatrice nasale plane, vitré clair, début d'atrophie pavimenteuse.

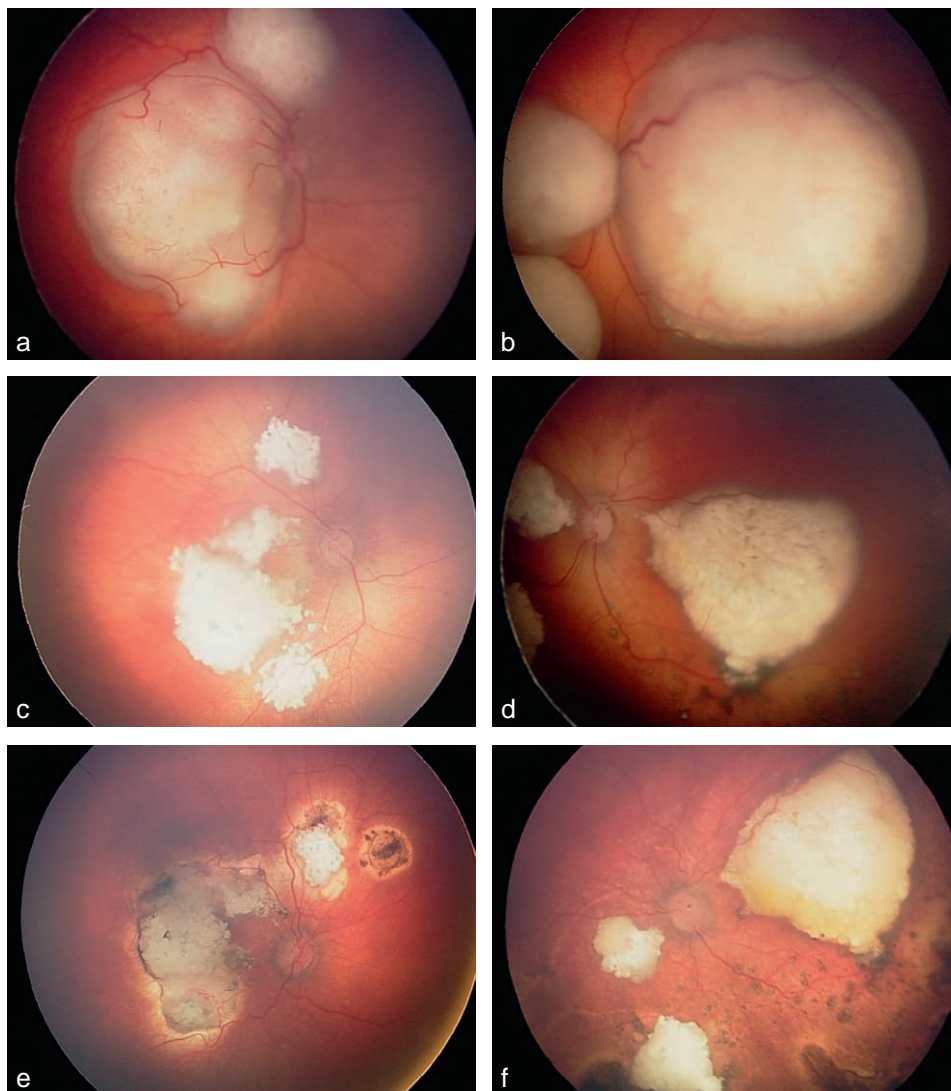


Fig. 15-54 Rétinoblastome bilatéral au diagnostic (a, b).

Les tumeurs ne sont pas accessibles à un traitement local d'emblée. c, d. Après deux cures de chimiothérapie intraveineuse (trois médicaments). e, f. Aspect à la fin du traitement ayant ensuite associé des traitements pas laser et cryoapplication à la chimiothérapie IV.

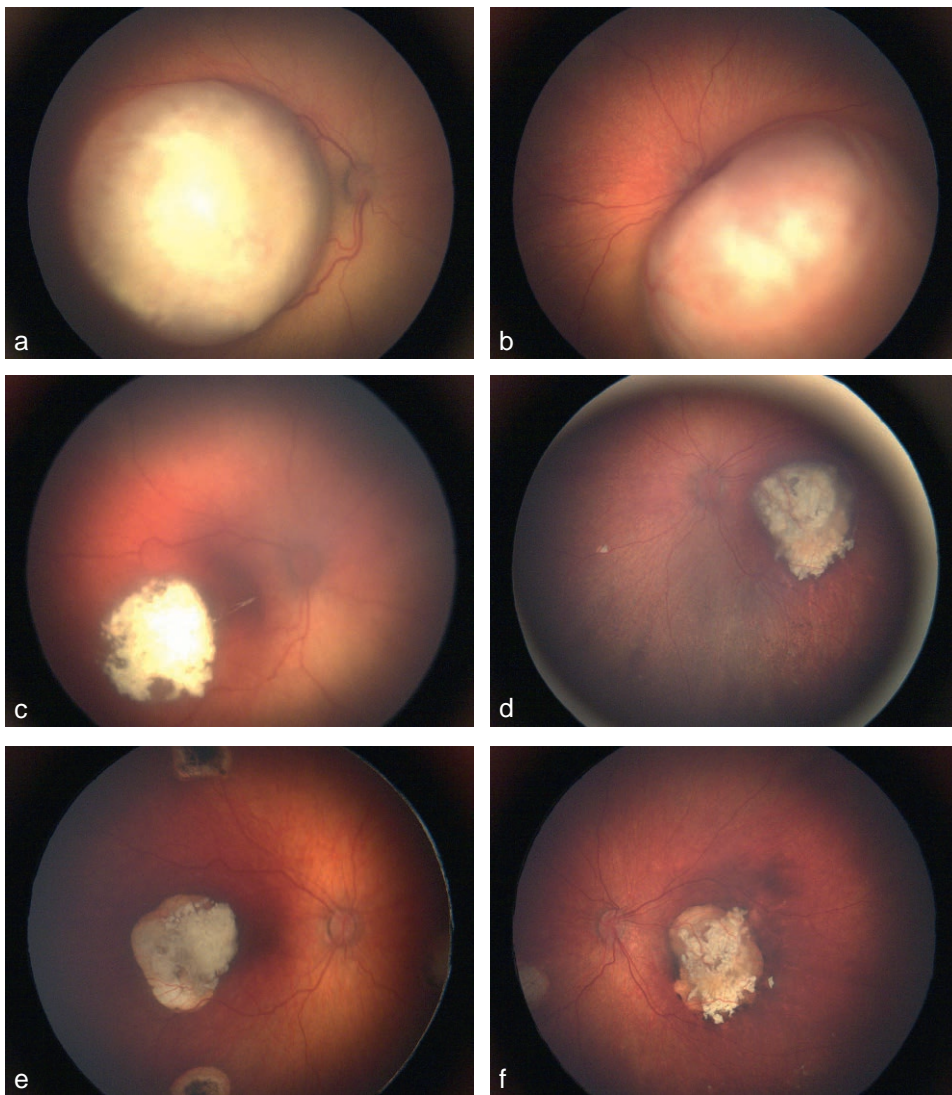


Fig. 15-55 *Rétinoblastome bilatéral au diagnostic (a, b).*

Les tumeurs ne sont pas accessibles à un traitement local d'emblée. c, d. Après deux cures de chimiothérapie intraveineuse (trois médicaments). e, f. Aspect à la fin du traitement ayant ensuite associé des traitements pas laser et cryoapplication à la chimiothérapie IV.



Fig. 15-56

a. Tumeur au diagnostic, dont le volume nécessite une chimiothérapie de réduction.

b. Après deux cures de chimiothérapie IV, nette régression de la lésion qui dégage partiellement la macula. c. Après thermochimiothérapie (carboplatine seul associé à la TTT) de la tumeur principale et des fragments rétiens.

■ CHIMIOTHÉRAPIE INTRA-ARTÉRIELLE

R. Blanc, B. Maier, F. Delvoye

TECHNIQUES

L'administration intra-artérielle peut être accomplie par deux techniques principales. La première, aussi appelée technique japonaise, consiste dans le placement d'un ballon occluant l'artère carotide interne (ACI) distalement par rapport à la naissance de l'artère ophthalmique (AO). La chimiothérapie est ensuite directement administrée dans l'ACI lorsque le ballon est gonflé, occluant de fait la circulation antérieure intracrânienne [106]. Cette méthode a démontré un haut taux de préservation oculaire sans événement indésirable systémique sévère, dans une série de cas publiée en 2011 [107].

La technique utilisée dans notre institution, appelée chimiothérapie sélective de l'artère ophthalmique (*selective ophthalmic artery chemotherapy* [SOAC]) et rapportée pour la première fois par Abramson, consiste en un cathétérisme sélectif de l'AO pour délivrer directement la quantité totale de la chimiothérapie dans l'AO.

D'un point de vue technique, le cathétérisme sélectif de l'AO est réalisé sous anesthésie générale, monitoring continu et supervision permanente d'un anesthésiste pédiatrique expérimenté.

Après la ponction fémorale échoguidée, réalisée selon la technique de Seldinger, un introducteur 4 French (Fr) est inséré dans l'artère fémorale et un bolus IV d'héparine non fractionnée (50 UI/kg) est administré.

Le cathétérisme sélectif de l'ACI est réalisé avec un cathéter diagnostique 4 Fr positionné dans le segment distal de l'ACI. Une première série angiographique est réalisée pour montrer l'anatomie de l'ACI et de l'AO (fig. 15-57), et plus spécifiquement pour visualiser le *blush* choroïdien causé par l'injection des artères ciliaires postérieures, utilisées comme marqueur de l'artère centrale de la rétine (ACR), souvent elle-même non visualisée (fig. 15-58). En l'absence de *blush* choroïdien, l'explication la plus fréquente est l'occlusion de la partie proximale de l'AO avec reprise en charge des branches distales de l'AO par des anastomoses préexistantes entre les branches de l'artère maxillaire interne (AMI) (habituellement de l'artère méningée moyenne) et de l'AO (fig. 15-59).

Dans cette situation, le cathétérisme sélectif de l'AMI est réalisé et l'injection de l'agent de chimiothérapie est ensuite réalisée, celle-ci permettant de visualiser le *blush* choroïdien.

Le cathétérisme sélectif de l'AO est ensuite réalisé avec un microcathéter 0,013" et un microguide 0,012" (fig. 15-60). Si le cathétérisme de l'AO ne peut pas être réalisé parce que l'ACI est tortueuse ou parce que le premier segment de l'AO est récurrent, une autre stratégie est de cathétériser sélectivement l'artère vertébrale ipsilatérale avec le cathéter diagnostique 4 Fr et de rejoindre ensuite sélectivement l'ACI par le microcathéter au travers de l'artère communicante postérieure (fig. 15-61). Cette technique peut rendre l'angle de cathétérisme de l'AO plus favorable.

Une seconde série angiographique est ensuite réalisée sélectivement à l'intérieur de l'AO avec trois objectifs distincts : démontrer l'absence de reflux dans l'ACI, confirmer la stabilité du microcathéter dans l'AO et confirmer la présence du *blush* choroïdien.

L'incidence de l'occlusion proximale de l'OA atteignait 11,1 % dans une série dédiée publiée par Sweid [108]. L'un des facteurs de risque identifiés était le nombre total d'injections intra-artérielles consécutives [109]. Alors que le cathétérisme est probablement traumatique pour l'endothélium et peut donc augmenter le risque d'occlusion à partir d'un certain niveau de répétition, une solution pourrait être de tolérer un reflux dans l'ACI, qui semble ne pas changer l'efficacité du traitement [110] et amener à moins de tentatives de cathétérisme sélectif de l'OA.

Une fois le cathéter placé avec succès dans l'AO, une perfusion continue de chimiothérapie est réalisée pendant environ 30 minutes (melphalan, 0,4 mg/kg avec une dose maximale de 5 mg par injection).

La fermeture du point de ponction fémoral est ensuite réalisée par une compression manuelle douce de 10 à 15 minutes.

RÉSULTATS

Le taux de sauvetage de l'œil, dans les séries historiques, était très intéressant avec 7 des 9 yeux initialement destinés à l'énucléation finalement épargnés [111].

Dans la série prospective française récente, le taux de préservation oculaire à moyen et long terme était de 69 % (suivi de 30 mois au minimum) (fig. 15-62 et 15-63) [112].

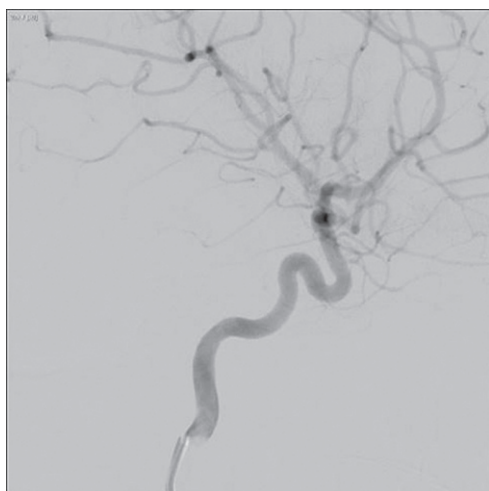


Fig. 15-57 Image angiographique après cathétérisme de l'artère carotide interne (ACI).

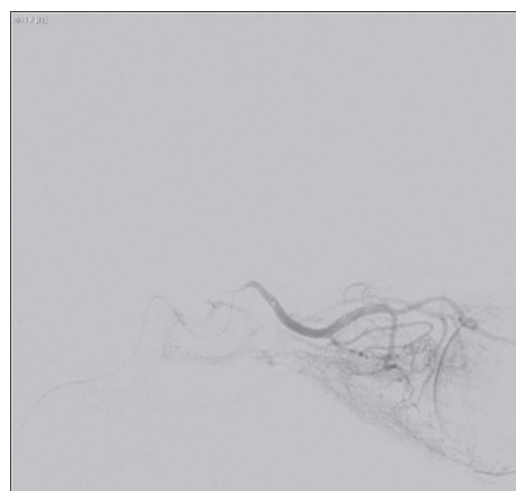


Fig. 15-58 Visualisation du blush choroïdien.

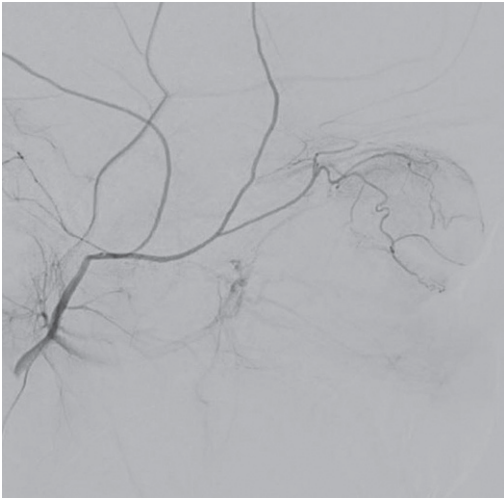


Fig. 15-59 Anastomose entre les branches de l'artère maxillaire interne (habituellement de l'artère méningée moyenne) et de l'artère ophtalmique.

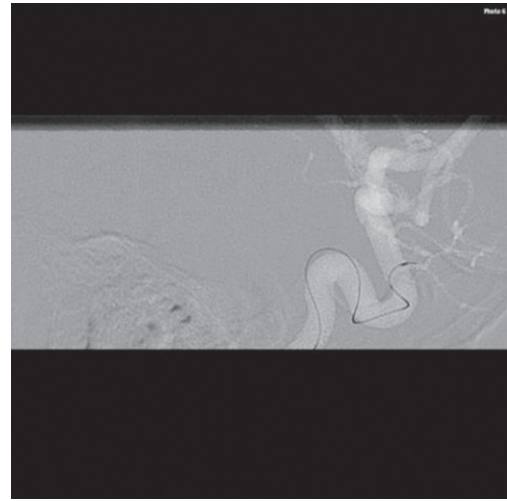


Fig. 15-60 Cathétérisme sélectif de l'artère ophtalmique.

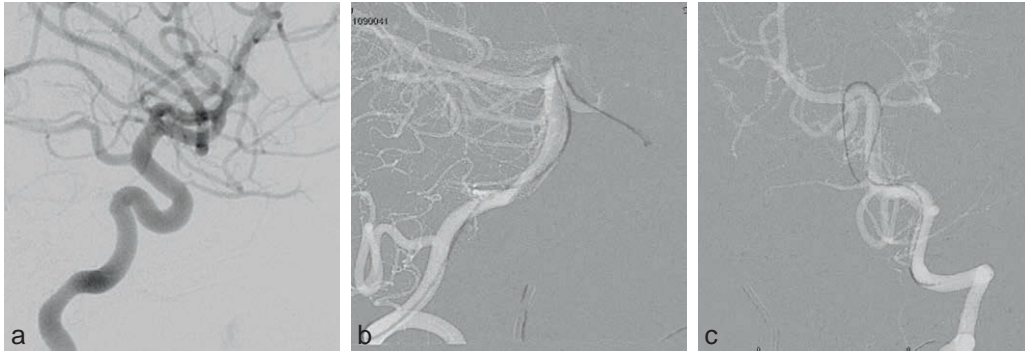


Fig. 15-61 a-c. Cathétérisme par l'artère vertébrale ipsilatérale puis l'ACI au travers de l'artère communicante postérieure.

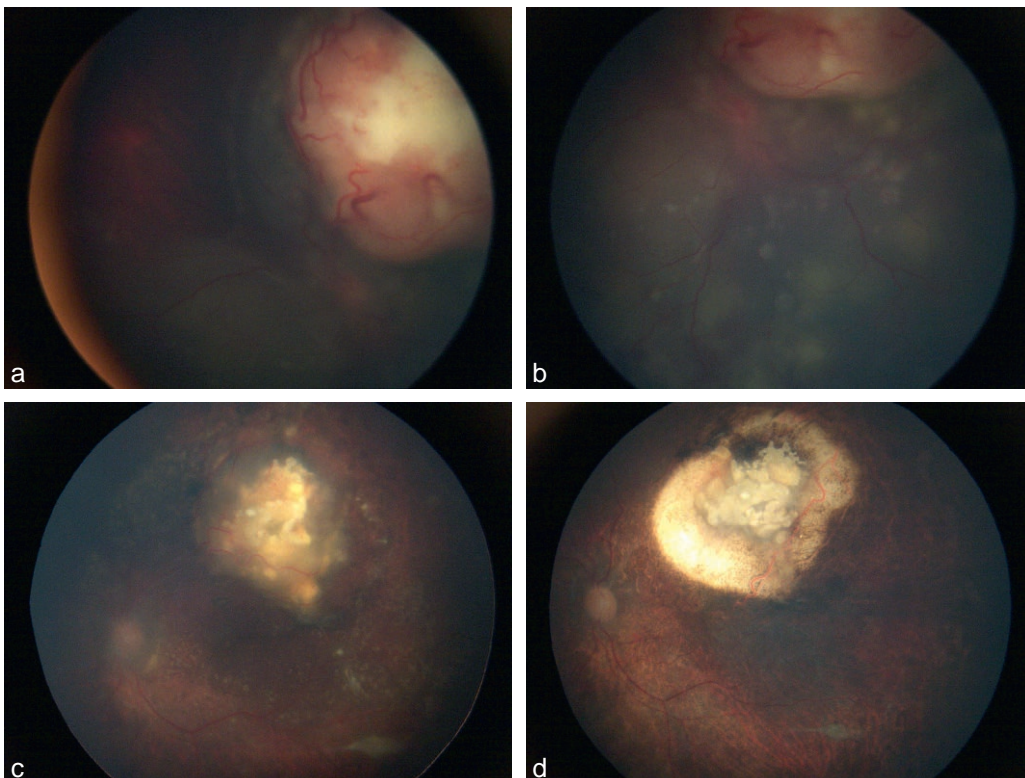


Fig. 15-62 *Enfant ayant un rétinoblastome unilatéral avec décollement de rétine et essaimage sous-rétinien au diagnostic.*
 a, b. Aspect préthérapeutique. c. Aspect après deux cycles de chimiothérapie intra-artérielle (IA) par melphalan avec régression de la masse principale, réapplication rétinienne et phénomènes exsudatifs. d. En fin de traitement après IA et traitements par TTT, la cicatrice est fragmentée; altérations de l'épithélium pigmentaire.

EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Un certain nombre d'effets secondaires et de complications de l'injection intra-artérielle de chimiothérapie sont décrits.

Au niveau systémique, une attention particulière doit être portée à la survenue d'une décroissance brutale de la compliance pulmonaire (par exemple la survenue de bronchospasmes) qui peut survenir chez environ 20 % des patients traités par SOAC et qui se produit presque exclusivement durant le cathétérisme de l'AO lui-même [113]. On notera également que des hématomes au point de ponction fémoral peuvent survenir et que certaines notes techniques proposent de réaliser une ponction radiale chez les enfants plus âgés [114].

Les effets secondaires de la chimiothérapie elle-même sont minimales, avec des neutropénies sans retentissement la plupart du temps.

Les complications oculaires survenant durant le traitement peuvent être mineures (œdème transitoire de la paupière, rougeur frontale) (fig. 15-64), ou plus sévères, comme la survenue d'un ptosis (chez 2 des 39 patients dans notre étude), ou la survenue d'une vasculopathie qui peut amener à l'ischémie rétinienne chez 5 % des patients traités par injection intra-artérielle (fig. 15-65) [112]. Dans la série collectée par Bianciotto et al., environ 46 % des yeux traités par chimiothérapie intra-artérielle montraient un certain degré d'altération vasculaire intra-oculaire, infraclinique dans la plupart des cas [115]. Des lésions endothéliales causées par le micro-guide ou le micro-cathéter, des effets toxiques locaux de la chimiothérapie sur l'endothélium, une précipitation de l'agent de chimiothérapie ou l'embolisation de corps étrangers ont été évoqués comme explications potentielles.

Certaines inconnues au sujet des effets secondaires systémiques liés à la dose de rayons X reçue pendant la procédure

demeurent. Cette dernière, cependant, est inférieure au niveau toxique pour les gonades, la thyroïde, la moelle. Mais on ne peut pas totalement exclure un retentissement tardif chez des patients qui ont la mutation du gène *RB1* et qui sont prédisposés à faire des sarcomes en territoire irradié, même à faible dose.

ÉVOLUTION

La survenue d'une maladie métastatique et le taux de néoplasies secondaires chez les patients traités par cette technique sont deux autres points d'interrogation. Concernant ce dernier point, une série publiée par Suzuki et al. rapportait une incidence cumulative de 5,8 % de cancers secondaires à 15 ans, mais chez des patients traités par la technique japonaise et souvent en combinaison avec une chimiothérapie IV et/ou une radiothérapie externe [107].

Quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, une grande partie des échecs tumoraux est liée à la présence d'un essaimage de cellules tumorales dans le vitré. Cet essaimage, parfois présent au moment du diagnostic, peut aussi apparaître en cours de traitement ou lors de rechutes rétinienne. Sa prise en charge est plus difficile car les traitements focaux sont dans ce cas sans efficacité. La chimiothérapie, utilisée par voie veineuse ou même intra-artérielle, a peu d'effet sur ce type d'atteinte en raison de la faible pénétration des médicaments dans le vitré. Lorsque l'essaimage vitréen est très localisé et périphérique, il peut être traité par une irradiation par disque radioactif qui traitera la rechute rétinienne et le vitré en regard. Mais en cas d'essaimage étendu, ou dans le vitré central, l'irradiation externe, longtemps la seule possibilité thérapeutique conservatrice, a été supplantée par l'utilisation d'une chimiothérapie par voie intravitréenne.

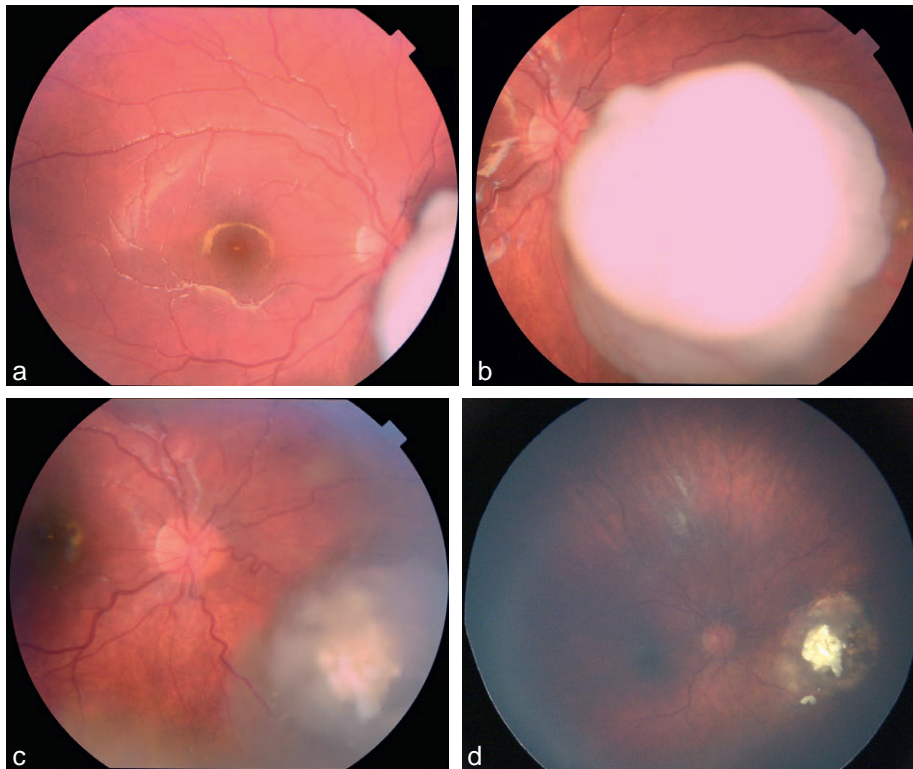


Fig. 15-63 *Rétinoblastome unilatéral en nasal avec essaimage de vitré localisé (a, b). c. Aspect après deux cycles de chimiothérapie IA par melphalan. d. Aspect en fin de traitement avec, en association aux IA, une TTT. Reliquat tumoral en partie fragmenté et essaimage vitréen calcifié au-dessus de l'arcade temporale supérieure.*



Fig. 15-64 *a. Œdème palpébral post-IA, rapidement résolutif. b. Rash cutané frontal.*



Fig. 15-65 *Tableau d'ischémie rétinienne après injection intra-artérielle de melphalan.*

■ INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE CHIMIOTHÉRAPIE

N. Cassoux

INTRODUCTION

L'atteinte du vitré dans un rétinoblastome lors du diagnostic ou lors d'une rechute a été dans le passé une indication d'irradiation externe et d'énucléation secondaire. Le tabou de tout geste pénétrant dans un œil présentant un rétinoblastome était lié à de nombreux cas décrits de rechute orbitaire et de métastases lors d'éviscération par erreur, de chirurgie de décollement de rétine, de perforation du globe pendant une énucléation, etc. La radiothérapie n'était pas toujours efficace sur les rechutes vitréennes et était source de très nombreux effets secondaires : syndrome sec, cataracte, rétinopathie radique, défaut de croissance du massif facial, mais surtout un risque élevé de sarcome en territoire irradié pouvant être fatal [116]. Le risque d'échec de la radiothérapie conduisant à une énucléation secondaire était également non négligeable [117]. Par ailleurs, la chimiothérapie intraoculaire a été utilisée depuis les années 2000, en particulier dans le lymphome vitréorétinien, avec succès et sans complications majeures avec du méthotrexate [20].

Ces dernières années, les injections intravitréennes (IVT) de chimiothérapie se sont imposées comme le traitement au départ des rechutes vitréennes, puis rapidement aussi pour les atteintes vitréennes constatées au diagnostic. Deux médicaments se sont imposés, le melphalan et le topotécane. Le carboplatine est proposé en injection sous-ténonienne [119].

INDICATIONS DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE CHIMIOTHÉRAPIE

Actuellement, ces injections sont utilisées en première ligne dans les rétinoblastomes unilatéraux avec atteinte du vitré associées à un traitement par des injections intra-artérielles de melphalan. Les rétinoblastomes bilatéraux sont traités par chimiothérapie intraveineuse d'emblée, et des IVT sont réalisées en cas de mauvaise réponse du vitré ou en cas de rechute vitréenne lors du suivi [120].

Les médicaments utilisés sont soit le melphalan à la dose de 20 à 30 µg en fonction du volume du globe, soit le topotécane à la dose de 20 à 30 µg dans 0,1 ml.

TECHNIQUE

Même si, dans la littérature, seul un cas d'extériorisation post-IVT a été décrit, il convient de rester prudent. En effet, on

peut facilement imaginer que les cas d'extériorisation aient été sous-publiés et que, dans l'étude de Francis et al. qui est rétrospective et sur la base de déclarations volontaires, les participants n'aient pas déclaré tous les incidents [121, 122]. Néanmoins, en respectant quelques règles élémentaires de prudence, cette voie thérapeutique est efficace, avec un risque d'extériorisation très bas [120].

Il faut donc évaluer les risques et les minimiser. L'examen ophtalmologique va permettre d'objectiver une zone où le vitré n'est pas atteint. Avant l'IVT, une ponction de la chambre antérieure va hypotoniser le globe et diminuer le risque de reflux au moment de l'injection dans le vitré. Une aiguille 32 G est utilisée pour l'IVT réalisée dans une zone de vitré clair. À la fin de l'injection, une triple cryoapplication du point de ponction permet de stériliser le trajet de l'aiguille [120] (fig. 15-66).

Le nombre d'injections à réaliser pour stériliser un vitré dépend de l'importance de l'atteinte du vitré, d'une simple sphère où 3 IVT suffisent, à un vitré très chargé où plusieurs IVT sont nécessaires [123] (fig. 15-67 et 15-68).

EFFICACITÉ ET TOXICITÉ

Les IVT de melphalan et peut-être, dans une moindre mesure, de topotécane sont très efficaces et ont permis l'arrêt quasi complet des irradiations externes dans les pays utilisant ce traitement, ainsi que de réduire significativement les énucléations secondaires liées à une rechute vitréenne [124]. Cependant, la toxicité vasculaire du melphalan est avérée non seulement par voie intra-artérielle, mais aussi par voie intravitréenne. Chaque IVT de melphalan est associée à une diminution de l'activité électrique de la rétine à l'électrorétinogramme avec des signes d'atrophie rétinienne (aspect poivre et sel) et des occlusions vasculaires capillaires [124, 125]. Ce risque de complications vasculaires est aussi clairement cumulé avec l'association des injections intra-artérielles qui induisent également des occlusions des vaisseaux choroïdiens, rétinien et des atrophies rétinien parfois majeures [126]. Il semble que les IVT de topotécane soient moins toxiques.

Les protocoles thérapeutiques évoluent, et il est actuellement proposé de commencer par les injections intra-artérielles pour contrôler la tumeur rétinienne, puis de poursuivre par des IVT si le vitré n'est pas contrôlé. Les différentes combinaisons de chimiothérapies IVT et leur administration en combinaison avec les injections intra-artérielles sont mal codifiées et une réflexion internationale sur les modalités d'administration est souhaitable.

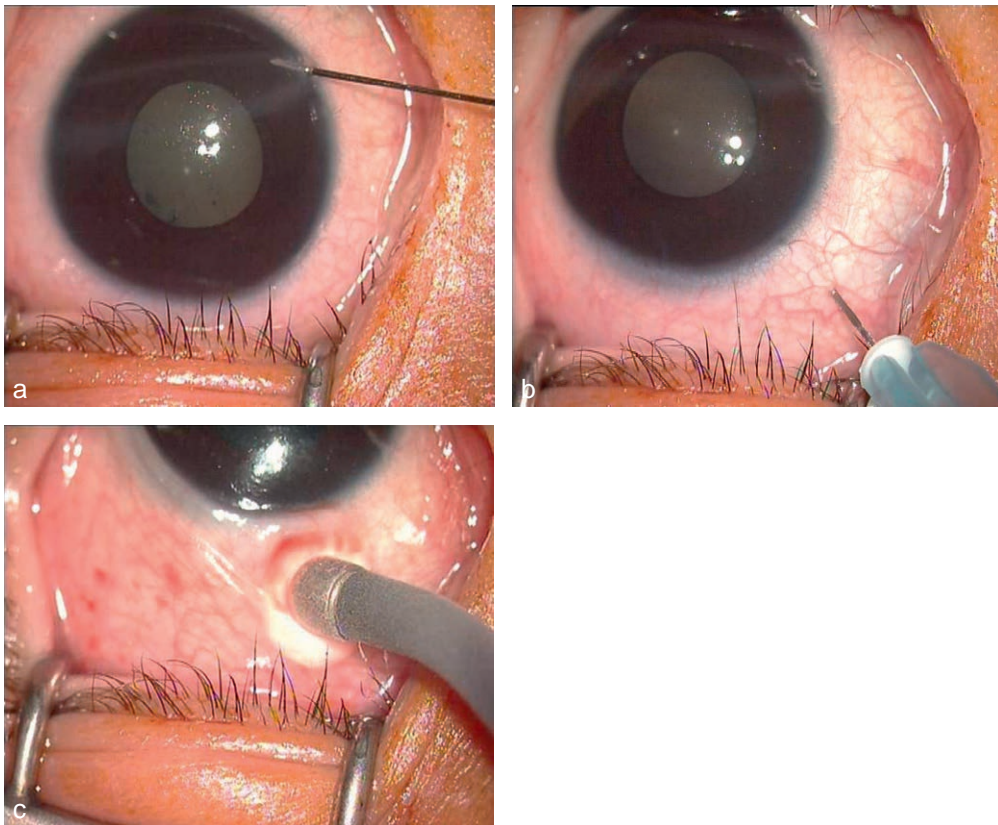


Fig. 15-66 Technique de l'injection intravitréenne pour rétinoblastome.

a. Ponction de chambre antérieure pour hypotoniser le globe. b. Injection dans une zone non tumorale après vérification au fond d'œil. c. Cryoapplication.

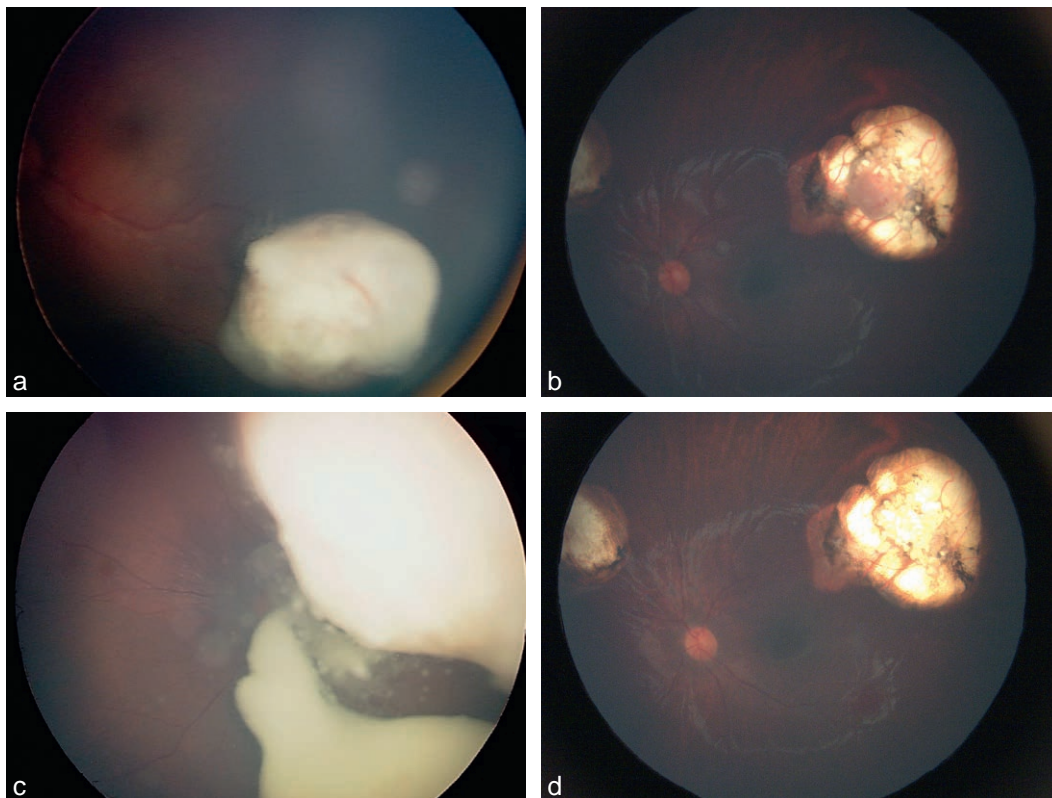


Fig. 15-67 Atteinte vitrénne.

a. « Poussière » : discret essaimage présent dès le diagnostic en regard d'une masse temporale (*dust*). b. « Sphères » (*spheres*), aspect de rechute rétinienne associée à une rechute vitrénne en « sphère ». c. Massif en « nuage », essaimage massif à distance de la lésion principale (*cloud*). Selon la classification de Francis J et al. [123]. d. Aspect après traitement par injections intravitréennes de melphalan et laser TTT de la rechute rétinienne, avec disparition de la « sphère » précédemment visualisée (b) et disparition du nodule actif rétinien.

SUIVI

En cours de traitement, l'enfant bénéficie d'un suivi conjoint ophtalmologique et pédiatrique pour évaluer la réponse aux traitements ainsi que leur tolérance (tableau 15-4).

La majorité des enfants traités de façon conservatrice nécessitent de 3 à 5 cures de chimiothérapie (intraveineuse ou intra-artérielle) associées aux traitements locaux précédemment décrits et dont la périodicité est mensuelle.

Une fois les traitements initiaux terminés et si la réponse locale est favorable un suivi oculaire régulier par un fond d'œil sous anesthésie générale est réalisé pour dépister une éventuelle rechute oculaire qui nécessiterait un traitement approprié (voir ci-après «VIII. Suivi post-thérapeutique et traitement des rechutes»).

Tableau 15-4 – Surveillance des patients atteints de rétinoblastome en cours de traitement.

Suivi	Modalités
Ophtalmologique	Fond d'œil mensuel sous anesthésie générale pour évaluation et traitements
Pédiatrique	Avant chaque cure de chimiothérapie ou avant énucléation
Biologique	NFS deux fois par semaine en cours de chimiothérapie Ionogramme sanguin, bilan hépatique avant chaque cure
ORL	Audiogramme toutes les deux à trois cures en cas de chimiothérapie IV
Génétique	Consultation d'information des parents et étude génétique

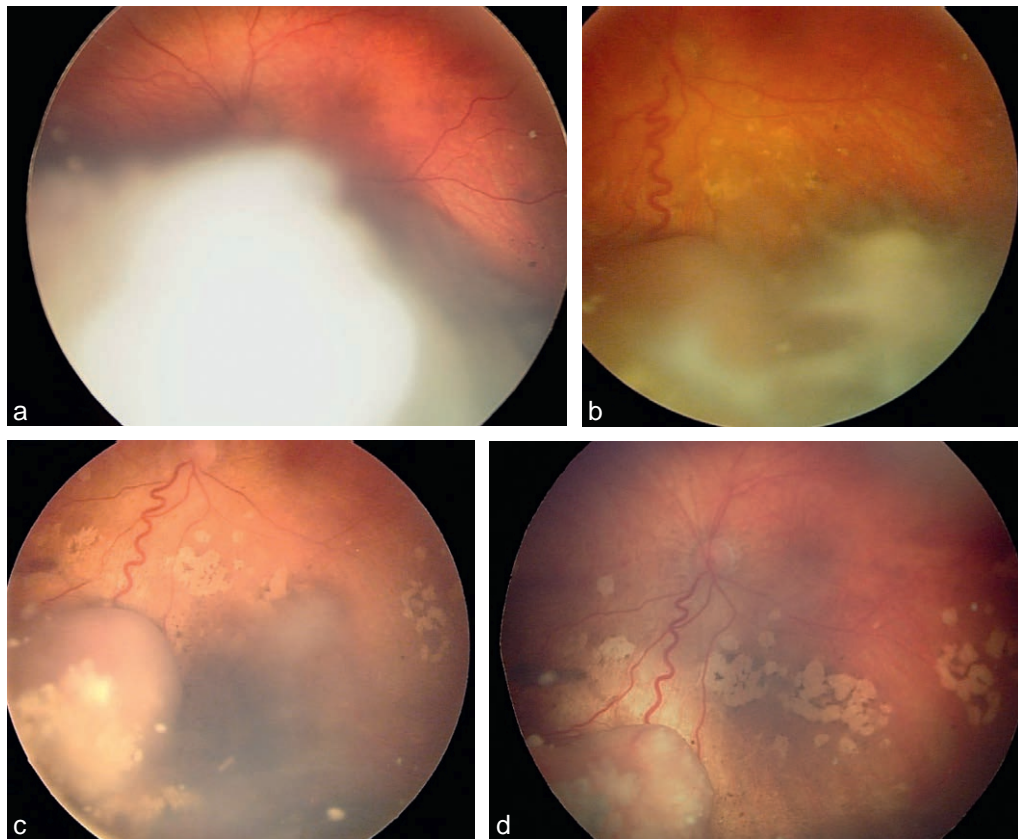


Fig. 15-68

Volumineux rétinoblastome unilatéral associé à un essaimage massif (a).

Proposition d'un traitement par chimiothérapie IA et IV. **b.** Aspect après deux cures de chimiothérapie IA et IVT avec régression de la masse rétinienne et de l'essaimage. **c, d.** Diminution puis disparition de l'essaimage vitréen et aspect cicatriciel de la tumeur rétinienne. Présence d'altérations de l'épithélium pigmentaire séquellaires.

VIII. SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE ET TRAITEMENT DES RECHUTES

L. LUMBROSO-LE ROUIC, I. AERTS-GAJDOS

I Introduction

Une fois les traitements initiaux terminés, l'enfant bénéficie régulièrement et conjointement d'un suivi régulier par l'ophtalmologiste et l'oncopédiatre, afin de dépister les éventuelles rechutes oculaires ou générales (métastases) ainsi que d'autres tumeurs (tableau 15-5).

En France et dans les pays à fort pouvoir économique, les rechutes locorégionales ou métastatiques après énucléation sont exceptionnelles grâce à la chimiothérapie adjuvante proposée en cas de présence de facteurs de risques histologiques (voir plus haut «[Traitement non conservateur](#)»). Une rechute orbitaire se manifesterait par l'apparition d'une masse orbitaire rapidement évolutive. Ce cas de figure est fort heureusement très rare. Les rechutes oculaires après traitement conservateur sont, quant à elles, assez fréquentes, et le plus souvent accessibles à un nouveau traitement conservateur.

I Suivi ophtalmologique

■ DÉPISTER UNE RECHUTE OCULAIRE

À l'issue du traitement initial, qu'il soit conservateur ou pas, une surveillance ophtalmologique très rapprochée du fond d'œil

Tableau 15-5 – Modalités de suivi des patients atteints de rétinoblastome.

Suivi	En fin de traitement puis à distance des traitements
Ophtalmologique	Traitement conservateur : FO mensuel avec réalisation de photographies/OCT Puis espacement progressif jusqu'à un rythme trimestriel Traitement non conservateur : FO controlatéral de dépistage tous les 3 mois pour les enfants de plus de 2 ans Sous AG puis, lorsque le recul et la coopération le permettent, sans AG
Pédiatrique	Tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à partir de la 4 ^e année
Biologique	Pas systématique
ORL	Audiogramme en fin de traitement, puis suivi annuel pendant 5 ans, puis contrôle à 10 ans
Dépistage des tumeurs secondaires	Surveillance clinique annuelle IRM du massif facial annuelle pour les patients irradiés à plus de 5 ans de la radiothérapie
Génétique	Consultation d'information génétique du patient à l'adolescence

AG : anesthésie générale; FO : fond d'œil.

(FO, sous anesthésie générale tant que la coopération de l'enfant est insuffisante) pour bien explorer la rétine périphérique est nécessaire. Après un traitement conservateur, le rythme est d'abord mensuel puis, en l'absence d'évolutivité, il est espacé de façon progressive jusqu'à la réalisation d'un FO tous les 3 mois. Cet examen permet de constater rapidement une rechute d'une lésion précédemment traitée, mais aussi de dépister une nouvelle tumeur dont la localisation est le plus souvent périphérique, voire une bilatéralisation chez un enfant initialement traité pour une forme unilatérale [127, 128]. Le but de ce suivi astreignant est de détecter précocement une évolutivité, dont la fréquence est importante (près de 47 % des enfants et pour la grande majorité dans les six premiers mois après la fin des traitements) afin d'augmenter les chances de préservation oculaire et visuelle [129].

En cas de difficulté d'accessibilité du FO (hémorragie du vitré, cataracte, etc.), une échographie et une IRM oculaires complètent l'examen clinique.

En cas de récurrence ou d'apparition d'une nouvelle tumeur voire d'une évolutivité vitréenne ou sous-rétiniennne, tous les traitements conservateurs décrits plus haut dans le sous-chapitre «[Traitements conservateurs de première ligne](#)» peuvent être proposés et réalisés.

Il n'existe pas de traitement « standard » d'une rechute et l'attitude thérapeutique est adaptée à la taille, à la localisation de la lésion active ainsi qu'aux traitements précédemment réalisés et à l'éventuelle toxicité constatée. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de localisations de petite taille et une TTT ou une cryoapplication suffisent (fig. 15-69a-e). Celles-ci sont réalisées selon les mêmes modalités (de critères de taille et de localisation) que pour la prise en charge d'une tumeur initiale. Le geste est réalisé au moment du FO de surveillance qui a permis de la dépister. Plus rarement, la reprise d'un traitement plus lourd, qui nécessiterait la reprise d'une chimiothérapie (intra-artérielle, intraveineuse ou intravitréenne) voire une irradiation par disque (fig. 15-69f) est nécessaire.

Dans ces cas, le traitement est discuté au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction du type de rechute, des traitements déjà réalisés et de leurs éventuelles tolérance et toxicité. Le potentiel visuel de l'œil atteint et l'état de l'œil controlatéral entrent aussi dans la discussion des choix thérapeutiques. La toxicité de la chimiothérapie, même administrée par voie locorégionale, est additionnelle et les risques de complications générales (en particulier l'ototoxicité en cas de chimiothérapie IV) [130], mais aussi oculaires (complications ischémiques) sont plus importants en cas de retraitement (fig. 15-70 à 15-74).

Si l'évolution tumorale persiste malgré la reprise des traitements, une énucléation secondaire peut s'avérer nécessaire [131] (fig. 15-75).

■ PRONOSTIC VISUEL ET RECHERCHE DES EFFETS SECONDAIRES À DISTANCE

Le suivi permet par la suite d'évaluer aussi la fonction visuelle et de noter les possibles effets secondaires tardifs des traitements réalisés.

Le pronostic visuel dépend de la conservation oculaire bien entendu, et en cas de préservation oculaire, la vision à long terme dépend de la localisation initiale de la tumeur par rapport à la macula et au nerf optique, ainsi que des possibles effets secondaires des traitements réalisés [132].

Le taux de conservation oculaire des traitements oculaires seuls ou associés à la chimiothérapie par voie veineuse est bon, surtout pour les atteintes les moins évoluées avec une moins bonne vision pour les groupes les plus avancés [133]. La tolérance oculaire est excellente; 80 % des yeux traités selon cette approche ont pu être conservés [134], et dans le cas d'un rétinoblastome bilatéral, la conservation d'au moins un œil a été possible pour 92 % des enfants traités [135]. Rarement, on peut voir des effets secondaires oculaires tels qu'une cataracte (désormais essentiellement après réalisation d'une curiethérapie). Chez les enfants qui présentent des lésions importantes et multitraitées, les cicatrices peuvent se compliquer de tractions vitréorétiniennes, voire de décollement de rétine tractionnel. La rétinopathie radique est désormais exceptionnelle en raison de l'abandon de la radiothérapie externe comme traitement conservateur. On peut néanmoins en observer après traitement par disque radioactif. Dans ce cas, elle est le plus souvent localisée.

La vision binoculaire à long terme est supérieure à 5/10^e pour près de 53 % des enfants traités, y compris pour ceux qui avaient une lésion paramaculaire et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie en limitant la TTT sur les lésions proches de la macula [136]. Malheureusement, entre 20 et 25 % environ des enfants auront une cécité légale [133, 135]. Une prise en charge spécialisée en cas de handicap visuel est proposée chez les enfants qui le nécessitent.

L'apparition des traitements par injections intra-artérielles et intravitréennes de chimiothérapie a permis de proposer un traitement conservateur à plus de patients, notamment en cas d'atteinte unilatérale. Cette approche thérapeutique améliore le taux de conservation oculaire dans les formes les plus avancées, qui étaient auparavant énucléées, mais les effets secondaires oculaires semblent plus importants et le pronostic fonctionnel de ces yeux ne semble pas en être amélioré. En effet, des complications ischémiques rétinienues voire choroïdiennes, parfois sévères, peuvent avoir un retentissement important sur la vision [137, 138].

Dans une série d'enfants traités pour un rétinoblastome unilatéral par injections intra-artérielles, la conservation oculaire a été possible à moyen terme pour près de 70 % des yeux traités [139]. Les résultats fonctionnels montrent une vision utile pour moins de la moitié d'entre eux, mais tous ces enfants avaient un œil controlatéral normal et une vision binoculaire normale [139].

Suivi oncologique pédiatrique

Une surveillance pédiatrique est également préconisée afin d'évaluer les potentiels effets secondaires à moyen et long terme des chimiothérapies, d'informer et de dépister des cancers secondaires (notamment sarcomes et tumeurs osseuses en territoire irradié) chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène *RB1*, et d'informer les patients sur les risques de transmission à la descendance.

■ DÉPISTER LES SÉQUELLES LIÉES AUX TRAITEMENTS

Le suivi pédiatrique est également nécessaire afin de dépister les séquelles liées au traitement (ototoxicité du carboplatine par exemple) [130].

■ DÉPISTER LES TUMEURS SECONDAIRES

Actuellement, chez les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome, la survenue de cancers secondaires représente la première cause de décès [140, 141]. Ces tumeurs surviennent de façon retardée après le traitement initial du rétinoblastome, d'où l'importance d'un suivi prolongé. Leur pronostic est relativement sombre. Moll et al. ont estimé la survie après second cancer à 22 % à 15 ans [142]. Dans l'étude d'Aerts et al., la survie médiane après le diagnostic de second cancer était de 2 ans [143].

L'incidence cumulée des cancers secondaires a été estimée à environ 8 % à 18 ans du diagnostic, 16 % à l'âge de 20 ans, 19 % à l'âge de 35 ans [144] et 36 % à 50 ans [141]. Néanmoins, ces chiffres restent assortis d'une grande incertitude liée à la taille des cohortes examinées et à l'évolution dans le temps des modalités d'irradiation.

Le risque de cancers secondaires est considéré comme supérieur dans les formes familiales (mutation héritée du gène *RB1*) comparativement aux porteurs d'une mutation de *novo* [145].

Il a été démontré que le fait d'avoir été traité par radiothérapie externe (RTE) augmentait significativement le risque de second cancer du massif facial [141, 146–151].

L'âge auquel est réalisée la RTE constitue possiblement un facteur de risque additionnel. Il a été rapporté que les patients irradiés au cours de leur première année de vie auraient un risque 2 à 8 fois supérieur à ceux irradiés après l'âge d'un an [152], mais ce facteur n'a pas été retrouvé dans toutes les études [143, 146]. Ce risque pourrait être moindre en utilisant la protonthérapie [153].

L'association RTE et chimiothérapie systémique chez les patients atteints de rétinoblastome héréditaire augmente aussi significativement le risque de second cancer [154], notamment l'emploi d'agents alkylants [150, 155], d'anthracyclines et d'épipodophylotoxines.

Les cancers secondaires les plus fréquemment observés sont des sarcomes osseux ou des tissus mous et plus rarement des mélanomes [156]. Les formes histologiques des seconds cancers en territoire irradié sont principalement des ostéosarcomes, rhabdomyosarcomes, léiomyosarcomes, sarcomes indifférenciés, des méningiomes [146, 157] et, plus rarement, des carcinomes (fig. 15-76 à 15-78). Des gliomes du système nerveux central ont également été décrits (notamment chez les patients ayant été traités par photons, et non par électrons) [157].

Dans l'étude rétrospective réalisée à l'Institut Curie, sur une cohorte de 427 patients traités pour rétinoblastome entre 1971 et 1988, avec un recul moyen de 11 ans par rapport au diagnostic du rétinoblastome, 25 patients avaient présenté un cancer secondaire, dont 84 % (21/25) en territoire irradié [143]. Néanmoins, en raison d'un grand nombre de perdus de vue (patients étrangers), la prévalence de ces cancers secondaires était probablement sous-estimée.

Une étude publiée en 2020 par la même équipe a étudié l'incidence, les facteurs de risque et le pronostic des patients ayant présenté une tumeur secondaire en champ irradié au sein d'une cohorte de 209 patients avec mutation constitutionnelle

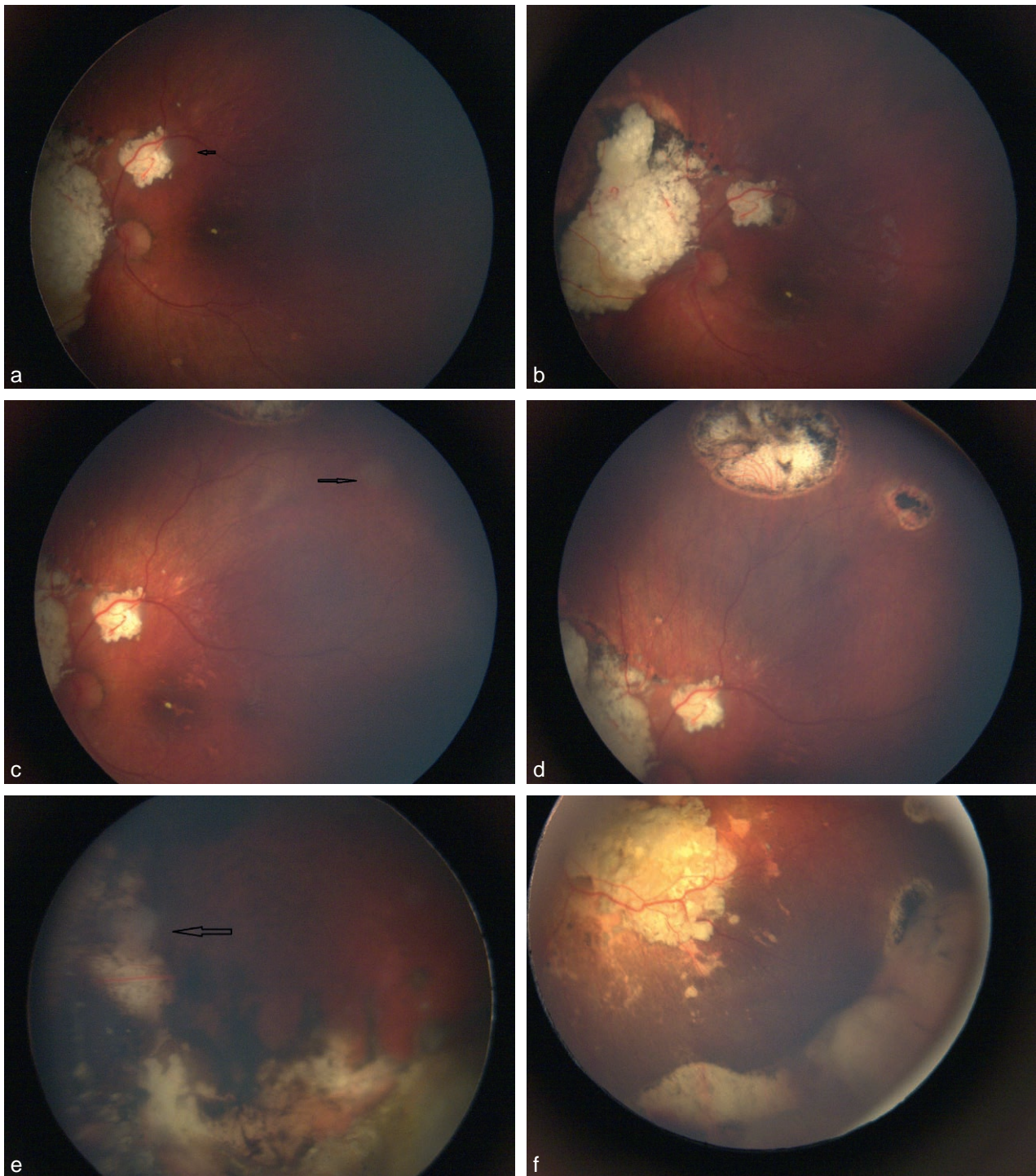


Fig. 15-69 *Rechutes oculaires de rétinoblastome.*

a. Rechute millimétrique (flèche) au bord d'une lésion précédemment traitée par association chimiothérapie IV et thermothérapie transpupillaire (TTT). b. Aspect après traitement par TTT seule ; apparition d'une cicatrice pigmentée. c. Apparition d'une nouvelle petite tumeur (flèche). d. Aspect après traitement par TTT, lésion pigmentée. e. Rechute sur une cicatrice de cryoapplication périphérique (flèche). f. Rechute périphérique étendue nécessitant un traitement par irradiation par disque.

du gène *RB1* et ayant été irradiés entre 1977 et 2010 [158]. Soixante tumeurs du massif facial en territoire irradié ou en bordure de champs chez 53 patients ont été recensées, avec un délai médian de survenue par rapport à la radiothérapie de 16,9 ans et un suivi médian de 24,8 ans.

Le pronostic global des seconds cancers du massif facial chez ces patients anciennement irradiés est globalement mauvais. Leur traitement repose sur la chimiothérapie, dont l'efficacité est médiocre, et surtout sur la chirurgie [159]. Un des facteurs pronostiques majeurs est la faisabilité d'une chirurgie d'exérèse complète [143]. Dans l'étude d'Aerts et al., un seul survivant était observé parmi les 9 patients n'ayant pu bénéficier d'une chirurgie [143].

■ INFORMATION GÉNÉTIQUE AUX FAMILLES ET AUX PATIENTS

La consultation de génétique est une étape importante dans la prise en charge, puis lors du suivi de ces patients. Elle a pour objectif, en étroite collaboration entre les équipes cliniques, de répondre aux questions portant sur les divers risques (modali-

tés de transmission d'une prédisposition, naissance d'un autre enfant atteint, survenue d'un second cancer) et de guider le suivi des enfants à risque.

La première consultation est le plus souvent réalisée lorsque l'enfant est encore petit pour informer les parents (voir «II. Génétique du rétinoblastome»). Il est donc essentiel de proposer dès l'adolescence, ou à l'âge adulte si cela n'avait pas été fait auparavant, une nouvelle consultation pour reprendre les informations.

■ Conclusion

À l'issue du traitement, un suivi ophtalmologique et pédiatrique régulier est nécessaire. Initialement indispensable pour dépister précocement une rechute oculaire, il doit être poursuivi sur le long terme pour l'évaluation des séquelles des traitements reçus ainsi que pour l'information et la surveillance concernant les risques de secondes tumeurs et les risques de transmission à la descendance.

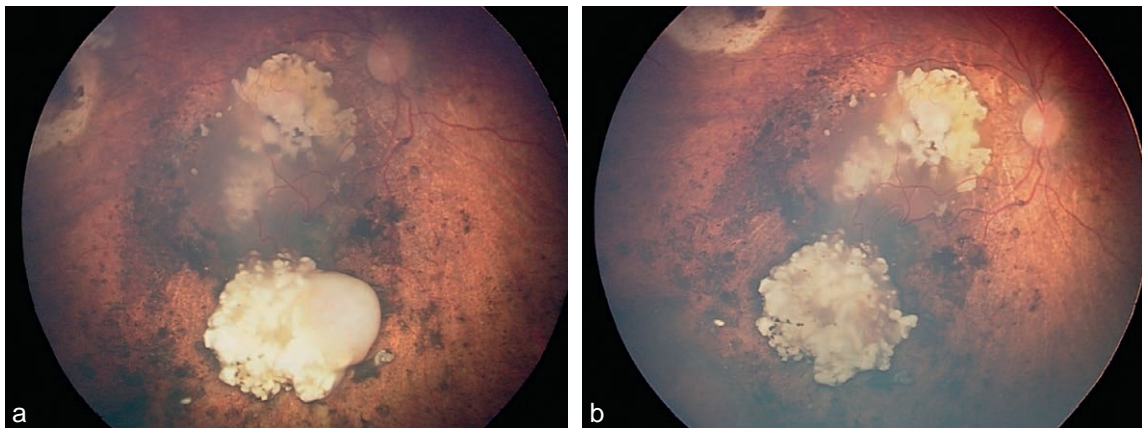


Fig. 15-70 a. Rechute rétinienne sur une cicatrice chez un enfant précédemment traité et monoptalme. b. Aspect après deux cures de thermochimiothérapie : régression du nodule tumoral.

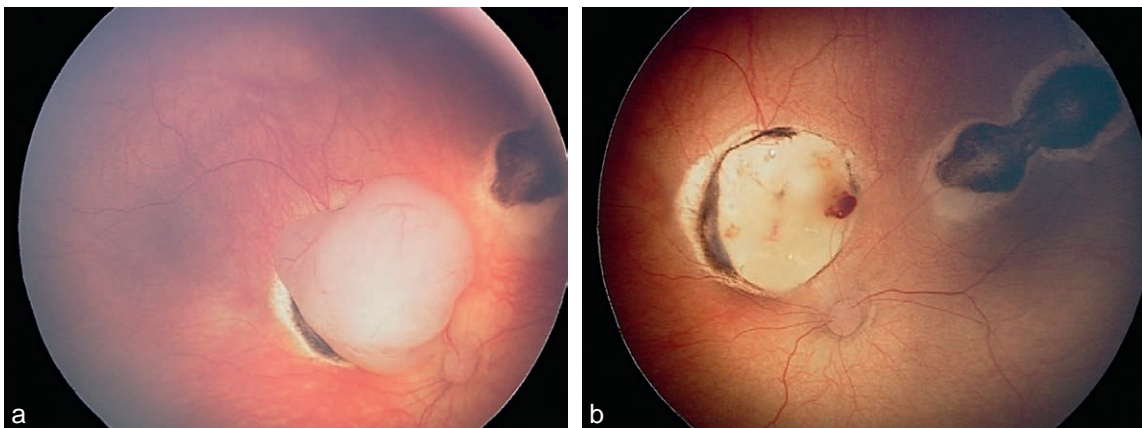


Fig. 15-71 a. Rechute sur une cicatrice précédemment traitée par TTT; proposition d'un traitement par injections intra-artérielles (IA) associées à de nouvelles TTT. b. Régression du nodule tumoral.

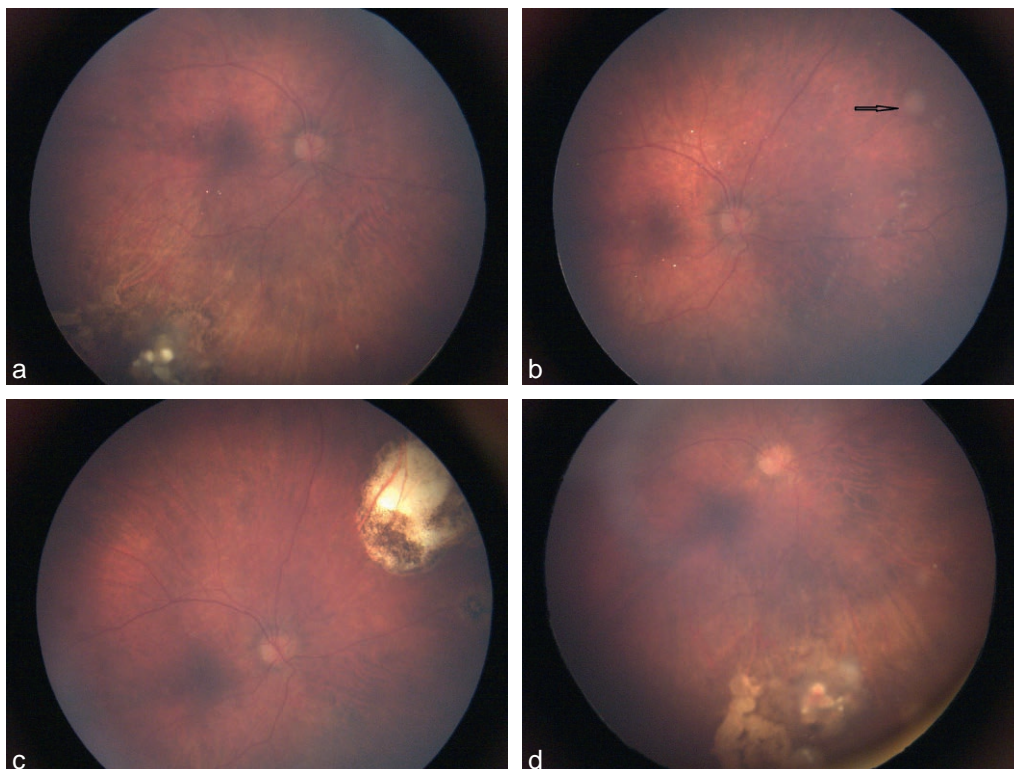


Fig. 15-72 a. Aspect cicatriciel en fin de traitement d'un enfant traité par une association d'injections intra-artérielles de melphalan. Disque radioactif sur la tumeur temporale inférieure et injections intravitréennes de chimiothérapie. b. Petite récidence équatoriale (flèche) traitée par TTT. c. Aspect après traitement par TTT. d. Rechute sur la cicatrice principale ayant nécessité la reprise d'un traitement local par TTT.

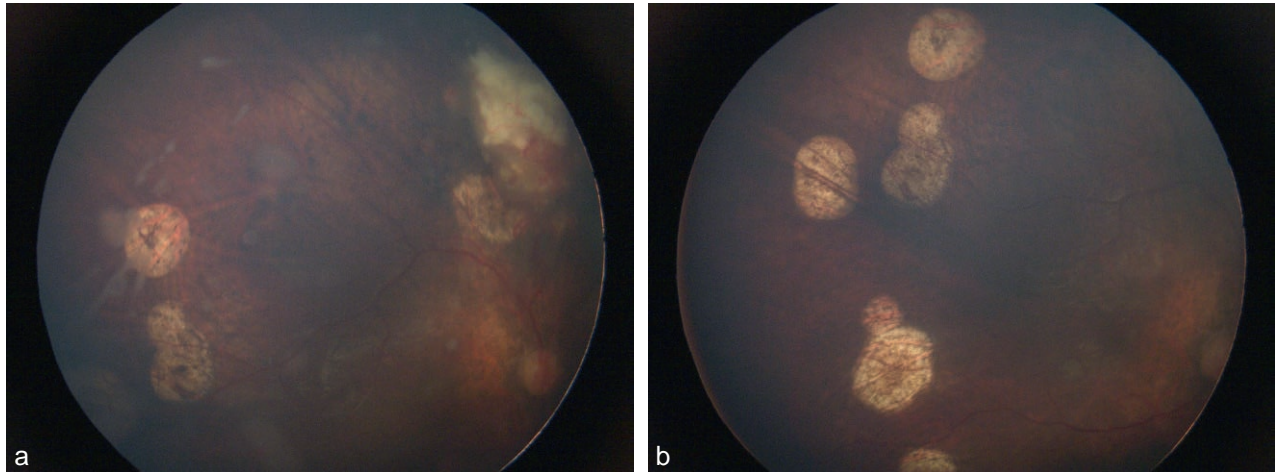


Fig. 15-73

Rechute vitréenne et rétinienne.

a. Rechute après traitement initial d'un rétinoblastome par chimiothérapie intra-artérielle et TTT nécessitant la reprise d'un traitement par chimiothérapie IA et IVT. b. Aspect cicatriciel après reprise du traitement.

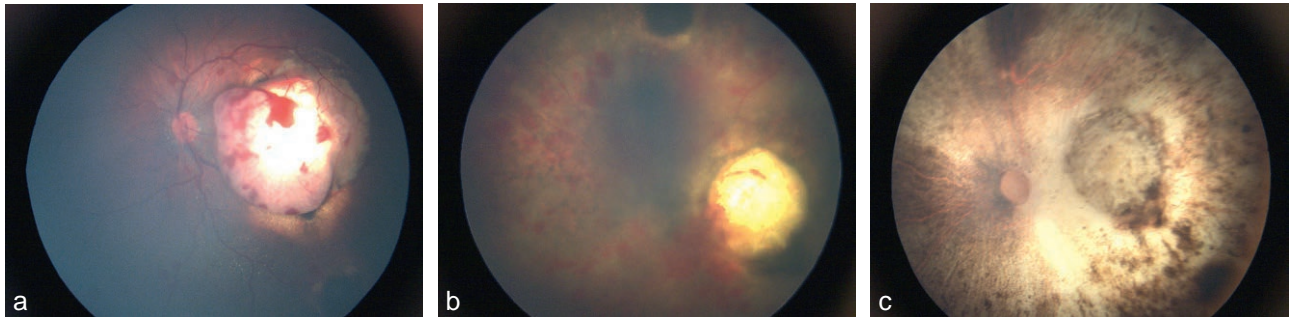


Fig. 15-74

Rechute rétinienne gauche.

a. Rechute après traitement initial par chimiothérapie IV d'un rétinoblastome bilatéral. b. Régression partielle après une cure de chimiothérapie IA, mais apparition d'une ischémie rétinienne. c. Aspect à distance avec atrophie chorioretinienne profonde.

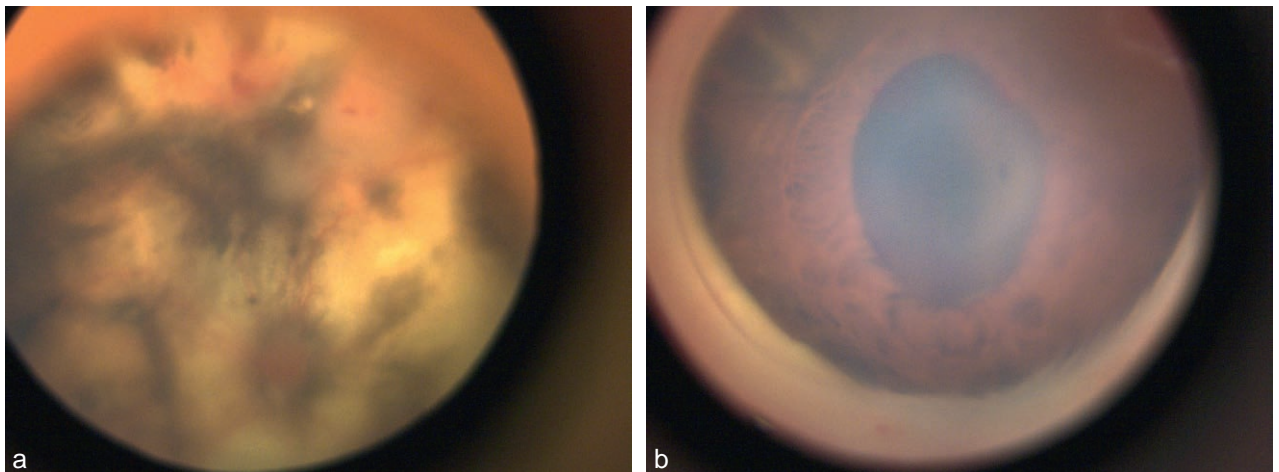


Fig. 15-75

Rechutes rétinienne multiples.

a. Rechutes après multiples traitements par chimiothérapie IV, IA et traitements locaux. b. Hypertonie et rubéose irienne.

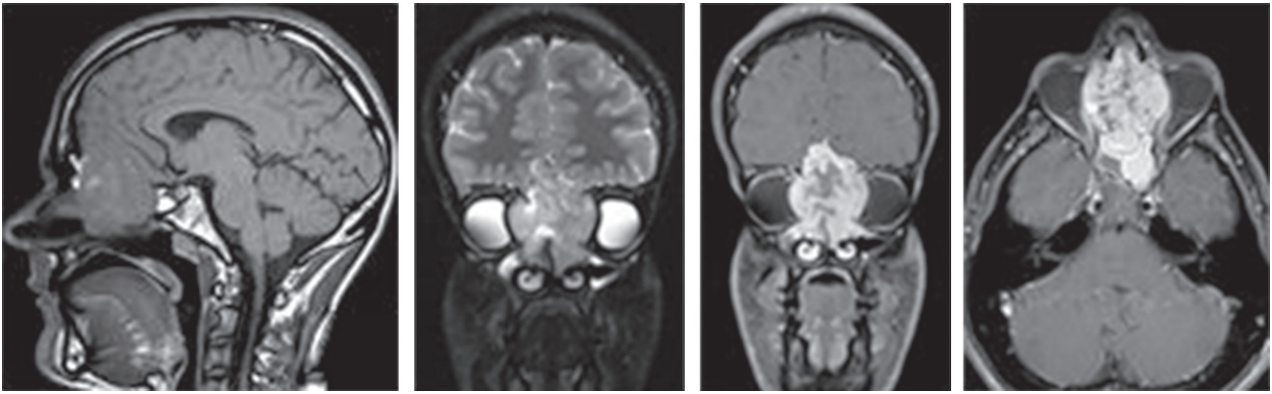


Fig. 15-76 Sarcome indifférencié après radiothérapie externe pour rétinoblastome dans l'enfance.

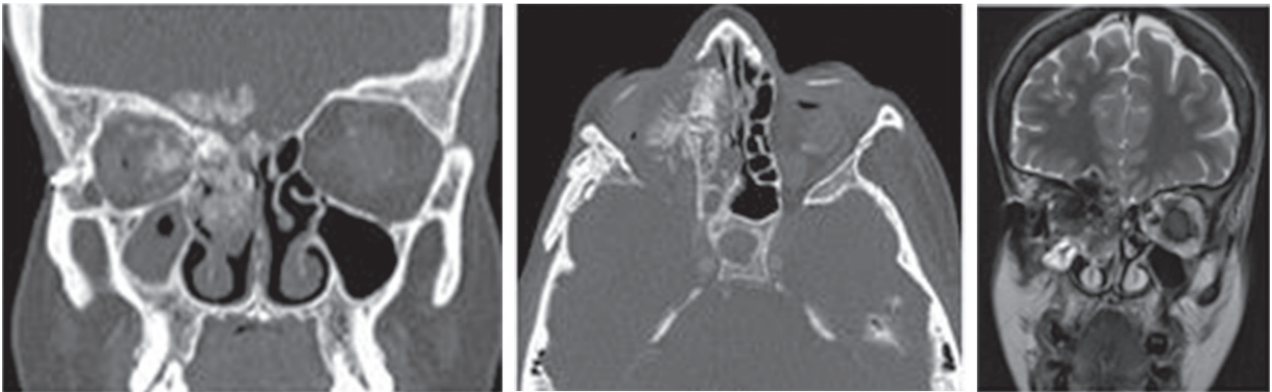


Fig. 15-77 Ostéosarcome en territoire irradié.

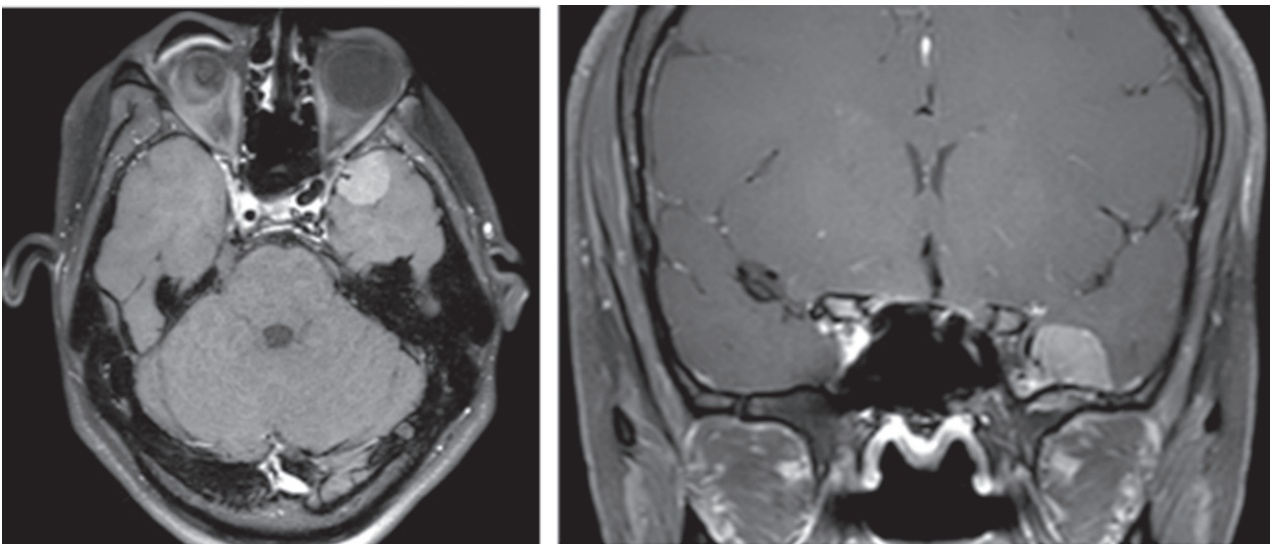


Fig. 15-78 Méningiome chez un patient traité pour rétinoblastome dans l'enfance.

IX. TRAITEMENT DES FORMES AVANCÉES ET MÉTASTATIQUES DE RÉTINOBLASTOME

I. AERTS-GAJDOS

L'extension extraoculaire du rétinoblastome peut être locorégionale (tissus mous de l'orbite, adénopathies cervicales et prétragiques; stade 3 selon l'*International Retinoblastoma Staging System* [IRSS]; stade cT4b, N1 selon la classification TNM) et/ou métastatique (essentiellement ostéoméduillaire : stade 4a de l'IRSS et cM1a de la classification TNM; système nerveux central : stade 4b de l'IRSS et cM1b de la classification TNM). Ces formes, devenues exceptionnelles dans les pays économiquement développés, restent les plus fréquentes au diagnostic dans les pays de faible revenu [160, 161].

L'existence de métastases au diagnostic semble être étroitement liée au délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, qui sont eux-mêmes reliées à des conditions socio-économiques défavorables. Par ailleurs, dans les pays à faible revenu, de nombreuses familles refusent l'énucléation, ce qui augmente la fréquence des formes métastatiques et des décès liés au rétinoblastome [162].

Grâce à la chimiothérapie conventionnelle mieux utilisée ou à son intensification, des progrès thérapeutiques considérables ont été accomplis dans les formes extraoculaires (atteinte orbitaire, ganglionnaire prétragique ou cervicale, moelle osseuse et/ou tissu osseux) épargnant le système nerveux central [163–167]. En cas d'atteinte du système nerveux central, soit dans le cadre d'une forme trilatérale, soit dans le cadre d'une extension neuroméningée, le pronostic reste sombre malgré les différentes tentatives d'escalade thérapeutique.

Dans le cas particulier et rare d'un rétinoblastome étendu avec atteinte du nerf optique intraorbitaire détectable sur l'imagerie initiale (cT4), on réalise actuellement une chimiothérapie première suivie d'une énucléation à double équipe neurochirurgicale et ophtalmologique, permettant la section du nerf optique en zone saine, l'énucléation avec préservation des muscles oculomoteurs et la mise en place d'un implant orbitaire. Le traitement se poursuit par une chimiothérapie postopératoire [164, 167, 168].

L'utilisation de chimiothérapie intensive à base de carboplatine haute dose suivie d'une réinjection de cellules souches périphériques a nettement amélioré le pronostic des formes métastatiques en dehors des formes avec atteintes neuroméningées de pronostic péjoratif [163, 165, 166, 169]. L'utilisation de la chimiothérapie haute dose reste rare dans les formes métastatiques dans la mesure où il s'agit d'une technique très coûteuse non disponible dans les pays où ces formes sont les plus fréquentes. Le mieux est encore de prévenir l'apparition de ces formes en réalisant une énucléation d'emblée dans les formes intraoculaires étendues de rétinoblastome, d'éviter des traitements conservateurs de façon prolongée en cas de récurrences intraoculaires, et de tenir compte des facteurs de risque histologiques après énucléation première qui nécessiterait un traitement par chimiothérapie adjuvante (fig. 15-79 à 15-83).



Fig. 15-79 a-c. Extension extraoculaire d'un rétinoblastome.

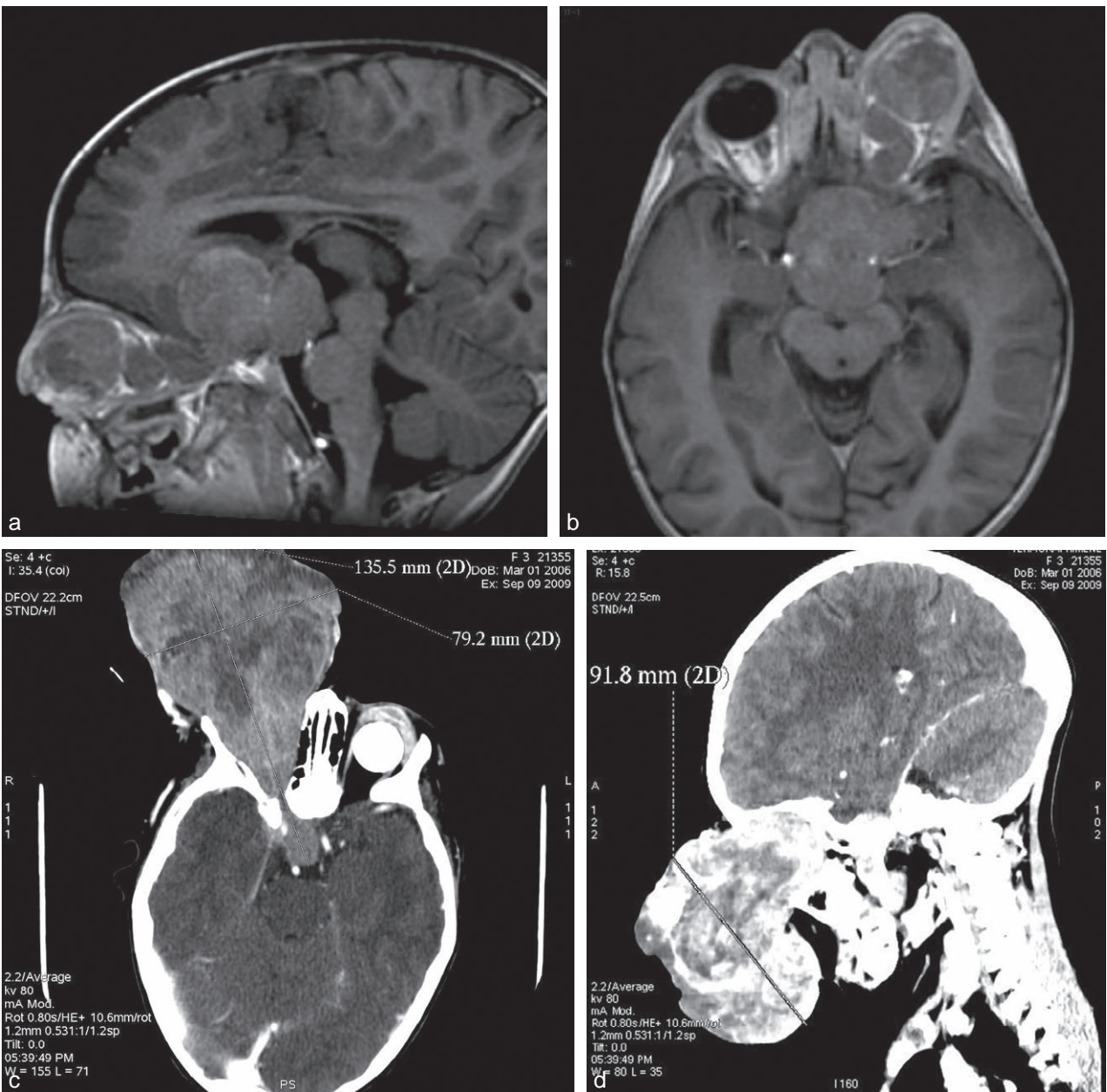


Fig. 15-80 Extension d'un rétinoblastome.
a, b. Extension au nerf optique avec atteinte du chiasma. c, d. Extension extraoculaire avec extension au nerf optique jusqu'au niveau du chiasma.

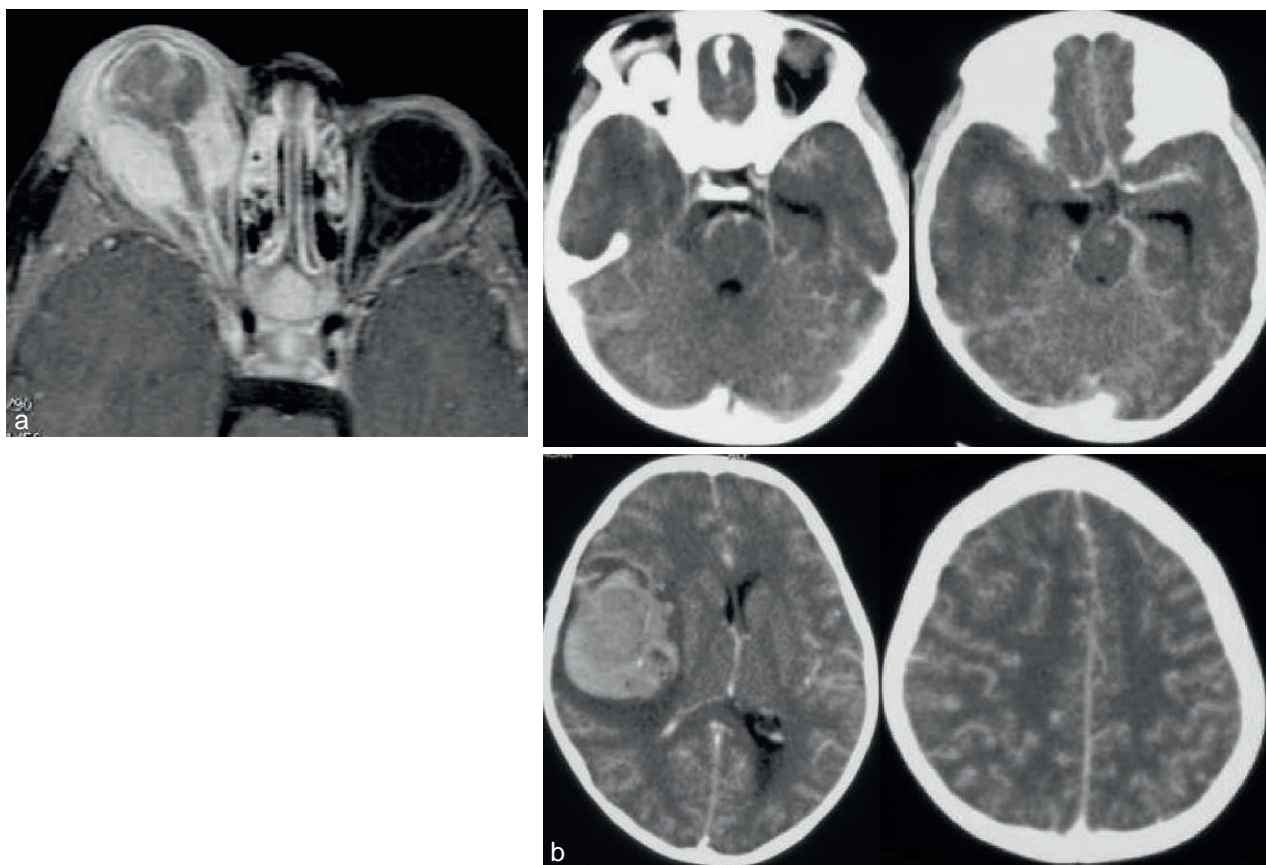


Fig. 15-81 Extension extrasclérale et atteinte du nerf optique initiale (a); récurrence neuroméningée (b).

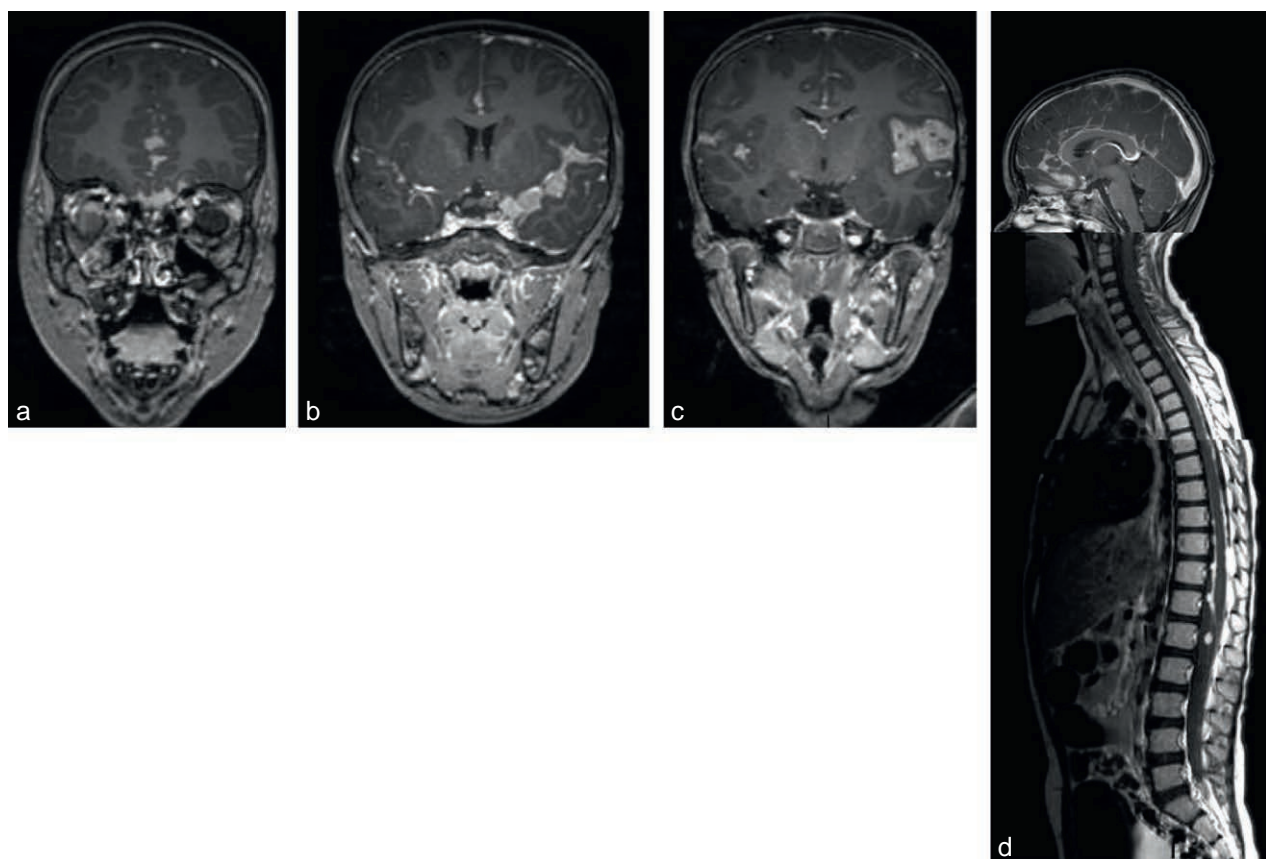


Fig. 15-82 a-d. Extension neuroméningée d'un rétinoblastome.

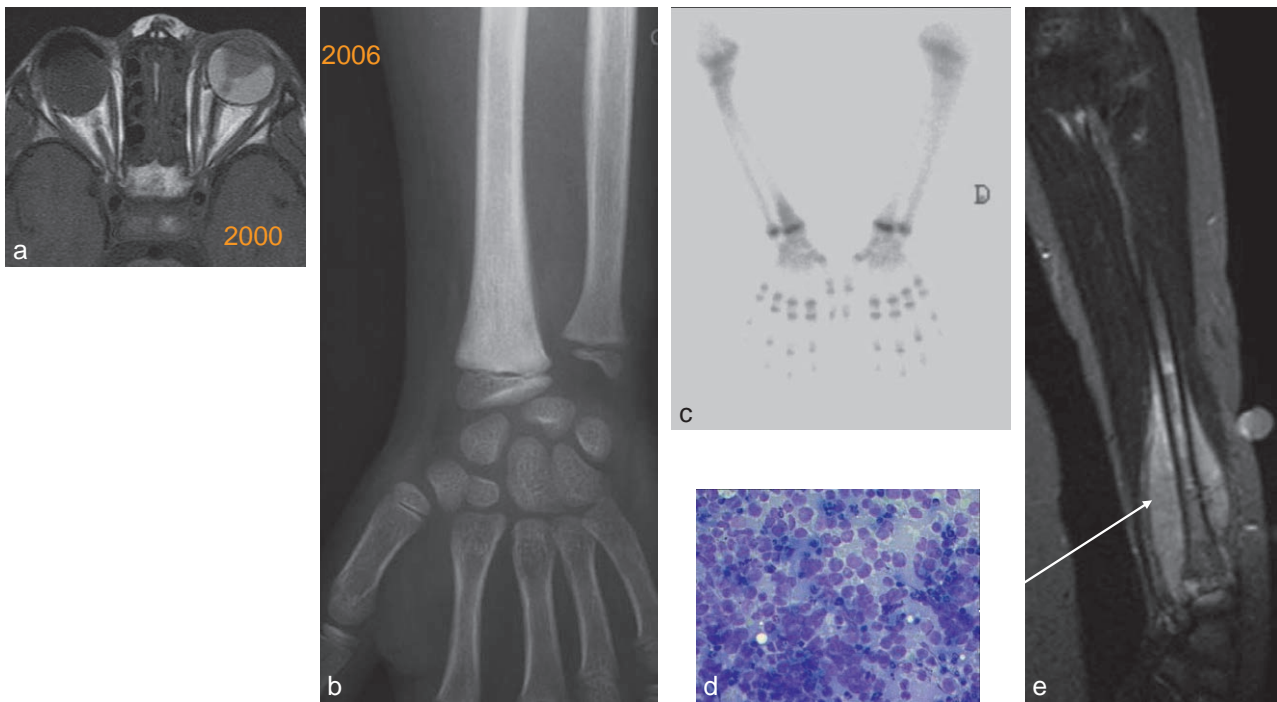


Fig. 15-83 a-e. *Métastase osseuse après traitement d'un rétinoblastome.*

Lésion tumorale initiale (a). Radiographie standard (b) : ostéocondensation de l'extrémité inférieure du radius avec appositions périostées. IRM (e) : lésion étendue de l'extrémité inférieure du radius, métaphyso-diaphysaire, avec extension à l'épiphyse radiale et *skips* métastases au niveau de la partie moyenne du radius; importante extension au niveau du tissu mou en regard de l'atteinte radiale. Scintigraphie osseuse (c) : hyperfixation localisée au niveau de l'extrémité inférieure du radius gauche. Histologie (d) : localisation osseuse d'une prolifération tumorale maligne indifférenciée à « cellules rondes » dont l'immunophénotype est, dans le contexte, en faveur d'un rétinoblastome.

X. LE RÉTINOBLASTOME DANS LES PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT

L. DESJARDINS, P. BEY

I Introduction

La prise en charge du rétinoblastome dans les pays en voie de développement pose des problèmes multiples. Les plus importants sont le diagnostic souvent tardif, à un stade incurable, le manque de structures de soins compétentes et les problèmes socio-économiques (difficultés pour l'accès aux structures de soins, pour l'hébergement sur place et pour la prise en charge financière du coût des traitements). Ainsi, si le taux de guérison avoisine 100 % des cas en France, il est encore inférieur à 50 % en Afrique subsaharienne.

I État des lieux

Une analyse rétrospective sur les rétinoblastomes diagnostiqués dans 40 pays européens et 43 pays africains montre que, si on considère que la fréquence du rétinoblastome est de 1 sur 17 000 naissances, seulement 42 % des cas attendus sont diagnostiqués en Afrique versus 108,8 % en Europe. Les patients africains sont plus âgés, ont moins de forme familiale et se présentent à un stade plus évolué ($p < 0,001$) [170].

Ces faits ont été confirmés dans une étude plus large sur 153 pays avec 49,1 % de formes extraoculaires dans les pays à bas revenu [171].

Dans une étude publiée au Mali en 2013, l'âge médian au diagnostic des formes unilatérales est de 4 ans et deux tiers des enfants ont une extension extraoculaire au diagnostic [172]. En Côte d'Ivoire et en République démocratique du Congo, sur 116 cas de rétinoblastome diagnostiqués, 84 % sont unilatéraux et 76 % ont des formes extraoculaires au diagnostic [173]. Au Sénégal, dans une étude rétrospective entre 2005 et 2014, 106 cas ont été diagnostiqués dont 42,3 % avec une exophtalmie [174].

I Projections

On estime actuellement, vu la natalité supérieure encore à 4 enfants par femme en Afrique qu'il y a environ 1100 cas de rétinoblastome et que cela devrait doubler d'ici 2050. En effet, la population en Afrique subsaharienne va doubler d'ici 2050 (à 2,1 milliards d'habitants) et être multipliée par 3,5 à la fin du siècle (à 3,8 milliards). On comprend donc que la plupart des cas de rétinoblastome seront en Afrique (et en Asie), alors que les centres de référence sont essentiellement aux États-Unis et en Europe.

I Le programme de l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC)

C'est la raison pour laquelle l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC), sous la direction médicale du Pr Pierre Bey, a déve-

loppé depuis 2011, avec l'appui de l'Institut Curie et de la Fondation Sanofi Espoir, un programme d'amélioration de la prise en charge du rétinoblastome en Afrique subsaharienne. Ce programme est mis en œuvre en étroite collaboration avec le Groupement franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP) qui fournit les médicaments de chimiothérapie gratuitement pour traiter cinq cancers de l'enfant dans le cadre de protocoles précis et dans les centres où travaille un oncopédiatre compétent.

Le programme rétinoblastome a débuté au Mali en 2011 et a permis des améliorations notables grâce à l'énergie des équipes locales. Ainsi, 87 % des enfants atteints de rétinoblastome unilatéral intraoculaire ont pu être guéris, et le traitement conservateur des formes bilatérales a pu commencer avec thermochimiothérapie et injections intravitréennes de melphalan [175].

Le programme rétinoblastome s'est ensuite étendu en République démocratique du Congo à Lubumbashi, au Sénégal à Dakar, en Côte d'Ivoire à Abidjan, et à Madagascar à Antananarive. Il comprend des missions dans les centres hospitaliers pour dialoguer avec les directions, l'organisation de formations de médecins (ophtalmologistes, oncopédiatres, anatomopathologistes et anesthésistes) et de prothésistes (les prothèses étaient réalisées à Paris au début, mais aussi dans les centres de référence africains déjà opérationnels), des actions de diagnostic précoce avec des informations à destination des parents (spot TV ou radio, affiches, etc.) et des informations à destination des professionnels de santé (cours, affiches, vidéos, etc.).

Le programme suppose aussi de respecter des recommandations communes de traitement qui ont été rédigées et d'enregistrer les cas dans une *data base*. Les *data base* ont été multiples au début, mais il en existe maintenant une centralisée qui permet de suivre les progrès du diagnostic précoce et du traitement.

Enfin, l'AMCC aide à l'acquisition du matériel nécessaire pour les ophtalmologistes formés au traitement conservateur (laser diode, casque d'ophtalmoscopie binoculaire, cryode, caméra de fond d'œil et boîtes de chirurgie)

Grâce aux améliorations constatées à Bamako et publiées en 2018, l'AMCC a pu obtenir en 2019 l'appui d'une fondation suisse pour continuer ses actions et étendre le programme rétinoblastome à l'ensemble de l'Afrique subsaharienne, y compris les pays anglophones [176, 177].

I Conclusion

Il reste encore beaucoup d'obstacles car l'objectif est de guérir 70 % des rétinoblastomes en Afrique alors qu'aujourd'hui encore beaucoup d'enfants ne sont pas diagnostiqués. Les problèmes socio-économiques et d'accès aux soins sont énormes et il faudrait obtenir la gratuité des soins pour les enfants atteints de cancer ou la création de fonds de soutien prenant en charge les plus démunis, comme c'est déjà le cas au Ghana ou en Tanzanie (fig. 15-84 à 15-94).



Les Journées sur le Rétinoblastome Programme 2019-2028 (Sénégal) PCF-RECORD

Fig. 15-84 L'équipe de l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC).
Pr Pierre Bey, directeur médical; Dr Laurence Desjardins, présidente; Pascal Sirignano, oculariste; Dr Karim Assani, manager du programme.



Fig. 15-85 Dr Karim Assani, manager du programme (Kinshasa, République démocratique du Congo).



Fig. 15-86 Pr Gaby Chenge (Lubumbashi, République démocratique du Congo).



Fig. 15-87 Pr Fatou Sylla et Pr Fousseyni Traore (Bamako, Mali).



Fig. 15-88 Pr Berete et son équipe au bloc (Abidjan, Côte d'Ivoire).



Fig. 15-89 Dr Paule Aida Roth et Dr Laurence Desjardins, au congrès SAO de 2019 (Bamako).

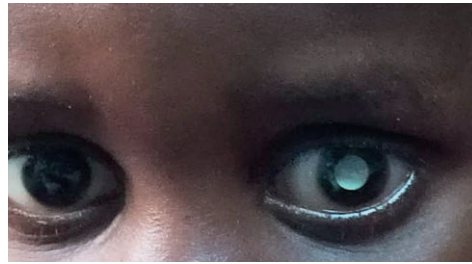


Fig. 15-90 Leucocorie.

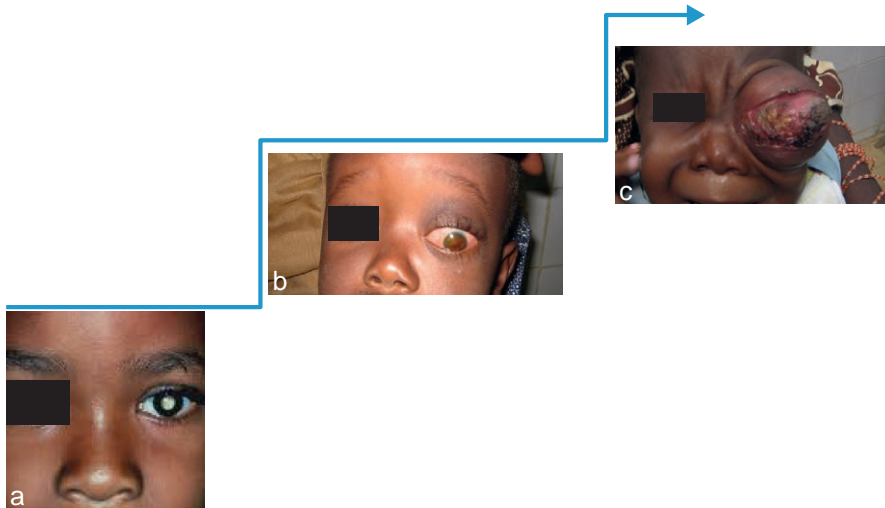


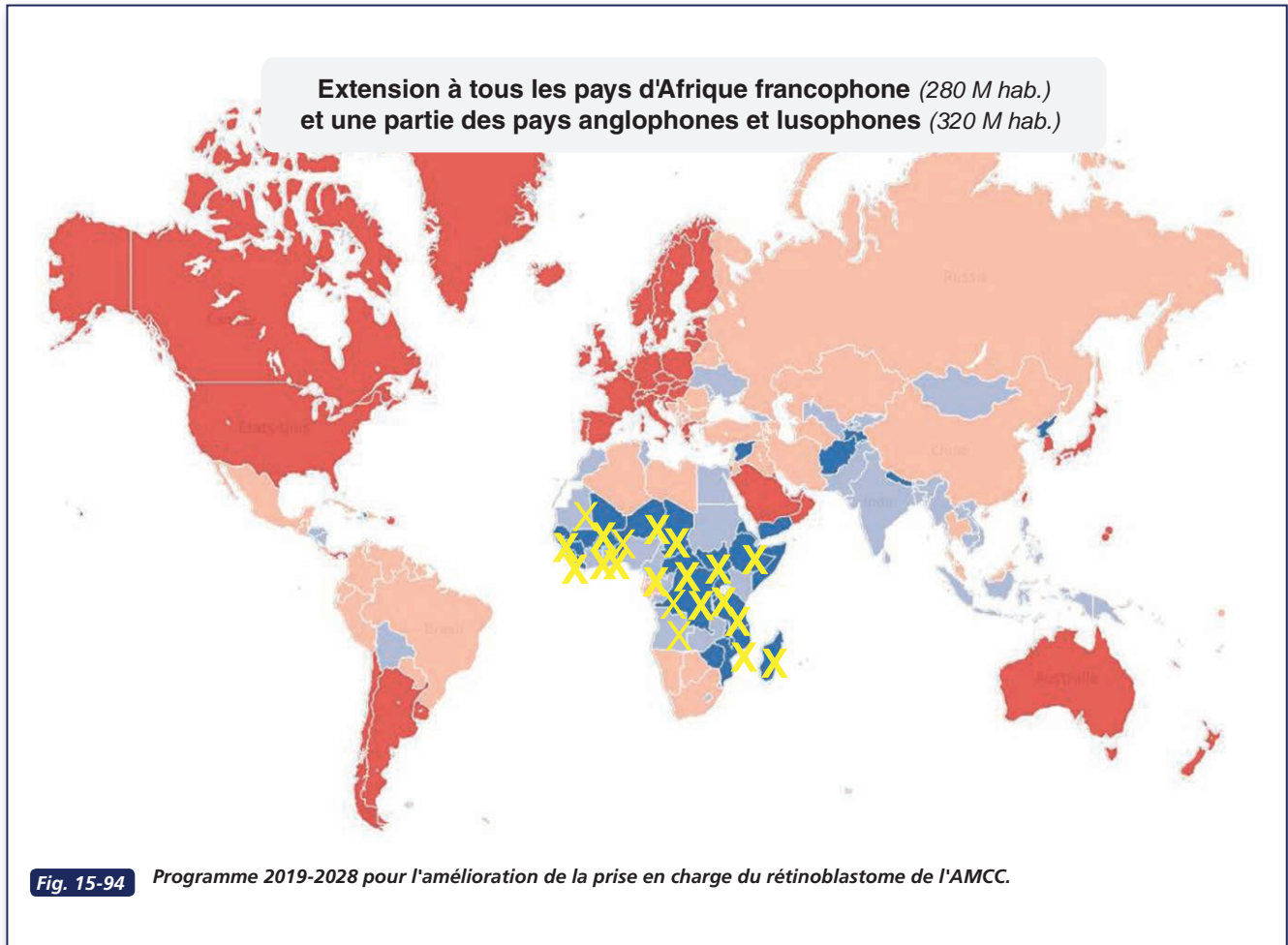
Fig. 15-91 Situation du stade au diagnostic du rétinoblastome en Afrique.
a. Le rêve. b. La chance. c. Le cauchemar.



Fig. 15-92 Images montrées aux parents à Bamako pour éviter le refus d'énucléation.
a. Exophthalmie. b. Enfant avec prothèse.



Fig. 15-93 Conseils aux parents.
Parents, regardez les yeux de vos enfants. Une tache blanche dans l'œil peut être un cancer. Si vous voyez une tache blanche dans la pupille, un strabisme, allez dans votre centre de santé. Il peut s'agir d'une maladie grave de l'œil, le rétinoblastome. Soigné rapidement, il a toute chance de guérir. N'attendez pas : la tumeur évoluée est très difficile à soigner et très douloureuse.



15.2. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES HÉMANGIOBLASTOMES CAPILLAIRES RÉTINIENS ISOLÉS OU ASSOCIÉS À UNE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

V. KRIVOSIC

I Définition

Les hémangioblastomes capillaires rétiniens (HCR) sont des tumeurs vasculaires rétiniennes bénignes et rares. Les HCR peuvent être sporadiques ou associés à une maladie de von Hippel Lindau (VHL). La probabilité qu'un HCR isolé, en l'absence d'histoire familiale, soit lié à une maladie de VHL est de 50 % [1, 2]. La présentation clinique et le traitement des HCR sont les mêmes qu'ils soient isolés ou associés à une maladie de VHL [3]. Les principaux diagnostics différentiels sont les tumeurs rétiniennes vasoprolifératives et les communications artérioveineuses de type 3.

I Aspect clinique et explorations

Les HCR se présentent le plus souvent comme des lésions rouge rosé du fond d'œil, bien limitées. On les retrouve le plus souvent en périphérie rétinienne (85 %). Les vaisseaux nourriciers et de drainage sont dilatés. Le diagnostic peut habituellement être fait à l'examen du fond d'œil.

L'angiographie à la fluorescéine permet de mieux les visualiser, en particulier les petites lésions périphériques. Le remplissage est rapide, dès les temps précoces. La fluorescence augmente ensuite au sein de la tumeur et devient très intense aux temps tardifs (fig. 15-95 et 15-96). Il peut être observé une diffusion du colorant au niveau de l'HCR et des vaisseaux nourriciers et de drainage. Les lésions de plus grande taille sont habituellement associées à une exsudation intrarétinienne (détachement séreux rétinien [DSR], exsudats secs) qui peut s'étendre jusque dans la macula (fig. 15-97 et 15-98). Le bilan doit alors être complété par un examen en tomographie en cohérence optique (OCT).

I La maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

La maladie de VHL est une maladie autosomique dominante due à une mutation du gène *VHL* qui est un gène suppresseur de tumeur [4]. Les mutations entraînent ainsi une prédisposition à l'apparition de tumeurs vasculaires, endocrines et malignes pluriviscérales qui sont énumérées dans le tableau 15-6 [5]. La protéine VHL dégrade les facteurs de transcription induits par l'hypoxie (*hypoxia-inducible factors* [HIF]). Sa perte de fonction entraîne une élévation des taux d'HIF, ce qui stimule les médiateurs de

Tableau 15-6 – Localisations, fréquences et bilan diagnostique initial de la maladie de von Hippel-Lindau.

Localisation	Tumeur	Bilan diagnostique initial
Rétine	Hémangiome capillaire rétinien et papillaire (50–60 % des cas)	Fond d'œil ± angiographie à la fluorescéine
Moelle épinière et cervelet	Hémangioblastome (60–80 %)	IRM cérébrale et médullaire
Rein	Cancer du rein à cellules claires (30–60 %) Kystes	Échographie et/ou TDM abdominale
Surrénales	Phéochromocytome (11–24 %)	Échographie et/ou TDM abdominale Dosage des neurotransmetteurs sanguins et urinaires
Pancréas (60–80 %)	Tumeur endocrine Kystes	Échographie et/ou TDM abdominale
Oreille interne	Tumeur du sac endolymphatique	
Épididyme	Cystadénome (20–54 %)	
Ligament large	Cystadénome (2–11 %)	

l'angiogenèse (tels que le VEGF), de la croissance et de la division cellulaires. Le diagnostic génétique de maladie de VHL permet à l'heure actuelle d'identifier 100 % des mutations causales [6]. La maladie de VHL est une maladie rare (1 pour 36 000 naissances) [7] qui affecte un peu moins de 1 000 familles en France.

I Histoire naturelle

Les HCR sont une des manifestations cliniques les plus fréquentes de la maladie de VHL. Ils sont en effet retrouvés chez 38 à 60 % des patients porteurs d'une mutation du gène *VHL*. Ils sont multiples et bilatéraux dans plus de la moitié des cas [8]. Les patients VHL sont à risque de développer de nouveaux HCR toute leur vie, et les HCR déjà présents et non traités vont avoir tendance à augmenter de volume. Le risque cumulé de perte visuelle par HCR a été estimé à 35 % chez les patients porteurs de mutation *VHL* [9].

Les petits HCR (fig. 15-99), qu'ils soient périphériques ou localisés au niveau de la papille, n'entraînent habituellement pas de retentissement visuel. La baisse de l'acuité visuelle (AV) peut être liée à l'extension maculaire de l'exsudation secondaire à un volumineux

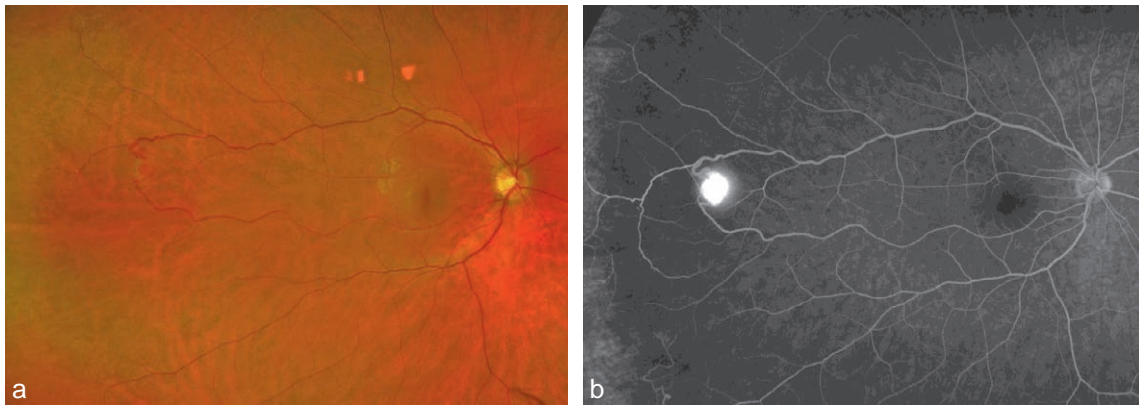


Fig. 15-95 *Hémangioblastome capillaire rétinien (HCR) de 1 diamètre papillaire.*
 a. Sur le cliché couleur ultra grand champ, l'HCR se présente comme une lésion rouge orangé de la périphérie temporale. Les vaisseaux nourriciers et de drainage sont dilatés. b. Temps intermédiaire de l'angiographie à la fluorescéine. L'HCR qui s'est imprégné précocement diffuse intensément. La dilatation des vaisseaux nourriciers et de drainage est bien visible.

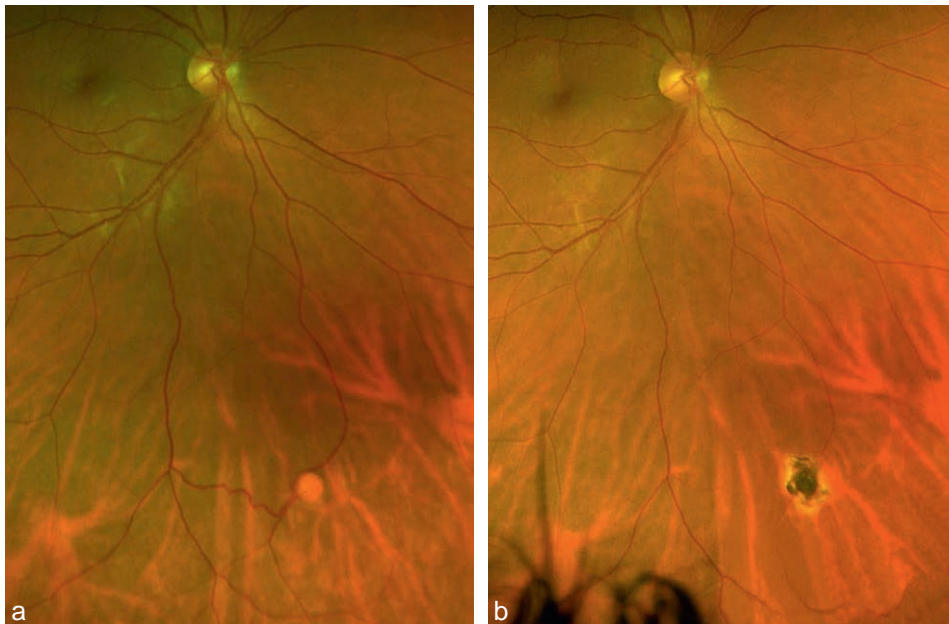


Fig. 15-96 *HCR de petite taille traité par photocoagulation laser.*
 a. Cliché couleur du fond d'œil droit d'une patiente de 24 ans présentant une maladie de von Hippel-Lindau. On retrouve en périphérie inférieure un petit HCR de moins de 1 diamètre papillaire découvert au décours d'un fond d'œil de dépistage de lésion présymptomatique. Les vaisseaux nourriciers et de drainage sont dilatés. Ils n'y ont néanmoins pas encore de retentissement maculaire et l'acuité visuelle est conservée à 10/10°. b. Cliché couleur 1 an après une seule séance de photocoagulation laser. L'HCR est pigmenté. Les vaisseaux nourriciers et de drainage ont retrouvé un diamètre normal. La surveillance devra être poursuivie tous les 6 mois afin de détecter et traiter toute nouvelle lésion.

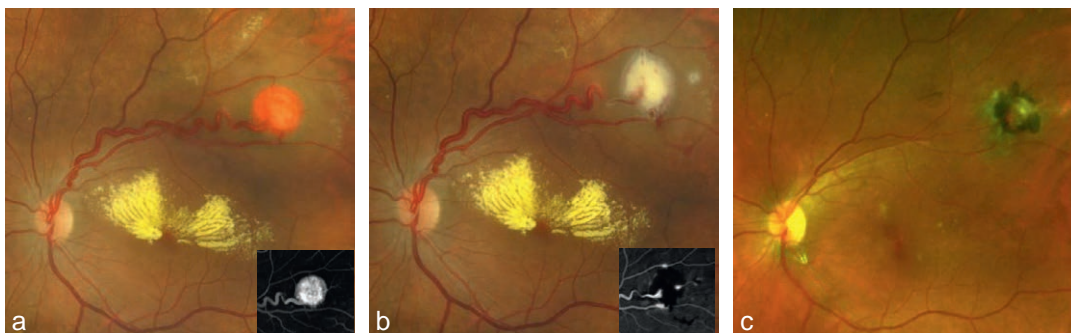


Fig. 15-97 *HCR de taille moyenne traité par photocoagulation laser.*
 a. Cliché couleur de l'œil gauche d'une patiente de 28 ans présentant un HCR d'environ 2 diamètres papillaires entouré d'un décollement séreux rétinien (DSR). L'acuité visuelle est profondément altérée par l'accumulation d'exsudats dans la macula. L'angiographie à la fluorescéine (insert) révèle une imprégnation intense de l'HCR. b. Cliché couleur quelques heures après deux séances de photocoagulation laser intense. L'HCR est blanc. Le DSR ne s'est pas majoré. L'angiographie à la fluorescéine (insert) confirme l'occlusion complète de celui-ci. c. Cliché couleur réalisé 1 an plus tard. Plusieurs séances de laser supplémentaires ont été nécessaires afin de détruire complètement cet HCR. Les vaisseaux nourriciers et de drainage ont retrouvé un calibre normal. Les exsudats maculaires ont été résorbés. L'HCR est devenu fibreux et pigmenté.

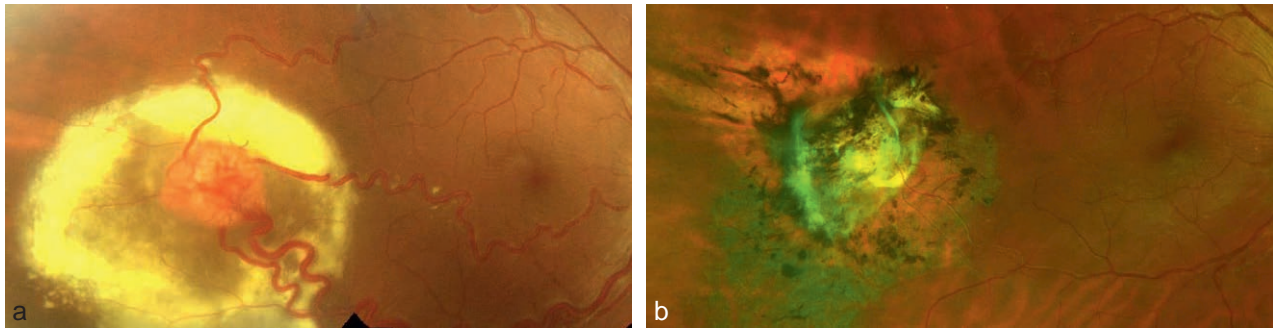


Fig. 15-98 *HCR de grande taille traité par photocoagulation laser et un complément de cryoapplication transsclérale.*
 a. Cliché couleur du fond d'œil gauche d'un patient de 20 ans porteur de la maladie de von Hippel-Lindau et présentant un volumineux HCR de la périphérie temporale entouré d'une couronne d'exsudats et d'un décollement séreux rétinien. b. 2 ans après, plusieurs séances de laser et un complément de cryoapplication transsclérale, on note une fibrose de l'HCR. Les vaisseaux nourriciers et de drainage ont retrouvé un diamètre normal. Les exsudats ont été résorbés.

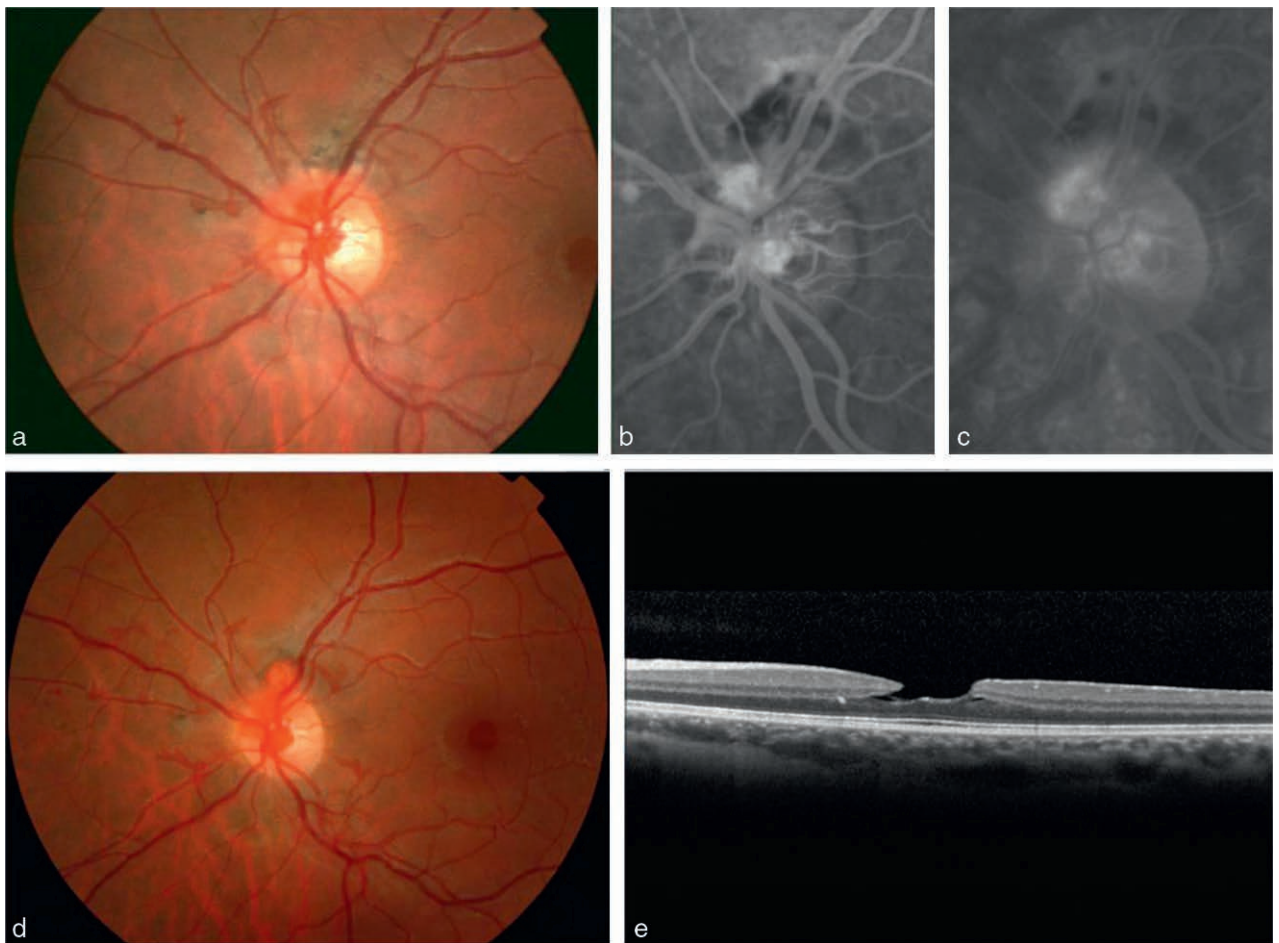


Fig. 15-99 *a-e. Hémangioblastome de la papille de petite taille asymptomatique.*
 a. Cliché couleur d'un hémangioblastome de la papille de l'œil gauche d'une patiente de 18 ans porteuse de la maladie de von Hippel-Lindau. b, c. La lésion s'imprègne précocement (b) et intensément au cours de l'angiographie à la fluorescéine, puis diffuse au temps tardifs (c). L'acuité visuelle est de 10/10°. La prise en charge peut se limiter à une surveillance régulière. d. 20 ans plus tard, on constate que l'hémangioblastome n'a que peu augmenté de volume. Le retentissement maculaire se limite à un discret aspect de trou lamellaire. L'acuité visuelle reste conservée à 10/10°.



Fig. 15-100 *Hémangioblastome de la papille de grande taille compliqué d'un œdème maculaire cystoïde.*
 a. Cliché couleur d'un hémangioblastome de la papille découvert chez un patient de 47 ans au décours d'une baisse de l'acuité visuelle. b. L'examen OCT révèle la présence d'un œdème maculaire cystoïde. L'hémangioblastome est probablement trop épais pour donner un signal analysable. c, d. Temps précoces et tardifs de l'angiographie à la fluorescéine.

HCR périphérique (que ce soit un DSR maculaire, un placard d'exsudats maculaires ou un œdème maculaire cystoïde [OMC]) (fig. 15-100) ou à un décollement de rétine tractionnel du pôle postérieur par remaniement vitréen. De la même manière, les hémangioblastomes de la papille peuvent se compliquer d'OMC et de membrane épimaculaire. Les cas les plus sévères associent de nombreux HCR à un décollement de rétine total et chronique conduisant au glaucome néovasculaire et à un risque de perte du globe oculaire.

Traitement

L'objectif du traitement est la destruction des HCR. Le choix des modalités thérapeutiques doit tenir compte de la taille et de la localisation des HCR : périphérique ou juxtapapillaire. Plusieurs options ont été évaluées et décrites dans la littérature : l'observation, le laser thermique transpupillaire [10–13], la cryothérapie transconjunctivoclérale [14], la radiothérapie [15, 16], la photothérapie dynamique (PDT) [17], la thermothérapie transpupillaire [18, 19] et les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF [20]. Dans les cas les plus compliqués, une chirurgie vitréorétinienne peut aussi être envisagée [21, 22].

Certains auteurs ont recommandé de surveiller les petites lésions. En pratique, il semble raisonnable de traiter tout HCR

périphérique identifié étant donné son potentiel évolutif [23]. Les traitements par laser et la cryothérapie sont en pratique les deux traitements les plus utilisés [24].

Les HCR périphériques de petite taille (< 1 diamètre papillaire) sont habituellement assez facilement traitables par photo-coagulation laser [10, 12, 13] (voir fig. 15-96). Les HCR de taille moyenne et de grande taille qui s'accompagnent d'une exsudation maculaire, avec au maximum un décollement de rétine localisé, peuvent également être détruits par le laser [12, 13]. Dans ces cas, la surveillance doit être très rapprochée du fait du risque d'apparition ou de majoration d'un DSR préexistant (voir fig. 15-97). Il peut être utile dans un second temps de réaliser une séance de cryoapplication transsclérale afin de geler la partie profonde de la lésion [13] (voir fig. 15-98).

Les hémangioblastomes capillaires de la papille associés à un œdème maculaire et une baisse de l'AV peuvent être traités par une PDT à la vertéporphine [25] combinée avec des injections intravitréennes d'anti-VEGF [20]. Du fait du risque de lésions du nerf optique, ce traitement est à réserver aux formes évoluées, associées à une baisse significative de l'AV.

Plus les HCR sont petits, plus il est facile d'en venir à bout avec le minimum de conséquence pour l'AV. Le dépistage des lésions présymptomatiques doit donc être réalisé très régulièrement chez tous les patients porteurs d'une mutation du gène *VHL* [26].

15.3. LYMPHOMES

I. LYMPHOME OCULAIRE PRIMITIF OU LYMPHOME VITRÉORÉTINIEN

V. TOUITOU, A. TOUTEE

Points importants

- ▶ Il convient d'évoquer le diagnostic de lymphome vitréorétinien (LVR) devant toute uvéite postérieure chronique chez les patients de plus de 50 ans.
- ▶ La cytologie est le *gold standard* concernant le diagnostic de LVR et doit être réalisée dans un centre expert.
- ▶ La ponction de chambre antérieure avec dosage de l'IL-10 et de l'IL-6 est un bon élément d'orientation diagnostique.
- ▶ L'IRM cérébrale doit faire partie du bilan étiologique de toute uvéite postérieure chronique du sujet âgé.
- ▶ La surveillance des patients avec LVR est poursuivie à vie.

Présentation clinique

Le lymphome vitréorétinien (LVR) est un sous-type de lymphome primitif du système nerveux central (SNC), affectant primitivement l'œil (typiquement vitrée, rétine, épithélium pigmentaire, voire nerf optique). Ces lymphomes ont un tropisme préférentiel pour l'œil et le SNC, qui partagent certaines caractéristiques faisant d'eux des sanctuaires immunologiques.

Il s'agit généralement de lymphome B non hodgkinien à grandes cellules. Il doit être distingué des localisations oculaires des lymphomes systémiques, affectant préférentiellement la choroïde, et des lymphomes de MALT affectant principalement l'orbite et la conjonctive.

Les LVR sont rares (1 à 2 % des tumeurs oculaires), mais grevés d'un pronostic vital sombre, principalement lié à l'atteinte cérébrale et méningée qui est quasi systématique chez les patients à un moment de la maladie. Le retard diagnostique fréquent (délai diagnostique moyen de 44 mois) contribue en grande partie à ce pronostic sombre, même si le développement de centres experts nationaux, de réseaux de compétences, et l'amélioration des techniques de biologie moléculaire et d'analyse cytologique ont permis une nette amélioration du délai diagnostique moyen de ces patients.

■ SIGNES FONCTIONNELS

Les signes fonctionnels sont marqués par des myodésopsies chez une grande partie des patients. L'œil est généralement blanc et indolore, sans doute en raison des taux importants d'interleukine-10 (IL-10) immunosuppressive. Parfois, des signes de localisations neurologiques peuvent également être au premier plan de la plainte fonctionnelle. L'atteinte est bilatérale chez plus de la moitié des patients au moment du diagnostic.

■ EXAMEN CLINIQUE

SEGMENT ANTÉRIEUR

Le segment antérieur est généralement calme, avec pas ou peu d'inflammation dans la majorité des cas. Lorsqu'ils sont présents, les précipités rétrocornéens sont souvent stellaires, volontiers granulomateux, avec un Tyndall de chambre antérieure absent ou minime. Les synéchies iridocristaliniennes sont typiquement absentes ou très rares. En revanche, on peut observer des dépôts cellulaires à la face postérieure du cristallin ou d'un implant intraoculaire.

SEGMENT POSTÉRIEUR

L'atteinte la plus typique dans le cadre des LVR s'observe au niveau du segment postérieur. La hyalite est très fréquente et peut prendre la forme d'une hyalite diffuse plus ou moins dense, souvent à prédominance périphérique («bouée périphérique»), ou s'accumulant en filaments telles des «toiles d'araignées» dans la vitrée, ou en agrégats cellulaires vitréens plus ou moins importants (fig. 15-101). Des infiltrats rétiens ou sous-rétiens sont présents chez la moitié des patients au diagnostic, ce qui est fortement évocateur du diagnostic de LVR (fig. 15-102 et 15-103). Parfois, des altérations de l'épithélium pigmentaire, témoins d'infiltrats spontanément régressifs, peuvent être associés à ces infiltrats blanc-jaunâtre donnant au fond d'œil un aspect typique en «peau de léopard» fortement évocateur du diagnostic. L'œdème maculaire cystoïde est rare dans les LVR, mais est plutôt le fait des patients ayant déjà été opérés (cataracte ou vitrectomie).

Il existe des présentations cliniques plus rares, rendant parfois le diagnostic encore plus difficile car mimant des tableaux de nécrose rétinienne aiguë ou de vasculite rétinienne. Hémorragies rétinienne, infiltration de la papille, vascularites rétinienne (fig. 15-104), occlusions veineuses, décollement de rétine exsudatif, extension sclérale sont autant de tableaux cliniques rares, décrits dans la littérature de façon anecdotique.

Examens complémentaires

■ OPHTALMOLOGIQUE

IMAGERIE MULTIMODALE DANS LES LYMPHOMES VITRÉORÉTINIENS

Si la première étape de suspicion est clinique, l'imagerie a permis de grands progrès pour l'exploration des patients suspects de LVR. Un aspect très évocateur du diagnostic est la juxtaposition de zones hyper-autofluorescentes et de zones hypo-autofluorescentes.

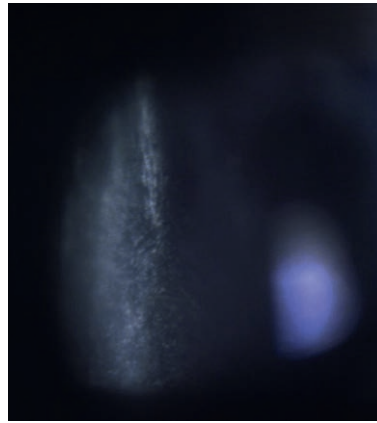


Fig. 15-101 Hyalite cellulaire à gros grains d'un lymphome vitréorétinien. Les cellules sont organisées le long des fibres vitréennes, en amas ou en feuilles.

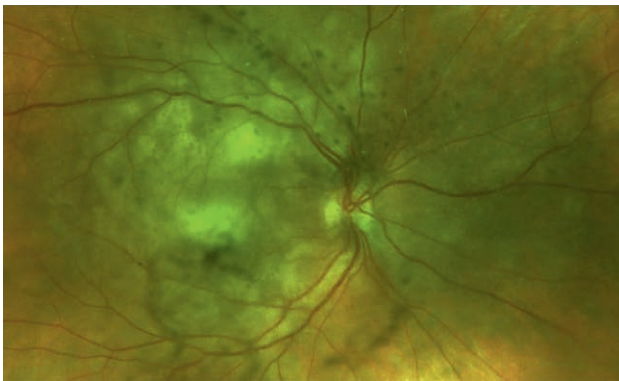


Fig. 15-102 Patiente de 90 ans présentant un lymphome vitréorétinien avec une panuvéite bilatérale non synéchiante, une hyalite cellulaire à gros grains et un infiltrat sous-rétinien du pôle postérieur.

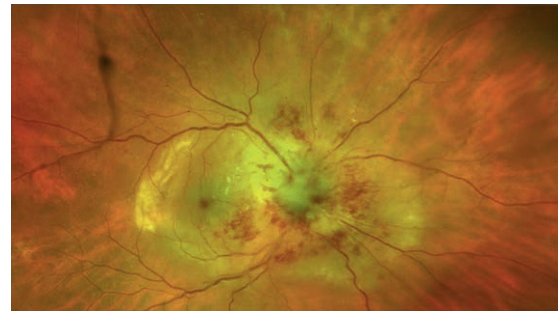


Fig. 15-103 Infiltrat du nerf optique et infiltrat sous-rétinien du pôle postérieur par un lymphome vitréorétinien, chez un homme de 80 ans avec un antécédent de lymphome cérébral.

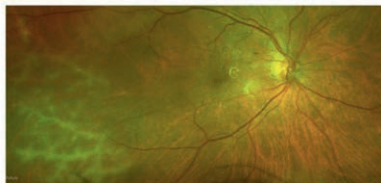
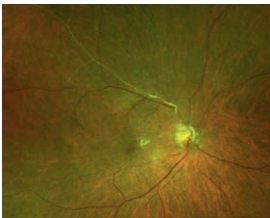


Fig. 15-104 a, b. Vascularite rétinienne occlusive survenant dans le cadre d'un lymphome vitréorétinien.

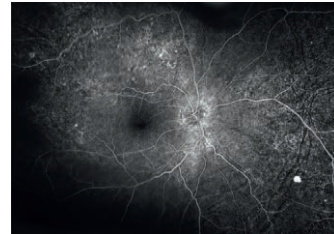


Fig. 15-105 Angiographie à la fluorescéine d'un lymphome vitréorétinien révélant de multiples infiltrats rétiens caractéristiques sous forme de points hypofluorescents « en peau de léopard », associés à des points hyperfluorescents.

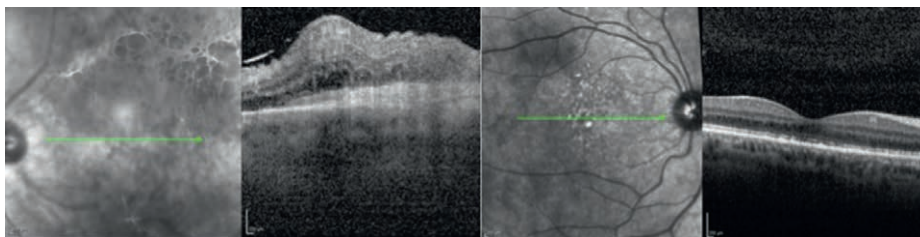


Fig. 15-106 Patiente de 60 ans ayant un infiltrat sous-rétinien de tout le pôle postérieur de l'œil gauche associé à une infiltration rétinienne visible en OCT, révélant un lymphome vitréorétinien. Sur l'œil droit, présence d'infiltrats sous-rétiens classiques de type « pseudo-drusen » situés entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch.

En angiographie à la fluorescéine, l'association de petits points hypofluorescents plus ou moins confluents, correspondant aux infiltrats sous-rétiniens, donnent l'aspect poivre et sel ou peau de léopard typiquement observé chez les patients avec LVR (fig. 15-105). Ces lésions sont plus difficiles à mettre en évidence en angiographie au vert d'indocyanine. L'OCT montre typiquement des dépôts d'allure nodulaires, hyper-réfléctifs, de l'épithélium pigmentaire. Ces lésions ne sont pas spécifiques (fig. 15-106).

DOSAGE DE L'IL-10 ET DE L'IL-6 INTRAOCULAIRE

La réalisation d'une ponction de chambre antérieure avec dosage des interleukines intraoculaires (IL-10 et IL-6) est une étape clé pour conforter la suspicion diagnostique. Les valeurs seuils des taux d'IL-10 significatifs pour évoquer un LVR ont été récemment redéfinies sur la base des nouvelles techniques de dosage moléculaire multiplex utilisées à la place de la technique ELISA. Ainsi, en dosage moléculaire multiplex, des taux d'IL-10 de 30 pg/ml dans l'humeur aqueuse (contre 50 pg/ml précédemment en ELISA) et de 65 pg/ml dans le vitrée (contre 400 pg/ml en ELISA) étaient associés à une sensibilité de 93 % et 78 % respectivement et une spécificité de 100 % et de 97 % respectivement. Un ratio d'IL-10/IL-6 est associé à une sensibilité de 93 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de LVR. Un score de probabilité diagnostique (score ISOLD) a également été défini sur la base de ces dosages d'IL-10 et d'IL-6 permettant d'associer à ces taux une probabilité diagnostique fondée sur un algorithme mathématique.

VITRECTOMIE DIAGNOSTIQUE

Si l'analyse moléculaire des LVR est particulièrement informative dans la démarche diagnostique, la cytologie reste l'examen de référence pour porter le diagnostic définitif de LVR et initier le traitement. La vitrectomie diagnostique est donc une étape clé du diagnostic de LVR. Compte tenu des multiples obstacles qui jalonnent ce diagnostic (extrême fragilité des cellules qui nécessite une logistique permettant une analyse des prélèvements dans l'heure suivant la vitrectomie ; difficulté de l'analyse cytologique nécessitant un hématologue expérimenté ; faible quantité de matériel disponible), il convient de réaliser le prélèvement au sein d'un réseau expérimenté.

La vitrectomie permet d'éliminer les diagnostics différentiels (analyse bactériologique, virologique, mycologique et parasitologique), mais surtout de confirmer le diagnostic positif de LVR et de le caractériser. La rentabilité de la vitrectomie dépend de la technique employée lors du prélèvement peropératoire, du transport rapide et adapté du prélèvement vers le laboratoire d'hématologie et de cytologie (le prélèvement doit pouvoir être analysé dans l'heure par le cytologiste) et de l'expérience du cytologiste. Même en prenant toutes les précautions nécessaires, la valeur prédictive négative de la vitrectomie diagnostique atteint 60 % et il n'est pas exceptionnel de devoir répéter la vitrectomie. Parfois, il faut recourir à une biopsie rétinienne ou cérébrale, beaucoup plus invasive.

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de grandes cellules lymphomateuses, avec cytoplasme spumeux et gros noyau large et irrégulier. Ces cellules sont généralement positives pour le CD20 et le CD79 α et négatives pour le CD3

(marqueur T-cellulaire). Un Ki-67 généralement élevé témoigne de leur malignité. Elles expriment un profil de restriction spécifique pour les chaînes κ ou λ . La recherche d'un marqueur pan-B en immunohistochimie est obligatoire lors de l'analyse histochemique (CD19, CD20, PAX5), ainsi que la recherche de BCL6, MUM1/IRF4 et CD10. La cytométrie est utilisée en complément si nécessaire. Enfin, lorsque le prélèvement est de mauvaise qualité avec de nombreuses cellules détruites, une recherche de mutation *Myd88* peut également être utile car celle-ci est rapportée dans 70 % des lymphomes B à grandes cellules oculaires et cérébraux.

■ BILAN D'EXTENSION

IRM CÉRÉBRALE

Il convient de garder en mémoire que 80 % des patients développeront une atteinte cérébrale ou méningée à un moment donné de leur maladie. Cette atteinte est le principal facteur pronostique de la maladie. Elle peut précéder le diagnostic de LVR, être concomitante, ou se développer ultérieurement. Il est donc nécessaire de réaliser une IRM cérébrale dans le cadre du bilan initial d'un LVR et, plus largement, dans le cadre du bilan initial de toute uvéite postérieure chronique d'un patient âgé. L'IRM doit également être répétée au cours du suivi, en particulier en cas d'apparition de signes cliniques neurologiques (signes d'hypertension intracrânienne ou signes focaux de localisation), ainsi qu'à titre systématique lors de la surveillance.

PONCTION LOMBAIRE

La ponction lombaire fait partie du bilan initial nécessaire en cas de lymphome vitréorétinien. Comme pour la vitrectomie diagnostique, on effectuera un dosage des cytokines (IL-10 et IL-6) et une étude cytologique sera également réalisée.

SCANNER THORACO-ABDOMINO-PELVIER

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien fait partie du bilan d'extension initial de la maladie.

AUTRES EXAMENS

Une biopsie octéoméduleaire ainsi qu'une échographie seront également demandées dans le cadre du bilan initial.

Diagnosics différentiels essentiels

Les LVR constituent des syndromes de mascarade. En effet, ils miment souvent un tableau d'uvéite postérieure chronique, qui constitue le principal diagnostic différentiel. Un bilan d'uvéite est généralement effectué, préalablement ou de façon concomitante à la suspicion diagnostique, incluant des sérologies bactériennes (maladie de Lyme, syphilis, tuberculose) ou virales (HSV, VZV, CMV) ou parasitaires (toxoplasmose).

Traitement de première intention

■ LYMPHOME VITRÉORÉTINIEN ASSOCIÉ À UNE ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (CÉRÉBRALE OU MÉNINGÉE)

La prise en charge des LVR associés à une atteinte du SNC est assez consensuelle. En effet, la stratégie thérapeutique des lymphomes du SNC est bien codifiée, avec des recommandations internationales claires et largement validées par la communauté scientifique internationale. Cette stratégie ne sera pas modifiée en cas d'atteinte oculaire associée à une atteinte du SNC. Le traitement repose sur une polychimiothérapie systémique incluant du méthotrexate forte dose (MTX-HD) :

- patients de < 60 ans :
 - polychimiothérapie avec MTX-HD et Ara-C HD : R-MPV ou R-MBVP ou R C5R;
 - consolidation par radiothérapie ou chimiothérapie de consolidation \pm autogreffe de cellules souches ou surveillance;
- patient de > 60 ans : polychimiothérapie à base de MTX-HD suivie d'Ara-C, puis surveillance ou traitement d'entretien.

■ LYMPHOME VITRÉORÉTINIEN ISOLÉ

La stratégie thérapeutique en cas de LVR isolé est loin d'être consensuelle. En effet, certaines équipes considèrent qu'il s'agit dans ce cas d'une maladie locale et qu'il n'y a pas d'indication

à un traitement systémique, et proposent un traitement local seul (radiothérapie ou injection intravitréenne de MTX). D'autres équipes, en revanche, soutiennent que l'enjeu en cas d'atteinte oculaire est d'éviter une dissémination et de prévenir une localisation cérébrale ou méningée en proposant un traitement systémique d'emblée. Dans ce cas, si l'état général et la fonction rénal du patient le permettent, on proposera un protocole de chimiothérapie systémique proche de celui proposé en cas de lymphome primitif du SNC. La supériorité de l'une ou l'autre de ces stratégies thérapeutiques n'est pas claire, d'autant que les seules études sur le sujet sont généralement des études rétrospectives, comparant des protocoles thérapeutiques très différents.

Surveillance recommandée

La surveillance des patients doit être rapprochée initialement. Elle comporte un examen clinique ophtalmologique à la lampe à fente, un fond d'œil dilaté et un OCT. Au moindre doute, on effectuera une angiographie à la fluorescéine et une ponction de chambre antérieure avec IL-10 et IL-6.

Les dosages cytokiniques sont systématiques en début et en cours de traitement afin de juger de l'efficacité de celui-ci, qu'il s'agisse d'un traitement local (radiothérapie ou injection intravitréenne de MTX) ou d'une chimiothérapie systémique.

La surveillance doit être effectuée en collaboration avec les équipes d'hématologie et de neuro-oncologie. Il faut veiller à surveiller également l'IRM cérébrale. La surveillance doit être poursuivie à vie [1–10].

II. LYMPHOME UVÉAL PRIMITIF

N. Cassoux

Points importants

- ▶ Le lymphome uvéal primitif est beaucoup plus rare que la forme précédente, le lymphome vitréorétinien, et de diagnostic difficile.
- ▶ L'atteinte de la choroïde ou de l'uvée est plutôt indolente.
- ▶ Ce lymphome ressemble à une sclérite postérieure mais indolore ou une métastase choroïdienne, un pseudo-birdshot.
- ▶ Un diagnostic histologique est obligatoire.

Atteinte uvéale du lymphome

L'atteinte uvéale du lymphome est une manifestation rare. Il existe deux cas de figure : l'atteinte uvéale métastatique d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à grandes cellules ganglionnaires et le lymphome uvéal primitif [11].

L'atteinte uvéale par un LNH ganglionnaire peut survenir au début de la maladie et exceptionnellement en être révélatrice. Il s'agit de lymphomes de haut grade, évolutifs. Le patient présente, outre les signes ophtalmologiques, une dégradation de l'état général (amaigrissement, fatigue, sueur nocturne). Les cellules tumorales atteignent l'œil via la circulation sanguine, pouvant induire une ischémie de la choriocapillaire, avec des *pin points* à l'angiographie, un décollement séreux rétinien, des décollements de l'épithélium pigmentaire, plus rarement un épaissement de la choroïde, un syndrome de masse choroïdien, une infiltration de l'uvée antérieure avec pseudo-hypopion.

Le diagnostic ne pose généralement pas de problème car la découverte par un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un TEP-scanner ainsi qu'un bilan sanguin vont rapidement y amener. La même symptomatologie peut survenir lors d'une rechute, l'atteinte oculaire pouvant précéder la rechute hématologique. Comme dans le système nerveux central, les cellules tumorales peuvent être moins bien contrôlées que les cellules situées dans d'autres organes et la moelle osseuse en raison des barrières hémato-encéphalique et oculaire peu perméables aux médicaments. Les ophtalmologistes peuvent donc être confrontés à un problème diagnostique lorsqu'un patient présente une rechute oculaire isolée alors qu'il est considéré comme en rémission complète par les hématologistes.

L'aspect de l'atteinte oculaire (atteinte choroïdienne) est bien différent des atteintes oculaires infectieuses chez un patient immunodéprimé par la chimiothérapie (rétinite virales, toxoplasmose). Un bilan infectieux par ponction de chambre antérieure pour éliminer un agent infectieux, une ponction lombaire (recherchant une atteinte méningée concomitante) et un nouveau bilan systématique du lymphome permettent d'orienter le diagnostic. Le dosage des cytokines (IL-10 et IL-6) n'a pas l'intérêt diagnostique que l'on retrouve dans le lymphome vitréorétinien.

Lymphome primitif choroïdien

Il s'agit d'une entité rare de diagnostic difficile [12]. Contrairement aux atteintes choroïdiennes secondaires, il s'agit ici d'un lymphome à petite cellule de bas grade de type MALT (fig. 15-107). La symptomatologie est polymorphe, l'évolution lente avec des signes fonctionnels plutôt chroniques (flou visuel, métamorphopsies, baisse de la vision fluctuante). L'atteinte est généralement unilatérale.

Plusieurs types de présentations cliniques ont été décrits : atteinte choroïdienne en patchs multiples (pseudo-birdshot; fig. 15-108); atteinte choroïdienne plus diffuse avec épaissement choroïdien et plis choroïdiens pouvant faire évoquer une sclérite postérieure, mais indolore et peu bruyante; masse choroïdienne avec dispersion pigmentaire achrome pouvant évoquer une métastase (fig. 15-109). L'examen soigneux de l'épislère antérieure à la lampe à fente peut montrer des patchs saumonés.

Dans un premier temps, le bilan consiste à éliminer une atteinte systémique par un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un TEP-scanner, qui est négatif dans cette affection et qui permet d'éliminer une métastase. Les examens ophtalmologiques montrent un épaissement choroïdien hypofluorescent en ICG et en fluorescéine; quelques *pin points* sont possibles ainsi que des DSEP et un remplissage lent d'un décollement séreux rétinien (DSR). En OCT, la lésion est choroïdienne, avec là aussi la possibilité de DSR et DSEP. En échographie, l'épaissement est hypo-échogène et on peut voir un aspect en double épaisseur (épaissement de la choroïde et épaissement en arrière de la sclère souvent autour du nerf optique ou à l'émergence des vortiqueuses (fig. 15-110). Cet aspect d'extériorisation le long des vortiqueuses est également très bien visible en IRM et très évocateur du diagnostic (fig. 15-111).

Le diagnostic est local car l'atteinte oculaire est isolée. La biopsie est le seul moyen de faire le diagnostic histologique. Il est important de faire une IRM avant car s'il existe une atteinte épislérale antérieure ou postérieure, la biopsie *ab externo* est de loin beaucoup plus simple que la biopsie choroïdienne *ab interno*. Même en l'absence de signe d'extériorisation extrasclérale, avant de réaliser le geste de biopsie choroïdienne *ab interno*, il est important de faire une désinsertion conjonctivale sur 360° et d'explorer les quatre quadrants scléraux. Il n'est pas rare de voir une atteinte épislérale à minima et donc de la biopsier sans faire de chirurgie plus invasive. Si, en revanche, il n'y a rien, il faut alors réaliser une biopsie choroïdienne transrétinienne, non dénuée de complication. La biopsie peut se faire en fonction des habitudes au vitréotome 27 G, ou en cytoponction (moins rentable), éventuellement à la pince [13].

Le résultat histologique retrouve un lymphome de bas grade de type MALT.

Un bilan en hématologie est systématique pour éliminer une atteinte d'une autre muqueuse, ce qui est exceptionnel.

Le traitement repose sur une irradiation à faible dose particulièrement efficace. D'autres traitements ont été proposés (anticorps anti-CD20, chimiothérapie) dans des cas bien particuliers discutés en général en réunion multidisciplinaire.

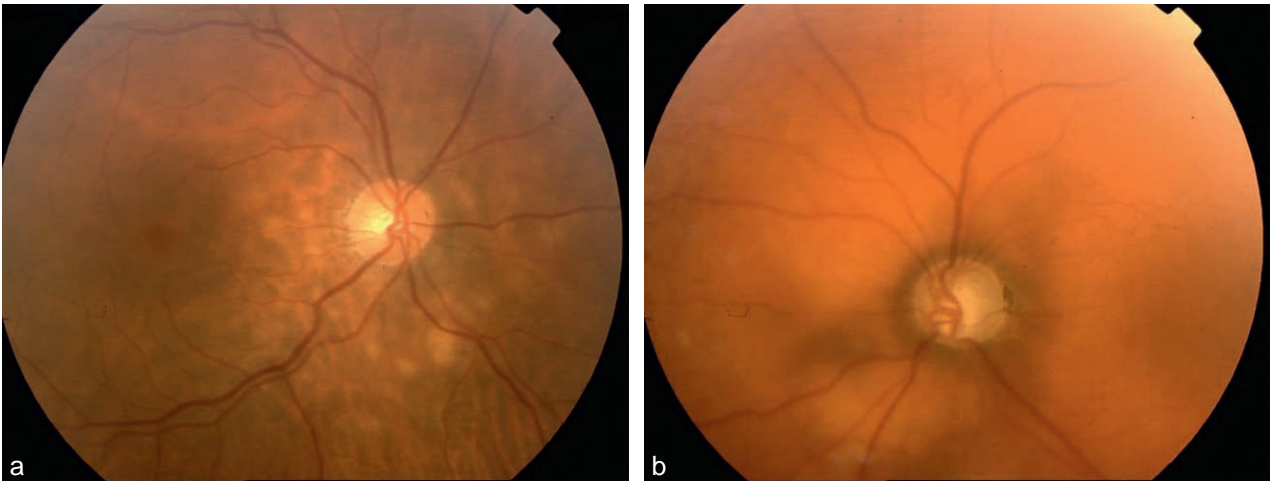


Fig. 15-107 a, b. Lymphome de type MALT choroïdien de l'œil gauche (œil droit normal) montrant une choroïde épaissie et infiltrée.

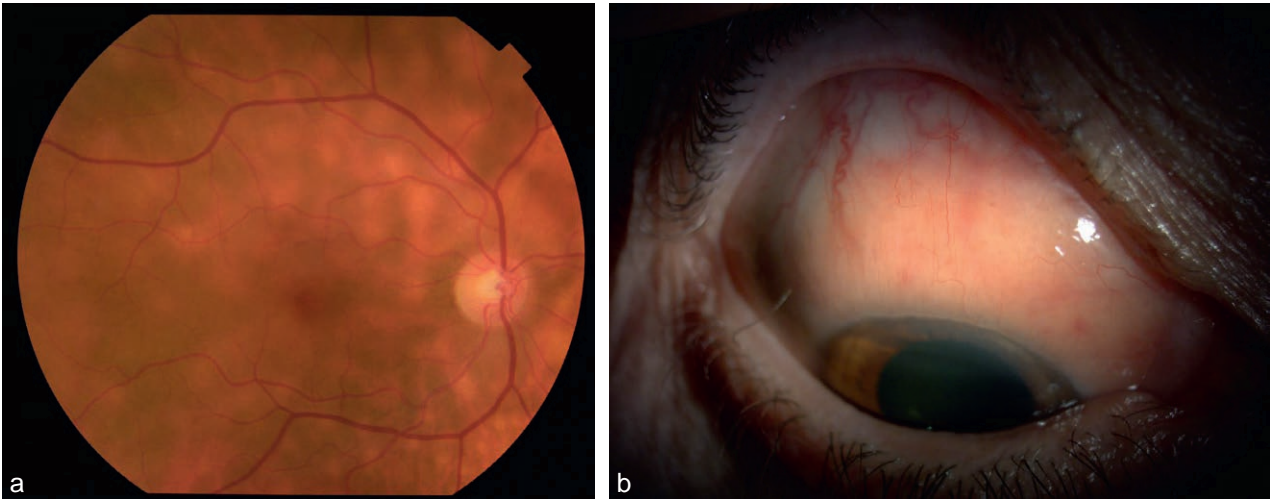


Fig. 15-108 Lymphome MALT choroïdien réalisant un aspect pseudo-birdshot (a) avec infiltration en avant de l'iris d'aspect saumonée (b).

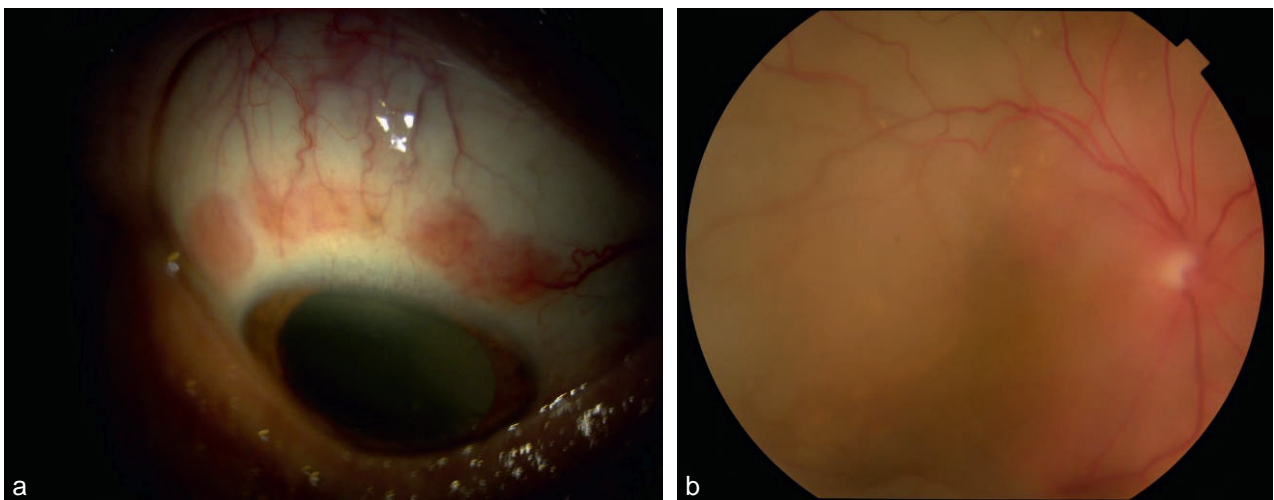


Fig. 15-109 Infiltration choroïdienne diffuse avec exteriorisation antérieure de l'œil droit correspondant à un lymphome de type MALT primitif de l'uvée (a, b).

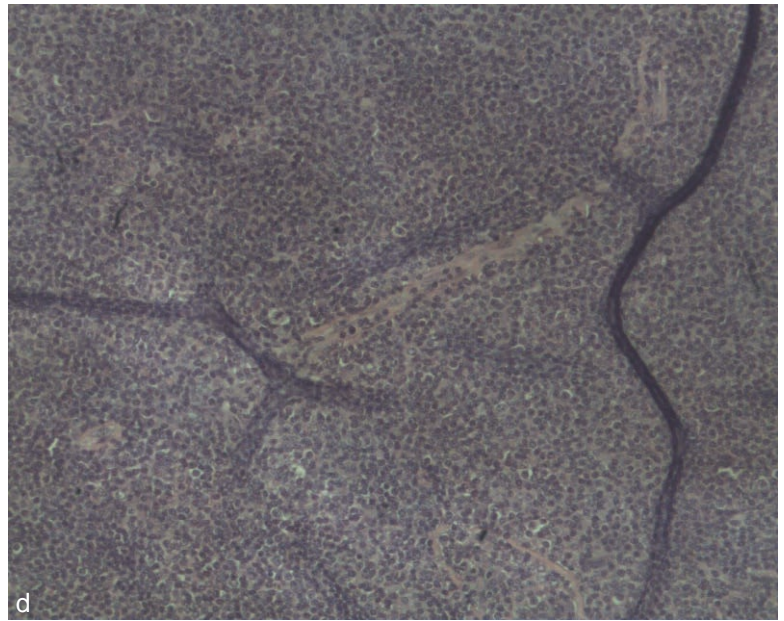
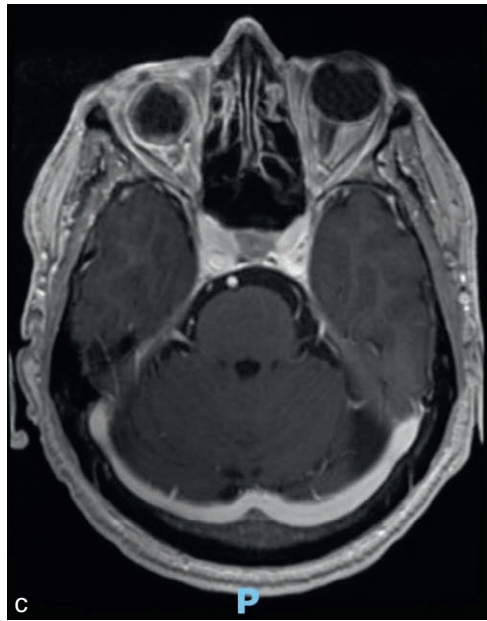


Fig. 15-109 Suite.

L'IRM (c) avec injection de gadolinium montre une infiltration diffuse de l'uvée avec rehaussement de la sclère, diagnostic confirmé par énucléation à la demande du patient retrouvant une infiltration par des petit lymphocytes CD20+ (d).

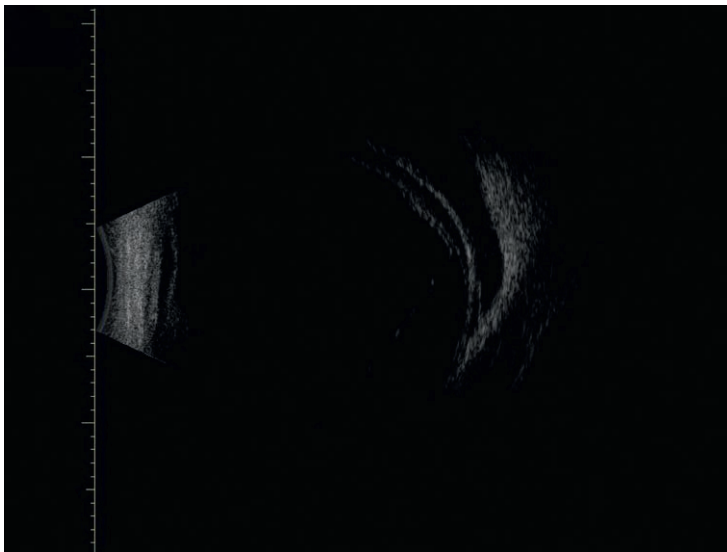


Fig. 15-110 Échographie montrant l'infiltration choroïdienne et sclérale en double couche.

L'échographie permet de repérer des zones épisclérales très infiltrées accessibles à la biopsie *ab externo*.



Fig. 15-111 Imagerie par IRM montrant une infiltration de la choroïde et en arrière de la sclère avec un aspect péri-optique réalisant un aspect en double épaisseur.

BIBLIOGRAPHIE

15.1. Rétinoblastome

- [1] Gelli E, Pinto AM, Somma S, et al. Evidence of predisposing epimutation in retinoblastoma. *Hum Mutat* 2019;40:201–6.
- [2] Dehainault C, Garancher A, Castéra L, et al. The survival gene MED4 explains low penetrance retinoblastoma in patients with large RB1 deletion. *Hum Mol Genet* 2014;23:5243–50.
- [3] Castéra L, Sabbagh A, Dehainault C, et al. MDM2 as a modifier gene in retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1805–8.
- [4] Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations : genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 2013;14:327–34.
- [5] Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15021.
- [6] Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature* 2012;481:329–34.
- [7] Dyer MA, Bremner R. The search for the retinoblastoma cell of origin. *Nat Rev Cancer* 2005;5:91–101.
- [8] Singh HP, Wang S, Stachelek K, et al. Developmental stage-specific proliferation and retinoblastoma genesis in RB-deficient human but not mouse cone precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E9391–400.
- [9] Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma : Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res* 2019;73, 100764.
- [10] Winter U, Ganiewich D, Ottaviani D, et al. Genomic and transcriptomic tumor heterogeneity in bilateral retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:569–74.
- [11] Xu L, Polski A, Prabakar RK, et al. Chromosome 6p amplification in aqueous humor cell-free DNA is a prognostic biomarker for retinoblastoma ocular survival. *Mol Cancer Res* 2020;18:1166–75.
- [12] Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323(6089):643–6.
- [13] Knudson AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(4):820–3.
- [14] Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70(12):3324–8.
- [15] Morris EJ, Dyson NJ. Retinoblastoma protein partners. *Adv Cancer Res* 2001;82:1–54.
- [16] Vélez-Cruz R, Johnson DG. The retinoblastoma (RB) tumor suppressor : pushing back against genome instability on multiple fronts. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1776.
- [17] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. [Retinoblastoma update]. *Arch Pédiatr* 2016;23(1):112–6.
- [18] Doz F. Rétinoblastome : aspects récents. *Arch Pédiatr* 2006;13(10):1329–37.
- [19] Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations : genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 2013;14(4):327–34.
- [20] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al. Incidence of childhood cancer in France : National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(3):173–81.
- [21] <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Survie-a-5-ans-des-cancers-pediatriques#ind13561>.
- [22] Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol* 2020. PMID : 32105305.
- [23] Singh AD, Santos CM, Shields CL, et al. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(2):199–205.
- [24] Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, et al. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008;115(12):2253–8.
- [25] Murphree AL. Intraocular retinoblastoma : the case for a new group classification. In: *Ophthalmology clinics of north america*. Elsevier Saunders ; 2005. p. 41–53.
- [26] Mallipatna A. Retinoblastoma. In: Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. (Eds) *AJCC cancer staging manual*. 8th ed.. New York: Springer ; 2017. p. 819–31.
- [27] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Classification and management of Coats disease : the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):572–83.
- [28] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases : the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001;131(5):561–71.
- [29] Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, et al. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(1):30–46.
- [30] Khan JA, Ide CH, Strickland MP. Coats'-type retinitis pigmentosa. *Surv Ophthalmol* 1988;32(5):317–32.
- [31] Linnankivi T, Valanne L, Paetau A, et al. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts. *Neurology* 2006;67(8):1437–43.
- [32] Mrejen S, Metge F, Denion E, et al. Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina* 2008;28(3 Suppl):S26–32.
- [33] Liang T, Xu Y, Zhu X, et al. Aqueous humour cytokines profiles in eyes with Coats disease and the association with the severity of the disease. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):178.
- [34] Grosso A, Pellegrini M, Cereda MG, et al. Pearls and pitfalls in diagnosis and management of coats disease. *Retina* 2015;35(4):614–23.
- [35] Ong SS, Buckley EG, McCuen 2nd BW, et al. Comparison of visual outcomes in Coats' disease : a 20-year experience. *Ophthalmology* 2017;124(9):1368–76.
- [36] Daruich A, Matet A, Munier FL. Younger age at presentation in children with coats disease is associated with more advanced stage and worse visual prognosis : a retrospective study. *Retina* 2018;38(11):2239–46.
- [37] Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases : results based on age at presentation. *Ophthalmology* 2013;120(2):311–6.
- [38] Vahedi A, Lumbroso-Le Rouic L, Levy Gabriel C, et al. [Differential diagnosis of retinoblastoma : a retrospective study of 486 cases]. *J Fr Ophtalmol* 2008;31(2):165–72.
- [39] Ghassemi F, Bazvand F, Makateb A. Lesions simulating retinoblastoma at a tertiary care center. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10(3):316–9.
- [40] Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma : how good are referring physicians? *Ophthalmic Genet* 2009;30(4):199–205.
- [41] Daruich A, Moulin AP, Tran HV, et al. Subfoveal nodule in Coats disease : towards an updated classification predicting visual prognosis. *Retina* 2017;37(8):1591–8.
- [42] Chen C, Xiao H, Ding X. Persistent fetal vasculature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8(1):86–95.
- [43] Bosjolie A, Ferrone P. Visual outcome in early vitrectomy for posterior persistent fetal vasculature associated with traction retinal detachment. *Retina* 2015;35(3):570–6.
- [44] Walsh MK, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Early vitrectomy effective for bilateral combined anterior and posterior persistent fetal vasculature syndrome. *Retina* 2010;30(4 Suppl):S2–8.
- [45] Arevalo JF, Espinoza JV, Arevalo FA. Ocular toxocariasis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50(2):76–86.
- [46] Morgan KS, McLean IW. Retinoblastoma and persistent hyperplastic vitreous occurring in the same patient. *Ophthalmology* 1981;88(10):1087–9.
- [47] Shields CL, Uysal Y, Benevides R, et al. Retinoblastoma in an eye with features of Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006;43(5):313–5.
- [48] de Graaf P, Goricke S, Rodjan F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma : imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol* 2012;42(1):2–14.
- [49] Kaste SC, Jenkins III JJ, Pratt CB, et al. Retinoblastoma : sonographic findings with pathologic correlation in pediatric patients. *Am J Roentgenol* 2000;175(2):495–501.
- [50] Brisse HJ, Lumbroso L, Freneaux PC, et al. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma : report of two cases with histologic comparison. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(3):499–504.

- [51] Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, et al. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008;115(12):2253–8.
- [52] Vahedi A, Lumbroso-Le Rouic L, Levy Gabriel C, et al. [Differential diagnosis of retinoblastoma : a retrospective study of 486 cases]. *J Fr Ophtalmol* 2008;31(2):165–72.
- [53] Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. From the archives of the AFIP : Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions : neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *Radiographics* 2007;27(4):1159–86.
- [54] de Graaf P, van der Valk P, Moll AC, et al. Retinal dysplasia mimicking intraocular tumor : MR imaging findings with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(9):1731–3.
- [55] de Graaf P, Barkhof F, Moll AC, et al. Retinoblastoma : MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology* 2005;235(1):197–207.
- [56] de Jong MC, de Graaf P, Noij DP, et al. European Retinoblastoma Imaging C. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma : a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(5):1109–18.
- [57] Brisse HJ, de Graaf P, Galluzzi P, et al. European Retinoblastoma Imaging C. Assessment of early-stage optic nerve invasion in retinoblastoma using high-resolution 1.5 Tesla MRI with surface coils : a multicentre, prospective accuracy study with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2015;25(5):1443–52.
- [58] Choucair ML, Brisse HJ, Freneaux P, et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(1), e27998.
- [59] de Jong MC, Kors WA, Moll AC, et al. Screening for pineal trilateral retinoblastoma revisited : a meta-analysis. *Ophthalmology* 2020;127(5):601–7.
- [60] Kyritsis AP, Tsokos M, Triche TJ, Chader GJ. Retinoblastoma-origin from a primitive neuroectodermal cell ? *Nature* 1984;307:471–3.
- [61] Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1199–202.
- [62] Mendoza PR, Specht CS, Baker Hubbard G, et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2015;159:764–76.
- [63] Ts'o MO, Fine BS, Zimmerman LE. The Flexner-Wintersteiner rosettes in retinoblastoma. *Arch Pathol* 1969;88:664–71.
- [64] Ts'o MO, Fine BS, Zimmerman LE. The nature of retinoblastoma. II. Photoreceptor differentiation : an electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 1970;69:350–9.
- [65] Margo C, Hidayat A, Kopelman J, Zimmerman LE. Retinocytoma. A benign variant of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1519–31.
- [66] Ts'o MO, Zimmerman LE, Fine BS, Ellsworth RM. A cause of radioresistance in retinoblastoma : photoreceptor differentiation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1970;74:959–69.
- [67] Eagle RC. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma : a retrospective histopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1203–9.
- [68] Kivelä T, Tarkkanen A, Virtanen I. Synaptophysin in the human retina and retinoblastoma. An immunohistochemical and Western blotting study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:212–9.
- [69] Rodrigues MM, Wiggert B, Shields J, et al. Retinoblastoma. Immunohistochemistry and cell differentiation. *Ophthalmology* 1987;94:378–87.
- [70] Messmer EP, Font RL, Kirkpatrick JB, Höpping W. Immunohistochemical demonstration of neuronal and astrocytic differentiation in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1985;92:167–73.
- [71] Shields CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692–8.
- [72] Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer : retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1129–31.
- [73] Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MTG, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features : who needs adjuvant therapy ? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1069–73.
- [74] Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma : analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology* 2013;120:997–1003.
- [75] Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, et al. Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 1998;116:887–93.
- [76] Demirci H, Eagle RC, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1125–31.
- [77] Dittner-Moormann S, Reschke M, Abbink FCH, et al. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe : a survey by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(6), e28963.
- [78] Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma : a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996;77:1206–13.
- [79] Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, et al. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98:136–41.
- [80] Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987;94:371–7.
- [81] Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:217–22.
- [82] Haik BG, Dunleavy SA, Cooke C, et al. Retinoblastoma with anterior chamber extension. *Ophthalmology* 1987;94:367–70.
- [83] Rubin CM, Robison LL, Cameron JD, et al. Intraocular retinoblastoma group V : an analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985;3:680–5.
- [84] de Sutter E, Havers W, Höpping W, et al. The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A computer assisted study. Part II. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987;8:85–8.
- [85] Chévez-Barrios P, Eagle Jr RC, Krailo M, et al. Study of unilateral retinoblastoma with and without histopathologic high-risk features and the role of adjuvant chemotherapy : a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2019;37:2883–91.
- [86] Sreelakshmi KV, Chandra A, Krishnakumar S, et al. Anterior chamber invasion in retinoblastoma : not an indication for adjuvant chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:4654–61.
- [87] Baroni LV, Sampor C, Fandiño A, et al. Anterior segment invasion in retinoblastoma : is it a risk factor for extraocular relapse ? *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e509–12.
- [88] Berry JL, Xu L, Polski A, et al. Aqueous humor is superior to blood as a liquid biopsy for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2020;127(4):552–4.
- [89] Berry JL, Xu L, Kooi I, et al. Genomic cfDNA analysis of aqueous humor in retinoblastoma predicts eyesalvage : the surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. *Mol Cancer Res* 2018;16(11):170112.
- [90] Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma : challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res* 2019;73(100764):5.
- [91] Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PPP, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma : a systematic review. *JAMA Ophthalmol* 2016;2016(17):0244.
- [92] Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited : from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1078–83.
- [93] Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol* 2020. PMID : 32105305.
- [94] Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of retinoblastoma : The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *JFr Ophtalmol* 2015;38(6):535–41.
- [95] Tomar AS, Finger PT, Galli B, et al. A multicenter, international collaborative study for AJCC-staging of retinoblastoma : treatment success and globe salvage. *Ophthalmology* 2020;6420(20):30524–8.

- [96] Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of retinoblastoma in 2015 : agreement and disagreement. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(11):1341–7.
- [97] Chantada GL, Gonzalez A, Fandino A, et al. Some clinical findings at presentation can predict high-risk pathology features in unilateral retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(5):325–9.
- [98] Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(8):1199–202.
- [99] Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108(3):260–4.
- [100] Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885–93.
- [101] Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma : long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;108(11):2116–21.
- [102] Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, et al. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(2):134–9.
- [103] Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma : challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res* 2019;73(100764):5.
- [104] Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002;109(6):1130–6.
- [105] Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):637–43.
- [106] Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):69–73.
- [107] Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma : the long-term prognosis. *Ophthalmology* 2011;118(10):2081–7.
- [108] Sweid A, El Naamani K, Chekravarthy Sajja K, et al. Incidence and predictors of ophthalmic artery occlusion in intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *J Neurointerv Surg* 2021;13(7):652–6.
- [109] Zhou M, Wen X, Jia S, et al. Risk factors for ophthalmic artery stenosis and occlusion in patients with retinoblastoma treated with intra-arterial chemotherapy. *Br J Ophthalmol* 2021;2021(26):2021–319118.
- [110] Sweid A, Hammoud B, Weinberg JH, et al. Ophthalmic artery catheterization for retinoblastoma treatment : does reflux affect tumor response ? *J Neurointerv Surg* 2020;12(9):915–20.
- [111] Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115(8):1398–404. 1404.e1.
- [112] Lumbroso-Le Rouic L, Blanc R, Saint Martin C, et al. Selective ophthalmic artery chemotherapy with melphalan in the management of unilateral retinoblastoma : a prospective study. *Ophthalmol Retina* 2021;6530(21). 00166–4.
- [113] Nghe MC, Godier A, Shaffii A, et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2018;28(2):120–6.
- [114] Sweid A, Jabbour P. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma : transradial and transfemoral approach. *J Neurointerv Surg* 2020;12(8):2019–015627.
- [115] Bianciotto C, Shields CL, Iturralde JC, et al. Fluorescein angiographic findings after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;119(4):843–9.
- [116] Liu JC, Givi B, Wolden S, et al. Secondary skull base malignancies in survivors of retinoblastoma : the memorial sloan kettering cancer center experience. *Skull Base* 2011;21(2):103–8.
- [117] Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited : from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1078–83.
- [118] de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, et al. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):448–51.
- [119] Said AMA, Aly MG, Rashed HO, Rady AM, et al. Safety and efficacy of posterior sub-Tenon's carboplatin injection versus intravitreal melphalan therapy in the management of retinoblastoma with secondary vitreous seeds. *Int J Ophthalmol* 2018;11(3):445–55.
- [120] Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1084–7.
- [121] Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of extraocular extension in eyes with retinoblastoma receiving intravitreal chemotherapy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(12):1426–9.
- [122] Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma : a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2013;97(10):1231–6.
- [123] Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology* 2015;122(6):1173–9.
- [124] Francis JH, Brodie SE, Marr B, et al. Efficacy and toxicity of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma : four-year experience. *Ophthalmology* 2017;124(4):488–95.
- [125] Berry JL, Kim ME, Pefkianaki M, et al. Intravitreal melphalan for retinoblastoma : the impact of toxicity on recurrence and ultimate globe salvage. *Ocul Oncol Pathol* 2020;6(6):388–94.
- [126] Monroy JE, Orbach DB, VanderVeen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Semin* 2014;29(5-6):429–33.
- [127] Shields CL, Shelil A, Cater J, et al. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2003;121(11):1571–6.
- [128] Temming P, Viehmann A, Biewald E, Lohmann DR. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease ? *Br J Ophthalmol* 2013;97(4):475–80.
- [129] Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, et al. Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008;115(8):1405–10. 1410.e1–2.
- [130] Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):637–43.
- [131] Stathopoulos C, Lumbroso-Le Rouic L, Moll AC, et al. Current indications of secondary enucleation in retinoblastoma management : a position paper on behalf of the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Cancers* 2021;13(14):3392.
- [132] Desjardins L, Charif Chefchaoui M, Lumbroso L, et al. [Functional results of retinoblastoma treatment with local treatment used in isolation or associated with chemotherapy]. *J Fr Ophtalmol* 2005;28(7):725–31.
- [133] Stacey AW, Clarke B, Moraitis C, et al. The incidence of binocular visual impairment and blindness in children with bilateral retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol* 2019;5(1):1–7.
- [134] Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, et al. Conservative treatment of retinoblastoma : a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. *Eye* 2015;2015(2):179.
- [135] Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of retinoblastoma : The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *J Fr Ophtalmol* 2015;38(6):535–41.
- [136] Russo I, Levy-Gabriel C, Dupont A, et al. Prospective phase II study of children affected by bilateral intraocular retinoblastoma with macular involvement of both eyes or in the only preserved eye. Macular tumor control, eye preservation rate, and visual outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(1):24.
- [137] Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar

embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina* 2011;31(3):566–73.

[138] Stathopoulos C, Bartolini B, Marie G, et al. Risk factors for acute choroidal ischemia after intra-arterial melphalan for retinoblastoma : the role of the catheterization approach. *Ophthalmology* 2021;128(5):754–64.

[139] Lumbroso-Le Rouic L, Blanc R, Saint Marti C, et al. Selective ophthalmic artery chemotherapy with melphalan in the management of unilateral retinoblastoma : a prospective study. *Ophthalmol Retina* 2021;6530(21). 00166-4.

[140] Eng C, Li FP, Abramson DH, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(14):1121–8.

[141] Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma : an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9.

[142] Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma : a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer* 1996;67(4):515–9.

[143] Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma : a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer* 2004;40(10):1522–9.

[144] Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1997;18(1):27–34.

[145] Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al. Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(9):950–7.

[146] Schlienger P, Campana F, Robert Vilcoq J, et al. Nonocular second primary tumors after retinoblastoma : retrospective study of 111 patients treated by electron beam radiotherapy with or without TEM. *Am J Clin Oncol* 2004;27(4):411–9.

[147] Wong FL, Boice Jr JD, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk *Jama* 1997;278(15):1262–7.

[148] Imhof SM, Moll AC, Hofman P, et al. Second primary tumours in hereditary- and nonhereditary retinoblastoma patients treated with megavoltage external beam irradiation. *Doc Ophthalmol* 1997;93(4):337–44.

[149] Soloway HB. Radiation-induced neoplasms following curative therapy for retinoblastoma. *Cancer* 1966;19(12):1984–8.

[150] Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(5):270–8.

[151] Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma : a register-based study, 1945-1997 : is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology* 2001;108(6):1109–14.

[152] Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24(6):828–48.

[153] Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014;120(1):126–33.

[154] Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma : more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1771–9.

[155] Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998;77(3):370–7.

[156] Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJL, et al. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors : a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):665–74.

[157] Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):24–31.

[158] Jimenez I, Laé M, Tanguy ML, et al. Craniofacial second primary tumors in patients with germline retinoblastoma previously treated with external beam radiotherapy : a retrospective institutional analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(4):6.

[159] Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, et al. Sarcoma after radiation therapy : retrospective multiinstitutional study of 80 histolo-

gically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiology* 2000;216(1):197–205.

[160] Chantada G, Fandino A, Casak S, et al. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:158–61.

[161] Canturk, S., Qaddoumi I, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol* 2010;94(11):1432–6.

[162] Sitorus RS, Moll AC, Suhardjono S, et al. The effect of therapy refusal against medical advice in retinoblastoma patients in a setting where treatment delays are common. *Ophthalmic Genet* 2009;30:31–6.

[163] Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma : a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997;33:2368–75.

[164] Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma : a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995;13(4):902–9.

[165] Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):55–9.

[166] Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):149–52.

[167] Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(3):327–9.

[168] Choucair MI, Brisse Hj, Fréneaux P, et al. Management of advanced uni- or bilateral retinoblastoma with macroscopic optic nerve invasion. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(1): e27998.

[169] Palma J, Sasso DF, Dufort G, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant* 2011.

[170] Fabian ID, Stacey AW, Foster A, et al. Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma : analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries. *Br J Ophthalmol* 2021;105(10):1435–43.

[171] Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA. Oncol* 2020. PMID : 32105305.

[172] Fousseyni Traore Togo B, Sylla F, Cheick TB, et al. Retinoblastoma : inventory in Mali and program to develop early diagnosis, treatments and rehabilitation. *Bull Cancer* 2013;100(2):161–5.

[173] Lukamba RM, Yao JA, Kabesha TA, et al. Retinoblastoma in Sub-Saharan Africa : case studies of the Republic of Côte d'Ivoire and the Democratic Republic of the Congo. *J Glob Oncol* 2018;4:1–8.

[174] Dial C, Doh K, Thiam I, et al. Retinoblastoma in children : a case series from Senegal. *Oxf Med Case Reports* 2019;2019(10). omz084.

[175] Traoré F, Sylla F, Togo B, et al. Treatment of retinoblastoma in Sub-Saharan Africa : Experience of the paediatric oncology unit at Gabriel Toure Teaching Hospital and the Institute of African Tropical Ophthalmology, Bamako, Mali. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(8): e27101.

[176] Hampejsková L, Bascaran C, Zondervan M. A tool for planning retinoblastoma services in sub-Saharan Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(4).

[177] Ademola-Popoola DS, Opocher E, Reddy MA. Contemporary management of retinoblastoma in the context of a low-resource country. *Niger Postgrad Med J* 2019;26(2):69–79.

15.2. Diagnostic et prise en charge des hémangioblastomes capillaires rétinien isolés ou associés à une maladie de von Hippel-Lindau

[1] Richards FM, Payne SJ, Zbar B, et al. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. *Hum Mol Genet* 1995;4(11):2139–43.

[2] Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A, et al. Von Hippel-Lindau disease : update on pathogenesis and systemic aspects. *Retina* 2019;39(12):2243–53.

- [3] Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Retinal capillary hemangioma : a comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2001;108(10):1907–11.
- [4] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260(5112):1317–20.
- [5] Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2004;363(9416):1231–4.
- [6] Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12(6):417–23.
- [7] Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991;338(8761):258.
- [8] Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease : a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(9):3067–74.
- [9] Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999;117(3):371–8.
- [10] Annesley WH, Leonard BC, Shields JA, Tasman WS. Fifteen year review of treated cases of retinal angiomas. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83(3 Pt 1):446–53.
- [11] Schmidt D, Natt E, Neumann HP. Long-term results of laser treatment for retinal angiomas in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Med Res* 2000;5(2):47–58.
- [12] Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002;109(10):1799–806.
- [13] Krivosic V, Kamami-Lévy C, Jacob J, et al. Laser photocoagulation for peripheral retinal capillary hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology Retina* 2017;1(1):59–67.
- [14] Shields JA. Response of retinal capillary hemangioma to cryotherapy. *Arch Ophthalmol* 1993;111(4):551.
- [15] Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, et al. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 1998;105(8):1386–92.
- [16] Raja D, Benz MS, Murray TG, et al. Salvage external beam radiotherapy of retinal capillary hemangiomas secondary to von Hippel-Lindau disease : visual and anatomic outcomes. *Ophthalmology* 2004;111(1):150–3.
- [17] Papastefanou VP, Pilli S, Stinghe A, et al. Photodynamic therapy for retinal capillary hemangioma. *Eye* 2013;27(3):438–42.
- [18] García-Arumí J, Ramsay LS, Guraya BC. Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology* 2000;107(2):351–6.
- [19] Kim H, Yi JH, Kwon HJ, et al. Therapeutic outcomes of retinal hemangioblastomas. *Retina* 2014;34(12):2479–86.
- [20] Wong WT, Liang KJ, Hammel K, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2008;115(11):1957–64.
- [21] Gaudric A, Krivosic V, Duguid G, et al. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangiomas in von hippel-lindau disease. *Ophthalmology* 2011;118(1):142–9.
- [22] Krzystolik K, Stopa M, Kuprjanowicz L, et al. Pars plana vitrectomy in advanced cases of Von Hippel-Lindau eye disease. *Retina* 2016;36(2):325–34.
- [23] Singh AD, Shields CL, Shields JA. Von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol* 2001;46(2):117–42.
- [24] Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, et al. Management of retinal hemangioblastoma in Von Hippel-Lindau disease. *Retina* 2019;39(12):2254–63.
- [25] Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2002;109(7):1256–66.
- [26] Rasmussen A, Alonso E, Ochoa A, et al. Uptake of genetic testing and long-term tumor surveillance in von Hippel-Lindau disease. *BMC Med Genet* 2010;11:4.

15.3. Lymphomes

- [1] Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med* 2013;15(81):93–100.
- [2] Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(6):564–78.
- [3] Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Primary CNS lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(6):526–33.
- [4] Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. Ocular and central nervous system lymphoma : clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8(4):243–50.
- [5] Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen AM, et al. Use of a threshold of interleukin-10 and IL-10/IL-6 ratio in ocular samples for the screening of vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2018;38(4):773–81.
- [6] Costopoulos M, Touitou V, Golmard JL, et al. ISOLD : a new highly sensitive interleukin score for intraocular lymphoma diagnosis. *Ophthalmology* 2016;123(7):1626–8.
- [7] Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma : a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 2011;16(11):1589–99.
- [8] Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma : a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(2):191–7.
- [9] Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients : guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015;16(7):e322–32.
- [10] Houillier C, Soussain C, Guesquière H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era : an LOC network study. *Neurology* 2020;10 ; 94(10):e1027–39.
- [11] Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36:564–78.
- [12] Loriaut P, Charlotte F, Bodaghi B, et al. Choroidal and adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma : presentation, imaging findings, and therapeutic management in a series of nine cases. *Eye* 2013;27:828–35.
- [13] Kam AW, Galvin J, Cherepanoff S, et al. Primary choroidal lymphoma diagnosed with 27-gauge pars plana vitrectomy choroidal biopsy. *Case Rep Ophthalmol* 2019;10(2):213–20.

This page intentionally left blank

Index

A

- Addiction oncogénique, 4
- Adénocarcinome de l'épithélium pigmentaire, 348
- Adénome
 - de l'épithélium pigmentaire, 348
 - du corps ciliaire, 206, 218
 - sébacé, 127
- Angiographie, 182, 224, *Voir aussi aux différentes entrées*
 - à la fluorescéine
 - — décollement choroïdien et, 212
 - — hamartomes combinés de l'épithélium pigmentaire et de la rétine et, 344
 - — hémangioblastome capillaire rétinien et, 410
 - — hémangiome choroïdien
 - — — circonscrit et, 292
 - — — diffus et, 308
 - — — lymphome vitréorétinien et, 416
 - — — mélanocytes uvéaux et, 211
 - — — mélanome de la choroïde et, 237
 - — — métastases uvéales et, 315
 - — — rétinopathie radique et, 276
 - — — sclérite nodulaire postérieure et, 212
 - au vert d'indocyanine
 - — hamartomes combinés de l'épithélium pigmentaire et de la rétine et, 344
 - — hémangiome choroïdien
 - — — circonscrit et, 292
 - — — diffus et, 308
 - — — mélanome de la choroïde et, 237
 - — — mélanome uvéal et, 196
 - — — métastases uvéales et, 315
 - — — rétinopathie radique et, 276
 - — — sclérite nodulaire postérieure et, 212
 - en fluorescence, mélanome uvéal et, 196
 - hamartome isolé de l'épithélium pigmentaire et, 344
 - mélanomes de l'uvée et, 224
 - nævus choroïdien bénin et, 182
- Angiome
 - capillaire, 139
 - caverneux, 139
 - choroïdien, 227
- Annonce
 - diagnostique, 14
 - — modèle EPICES, 15
 - — personnalisation, 15
 - du cancer, 11
 - du risque métastatique, 16
- Anti-VEGF
 - glaucome néovasculaire et, 274
 - granulome pyogénique et, 156
 - hémangioblastome capillaire rétinien et, 413
 - mélanome uvéal et, 264
 - métastases
 - — iriennes et, 174
 - — uvéales et, 320

- rétinopathie radique et, 280
- Apoptose, 3

B

- BAP1*
 - inactivation de, 249
 - mutations de, mélanome uvéal et, 194
- Barrière hématorétinienne
 - externe, rupture de la, 230
 - imagerie et, 228
- Biologie du cancer, 3
- Biomarqueurs circulants, mélanome uvéal métastatique et, 288
- Biopsie(s), 21
 - des tumeurs
 - — choroïdiennes, 28
 - — du segment postérieur, 28
 - — métastases uvéales et, 316
- Blépharoconjonctivite, carcinome sébacé et, 127
- Brachythérapie
 - mélanome uvéal et, 257
 - métastases uvéales et, 318

C

- Calcifications choroïdiennes, 328
- Cancer(s)
 - biologie du, 3
 - dispositif d'annonce du, 11
 - du poumon, métastases choroïdiennes et, 312
 - du sein, métastases choroïdiennes et, 312
 - facteurs de risque et prévention, 6
 - génétique des, 4
 - principes de prise en charge
 - — diagnostique, 6
 - — thérapeutique, 8
- Carcinome
 - adénoïde kystique de la glande lacrymale, radiothérapie et, 57
 - basocellulaire, 84
 - cutané palpébral, radiothérapie et, 58
 - de Merkel, radiothérapie et, 60
 - épidermoïde invasif, 75–76
 - in situ, 75–76
 - mucoépidermoïde, 75
 - sébacé, 127
- Cataracte, radiothérapie et, 60, 274
- Cellule(s)
 - de l'épithélium pigmentaire, état métabolique des, 228
 - saines, 3
 - tumorales, 3

- — épithélioïdes, 245
- — fusiformes, 245
- Chimiothérapie, 9
 - mélanome uvéal métastatique et, 288
 - rétinoblastome et, 378, 383
 - — injections intravitréennes, 392
 - — intra-artérielle, 388
 - sélective de l'artère ophtalmique, 388
- Chirurgie
 - *ab externo*, 28
 - *ab interno*, 28
 - cancérologique oculaire, organisation de la, 12
 - carcinologique, principes de la, 8
 - des complications, 22
 - diagnostique, 21
 - locorégionale, 22
 - principes de la, 21–48
 - thérapeutique, 21
- Chlamydia psittaci*, lymphome de type MALT de la zone marginale et, 133, 136
- Choristome
 - complexe, 149–150
 - simple, 149
- Choroïde
 - évaluation des modifications hémodynamiques de la, 230
 - lésion achrome de la, 204
 - lésion hémorragique de la, 204
 - lésion pigmentée de la, 204
- Choroïdectomie, 28
- Classification
 - IIRC, du rétinoblastome, 360
 - TNM
 - — corps ciliaire et choroïde, 258
 - — des cancers, 8
 - — lymphome(s)
 - — — de type MALT, 134
 - — — des annexes, 134
 - — — mélanome conjonctival, 110
 - — — mélanome uvéal, 201
 - — — rétinoblastome, 360
- CNV (*copy number variations*), mélanome uvéal et, 253
- Coats, maladie de, 364, 366–367, 371
- Colobome choroïdénien, 367
- Communication médecin-patient, 14
- Conjonctive
 - lésions inflammatoires ou dégénératives pouvant simuler une tumeur, 155–158
 - radiothérapie et, 271
 - tumeurs vasculaires de la, 139
- Cornée
 - atteinte de la, radiothérapie et, 62
 - effets de la radiothérapie sur la, 272
- Corps ciliaire
 - mélanomes du, 196
 - origine embryologique et anatomie, 216
 - tumeurs du, 216
- Corticoides, maculopathie radique et, 280
- Cristallin, radiothérapie et, 274
- Cryoapplication
 - prolifération mélanocytaire intra-épithéliale et, 102
 - rétinoblastome et, 378, 383
- Curiethérapie, 49
 - interstitielle, 54
 - mélanome conjonctival, 112

- par plaque ou disque, 52
- rétinoblastome et, 383

Cystadénome éosinophile, 127

D

- Dacryoadénome, 72
- Décollement
 - choroïdien
 - — clinique, 211
 - — examens complémentaires, 212
 - — postérieur du vitré, 186
 - — rétinien exsudatif, 292
 - séreux du neuro-épithélium, 186
 - séreux rétinien
 - — exsudatif, 228, 291
 - — *nævus* choroïdien suspect et, 186
- Dépôts amyloïdes, 155
- Dermoïde du limbe, 149
- Dermolipome, 149
- Disques radioactifs, mélanome uvéal et, 257
- Drusen, 228
 - *nævus* choroïdien bénin et, 181–182
- Dysplasies conjonctivales, 75
 - avec atypies légères, 76
 - avec atypies modérées, 76
- Dystrophie scapulohumérale, 364

E

- Échographie, *Voir aussi aux différentes entrées*
 - au niveau du segment antérieur, 223
 - avec Doppler, rétinoblastome et, 371
 - décollement choroïdien et, 212
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 292
 - mélanome
 - — de la choroïde, 223
 - — uvéal et, 196, 223
 - métastases uvéales et, 315
 - *nævus* choroïdien bénin et, 182
 - sclérite nodulaire postérieure et, 212
- Ectropion uvéal, 161, 176
- EIFIAX*, mutations d', mélanome uvéal et, 250
- Endorésection, 31
 - mélanome uvéal et, 268
- Énucléation, 32
 - métastases uvéales et, 320
 - rétinoblastome, 378, 382
- Éphélides, 208
- EPICES, modèle, 15
- Épidémiologie descriptive, 3
- Épidermisation spontanée, exentération et, 34
- Épithéliome, 348
- Épithélium pigmentaire
 - adénomes et adénocarcinomes de l', 348
 - hamartome
 - — combiné de l', et de la rétine, 344
 - — isolé, 344
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 291
 - hypertrophie congénitale de l', 182, 343
 - tumeurs bénignes de l', 343–352

Épithèse oculopalpébrale, 42
 — implanto-portée magnétique, 44
 Équipement prothétique, 40
 Essais thérapeutiques en cancérologie, 9
 Événement BSE, 249
 Exentération
 — partielle, 34
 — techniques de reconstruction, 34
 — totale, 34
 Exérèse
 — des tumeurs conjonctivales, *no touch technique*, 23
 — R0, 21
 — R1, 21
 — R2, 21
 Exorésection, mélanome uvéal et, 268

F

Facteurs de risque environnementaux, 6
 Fibrome, 143
 Franceschetti, syndrome de, 150

G

Gamma Knife[®], métastases uvéales et, 318
 Gardner, syndrome de, 343
 Gènes
 — d'épissage, altérations des, mélanome uvéal et, 250
 — suppresseurs de tumeur, 4
 Génétique des cancers, 4
 Génomique, pronostic des mélanomes uvéaux et, 252
 — techniques de détection, 253
 Glande lacrymale principale, radiothérapie et, 271
 Glaucome
 — néovasculaire, 276
 — — hémangiome choroïdien circonscrit et, 291
 — — radiothérapie et, 272
 — syndrome de Sturge-Weber et, 308
 Glomangiome, 140
 Goldenhar, syndrome de, 150
 Granulome, 176
 — pyogénique, 156
 Greffe de peau totale, exentération et, 34
 Grossesse, mélanome uvéal et, 193

H

Hamartome de l'épithélium pigmentaire
 — combiné, rétine et, 344
 — isolé, 344
Helicobacter pylori, lymphome de type MALT de la zone marginale et, 133, 136
 Hémangioblastome capillaire rétinien
 — histoire naturelle, 410
 — traitement, 413
 Hémangiome choroïdien, 204
 — circonscrit
 — — diagnostic clinique, 291
 — — imagerie, 291
 — — traitement, 292

— diffus
 — — manifestations cliniques, 308
 — — prise en charge, 311
 — radiothérapie et, 56
 Hémangiopéricytome, 140
 Hématome sous-rétinien, 227
 Histiocytome fibreux, 143
 Holographie Doppler, 238
 Hyperplasie
 — de l'épithélium pigmentaire, 344
 — pseudo-carcinomateuse, 156
 — sébacée, 127

I

ICE. *Voir* Syndrome iridocornéo-endothélial
 Imagerie multimodale
 — lymphome vitréorétinien et, 414
 — mélanome choroïdien et, 237
 — rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques et, 276
 Immunothérapie
 — mélanome conjonctival et, 113
 — mélanome uvéal métastatique et, 288
 — métastases uvéales et, 320
 IMPT (*intensity-modulated proton therapy*), 51
 IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), 52
 Infiltration pagétoïde, 127
 Interleukines 10 et 6, dosage des, lymphome vitréorétinien et, 416
 Iridectomie, 27
 Iridocyclectomie, 27
 Iris
 — effets de la radiothérapie sur l', 272
 — lésions de l', chez l'enfant, diagnostic différentiel, 176
 — mammillations de l', 176
 — mélanome de l', 165
 — nævus de l', 161
 — tumeurs de l', 159–180
 IRM
 — bilan d'extension du rétinoblastome et, 371
 — cérébrale, lymphome vitréorétinien et, 416
 — diagnostic des tumeurs oculaires de l'adulte et, 243
 — métastases uvéales et, 316
 Irradiation
 — complications du segment antérieur liées à l', 271
 — externe par protons, mélanome uvéal et, 262, 264
 — par disque d'iode 125, mélanome uvéal et, 258
 — par stéréotaxie, mélanome uvéal et, 264

K

Kératite neurotrophique, 272
 Kératoacanthome, 71
 Kératose
 — actinique, 76
 — folliculaire inversée, 72
 — plaques de, 76
 Kyste(s)
 — d'inclusion épithéliale, 156
 — de l'épithélium ciliaire, 219
 — de l'iris, 176
 — épithéliaux post-chirurgicaux ou post-traumatiques, 218

- iriens, 161
- — classification, 162

L

- Lambeau(x)
 - de muscle temporal, 34
 - libre antébrachial, 34
 - libre de muscle grand dorsal, 39
- Léiomyome, 206, 218
- Leucémie, atteinte conjonctivale et, 136
- Leucocorie, rétinoblastome et, 359
- Lipome, 143
- Lymphangiectasie, 139
- Lymphangiome, 139
- Lymphome(s)
 - choroïdien, 204
 - de la surface oculaire, 133
 - de type MALT
 - — atteinte oculaire du, 134
 - — classification TNM, 134
 - — clinique, 134
 - — de la zone marginale, 133
 - — épidémiologie, 133
 - — physiopathogénie, 133
 - — traitement, 136
 - non hodgkinien, 133
 - orbitaire, radiothérapie et, 57
 - primitif oculaire, radiothérapie et, 56
 - uvéal primitif
 - — choroïdien, 418
 - vitréorétinien
 - — clinique, 414
 - — diagnostics différentiels, 416
 - — examens complémentaires, 414
 - — surveillance, 417
 - — traitement, 417

M

- Maculopathie radique, 230, 236
 - manifestations cliniques et imagerie multimodale, 276
 - protonthérapie pour hémangiome choroïdien circonscrit et, 298
 - traitement, 278
- Mammillations de l'iris, 176
- Médulloépithéliome, 216, 374–375
- MELACHONAT, réseau, 252, 286
- Mélanocytome, 182
 - clinique, 208
 - de l'iris, 161, 166
 - examens complémentaires, 208
 - surveillance, 208
- Mélanocytose
 - choroïdienne isolée, 208
 - oculaire, 91, 193
- Mélanome
 - conjonctival, 58
 - clinique, 109
 - — *de novo*, 109
 - — épidémiologie, 109
 - — évolution métastatique, 112
 - — facteurs de risque de récurrence locale, 112
 - — histologie, 109
 - de Dubreuilh cutané, 121
 - de l'iris, 161
 - — circonscrit, 165
 - — classification TNM, 166
 - — diagnostics différentiels, 166
 - — diffus, 165
 - — exérèse, 27
 - — glaucome et, 27
 - — radiothérapie et, 54
 - de la choroïde, 196, 225, 231, 233–235, 238
 - — diagnostic différentiel, 204, 223
 - — imagerie multimodale et, 237
 - — radiothérapie et, 54
 - du corps ciliaire, 196
 - — diagnostic différentiel, 206
 - — exérèse, 27
 - uvéal, 188
 - — achrome, 201, 212
 - — — métastase et, 204
 - — annulaire du corps ciliaire, 201
 - — chez l'enfant, 201
 - — classification TNM, 201
 - — compte-rendu histopathologique, 246
 - — de l'enfant, traitement, 268
 - — des patients très âgés, traitement, 268
 - — diagnostic
 - — — différentiel, 246
 - — — histologique, 245
 - — — positif, 196
 - — documentation iconographique des marges tumorales, 228
 - — extériorisé, 268
 - — facteurs favorisants, 193
 - — formes
 - — — bilatérales, 201
 - — — hémorragiques, 201
 - — — infiltrantes, 201
 - — génomique et pronostic du, 252
 - — imagerie, 223–224
 - — IRM et
 - — — diagnostic positif, 243
 - — — diagnostics différentiels, 243
 - — — lésions bénignes pouvant simuler un, 208
 - — — marqueurs moléculaires et, 253
 - — — mécanismes de transformation maligne, 248
 - — — métastases hépatiques de, 284
 - — — métastatique, 193, 246
 - — — traitement systémique, 286
 - — — mutations *BAP1* et, 194
 - — — nævus choroïdiens et, 194
 - — — qualité de vie et, 16
 - — — signes, 194
 - — — symptômes, 194
 - — — traitement
 - — — — tumeurs T1, 257
 - — — — tumeurs T2, T3, 264
 - — — — tumeurs T4, 268
 - Mélanose
 - conjonctivale primitive acquise, 109
 - de Reese, 119
 - ethnique, 91, 99, 101

- oculaire, 193
- réactionnelle, 91
- Membrane pupillaire, 176
- Méningiome
 - du nerf optique, radiothérapie et, 58
 - rétinoblastome et, 401
- Métastase(s), 6
 - atteinte conjonctivale et, 136
 - choroïdiennes, tumeurs primitives associées aux, 312
 - de cancer du poumon, 227
 - de l'iris, 162, 166, 313
 - — lésions primitives et, 174
 - de la papille, 313
 - de la rétine, 313
 - de mélanome uvéal, traitement systémique, 286
 - du corps ciliaire, 313
 - du nerf optique, 313
 - du vitré, 313
 - hépatiques de mélanome uvéal, traitement chirurgical des, 284
 - mélanome uvéal et, 193
 - oculaires, radiothérapie palliative et, 56
 - uvéales, 8
 - — aspects cliniques, 315
 - — diagnostic, 313
 - — épidémiologie, 312
 - — examens paracliniques, 315
- Monosomie du chromosome 3, 249, 253
- Muir-Torre, syndrome de, 127
- Mutation(s)
 - conductrices (*driver*), 4
 - de points chauds (*hotspot*), 4
 - passagères (*passenger*), 4
- MYCN, altération moléculaire de, rétinoblastome et, 353
- Myopie transitoire, radiothérapie et, 274
- Myxome, 144

N

- Nævus
 - choroïdien
 - — bénin
 - — — diagnostic différentiel, 182
 - — — examens complémentaires, 181
 - — — signes cliniques, 181
 - — suspect, 182, 227
 - — — décollement séreux rétinien et, 186
 - — — pigment orange et, 186
 - — — risque métastatique, 188, 190
 - — — taille du, 186
 - — — transformation en mélanome, 188
 - conjonctival
 - — clinique, 93
 - — types, 93
 - d'Ota, 193
 - de l'iris, 166
 - — diagnostics différentiels, 161
 - — échographie, 223
 - — imagerie, 162
 - — magnocellulaire, 208
 - — sébacé linéaire de Jadassohn, 150
- Néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire, 75

- Neurofibromatose
 - de type 1, 143
 - de type 2, 143
- Neurofibrome, 143
- Neuropathie optique, radiothérapie et, 62
- No touch technique*, 23
- Nodules de Lisch, 176

O

- OCT., *Voir aussi aux différentes entrées*
 - hamartome(s)
 - — combinés de l'épithélium pigmentaire et de la rétine et, 344
 - — isolé de l'épithélium pigmentaire et, 344
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 292
 - hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire et, 343
 - lymphome vitréorétinien et, 416
 - mélanocytes uvéaux et, 211
 - mélanome de la choroïde et, 237
 - métastases uvéales et, 316
 - nævus choroïdien bénin et, 182
 - sclérite nodulaire postérieure et, 212
- OCT-angiographie
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 292
 - mélanome de la choroïde et, 237
 - métastases uvéales et, 316
 - rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques et, 278
- Œdème
 - maculaire, 230
 - — cystoïde, 276, 413
 - papillaire, 278
- Oncocytome, 127
- Oncogène(s), 4
- Oncologie oculaire, principes de l', 3
- Optique adaptative, 239
 - rétinopathie, maculopathie et papillopathie radiques et, 278
- Orbitopathie dysthyroïdienne, radiothérapie et, 57
- Organisation des soins, 10
- Ostéome choroïdien, 150, 204, 227, 328
- Ostéosarcome, radiothérapie pour rétinoblastome et, 401

P

- P.UMA (*Panel for Uveal Melanoma Alterations*), 254
- Papillomavirus humain, 71
- Papillome, 71
- Papillopathie radique, 276
 - manifestations cliniques et imagerie multimodale, 278
- Parcours de soins en cancérologie, 10–11
 - évaluation de la qualité du, 13
 - organisation territoriale, 13
- Paupières, radiothérapie et, 271
- Persistance de la vascularisation fœtale, 366–367, 371
- Phénotype tumoral, 4
- Photocoagulation panrétinienne laser, rétinopathie radique et, 278
- Photothérapie dynamique
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 291
 - — protocole avec la vertéporfine, 294

- mélanome uvéal et, 264
 - métastases uvéales et, 318
 - Pigment orange
 - mélanome de la choroïde et, 237
 - mélanome uvéal et, 228
 - nævus choroïdien et, 186
 - Pigmentations
 - groupées de la rétine (*bear tracks*), 343
 - polypose adénomateuse familiale et, 343
 - Pin points*, 186, 228
 - métastases choroïdiennes et, 315
 - nævus choroïdien bénin et, 182
 - Pinguécule, 155
 - Plans Cancer, 10
 - Pleuropneumoblastome, 216
 - Procès ciliaires, 216
 - Programme
 - personnalisé de l'après-cancer (PPAC), 12
 - personnalisé de soins (PPS), 11
 - Prolifération
 - bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux
 - — clinique, 211
 - — diagnostics différentiels, 181–342
 - — examens complémentaires, 211
 - mélanocytaire intra-épithéliale
 - — classification, 101
 - — sans atypies et avec atypies, 101
 - Prothèse oculaire
 - chez les enfants, 40
 - de renouvellement, 40
 - définitive, 40
 - polissage de la, 40
 - provisoire, 40
 - Protonthérapie, 51
 - carcinome épidermoïde invasif et, 84
 - hémangiome choroïdien circonscrit et, 298
 - mélanome conjonctival, 112
 - métastases uvéales et, 318
 - Pseudo-hypopion, 359
 - Pseudo-rétinoblastome, 366
 - Ptérygion, 155
- Q**
- Qualité de vie, 14
 - prise en charge oncologique et, 16
 - traitements oncologiques/anti-tumoraux et, 16
- R**
- Radiothérapie, 9, 49–64
 - avec modulation d'intensité (IMRT), 52
 - conformationnelle tridimensionnelle (RC3D), 52
 - de contact et de basse énergie, 51
 - des lésions bénignes, 56
 - effets
 - — sur l'iris, 272
 - — sur la conjonctive, 271
 - — sur la cornée, 272
 - — sur la glande lacrymale principale, 271
 - — sur la sclère, 271
 - — sur le cristallin, 274
 - — sur les paupières, 271
 - effets secondaires et complications, 60
 - en condition stéréotaxique, 52
 - externe, 50
 - — métastases uvéales et, 318
 - glaucome néovasculaire et, 272
 - oculaire, 54
 - orbitaire, 57
 - palliative, 56
 - palpébrale et conjonctivale, 58
 - RBI*
 - altération moléculaire de, rétinoblastome et, 353
 - analyse de, 356
 - variants pathogènes, 356
 - Réponse immunitaire antitumorale, 4
 - Rétinoblastome
 - altérations génétiques somatiques associées à la progression tumorale, 354
 - anatomopathologie du, 374
 - — facteurs pronostiques, 376
 - arrêté ou spontanément résolutif, 359
 - aspects moléculaires et cellulaires, 353
 - cellule d'origine du, 354
 - classifications, 360
 - clinique, 359
 - conseil génétique et, 358
 - dans les pays en voie de développement, 406
 - diagnostics différentiels, 364, 368
 - — histopathologiques, 376
 - — imagerie et, 371
 - — selon l'âge de présentation, 366
 - échographie avec Doppler, 371
 - énucléation, 378, 382
 - essaimage dans le vitré ou en sous-rétinien, 378
 - examen macroscopique, 374
 - examen microscopique, 374
 - gènes impliqués, 354
 - génétique du, 356
 - infiltrant diffus, 359
 - information génétique aux familles et aux patients, 398
 - IRM, bilan d'extension et, 371
 - prédisposition au, 356
 - programme de l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC) et, 406
 - pseudo-, 366
 - sans altération du gène *RBI*, 358
 - spécificités psychologiques du diagnostic et du traitement, 17
 - suivi
 - — des patients, 395
 - — oncologique pédiatrique, 396
 - — ophtalmologique, 395
 - traitement(s)
 - — conservateurs de première ligne, 383
 - — des rechutes, 395
 - — non conservateur, 382
 - — principes, 377
 - — surveillance des patients en cours de, 394
 - Rétinocytome, 359
 - Rétinopathie radique, 60, 268
 - facteurs de risque de, 276
 - imagerie multimodale, 276
 - manifestations cliniques, 276
 - traitement, 278

Rétinographie, mélanome de la choroïde et, 237
 Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), 11
 Rhabdomyosarcome orbitaire pédiatrique, radiothérapie et, 57
 Rosettes
 — de Flexner-Wintersteiner, 374
 — de Homer-Wright, 374
 Rubéose irienne, 276

S

Sarcome
 — de Kaposi, 140
 — indifférencié, radiothérapie externe pour rétinoblastome et, 401
 Schimmelpenning-Feuerstein-Mims, syndrome de, 150
 Schwannome, 143
 Sclère, radiothérapie et, 271
 Sclérite, 271
 — nodulaire postérieure
 — — clinique, 212
 — — examens complémentaires, 212
 — postérieure, 204
 Sclérochoroïdectomie, 28
 Sclérose tubéreuse de Bourneville, 368–369
 Sécheresse oculaire, radiothérapie et, 60
Shaggy photoreceptors, 186, 237
 Sida, sarcome de Kaposi et, 140
 Signalisation intracellulaire, 4
 SNV (*single nucleotide variations*), mélanome uvéal et, 253
 Soins de support, 12
 Strabisme, rétinoblastome et, 359
 Sturge-Weber, syndrome de, 308
 Surface oculaire
 — lésions lymphoïdes, leucémiques et métastatiques de la, 133–138
 — néoplasies épidermoïdes de la, 75
 — tumeurs congénitales de la, 149–154
 — tumeurs épithéliales de la, 71
 — tumeurs glandulaires de la, 127–132
 — tumeurs mélanocytaires de la, 91–126
 Surveillance d'un cancer, principes de la, 9
 Syndrome
 — d'effusion uvéale, 206, 211
 — de l'énucléé, 40
 — de la tumeur toxique, 28, 230, 267–268, 272, 276, 278
 — des nævus atypiques multiples, 194
 — iridocornéo-endothélial (ICE), 162, 166
 — sec, 271

T

Tache(s)
 — de Brushfield, 176
 — lie de vin, 308
 Thérapie ciblée, 9
 — mélanome conjonctival et, 113
 — métastases uvéales et, 320
 Thermochemiothérapie, rétinoblastome et, 384

Thermothérapie transpupillaire
 — mélanome uvéal et, 264
 — métastases uvéales et, 320
 — rétinoblastome et, 378, 383
 Toxocarose oculaire, 367–368
 Traitements médicaux, principes des, 9
 Transition épithélio-mésenchymateuse, 4
 Treacher-Collins, syndrome de, 150
 Tumeur(s)
 — ciliaire achrome, 27
 — congénitales de la surface oculaire, 149–154
 — conjonctivales, radiothérapie et, 58
 — cornéoconjonctivales et caronculeuses, 65–70
 — de l'iris, 159–180
 — de l'uvée, 181–342
 — des tissus mous, 143
 — épithéliales
 — — bénignes, 71
 — — précancéreuses et malignes, 75
 — glandulaires de la surface oculaire, 127–132
 — mélanocytaires, 91–126
 — primitives associées aux métastases choroïdiennes, 312
 — rétinienne, 353–426
 — vasculaires
 — — de l'uvée, 291
 — — de la conjonctive, 139
 Tumorectomie, 27
 — postérieure, 28

U

Uvée, tumeurs de l', 181–342
 — vasculaires, 291
 Uvéite antérieure, 272

V

Varice conjonctivale, 140
 Verre scléral, 40
 Vertéporfine, protocole à la, photothérapie dynamique et, 294
 Vitrectomie diagnostique, lymphome vitréorétinien et, 416
 Voie Gαq, altérations de la, 249
 von Hippel-Lindau, maladie de, 410

W

Warburg, effet, 4

X

Xanthogranulome juvénile, 144, 176
 Xeroderma pigmentosum, 67

Elsevier Masson S.A.S
65, rue Camille-Desmoulins,
92130 Issy-les-Moulineaux
Dépôt Légal : mai 2022

Composition : STRAIVE

Imprimé en Espagne par Egedsa