Revues générales

Les uvéites néoplasiques

RÉSUMÉ : Les uvéites néoplasiques sont rares et représentent 2,5 % de l'ensemble des uvéites [1]**. Une uvéite survenue aux âges extrêmes (moins de 5 ans et plus de 60 ans), sans étiologie évidente et avec absence de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic. La crainte de l'ophtalmologiste est de méconnaître le diagnostic, mettant en jeu le pronostic vital. Les lésions ne sont pas spécifiques et sont parfois associées à des signes inflammatoires, d'où l'appellation de *masquerade syndrome*.**

Les prélèvements oculaires et le bilan d'extension sont indispensables au diagnostic et à l'instauration du traitement. Des nouveaux marqueurs tumoraux et immuno-histochimiques sont développés pour augmenter les chances de positivité des résultats. Le pronostic vital dépend de la précocité de prise en charge et du type de tumeur.

C. TITAH, I. COCHEREAU
Hôpital-Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, PARIS.

Nous décrivons les principales causes d'uvéites néoplasiques en rapport avec une infiltration tumorale primitive (lymphome, rétinoblastome infiltrant diffus [RBS], leucémie) ou secondaire (syndrome paranéoplasique).

Le lymphome

C'est une prolifération lymphomateuse maligne extra-ganglionnaire. Il s'agit d'une atteinte primitive du système nerveux central ([SNC] cerveau, méninges, moelle épinière), avec possibilité de dissémination oculaire, ou d'une localisation primitive oculaire : il s'agit du lymphome intraoculaire primitif (IOL), appelé également lymphome vitréo-rétinien primitif (PVRL). Cette forme, isolée au début, peut simuler une uvéite, responsable d'un retard de diagnostic avec mise en jeu du pronostic vital. L'atteinte cérébrale est présente dans 82 à 90 % des cas d'emblée ou au cours de l'évolution [2].

L'IOL est un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de type B avec un haut grade de malignité. L'œil constitue un site immunitaire privilégié, avec une prédilection pour le vitré et la rétine. Cette tumeur reste rare – 1-2 % des tumeurs oculaires et 3 % des causes d'uvéites –, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 50 à 60 ans. L'atteinte est en général bilatérale [3].

La présence de cellules tumorales dans le vitré peut simuler une uvéite intermédiaire dont les symptômes sont des myodésopsies et un flou visuel. Lorsque la prolifération cellulaire est intense, le fond d'œil devient inaccessible, occasionnant une baisse de l'acuité visuelle. L'hyalite s'organise en touffe au centre ou en bouée circonférentielle sur la rétine périphérique, dont l'aspect est évocateur. L'atteinte rétinienne se traduit par des altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) associées ou non à des infiltrats rétiniens punctiformes ou diffus, voire des lésions blanches crémeuses pouvant simuler une rétinite nécrosante ou de véritables masses sous-rétiniennes associées à des décollements rétiniens exsudatifs (***fig. 1A***). Plus rarement, on note un hyphéma, des précipités rétro-cornéens, un Tyndall en chambre antérieure, un

Revues générales

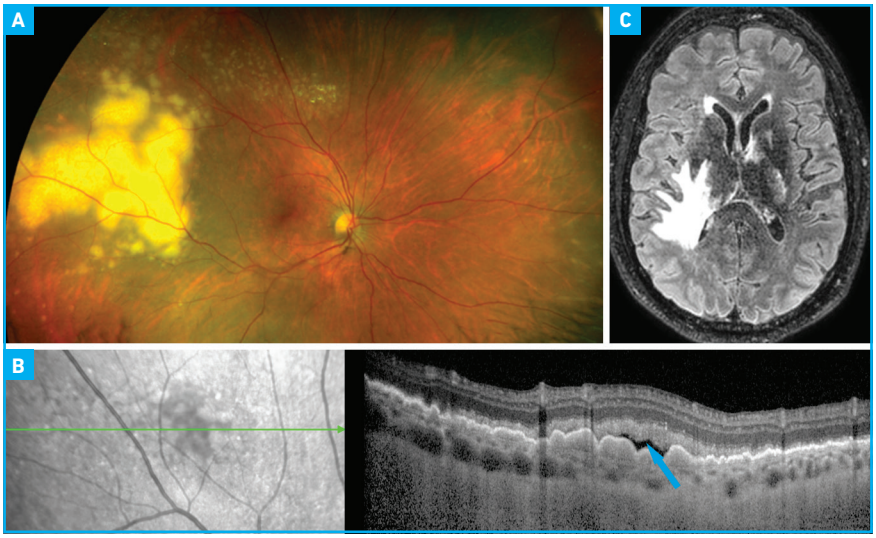

Fig. 1 : Lymphome oculo-cérébral, patient de 78 ans. **A :** lésions jaunâtres sous-rétiniennes à bords irréguliers et floconneux. **B :** à l'OCT, l'infiltrat donne un aspect bosselé de l'EP avec une lame de liquide séreux (**flèche bleue**). **C :** à l'IRM en T2, lésions en hyper-signal autour des ventricules.

pseudo-hypopion, des infiltrats vasculaires occlusifs. L'œdème maculaire et la neuropathie optique sont des manifestations peu fréquentes dans le lymphome. Les synéchies iridocristalliniennes sont absentes. Dans 30 % des cas, le fond d'œil est normal, mais l'angiographie montre des anomalies, surtout dans les formes asymétriques [4].

L'apparition d'une uvéite intermédiaire ou postérieure chez un sujet de plus de 50 ans avec un bilan d'uvéite négatif et une réponse partielle aux corticoïdes doit faire rechercher un lymphome.

À l'angiographie à la fluorescéine, les lésions se traduisent par un aspect poivre et sel ou "en peau de léopard", correspondant à des zones d'altération de l'EP donnant un effet fenêtre, et des zones hypofluorescentes par effet masque liées aux dépôts de cellules tumorales actives. L'angiographie au vert d'indocyanine est peu contributive pour le diagnostic. Les coupes OCT passant par ces lésions montrent une lésion hyperréflective située au niveau de l'EP avec un décollement séreux (***fig. 1B***).

La ponction de chambre antérieure avec dosage des IL10 et IL6 constitue la première étape diagnostique. En effet, un rapport IL10/IL6 > 1 est suspect de lymphome, avec une concentration d'IL10 > 50 pg/mL. À l'inverse, un rapport IL10/IL6 < 1 suggère une cause inflammatoire de l'uvéite. Une cause infectieuse est suspectée si le rapport IL10/IL6 est égal à 1. La prise prolongée de corticoïdes peut fausser les résultats et modifier le rapport IL10/IL6.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de cellules lymphomateuses dans le vitré grâce à une vitrectomie. Les biopsies vitréennes sont parfois répétées. Des biopsies rétiniennes ou cérébrales peuvent être réalisées en cas de forte suspicion de lymphome. Dans l'échantillon de prélèvement, les cellules tumorales sont peu nombreuses et fragiles. Il est recommandé d'acheminer rapidement le prélèvement vers un laboratoire expérimenté pour augmenter les chances de positivité.

Le bilan d'extension comprend une IRM cérébrale, une ponction lombaire, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, un PET scan, une échographie testiculaire (localisation secondaire et fréquente) et une biopsie ostéomédullaire selon les auteurs.

Le traitement associe une chimiothérapie systémique et une radiothérapie. Le méthotrexate en intravitréen est proposé aux formes strictement oculaires et pour les sujets âgés avec comorbidités. Ce mode d'administration ne protège pas de la dissémination cérébrale du lymphome.

Les leucémies

Les leucémies lymphoïdes aiguës de l'enfant et les leucémies myéloïdes aiguës de l'adulte induisent des atteintes oculaires pseudo-uvéitiques. Celles-ci sont essentiellement rétiniennes et choroïdiennes. Elles se traduisent par des nodules cotonneux correspondant à des agglomérats de cellules tumorales ou des taches de Roth avec le classique aspect en cocarde blanc centré par une hémorragie, des hémorragies en flammèches, des condensations tumorales sous-rétiniennes, des infiltrations pariétales vasculaires à caractère occlusif, voire une véritable angéite givrée [5]. L'atteinte choroïdienne se manifeste par des décollements séreux rétiniens en rapport avec une ischémie choroïdienne multifocale, différenciant la leucémie du syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [6].

Plus rarement, des infiltrations vitréennes et rétro-laminaires de la papille ont été décrites [7]. Les atteintes du segment antérieur sont bilatérales à type de pseudo-hypopion visqueux strié de sang, une hétérochromie irienne voire une hypertonie oculaire peuvent également se voir [8]. La présence d'hypopion ou de décollement séreux rétinien sans signe inflammatoire associée à des lésions hémorragiques rétiniennes doit inciter à un contrôle de la numération de la formule sanguine.

La localisation oculaire d'une leucémie est toujours de mauvais pronostic. Le traitement fait appel à une chimiothérapie associée à une radiothérapie externe.

Le rétinoblastome infiltrant diffus

C'est une forme anatomique rare qui représente 2 % des rétinoblastomes. L'infiltration est plane, mal définie, en rapport avec une mutation des cellules tumorales prenant un caractère invasif et mobile [9]. Le RBS touche essentiellement le garçon avec un âge moyen de 5,7 ans, plus avancé que dans le rétinoblastome classique. Il est unilatéral [10].

L'acuité visuelle est variable selon le degré d'envahissement. L'atteinte du segment antérieur se traduit par un pseudo-hypopion à niveau convexe, un hyphéma ou un glaucome secondaire à un envahissement du trabéculum par la tumeur. L'iris est le siège d'une infiltration diffuse responsable d'hétérochromie irienne ou localisée sous forme de nodules. L'infiltration rétinienne diffuse prend un aspect blanc grisâtre et évolue vers un décollement de rétine chronique.

L'infiltrat rétinien est mieux visible à l'OCT sous forme d'épaississement homogène aux dépens des couches ganglionnaires. L'échographie oculaire visualise la lésion avec ou sans liquide sous-rétinien. Les calcifications sont moins fréquentes que dans le rétinoblastome classique. Lorsque le vitré est atteint, le tableau simule une endophtalmie ou une toxocarose avec pseudogranulome ou une uvéite intermédiaire. L'absence de rougeur oculaire, de douleur, de synéchies iridocristalliniennes et de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic.

La ponction de chambre antérieure ou la vitrectomie sont contre-indiquées, au risque d'une dissémination locorégionale. L'IRM cérébro-orbitaire et la ponction lombaire font partie du bilan d'extension réalisé par le pédiatre oncologue.

Le caractère infiltrant du RBS rend le traitement conservateur impossible. L'énucléation est la règle, avec ou sans adjonction de chimiothérapie locale, générale et de radiothérapie.

POINTS **FORTS**

- L'apparition d'une uvéite intermédiaire ou postérieure chez un sujet de plus de 50 ans avec un bilan d'uvéite négatif et une réponse partielle aux corticoïdes doit faire rechercher un lymphome.
- La présence d'hypopion ou de décollement séreux rétinien sans signe inflammatoire associée à des lésions hémorragiques rétiniennes doit inciter à un contrôle de la NFS à la recherche d'une leucémie.
- L'absence de rougeur oculaire, de douleur, de synéchies iridocristalliniennes et de réponse aux corticoïdes doit faire suspecter le diagnostic de rétinoblastome infiltrant diffus.
- Les flashs lumineux et les photopsies sont pathognomoniques et toujours présents dans le syndrome CAR.
- À la différence de la bestrophinopathie, l'âge d'apparition de la RVEA est plus tardif, l'EOG n'est pas toujours altéré, l'ERG montre une atteinte cônes-bâtonnets avec une atteinte de l'onde b et les résultats génétiques *hBEST1* sont négatifs.

Le syndrome paranéoplasique

C'est une entité hétérogène qui survient chez des patients atteints de cancer et dont l'atteinte oculaire est liée à une réponse immunitaire inappropriée, avec apparition d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre les tissus oculaires rétiniens, l'uvée ou le nerf optique. La prévalence est sous-estimée, de l'ordre de 0,01 % des patients atteints de cancer [11, 12]. Certains patients développent des auto-anticorps en l'absence de tumeur primitive. Dans tous les cas, la suspicion de syndrome paranéoplasique impose un bilan d'extension à la recherche d'une tumeur primitive. Celle-ci peu précéder la découverte de la tumeur (syndrome CAR ou BDUMP) ou coïncider avec une métastase (syndrome MAR).

1. Syndrome CAR

Le syndrome CAR (*cancer-associated retinopathy*) précède la découverte du cancer dans 50 % des cas, avec une prédominance féminine et un âge moyen de 65 ans [13]. C'est une atteinte des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Les symptômes s'installent en quelques semaines à quelques mois avec une nyctalopie et un défaut d'adaptation à l'obscurité (signent une atteinte des bâtonnets), et une photophobie avec troubles de la vision des couleurs accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle (témoin d'une atteinte des cônes). Les flashs lumineux et les photopsies sont pathognomoniques et toujours présents.

L'examen ophtalmologique peut être normal au début ou associé à quelques cellules en chambre antérieure, voire à des précipités rétro-cornéens et une hyalite minime. Plus tard, les artères deviennent grêles, la rétine prend un aspect poivre et sel et la papille devient pâle (***fig. 2A***). L'OCT maculaire montre une atrophie de la rétine aux dépens des couches externes avec une disparition de la ligne ellipsoïde (***fig. 2B***). L'électrorétinogramme (ERG) retrouve un dysfonctionnement global des cônes et des bâtonnets avec une diminution de l'amplitude de l'onde a. Le tracé devient plat au cours de l'évolution (***fig. 2C***).

Revues générales

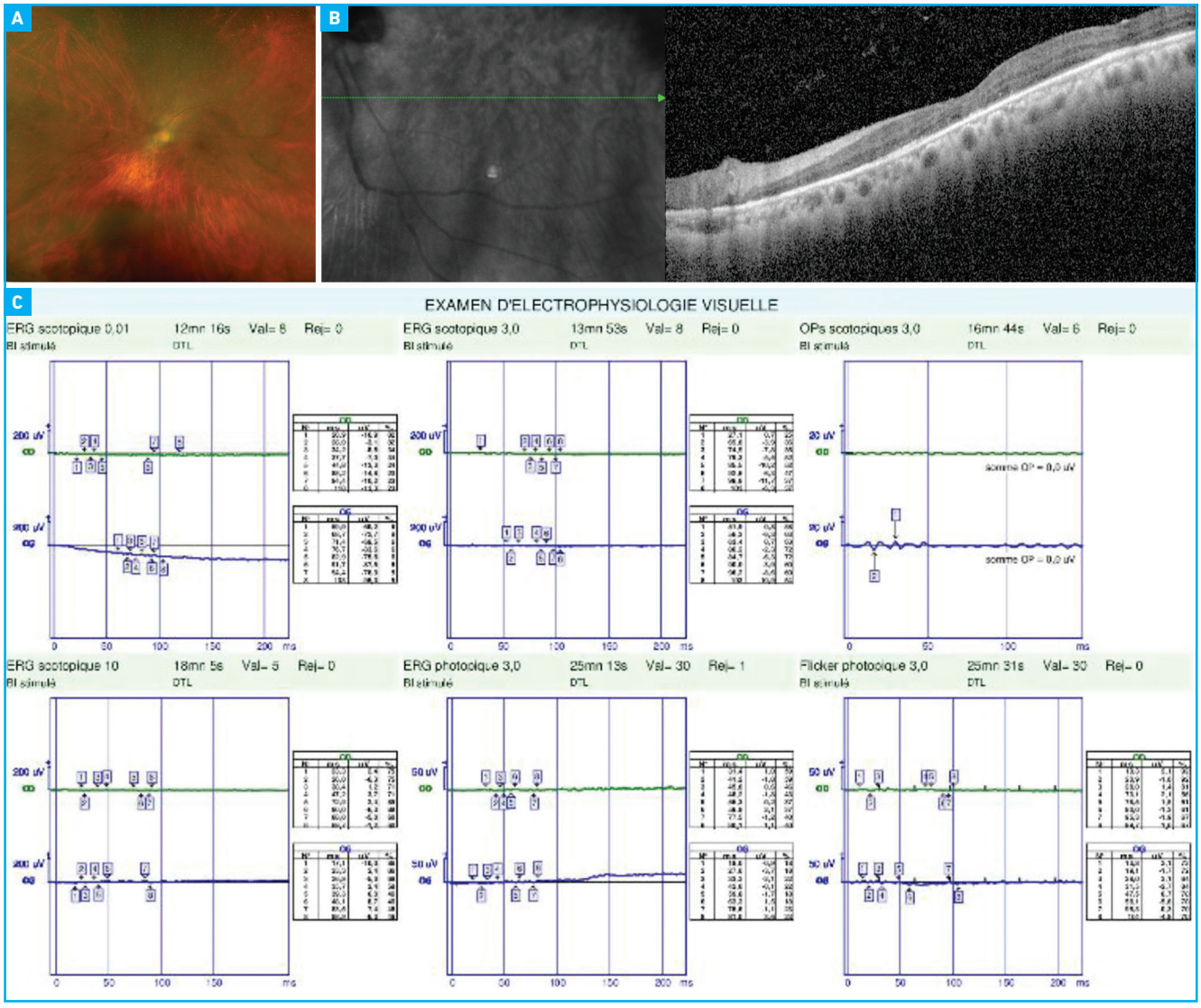

Fig. 2 : Syndrome CAR, patiente de 59 ans avec cancer de l'endomètre. **A :** au fond d'œil, les vaisseaux sont à peine visibles. **B :** à l'OCT, atrophie maculaire de la rétine externe avec disparition de la ligne ellipsoïde. **C :** à l'ERG, tracés plats en conditions scotopiques et photopiques.

Les Ac dirigés contre les photorécepteurs sont les Ac anti-recovérines (associés aux formes sévères), anti-énolase, anti-HSP70 et anti-TULP1. Les cancers à rechercher sont le cancer pulmonaire et les cancers gynécologiques (endomètre, col de l'utérus, sein et ovaire). Une rétinopathie peut apparaître en l'absence de néoplasies, on parle de *CAR like*.

Le traitement n'est pas codifié, il s'agit d'abord du traitement de la tumeur primitive associé aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs, à la plasmaphérèse ou aux immunoglobulines. La présence des Ac anti-rétiniens joue un rôle protecteur en renforçant l'immunité antitumorale. Le traitement ne doit en aucun cas fragiliser cet équilibre immunitaire, au risque d'aggraver le cancer primitif.

2. Syndrome MAR

Le syndrome MAR (*melanoma-associated retinopathy*) survient dans un contexte de mélanome connu ou non et signe la présence de métastases. Il touche plus les hommes que les femmes, avec un âge moyen de 50 ans [14]. Les symptômes sont similaires au syndrome CAR mais l'acuité visuelle peut être conservée. Le fond d'œil peut être normal ou montrer des signes inflammatoires minimes avec des périphlébites et une pâleur papillaire. L'ERG montre une atteinte typique de la fonction bipolaire ON, un ERG électronégatif à la réponse mixte scotopique, une onde a carrée en photopique et une disparition de l'onde b.

Des anticorps dirigés contre la protéine TRMP1 (mélanostatine) sont associés aux MAR.

3. Prolifération mélanocytaire bilatérale diffuse (BDUMP)

Elle précède l'apparition du mélanome dans 50 % des cas. La prolifération mélanocytaire est aux dépens du tractus uvéal avec un tableau d'uvéite antérieure hypertensive et des kystes iriens. Au fond d'œil, on retrouve des taches rouge-orangé au pôle postérieur, associées à un décollement cilio-choroïdien diffus et un décollement de rétine exsudatif. Le principal diagnostic différentiel est celui de métastases choroïdiennes [15].

4. Rétinopathie vitelliforme exsudative aiguë paranéoplasique (RVEA) [11]

Elle est associée à des mélanomes ou des cancers. Elle se manifeste par des lésions jaunâtres multiples (œufs sur le plat ou pseudo-hypopions) ressemblant à une maladie de Best à dépôt multiples, appelée bestrophinopathie, prenant un caractère hyperautofluorescent. À l'OCT, le matériel est hyperréflectif en avant de l'EP. À la différence de la bestrophinopathie, l'âge d'apparition est plus tardif, l'électrooculogramme (EOG) n'est pas toujours altéré, l'ERG montre une atteinte des cônes et bâtonnets avec une atteinte de l'onde b et les résultats génétiques *hBEST1* sont négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Grange L, Kouchouk A, Nussenblatt R *et al.* Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*, 2014:157:526-531.
2. Kimura K, Usui Y, Goto H, Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2012;56: 383-389.
3. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K *et al.* Primary intraocular lymphoma: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol*, 2007;18:1851-1855.
4. Samra KA, Oray M, Ebrahimiadib N *et al.* Intraocular lymphoma: descriptive data of 26 patients including clinico-pathologic features, vitreous findings, and treatment outcomes. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018;26:347-352.
5. Kapadia RK, Steeves JH. Roth spots in chronic myelogenous leukemia. *CMAJ*, 2011;183:E1352.
6. Lee CS, Shim JW, Yoon JS. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral serous macular detachment and lacrimal gland enlargement. *Can J Ophthalmol*, 2012;47:e33-e35.
7. Nagpal, MP, Mehrotra NS, Mehta RC *et al.* Leukemia optic nerve infiltration in patient with acute lymphoblastic leukemia. *Retin Cases Brief Rep*,2016;10:127-130.
8. Tyagi M, Govindhari V, Pappuru RR *et al.* Bilateral hypopyon uveitis in chronic myeloid leukemia. *Ocul Oncol Pathol*, 2017;4:12-15.
9. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S *et al.* Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*, 2008;115:2253-2258.
10. Traine PG, Schedler KJ, Rodrigues EB. Clinical presentation and genetic paradigm of diffuse infiltrating retinoblastoma: a review. *Ocul Oncol Pathol*, 2016;2:128-132.
11. Touhami S, Audo I, Terrada C *et al.* Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res*, 2019;72:100761.
12. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*, 2003;349:1543-1554.
13. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev*, 2009;8:410-414.
14. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. *J Neuroophthalmol*, 2001;21:173-187.
15. Klemp K, Kiilgaard JF, Heegaard S *et al.* Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation: case report and literature review. *Acta Ophthalmol*, 2017; 95:439-445.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.