

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE LYMPHOME FÉLIN ET LA PLACE DE LA FORME INTRA-OCULAIRE	7
I. RAPPELS SUR LE LYMPHOME FÉLIN ET LA PLACE DE LA FORME INTRA-OCULAIRE.....	7
A. EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE ET CLASSIFICATION	7
1. Epidémiologie du lymphome félin	7
2. Etiologie.....	8
a) Virus de la leucose féline (FeLV).....	8
b) Virus de l'immunodéficience féline (FIV)	8
3. Classification anatomique et clinique du lymphome.....	8
B. ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC.....	10
1. Diagnostic clinique	10
2. Diagnostic cytologique	11
3. Diagnostic histologique	11
4. Immunophénotypage.....	12
5. Technique PCR.....	12
C. TRAITEMENT DES LYMPHOMES CHEZ LE CHAT	12
II. CARACTÉRISTIQUES ÉPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DU LYMPHOME UVÉAL.....	13
A. IMPORTANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	13
B. ÉLÉMENTS DE PATHOGÉNIE CONNUS.....	14
C. DESCRIPTIONS CLINIQUES.....	15
1. Localisation.....	15
2. Aspects cliniques de l'uvéa	15
3. Atteintes secondaires des autres segments de l'œil	17
a) La cornée et la sclère.....	17
b) Le vitré	18
c) Les anomalies du cristallin	18
d) Le glaucome.....	18
e) La papille.....	18
D. DIAGNOSTIC DU LYMPHOME UVÉAL	19
1. Diagnostic clinique	19
2. Paracentèse de la chambre antérieure.....	19
3. Technique PCR.....	20

4.	Diagnostic histologique	20
a)	Morphologie des lésions	20
b)	Immunophénotype.....	21
E.	TRAITEMENT ET PRONOSTIC.....	22
1.	Traitement.....	22
2.	Pronostic.....	22
DEUXIÈME PARTIE : Étude rétrospective de 8 cas de lymphome uvéal félin observés à l'École Nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA) de 2005 à 2012.....		
I.	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	25
A.	ANIMAUX.....	25
1.	Critères d'inclusion.....	25
2.	Recherche des cas	25
B.	EXAMENS CLINIQUES	26
1.	Examen ophtalmique	26
2.	Examen clinique général	26
C.	EXAMENS PARACLIQUES.....	26
1.	Bilan d'extension	26
a)	Analyses de sang	26
b)	Examens d'imagerie	27
2.	Prélèvements oculaires	27
a)	Examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse	27
b)	Examen histologique sur pièce d'exérèse après énucléation.....	28
D.	Suivi clinique et ou téléphonique.....	28
A.	POPULATION DE L'ETUDE.....	30
B.	CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE	30
C.	EXAMENS CLINIQUES	31
1.	Commémoratifs et motif de consultation.....	31
2.	Résultats de l'examen ophtalmique.....	31
3.	Résultats de l'examen clinique général.....	34
4.	Résultats des examens paracliniques.....	34
D.	DIAGNOSTIC	35
1.	Paracentèse et examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse	35
2.	Histologie.....	38
E.	TRAITEMENT ET ÉVOLUTION.....	40
1.	Chimiothérapie.....	40
2.	Énucléation.....	40

3.	Évolution.....	40
a)	Suivi clinique à moyen et long terme.....	40
b)	Suivi ophtalmique.....	41
III.	DISCUSSION	42
A.	EPIDEMIOLOGIE.....	42
B.	PRESENTATION CLINIQUE DU LYMPHOME OCULAIRE.....	44
C.	DIAGNOSTIC : EXAMEN CYTOLOGIQUE.....	45
D.	TRAITEMENT.....	46
E.	PRONOSTIC.....	46
F.	LIMITES	47
1.	Diagnostic	47
2.	Echantillon.....	48
3.	Caractéristiques de l'étude	48
	Conclusion.....	49
	Bibliographie.....	51
	Annexe : Présentation clinique lors de la première consultation à l'ENVA.....	53

INDEX DES TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude	p. 29
<u>Tableau 2</u> : Nombre d'animaux retenus selon les mots-clés	p. 30
<u>Tableau 3</u> : Description des examens ophtalmiques	p. 33
<u>Tableau 4</u> : Analyses cytologiques des échantillons d'humeur aqueuse	p. 36
<u>Tableau 5</u> : Examens histologiques après énucléation	p.39

Figures

<u>Figure 1</u> : Stades cliniques du lymphome	p.10
<u>Figure 2</u> : Répartition des cas en fonction de l'âge	p. 31
<u>Figure 3</u> : Uvéite antérieure chez un chat atteint de lymphome caractérisé par la présence d'un filtrat fibrino-hémorragique dans le cadran ventro-nasal de la chambre antérieure. (Unité d'Ophtalmologie de l'ENVA)	p. 32
<u>Figure 4</u> : Infiltrat nodulaire lymphomateux diffus de l'iris chez un chat , à l'origine d'une dyscorie. (Unité d'Ophtalmologie de l'ENVA)	p. 32

<u>Annexe 1</u> : Présentation clinique lors de la première consultation à l'ENVA.....	p. 57
--	-------

INTRODUCTION

Le lymphome est l'une des tumeurs malignes les plus couramment rencontrées dans l'espèce féline, puisqu'elle représente 30 à 50 % de l'ensemble des tumeurs dans cette espèce [16, 23]. On distingue classiquement 4 types de lymphome : digestif, multicentrique, médiastinal et extra-nodal (ou extra-ganglionnaire). Au sein de cette dernière forme, divers organes peuvent être atteints, et plus particulièrement l'uvée [16,28, 65].

A l'heure actuelle, La forme uvéale du lymphome est considérée comme l'extension à l'uvée d'un processus lymphomateux à partir d'un autre site primaire, et donc comme une tumeur intra-oculaire secondaire. Bien que le terme soit discutable dans le cadre d'un lymphome, la forme uvéale est considérée par certains auteurs comme une métastase [7, 58]. Toutefois, certaines observations réalisées au sein de l'unité d'ophtalmologie de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA) ainsi que l'avis de certains auteurs laisseraient suspecter l'existence d'une forme uvéale primaire de lymphome.

La forme uvéale du lymphome est, en fréquence, la première tumeur intra-oculaire secondaire chez le chat [53, 56, 68, 69] et la deuxième tumeur intraoculaire diagnostiquée dans l'espèce féline après le mélanome irien diffus [1, 20, 55]. Le lymphome intra-oculaire, qu'il soit primaire ou une extension d'une autre forme de lymphome, interviendrait dans 10% des cas de lymphome chez le chat [65].

Ainsi l'objectif de cette thèse est, dans une première partie de présenter les connaissances actuelles au sujet du lymphome uvéal félin; dans une deuxième partie une étude rétrospective sur 8 cas de lymphome uvéal félin diagnostiqués à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort. Cette dernière aura pour but de contribuer à la description de différentes formes uvéales du lymphome, ainsi que de déterminer si une origine uvéale primaire peut être rencontrée.

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU LYMPHOME OCULAIRE FÉLIN

I. RAPPELS SUR LE LYMPHOME FÉLIN ET LA PLACE DE LA FORME INTRA-OCULAIRE

A. EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE ET CLASSIFICATION

1. Epidémiologie du lymphome félin

Le lymphome, aussi appelé lymphosarcome, est une des tumeurs malignes les plus couramment rencontrées dans l'espèce féline [2]. L'incidence du lymphome est estimée à 200 pour 100 000 chats à risque [28, 64, 65]. Les lymphomes représentent 90% des tumeurs hématopoïétiques chez le chat, constituant elles-mêmes 30% à 50% de l'ensemble des tumeurs félines selon les auteurs [16, 23]. L'espèce féline représente le plus grand risque de développement de lymphomes [2].

Le lymphome est caractérisé par une prolifération maligne de cellules lymphoïdes pouvant atteindre n'importe quel organe présentant en son sein des tissus lymphoïdes [62]. En fonction du lieu primitif où se produit la multiplication des cellules tumorales, il est possible de distinguer 4 types différents de lymphomes chez le chat : le lymphome multicentrique ou lymphome ganglionnaire, le lymphome digestif ou alimentaire, le lymphome médiastinal et les lymphomes extra-nodaux (ou extra-ganglionnaires). La forme uvéale du lymphome occupe un positionnement indéterminé dans la bibliographie [16, 28, 65]. Comme cela va être développé, et à la différence du chien, le chat développe plus fréquemment des formes viscérales localisées (rein, tube digestif, nœuds lymphatiques mésentériques, nœuds lymphatiques médiastinaux), se traduisant cliniquement par des organomégalies, tandis que la forme multicentrique est plus rare. Néanmoins la fréquence des différents types de lymphome varie en fonction des études et des pays [16, 23, 28, 35].

Le lymphome peut se manifester chez les chats quel que soit leur sexe, [26, 65] bien que les femelles entières semblent être moins à risque selon certains auteurs [5]. De même, il ne semble pas qu'il y ait de prédisposition raciale, bien que les races orientales semblent être plus à risque d'après certaines études [35, 22]. Enfin, les chats de tous âges peuvent être atteints, comme en témoigne une étude indiquant que l'âge auquel était effectué le diagnostic montrait une grande diversité, entre 2 mois et 18 ans [35]. Le lymphome est considéré comme une tumeur maligne associée à un pronostic réservé, et, sans traitement, la moyenne de survie chez les chats atteints est de 6 à 8 semaines. Cependant, dans certains cas particuliers, et sous certaines conditions thérapeutiques (chimiothérapie) des rémissions plus ou moins longues sont observées [46, 64].

2. Etiologie

La cause du lymphome chez le chat reste souvent indéterminée, mais les infections par des rétrovirus tels que le virus de la leucose féline (FeLV) en premier lieu, mais également le virus de l'immunodéficience féline (FIV) sont reconnues comme pouvant augmenter le risque de survenue d'un lymphome [65].

a) Virus de la leucose féline (FeLV)

Le FeLV est le rétrovirus reconnu comme étant le plus commun chez le chat. Ainsi des estimations indiquent que le taux de développement de lymphome chez des chats infectés par le FeLV est entre 10 et 20% [36, 54]. De plus il a été démontré que l'infection par le FeLV augmentait le risque d'apparition d'un lymphome de 62 fois par rapport à un chat non infecté [5, 65]. Toutefois le taux de corrélation positif entre FeLV et lymphome n'est pas équivalent pour toutes les formes de lymphome, et les valeurs diffèrent selon les auteurs. Ainsi, le taux est décrit comme très important pour la forme médiastinale (73 à 80%), est très variable pour la forme multicentrique (31 à 60%), tandis que les chats atteints de lymphome digestif ou extra-nodal sont fréquemment testés négatifs, le taux de corrélation positive n'étant que de 5 à 30% dans la forme digestive, et de seulement 20% pour les formes extra-nodales [2, 5, 36, 63]. Concernant la forme intra-oculaire, une étude a déterminé un taux d'infection par le FeLV inférieur à 50% chez les chats atteints (7 sur 17) [11].

Les chats atteints d'un lymphome et positifs pour le FeLV sont dépistés plus jeunes que les autres, en moyenne à l'âge de 2 ans, contre 7 ans pour les chats testés négatifs pour ce même virus [28].

b) Virus de l'immunodéficience féline (FIV)

Le virus de l'immunodéficience féline (FIV) est un lentivirus pouvant également être associé au lymphome [2, 5, 65], et l'infection par le FIV augmente le risque d'apparition d'un lymphome de 6 fois par rapport à un chat non infecté [5, 36, 65]. Enfin les chats co-infectés par le FeLV et le FIV semblent être beaucoup plus à risque de développer un lymphome, en comparaison avec des chats non infectés [5, 32] ; ainsi la co-infection par le FeLV et le FIV augmente le risque d'apparition d'un lymphome de 77 fois par rapport à un chat non infecté dans des études rétrospectives [5, 65]. Il n'est pas donné plus de précisions dans la littérature à notre connaissance en ce qui concerne l'association du FIV aux formes lymphomateuses uvéales.

3. Classification anatomique et clinique du lymphome

La forme multicentrique du lymphome est minoritaire chez le chat. Elle représente 19% des cas selon une étude rétrospective sur 145 cas de chats atteints de lymphome [63]. Elle peut se localiser aux nœuds lymphatiques sous-cutanés, à la rate, au foie et aux reins, dans un seul de ces sites ou en association [26]. Environ un tiers des lymphomes multicentriques chez le chat sont des tumeurs à cellules T [63]. Avec la progression de la tumeur, une

infiltration par des cellules malignes de la moelle osseuse ainsi qu'une hépatosplénomégalie peuvent être rencontrées [64]. Le pronostic de ce type de lymphome est sombre [46].

La forme digestive abdominale du lymphome, aussi appelée forme alimentaire, implique le tractus gastro-intestinal, de l'estomac au côlon, et les nœuds lymphatiques mésentériques. Cette forme représente 34 à 53% des cas selon les études [35, 63], et la plupart des lymphomes de ce type (entre deux tiers et trois quarts) sont des tumeurs à cellules B, provenant de lymphocytes B de la *lamina propria* [22, 63]. Les chats atteints par cette forme de lymphome présentent le plus souvent des masses abdominales palpables [28].

La forme médiastinale du lymphome représente 4 à 21% des cas selon les études [63, 28, 22]. La tumeur provient des lymphocytes T du thymus. La tumeur peut évoluer longuement avant que le chat ne manifeste des signes cliniques [26]. Dans ce cas, les chats infectés par le FeLV présentent le plus mauvais pronostic [33, 63].

Les formes extra-nodales de lymphome félin représentent 13 à 21% des cas selon les études, toutes localisations confondues [35, 63]. Peuvent être atteints la peau (lymphome T épithéliotrope), le système nerveux central (cerveau et moelle épinière), les vertèbres, l'orbite et la région péri-oculaire, les yeux, les cavités nasales et les poumons. Ainsi, dans les ouvrages *Small Animal Clinical Oncology* et *Small Animal Oncology*, la forme uvéale du lymphome est considérée comme une forme extra-nodale par VAIL et YOUNG [64] ainsi que par MORRIS et DOBSON [46], se traduisant le plus souvent par des signes peu spécifiques d'uvéite antérieure [7]. Néanmoins cela implique que la forme uvéale de lymphome est une forme primaire. Or la plupart des publications spécialisées en ophtalmologie vétérinaire [7, 8, 11, 20, 41, 58] considèrent la forme uvéale du lymphome comme un envahissement secondaire, voire une métastase, à partir d'un site primitif différent. Concernant ce site primitif, aucune étude à ce jour ne l'a décrit, mais des publications indiquent que l'envahissement lymphomateux de l'uvée est plus fréquemment rencontré en cas de lymphome digestif ou multicentrique [8, 11, 14, 34, 47]. Il n'est toutefois pas indiqué si l'infiltration uvéale peut être associée à une forme médiastinale ou extra-nodale.

En plus de la classification établie précédemment en fonction de la forme anatomique rencontrée, le lymphome peut aussi être classé en fonction de son stade d'évolution. Ainsi 5 stades cliniques du lymphome félin sont décrits et détaillés en Figure 1. Conformément à la description selon laquelle la forme uvéale du lymphome correspond à une tumeur secondaire, l'atteinte intra-oculaire implique d'emblée de faire appartenir le lymphome à un stade relativement avancé de la maladie, III, IV ou V puisque la forme uvéale est considérée comme une métastase à partir de sites primitifs différents [58]. Ainsi il est communément admis que l'atteinte uvéale peut être considérée comme un facteur pronostic péjoratif en cas de lymphome. Chez le chat, ce mauvais facteur pronostic n'est pas détaillé dans la littérature. Chez le chien, où la forme uvéale du lymphome correspond, dans les descriptions réalisées jusqu'alors, à une forme secondaire, l'atteinte intraoculaire est clairement associée à une forme péjorative [41].

Figure 1 : Stades cliniques du lymphome [16, 43, 64]

Stade I

- une seule localisation (nodale ou extra-nodale) ou localisation au médiastin crânial

Stade II :

- Une tumeur unique (extra-nodale) avec une atteinte des nœuds lymphatiques régionaux
- Au moins deux localisations (nodales ou extra-nodales) du même côté du diaphragme
- Une tumeur du tube digestif pouvant être excisée, avec ou sans atteinte des nœuds lymphatiques satellites

Stade III :

- Plusieurs localisations (nodales ou extra-nodales) de part et d'autre du diaphragme
- Toutes les localisations intra-abdominales ne pouvant être excisées
- Toutes les localisations au rachis

Stade IV :

- stades I à III avec atteinte hépatique et/ou splénique

Stade V :

- stades I à IV avec atteinte du système nerveux central, de la moelle osseuse, ou des deux

Une distinction en deux sous-stades (a et b) est également possible, selon la présence concomitante de signes systémiques ou non :

Sous-stade a : pas de signes systémiques associés

Sous-stade b : signes systémiques associés

B. ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC

1. Diagnostic clinique

Compte-tenu des données épidémiologiques, le lymphome peut être suspecté chez les chats de tout âge si ceux-ci présentent des symptômes compatibles avec la maladie. Cependant, la présentation clinique varie selon le type anatomique de lymphome rencontré [46]. Les signes cliniques généraux qui apparaissent ne sont pas spécifiques. Les signes les plus couramment rapportés lors de lymphome sont de l'abattement, de l'hyperthermie, de l'anorexie et de l'amaigrissement. Plus spécifiquement, une lymphadénomégalie, un ictère, une anémie ou une polyuro-polydipsie peuvent être rapportés lors de lymphome

multicentrique, des signes gastro-intestinaux, tels que vomissements ou diarrhée lors de lymphome digestif, des signes respiratoires comme une dyspnée, une toux ou une intolérance à l'exercice lors de lymphome médiastinal, et des atteintes cutanées, oculaires ou autres lors de lymphome extra-nodal, selon sa localisation [11, 28, 47, 65]. Des organomégalies peuvent également être détectées par une palpation abdominale ou par une échographie abdominale, étayant la suspicion d'un lymphome multicentrique ou digestif.

Le tableau clinique permet ainsi de suspecter un lymphome, et le diagnostic, comme pour toute pathologie cancéreuse, doit être établi par des examens cytologiques et/ou histologiques.

2. Diagnostic cytologique

Un moyen rapide pour diagnostiquer un lymphome est de réaliser une aspiration à l'aiguille fine ou de ponctionner un liquide d'épanchement afin de réaliser un examen cytologique souvent diagnostique [46]. De la même façon lors d'infiltration lymphomateuse intraoculaire, la cytoponction d'humeur aqueuse est fréquemment décrite comme un moyen de diagnostiquer le lymphome par l'observation de cellules lymphomateuses [59].

La présence de cellules lymphoïdes primaires ou immatures au microscope est diagnostique de lymphome. Cependant, un certain nombre de cellules tumorales est morphologiquement comparable à des cellules lymphoïdes normales, et ainsi le lymphome ne doit pas être confondu avec une hyperplasie lymphoïde réactive lorsqu'un organe hématopoïétique est ponctionné (nœud lymphatique ou rate). Néanmoins dans ce cas, l'observation d'une prépondérance des cellules blastiques sur les cellules lymphoïdes matures, l'uniformité des grandes cellules, des figures de mitose en grand nombre ainsi que la présence d'anomalies morphologiques (cytoplasmiques ou nucléaires) sont autant d'éléments en faveur d'un lymphome [36].

3. Diagnostic histologique

Le diagnostic histologique est la méthode diagnostique de choix, comme pour toute pathologie tumorale ou cancéreuse. Elle est plus invasive mais reste indispensable lorsque le diagnostic cytologique est équivoque, et elle est nécessaire pour établir la classification histologique et l'immunophénotype. Ainsi en cas de suspicion de lymphome intraoculaire, l'énucléation peut parfois être préconisée à des fins diagnostiques, notamment lorsque l'examen cytologique d'humeur aqueuse est équivoque et/ou que des complications associées à l'inflammation oculaire (glaucome notamment) sont mises en évidence. La classification des lymphomes par l'Institut National du Cancer a été appliquée par les vétérinaires aux lymphomes félines; les lymphomes sont ainsi répertoriés en fonction de leur malignité et du type de cellules concernées. Selon l'Institut, un tiers des tumeurs sont constituées par des cellules de type immunoblastique [64]. Ces cellules mesurent 12 à 15 µm et font 2 fois la taille des neutrophiles. Leur cytoplasme est en faible quantité, basophile et parfois vacuolaire. Elles possèdent un noyau souvent indenté, incluant de la chromatine, et généralement 1 à 3 nucléoles sont. Les immunoblastes sont fragiles, et souvent détruits lors

de la préparation. Des fragments cytoplasmiques, aussi appelés corps lymphoglandulaires, sont souvent présents de façon abondante [28, 60].

4. Immunophénotypage

Ce type d'examen est réalisé à partir d'un examen histologique standard. L'immunophénotypage a pour objet de déterminer à quel immunophénotype, B ou T, le cas de lymphome est associé. Celui-ci peut avoir une implication dans le pronostic et dans le protocole de chimiothérapie à envisager [46]. En outre dans certains cas litigieux, l'immunophénotypage permet de confirmer la nature lymphomateuse de la lésion lorsque le diagnostic histologique standard est – rarement- équivoque.

5. Technique PCR

Des techniques récentes basées sur l'utilisation de la PCR afin d'amplifier des régions incluant des gènes codant pour des immunoglobulines (dans le cas de lymphomes à cellules B) et d'amplifier des gènes TCR (*T Cell Receptor*) dans le cas de lymphome à cellules T ont été récemment développées. Ces techniques mettent à profit le principe de clonalité à l'origine des maladies tumorales en général, et des lymphocytes B ou T dans le cas particulier des lymphomes. Ainsi cette technique permet à la fois de confirmer ou diagnostiquer un lymphome, et à la fois d'en réaliser l'immunophénotypage, à partir d'une simple cytoponction. Néanmoins les données concernant la sensibilité de la technique restent à établir [60].

C. TRAITEMENT DES LYMPHOMES CHEZ LE CHAT

La chirurgie ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique classique en cas de lymphome. En effet, le lymphome est une tumeur très chimiosensible. Le traitement chirurgical n'est pas considéré comme curatif. Il n'est indiqué que lorsqu'une masse unique est présente et peut être retirée, ce qui est très rarement le cas [46]. Elle peut aussi être indiquée à des fins diagnostiques (laparotomie et entérectomie dans le diagnostic d'un lymphome digestif), ou pour éviter certaines complications, notamment en cas de risque de perforation intestinale. Enfin, l'énucléation en cas de lymphome intra-oculaire est de la même façon considérée à l'heure actuelle comme un traitement palliatif permettant de soulager un animal dont l'œil est douloureux en raison de complications telles qu'un glaucome [41]. Mais même dans cette forme oculaire, l'énucléation n'est pas considérée comme faisant partie intégrante du traitement.

Bien souvent, il n'existe donc pas d'indication curative ou thérapeutique à la chirurgie, sauf dans de rares exceptions.

Le lymphome est une tumeur potentiellement très chimiosensible ; ainsi son traitement fait appel à l'utilisation de différentes molécules de chimiothérapie, seules ou en association le plus fréquemment. Les objectifs de la chimiothérapie dans la plupart des cas de lymphome consistent à induire une rémission, procéder à un traitement de maintenance une fois la rémission obtenue, et intensifier le traitement si la rémission est incomplète. La réponse au traitement est évaluée par la surveillance de la taille des nœuds lymphatiques ou par la

réduction visible ou mesurable de la masse tumorale. Néanmoins, les protocoles de chimiothérapie utilisés à l'heure actuelle n'étant pas dénués d'effets secondaires, un suivi clinique et paraclinique est indispensable. Ce dernier inclut une numération et formule sanguine et un examen biochimique en fonction des effets potentiellement toxiques des molécules utilisées [46].

Les agents de chimiothérapie utilisés chez le chat sont similaires à ceux utilisés chez le chien et chez l'Homme atteints de lymphome ; ceux-ci incluent [64]:

- Des agents alkylants, comme le cyclophosphamide ou la lomustine, qui agissent en créant des liaisons entre les 2 chaînes de la double hélice d'ADN des cellules, empêchant ainsi leur réplication.
- Des alcaloïdes, comme la vincristine, qui agit sur le fuseau mitotique, permettant la dépolymérisation des microtubules du fuseau, et arrêtant ainsi la mitose en métaphase.
- Des agents intercalants, comme la doxorubicine, qui agit en produisant des radicaux libres qui dégradent l'ADN et qui inhibent la topoisomérase II, en s'intercalant entre les paires de bases, ce qui perturbe la réplication de l'ADN.
- Des agents anti-métabolite, comme le méthotrexate, qui bloque la synthèse d'ADN par inhibition d'une enzyme, la dihydrofolate réductase.
- Des agents cytotoxiques, comme la L-asparaginase, enzyme ayant pour effet une carence en L-asparagine, et entraînant une destruction des cellules cancéreuses, incapables de faire la synthèse endogène de l'asparagine.
- Enfin, des anti-inflammatoires stéroïdiens, comme la prednisone ou la prednisolone sont utilisés au long cours.

Ces molécules sont le plus souvent utilisées en association plutôt que seules, dans des protocoles combinant leurs différents effets sur la tumeur. La chimiothérapie est généralement bien tolérée par les chats [64]. 65 à 75% des chats atteints de lymphome multicentrique présentent une durée moyenne de rémission de 6 à 9 mois avec un traitement de chimiothérapie [46]. Concernant les chats atteints de lymphome digestif, les médianes de survie sont de 7 à 10 mois dans des études reposant sur l'utilisation de doxorubicine dans le protocole de chimiothérapie [44, 63]. Pour les chats atteints de lymphome médiastinal, la durée moyenne de survie est de 2 à 3 mois avec une chimiothérapie [33, 63].

II. CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DU LYMPHOME UVÉAL

A. IMPORTANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'infiltration lymphomateuse de la sphère oculaire en général et de ses annexes est décrite dans de nombreuses espèces. Elle peut concerner l'orbite, la membrane nictitante, la conjonctive, la cornée et l'uvéa. Nous ne nous intéresserons dans cette étude qu'à la forme intraoculaire uvéale, qui correspond à la localisation la plus fréquente d'infiltration lymphomateuse de la sphère oculaire chez le chat et le chien [7]. Le lymphome intraoculaire est considéré à l'heure actuelle [7, 58] comme une forme secondaire de lymphome. Plus

encore, le lymphome uvéal représente l'extension à un autre organe la plus courante chez le chat à partir d'une forme primaire multicentrique ou digestive de lymphome [1, 18, 53]. La forme uvéale est, en fréquence, la deuxième tumeur intraoculaire diagnostiquée dans l'espèce féline après le mélanome diffus de l'iris [1, 20, 55] et elle est donc la première tumeur uvéale secondaire chez le chat [53, 56, 68, 69]. Ainsi une étude indique que 10% des cas de lymphome seraient associés à une atteinte intraoculaire [65]. En comparaison chez le chien, 2 études indiquent un taux d'atteinte uvéale à partir d'un lymphome multicentrique entre 30 et 37% [4, 7]. Une autre publication indique en effet que pour toutes les formes confondues de lymphomes, l'infiltration lymphomateuse de l'uvée est rencontrée dans 50% des cas [64]. De telles données ne sont néanmoins pas accessibles chez le chat, pour les formes de lymphome citées ci-avant (digestive et multicentrique).

Le lymphome intra-oculaire est la tumeur secondaire la plus fréquemment diagnostiquée chez le chat. Dans une collection anatomo-pathologique spécialisée en ophtalmologie (laboratoire COPLOW : Comparative Ocular Pathology Laboratory of Wisconsin), le lymphome uvéal représentait 5,5% des cas soumis chez le chat (toute pathologie confondue) et 10% des tumeurs oculaires félines [20]. Néanmoins on peut penser que ce pourcentage n'est pas représentatif de la fréquence de cette pathologie tumorale, dans la mesure où par rapport à d'autres, l'énucléation ne représente généralement pas un moyen diagnostique ni thérapeutique de choix.

De plus, d'après une étude concernant la description histopathologique des uvéites chez le chat, le lymphome apparaissait comme en étant la troisième cause, représentant ainsi environ 21% des causes d'uvéites non traumatiques, après les uvéites lymphoplasmocytaires (ou uvéite idiopathique du vieux chat) et les uvéites induites par la péritonite infectieuse féline [52].

B. ÉLÉMENTS DE PATHOGÉNIE CONNUS

Il est rapporté que l'infiltration lymphomateuse de l'uvée est considérée comme une infiltration métastatique de l'uvée à partir d'un site primitif différent du lymphome [58]. Les sites primitifs déjà rapportés n'incluent que la forme digestive et la forme multicentrique. Les formes médiastinales et extra-nodales ne sont jamais citées dans les principales études rétrospectives de lymphome oculaire chez le chat [8, 11, 14, 34, 47].

Chez le chien, l'atteinte est fréquemment bilatérale [4, 7], se manifestant sous la forme d'un hyphéma [64].

L'infiltration lymphomateuse de l'uvée est considérée comme une métastase. Ainsi, en considérant le lymphome intra-oculaire comme une infiltration métastatique à partir d'un site primitif différent, il est considéré que la progression du lymphome jusqu'à l'œil se fasse fait par le mécanisme suivant ; l'œil est un organe richement vascularisé comparé à sa masse tissulaire, et l'intensité du réseau capillaire de la rétine et de la choroïde fait que le flux sanguin est ralenti dans l'œil. Il est donc considéré d'une façon générale que des cellules tumorales peuvent plus facilement s'y arrêter que dans d'autres organes [59]. Ainsi il est admis que l'infiltration diffuse de l'uvée se fasse à partir de lymphocytes tumoraux déposés par voie hématogène. Le fin lit capillaire de l'uvée agit comme un filtre biologique pouvant piéger les cellules lymphoïdes tumorales.

Toutefois, bien qu'il n'y ait pas de réseau lymphatique dans l'œil, certains auteurs évoquent l'existence de cas de lymphomes uvéaux primitifs; c'est notamment le cas de Dick DUBIELZIG [17] dans une étude rétrospective sur le lymphome ou de GRAHN [25], ce dernier émettant l'hypothèse d'une transformation maligne d'aspect lymphomateux des cellules des lignées hématopoïétiques de l'uvée, comme les lymphocytes, les macrophages, les cellules dendritiques ou les mastocytes [37, 69]. Néanmoins, ces éléments ne demeurent que des suspicions dans la mesure où aucune étude à ce jour ne présente de cas de lymphome uvéal primitif [7, 58]. Cependant une forme de lymphome primaire oculo-cérébral chez un chat a été décrite très récemment [25].

En tant que tunique vasculaire de l'œil, l'uvée est le site de départ de l'infiltration lymphomateuse dans le globe oculaire, chez le chien, chez le chat et chez l'Homme [3, 4, 7, 8, 11, 18, 59]. Chez l'Homme, l'atteinte intraoculaire par un lymphome constitue moins de 1% de l'ensemble des lymphomes [13], et 3 formes de lymphome intraoculaire sont recensées. Parmi celles-ci, la forme secondaire est décrite, et concerne des patients atteints de lymphome systémique [7]. Ainsi, dans une étude portant sur 60 patients décédés suite à un lymphome systémique, 6,6% présentaient une atteinte intraoculaire [7].

Les 2 autres formes de lymphome oculaire décrites chez l'Homme sont des formes primaires. L'une concerne primitivement la rétine et l'autre l'uvée, antérieure ou postérieure, bien que cette dernière forme soit beaucoup moins courante que la forme rétinienne [25]. Les formes intraoculaires primitives chez l'Homme demeurent néanmoins des entités rares, puisque la plus grande série concernant cette forme, à notre connaissance, n'inclut que 32 patients [7].

C. DESCRIPTIONS CLINIQUES

1. Localisation

L'analyse histologique de 50 globes oculaires de chats atteints de lymphome intraoculaire indique que le tractus uvéal était envahi par des cellules tumorales lymphomateuses dans tous les cas [11]. Cette même étude indiquait que, pour les globes ne présentant pas une infiltration massive de l'uvée antérieure et postérieure, les zones infiltrées préférentiellement étaient localisées en regard de l'iris, à proximité des vaisseaux du corps ciliaire et se manifestaient par un épaississement de ces structures [19, 53, 68]; ce sont les structures les plus fréquemment atteintes [11]. L'infiltration de la rétine par des cellules tumorales a également été décrite dans cette même étude, et concernait 5 globes oculaires sur les 50. L'atteinte la plus fréquente était un décollement de rétine et concernait 7 globes oculaires dans cette étude ; elle était la conséquence d'une infiltration sous-jacente de la choroïde.

2. Aspects cliniques de l'uvée

Dans le cas du lymphome oculaire, les signes ophtalmiques sont très variables, et peuvent être unilatéraux ou bilatéraux [1, 56, 68]. Cependant peu d'études recensent cette donnée, bien que de l'expérience de l'unité d'ophtalmologie de l'ENVA, l'atteinte bilatérale lors de lymphome uvéal félin soit rare, ce qui semble appuyer l'étude de CORCORAN *et al.* [11]. En

effet, dans cette étude rétrospective sur le lymphome intraoculaire, pour l'ensemble des réponses obtenues à un questionnaire envoyé à des praticiens (18), seule une atteinte unilatérale à l'examen ophtalmique initial était recensée, lorsqu'un lymphome oculaire a été diagnostiqué après examen anatomo-pathologique [11]. Au contraire, chez le chien, l'atteinte est plus fréquemment bilatérale lors de la présentation initiale [7].

L'atteinte de l'uvéa antérieure est rapportée comme étant prépondérante lors de lymphome intraoculaire [4, 53, 68, 699]. Les lésions d'uvéite antérieure constituent la découverte clinique la plus courante lors de lymphome oculaire dans l'espèce féline [1, 3, 4, 5, 7, 61, 68], comme chez le chien [10].

Les présentations cliniques initiales du lymphome uvéal incluent l'uvéite antérieure aux signes non spécifiques, la présence d'un nodule ou d'une masse irienne ou la combinaison des deux [26].

Les signes non spécifiques d'une infiltration lymphomateuse de l'uvéa incluent la mise en évidence de l'augmentation de la turbidité de l'humeur aqueuse, se manifestant par la détermination d'un effet Tyndall positif, la présence éventuelle de précipités kératiques, voire la formation d'un hypopion. D'autres signes incluent une hypotonie oculaire, un myosis [26, 56, 68], ainsi que des lésions d'iritis [48, 58], se manifestant par une rubéose irienne peuvent être observés. Cette dernière modification peut être attribuée à la dilution des pigments iriens par l'infiltration de leucocytes ou de cellules tumorales [57]. L'abolition de la capacité de l'iris à se dilater ou à se contracter, suite à l'infiltration diffuse des muscles et du stroma iriens par les cellules lymphomateuses, peut également être constatée [6, 9]. Des synéchies antérieures et postérieures périphériques peuvent aussi être constatées [17, 68].

Chez l'Homme, de la même façon, une grande partie des lymphomes uvéaux se manifeste par la présence d'une uvéite chronique non spécifique [13]. Les premières manifestations pour le patient sont en général une baisse d'acuité visuelle ou une vision trouble, ainsi que des signes de douleur oculaire.

Parfois un hypopion et/ou un hyphéma spontané et/ou de la fibrine peuvent être présents dans la chambre antérieure, lors d'infiltration lymphomateuse progressant à partir de l'uvéa antérieure [1, 4, 11, 18, 19, 47, 59]. Néanmoins, la présentation sous la forme d'un hyphéma semble être beaucoup plus rare chez le chat qu'elle ne l'est chez le chien [64], mais peuvent aussi être une manifestation de l'évolution de la maladie [29]. L'hypopion peut parfois donner lieu à la formation d'un caillot fibrino-hémorragique dans le quadrant ventro-nasal de la chambre antérieure, et ce signe est fréquemment recensé en cas d'infiltration lymphomateuse de l'uvéa antérieure [26]. D'une façon encore plus spécifique, une déformation nodulaire de l'iris parfois associée à une dyscorie, une corectopie [56] et une hétérochromie irienne (aspect rose de l'iris en regard) sont rapportés lors de lymphome uvéal [1, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 24, 38, 40].

La présence de sang peut s'expliquer par deux mécanismes : le plus souvent, elle peut apparaître suite à la formation d'une néovascularisation fragile sur la surface antérieure de l'iris, et ces vaisseaux peuvent saigner spontanément ; plus rarement, elle intervient suite à une occlusion et une érosion vasculaires dues aux infiltrations lymphomateuses [1].

En clinique, il est fréquent que l'atteinte de la choroïde et de la rétine soit sous-estimée en raison des multiples anomalies du segment antérieur masquant celles du segment postérieur [4, 58]. Les lésions décrites incluent majoritairement des décollements de rétine associés à des infiltrats choroïdiens plus ou moins visibles [4, 6, 7, 21, 41, 61], mais également des hémorragies rétinienne (rondes ou en forme de flammèches [4]) ainsi que des manchons périvasculaires, ces derniers signes n'étant pas spécifiques. Chez l'Homme, l'atteinte postérieure est mieux décrite car plus fréquente [15].

L'étude anatomo-pathologique de 49 cas de lymphome oculaire félin indique que l'atteinte primitive du segment postérieur est rare lors de lymphome chez le chat, étant donné que seulement 5 des globes oculaires sur 50 analysés histologiquement présentaient une infiltration tumorale de la choroïde seule. Une atteinte diffuse est, elle, beaucoup plus fréquente, puisque 33 globes oculaires sur 50 présentaient une infiltration de l'uvée postérieure en association avec une infiltration de l'uvée antérieure [11]. L'uvée antérieure chez le chat représente le site d'infiltration lymphomateuse dans l'uvée le plus fréquemment atteint [11].

Chez le chien également, quand l'infiltration de l'uvée antérieure devient plus importante, la lésion peut s'étendre à la choroïde [7] ; cette dernière peut aussi être atteinte de façon isolée, mais cela reste moins fréquent [10, 53]. Cette infiltration s'étend ensuite à la rétine, provoquant des hémorragies intra-rétiniennes et sous-rétiniennes [10] ou un décollement de rétine [64].

L'échographie oculaire permet alors, en cas de lésions du segment antérieur, d'effectuer un bilan d'extension jusqu'au segment postérieur. L'évaluation de son infiltration doit ainsi se faire à l'aide d'une échographie oculaire, qui permettra de déceler les éventuels décollements de rétine [45].

3. Atteintes secondaires des autres segments de l'œil

Les autres segments de l'œil ne sont pas vascularisés et ne constituent pas le site primitif lors d'infiltration lymphomateuse. Néanmoins, comme ces structures sont adjacentes à l'uvée antérieure et/ou postérieure, une répercussion peut être observée sur différentes structures de l'œil : la cornée et la sclère, le vitré, le cristallin et l'angle irido-cornéen.

a) La cornée et la sclère

A l'examen oculaire, les lésions de kératite mentionnées précédemment peuvent se manifester sous la forme d'un œdème cornéen périphérique d'origine endothéliale [11, 29, 41, 68], un infiltrat cellulaire du stroma et une néovascularisation stromale [11, 29, 56, 68], en particulier en région périlimbique [20]. Chez le chat, l'infiltrat décrit précédemment peut être responsable d'une décoloration homogène, rose crème du stroma cornéen périphérique [37].

Dans l'étude anatomo-pathologique de 49 cas de lymphome oculaire, 13 globes oculaires sur 50 présentaient une infiltration de la cornée à l'examen histologique, et ce toujours en

association avec une infiltration lymphomateuse de l'uvée [11]. La migration des cellules tumorales entre les lamelles cornéennes se fait par extension depuis l'uvée antérieure, l'épiscière et le limbe, entraînant des lésions de kératite [58]. Des cellules tumorales peuvent ainsi envahir l'ensemble du stroma cornéen, en association avec des néovaisseaux cornéens [11].

b) Le vitré

L'aspect clinique se caractérise par des opacités blanchâtres dans le vitré [61]. Des hémorragies intra vitréennes ont également été décrites [69].

Dans l'étude de CORCORAN *et al.* [11], 7 sur 50 des globes oculaires analysés présentaient une infiltration du vitré par des cellules tumorales, mais l'origine de l'infiltration n'était pas précisée dans ces cas précis [11]. En effet, le vitré n'étant pas vascularisé, l'atteinte de cette structure se fait toujours en association avec celle d'autres structures : à partir du corps ciliaire [11, 53] ou à partir de la choroïde [59].

c) Les anomalies du cristallin

Des complications de cataracte modérées à prédominance corticale sous-capsulaire [11] et de luxation antérieure du cristallin [53] ont été décrites lors de lymphome oculaire [53]. Ces complications sont généralement fréquentes en cas d'uvéite antérieure chez le chat, et ne sont donc pas spécifiques du lymphome intraoculaire.

d) Le glaucome

Les pathologies tumorales intraoculaires de l'uvée se compliquent fréquemment de glaucome [1, 4, 6, 9, 17, 18, 19, 24, 26, 29, 41, 59, 68], et il est estimé que le lymphome oculaire est la deuxième cause de glaucome chez le chat, après les uvéites non spécifiques [17]. La fréquence du glaucome lors de lymphome oculaire est comprise entre 20 et 50% des cas selon les études [11, 45]. Cette complication n'étant pas spécifique, toute cause d'uvéite intervient dans le diagnostic différentiel d'une hypertension oculaire chez le chat [53]. L'hypertension oculaire est souvent la conséquence d'une obstruction de l'angle irido-cornéen et du trabéculum par des agrégats de lymphocytes tumoraux [1, 4, 26, 67], ou bien la conséquence d'un collapsus de la fente ciliaire par l'épaississement de l'iris et du corps ciliaire secondaire à l'infiltrat tumoral [11, 19, 24, 26, 56, 67, 68], voire des 2 mécanismes.

De la même façon chez l'Homme, le glaucome représente une complication fréquente du lymphome intraoculaire. Sa fréquence est estimée à plus de 50 % [15].

e) La papille

Des cas d'infiltration lymphomateuse de la papille ont également été rapportés lors de lymphome intra-oculaire chez le chat [6]. Un cas décrit un infiltrat papillaire à partir d'une localisation choroïdienne se manifestant cliniquement par une irrégularité de la papille, un

œdème de cette dernière et la présence d'infiltrats blancs péripapillaires. L'atteinte du disque est secondaire à l'atteinte de la choroïde dans ce cas-là [47]. D'autres descriptions font aussi état d'un œdème papillaire [4, 41]. Néanmoins, il est possible d'envisager une atteinte primitive du nerf optique dans certains cas.

D. DIAGNOSTIC DU LYMPHOME UVÉAL

1. Diagnostic clinique

Comme ceci a été mentionné précédemment, la présentation clinique d'une uvéite lymphomateuse est souvent non spécifique, et même lorsque les signes sont évocateurs, ils ne peuvent être considérés comme pathognomoniques. Dans la mesure où une uvéite peut être la conséquence d'une affection systémique, souvent non tumorale, le recours à des examens complémentaires est nécessaire. Ceux-ci ont le double objectif d'établir un diagnostic et de réaliser un bilan d'extension des lésions tumorales, notamment lymphoïdes [52].

En préambule, un recueil des commémoratifs strict est indispensable, le lymphome uvéal étant réputé comme secondaire à un lymphome digestif ou multicentrique [1, 18, 53]. Il est nécessaire d'établir si des signes d'atteinte de l'état général compatibles avec l'évolution d'une forme digestive ou multicentrique d'un lymphome, tels que vomissements, diarrhée, abattement, anorexie ou polyuro-polydipsie, sont rapportés chez l'animal [11, 28, 47, 65]. L'examen clinique général complet doit notamment inclure une palpation abdominale, à la recherche d'une organomégalie, puisque comme mentionné ci-avant, les formes oculaires de lymphome sont le plus fréquemment associées à des formes digestive ou multicentrique chez le chat [16, 23, 28].

Ainsi, en fonction des données anamnestiques et de l'examen clinique général, la réalisation d'un bilan d'extension peut s'avérer nécessaire, afin d'explorer l'hypothèse d'un foyer tumoral primitif distant de l'œil. A cet effet, des radiographies du thorax, de même qu'une échographie de l'abdomen doivent être proposées lorsque la suspicion clinique de lymphome ne peut être écartée.

2. Paracentèse de la chambre antérieure

En parallèle du bilan d'extension ou si celui-ci ne révèle pas d'anomalie, et que la présentation ophtalmique ne permet pas d'exclure un lymphome, le recours à des examens paracliniques adressés spécifiquement à l'œil sont nécessaires. Ainsi une paracentèse de la chambre antérieure afin de soumettre un échantillon d'humeur aqueuse à l'examen cytologique représente un outil diagnostique de choix dans le diagnostic du lymphome uvéal en raison de l'exfoliation des lymphocytes tumoraux dans l'humeur aqueuse [59].

En cas de bilan d'extension négatif, si la suspicion clinique de lymphome demeure à l'issue de l'examen ophtalmique, la cytoponction permet d'envisager l'hypothèse du lymphome, dans la mesure où un certain nombre de cas d'atteintes oculaires ne sont pas forcément reliés à une atteinte systémique [7, 58]. Lorsque le résultat du bilan d'extension est positif, la cytoponction d'un nœud lymphatique mésentérique n'étant pas systématiquement diagnostique ou facilement réalisable [64], la paracentèse de la chambre antérieure de l'œil

peut constituer une alternative [49]. Elle constitue un geste peu invasif, et les risques sont faibles (hyphéma ou exacerbation temporaire de l'uvéite sont néanmoins possibles) [61].

Un échantillon d'humeur aqueuse est collecté en effectuant une paracentèse de la chambre antérieure. Une cyto centrifugation est nécessaire compte-tenu de la faible densité cellulaire de l'échantillon. Ceci représente une limite diagnostique, en comparaison aux cytoponctions réalisées sur les organes abdominaux. L'examen cytologique permet alors dans certains cas de révéler la présence de cellules lymphoïdes tumorales, pour la plupart lymphoblastiques [7, 24, 56, 61, 68]. Néanmoins l'examen cytologique souffre d'une sensibilité parfois médiocre en raison d'une part de la faible cellularité des échantillons [7], et d'autre part de la faiblesse des atypies cyto-nucléaires des cellules lymphoïdes mises en évidence [68].

Ainsi une étude indique, que l'examen cytologique avait permis de diagnostiquer seulement 2 cas de lymphomes oculaires sur 7 [48]. Néanmoins, l'étude date de 1977 et nous ne disposons pas à notre connaissance d'études plus récentes étudiant la sensibilité de l'examen cytologique pour le diagnostic de lymphome oculaire. Toutefois il est possible d'estimer que la sensibilité est sensiblement meilleure que celle indiquée dans l'étude.

3. Technique PCR

La technique PCR est une technique potentiellement d'avenir. Elle permettrait, d'une part de diagnostiquer un lymphome, et d'autre part, d'en envisager l'immunophénotype B ou T à partir de l'amplification, soit du gène « Receptor rearrangement » présent spécifiquement sur les cellules B, soit du gène du TCR (T-Cell Receptor), présent spécifiquement sur les cellules T. Ainsi réalisée sur des échantillon d'ADN isolés à partir d'un prélèvement d'humeur aqueuse chez un chien, cette technique PCR a permis de diagnostiquer un lymphome à immunophénotype B [50]. Cette technique apparaît comme très prometteuse dans le diagnostic du lymphome intra-oculaire. Elle permettrait en effet un diagnostic précoce de la maladie, et sa sensibilité et sa spécificité seraient potentiellement excellentes. Elle pourrait ainsi à l'avenir représenter une alternative à l'examen cytologique classique.

4. Diagnostic histologique

Seule l'énucléation permet d'envisager un examen histologique à l'origine d'une description d'une infiltration lymphomateuse de l'uvéa. Néanmoins celle-ci est parfois difficile à justifier, et souvent ne peut être réalisée que lors de complications oculaires majeures, notamment lors de glaucome, ayant définitivement compromis la fonction visuelle et rendant le globe oculaire douloureux pour l'animal. En effet, dans la mesure où le lymphome oculaire reste considéré comme une forme métastatique de lymphome, l'énucléation n'est pas considérée comme thérapeutique, et donc sa justification demeure délicate.

a) Morphologie des lésions

(1) Aspect macroscopique

Macroscopiquement, un nodule irien rosâtre à blanchâtre voire grisâtre peut être retrouvé lors de lymphome oculaire [20], et dans l'étude anatomo-pathologique de CORCORAN *et al.*

[11], cette lésion était la plus fréquemment observée, se retrouvant dans 35 globes oculaires sur 50. Des formes plus diffuses sont également décrites [20, 58].

(2) Caractéristiques cyto-nucléaires

D'un point de vue microscopique, chez le chat, la forme la plus fréquente de lymphome est la forme lymphoblastique [28]. Comme pour la plupart des formes de lymphome lymphoblastique, les descriptions anatomo-pathologiques des infiltrations lymphomateuses de l'uvée chez le chat rapportent des caractéristiques cyto-nucléaires assez similaires : la taille des cellules est comprise entre 12 et 15µm et elles possèdent un large noyau, de forme ronde à ovoïde, contenant des filaments de chromatine condensés en périphérie, des nucléoles éosinophiles bien visibles et présentant des degrés variables d'activité mitotique. Le cytoplasme est, quant à lui, habituellement basophile. Les cellules ne semblent pas produire de collagène ou de pigments. Un pigment extracellulaire peut aussi être identifié dans les zones nécrotiques de la tumeur [7, 8, 24, 40]. Toutefois les auteurs ne précisent pas si ces descriptions correspondent à des immunophénotypes B, T, ou les deux.

b) Immunophénotype

Différentes études indiquent que les infiltrations lymphomateuses de l'uvée sont préférentiellement à immunophénotype B chez le chat [25, 27, 31, 64]. En effet, les mêmes études précisant le site primaire d'un lymphome en cas d'atteinte oculaire secondaire font état d'une large majorité de lymphomes digestifs et d'une minorité de lymphomes multicentriques. Dans le cas d'infiltration à partir d'un lymphome digestif, il est en effet logique d'envisager que les lymphocytes tumoraux de l'uvée proviennent des lymphocytes B de la *lamina propria* du tractus gastro-intestinal. 2 études indiquent ainsi que 70 à 75% des cas de lymphome chez le chat sont d'immunophénotype à cellules B [64].

En outre la détermination de l'immunophénotype a été décrite récemment comme un outil diagnostique d'avenir dans le diagnostic du lymphome. Un examen immunohistochimique à l'origine d'un immunophénotypage a démontré son intérêt dans une étude de GRAHN *et al.* de 2006 [27], où l'examen permettait de distinguer des lymphomes de mélanomes peu pigmentés pour lesquels les caractéristiques histologiques standards étaient équivoques. De même, des marqueurs spécifiques (LY5 pour les cellules B et CD3 pour les cellules T) ont permis de distinguer des lymphomes d'immunophénotype B de lymphomes d'immunophénotype T. Dans cette étude, conformément à la description, 7 cas sur 11 étaient d'immunophénotype B. Bien qu'une transformation tumorale des lymphocytes intraoculaires soit évoquée, l'hypothèse retenue est la même que celle mentionnée précédemment [27].

Chez l'Homme, les lymphomes secondaires intra-oculaires sont plus fréquemment des lymphomes d'immunophénotype T ; néanmoins ces lymphomes secondaires sont moins fréquents, car souvent associé à un lymphome T cutané, et les lésions oculaires ne se développent que dans 1,95% de ces cas. Les formes primitives de lymphomes intra-oculaires sont quant à elles majoritairement des lymphomes d'immunophénotype B [27].

E. TRAITEMENT ET PRONOSTIC

1. Traitement

Dans la mesure où la plupart des auteurs considèrent la forme uvéale du lymphome comme une métastase ou un site secondaire, l'énucléation n'est pas considérée comme un traitement curatif, et elle est donc difficile à justifier auprès des propriétaires [7, 58]. Celle-ci est donc considérée à des fins palliatives, lorsque les lésions intraoculaires deviennent incompatibles avec le confort de l'animal, et que le pronostic visuel est compromis, notamment lors de complication de glaucome, et/ou à des fins diagnostiques lorsqu'un examen cytologique et le bilan d'extension n'ont pas permis de confirmer la présence d'un lymphome, malgré une forte suspicion clinique.

Le traitement des lymphomes intra-oculaires, lorsque le bilan d'extension révèle une atteinte systémique, digestive ou autre, fait appel à un protocole de chimiothérapie systémique. Parmi le panel de protocoles disponibles, le « CHOP-like » [7, 64, 68] est fréquemment recensé, en association avec un traitement corticoïdes topique.

Il est rapporté qu'une réduction temporaire de la taille du nodule tumoral est possible lors d'utilisation de corticostéroïdes en topique (acétate de prednisolone 1%) ou en administration sous-conjonctivale (acétate de triamcinolone). Associés à un protocole de chimiothérapie, ils permettent une amélioration significative du degré d'inflammation oculaire, et donc une amélioration du pronostic pour le globe oculaire [58].

2. Pronostic

Chez le chien, il est admis que le stade clinique du lymphome est un facteur pronostique : en effet, les stades I et II sont de meilleur pronostic que les stades III, IV et V, qui indiquent un stade plus avancé de la maladie, et donc une extension plus importante du processus tumoral. Ainsi en cas d'atteinte oculaire, le lymphome est considéré comme appartenant à un stade III, IV ou V. De plus, chez le chien, une étude a établi que l'atteinte uvéale lors de lymphome représentait un facteur pronostic négatif ; en effet, les chiens qui présentent une infiltration lymphomateuse intra-oculaire ont une durée de survie moyenne réduite à 60 à 70 % de la durée de survie moyenne des chiens atteints de lymphome sans atteinte oculaire lorsqu'ils sont traités par chimiothérapie [41].

Chez le chat, il est seulement rapporté que les stades cliniques précoces sont de meilleur pronostic que les autres [64].

En général, les chats atteints de lymphome ne bénéficient pas d'un taux de réponse aussi élevé et de durées de rémission et de survie aussi longues que les chiens atteints de lymphome [64]. Sans traitement, la moyenne de survie pour les chats atteints de lymphome, quelle que soit la forme en cause, est de 6 à 8 semaines. La durée de survie peut être étendue à 3 mois avec la seule utilisation de la corticothérapie, et avec la chimiothérapie, elle est de 6 à 9 mois. Cependant, la durée de survie peut être d'une semaine à plusieurs années. Malgré la chimiothérapie, la plupart des cas de lymphomes traités pourtant

efficacement vont rechuter car le traitement aura été arrêté trop tôt ou parce qu'une résistance aux médicaments se sera développée [46].

Pour les chats atteints de lymphome digestif, la médiane de survie est de 7 à 10 mois quand une chimiothérapie incluant la doxorubicine est utilisée. Lors de lymphome multicentrique, 65 à 75% des chats présentent une durée moyenne de rémission de 6 à 9 mois [64].

Il n'existe pas d'étude chez le chat comme chez le chien montrant que l'atteinte oculaire représente un facteur pronostic péjoratif. Néanmoins l'inconfort provoqué par les lésions oculaires peut parfois être un élément et un facteur déterminants dans une décision d'euthanasie ou de non-poursuite d'un protocole de chimiothérapie.

Chez le chat, lors de lymphome intra-oculaire et lorsqu'un lymphome systémique primitif est identifié, il peut constituer un facteur pronostic péjoratif dans la décision finale du propriétaire. Néanmoins l'implication de l'atteinte oculaire sur le taux de survie dans le cadre d'un protocole de suivi d'un lymphome avec ou sans chimiothérapie n'est précisée dans aucune étude à ce jour.

Chez le chat, une étude précise que le taux de mortalité est estimé à 75% à 8 semaines après le diagnostic lors d'infiltrations lymphomateuses de l'uvée, sans traitement [7].

Enfin, l'observation des lésions intra-oculaires, par un examen ophtalmique régulier, peut représenter un indicateur intéressant de l'efficacité d'un traitement chimiothérapeutique entrepris [11].

DEUXIÈME PARTIE : Étude rétrospective de 8 cas de lymphome uvéal félin observés à l'École Nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA) de 2005 à 2012

I. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. ANIMAUX

L'étude a porté sur des chats de tous âges et de tous sexes, présentés en consultation à l'unité pédagogique d'ophtalmologie de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), en première intention ou après avoir été référé par un autre service de l'ENVA.

1. Critères d'inclusion

La sélection des chats s'est faite selon des critères d'inclusion définis préalablement à cette étude :

- L'étude se limite aux chats
- Un diagnostic lésionnel d'uvéite a été établi par l'unité pédagogique d'ophtalmologie de l'ENVA pour chaque animal
- Le diagnostic de lymphome a été établi :
 - Soit sur l'uvée, par un examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse et/ou par un examen histologique du globe oculaire après énucléation, et l'animal présentait concomitamment des lésions d'uvéite non spécifiques
 - Soit à partir d'un viscère autre que l'œil, par un examen cytologique (cytoponction) et/ou un examen histologique (biopsie) de l'organe ou du nœud lymphatique concerné, et l'animal présentait simultanément des lésions uvéales évocatrices d'une infiltration tumorale de l'iris

2. Recherche des cas

Certains cas ont été identifiés par la consultation des registres de cas de l'unité d'ophtalmologie, regroupant pour chaque acte les informations suivantes : coordonnées et identification de l'animal et diagnostic lésionnel. Les autres cas ont été recherchés via l'utilisation du logiciel de gestion des dossiers cliniques de l'ENVA (Clovis®). Une recherche a donc été effectuée pour un certain nombre de mots clés et pour les examens cytologiques et histologiques réalisés au sein du service d'ophtalmologie, recherchés en juin 2012.

Les mots clés et examens complémentaires recherchés dans le logiciel ont été suivants :

- Lymphome ou lymphosarcome (LSK)
- Uvéite et/ou panuvéite et/ou iritis et/ou iridocyclite et/ou chorioretinite

- Glaucome
- Uvéite hypertensive
- Diag.Histo.Standard (Diagnostic histologique standard) et Ophtalmologie
- Exam.Cyto 1 lésion (Examen cytologique une lésion) et Ophtalmologie

B. EXAMENS CLINIQUES

1. Examen ophtalmique

Un examen ophtalmique a été effectué par l'unité pédagogique d'ophtalmologie de l'ENVA, et celui-ci a inclus : un examen neuro-ophtalmique, un examen en biomicroscopie à fente (Kowa SL-15, KowaCompany, Tokyo, Japan), une mesure de la pression intra-oculaire par tonométrie (applanation : Tono-Pen Vet ou rebond : TonoVet Hand HeldTonometer, Tiolat, Helsinki, Finland) et un examen en ophtalmoscopie indirecte lorsque les milieux oculaires étaient transparents (Heine OMEGA 200, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany).

Une échographie oculaire a été réalisée pour certains cas, en complément de l'examen ophtalmique, afin de détecter d'éventuelles anomalies du segment postérieur. Elle a été effectuée sur animal vigile, après instillation d'un collyre anesthésique à base d'oxybuprocaine (Cébésine, CHAUVIN), à l'aide d'une sonde linéaire de 10 à 12 MHz.

2. Examen clinique général

Un examen clinique général et neurologique lorsque la présentation clinique le justifiait ont été réalisés, par l'unité pédagogique d'ophtalmologie de l'ENVA ou par un autre service de l'école, lorsque l'animal était référé.

C. EXAMENS PARACLINIQUES

1. Bilan d'extension

a) Analyses de sang

Des analyses sanguines ont été proposées aux propriétaires des animaux inclus dans l'étude ; étant donné le caractère rétrospectif de cette étude, des considérations d'ordre pécuniaire n'ont pas permis d'envisager ces analyses systématiquement. Les cas ont néanmoins été inclus dans l'étude.

Les analyses ont inclus pour certains cas une numération et formule sanguines (NFS), et/ou un bilan biochimique sanguin incluant le dosage de l'urée, de la créatinine, des phosphatases alcalines (PAL), des Alanine Amino Transférases (ALAT) et de l'albumine, et/ou un diagnostic par dépistage d'anticorps pour le Virus de l'Immunodéficience Féline (FIV) et par dépistage d'antigènes pour le Virus Leucémogène Félin (FeLV) par la méthode ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).

b) Examens d'imagerie

Pour les mêmes limites inhérentes au caractère rétrospectif de l'étude, des examens d'imagerie ont été systématiquement proposés aux propriétaires des animaux inclus dans l'étude, mais n'ont été réalisés que dans certains cas seulement.

Ceux-ci incluaient un examen radiographique du thorax, à la recherche d'une éventuelle adénomégalie, d'un épanchement ou d'une organomégalie, voire des métastases radiologiquement visibles, ainsi qu'un examen échographique complet de l'abdomen afin de rechercher des signes compatibles avec une infiltration lymphomateuse de différents viscères et/ou nœuds lymphatiques.

Pour un certain nombre de cas, une imagerie par résonance magnétique (IRM) a été proposée afin d'explorer plus spécifiquement l'infiltration lymphomateuse dans les régions concernées, d'accès difficile à la radiographie ou à l'échographie.

2. Prélèvements oculaires

a) Examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse

(1) Paracentèse de la chambre antérieure et ponction d'humeur aqueuse

Lorsqu'elle a été réalisée, la ponction d'humeur aqueuse s'est déroulée de la façon suivante : une anesthésie topique ainsi qu'une anesthésie générale ont été réalisées. Le protocole anesthésique comprenait une induction par voie intra-veineuse (association de Valium et Propofol) ou par anesthésie gazeuse (contention en cage). Un relai par voie gazeuse (mélange d'oxygène et d'halothane (Halothane Belamont, MUNDIPHARMA) ou d'isoflurane (Vetflurane, VIRBAC)) a été systématiquement réalisé après une intubation endo-trachéale. La préparation du site de cytoponction ainsi que le déroulement de cette dernière ont été réalisés selon la technique décrite par OLLIVIER *et al.* [49] : la conjonctive bulbaire a été nettoyée avant le prélèvement, à l'aide d'une solution de povidone iodée (Vétédine, VETOQUINOL) diluée à 5%, puis rincée avec du sérum physiologique. Après l'instillation d'un collyre anesthésique et la mise en place d'un blépharostat palpébral, la conjonctive bulbaire a été saisie à l'aide d'une pince de Paufique, et une petite aiguille de 25 Gauge montée sur une seringue de 1mL a été insérée, biseau vers le haut, à travers la cornée, près du limbe, parallèlement et antérieurement à l'iris. Une quantité d'humeur aqueuse comprise entre 0,1 et 0,3mL a été aspirée lentement, et conservée sur tube EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique) puis transmise au laboratoire d'anatomopathologie de l'ENVA dans des délais brefs (moins de 2h).

(1) Examen cytologique du prélèvement d'humeur aqueuse

En fonction de la richesse du prélèvement, l'échantillon était examiné soit sur étalement direct, soit après cyto centrifugation sur une pastille. Les lames ont été colorées par la



coloration de May-Grünwald-Giemsa. Elles ont ensuite été examinées par un membre de l'unité d'anatomo-pathologie de l'ENVA.

b) Examen histologique sur pièce d'exérèse après énucléation

(1) Enucléation

L'examen histologique a porté sur des globes entiers après énucléation réalisée par l'unité pédagogique d'ophtalmologie de l'ENVA. Dans ce cas, le motif d'énucléation a toujours été dicté par le confort de l'animal, sans que soient mis en avant d'autres motifs ; plus particulièrement, les yeux en état de glaucome au stade terminal et réfractaires à une thérapeutique médicale ont été énucléés.

Les énucléations, lorsqu'elles ont été réalisées, ont été faites à l'ENVA. Lors de l'anesthésie, l'induction et le maintien ont été obtenus par anesthésie gazeuse à l'Isoflurane (Vetflurane, VIRBAC). Une antibioprévention en pré et post opératoires à base de céfalexine (Rilexine ND) a été entreprise. Une perfusion a été mise en place pendant toute la durée de l'opération, avec du Ringer Lactate à 3mL/kg/h. Une analgésie per et post-opératoire a été systématiquement mise en place, à l'aide de Morphine à 0,2mg/kg par voie intraveineuse, associée à un anti-inflammatoire non stéroïdien (acide tolfénamique (Tolfédine ND) à 4mg/kg par voie sous-cutanée ou Méloxicam (Métacam ND) à 0,1mg/kg par voie intraveineuse). L'énucléation a été réalisée systématiquement par voie transconjonctivale classique.

(1) Examen histologique des globes oculaires

L'examen histologique des globes oculaires a été effectué par le laboratoire d'anatomie pathologique de l'ENVA, après inclusion en paraffine, coupes et coloration par l'Hémalun-Eosine-Safran.

D. Suivi clinique et ou téléphonique

Un suivi clinique par l'unité de médecine ou d'ophtalmologie et/ou téléphonique (par l'auteur de la thèse) a été réalisé pour chaque cas de l'étude ; celui-ci a été réalisé jusqu'à la fin indiquée de la période de l'étude (2012).

Le suivi clinique a inclus, selon les cas, l'appréciation de la taille des nœuds lymphatiques et/ou un suivi des organomégalies et/ou un suivi chimiothérapeutique et/ou un suivi ophtalmique. Ce dernier est en effet disponible sur un certain nombre de cas, et parfois sur plusieurs mois.

Le suivi téléphonique a inclus l'appréciation par le propriétaire de l'évolution des lésions ophtalmiques, en l'interrogeant sur la fonction visuelle des yeux et sur leur aspect. Il incluait également des questions relatives à l'état général de l'animal, son état d'embonpoint, son appétit, et la présence d'éventuels troubles digestifs ou de difficultés respiratoires manifestes

II. RÉSULTATS

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6	Cas n°7	Cas n°8
Sexe Age Race	Femelle, 14 ans, européenne	Femelle, 14 ans, européenne	Mâle, 11 ans, persan	Femelle, ans, européenne	Femelle, 2 ans, européenne	Femelle, 6 ans, européenne	Mâle, 12 ans, européen	Mâle, 8 ans, siamois
Consultation (motif, commémoratifs)	Uvéite chronique depuis 1 mois	Boiterie, abattement, dysorexie, vomissements	Boiterie neurologique, lymphome rénal, dysorexie	Luxation cristallin œil gauche	Masse frontale, œdème sous l'œil droit, conjonctivite	Uvéite antérieure, hypertension oculaire, glaucome	Uvéite chronique depuis 2 ans	Uvéite antérieure depuis 2 mois
Lésions optalmiques échographie oculaire	Hypopion ventro-nasal, nodule iris, Effet tyndall + Élément figuré en agglomérat	OG et OD : iritis, infiltration iris, dyscorie, tyndall +, œdème rétine OD : décollement rétine	Hypopion, iritis, tyndall +, caillot hémorragique dans le vitré, fibrine segment postérieur, hémorragie pré-rétinienne, décollement	OG : iritis, luxation cristallin, 7 PIO OD : hypopion, iritis rubescé, dépôt capsulaire cristallinisé, hyalite antérieure	iris bombé, infiltration iris, synéchies postérieures, 7 PIO Infiltration diffuse iris	Iritis rubescé, tyndall +, 7 PIO	Buphtalmie, œdème cornéen, néovascularisation, subluxation cristallin, tyndall +, 7 PIO	Iritis, dyscorie, nodule iris, tyndall +
Diagnostic	Cytologie HA +	Cytologie lésion uvéale de la musculuse +	Histologie rénale +, cytologie HA -, cytologie vitré +	Histologie OG -, cytologie HA OD +	Cytologie masse +	Cytologie HA + histologie +	Histologie œil +	Cytologie HA +
Analyse sanguine	Biochimie : N NFS : éosinophilie modérée	NFS : N FELV / FIV - Biochimie : N	NFS : \checkmark		NFS : N	NFS : N FELV / FIV -	Biochimie : N FELV / FIV - NFS : N	Biochimie : N NFS : leucopénie neutrophilique FIV + / FELV -
Radiographie	RX : N Echo : Epaissement anses digestives et 7 NL mésentérique	RX : Nodule cd-D à la bifurcation trachéo bronchique Echo : lésions musculuse EMG et IRM : lésion nerf fémoral	IRM, EMG : Lésion nerf fémoral, sciatique envahissement intra-canalair		RX : Nodule Scanner : Infiltration face musculuse, cavités nasales, orbites	RX : N Echo : N	RX : N Echo : typhlite	
Traitement	Triamcinolone, prednisolone, Vincristine	Prednisolone, kidrolase	Prednisolone, lomustine	Prednisolone	Kidrolase, vincristine, prednisolone	énucleation	énucleation	Triamcinolone, prednisolone, dexaméthasone
Evolution générale	2 ans : abattu, vomissement diarrhéé anorexie, polyadénomégale Mort en 3 mois	1 mois : Perforation digestive, péritonite lymphomateuse. Euthanasie	Abattement après chimiothérapie Mort 2 mois après		Dysorexie, perte de poids, vomissement. Euthanasie 1 mois après diagnostic.	3 ans : bon état général	1 an ½ : bon état général	7 mois : bon état général
Evolution optalmique	2 ans : absence d'uvéite, tyndall, synéchies, dépôts de fibrine, fibres iriennes	Amélioration. Persistence formations iriennes OG	Résorption bouchon de fibrine, effet tyndall modéré, régression congestion irienne	Disparition du caillot fibrino hémorragique	Absence d'amélioration OD, atteinte OG 1 mois après	RAS sur le 2 ^{ème} œil	RAS sur le 2 ^{ème} œil. Séquelles d'uvéite	Cell atteint redevenu normal RAS sur l'autre

Dexaméthasone : collyre
RX : radiographie

EMG : électromyogramme
cd-D : caudo-dorsal

PIO : pression intraoculaire
NL : nœud lymphatique

N : normal
OD /G : œil droit / gauche

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude

A. POPULATION DE L'ÉTUDE

Le détail des résultats de l'étude est présenté dans le tableau 1. Selon les critères établis précédemment, la recherche par mots-clés a permis d'identifier 8 cas. Certains d'entre eux ont été vus par le service des urgences et/ou l'unité de chirurgie et/ou la consultation de neurologie et/ou l'unité de médecine et/ou l'unité d'imagerie médicale.

Les résultats de la recherche par mots-clés dans le logiciel Clovis sont détaillés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Nombre d'animaux retenus selon les mots-clés

Mots-clés ou examens complémentaires recherchés	Nombre de cas retenus
<i>LSK ou lymphosarcome</i>	3
<i>Uvéite</i>	5
<i>Glaucome</i>	0
<i>Uvéite hypertensive</i>	0
Diag. Histo. Standard	2
Exam. Cyto 1 Lésion	6
<i>Lymphome</i>	0
<i>Panuvéite ou Iritis ou Iridocyclite Ou Chorioretinite</i>	0

Un numéro a ainsi été attribué à chaque animal.

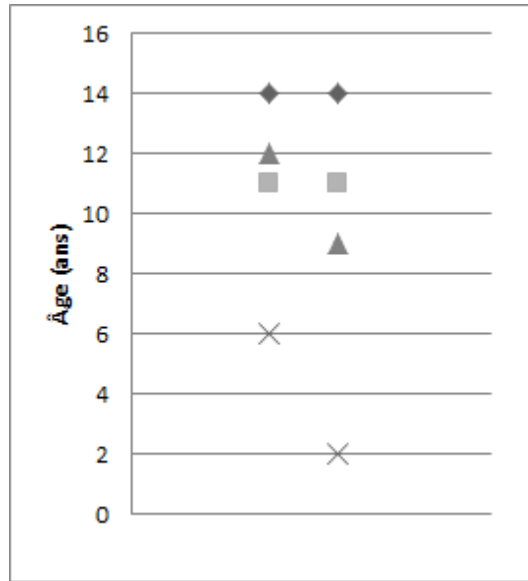
B. CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA POPULATION DE L'ÉTUDE

Une proportion similaire de mâles et de femelles a été recensée dans notre échantillon ; celui-ci comprend 3 mâles et 5 femelles.

L'âge au moment du diagnostic du lymphome était compris entre 2 ans à 14 ans, et cette information n'est pas disponible pour le cas numéro 4. Ainsi, au moment du diagnostic, 5 chats sur 7 avaient plus de 8 ans (de 9 ans à 14 ans), 1 individu avait 6 ans (cas 6), et un animal avait 2 ans (cas 5).

La répartition des âges dans l'échantillon est indiquée sur la figure 2.

Figure 2 : Répartition des cas en fonction de l'âge



Sur 8 animaux, 6 individus étaient de race Européenne, 1 chat était de race Persane et 1 autre était de race Siamoise.

C. EXAMENS CLINIQUES

1. Commémoratifs et motif de consultation

Sur les 8 chats concernés par l'étude, 4 animaux ont été référés par leur vétérinaire traitant à l'ENVA pour des raisons ophtalmiques : 3 d'entre eux ont été référés pour une uvéite chronique (cas 1, 7 et 8), et 1 a été référé pour un glaucome (cas 6). Un autre animal a consulté pour une modification de l'aspect de l'œil (cas 4). Aucun signe d'atteinte de l'état général n'a été répertorié sur ces chats présentés pour un motif ophtalmique.

Pour 3 individus de l'étude, 2 ont consulté pour boiterie d'origine neurogène suspectée (cas 2 et 3), et 1 pour le développement d'une infiltration diffuse de la face et de la région périorbitaire droite (cas 5). Pour ces 3 cas, des signes de l'atteinte générale étaient rapportés par les propriétaires : abattement (cas 2 et 5), dysorexie (cas 2 et 3) et vomissements réguliers parfois associés à une hématurie plusieurs fois par mois (cas 2). Les commémoratifs du cas 3 indiquaient une néphrectomie 8 mois avant son admission, et un diagnostic de lymphome rénal avait été établi.

2. Résultats de l'examen ophtalmique

La description des examens ophtalmique est présentée pour chaque cas dans le tableau 3.

L'atteinte ophtalmique était unilatérale dans 7 cas sur 8, à gauche pour l'un d'entre eux, à droite dans 5 cas, et l'atteinte clinique était bilatérale dans 1 cas sur 8 (cas 2).

Une atteinte du segment antérieur (figures 3 et 4) a été identifiée dans tous les cas, et une atteinte du segment postérieur a été identifiée dans 3 cas (cas 2, 3 et 4).

Dans notre étude, 7 chats sur 8 présentaient des signes d'uvéite antérieure non spécifique : 5 d'entre eux présentaient une iritis (cas 2, 3, 4, 6 et 8), 2 une rubéose irienne (cas 4 et 6), et 6 un effet Tyndall positif (cas 1, 2, 3, 6, 7 et 8). Des signes d'uvéite évocateurs d'une infiltration de l'iris ont été recensés dans 4 cas : 2 d'entre eux présentaient une déformation nodulaire de l'iris (cas 1 et 8), 3 des infiltrats tissulaires de l'iris (cas 2 et 5), et 3 une dyscorie (cas 2 et 8). Un hypopion fibrino-hémorragique a été décrit dans 1 cas (cas 4), sans association avec des signes évocateurs d'un infiltrat tissulaire de l'iris.

Les signes d'atteinte du segment postérieur se traduisaient par un décollement de rétine dans 2 cas (cas 2 et 3), associé à une issue de vitré sur l'œil gauche et des œdèmes de rétine bilatéraux dans 1 cas (cas 2), ou associé à une hémorragie pré-rétinienne et de la fibrine et/ou un infiltrat tissulaire dans le segment postérieur, ainsi qu'un caillot hémorragique dans le vitré dans l'autre cas (cas 3). Ils se traduisaient également par une hyalite antérieure dans 1 cas (cas 4).

Enfin, 3 cas présentaient une hypertension oculaire (cas 5, 6 et 7), dont 1 cas en association avec une instabilité du cristallin (cas 7).

Figure 3 : Uvéite antérieure chez un chat atteint de lymphome caractérisé par la présence d'un filtrat fibrino-hémorragique dans le cadran ventro-nasal de la chambre antérieure.
(Unité d'Ophtalmologie de l'ENVA)

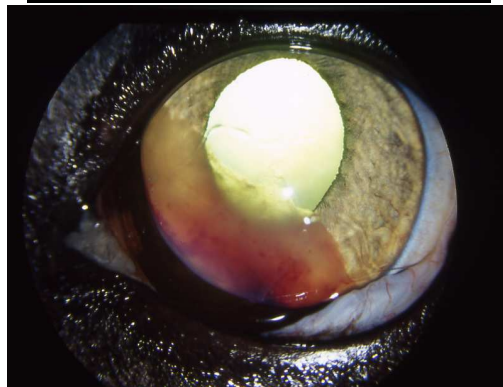


Figure 4 : Infiltrat nodulaire lymphomateux diffus de l'iris chez un chat , à l'origine d'une dyscorie. (Unité d'Ophtalmologie de l'ENVA)

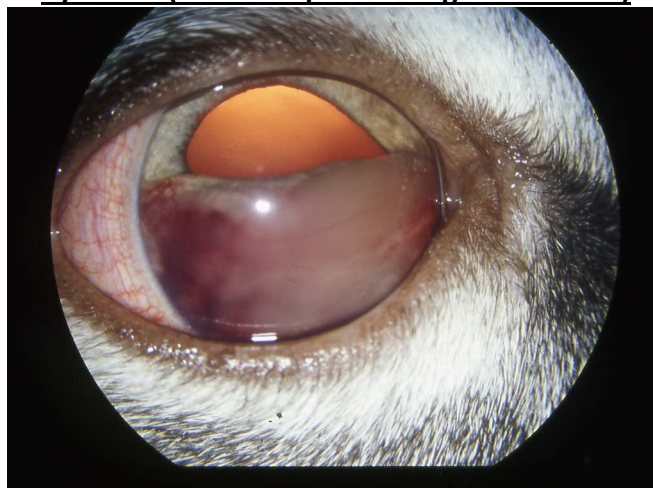


Tableau 3 : Description des examens ophtalmiques

Cas n°	Œil gauche			Œil droit		
	Vision	Segment antérieur	Segment postérieur	Vision	Segment antérieur	Segment postérieur
1	/	/	/	+	Effet Tyndall +, hypopion, déformation nodulaire de l'iris ventro-nasale. EO : éléments figurés en agglomérat (CA) en région nasale, en continuité avec un tissu d'échogénicité identique rétro-irien	
2	+/-	Iritis, effet Tyndall +, PK, dyscorie, déformation nodulaire de l'iris.	Issue de vitré, plages focales d'œdème de rétine.	+/-	Iritis, effet Tyndall +, dyscorie, déformation nodulaire de l'iris.	Décollement ventral de rétine, œdème de rétine.
3	/	/	/	-	Iritis, effet Tyndall +, hypopion.	Caillot hémorragique dans le vitré, fibrine et/ou infiltrat tissulaire dans le segment postérieur, hémorragie pré-rétinienne, décollement complet de rétine.
4	/	/	/	+	iritis, rubéose irienne, dépôts capsulaires cristalliniens, hypopion fibrino-hémorragique ventral.	Hyalite antérieure.
5	/	/	/	-	Iris bombé, synéchies postérieures, hypertension oculaire (49mmHg), infiltrats iris en relief. EO : infiltration diffuse de l'iris.	
6	-	Iritis, rubéose irienne, effet Tyndall +, hypertension oculaire (41mmHg)		/	/	/
7	/	/	/	-	Buphtalmie, œdème cornéen et néovascularisation, subluxation du cristallin, effet Tyndall +, hypertension oculaire (53mmHg)	
8	/	/	/	+	Iritis, effet Tyndall +, dyscorie, déformation nodulaire de l'iris.	

EO : échographie oculaire

PK : précipités kératiques

? : donnée non renseignée

3. Résultats de l'examen clinique général

En dehors des lésions ophtalmiques, il n'a pas pu être mis en évidence d'anomalie à l'examen clinique général chez 5 des 8 animaux de l'étude (cas 1, 4, 6, 7 et 8).

Pour 3 animaux (cas 2, 3 et 5), l'examen clinique général était anormal. Le cas 2 présentait une boiterie du postérieur gauche d'origine neurogène suspectée associée à une amyotrophie, une masse abdominale palpable, ainsi qu'un souffle cardiaque. Le cas 3 présentait une boiterie du postérieur droit d'origine neurogène suspectée associée à une parésie, une absence de proprioception consciente et des réflexes médullaires diminués, du même côté que la lésion. Le cas 5 présentait une volumineuse masse frontale, aux contours diffus, et, à l'auscultation pulmonaire, des bruits inspiratoires augmentés en région déclive ainsi qu'un stertor. Le détail des examens cliniques se trouve en annexe 1.

4. Résultats des examens paracliniques

Les sérologies FeLV et FIV ont été réalisées dans 4 cas sur 8 (cas 2, 6, 7 et 8) : tous les résultats étaient négatifs pour le FeLV, et 1 animal (cas 8) sur 4 testés présentait une sérologie FIV positive.

Un bilan biochimique sanguin a été réalisé dans 4 cas sur 8 : 2 ont été effectués à l'ENVA (cas 7 et 8) et 2 chez le vétérinaire traitant (cas 1, 2) ; par rapport aux paramètres mentionnés précédemment, aucune anomalie n'a été détectée.

Enfin, une numération et formule sanguine (NFS) a été effectuée dans 7 cas sur 8, 6 fois à l'ENVA (cas 2, 3, 5, 6, 7 et 8) et 1 fois chez le vétérinaire traitant (cas 1). Dans un cas une éosinophilie modérée a été mise en évidence (cas 1) ; dans un autre cas, une leucopénie par neutropénie a été identifiée (cas 8).

Des radiographies du thorax ont été réalisées dans 5 cas sur 8 (cas 1, 2, 5, 6 et 7). Un des cas (cas 5), présentait une opacification pulmonaire diffuse non spécifique ne pouvant être associée ou non avec certitude à un processus métastatique, et dans un autre cas (cas 2) les clichés mettaient en évidence un nodule de densité tissulaire.

Une échographie abdominale a été réalisée dans 4 cas sur 8 (cas 1, 2, 6 et 7). Un cas (cas 7) présentait des lésions échographiques non spécifiques de typhlite. Un autre animal (cas 1), présentait des images échographiques mettant en évidence un épaississement de l'ensemble des anses digestives associé à une adénopathie loco-régionale ; les cytoponctions réalisées sur un nœud lymphatique mésentérique ne permettaient pas d'exclure l'hypothèse d'un lymphome. Enfin un autre individu (cas 2) présentait une lésion échographique focale asymétrique de la paroi iléale, intéressant principalement la musculature.

Une IRM a été réalisée dans 3 cas sur 8 (cas 2, 3 et 5). Un animal (cas 2) présentait une lésion du nerf fémoral gauche, un autre individu (cas 3) présentait des lésions des nerfs fémoral et sciatique droits, et un cas (cas 5) présentait une infiltration tissulaire diffuse de l'hémiface droite, incluant notamment une infiltration des muscles, des cavités nasales et des orbites sans lyse osseuse.

D. DIAGNOSTIC

Dans notre étude, le diagnostic de lymphome a été apporté par une cytoponction d'humeur aqueuse dans 4 cas (cas 1, 4, 6 et 8), par un examen histologique sur un globe oculaire dans 1 cas (cas 7), et par un examen cytologique et/ou histologique d'un viscère autre que l'œil dans 3 cas (cas 2, 3 et 5).

1. Paracentèse et examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse

Un examen cytologique d'échantillon d'humeur aqueuse a été réalisé sur 5 des 8 animaux inclus dans l'étude. La description de ces cytologies se trouve dans le tableau 4.

Dans notre étude, l'examen cytologique a été diagnostique dans 4 cas sur 5. Les caractéristiques cytologiques utilisées afin d'émettre le diagnostic de lymphome par les anatomo-pathologistes concerne la présence d'une population lymphocytaire majoritaire (cas 4, 6 et 8), d'immunoblastes (cas 1, 6 et 8), d'un rapport nucléo-cytoplasmique élevé (cas 6), d'une anisocaryose (cas 6) et de figures de mitose (cas 8).

Dans le dernier cas où la ponction d'humeur aqueuse a été réalisée (cas 3), la cytologie ne permettait pas de conclure sur la nature d'un processus lymphomateux, en raison d'une population lymphocytaire altérée (cas 3). Cependant, dans le cas 3, un examen cytologique à partir de prélèvement du vitré a aussi été réalisé, et a permis d'établir le diagnostic de lymphome oculaire.

Tableau 4: Analyses cytologiques des échantillons d'humeur aqueuse

Numéro de dossier	Description de l'analyse cytologique de l'échantillon d'humeur aqueuse
<p align="center">Cas 1 A05-12520</p>	<p>La pastille de cyto centrifugation montre une forte densité cellulaire : les cellules représentées sont principalement des granulocytes neutrophiles dégénérés, suivis par des cellules lymphoïdes monomorphes, de taille moyenne (noyau égal à 3-4 globules rouges), à noyau rond hyperchromatique mononucléolé et à cytoplasme basophile modérément abondant ; on note une forte poïkilocaryose. Les contours cellulaires montrent souvent des « pseudopodes » dus à un effet de cyto centrifugation. Rares sont les cellules monocytoïdes. Le fond est caractérisé par la présence de globules rouges en quantité modérée.</p> <p>L'analyse de l'humeur aqueuse est en faveur d'un diagnostic d'inflammation (uvéite) aiguë associée à une prolifération cellulaire lymphoïde immature et très atypique, fortement évocatrice d'un lymphome malin.</p>
<p align="center">Cas 3 A07-12617</p>	<p>On observe une population majoritaire de petits lymphocytes associés à des macrophages moins nombreux et à des polynucléaires neutrophiles non dégénérés. Les cellules apparaissent trop macérées pour que des signes cytologiques de malignité puissent être observés. Absence d'agent pathogène figuré.</p> <p>Le prélèvement de l'humeur aqueuse comporte une population à prédominance lymphocytaire altérée.</p>
<p align="center">Cas 4 A08-8224</p>	<p>Liquide discrètement hémorragique sur la cyto centrifugation duquel s'observent des amas de cellules mononucléées lymphoïdes de phénotype lymphocytaire dominant, sans activité mitotique notable, quelques macrophages dont des macrophages érythrophagocytaires ; de rares plasmocytes et de rares cellules macrophagiques porteuses de grains pigmentaires noirs.</p> <p>Humeur aqueuse discrètement hémorragique renfermant un excès de lymphocytes matures sans association avec un processus inflammatoire ; l'hypothèse de prolifération lymphomateuse est donc plausible, dans une variété en première approche à cellules lymphocytiques matures.</p>
<p align="center">Cas 6 A09-6145</p>	<p>La population cellulaire majoritaire est constituée à près de 80% de petits lymphocytes, de 8µm de diamètre, au rapport nucléocytoplasmique très élevé, avec un cytoplasme basophile pâle à peine visible, et un noyau rond, à chromatine dense et grossièrement mottée, sans nucléolation patente. Des cellules identiques de taille plus élevée sont notées, orientant potentiellement vers une anisocaryose modérée. Des images de mitose n'ont pas été observées, mais des corps apoptotiques sont fréquents.</p> <p>Des formes lymphoïdes plus immatures sont caractérisées par une taille plus importante (12µm de diamètre en moyenne), à chromatine plus décondensée, à nucléolation inconstante. Des formes à différenciation immunoblastique à plasmacytoïde sont notées.</p> <p>Quelques macrophages sont notés, entourés d'une couronne de courts pseudopodes, avec un cytoplasme pâle, abondant, vacuolisé ou comportant parfois des débris de cellules phagocytés ou de débris nucléaires – type apoptotiques –, et un noyau ovoïde, excentré, à chromatine décondensée réticulée et petit nucléole.</p> <p>Enfin, de rares polynucléaires neutrophiles non dégénérés et des plasmocytes sont présents, ainsi que des cellules squameuses</p>

	<p>(probable contamination). Aucun agent pathogène figuré n'est observé. L'examen cytologique est en faveur d'une infiltration cellulaire tumorale de l'uvéa par un lymphome à petites cellules, en raison du fort pourcentage de cellules lymphoblastiques et d'une anisocaryose parfois notée. Une deuxième hypothèse pourrait être une uvéite antérieure sub-aiguë, à prédominance lymphoïde.</p>
<p>Cas 8 A12-3437</p>	<p>La pastille de centrifugation est de densité cellulaire élevée. L'étalement direct est de cellularité minime. Le fond du frottis présente des noyaux nus et une très discrète contamination sanguine. Les cellules majoritaires du prélèvement sont des lymphocytes (80%) de 10 à 20µm de diamètre, à fort rapport nucléocytoplasmique. Le cytoplasme est peu abondant et basophile. Le noyau est rond, à chromatine finement mottée, avec un nucléole éosinophile. On observe 5% de grandes cellules rondes de 25µm à fort rapport nucléocytoplasmique, au cytoplasme réduit intensément basophile avec un archoplasme juxtanucléaire, au noyau volumineux à chromatine réticulée avec un volumineux nucléole central : <u>immunoblastes</u>. Quelques figures de mitose sont observées au sein de la population lymphoïde. On note la présence de quelques macrophages (10%), dont certains comportent des corps tingibles intracytoplasmiques. Des granulocytes neutrophiles hypersegmentés (5%) sont présents. Absence d'agent pathogène figuré. L'examen cytologique est en faveur d'un lymphome oculaire.</p>

2. Histologie

Dans 3 cas sur 8 (cas 2, 3 et 5), le diagnostic de lymphome a été apporté par un examen histologique ou cytologique d'un autre organe que l'œil. Dans le cas 2, le diagnostic a été établi après cytoponction de la lésion musculuse iléale : l'examen cytologique réalisé mettait en évidence des cellules lymphomateuses. Dans le cas 3, un examen histologique sur pièce d'exérèse réalisé après néphrectomie réalisé par le vétérinaire traitant, 8 mois avant l'admission de l'animal à l'ENVA, a permis le diagnostic de lymphome. Enfin, dans le cas 5, un examen cytologique après cytoponction de la masse frontale a mis en évidence une population cellulaire monomorphe composée de cellules de grande taille, rondes, présentant un fort rapport nucléo-cytoplasmique, un cytoplasme peu abondant, basophile avec de petites vacuoles, et un noyau comportant une chromatine mottée et un volumineux nucléole ; cette description est caractéristique de cellules lymphoïdes immatures, probablement des lymphoblastes.

Un examen histologique sur œil énucléé a été entrepris dans seulement 2 cas sur 8. Ils ont été réalisés en première intention, sans examen cytologique de l'humeur aqueuse au préalable. La description des examens histologiques se trouve dans le tableau 5.

Dans le cas 4, une énucléation suivie de l'examen histologique de l'œil gauche a été préconisé en accord avec les propriétaires, car l'œil présentait une luxation du cristallin associée à des complications hypertensives. Le résultat histologique n'était pas en faveur d'un lymphome ; cependant, secondairement à cette intervention, l'œil adelphe a présenté des signes d'inflammation et une ponction d'humeur aqueuse a été réalisée. Les résultats de l'examen cytologique effectué sur le prélèvement étaient quant à eux en faveur d'une hypothèse de prolifération lymphomateuse.

Dans le cas 7, l'énucléation de l'œil droit a été envisagée suite à une uvéite hypertensive associée à une absence de contrôle de la pression intraoculaire sous traitement médical à base de timolol et dorzolamide (Cosopt®), de hyaluronate de sodium (Viskylal®) et d'indométacine (Indocollyre®). L'examen histologique a permis de conclure à un lymphome de l'uvée antérieure, par la présence d'une majorité de cellules rondes de type lymphoïde et la visualisation de nombreuses figures de mitoses. La lésion s'étendait à l'angle irido-cornéen, expliquant l'hypertension intraoculaire.

Tableau 5: Examens histologiques après énucléation

Numéro de dossier	Description de l'examen histologique de l'œil énucléé
Cas 4 A08-8224	<p>Le tissu conjonctif irien est épaissi, avec une ectasie des vaisseaux lymphatiques marquée et une infiltration de plasmocytes, de cellules rondes lymphoïdes, et de quelques granulocytes neutrophiles. Les cellules rondes lymphoïdes ont un noyau de taille moyenne à grande, encoché, avec un nucléole acidophile net. Une partie de la conjonctive est infiltrée discrètement avec les mêmes types cellulaires. Une hémorragie récente est observée dans la partie antérieure de l'iris.</p> <p>L'analyse histologique permet de conclure à une irido-conjonctivite lymphoplasmocytaire associée à la présence de quelques rares cellules lymphoïdes montrant des caractères blastiques avec anisocaryose modérée. Glaucome stade terminal secondaire à l'uvéite.</p>
Cas 7 A11-6308	<p>L'iris et l'angle iridocornéen sont empâtés par une infiltration cellulaire mononucléée en nappe, dominée par des cellules rondes de type lymphoïde, avec une majorité de cellules moyennes aux noyaux hyperchromatiques à contours irréguliers, et une minorité de grandes cellules à gros noyau rond fortement nucléolé. Plusieurs mitoses par champ x 400. Quelques lymphocytes et plasmocytes matures accompagnent cet infiltrat sur ses marges.</p> <p>La lésion observée est un lymphome de l'uvée antérieure : elle s'étend à l'angle irido-cornéen, expliquant l'hypertension intraoculaire. La rétine ne présentait pas encore d'atrophie patente (processus récent).</p>

E. TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

1. Chimiothérapie

Un protocole de chimiothérapie a été entrepris dans 4 cas sur 8 de notre étude, motivé par une atteinte viscérale du tube digestif dans 2 cas (cas 1 et 2), par une atteinte des reins dans 1 cas (cas 3), par une atteinte nerveuse dans 2 cas (cas 2 et 3) ou par une atteinte des muscles de la face, des cavités et des orbites dans 1 cas (cas 5).

Concernant les protocoles de chimiothérapie, les molécules utilisées en association étaient de la prednisolone, de la vincristine, de la L-asparaginase et/ou de la lomustine. Le chat 1 a reçu un traitement à base de prednisolone à 2mg/kg/j PO et des injections de vincristine à 0,7mg/m² IV toutes les semaines pendant 3 semaines puis toutes les 3 semaines. 3 chats (cas 2, 3 et 5) ont reçu une chimiothérapie initiale à base de prednisolone à 1mg/kg/j PO et une injection de L-asparaginase à 400 UI/kg IM ; les chats 3 et 5 ont ensuite reçu respectivement des injections intraveineuses de lomustine à 66mg/m² IV toutes les 3 semaines ou des injections de vincristine à 0,7mg/m² IV toutes les semaines pendant 3 semaines.

Deux chats ont également reçu une prescription de prednisolone PO seule, à doses dégressives (cas 4 et 8). Cette molécule prescrite dans les protocoles de chimiothérapie, participe aussi à la gestion de l'inflammation intra-oculaire provoquée par l'infiltration lymphomateuse.

Ajouté à cela, certains chats ont reçu un traitement spécifique adressé à la gestion de l'inflammation par voie loco-régionale, via l'utilisation de triamcinolone (cas 1, 2, 3 et 8) et de collyres ophtalmiques à base de dexaméthasone (cas 8).

2. Énucléation

Comme indiqué dans la partie bibliographique, l'énucléation d'un œil affecté n'est pas indiquée à l'heure actuelle à des fins thérapeutiques ; mais elle peut être réalisée pour le confort de l'animal, lorsque la fonction visuelle est abolie et lorsque l'inflammation ou la pression intra-oculaire sont responsables de douleur. En outre, il s'agit du moyen d'envisager un diagnostic de lymphome oculaire avec certitude. Deux énucléations ont ainsi été envisagées et concernent les cas 4 et 7, n'ayant pas subi de cytoponction d'humeur aqueuse au préalable.

3. Évolution

a) Suivi clinique à moyen et long terme

Parmi les 7 animaux dont le suivi est disponible, 3 sont vivants en septembre 2012 (cas 6, 7 et 8), et 4 sont décédés (cas 1, 2, 3 et 5), soit par décision d'euthanasie suite à une dégradation importante de l'état général de l'animal, soit suite à la progression d'un foyer

lymphomateux primitif distant de l'œil et en raison d'une atteinte et d'une altération de l'état général.

Ceux qui sont morts ont survécu entre 2 semaines (cas 2) et 1 an et 9 mois (cas 1) après l'établissement du diagnostic de lymphome. Ces animaux avaient également tous un bilan d'extension soit positif (cas 2, 3 et 5) soit douteux (cas 1), l'examen cytologique suite à une cytoponction d'un nœud lymphatique mésentérique étant resté équivoque.

Concernant les 3 animaux toujours vivants, 2 d'entre eux (cas 6 et 7) présentaient un bilan d'extension considéré comme négatif, car ne présentant pas d'anomalie compatible avec un processus lymphomateux. Pour le chat 8, le bilan d'extension n'a pas été réalisé.

Ainsi les chats 2 et 5 ont été euthanasiés à la demande de leur propriétaire, en raison d'une altération de leur état général, malgré la chimiothérapie entreprise. Concernant le chat 2, une 2^{ème} échographie abdominale a montré que la masse digestive présente initialement n'évoluait pas, et des signes de perforation digestive associés à une péritonite majeure généralisée ont été mis en évidence. Pour le chat 5, aucune amélioration des signes systémiques n'a été constatée. Ces animaux ont survécu 2 semaines pour le chat 2, et 1 mois pour le chat 5, après l'établissement du diagnostic de lymphome.

Les chats 1 et 3 sont décédés des suites du lymphome. Le chat 1 a survécu 1 an et 9 mois après l'établissement du diagnostic, mais il présentait également une polyadénomégalie abdominale et des anses intestinales épaissies visibles à l'échographie. Des symptômes systémiques tels que vomissements, abattement et anorexie sont apparus au cours de l'évolution de la maladie. Ce chat a également reçu une chimiothérapie, instaurée dès l'établissement du diagnostic de lymphome. Le chat 3 a quant à lui survécu 9 mois : il présentait un lymphome rénal primitif, diagnostiqué par néphrectomie. Une chimiothérapie a également été entreprise dans ce cas, mais l'animal était très abattu suite à la 2^{ème} séance.

Le chat 6, 7 et 8 sont donc toujours vivant, respectivement 3 ans, 1 an et demi et 7 mois après le diagnostic ; aucun d'entre eux ne présente des signes d'atteinte de l'état général et aucun traitement contre le lymphome n'est en cours à ce jour.

b) Suivi ophtalmique

Six des 8 chats ont été suivis par l'unité pédagogique d'ophtalmologie ou de médecine de l'ENVA (cas 1, 2, 3, 4, 5 et 7), entre 10 jours et 1 an et 4 mois après la première consultation, afin d'évaluer l'évolution des signes ophtalmiques ; les 2 animaux restants n'ayant pas été suivi à l'ENVA ont pu être suivi par téléphone (cas 6 et 8).

Chez 5 animaux (cas 1, 2, 3, 4 et 8), le suivi ophtalmique réalisé a mis en évidence une régression des signes d'inflammation oculaire. L'effet Tyndall est devenu négatif dans 2 cas (cas 1 et 4), le bouchon de fibrine présent initialement s'est résorbé dans 1 cas et une régression de la congestion de l'iris a été constaté (cas 3), et le caillot fibrino-hémorragique s'est résorbé dans 1 cas (cas 4). Certains signes persistaient cependant, comme des synéchies associées à des dépôts de fibrine et des fibres iriennes dans 1 cas (cas 1), une déformation irienne dans 1 cas (cas 2), un effet Tyndall dans 1 cas (cas 3) ou une iritis dans 1 cas (cas 4). La régression des signes oculaires constatée correspond à la mise en place d'un protocole de chimiothérapie dans 2 cas (cas 1 et 2), d'une chimiothérapie de prednisolone

seule dans 2 cas (cas 4 et 8), associé ou non à un traitement spécifique de l'inflammation oculaire dans 2 cas (cas 3 et 8).

Concernant le chat 5, aucune amélioration des signes ophtalmiques n'a été constatée, et une infiltration orbitaire de l'œil gauche a été constatée 1 mois après l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire sur l'œil droit, malgré la chimiothérapie entreprise.

L'œil atteint du chat 6 a été retiré chez le vétérinaire traitant, pour des raisons de confort de l'animal, et suite au diagnostic cytologique de lymphome oculaire établi sur un échantillon d'humeur aqueuse. Celui-ci a pu être confirmé histologiquement. Depuis, l'animal n'a pas développé de lésions ophtalmiques sur l'œil adelphe selon les propriétaires. Il en va de même pour le chat 7, dont l'œil atteint a été retiré ; un suivi ophtalmique réalisé sur l'œil adelphe 8 mois après l'établissement du diagnostic a seulement mis en évidence des séquelles d'uvéite (dépôts de pigments et opacités sur la capsule antérieure du cristallin).

Ainsi, sur les 10 yeux concernés par l'infiltration lymphomateuse, initialement ou au cours de l'évolution de la maladie, un a été énucléé à l'ENVA (cas 7), et un autre a été énucléé chez le vétérinaire traitant (cas 6), en raison des lésions constatées, de l'abolition de la vision et de l'hypertension oculaire ne pouvant être contrôlée par un traitement médical. Ainsi sur les 8 yeux conservés, 1 n'a pas montré d'amélioration des lésions ophtalmiques et l'œil adelphe a été infiltré en cours d'évolution de la maladie, malgré la chimiothérapie entreprise (cas 5) ; les 6 autres ont montré une amélioration des signes d'inflammation oculaire suite à l'instauration d'un traitement. En effet, sur ces 6 derniers yeux, l'amélioration est corrélée à un protocole de chimiothérapie instauré pour 3 yeux (cas 1 et 2), à une chimiothérapie de prednisolone seule pour 1 œil (cas 4), et à un traitement de l'uvéite à base de triamcinolone pour 2 yeux (cas 3 et 8).

III. DISCUSSION

L'analyse des références bibliographiques sur le lymphome uvéal félin a été surprenante, dans la mesure où les ouvrages de références [7, 20, 26] mentionnent que l'atteinte uvéale lors de lymphome est très fréquente, mais malgré cela, très peu d'études ont été réalisées la concernant. Ainsi il n'existe qu'une seule étude rétrospective sur le lymphome oculaire félin, et celle-ci est centrée sur les caractéristiques histologiques de celui-ci [11]. D'autre part, seuls 4 articles de cas cliniques [8, 25, 47, 55] sont recensés, et aucune série de cas n'a été publiée.

A. EPIDEMIOLOGIE

Dans l'étude présentée ici, il ne semblait pas y avoir de prédisposition de sexe, ce qui est en accord avec la littérature. Toutefois la taille de l'échantillon et le mode de recrutement ne permettent pas d'établir de comparaison entre l'atteinte des mâles et celle des femelles. Dans la majorité des cas, les chats recrutés étaient de type européen, à l'exception d'un persan et d'un siamois. Néanmoins, l'absence de connaissance de la fréquentation de l'ENVA

en fonction des races ne permet pas d'exploiter cette donnée. Toutefois, aucune étude bibliographique ne met en évidence de prédisposition raciale.

La majorité des cas dans notre échantillon concerne des animaux âgés de plus de 8 ans au moment du diagnostic (6 chats sur 8). Dans une étude, l'âge moyen des chats atteints par une forme extra-nodale de lymphome était de 8 ans [44, 64], et plus particulièrement, dans une autre étude, l'âge moyen des chats atteints par la forme uvéale était de 9 ans, bien que l'âge des animaux ait été extrêmement variable, allant de 9 mois à 18 ans [21].

Comme il a été mentionné dans la partie bibliographique de cette étude, le lymphome intra-oculaire chez le chat est considéré comme étant secondaire à un lymphome digestif ou multicentrique [1, 17, 45], et étant préférentiellement une tumeur à cellules B [25, 27, 31, 64]. Dans cette étude, 4 des 8 cas de lymphome intra-oculaire sont secondaires à un autre site primitif distant de l'œil : parmi ces 4 cas, 3 sont associés à un lymphome digestif ou rénal (cas 1, 2 et 3), et le dernier est l'extension d'une atteinte lymphomateuse maxillo-faciale diffuse, incluant notamment les cavités nasales et l'orbite (cas 5). Ces descriptions sont conformes à bibliographie, qui relate que le lymphome oculaire est secondaire à un lymphome digestif ou multicentrique [8, 11, 15, 34, 47].

Cette étude fait état de 4 cas pour lesquels il n'a pas été observé d'atteinte lymphomateuse viscérale autre qu'oculaire au moment du diagnostic. Cependant le bilan d'extension n'a pas été réalisé pour 2 de ces animaux, ramenant le nombre de cas à 2 dont le bilan d'extension est considéré comme négatif. Ces 2 derniers cas bénéficient en outre de l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire après examen histologique sur un globe oculaire (énucléation), ainsi que d'un suivi clinique à plus d'un an (1an et demi et 3 ans).

Pour les 2 animaux dont le bilan d'extension n'a pas été réalisé, l'un d'entre eux ne bénéficie pas de suivi à long terme (cas 4) ; l'autre animal (cas 8), dont le diagnostic a été effectué via un examen cytologique sur un échantillon d'humeur aqueuse, bénéficie d'un suivi téléphonique 7 mois après l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire, et s'avère être en très bon état général. Concernant ce dernier cas, cette présentation est très atypique, car elle ne va pas dans le sens d'un site primitif du lymphome autre que l'uvéa.

En excluant donc le cas 4, pour lequel ni bilan d'extension et ni suivi clinique ne sont disponibles, un diagnostic de lymphome systémique a été établi pour 4 animaux ; mais 3 animaux présentaient une forme inhabituelle de lymphome oculaire, étant donné qu'un diagnostic de lymphome oculaire isolé a été établi pour 2 d'entre eux, et que cette forme est également fortement suspectée au vu du suivi clinique pour le dernier animal.

Cette description est parfaitement originale dans la mesure où les ouvrages de références considèrent le lymphome oculaire soit comme la forme secondaire d'un lymphome digestif ou multicentrique, soit évoquent la possibilité d'une forme oculaire isolée, mais sans se référer à une description bibliographique [7, 11, 20, 26]. Ainsi dans le suivi des 8 cas de l'étude présentée ici, il en est 2 pour lesquels le diagnostic de forme oculaire isolée ne semble pas pouvoir être remis en cause, et 1 autre animal pour lequel il existe de fortes présomptions mais non avérées, et ce en raison des limites induites par les caractéristiques de l'étude, rétrospective dans notre cas, pour laquelle les suivis cliniques et la réalisation de bilans d'extension n'ont pu être réalisés systématiquement, et en raison du fait que pour certains animaux le diagnostic ait été établi à partir d'un examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse.

Une étude de GRAHN *et al.* de 2006 [27] indique que certaines uvéites lymphoplasmocytaires seraient susceptibles d'évoluer par transformation maligne des

lymphocytes B de l'uvée en lymphome. Cette description indiquerait donc la possibilité de formes oculaires isolées. Toutefois, l'auteur ne s'appuie sur aucune description précise pour étayer cette hypothèse, et l'article ne permet pas d'identifier de cas pour lesquels une forme oculaire isolée a été avérée.

Selon une publication de GIORDANO *et al.* en 2012 [25], il est décrit un cas de lymphome primaire oculaire à grandes cellules B chez un chat Persan de 13 ans, mais qui est néanmoins associé à une forme nerveuse (infiltration cérébrale), et qui ne peut donc pas être considéré comme une forme de lymphome oculaire complètement isolée.

Enfin, concernant la recherche d'une éventuelle association entre les rétrovirus et le lymphome oculaire, FeLV et le FIV, la sérologie pour le FeLV était négative pour tous les chats testés (4 sur 8), dont 1 présentait une forme de lymphome oculaire associé à lymphome digestif primitif, et les 3 autres une forme de lymphome oculaire isolée ; ce résultat est surprenant, compte tenu du fait que, selon un ouvrage de référence, les animaux atteints de lymphome intra-oculaire ont fréquemment une sérologie FeLV positive [36]. Toutefois, pour cette même référence, il est mentionné que les chats atteints de lymphomes digestif ou extra-nodal ont fréquemment une sérologie FeLV négative. Or le lymphome intra-oculaire est considéré, selon certaines classifications, comme appartenant aux formes extra-nodales. De plus nous ne disposons pas de statistiques plus précises concernant l'association du FeLV au lymphome intra-oculaire. En outre la taille de l'échantillon n'est pas représentative de la population de chats atteints d'un lymphome, et elle ne permet pas de remettre en cause les références bibliographiques ; néanmoins, cela pourrait éventuellement indiquer que le lymphome oculaire est associé à un faible taux d'infection par le FeLV. Concernant le FIV, la sérologie était positive dans 2 cas seulement. Dans la bibliographie, seule une étude réalisée sur le lymphome oculaire précise que sur 17 chats testés pour le FeLV, 7 étaient séropositifs, et sur 2 chats testés pour le FIV, 1 était séropositif [11].

B. PRESENTATION CLINIQUE DU LYMPHOME OCULAIRE

Dans l'étude présentée ici, l'atteinte initiale s'est révélée être unilatérale dans 7 cas sur 8 (car dans le cas 4, l'examen histologique de l'œil énucléé a établi le diagnostic d'une uvéite lympho-plasmocytaire). Ceci est en accord avec la littérature, qui mentionne que la plupart des cas de lymphome oculaire chez le chat sont unilatéraux, bien que les auteurs estiment que l'atteinte bilatérale puisse être sous-estimée [11].

Les signes ophtalmiques constatés étaient essentiellement des lésions d'uvéite antérieure, avec des signes d'atteinte et/ou d'infiltration de l'iris plus ou moins important, dans la mesure où l'atteinte de l'uvée antérieure est prédominante à l'atteinte de l'uvée postérieure lors de lymphome uvéal. Cette présentation clinique concernant essentiellement l'uvée antérieure est caractéristique du lymphome dans l'espèce féline, étant donné que chez l'Homme, au contraire, c'est l'uvée postérieure qui est atteinte préférentiellement [15].

Des signes évocateurs d'infiltration lymphomateuse oculaire ont été relevés dans 5 cas sur 8 (cas 1, 2, 4, 5 et 8), soit plus de la moitié des animaux de l'étude, et ont été décrits dans le

cas de lymphomes oculaires secondaires à un site primitif distant de l'œil dans 3 de ces 5 cas (le bilan d'extension n'ayant pas été réalisé pour les cas 4 et 8). Ces présentations cliniques semblent conformes à ce qui est décrit dans la littérature [26]. Des signes non spécifiques d'uvéite antérieure ont également été rencontrés dans tous les cas de l'étude, mais étaient aussi les seuls signes décrits dans les cas de formes oculaires isolées avérées (cas 6 et 7). Pour ces cas, l'association de signes non spécifiques d'uvéite et d'une forme oculaire isolée de lymphome est remarquable par rapport aux cas d'infiltration secondaire, mais le nombre d'animaux ne permet pas d'en déduire plus de conclusions. Dans une étude, GRAHN *et al.* [27] évoquait la possibilité, sans l'étayer, que certains lymphomes oculaires pourraient correspondre à la transformation maligne de lymphocytes B présents dans le cadre d'une uvéite lymphoplasmocytaire non spécifique. De la même façon, DUBIELZIG *et al.* [20] évoque lui aussi la possibilité d'une relation entre uvéite lymphoplasmocytaire et lymphome, mais là aussi sans l'étayer par une description. Le fait que dans cette étude, 2 des 3 cas de formes oculaires isolées de lymphome aient été associées uniquement à des signes non spécifiques d'uvéite antérieure pourrait étayer l'hypothèse d'un lien entre uvéite lymphoplasmocytaire et lymphome oculaire isolé.

Une minorité de cas dans notre étude présentait également des signes d'atteinte du segment postérieur, comme cela a déjà été décrit dans le Tableau 2 précédemment (cas 2, 3 et 4). Dans ces cas, l'atteinte du segment postérieur est toujours concomitante à une atteinte du segment antérieur. Ceci correspond à ce qui est mentionné dans la bibliographie, à savoir que l'atteinte du segment postérieur est souvent associée à celle du segment antérieur, et lorsqu'elle est seule, est moins fréquente que l'atteinte seule de l'uvée antérieure [11]. Les proportions des animaux dans notre étude présentant une atteinte du segment antérieur seule ou en association avec une atteinte du segment postérieur correspondent aux descriptions réalisées dans l'étude anatomo-pathologique de CORCORAN sur les lymphomes oculaires [11]. En outre, les cas d'animaux de notre étude présentant une atteinte du segment postérieur sont tous décrits dans le cadre d'un bilan d'extension positif, donc lors de lymphome oculaire secondaire à un autre site primitif distant de l'œil.

C. DIAGNOSTIC : EXAMEN CYTOLOGIQUE

Dans cette étude, une paracentèse de la chambre antérieure a été effectuée dans 5 cas sur 8, et le diagnostic de lymphome oculaire a pu être établi par un examen cytologique sur l'échantillon d'humeur aqueuse dans 4 de ces 5 cas. Ce ratio est bien supérieur à ce qui avait été publié dans l'étude d'OLIN [48], qui indiquait que l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire avait été réalisé d'après un examen cytologique d'échantillon d'humeur aqueuse dans seulement 2 cas sur 7. Néanmoins il reste toujours des faux négatifs, 1 cas sur 5 dans cette étude (cas 3), et ceci constitue une des limites de l'examen cytologique ; dans ce cas précis, l'examen cytologique mentionnait l'observation d'une population dégradée de cellules, empêchant l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire par l'examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse. Dans ce cas, le diagnostic avait déjà été établi précédemment, sur examen histologique après néphrectomie.

Dans les 4 cas pour lesquels le diagnostic a pu être établi par examen cytologique d'un échantillon d'humeur aqueuse, 1 des cas (cas 6) a été confirmé par un examen histologique sur le globe oculaire atteint, réalisé chez le vétérinaire traitant, donnant donc une certitude

sur le diagnostic déjà établi par l'examen cytologique. De plus, l'évolution de ce cas est favorable, l'animal étant toujours vivant 3 ans après l'établissement du diagnostic. Concernant les 3 autres cas, aucune confirmation histologique n'est disponible, de quelque organe que ce soit. Le chat 1 est mort 1 an et 9 mois après l'établissement du diagnostic, tandis que le chat 8 est toujours vivant et en bon état général 7 mois après le diagnostic. A l'examen ophtalmique, ces 2 animaux présentaient des signes évocateurs d'une infiltration lymphomateuse de l'uvée antérieure (déformation nodulaire de l'iris pour les 2 cas et dyscorie dans le cas 8). Ainsi, les signes observés à l'examen ophtalmique associés à un examen cytologique en faveur d'un lymphome oculaire permettent d'établir, avec très peu de doutes, le diagnostic de lymphome oculaire. En ce qui concerne le dernier cas (cas 4), un examen histologique sur l'œil gauche a été réalisé, établissant le diagnostic d'une uvéite lympho-plasmocytaire, tandis que l'examen cytologique sur échantillon d'humeur aqueuse a été réalisé sur l'œil droit, établissant le diagnostic de lymphome oculaire. Plus précisément, la conclusion du rapport indiquait que « l'hypothèse de prolifération lymphomateuse est donc plausible, dans une variété en première approche à cellules lymphocytiques matures ». Un doute raisonnable et donc permis quant à la véracité de l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire dans ce cas. En outre DUBIELZIG *et al.* [20] indiquent qu'approximativement la moitié des lymphomes uvéaux sont combinés à des uvéites lympho-plasmocytaires. Il est donc légitime de s'interroger sur la présence de faux positifs dans cette étude, et les faux négatifs peuvent s'expliquer par la confusion du lymphome oculaire avec une uvéite lympho-plasmocytaire.

D. TRAITEMENT

Dans le cadre d'un lymphome oculaire de nature métastatique, le traitement, comme il a été décrit précédemment dans ce travail, n'inclut pas l'énucléation, dans la mesure où celle-ci ne peut pas être thérapeutique, cette chirurgie n'étant préconisée que lorsque les complications de l'évolution du lymphome induisent une douleur incompatible avec le confort de l'animal. L'étude présente ici 3 cas de formes isolées de lymphome oculaire, dont 2 cas ayant subi une énucléation, en raison de complications d'une uvéite antérieure. Néanmoins, le fait qu'on ait à faire à une forme isolée et qu'on ne connaisse pas le risque associé pour les organes autres que l'œil en cas de systématisation du processus, une énucléation pourrait être indiquée lors de diagnostic cytologique en faveur d'un lymphome oculaire associé à un bilan d'extension négatif, et ce à des fins thérapeutiques.

E. PRONOSTIC

Dans cette étude, 4 animaux sur les 7 dont un suivi est disponible sont morts relativement rapidement après l'établissement du diagnostic de lymphome. Ces 4 correspondaient à des formes de lymphome oculaire secondaires à d'autres sites primitifs distants de l'œil. Les 3 autres cas correspondent à des animaux toujours vivants, entre 7 mois et 3 ans après l'établissement du diagnostic, et en bon état général d'après leurs propriétaires, et dont une forme isolée de lymphome oculaire est avérée pour 2 de ces cas, et très fortement suspectée pour le troisième. Il est mentionné dans la littérature que l'atteinte oculaire, lorsqu'elle se comporte comme une métastase d'un site primitif, est parfois considérée comme un facteur pronostic péjoratif sur le temps de survie, notamment chez le chien [41].

En effet l'atteinte oculaire dans ce cas-là correspond à un stade de gravité plus important de la maladie, et le lymphome est alors considéré comme étant de stade III, IV ou V selon les cas. Mais dans cette étude, les 3 formes oculaires isolées semblent présenter une longévité atypique par rapport au reste, ce qui d'une part semble infirmer l'association de ce type de lymphome avec un foyer primitif distant de l'œil comme indiqué précédemment, et d'autre part, pourrait indiquer que la forme isolée d'un lymphome oculaire se comporte différemment de la plupart des autres formes de lymphome, en ayant une agressivité moindre. Ainsi les différentes références bibliographiques citent des médianes de survie, lorsqu'une chimiothérapie est entreprise, entre 6 et 9 mois lors de lymphome multicentrique, de 7 à 10 mois lors de forme digestive et de 2 à 3 mois en cas de forme médiastinale [64] ; la durée de survie est de seulement 6 à 8 semaines lorsqu'aucun traitement n'est mis en œuvre [46]. Toutefois d'autres études sont nécessaires afin de vérifier cette description, compte tenu du faible nombre de cas présentés dans ce travail.

F. LIMITES

1. Diagnostic

Dans cette étude, le diagnostic d'un des 3 cas de forme oculaire isolée de lymphome a été établi par un examen cytologique sur un échantillon d'humeur aqueuse, et sur la foi du suivi clinique à 7 mois. Les cas de lymphome oculaire faux positifs à l'examen cytologique ne sont pas décrits dans la bibliographie, mais compte tenu du lien évoqué par DUBIELZIG *et al.* [20] entre l'uvéite lymphoplasmocytaire et le lymphome oculaire, il est possible d'envisager le diagnostic cytologique sur l'échantillon d'humeur aqueuse de 2 façons différentes : soit ce cas a été faussement diagnostiqué comme un lymphome oculaire, et il s'agit en réalité d'une uvéite lymphoplasmocytaire, soit cela correspond à une transformation tumorale maligne des lymphocytes B de l'uvéite, et donc à un lymphome oculaire.

En outre, l'établissement du diagnostic de lymphome oculaire sur la base d'un examen cytologique d'échantillon d'humeur aqueuse fait partie des critères d'inclusion de l'étude. Cependant OLIN *et al.* [48] indique la possibilité d'un diagnostic faussement négatif lors de lymphome oculaire, car, dans cette étude, seuls 2 cas sur 7 sont diagnostiqués sur la foi de l'examen cytologique. Dans notre travail, il est donc possible de considérer que l'examen cytologique sur l'échantillon d'humeur aqueuse dans le cas 3 est un faux négatif, car l'animal présentait des signes ophtalmiques très évocateurs d'une infiltration lymphomateuse, et un diagnostic de lymphome avait été établi par un examen histologique d'un rein, après néphrectomie. Néanmoins, l'éventualité de diagnostics faussement négatifs ne pénalise pas notre étude compte tenu de son schéma, incluant uniquement les cas de lymphome. À l'inverse, dans la mesure où le diagnostic d'un cas de lymphome oculaire isolé a été établi sur la foi d'un diagnostic cytologique (cas 8), on peut s'interroger quant à la possibilité d'un faux positif. Cette description peut renforcer l'idée d'une relation entre une uvéite lymphoplasmocytaire et un lymphome oculaire [20, 27] dans la mesure où cet animal présentait des signes non spécifiques d'uvéite antérieure.

De la même façon, GRAHN *et al.* [27] ont aussi remis partiellement en cause le diagnostic histologique de lymphome oculaire. En effet, dans cette étude, sur 15 cas de lymphomes oculaires diagnostiqués par un examen histologique standard, 4 d'entre eux se sont révélés être d'une autre nature tumorale après examen immunohistochimique. Dans notre étude, le diagnostic de lymphome oculaire établi par examen histologique n'a pas été confirmé par un examen immunohistochimique. Dans la mesure où la description faite ici de lymphome

oculaire isolé est originale, cette observation peut être de nature à envisager un lien entre uvéite lymphoplasmocytaire et lymphome oculaire, d'un point de vue histologique. D'autres études sont nécessaires pour étayer l'hypothèse de transformation maligne des lymphocytes de l'uvéite après un épisode d'uvéite lymphoplasmocytaire, notamment un examen immunohistochimique.

2. Echantillon

Une autre des limites de cette étude est le nombre de cas, limité à 8, venant en partie du recrutement des animaux, dans la mesure où le logiciel n'a pas encore été suffisamment bien exploité après sa mise en service.

3. Caractéristiques de l'étude

Cette étude étant une étude rétrospective, les cas recrutés sont hétérogènes, à cause de l'absence de systématisation des procédures diagnostiques envisagées.

CONCLUSION

Dans cette étude, 8 cas de lymphome oculaire ont été recrutés. Parmi eux, 4 cas ont été considérés comme des lymphomes oculaires métastasés, dont le site primitif était distant de l'œil : 2 animaux avaient développé un lymphome digestif, 1 animal était atteint de lymphome rénal, et le dernier animal présentait une atteinte lymphomateuse maxillo-faciale diffuse. Pour un cas, la nature primitive ou secondaire de l'atteinte oculaire n'a pu être déterminée, en raison de l'absence de bilan d'extension et de suivi clinique. Enfin pour les 3 derniers cas, ce travail présente pour la première fois des formes oculaires isolées de lymphome. À notre connaissance, il s'agit des premières descriptions aussi étayées en médecine vétérinaire. Cette étude décrit également que ces formes oculaires isolées de lymphome ne présentaient pas de lésions de l'uvéa antérieure évocatrices ou très évocatrices d'une infiltration lymphomateuse de l'uvéa, à la différence des formes métastatiques de lymphome, pour lesquelles ces types de lésions sont bien décrites. En outre, comme cela a pu être évoqué par 2 auteurs, DUBIELZIG et GRAHN [19, 25], mais sans description clinique, ce travail pourrait aussi renforcer l'hypothèse d'un lien entre l'uvéite lymphoplasmocytaire du chat et le lymphome oculaire isolé. Enfin, dans le cas d'une forme de lymphome oculaire isolée, l'approche thérapeutique et le pronostic pourraient être différents, et l'indication d'une énucléation pourrait être revisitée. Dans les 3 cas décrits de notre étude, les formes oculaires isolées de lymphome semblaient être associées à un comportement biologique peu agressif compte tenu des suivis cliniques réalisés.

D'autres études sont à ce jour indispensables pour : apporter d'autres descriptions cliniques associées au lymphome oculaire primitif; étayer l'hypothèse d'une transformation maligne de lymphocytes B de l'uvéa à partir d'une uvéite lymphoplasmocytaire; et enfin, étudier le comportement biologique des formes lymphomateuses uvéales isolées, pour les comparer aux autres formes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABRAMS KL, BLANCHARD GL, BROOKS DE, et al. Small animal ophthalmology secrets. HANLEY & BELFUS, R.C., Philadelphia, 2002, 331 p.
2. ARGYLE DJ, SABA C, PAOLONI MC. Feline lymphoma and leukemia. *In* : Decision making in small animal oncology. Wiley-Blackwell, Ames, 2008, 197-209
3. BOUHANNA, L. Tumeurs des annexes oculaires. *Le point vétérinaire*, 2006, **271**, 26-31
4. BOUHANNA, L. Les tumeurs du globe oculaire chez le chien et le chat. *Le point vétérinaire*, 2008, **285**, 31-38
5. BRYAN JN. Tumors of the hematopoietic system. *In* : Cancer management in small animal practice. Saunders Co, Maryland Heights, 2010, 343-356
6. CAMPBELL LH, SCHIESSL MM. Ocular manifestations of toxoplasmosis, infectious peritonitis, and lymphosarcoma in cats. *Mod. Vet. Pract.*, 1978, **59**, 761-764
7. CARLTON WC, HUTCHINSON AK, GROSSNIKLAUS HE. Ocular lymphoid proliferations. *In* : Ocular tumors in animals and humans. PEIFFER RL, SIMONS KB, Iowa State Press, 2002, 379-413
8. CARLTON WW. Intraocular lymphosarcoma : two cases in Siamese cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1976, **12**, 83-87
9. CLERC B, IRGENS K. Tumeurs de l'oeil et des annexes oculaires chez le chien et le chat (2^e partie) : tumeurs oculaires. *Point Vét.*, 1981, **13**, 61, 25-32
10. COLLINS BK, MOORE CP. Diseases and surgery of the canine anterior uvea. *In* : Veterinary Ophthalmology, GELATT KN, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 3rded., 755-795
11. CORCORAN K, PEIFFER RL, KOCH S. Histopathologic features of feline ocular lymphosarcoma : 49 cases (1978-1992). *Vet. Comp. Ophthalmol.*, 1997, **5**, 35-41
12. COURT EA, WATSON ADJ, PEASTON AE. Retrospective study of 60 cases of feline lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 1997, **75**, 424-427
13. COUTINHO AB, et al. Extranodal B-cell lymphoma of the uvea : a case report. *Can. J. Ophthalmol.*, 2005, **40**, 623-626
14. DAVIDSON MG, et al. Feline anterior uveitis : a study of 53 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1991, **27**, 77-83

15. DE LAEY JJ. Le lymphome intra-oculaire non-hodgkinien. Aspects diagnostiques. *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.*, 2001, **279**, 81-89
16. DELISLE F, FOURMENTEZE C. Le lymphome félin. *Point Vét.*, 1997, **28**(187), 65-68
17. DIETRICH U. Feline glaucomas. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2005, **20**, 108-116
18. DUBIELZIG RR. Ocular neoplasia in small animals. *Vet. Clin. NorthAm. Small Anim. Pract.*, 1990, **20**, 847-848
19. DUBIELZIG RR. Tumors of the eye. *In* : Tumors in domestic animals. MEUTEN D.J., 4th ed., Ames, Iowa State Press, 2002, 739-754
20. DUBIELZIG RR, KETRING K, MC LELLAN GJ, ALBERT DM. Chapter 9 : The uvea, Uveal lymphoma and histiocytic neoplasia. *In* : Veterinary Ocular Pathology : A comparative review. Saunders Elsevier, 1st ed., Edinburgh, 2010, 298-299
21. FISCHER CA. Retinopathy in anemic cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1970, **156**, 1415-1427
22. GABOR LJ, CANDIELD PJ, MALIK R. Immunophenotypic and histological characterization of 109 cases of feline lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.*, 1999, **77**, 436-441
23. GABOR LJ, MALIK R, CANFIELD PJ. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Aust. Vet. J.*, 1998, **76**(11), 727-732
24. GELATT KN, LADDS PW. Gonioscopy in dogs and cats with glaucoma and ocular tumours. *J. Small Anim. Pract.*, 1971, **12**, 105-117
25. GIORDANO C, GIUDICE C, BELLINO C, BORRELLI A, D'ANGELO A. A case of oculo-cerebral B-cell lymphoma in a cat. *Vet. Ophthalmol.*, 2012
26. GLAZE MB, GELATT KN. Feline ophthalmology. *In* : Veterinary ophthalmology. GELATT KN, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 3rd ed., 997-1052
27. GRAHN BH, PEIFFER RL, CULLEN CL, HAINES DM. Classification of feline intraocular neoplasms based on morphology, histochemical staining, and immunohistochemical labeling. *Vet. Ophthalmol*, 2006, **9**, 395-403
28. HARDY WD. Hematopoietic tumors of cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, **17**, 921-940
29. HELPER LC. Ocular manifestations of systemic disease. *In* : Magrane's canine ophthalmology. Lea &Febiger, Philadelphia, 1989, 4^{ed.}, 264-273
30. HOCHMAN J, et al. Entry routes of malignant lymphoma into the brain and eyes in a mouse model. *Cancer Res.*, 2001, **61**, 5242-5247

31. HOLT E, GOLDSCHMIDT MH, SKORUPSKI K. Extranodal conjunctival Hodgkin's-like lymphoma in a cat. *Vet. Ophthalmol.*, 2006, **9**, 141-144
32. HUTSON CA, RIDEOUT BA, PEDERSEN NC. Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of Southern California, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, **199**, 1357-1362
33. JEGLUM KA, WHEREAT A, YOUNG K. Chemotherapy of lymphoma in 75 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **190**, 174-178
34. LA CROIX CN. Ocular manifestations of systemic disease in cats. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2005, **20**, 121-128
35. LOUWERENS M, LONDON CA, PEDERSEN NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, **19**, 329-335
36. MACY DW. The etiology of cancer, Cancer-causing viruses *In* Small animal clinical oncology. WITHROW SJ, MacEWEN EG, WB Saunders Co, Saint Louis, 2007, 4thed., 19-30
37. MAGGS DJ. Ocular manifestations of systemic diseases. *In* : Textbook of veterinary internal medicine. ETTINGER SJ, Saunders Co, Philadelphia, 6thed, 2004, 92-96
38. MAGGS D. Feline uveitis. An intraocular lymphadenopathy. *J. Feline Med. Surg.*, 2009, **11**, 167-182
39. MAHONY OM, MOORE AS, COTTER SM et al. Alimentary lymphoma in cats : 28 cases (1988-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **207**, 1593-1598
40. MEINCKE JE. Reticuloendothelial malignancies with intraocular involvement in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1966, **149**, 157-161
41. MILLER PE, DUBIELZIG RR. Ocular tumors. *In* : Small animal clinical oncology. WITHROW SJ, MacEWEN EG, WB Saunders Co, Saint Louis, 2007, 4thed., 686-698
42. MOONEY SC, HAYES AA, MC EWEN EG, et al. Treatment and prognostic factors in lymphoma in cats : 103 cases (1977-1981). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194**(5), 696-702
43. MOONEY S, et al. Renal lymphoma in cats : 28 cases (1977-1984), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191**, 1473-1477
44. MOORE AS, COTTER SM, FRIMBERGER AE, et al. A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 1996, **10**, 372-375
45. MORGAN RV. Ultrasonography of retrobulbar diseases of the dog and cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1989, **25**, 393-399

46. MORRIS J, DOBSON JM. Haematopoietic system, Lymphoma. *In* : Small Animal Oncology. Blackwell Science, Oxford, 2001, 228-239
47. NELL B, SUCHY A. 'D-shaped' and 'reverse D-shaped' pupil in a cat with lymphosarcoma. *Vet. Ophthalmol.*, 1998, **1**, 53-56
48. OLIN DD. Examination of the aqueous humor analysis as a diagnostic aid in anterior uveitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1977, **171**, 557-559
49. OLLIVIER FJ, PLUMMER CE, BARRIE KP. Part 1: The eye examination and diagnostic procedures – Chapter 9 : Ophthalmic examination and diagnostics – Anterior chamber paracentesis. GELATT KN, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 4th ed., 474
50. PATE DO, GILGER BC, SUTER ES, CLODE AB, Diagnosis of intraocular lymphosarcoma in a dog by use of a polymerase chain reaction assay for antigen receptor rearrangement. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2011, **238**, 625-630
51. PATTERSON-KANE JC, KUGLER BP, FRANCIS K. The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma : a pilot study. *J. Comp. Pathol.*, 2004, **130**, 220-222
52. PEIFFER RL, WILCOCK BP. Histopathologic study of uveitis in cats : 139 cases (1978-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, **198**, 135-138
53. SAUNDERS LZ, BARRON CN. Intraocular tumors in animals : IV. Lymphosarcoma. *Br. Vet. J.*, 1964, **120**, 25-35
54. SHELTON GH, MCKIM KD, COOLEY PL, et al. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in a cat with lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194**, 249-252
55. SIMEON, C., BOUHANNA, L., COPPENS, P. Tumeur intra-oculaire chez un chat. *Le point vétérinaire*, 2009, **295**, 57-61
56. SLATTER DH, TAYLOR RF, BROBST DF. Ocular manifestations of myeloproliferative disease in a cat. *Aust. Vet. J.*, 1974, **50**, 164-168
57. SLATTER DH. Fundamentals of veterinary ophthalmology. SLATTER DH, WB Saunders Co, Saint Louis, 4thed, 2008, 475 p.
58. STILES J. Ocular manifestations of systemic diseases – Part 2 : the cat. *In* : Veterinary ophthalmology. GELATT KN, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 3rded., 1448-1473
59. SWANSON JF, Ocular manifestations of systemic disease in the dog and cat. *Vet. Clin. NorthAm. Small Anim. Pract.*, 1990, **20**, 849-867

60. THRALL MA. Diagnostic cytology in clinical oncology. *In* : Small animal clinical oncology. WITHROW SJ, MacEWEN EG, WB Saunders Co, Saint Louis, 2007, 4thed., 112-133
61. TOWNSEND WM. Canine and feline uveitis. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, 2008, **38**, 323-346
62. VAIL DM. Hematopoietic tumors. *In* : Textbook of veterinary internal medicine. ETtinger SJ, Saunders Co, Philadelphia, 6thed, 2004, 732-747
63. VAIL DM, MOORE AS, OGILVIE GK, et al. Feline lymphoma (145 cases) : prolifération indices, CD3 immunoreactivity and their association with prognosis in 90 cats receiving therapy. *J. Vet. Intern. Med.*, 1998, **12**, 349-354
64. VAIL DM, YOUNG KM. Hematopoietic tumors. *In* : Small animal clinical oncology. Ed. By WITHROW SJ, MacEWEN EG, WB Saunders Co, Saint Louis, 2007, 4thed., 699-752
65. VONDERHAAR MA, MORRISON W. Lymphosarcoma. *In* : Cancer in dogs and cats Medical and surgical management. Ed. By MORRISON WB, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998, 679-695
66. WALY NE, GRUFFYDD-JONES TJ, STOKES CR et al. Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *J Comp Pathol*, 2005, **133**, 253-260
67. WILCOCK B, PEIFFER RL, DAVIDSON MG. The causes of glaucoma in cats. *Vet. Pathol.*, 1990, **27**, 33-40
68. WILLIAMS LW, GELATT KN, GWIN RM. Ophthalmic neoplasms in the cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, **17**, 999-1008
69. WILLIS AM, WILKIE DA. Ocular oncology. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2001, **16**, 77-85
70. ZWAHLEN CH, LUCROY MD, KRAEGEL SA, et al. Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphomaC : 21 cases (1993-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, **213**, 1144-1149

Rapport-Gratuit.com

Annexe : Présentation clinique lors de la première consultation à l'ENVA

Numéro de dossier	Présentation clinique initiale
<p style="text-align: center;">Cas 1 A05-12520</p>	<p><u>Anamnèse</u> : uvéite récidivante depuis 1 mois, traitement corticoïdes pendant 8 jours à 1mg/kg puis à doses dégradées, marbofloxacin (Marbocyl) pendant 8 jours, tropicamide (Mydriaticum). Régression en 15 jours puis récurrence il y a 3 jours.</p> <p><u>Œil gauche</u> : Vision et réflexes photomoteurs positifs Test de Schirmer : 16mm/min Cornée, chambre antérieure, iris : pas d'anomalie observée Opacifications ponctiformes sur la capsule postérieure du cristallin Fond d'œil : pas d'anomalie observée Pression intraoculaire : 12 mmHg</p> <p><u>Œil droit</u> : Vision et réflexes photomoteurs positifs Test de Schirmer : 9 mm/min Cornée lisse et transparente Dépôt de fibrine en région naso-ventrale de la chambre antérieure, bombement de l'iris en regard du dépôt fibrineux : effet de masse Effet Tyndall positif Dépôt de fibrine sur la capsule antérieure du cristallin Fond d'œil normal Pression intraoculaire : 11 mmHg Echographie oculaire : éléments figurés en agglomérat dans la chambre antérieure en partie nasale, et en continuité avec un tissu d'échogénicité identique rétro-irien Pas d'anomalie vitréenne ni rétinienne</p> <p>Uvéite récidivante d'origine indéterminée, suspicion de lymphome oculaire.</p>
<p style="text-align: center;">Cas 2 A06-11444</p>	<p><u>Anamnèse</u> : boiterie du postérieur gauche, abattement et dysorexie depuis 1 mois. Souffle cardiaque traité par du bétaxépril (Fortekor). Boiterie traitée successivement par prednisolone (Megasolone), acide tolfénamique (Tolfédine) et méloxicam (Metacam), sans amélioration constatée.</p>

	<p>Vomissements réguliers plusieurs fois par mois, parfois teintés de sang. Conjonctivite palpébrale récidivante.</p> <p><u>Examen clinique</u> : Abattement Souffle cardiaque, pouls fémoral frappé synchrone Tartre</p> <p><u>Examen neurologique</u> : Proprioception conservée sur les 4 membres Réflexes patellaires augmentés</p> <p><u>Examen orthopédique</u> : Boiterie permanente franche du postérieur gauche, depuis 1 mois, stable Report du poids sur le postérieur droit à l'arrêt Reliefs anatomiques symétriques, pas de déformation, pas de chaleur Mobilisation normale des articulations des 2 postérieurs Douleur à la palpation-pression des vertèbres lombaires Amyotrophie du membre postérieur gauche, avec tonus du muscle gastrocnémien fortement diminué</p> <p>Suspicion de boiterie d'origine neurologique ou métabolique.</p>
<p>Cas 3 A07-12617</p>	<p><u>Anamnèse</u> : boiterie et déficit proprioceptif du postérieur droit. Néphrectomie du rein gauche 6 mois auparavant suite à un lymphome rénal, diagnostiqué sur pièce d'exérèse. Anorexie depuis 2 jours.</p> <p><u>Examen clinique</u> : Constantes vitales dans les valeurs usuelles Boiterie du postérieur droit</p> <p><u>Examen neurologique</u> : Postérieur droit : parésie, amyotrophie du postérieur droit en région du sciatique et du fémoral, absence de proprioception consciente, réflexes normaux à diminués Œil droit : anisocorie et mydriase, absence de réflexes photomoteurs directs et indirects et pas de clignement à la menace</p>

	Syndrome motoneurone périphérique du postérieur droit associé à une atteinte rétinienne et/ou du nerf optique droits. Suspicion de nouvelle localisation du lymphome.
Cas 4 A08-8224	<p><u>Anamnèse</u> : second avis sur luxation du cristallin</p> <p><u>Œil droit</u> : examen dans les limites de la normalité</p> <p><u>Œil gauche</u> : Blépharospasme, hyperhémie conjonctivale, larmoiement Luxation antérieure du cristallin cataracté et iris « pris en sandwich » Iritis majeure, aspect congestionné Pression intraoculaire : 84 mmHg</p> <p>Luxation antérieure du cristallin gauche, hypertension oculaire et uvéite associées majeures. Décision d'énucléation.</p>
Cas 5 A08-12312	<p><u>Anamnèse</u> : procidence de la membrane nictitante depuis 1 mois et apparition d'une masse frontale, déformation pupillaire de l'œil droit puis perte de la vision depuis 2 semaines. Traitement entrepris : enrofloxacin (Baytril) et prednisolone (Megasolone) sans amélioration. Pas de diarrhée ni de vomissement rapportés, bon appétit.</p> <p><u>Examen clinique</u> : Constantes vitales dans les normes usuelles Palpation abdominale souple Abattement Procidence de la membrane nictitante bilatérale Œil droit : conjonctivite, absence de clignement à la menace et des réflexes photomoteurs, iris bombé plaqué contre l'endothélium cornéen, infiltration de l'iris, synéchie postérieure</p> <p>Hospitalisation de l'animal pour exploration des troubles.</p>
Cas 6 A09-6145	<p><u>Anamnèse</u> : modification de l'aspect de l'œil gauche depuis 1 semaine et diagnostic d'un glaucome la veille</p> <p><u>Œil droit</u> : Examen dans les limites de la normalité Pression intraoculaire : 21 mmHg</p>

	<p><u>Œil gauche :</u> Hyperhémie conjonctivale diffuse Pupille en semi-mydriase aréflexive Effet Tyndall discrètement positif Iritis, rubéose irienne Pression intraoculaire : 41 mmHg</p> <p>Uvéite antérieure hypertensive, unilatérale. Des causes tumorales et infectieuses sont envisagées.</p>
<p>Cas 7 A11-6308</p>	<p><u>Anamnèse :</u> uvéite chronique de l'œil droit évoluant depuis 2 ans, traité par timolol et dorzolamide (Cosopt).</p> <p><u>Fonction visuelle :</u> clignement à la menace absent sur l'œil droit et douteux sur l'œil gauche</p> <p><u>Œil droit :</u> Réflexes photomoteurs directs absents et indirects présents mais incomplets Buphtalmie Congestion des vaisseaux épiscléaux Test de Schirmer : 29 mm/min Œdème cornéen et néovaisseaux en partie dorsale, présence d'une strie de Haab au centre de la cornée Effet Tyndall positif Cristallin : croissant aphake, opacité sur la capsule antérieure du cristallin Pression intraoculaire : 35 mmHg Fond d'œil normal</p> <p><u>Œil gauche :</u> Réflexes photomoteurs directs présents mais incomplets et indirects absents Examen sans anomalie des annexes Test de Schirmer : 17 mm/min Examen normal de la cornée Effet Tyndall négatif Cristallin : opacités sur la capsule antérieure Pression intraoculaire : 22 mmHg Fond d'œil non visible</p>

	Uvéite de l'œil droit associée à des complications hypertensives.
<p>Cas 8 A12-3437</p>	<p><u>Anamnèse</u> : uvéite antérieure évoluant depuis 2 mois</p> <p><u>Fonction visuelle</u> : clignement à la menace présent sur les 2 yeux</p> <p><u>Œil droit</u> :</p> <p>Réflexes photomoteurs présents Examen sans anomalie des annexes Cornée lisse et transparente Iritis, iris déformé en partie droite, aspect nodulaire Effet Tyndall positif : ¼ Cristallin transparent Mesure de la pression intraoculaire non réalisée Examen du fond d'œil normal</p> <p><u>Œil gauche</u> :</p> <p>Réflexes photomoteurs présents Effet Tyndall négatif Mesure de la pression intraoculaire non réalisée</p> <p>Hypothèses diagnostiques : lymphome oculaire, PIF sèche, FIV/FelV, toxoplasmose.</p>

LYMPHOME OCULAIRE UVÉAL FÉLIN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 8 CAS OBSERVÉS À L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT DE 2005 à 2012

NOM : LABEYLIE

PRÉNOM : Emeline

RÉSUMÉ :

Le lymphome est l'une des tumeurs malignes les plus couramment rencontrées dans l'espèce féline. On distingue classiquement 4 types de lymphome, parmi lesquels se trouvent les formes extra-nodales, pouvant intéresser divers organes, et plus particulièrement l'uvée. La forme uvéale est, à l'heure actuelle, considérée comme l'extension d'un processus lymphomateux à l'uvée à partir d'un autre site primaire, et donc comme une tumeur intra-oculaire secondaire. Cependant, certains auteurs laissent sous-entendre qu'une forme primaire de lymphome uvéal serait envisageable. Après une étude bibliographique sur le lymphome félin, l'auteur s'intéresse aux descriptions cliniques, cytologiques et anatomo-pathologiques des infiltrations lymphomateuses de l'uvée, ainsi qu'aux traitements envisageables. Enfin, à travers une étude rétrospective sur 8 cas de lymphome uvéal diagnostiqués à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, d'autres formes uvéales du lymphome sont décrites, et l'auteur s'attache à essayer de déterminer l'origine primitive du lymphome en cause.

MOTS-CLÉS :

**ŒIL / LYMPHOME /LYMPHOME OCULAIRE / TUMEUR / UVEE / UVEITE / ETUDE
RETROSPECTIVE / CARNIVORE / CHAT / ECOLE NATIONALE VETERINAIRE / ALFORT**

JURY :

Président : Pr.

Directeur : Dr. Chahory

Assesseur : Pr. Fontaine

Invité : Dr. Payen

UVEAL OCULAR FELINE LYMPHOMA : RETROSPECTIVE STUDY OF 8 CASES OBSERVED AT THE ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT 2005-2012

SURNAME : LABEYLIE

NAME: Emeline

SUMMARY :

Lymphoma is the most frequently observed malignant tumor in the feline. Four types of lymphoma exist, including the extra-nodal form. The extra-nodal form can affect several organs, particularly the uvea. The uveal form is currently considered a secondary intra-ocular tumor because it metastasizes to the uvea from a lymphomatoid process at another site. However, some authors suggest that primary uveal lymphoma may exist. After a bibliographic study of feline lymphoma, the author will analyze histo-pathological, cytological and clinical descriptions of the lymphomatoid infiltrations of the uvea as well as possible treatments. Finally, using a retrospective study of 8 cases of uveal lymphomas diagnosed at Alfort's National Veterinary School, the author will describe other uveal forms of the lymphoma and then focus on trying to ascertain the primitive origin of the particular lymphoma of each case.

KEYWORDS :

EYE/ LYMPHOMA / OCULAR LYMPHOMA / TUMOR / UVEA / UVEITIS / RETROSPECTIVE STUDY / CARNIVORE / CAT/ NATIONAL VETERINARY SCHOOL / ALFORT

JURY :

President : Pr.

Director : Dr. Chahory

Assessor : Pr. Fontaine

Guest : Dr. Payen