



HAL
open science

Pertinence du dosage des interleukines 6 et 10 dans les fluides intraoculaires pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien : retour sur 8 ans d'expérience

Anaïs Lecannuet

► To cite this version:

Anaïs Lecannuet. Pertinence du dosage des interleukines 6 et 10 dans les fluides intraoculaires pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien : retour sur 8 ans d'expérience. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03586207

HAL Id: dumas-03586207

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03586207>

Submitted on 23 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : mardi 19 Octobre 2021

par

Mme LECANNUET Anaïs

Née le 24/08/1991 à Saint-Lô (50)

TITRE DE LA THÈSE :

Pertinence du dosage des interleukines 6 et 10 dans les fluides intraoculaires pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien : retour sur 8 ans d'expérience

Président : Monsieur le Professeur QUINTYN Jean-Claude

Membres : Madame le Professeur COCHEREAU Isabelle

Monsieur le Professeur AOUBA Achille

Madame le Docteur MIOCQUE Sophie

Directeur de thèse : Madame le Docteur LAVILLE Marie-Alice

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
-------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile

M. TROUSSARD Xavier

Hématologie

M. VIADER Fausto

Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

ABRÉVIATIONS

ABC : Activated B-Cell

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

AF : Autofluorescence

ADN : Acide désoxyribonucléique

AID : Activation-Induced cytidine Deaminase

AraC : cytarabine

BCL-2 : B-cell lymphoma 2

BCL-6 : B-cell lymphoma 6

BCR : Récepteur des lymphocytes B

BLC : B lymphocyte chemoattractant

CBA : Cytometric Bead Array

C : Constant

CD : Cluster de différenciation

CDR : Complementarity Determining Region

CMF : Cytométrie en flux

CMI : Commutation isotypique

CRP : Protéine C réactive

CXCL12 : C-X-C motif chemokine 12

CXCL13 : C-X-C motif chemokine 13

CXCR4 : C-X-C motif chemokine receptor 4

CXCR5 : C-X-C motif chemokine receptor 5

D : Diversité

DEP : Décollement de l'épithélium pigmentaire

EANO : European Association for Neuro-Oncology

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EP : Épithélium pigmentaire

FR : Framework Region

GCB : Germinal centre B-cell

H : Lourde

HSC-ACSH : Chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

HMS : Hypermutation somatique

HOPE : HEPES-glutamic acid buffer-mediated Organic solvent Protection Effect

ICG : Vert d'indocyanine

IELSG : International Extranodal Lymphoma Study Group

IgH : Chaîne lourde des immunoglobulines

IgK : Chaîne légère Kappa des immunoglobulines

IgL : Chaîne légère Lambda des immunoglobulines

IL-6 : Interleukine 6

IL-10 : Interleukine 10

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISOLD : Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis

IVT : Injection intravitréenne

J : Jonction

κ : Kappa

λ : Lambda

L : Légère

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B

LDH : Lactate déshydrogénase

LIO : Lymphome intraoculaire

LIOP : Lymphome intraoculaire primitif

LNH : Lymphome non-hodgkinien

LOC : Réseau expert national pour les Lymphomes oculo-cérébraux

LPSNC : Lymphome primitif du système nerveux central

LR+ : Rapport de vraisemblance positif

LR- : Rapport de vraisemblance négatif

LVR : Lymphome vitréo-rétinien

LVRP : Lymphome vitréo-rétinien primitif

LVRS : Lymphome vitréo-rétinien secondaire

MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue

MPV : Méthotrexate, procarbazine, vincristine

MPVA : Méthotrexate, procarbazine, vincristine et cytarabine

MTX : Méthotrexate

MUM1 : Multiple myeloma antigen 1

MYD88 : Myeloid Differentiation primary response 88

NE : Nucléaire externe

NI : Nucléaire interne

NOS : Not otherwise specified

OCT : Tomographie par cohérence optique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAX-5 : Paired box protein 5

PCA : Ponction de chambre antérieure

PCR : Polymerase chain reaction

PL : Ponction lombaire

R : Rituximab

RC : Rémission complète

ROC : Receiving operating characteristic

SDF-1 : Stromal cell-derived factor 1

SEP : Sclérose en plaque

SUN : Standardization of Uveitis Nomenclature

SNC : Système nerveux central

TCR : Récepteur des cellules T

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TEP-TDM au¹⁸F-FDG : Tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18

TLR : Toll-Like Receptor

TMZ : Témazolomide

V : Variabilité

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

REMERCIEMENTS

À mon Président du jury, Monsieur le Professeur QUINTYN,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous consacrez à dynamiser le service d'ophtalmologie du CHU de Caen. Je vous adresse ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À ma Directrice de thèse, Madame le Docteur LAVILLE,

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Ce fut un grand plaisir de partager ces réflexions avec toi. Les débuts n'étaient pas faciles, mais nous aurons réussi à donner sens à ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité durant tout mon internat et notamment nos longues discussions sur des cas cliniques difficiles de neuro-ophtalmologie et d'inflammations intraoculaires. Tu as également été une oreille attentive au cours de mon internat et je t'en remercie.

À Madame le Professeur COCHEREAU,

Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accordé votre confiance lors de mon semestre de six mois dans votre service. Ce fut pour moi un honneur d'intégrer votre équipe. Durant ce semestre, j'aurai beaucoup progressé tant sur le plan médical que chirurgical et j'en garderai un souvenir impérissable. Veuillez trouver ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance pour votre bienveillance, votre expérience et votre empathie.

À Monsieur le Professeur AOUBA,

Je vous remercie de siéger dans mon jury. Vous m'avez accueillie pendant six mois dans votre service de médecine interne du CHU de Caen. J'y ai développé mes connaissances des maladies systémiques et la large transversalité de nos deux domaines. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération et mes remerciements.

À Madame le Docteur MIOCQUE,

En tant que spécialiste des uvéites du service d'ophtalmologie du CHU de Caen, c'est un honneur de vous voir siéger dans mon jury. Je vous remercie de continuer à nous transmettre vos larges connaissances dans ce domaine. Votre expérience nous est très précieuse. Je vous adresse mon profond respect et mes sincères remerciements.

À tous les ophtalmologues et à toute l'équipe du service d'ophtalmologie du CHU de Caen.

Dr LETESSIER, Dr ABADIE et Dr BILLOTTE : désormais retraités, vous avez marqué ma formation. Je vous remercie de m'avoir consacré du temps et d'avoir partagé avec moi votre riche expérience de l'ophtalmologie. Je remercie tout particulièrement Dr LETESSIER et ses longues et passionnantes discussions sur le glaucome et Dr BILLOTTE pour m'avoir enseigné mes premiers pas dans la chirurgie.

À Dr LUX pour ta motivation et ton optimisme à toute épreuve. Tu nous permets d'appréhender avec plus de sérénité l'ophtalmo-pédiatrie.

À Hélène. J'ai débuté mon internat, alors que tu finissais le tien et tu m'as d'emblée accompagnée dans mes apprentissages. Puis tu es devenue Dr BAILLEUL et tu as encore consacré du temps à ma formation. Ce fut un plaisir de perfectionner mes apprentissages chirurgicaux à tes côtés. La fameuse journée hebdomadaire à la Miséricorde, qu'il était agréable de la partager avec toi. Je suis contente que de notre binôme soit née une amitié. Comme tu le sais, je serais ravie de t'accueillir pour une virée parisienne.

À mes co-internes, puis chefs : Eva, Clément, Pauline, Marie et PAM.

À l'ensemble de mes co-internes : Thibaud, Benoit, Ophélie, Mouhamadou, Steven, Mohamed, Adèle, Yannick, Elisabeth, Muratcan, Florian et Emmanuelle, notre interCHU toulousain.

À Jérémie. J'ai tant apprécié partager mon internat avec toi. Ne pas poursuivre ensemble notre formation restera un de mes grands regrets.

À Aymen, tu auras bien animé notre internat. Toujours là pour nous détendre et divaguer sur de nombreux sujets.

À notre Quatuor d'infirmières : Céline, Véronique, Marie-Cécile et Giovanna. Je vous remercie pour votre bonne humeur, votre aide à mes débuts, votre soutien lors des moments de doute et votre bienveillance perpétuelle. Que de bons moments partagés avec vous.

À notre équipe de choc des secrétaires du 15 : Linda, Audrey, Sophie, Sandra, Anne-Sophie, Angélique, Carole et Dany. Merci pour votre aide dans la constitution des données de ma thèse. Et surtout merci pour vos sourires, votre folie et votre soutien. C'est toujours un plaisir de venir s'évader dans votre bureau.

À l'équipe d'infirmières et d'aides-soignantes du 15-10 et du 15-20.

Au personnel du bloc 14 au CHU et à l'équipe du bloc opératoire de la Miséricorde.

À l'ensemble des ophtalmologistes qui ont participé à ma formation et qui m'ont transmis leur passion de notre discipline.

Aux ophtalmologistes de la polyclinique de la Baie à Avranches.

Dr MOULICHON, Dr MIGUEL, Dr LEGRIS, Dr SEGHIR, Dr HADDAD, Dr BARCATALI, Dr CLEMENT, Dr CHARLOT.

Ce fut un coup de cœur. Vous m'avez accueillie avec tant de chaleur et de bienveillance. Merci de m'avoir ouvert vos connaissances et de m'avoir offert un enseignement chirurgical de pointe. J'ai beaucoup progressé à vos côtés. Merci Ana de m'avoir fait découvrir l'art de la gonioscopie dynamique, initiée à mes premières sclérectomies et transmis ta passion pour le glaucome. Merci à vous tous de rester toujours disponibles.

À l'ensemble de l'équipe de la Polyclinique de la Baie : les orthoptistes, les secrétaires d'ophtalmologie, Lionel, le personnel du bloc opératoire de la polyclinique.

Une attention particulière aux infirmières du bloc. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre bienveillance. C'était un plaisir de travailler avec vous.

Au service d'ophtalmologie du Pr COCHEREAU à la Fondation Rothschild.

Pr COCHEREAU, Pr GABISON, Dr LAMIREL, Dr DOAN, Dr DUONG, Dr PENAUD, Dr TITAH, Dr AZAR, Dr MARTIN, Dr SITBON, Dr STEPHAN, Dr ELLUARD, Pauline, Melvin, Damien, Hugo, DALI, Selim, Mickaël.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service prestigieux.

Je remercie Pr GABISON pour son riche enseignement de la cornée.

À l'équipe mémorable du 47 bis. Qu'il était agréable d'être avec vous. Le 47 bis, un refuge plein de joie de vivre. Merci pour ce semestre exceptionnel, pour votre bonne humeur et votre bienveillance.

À Melvin. Quelle belle rencontre. Tu auras été et tu resteras mon Maître du Glaucome. Merci d'avoir partagé tes connaissances et de m'avoir si bien accompagnée dans ma formation chirurgicale. Tu m'as apporté un grand réconfort lors de mes périodes de doute sur mon avenir, et tu as su me pousser vers l'hyperspécialité. Que de chouettes moments d'amitié aussi : le verre de fin de journée à la Butte Bergère, le dîner Italien, ...

À Damien. Merci de m'avoir aidée dans les statistiques de mon mémoire.

À Hugo DISEGNI. Je sais enfin prononcer ton nom. Merci pour ta bonne humeur et ces balades en Street View dans les quatre coins de la France.

À tous mes co-internes : Léa, Romane, Victoria, Rebecca, Federico, Daniel, Nabil, Hugo, Gabriel, Jonathan, Charbel. Un grand merci à Federico. J'étais loin de penser qu'on

dessinerait mes deux prochaines années autour d'un café un lendemain de garde. Ta folie est communicative et j'ai hâte de la retrouver en arrivant à Paris.

Aux trois secrétaires du 47 Bis.

À Dr RYSANEK et à Dr DEGOUMOIS,

Je vous remercie de m'avoir accueillie avec bienveillance et gentillesse. Fervents défenseurs du BIL, vous m'avez transmis votre belle et riche expérience chirurgicale.

A l'équipe des secrétaires et aux orthoptistes, au personnel du bloc, avec une attention particulière pour Delphine. Ce fut un plaisir de te rencontrer.

À Dr SALAME, Dr FAURE et Dr BEUSTE,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre cabinet pendant trois mois et d'avoir consacré de votre temps à ma formation.

Merci Thomas d'avoir été présent et disponible pendant mes premières années d'internat. C'était un plaisir de retrouver mon ancien chef de clinique lors de ce dernier stage.

À l'équipe d'orthoptistes et de secrétaires, merci pour votre bonne humeur.

Au personnel du bloc opératoire, aux infirmières du bloc, merci pour votre accueil et votre accompagnement.

Au service d'ophtalmologie d'Argentan : Dr TEBEANU, Dr NENCIU, Dr POPESCU, Dr BURAZOVITCH, les infirmières du service et du bloc et les secrétaires. Jérónimo, tu m'as accompagnée lors de mes premiers pas d'ophtalmologiste. Tu faisais aussi partie de notre joyeuse petite équipe de l'internat.

À Benoit, mon allié des soirées à l'internat d'Argentan. Je me souviens de nos virées en ville, de nos joggings dans la campagne, nos fameux achats de Noël, ... C'était agréable de partager ce premier semestre d'interne ensemble.

Au service de médecine interne du CHU de Caen,
Pr AOUBA, Dr DESHAYES, Dr MARTIN SILVA, Dr MAIGNE, Dr BOUTEMY, Dr DE
BOYSSON, Dr AUDERMARD-VERGER.

À Samuel DESHAYES. Merci de ta disponibilité et de ton accompagnement pendant ces quelques mois au 18-10. Merci d'avoir partagé avec moi tes vastes connaissances de la médecine interne.

À tous mes co-internes qui m'auront soutenue et aidée pendant ces 6 mois : Lucas, Anaël, Sophie, Martin, Cédric, Marine. C'était un semestre éprouvant, mais je garde en tête tant de bons moments partagés avec vous : les cafés dans le bureau du 18-10, les parties de baby-foot, les vendredis soirs riches de folie, ...

Aux infirmières et aides-soignantes du 18-10, du 17-10 et du 17-20. Merci de votre aide et de votre soutien.

Au Dr CORNET. Je vous remercie de votre disponibilité et de votre aide pour les illustrations de ma thèse.

Au Dr QUINTYN-RANTY. Je vous remercie de votre relecture attentive de mon manuscrit et de vos remarques d'experte des lymphomes.

À Mme BRIANT et à Nadin LAWRENCE. Un grand merci pour votre aide dans les analyses statistiques de ma thèse.

À Mamouette et Clémie, mes Amies. Nous formons le trio des « Geudasses ». À tous ces moments de plaisir et d'évasion passés ensemble. Notre premier voyage à Barcelone a scellé notre grande amitié. Depuis, plus de 10 ans se sont écoulés, mais nos moments de partage sont toujours aussi riches de joie et de bonheur.

À Alison. Notre amitié s'est forgée à Cordoba. Tu as pris soin de moi durant ces six mois à Paris, même dans les moments les plus chaotiques à mon retour de l'hôpital Saint-Louis. Tu répondais toujours présente le vendredi soir avec un grand sourire et désormais nous partagerons notre quotidien dans notre futur palace parisien.

À tous mes amis de Leverrier et des folles années de fac,

À Justine, Aline, Audrey, Robin, Doudou, Allyre, Marco, Valou, Mathieu, Fabienne, Kékette, Marc Legagneux, Anne-Lise, Paul, Bob, ...

Mention spéciale à notre Perfection, qui m'a accompagnée et soutenue pendant la P1.

À professeur Gillette pour avoir relu ma thèse avec attention et y avoir déniché toutes mes fautes de français.

À mes amis, Caennais d'un jour ou de toujours,

Valoche, Axel, Louis, Wilou, Maïane, Juliette, Marine, Adrien, Sarah, Adrien, Loubard, Laura, Polo, Tiphaine, Hugo, Jérôme, Charlotte, Rélie, Rémi, Tinmar, Julie, Blub, Jeanne, Léa, Coco, Marion, Léo, Vincent, Mick, Adeline, Mim, Anaïs, Lara et Damien.

Mention spéciale à la team des belles et bonnes vacances dans le Luberon, rythmées par l'écriture de ma thèse et par de joyeux moments de détente avec vous.

À Didier, Galinette et Elisa, ma famille d'adoption des saisons estivales,

Merci de m'avoir accueillie dans votre famille et de m'avoir entourée d'amour et de bienveillance. Je n'oublierai jamais que mon avenir de médecin s'est dessiné les pieds dans l'eau, à Valras.

À mes grands-parents,

Mamie Odile, je suis heureuse de te rendre fière au travers de mon parcours.

Mamie Paulette, je pense que tu aurais aimé voir mon chemin parcouru.

À mes oncles et tantes,

Laure et Lionel, Isabelle et Francis, Fabienne et Thierry, Patricia et Gaétan.

À ma ribambelle de cousins,

Marine, Anthony, Victor, Tristan, Eva, Félix, Théo, Arthur, Etienne et Damien.

C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous.

À ma belle-famille,

Annick et Baudoin. Vous m'avez accompagnée et soutenue pendant ces longues années en médecine. Je ne vous remercierai jamais assez de m'aider dans mes réflexions tout au long de mon parcours et de m'offrir vos conseils avisés. C'est toujours un plaisir de partager des moments à vos côtés.

Nathalie et Anthony, Arthur et Valentine,

Anaïs et Laurent, Anna,

C'est toujours un plaisir de se retrouver en famille et de partager de joyeux moments ensemble : la montagne, la Croatie, les week-ends à Vannes, ... Vous m'avez accueillie avec chaleur et je suis heureuse de faire partie de la famille Mayaud.

À mes frères, Frédéric et Léo,

Frédérique et Frédéric, je vous souhaite du bonheur à trois pour ces années à venir.

Léo, on aura traversé beaucoup de moments ensemble, certains plus difficiles, d'autres chaotiques et surtout de nombreux très joyeux. Je suis contente que tu aies vécu avec nous, que tu aies pris ton envol et que désormais tu sois heureux avec Mathilde.

À mes parents, Régine et Martial,

Vous m'avez entourée d'amour depuis ma naissance. Nos relations n'ont pas toujours été faciles, mais vous m'avez continuellement soutenue durant ces années d'étude. C'était un plaisir de revenir vivre à la maison pendant ces six mois à Avranches, vous avez été si attentionnés. Je suis heureuse de lire la fierté dans votre regard.

Et enfin, à Alexandre, « mon Chou ». Je suis heureuse de partager ma vie avec toi. Merci de me soutenir et de me donner chaque jour confiance en moi. Tu as toujours été présent et d'un grand réconfort lors de l'écriture de ma thèse. Les deux prochaines années s'annoncent difficiles car je n'aurai plus le plaisir de voir tes yeux et ton sourire en rentrant le soir, mais ce ne sera que pour mieux profiter des week-ends à tes côtés.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les lymphomes surviennent à différents stades de différenciation de la cellule B (d'après Nogai, 2011).....	2
Figure 2 : Arbre décisionnel de classification des LDGCB NOS, selon Hans (d'après Hans, 2004).....	3
Figure 3 : Classification des lymphomes intraoculaires (d'après Brézin, 2010).	10
Figure 4 : Rares précipités rétrodescemétiques (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).....	19
Figure 5 : Hyalite organisée en fibrilles (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).....	20
Figure 6 : Atteintes rétinienne en rapport avec un LVR (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).....	21
Figure 7 : Coupes SD-OCT illustrant les atteintes rétinienne rencontrées dans les LVR (d'après Mapelli, 2016, avec l'aimable autorisation de S. Karger AG, Basel).	23
Figure 8 : Aspect angiographique au temps veineux, typique de "peau de léopard", chez un patient de 42 ans présentant un LVRS dans un contexte de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (avec l'aimable autorisation du Dr Céline Faure, Hôpital privé Saint Martin et CHU de Caen Normandie).....	26
Figure 9 : Prélèvement vitréen paucicellulaire d'un patient atteint de LVR (coloration MGG, grossissement x100).	36
Figure 10 : Prélèvement d'un vitré inflammatoire montrant un infiltrat cellulaire modéré (coloration MGG, A grossissement x100, B grossissement x50).....	37
Figure 11 : Les marqueurs de surface sont caractéristiques du stade de développement des cellules de la lignée B (d'après Marti, 2017).	38
Figure 12 : La réaction folliculaire, dénommée aussi maturation centro-germinative, se déroule dans le centre germinatif (d'après Coupland, 2012).	40
Figure 13 : Immunophénotypage par cytométrie en flux d'un prélèvement vitréen d'un LVRP.	45
Figure 14 : Immunophénotypage par cytométrie en flux d'un prélèvement vitréen inflammatoire.	46
Figure 15 : Rappels sur la diversité génique du BCR.	55
Figure 16 : Organisation des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines (d'après Mayer).	55
Figure 17 : Le réarrangement V(D)J des chaînes lourdes des immunoglobulines (d'après Backhaus, 2018).	56
Figure 18 : Représentation schématique de la translocation BCL-2 t(14 ;18) (d'après Croce, 2017).....	60
Figure 19 : Algorithme de prise en charge lors d'une suspicion de LVRP (d'après Pochat-Cotilloux, 2017).	64
Figure 20 : IRM cérébrale d'un patient présentant un lymphome oculo-cérébral.....	65
Figure 21 : Stratégie thérapeutique face à un LVRP (d'après le réseau LOC - Lymphome primitif du système nerveux central – Recommandations nationales de bonnes pratiques, 2014-2015).	84
Figure 22 : Stratégie thérapeutique face à un LPSNC chez le sujet de moins de 60 ans (d'après le réseau LOC - Lymphome primitif du système nerveux central – Recommandations nationales de bonnes pratiques, 2014-2015).....	85
Figure 23 : Représentation en nuage de points du taux d'interleukine 6 et d'interleukine 10 dans l'humeur aqueuse entre les lymphomes et les uvéites.....	100
Figure 24 : Courbe ROC du ratio IL-10/IL-6 dans les fluides intraoculaires (n = 44). ..	102
Figure 25 : Critères diagnostiques de LVR pour les 10 patients du groupe « LVR »....	105
Figure 26 : Analyse de survie globale des 10 patients atteints d'un lymphome vitréo-rétinien selon la méthode de Kaplan-Meier.....	107

Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites selon le groupe de travail SUN (d'après Brézin, 2010).	4
Tableau 2 : Classification des uvéites en fonction du mode évolutif selon le groupe de travail SUN (d'après Brézin, 2010).	5
Tableau 3 : Étiologie des uvéites (d'après Brézin, 2010).	8
Tableau 4 : Bilan paraclinique selon le type anatomo-clinique de l'uvéite (d'après Sève, 2018).	63
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques de base.....	99
Tableau 6 : Taux médian et écart interquartile du dosage intracamérulaire des interleukines 6 et 10 et du ratio IL-10/IL-6.....	100
Tableau 7 : Pertinence diagnostique du dosage intracamérulaire de l'interleukine 10 en fonction de deux seuils différents (n = 35).....	101
Tableau 8 : Performances diagnostiques du dosage intracamérulaire des interleukines 6 et 10 en fonction des différents outils d'interprétation, avec leurs seuils respectifs.....	103

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
ABRÉVIATIONS.....	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
TABLE DES MATIÈRES	14
PARTIE 1 NOTIONS FONDAMENTALES	1
I. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES	1
II. GENERALITES SUR LES UVEITES	3
1. Classification anatomique des uvéites	4
2. Classification chronologique des uvéites	5
3. Épidémiologie des uvéites	5
4. Étiologie des uvéites.....	6
III. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES INTRAOCULAIRES	8
1. Classification des lymphomes intraoculaires.....	9
A. Les Lymphomes rétiniens.....	10
B. Les lymphomes uvéaux.....	11
a. Le lymphome choroïdien primitif	11
b. Le lymphome irien primitif	12
c. Le lymphome ciliaire primitif.....	12
d. Le lymphome uvéal secondaire.....	12
IV. LE LYMPHOME VITREO-RETINIEN PRIMITIF	13
1. Épidémiologie	13
2. Atteinte cérébrale du LVRP	15
3. Étiopathogénie.....	16
4. Présentation clinique	17
A. Symptômes.....	18
Signes cliniques	19
5. Examens complémentaires.....	22
A. Tomographie par cohérence optique.....	22
B. Clichés en autofluorescence	24
C. Angiographie à la fluorescéine	25
D. Angiographie au vert d'indocyanine	27
6. Diagnostic du LVRP.....	27
A. Prélèvements oculaires	28
a. Ponction de chambre antérieure	28
b. Biopsie de vitré.....	28
c. Biopsie rétinienne.....	31
d. Énucléation	33
B. Diagnostic biologique	33

a.	Cytologie	33
b.	Immunophénotypage	37
c.	Dosage des interleukines	46
d.	Biologie moléculaire	52
C.	Stratégie diagnostique face à une suspicion de LVR	62
7.	Bilan d'extension systémique du LVRP	65
A.	IRM cérébrale	65
B.	Ponction lombaire	66
C.	Bilan systémique.....	67
D.	Bilan biologique et général	68
8.	Prise en charge thérapeutique.....	68
A.	Traitement local oculaire	69
a.	Radiothérapie oculaire	69
b.	Chimiothérapie intravitréenne	71
B.	Traitement systémique	75
a.	Chimiothérapie systémique.....	76
b.	Radiothérapie cérébrale.....	81
C.	Stratégies thérapeutiques.....	82
9.	Suivi	85
10.	Pronostic	86
	PARTIE 2 ETUDE	89
I.	INTRODUCTION	89
II.	MATERIELS ET METHODE.....	91
1.	Design de l'étude.....	91
2.	Sélection des patients.....	91
3.	Procédures	92
4.	Protocole de l'étude	94
5.	Critère de jugement principal et critères de jugement secondaire... 95	
6.	Analyse statistique.....	95
III.	RESULTATS	97
1.	Caractéristiques démographiques des deux groupes	97
2.	Caractéristiques cliniques de base des deux groupes	97
3.	Résultats du dosage de l'interleukine 10 et de l'interleukine 6	100
4.	Résultats du ratio IL-10/IL-6.....	101
5.	Résultats du score ISOLD	102
6.	Comparaison des différents outils d'interprétation du dosage des interleukines 6 et 10.....	103
7.	Caractéristiques détaillées du groupe des LVR	104
IV.	DISCUSSION	108
V.	CONCLUSION	118

PARTIE 1 NOTIONS FONDAMENTALES

I. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES

Les hémopathies lymphoïdes malignes comprennent les lymphomes et les leucémies. La classification des hémopathies lymphoïdes malignes a été établie en 2008 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et révisée en 2016 (1). Les leucémies sont caractérisées par la présence de multiples cellules lymphoïdes malignes circulantes, dénommées blastes ; à l'inverse la présentation clinique du lymphome comprend principalement la présence d'une ou plusieurs masses tumorales.

Le lymphome est une prolifération maligne monoclonale de cellules lymphoïdes provenant d'organes lymphoïdes secondaires, appartenant au système immunitaire B, T ou NK. En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes B et T et de leur distribution ubiquitaire, la prolifération clonale peut se faire principalement aux dépens d'un organe lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus, ...), mais aussi aux dépens d'un autre organe (estomac, peau, ...).

Il existe deux grands types de lymphome :

- le lymphome de Hodgkin caractérisé histologiquement par la présence de la cellule de Reed-Sternberg,
- le lymphome non hodgkinien (LNH).

Les LNH correspondent à un groupe large et hétérogène de néoplasies lymphoïdes, subdivisé en fonction des critères de différenciation de la cellule lymphoïde d'origine. En effet, la classification des hémopathies lymphoïdes se réfère principalement au stade de différenciation de la cellule lymphoïde à partir de laquelle une population clonale maligne a proliféré.

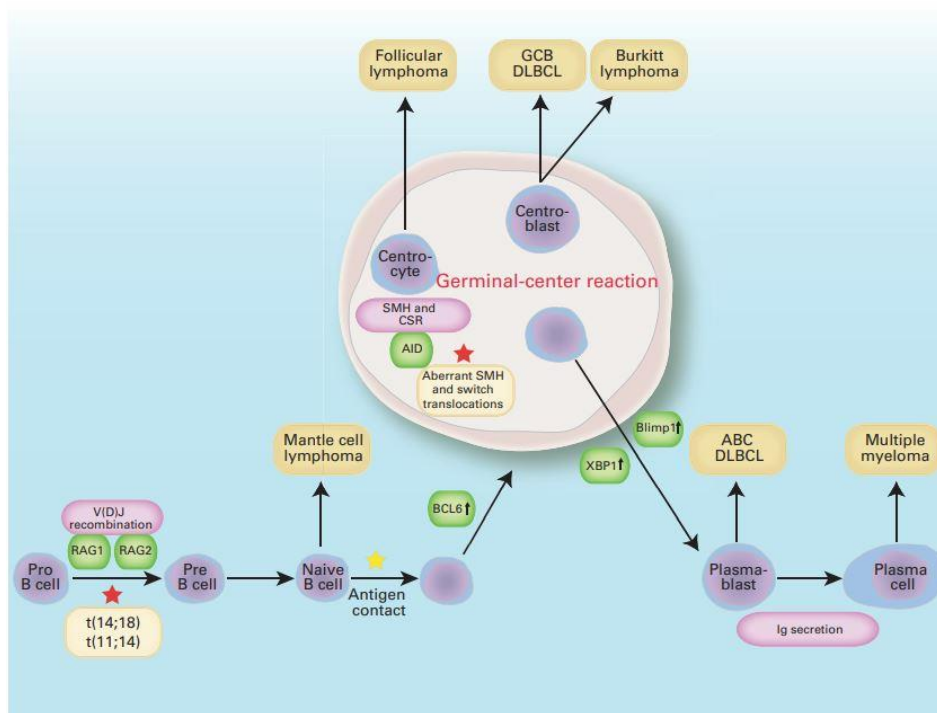


Figure 1 : Les lymphomes surviennent à différents stades de différenciation de la cellule B (d'après Nogai, 2011) (2).

Les lymphocytes B naïfs circulent dans le sang et se distribuent dans les follicules primaires des organes lymphoïdes. Leur pendant pathologique est le lymphome du manteau. Après contact antigénique, les cellules B migrent dans le centre germinatif pour proliférer et subir l'hypermutation somatique et la commutation isotypique de leur immunoglobuline. Elles expriment CD10 et BCL-6. Leurs pendants pathologiques sont les lymphomes folliculaires, les LDGCB de sous-type centre-germinatif et les lymphomes de Burkitt. Les cellules B perdent ensuite l'expression de CD10 et de BCL-6, quittent le centre germinatif et acquièrent l'expression de MUM1. Leurs pendants pathologiques sont les LDGCB de sous-type post-centre germinatif.

Quatre-vingt-cinq pour cent des LNH sont issus des cellules B. Chez l'adulte, le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le LNH le plus fréquent, représentant 30 à 40% des cas. Le LDGCB revêt des présentations cliniques variées. Selon les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques, le LDGCB est divisé en plusieurs sous-types. Néanmoins, de nombreux cas sont très hétérogènes et sont alors regroupés sous le terme LDGCB NOS (Not otherwise specified) (1). Selon leur profil d'expression génique, ils sont subdivisés en deux sous-groupes :

- le sous type GCB (germinal centre B-cell), dénommé en français « centre germinatif »

- le sous-type ABC (activated B-cell), dénommé également non-GC (non germinal centre B), et en français «post centre-germinatif ».

De nombreux algorithmes, se basant sur l'immunophénotypage lymphocytaire, existent pour classer les LDGCB en fonction de leur sous-type moléculaire (1). A titre d'exemple, Hans proposait l'algorithme binaire suivant, exposé dans la figure 2 (3).

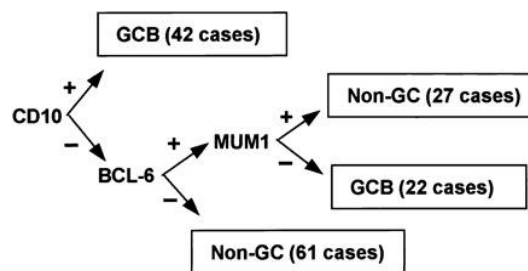


Figure 2 : Arbre décisionnel de classification des LDGCB NOS, selon Hans (d'après Hans, 2004) (3).

Le LDGCB est le sous-type de lymphome le plus fréquemment rencontré dans les lymphomes intraoculaires (LIO). Bien que selon la nouvelle classification OMS des tumeurs de l'œil, le lymphome vitréo-rétinien (LVR) est un sous-type spécifique de LNH, développé le plus fréquemment aux dépens des cellules B (4).

II. GENERALITES SUR LES UVEITES

Les uvéites sont secondaires à une inflammation intraoculaire des corps ciliaires, de l'iris, du vitré, de la rétine et/ou de la choroïde. Elles regroupent des maladies rares, de causes variées et très hétérogènes par leur présentation clinique et leur pronostic. Les manifestations ophtalmologiques peuvent être isolées, ou être le reflet de pathologies systémiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. En occident, les uvéites atteignent préférentiellement les adultes entre 20 et 50 ans et sont potentiellement cécitantes. Ainsi 20% des uvéites sont responsables de cécité légale, principalement en raison d'un œdème maculaire, d'une cataracte et/ou d'une hypertension (5).

En 2005, le groupe international de travail SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*) a établi une nomenclature standardisée des uvéites et publié une

classification, s'appuyant notamment sur la localisation anatomique de l'inflammation et sur son mode évolutif (6).

1. Classification anatomique des uvéites

Cette classification repose sur le site « primaire », site initial et principal de l'inflammation intraoculaire, sans tenir compte des complications.

L'uvéite antérieure est définie par une inflammation intraoculaire prédominante au niveau du segment antérieur, secondaire à une inflammation des corps ciliaires et de l'iris et englobant ainsi les anciens termes iritis, iridocyclite et cyclite antérieure.

L'uvéite intermédiaire désigne une inflammation préférentielle du vitré ; la présence d'un œdème maculaire ou d'un engainement vasculaire ne modifiant pas cette classification. L'uvéite intermédiaire regroupe les entités pars planite, hyalite et cyclite postérieure.

L'uvéite postérieure correspond à un site primaire d'inflammation localisé dans la rétine et/ou la choroïde, regroupant ainsi les choroïdites focales, multifocales ou diffuses, les chorioretinites, les rétinocoroïdites, les rétinites et les neurorétinites.

Enfin, la panuvéite désigne exclusivement les inflammations intraoculaires atteignant les trois segments sus-décrits, sans site préférentiel en chambre antérieure, dans le vitré, la rétine et/ou la choroïde.

Type	Site primaire de l'inflammation	Entités
Uvéite antérieure	Chambre antérieure	Iritis
		Iridocyclite
Uvéite intermédiaire	Vitré	Pars planite
		Cyclite postérieure
		Hyalite
Uvéite postérieure	Rétine ou choroïde	Choroïdite focale, multifocale ou diffuse
		Chorioretinite
		Rétinocoroïdite
		Rétinite
Panuvéite	Chambre antérieure, vitré, rétine ou choroïde	Neurorétinite

Tableau 1 : Classification anatomique des uvéites selon le groupe de travail SUN (d'après Brézin, 2010) (7).

2. Classification chronologique des uvéites

En parallèle de la classification anatomique des uvéites, le groupe de travail SUN a également clarifié la nosologie concernant la présentation initiale et l'évolution des uvéites (6).

La survenue de l'uvéite peut être brutale ou insidieuse. La durée de l'inflammation est dite, limitée si elle évolue pendant moins de 3 mois, et prolongée au-delà de 3 mois.

En combinant le mode d'installation et l'évolution, les uvéites sont définies selon leur caractère aigu ou chronique. Une uvéite aiguë est définie comme de survenue brutale et de durée limitée, telles les typiques uvéites associées à l'HLA B27. Le terme d'uvéite chronique est réservé aux uvéites prolongées avec une récurrence survenant dans les 3 mois après arrêt des traitements. Et enfin, les uvéites récurrentes recouvrent les uvéites avec poussées, séparées de périodes d'accalmie sans traitement durant plus de 3 mois.

Catégorie	Descriptif	Remarques
Début	Soudain	
	Insidieux	
Durée	Limitée	Durée inférieure ou égale à 3 mois
	Persistante	Durée supérieure à 3 mois
Mode évolutif	Aigu	Épisode de début soudain et de durée limitée
	Récidivant	Épisodes répétés séparés de périodes de calme sans traitement durant 3 mois ou plus
	Chronique	Uvéite persistante avec rechute dans les 3 mois suivant une interruption de traitement

Tableau 2 : Classification des uvéites en fonction du mode évolutif selon le groupe de travail SUN (d'après Brézin, 2010) (7).

3. Épidémiologie des uvéites

Les données épidémiologiques sur l'uvéite ont longtemps été rares et incomplètes, notamment en raison du manque d'une définition commune du terme uvéite et de l'absence de consensus nosologique sur les différentes entités cliniques. Mais, en 2005, la standardisation de la nomenclature sur les uvéites a permis aux ophtalmologistes du monde entier de s'accorder et de standardiser les descriptions cliniques, première étape clé de toute étude épidémiologique (6). Il reste toutefois difficile de se faire une idée globale de l'épidémiologie des uvéites en raison de nombreux facteurs de variation tels que le site géographique, le contexte génétique, les facteurs environnementaux, le mode

de recrutement des patients et les critères diagnostiques de l'enquête étiologique. De plus, le diagnostic étiologique des uvéites est en permanente évolution grâce aux avancées scientifiques, avec notamment la découverte de nouveaux agents pathogènes permettant d'étiqueter des uvéites jusqu'alors considérées idiopathiques. Néanmoins, la connaissance de l'épidémiologie des uvéites est primordiale car la démarche diagnostique doit être orientée vers les pathologies fréquentes ou graves.

En Occident, les uvéites atteignent principalement l'adulte, avec un âge au début de la maladie situé entre 20 et 40 ans. Chez l'adulte, au début des années 1980, l'incidence a été estimée à 19 cas pour 100 000 habitants en France (8). Dans les pays occidentaux, elle varierait selon les études de 25 à 52 cas pour 100 000 habitants (9–12). La prévalence annuelle en Occident s'étendrait quant à elle de 58 à 145 cas pour 100 000 habitants (9–12). Chez les plus de 60 ans, les uvéites sont loin d'être exceptionnelles. Dans la littérature, l'incidence rapportée chez les plus de 65 ans s'élève de 103 à 241 cas pour 100 000 habitants (10,13). Toutefois l'incidence et la prévalence varient en fonction des régions du globe et cette variabilité est retrouvée pour presque tous les types anatomiques.

Dans le monde occidental, chez l'adulte, les uvéites antérieures sont de loin les plus fréquentes. La proportion des uvéites antérieures varie grandement en fonction des centres. Ainsi, la prévalence des uvéites antérieures peut varier de 90% des uvéites dans les centres de soins primaires à 50-60% dans les centres tertiaires (14). Les uvéites postérieures sont les secondes plus fréquentes, représentant 15 à 30% des uvéites (14). Enfin, les uvéites intermédiaires sont les plus rares, constituant 15% des uvéites (14).

Comme pour les autres caractéristiques, l'étiologie des uvéites varie nettement en fonction des pays et cette variabilité est également retrouvée pour les différents types anatomiques, comme nous le détaillerons ci-après.

4. Étiologie des uvéites

Les uvéites sont de causes extrêmement diverses. Leur origine infectieuse ou auto-immune est parfois évidente, en particulier lors d'association à des manifestations extra-oculaires s'intégrant dans une pathologie systémique. Mais la cause d'une uvéite isolée

reste souvent non identifiée, l'uvéite est alors idiopathique. Dans la littérature, la cause demeure inconnue dans 26 à 59% des cas (9–12,15–17).

Dans les séries occidentales, les uvéites antérieures sont le plus souvent idiopathiques, avec des proportions rapportées allant de 31 à 61% (11,15,16). Néanmoins la tendance actuelle est à la diminution des formes idiopathiques. Les uvéites isolées associées au gène HLA-B27, les uvéites associées aux spondylarthropathies, les uvéites associées à l'hétérochromie de Fuchs, ainsi que les uvéites herpétiques, sont les causes les plus fréquentes en Occident.

Les uvéites intermédiaires demeurent également majoritairement idiopathiques, avec 60 à 81% de causes inconnues (16–18). En Europe, les deux principales pathologies mises en évidence sont la sclérose en plaque (SEP) et la sarcoïdose.

Enfin, les uvéites postérieures sont majoritairement secondaires à une rétinocoroïdite toxoplasmique (17,7 à 39%), devant les causes idiopathiques (14,5 à 29%) (15–18). Les autres causes sont plus rares en Occident et sont représentées par la chorioretinopathie de *Birdshot*, la sarcoïdose et la maladie de Behçet.

Les uvéites des sujets âgés de plus de 60 ans représentent 10 à 30% de l'ensemble des uvéites en fonction des séries (19–22). Les uvéites gériatriques demeurent non élucidées dans 25 à 49% des cas (19–22). Les deux principales causes retrouvées sont la sarcoïdose, représentant jusqu'à 36% des causes dans une série française récente, et les infections de la famille des *Herpesviridae* (20,21). La particularité des uvéites du sujet âgé repose dans la difficulté de ne pas méconnaître une pseudo-uvéite ou « masquerade syndrome ». Ainsi, les séries occidentales sur les uvéites gériatriques retrouvent 1,4 à 5% de lymphomes intraoculaires (19,20,22).

I. Principales uvéites associées à des manifestations extra-ophtalmologiques
A. Maladies infectieuses
1. Infections bactériennes Tuberculose, Lèpre, Syphilis, Maladie de Lyme, Leptospirose, Maladie de Whipple, Brucellose, Rickettsioses, Maladie des griffes du chat
2. Infections parasitaires Onchocercose
3. Infections virales Virus de la famille de l'herpès : le plus souvent symptomatologie oculaire isolée
B. Affections d'origine inflammatoire
Uvéites associées à l'HLA B27, Entérocopathies inflammatoires chroniques, Sarcoïdose, Maladie de Behçet, Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, Sclérose en plaque, Arthrite chronique juvénile, Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle aiguë et uvéite
II. Principales uvéites habituellement non associées à des manifestations systémiques
A. Uvéites isolées d'origine infectieuse
1. Infections parasitaires Toxoplasmose oculaire, Toxocarose oculaire
2. Infections mycotiques Histoplasmosse présumée
3. Infections virales Uvéite herpétique, Uvéite antérieure associée au virus de la varicelle et du zona, Nécrose rétinienne aiguë, Uvéite associée à HTLV-1
B. Uvéites isolées d'origine inflammatoire
1. Segment antérieur Uvéite phacoantigénique, Syndrome de Posner-Schlossman
2. Uvéite intermédiaire idiopathique, Pars planite
3. Segment postérieur Choriorétinopathie de <i>Birdshot</i> , Épithéliopathie en plaques, Choroïdite serpiginieuse, Ophtalmie sympathique, Choroïdite multifocale, Syndrome des taches blanches évanescences, Autres causes rares d'uvéite postérieure
C. Cyclite hétérochromique de Fuchs
D. Uvéites médicamenteuses
III. Uvéites associées aux sclérites
IV. Pseudo-uvéites
1. Traumatisme, Corps étranger intraoculaire
2. Vitréorétinopathies héréditaires
3. Pathologies tumorales Rétinoblastome, Lymphomes intraoculaires, Manifestations oculaires des leucémies aiguës, Mélanome malin de la choroïde

Tableau 3 : Étiologie des uvéites (d'après Brézin, 2010) (7).

III. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES INTRAOCULAIRES

Le LIO fut décrit pour la première fois en 1951 par Cooper sous le terme « metastatic reticulum cell sarcoma » (23). Le « reticulum cell sarcoma », dénommé également « hystiocytic lymphoma », semblait être issu de la prolifération d'un hystiocyte, cellule

pluripotente ayant la capacité de se différencier en lymphocyte. Dans les années 70, les avancées de l'immunologie démontrèrent que la cellule maligne était un lymphocyte, et non un histiocyte. Les travaux de Henry introduisirent en 1974 le terme de « primary malignant lymphoma of the central nervous system », après avoir montré la similitude histopathologique d'une série de LNH du système nerveux central (SNC) avec des lymphomes malins extraneuraux (24). A cette époque, les techniques d'analyse ne permettaient pas d'étudier une faible quantité de cellules, d'où la difficulté à mettre en évidence le caractère lymphoïde des envahissements vitréo-rétiniens. En 1980, grâce aux marqueurs de surface, Kaplan fut le premier à identifier des cellules lymphoïdes B malignes dans le prélèvement vitréen d'un patient atteint d'une leucémie lymphoïde chronique et présentant une hyalite bilatérale (25). Les travaux de Freeman suggérèrent de modifier le nom de la pathologie étant donné l'origine lymphoïde B ou T des cellules tumorales (26). En 1988, le terme lymphome intraoculaire primitif fut adopté (27).

1. Classification des lymphomes intraoculaires

Les LIO peuvent atteindre différentes parties de l'œil et regroupent ainsi des entités ophtalmologiques variées et hétérogènes. Cette diversité est confirmée par les études anatomopathologiques et immunologiques.

En 2008, Coupland a proposé une classification des LIO en fonction de leur localisation et de leur caractère primitif ou secondaire (28). Plus récemment, en 2018, l'OMS a publié une classification des tumeurs de l'œil, basée sur l'examen anatomopathologique (4).

Sur le plan anatomique, on distingue deux grands sous-types de LIO :

- Les lymphomes rétiniens, comprenant les lymphomes rétiniens, vitréo-rétiniens et vitréens. L'atteinte rétinienne lymphoïde est le plus souvent associée à une infiltration vitréenne. En pratique le terme de lymphome vitréo-rétinien est donc plus communément employé. Mais de rares cas de lymphomes vitréens ou rétiniens purs ont été décrits (29).
- Les lymphomes uvéaux, beaucoup plus rares, sont subdivisés en lymphomes iriens, ciliaires et choroïdiens, lorsque les cellules lymphoïdes envahissent respectivement l'iris, les corps ciliaires ou la choroïde.

Selon la présence d'une atteinte systémique, sont individualisés :

- Les lymphomes intraoculaires primitifs (LIOP), dénommés LVR ou lymphome vitréo-rétinien primitif (LVRP) selon la classification OMS de 2018 (4). Ils correspondent à une néoplasie oculaire sans autres atteintes systémiques, qu'elles soient ganglionnaires ou viscérales. Néanmoins, cette pathologie maligne est multifocale et peut atteindre l'œil et le SNC simultanément ou successivement. Historiquement, le LIOP est un sous-type de LPSNC dans lequel les cellules lymphoïdes envahissent préférentiellement l'œil, sans localisation cérébrale ou méningée. Plus de la moitié des LIOP développeront une atteinte cérébrale au cours du suivi (30). Lorsqu'un envahissement cérébral est associé à l'atteinte oculaire, le terme lymphome oculo-cérébral est également employé (31).
- Les lymphomes intraoculaires secondaires, dénommés lymphomes vitréo-rétiens secondaires (LVRS) selon la classification OMS de 2018 (4). Ils sont assimilables à une métastase oculaire d'un lymphome systémique. Ils sont beaucoup plus rares et atteignent préférentiellement la choroïde.

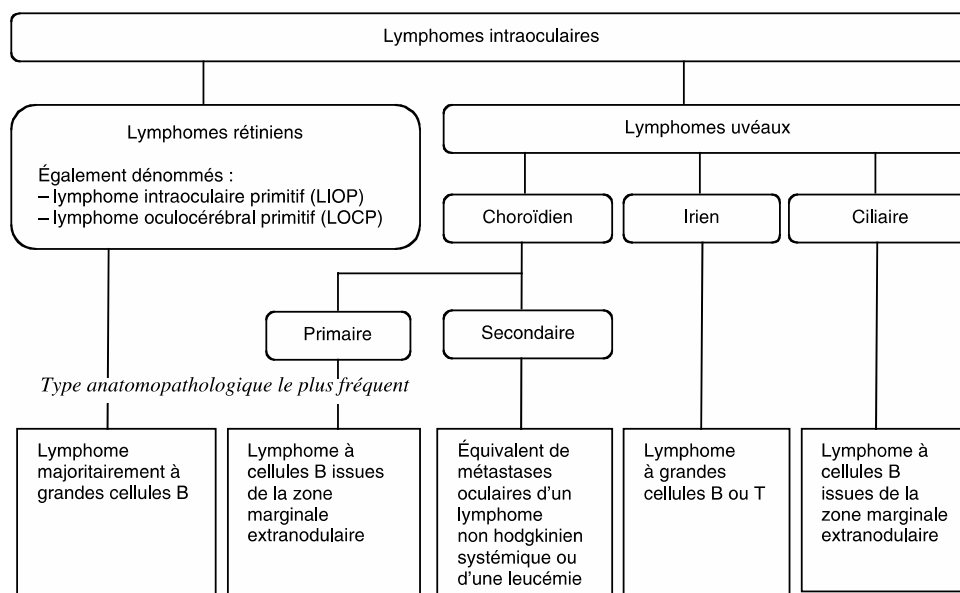


Figure 3 : Classification des lymphomes intraoculaires (d'après Brézin, 2010) (7).

A. Les Lymphomes rétiens

Les lymphomes rétiens sont les LIO les plus fréquents.

Le LVRP est majoritairement un LNH de haut grade, dont le sous-type principalement représenté est un LDGCB ; bien qu'il s'agisse désormais d'une entité lymphomateuse à

part entière selon la classification des tumeurs oculaires de 2018 de l'OMS (4,32–34). Les lymphomes T sont plus rares. Ils représentent jusqu'à 21% des LIO dans certaines séries (33). Ils surviendraient préférentiellement chez des sujets plus jeunes, de sexe masculin (33).

Dans moins de 10% des cas, le LVR est associé à un lymphome systémique et correspond donc à un LVRS (35). Le lymphome systémique métastase au niveau de l'œil par diffusion hémotogène. Il s'agit principalement là encore d'un LDGCB (35,36). Néanmoins, le LVRS reste une pathologie extrêmement rare. En effet, le lymphome systémique métastase plus fréquemment au niveau de l'uvée, comme nous le détaillerons ci-après.

B. Les lymphomes uvéaux

Les lymphomes uvéaux sont subdivisés en lymphomes primitifs iriens, ciliaires et choroïdiens et en lymphomes uvéaux secondaires, lorsqu'ils sont par définition associés à un lymphome systémique.

a. Le lymphome choroïdien primitif

La première description a été rapportée par Triebenstein en 1920. Le lymphome choroïdien primitif est le plus souvent un lymphome B de bas grade de malignité, d'où le nom parfois donné d'hyperplasie lymphoïde primitive ou de pseudo-tumeur uvéale (37). Ces lymphomes sont morphologiquement et histologiquement comparables aux lymphomes de MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) (4).

Il atteint préférentiellement l'homme entre 50 et 60 ans et est majoritairement unilatéral. Les symptômes les plus souvent rapportés sont une vision floue, voire des douleurs oculaires, mais il n'est pas rare que le lymphome choroïdien primitif soit asymptomatique (37).

Cliniquement, au fond d'œil est distingué un aspect de choroïdite, accompagné d'un ou plusieurs infiltrats choroïdiens achromes. Des plis choroïdiens et un décollement séreux rétinien sont souvent associés (37). L'échographie confirme l'épaississement choroïdien localisé ou diffus.

Une extension extra-oculaire est fréquente, soit orbitaire pouvant provoquer ptosis et exophtalmie, soit épisclérale et sous-conjonctivale laissant apparaître une lésion conjonctivale bulbaire saumonée, non mobilisable (37).

Les lésions du fond d'œil évoluent lentement et peuvent rester stables plusieurs années. Le pronostic est bon avec un faible taux de mortalité et de longues périodes de rémission. La prise en charge comprend souvent une corticothérapie ou une radiothérapie à faible dose, ces tumeurs étant hautement radiosensibles.

b. Le lymphome irien primitif

Le lymphome irien primitif est une pathologie extrêmement rare avec une dizaine de cas décrits dans la littérature (38). Il s'agit de lymphomes B ou T, de haut grade de malignité.

Le patient se plaint de rougeur et douleur oculaire, de photophobie et parfois d'une sensation de flou visuel. Cliniquement, on peut retrouver une uvéite antérieure, une masse irienne nodulaire voire diffuse, un hypopion, un hyphéma, une hétérochromie irienne, voire une anisocorie. L'échographie haute fréquence révèle une ou plusieurs tumeurs iriennes hypoéchogènes.

Le pronostic reste sombre, malgré un traitement par radiothérapie à faible dose ou par chimiothérapie.

c. Le lymphome ciliaire primitif

Le lymphome ciliaire primitif est une pathologie maligne exceptionnelle, avec un seul cas décrit par Coupland en 2008. Il s'agissait d'une femme de 84 ans présentant une masse irienne achrome, se révélant être dépendante du corps ciliaire sur l'échographie à haute fréquence (28).

d. Le lymphome uvéal secondaire

Le lymphome uvéal secondaire est le plus souvent limité à la choroïde, bien que plusieurs cas de lymphomes iriens secondaires soient rapportés dans la littérature (38). Sur le plan histologique, les lymphomes systémiques infiltrant la choroïde sont largement dominés par le LDGCB (37).

Le lymphome uvéal secondaire atteint souvent l'homme de plus de 60 ans, ayant un antécédent de lymphome systémique. Il est unilatéral ou bilatéral et est responsable d'une baisse de vision, parfois associée à des douleurs oculaires.

Cliniquement, sont retrouvés un ou plusieurs infiltrat sous-rétiniens, et parfois une infiltration irienne, des corps ciliaires, bulbaire, épisclérale, voire orbitaire postérieure (37).

Le traitement repose sur la prise en charge thérapeutique du lymphome systémique par une chimiothérapie. Une radiothérapie locale peut être réalisée en traitement adjuvant. Le pronostic est variable, avec environ un tiers de mortalité (37).

IV. LE LYMPHOME VITREO-RETINIEN PRIMITIF

Dans la suite de notre analyse, nous nous focaliserons sur le LVRP.

1. Épidémiologie

Le LVRP est une néoplasie rare, dont l'épidémiologie exacte reste mal définie. L'incidence du LVRP est difficile à estimer puisqu'il n'y a pas de données disponibles.

Le LVRP est le plus fréquent des différents types de LIO. Au Canada, entre 1990 et 2010, Levasseur et son équipe ont estimé l'incidence du LVR entre 0,017 et 0,048 cas pour 100 000 habitants par an. Sur 463 vitrectomies diagnostiques réalisées durant ces 20 années, vingt-deux ont abouti au diagnostic de LVR (39). En 2010, selon les données de la littérature, l'incidence rapportée du LVRP était de 0,48 cas pour 1 million d'habitants (4).

L'incidence des cancers oculaires et orbitaires, tous types confondus, était estimée à 0,8 cas pour 100 000 habitants aux États-Unis en 2018 (40). Néanmoins, la littérature concernant la répartition des différents types de cancer oculaire reste anecdotique, ce qui ne nous permet pas d'en déduire l'incidence du LVR.

Par ailleurs, nous disposons de données épidémiologiques concernant l'incidence et/ou la prévalence du LPSNC. Le LPSNC regroupe les lymphomes cérébraux primitifs et les LVRP. Selon le Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), entre 2013 et 2017, le lymphome du SNC représentait 6,4% des tumeurs cérébrales malignes (41). L'incidence était légèrement plus importante chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio de 1,2.

L'incidence du lymphome cérébral a fortement augmenté aux États-Unis, entre 1973 et 1997, et probablement aussi en Europe. La cause en est débattue. Cette hausse d'incidence pourrait être en partie liée à la dissémination du virus de l'immunodéficience

humaine (VIH) et à la multiplication des patients immunodéprimés (42). En effet, un des principaux facteurs de risque de lymphome cérébral est l'immunodépression, dont l'infection par le VIH et notamment le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Par ailleurs, entre 1992 et 2011, aux États-Unis, l'incidence du LPSNC chez les sujets immunocompétents âgés de moins de 65 ans est restée stable, mais a augmenté pour ceux âgés de plus de 65 ans (43). Cette flambée de l'incidence pourrait être pour partie expliquée par le développement des traitements immunosuppresseurs, l'accumulation des mutations somatiques avec l'âge ou encore la perte d'efficacité du système immunitaire chez les plus âgés (44).

Le développement d'un lymphome du SNC chez des patients infectés par le VIH classe les patients au stade de SIDA. Le VIH est un des principaux facteurs de risque de lymphome du SNC, avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Ainsi, une étude menée en 2014 par Gibson et al., a estimé que le risque de développer un lymphome du SNC serait 47 fois plus élevé chez les patients infectés par le VIH (45). Aucune étude ne s'est intéressée au surrisque de développer un LVR chez les patients infectés par le VIH. Néanmoins, plusieurs cas de LVR chez des patients au stade de SIDA ont été rapportés. Le LVR associé au stade de SIDA atteint des patients plus jeunes, avec un âge médian de 38 ans (46).

Le LVRP atteint préférentiellement des adultes, âgés de 50 à 70 ans, avec un âge moyen rapporté aux alentours de 60 ans (33,47–49). De rares cas ont néanmoins été décrits chez des enfants et des jeunes adultes, le plus souvent dans un contexte d'immunodépression associée au stade de SIDA (50).

En Occident, chez les sujets de plus de 60 ans, le LIOP représente 1,4 à 5% des uvéites en fonction des différentes séries (19,20,22). Selon Grange et al., parmi 853 patients se présentant avec une uvéite dans un centre tertiaire, 2,5% étaient des pseudo-uvéites malignes, autrement dénommées « neoplastic masquerade syndrome », dont le diagnostic final était un LIOP dans 81,8% des cas. Le LIOP représentait donc 2% de l'ensemble des uvéites dans ce centre ophtalmologique tertiaire (51).

Le LVRP semble affecter autant les hommes que les femmes (52). Bien que certains auteurs rapportent une prévalence plus élevée chez les femmes, et d'autres chez les hommes (33,34,47–49).

2. Atteinte cérébrale du LVRP

Le LPSNC regroupe l'ensemble des lymphomes atteignant le cerveau, les cordes vocales, les lepto-méninges et l'œil. Selon la classification de l'OMS des tumeurs du SNC, révisée en 2021, le LPSNC est également dénommé lymphome primitif diffus à grandes cellules B du SNC (53).

Le LVRP de type LDGCB est par définition un sous-type de LPSNC. Un envahissement cérébral du lymphome peut être présent lors du diagnostic de LVRP ou se développer secondairement. Parallèlement, une atteinte lymphomateuse oculaire peut également être diagnostiquée au cours de l'évolution d'un LPSNC.

Une méta-analyse récente s'est intéressée à l'atteinte oculaire des patients présentant un LPSNC et inversement (30).

Parmi les cohortes de LPSNC, 1 à 5% des patients ont un antécédent de LVRP lors du diagnostic d'atteinte lymphomateuse cérébrale, 10% présentent une atteinte oculaire et cérébrale concomitante et 7% développent une atteinte oculaire de leur lymphome au cours du suivi, avec dans ce dernier cas une médiane de survenue s'étendant de 2 à 6,5 ans. Au total, 11 à 20% des patients ayant un LPSNC ont une histoire de LVR, quelle que soit la chronologie de survenue.

Par ailleurs, lorsqu'on s'intéresse aux cohortes de patients ayant un LVRP ; lors du diagnostic, 58% présentent une atteinte oculaire isolée et 41% ont une atteinte lymphomateuse simultanée oculaire et cérébrale. Parmi les LVRP isolés au diagnostic, 59% développeront un envahissement cérébral au cours du suivi. La médiane de survenue de l'atteinte cérébrale est difficile à évaluer puisque les cohortes sont généralement de petite taille et les périodes très étalées en fonction des différentes études. Néanmoins, la plus grande cohorte de LVRP s'intéressant au développement d'une atteinte cérébrale a retrouvé une médiane de survenue de 21,7 mois (54). Au total, 69% des LVRP ont une histoire d'atteinte lymphomateuse cérébrale, que celle-ci survienne avant, simultanément ou après l'atteinte oculaire.

Lors de ces évolutions cliniques de l'œil vers le cerveau et inversement ; il ne s'agit pas d'une localisation secondaire du lymphome, mais bien d'une même entité. Cette association est peu surprenante étant donné l'origine embryologique commune de l'œil et du cerveau. Ces lymphomes restent le plus souvent confinés au SNC, sans atteindre d'autres organes. Ce tropisme particulier des cellules lymphomateuses pour le SNC reste non élucidé.

3. Étiopathogénie

Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer le développement du LVRP et plus généralement du LPSNC. Certaines théories tentent d'expliquer l'affinité particulière des cellules lymphomateuses pour ces tissus qui ne contiennent pas de tissu lymphoïde ; d'autres s'intéressent davantage à l'oncogenèse de ces cellules lymphoïdes dans l'œil et/ou le cerveau.

Certains auteurs évoquent la possibilité d'un lymphome systémique infra-clinique, le LPSNC étant une localisation secondaire de ce lymphome. Le lymphome systémique serait occulte, excepté dans le SNC et dans l'œil, sites de privilège immunitaire où la prolifération des lymphocytes malins serait facilitée. Ainsi, les mêmes réarrangements clonaux des chaînes lourdes des immunoglobulines ont été identifiés par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans le sang, la moelle osseuse et les biopsies cérébrales de patients présentant un LPSNC sans autre atteinte systémique, soulevant la possibilité d'un envahissement lymphoïde systémique infra-clinique (55).

D'autres auteurs complètent cette théorie en spéculant que l'attraction des cellules lymphomateuses dans l'espace vitréo-rétinien et dans le SNC serait favorisée par des signaux d'interaction cellulaire, reposant sur des récepteurs spécifiques présents dans ces tissus. La rétine et le SNC de patients atteints de LPSNC exprimeraient anormalement des chimiokines attractantes, qui attireraient les lymphocytes B malins par l'intermédiaire de ligands spécifiques présents à leur surface. Ainsi, l'étude de trois yeux énucléés atteints de LIOP a montré que les lymphocytes malins infiltrant l'espace sous-rétinien et la rétine exprimaient intensément à leur surface les récepteurs de chimiokines C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) et C-X-C motif chemokine receptor 5 (CXCR5) (56). En parallèle, la chimiokine B lymphocyte chemoattractant (BLC), dénommée également C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13), ligand de CXCR5, était exclusivement exprimée à la surface des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) rétinien et la chimiokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), dénommée également C-X-C motif chemokine 12 (CXCL12), ligand de CXCR4, était exprimée faiblement au niveau des cellules de la rétine et de l'EP (56). De plus, l'examen d'un œil témoin, exempt de LVRP, ne retrouvait pas d'expression des chimiokines CXCL12 et CXCL13 au niveau des cellules de la rétine et de l'EP. Des

résultats semblables ont été mis en évidence au niveau de biopsies cérébrales de patients atteints de LPSNC et de patients témoins (57,58).

La migration des cellules lymphomateuses dans l'espace sous-rétinien et le vitré serait favorisée par ces interactions entre les chimiokines et leurs ligands, expliquant la distribution des cellules malignes B. En effet, le LVRP est confiné au vitré et à l'espace sous-rétinien, la membrane de Bruch semblant agir comme une barrière à la diffusion tumorale. A la différence, les lymphomes systémiques, métastasants par la circulation générale, envahissent le plus souvent la choroïde. Les lymphomes intraoculaires secondaires étant le plus souvent des lymphomes uvéaux (59).

Ainsi, les signaux entre les chimiokines CXCL12 et CXCL13 et leurs ligands respectifs CXCR4 et CXCR5 semblent jouer un rôle essentiel dans l'oncogenèse des LVRP et des LPSNC. Ces voies de signalisation sont actuellement des cibles thérapeutiques d'intérêt en recherche pharmacologique (60).

Enfin, d'autres auteurs évoquent une théorie infectieuse. Un agent infectieux serait responsable de la transformation maligne des lymphocytes dans les tissus. Ainsi, le génome du virus EBV est quasi systématiquement mis en évidence sur les biopsies cérébrales des patients infectés par le VIH et présentant un lymphome du SNC (61,62). Dans les cellules infectées, le génome EBV participerait à la transformation maligne des cellules lymphoïdes par l'expression de gènes pro-oncotiques (63). De rares cas de LVRP développés dans les suites d'une uvéite infectieuse ont été rapportés (64). De plus, le génome du parasite *Toxoplasma gondii* a été retrouvé dans les lymphocytes malins de deux prélèvements vitréens sur 10 échantillons de patients ayant un LVRP (65). Ces constatations ont mené à la spéculation du possible rôle d'un organisme infectieux comme trigger dans l'étiologie du LVRP. L'infection déclencherait une réaction inflammatoire polyclonale, qui évoluerait secondairement vers une monoclonalité à travers des processus mutagènes (65).

Malgré les avancées dans la compréhension de l'oncogenèse du LPSNC, les mécanismes physiopathologiques restent incertains et sont sûrement multifactoriels.

4. Présentation clinique

Le LVR se présente sous la forme d'une pseudo-uvéite chronique aspécifique, uni ou bilatérale, souvent corticosensible, puis corticodépendante ou corticorésistante (34,48).

Ainsi, le LVR appartient à la famille des « pseudo-uvéites », dénommée « masquerade syndrome » par nos confrères anglo-saxons. Les pseudo-uvéites regroupent des pathologies variées dont la présentation clinique simule une uvéite infectieuse ou inflammatoire, mais dont l'inflammation intraoculaire aspécifique est d'origine réactionnelle à un processus tumoral, mécanique ou circulatoire.

De ce fait, le LVR est souvent confondu avec une uvéite chronique idiopathique, source d'un retard diagnostique fréquent, allant de 2 à 7 mois selon les séries les plus récentes (33,47–49,52). Le retard diagnostique tend à être raccourci en cas de LVRP survenant lors de l'évolution d'un LPSNC (47).

La difficulté diagnostique du LVR réside également dans la réponse initiale de l'inflammation à une corticothérapie locale ou systémique, orientant à tort l'ophtalmologiste vers le diagnostic d'uvéite idiopathique (48). Cette réponse est néanmoins toujours transitoire et laisse place dans un second temps à une corticodépendance, voire à une corticorésistance.

L'atteinte est bilatérale dans 55 à 92% des cas, bien souvent asymétrique (33,34,47–49,52).

A. Symptômes

Les patients rapportent fréquemment des myodésopsies et une sensation indolore de vision floue, témoins d'un vitré cellulaire sans signe externe d'inflammation (33,34,48,52). Nombre de patients sont également asymptomatiques (66). Il existe parfois une baisse d'acuité visuelle sévère, une rougeur et/ou une douleur oculaire ou rétro-orbitaire, voire une photophobie (52).

La présence de signes généraux, dont les « symptômes B », à savoir asthénie, amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes, est exceptionnelle (52,66).

En cas d'atteinte lymphomateuse cérébrale, les symptômes sont variés : céphalées, troubles du comportement, troubles cognitifs, amnésie, signes neurologiques focaux tels qu'ataxie et hémiparésie (31,52,54,67,68). La survenue de signes neurologiques lors du suivi d'un patient atteint d'un LVRP doit alerter quant au développement potentiel d'un envahissement cérébral.

Signes cliniques

L'inflammation du segment antérieur est généralement peu marquée, voire absente (47,49). L'œil est souvent blanc. Une uvéite antérieure est rapportée dans 25 à 42% des cas en fonction des séries. Elle se présente typiquement sous la forme d'un tyndall modéré avec parfois des précipités rétrodescemétiques fins, sans hypertonie, ni synéchies iridocristaliniennes (33,34,47,49,52).

Rarement, des précipités rétrodescemétiques granulomateux peuvent être présents (49). Exceptionnellement, l'inflammation antérieure est plus sévère avec la constitution d'un pseudo-hypopion (48,49,69). Enfin, des cas anecdotiques d'hyphéma, de synéchies irido-cristaliniennes et de rubéose irienne ont été rapportés (48,49,70).

Il semblerait que l'inflammation antérieure soit plus fréquente et plus marquée dans les rares LVRS (33,48).



Figure 4 : Rares précipités rétrodescemétiques (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).

Une hypertonie, pouvant évoluer vers un glaucome, peut être présente au diagnostic. Plusieurs causes sont possibles :

- une néovascularisation angulaire secondaire à une atteinte ischémique du segment postérieur, pouvant aboutir à un glaucome néovasculaire (70),
- une hypertonie cortico-induite,
- l'obstruction du trabéculum par les cellules tumorales, ou une exceptionnelle invasion irienne et de l'angle iridocornéen par la tumeur (71,72).

Les principaux signes cliniques du segment postérieur sont l'uvéite intermédiaire et les infiltrats sous-rétiniens.

L'atteinte intermédiaire est représentée par une hyalite, retrouvée dans plus de 80% de cas (33,47,49). Le vitré est cellulaire, s'organisant volontiers en amas, en feuillets ou en cylindres le long des fibrilles de vitré (7,73). Les cellules sont souvent de plus grande taille que dans les uvéites intermédiaires idiopathiques, d'où parfois l'appellation de hyalite à gros grains. Cela s'explique par la présence de grands lymphocytes B malins et de macrophages, contrastant avec les petits lymphocytes inflammatoires des uvéites auto-immunes (7). Le haze vitréen est fréquemment moins dense que ne laisserait présager l'intensité du vitré cellulaire. Il prédomine en périphérie ou en supérieur, à la différence des uvéites inflammatoires au cours desquelles il prédomine en inférieur par gravité (73).

La hyalite du LVR est marquée par une corticosensibilité initiale, mais une corticodépendance voire une corticorésistance s'installe secondairement (48,71,74).

La discordance entre l'intensité de la hyalite et l'acuité visuelle relativement conservée est assez caractéristique du LVR (75).

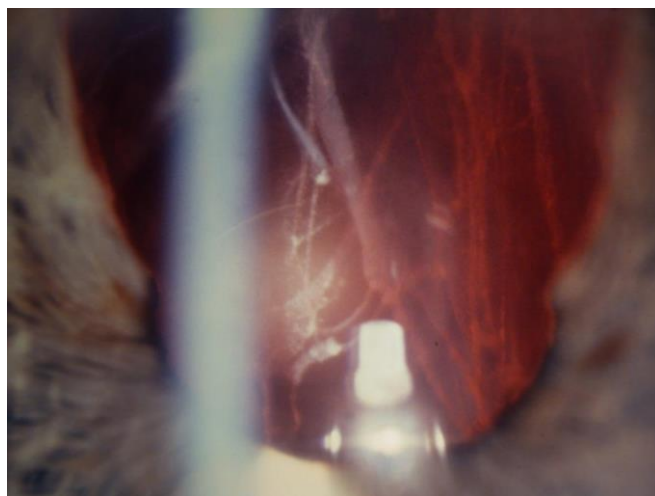


Figure 5 : Hyalite organisée en fibrilles (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).

Les infiltrats rétiniens et sous-rétiniens sont retrouvés dans des proportions allant d'un tiers à la moitié des cas suivant les séries (47–50,52). Ils sont considérés par certains auteurs comme pathognomoniques (31,50). Il s'agit de lésions blanchâtres ou jaunâtres, arrondies ou ovalaires, punctiformes, mesurant environ 50 microns de diamètre, généralement à disposition périvasculaire, localisées préférentiellement au pôle postérieur et en moyenne périphérie (28). Ces lésions sont souvent multiples et ont tendance à confluer, prenant la forme d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) solide, voire

d'une masse sous-rétinienne blanc jaunâtre pouvant mimer cliniquement une métastase choroïdienne ou un mélanome achrome (28,74). Sur le plan anatomopathologique, ces infiltrats correspondent à des amas de lymphocytes B malins situés entre l'EP et la membrane de Bruch (76–78). Parfois, on observe à la surface de ces lésions élargies des migrations pigmentaires, témoignant de leur localisation sous-rétinienne (28,73). La présence de migrations pigmentaires à la surface d'un large infiltrat sous-rétinien peut donner un aspect classique en « peau de léopard », mieux visualisé grâce à l'angiographie à la fluorescéine (79,80).

Une régression spontanée de ces lésions, secondaire à une apoptose des lymphocytes B malins est possible, laissant place à une atrophie avec des altérations de l'EP ou à une fibrose sous-rétinienne. Le mécanisme reste inexpliqué à ce jour. Selon Coupland, les infiltrations lymphomateuses plus superficielles, intrarétiniennes, évolueraient plus souvent vers la nécrose (28). Dans la série de 81 yeux rapportée par Cassoux, 60% présentaient des altérations de l'EP visibles au fond d'œil (49).

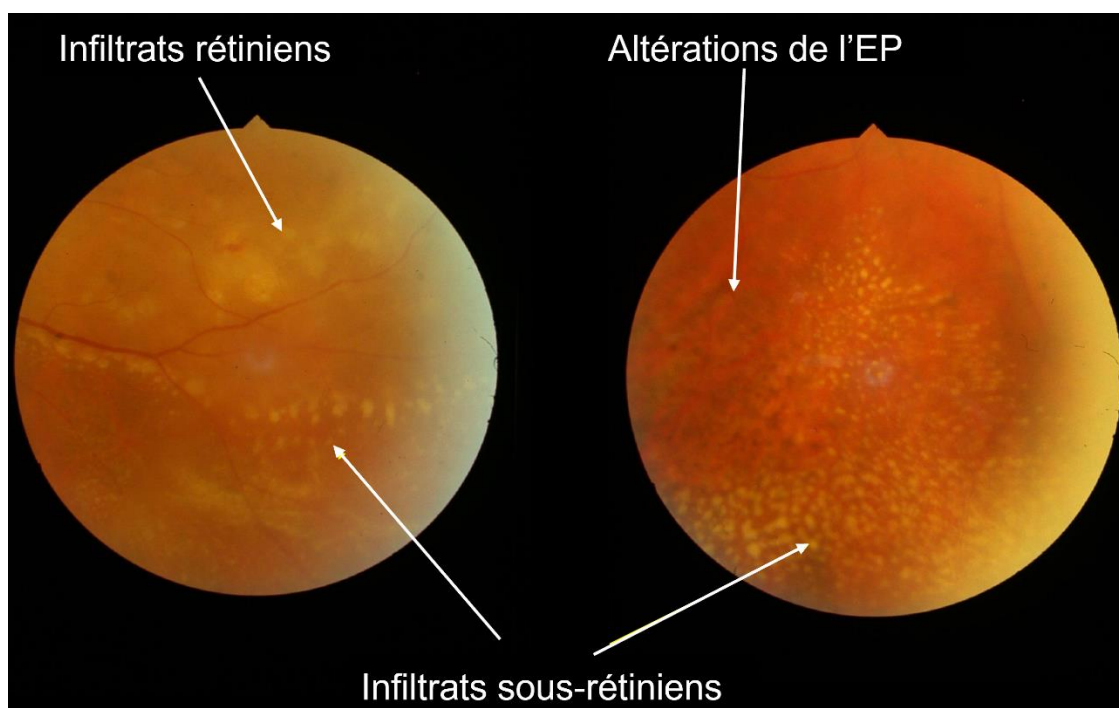


Figure 6 : Atteintes rétiniennes en rapport avec un LVR (avec l'aimable autorisation du Pr Nathalie Cassoux, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP et Institut Curie).

Plus rarement, des engainements vasculaires veineux et/ou artériels sont rapportés, suite à une infiltration lymphomateuse à disposition périvasculaire (33,81). Ces vascularites peuvent être occlusives (49). De rares cas d'angéite givrée ont également été décrits (74).

Un œdème papillaire peut-être présent, témoin d'une infiltration lymphoïde du nerf optique ou secondaire à une hypertension intracrânienne en cas de lésion lymphomateuse cérébrale (33,48,49,70).

Des cas d'œdème maculaire et d'exsudats maculaires ont été rapportés, mais ils demeurent nettement moins fréquents que dans les uvéites auto-immunes (82). Parfois, il peut exister un décollement de rétine exsudatif.

Enfin, dans 10% des cas, une hyalite isolée est présente, sans atteinte rétinienne évidente à l'examen du fond d'œil (49).

5. Examens complémentaires

A. Tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique (OCT) est un examen non invasif très largement utilisé en pratique courante pour le diagnostic et le suivi des pathologies rétinienne.

Différentes lésions identifiables à l'OCT ont été rapportées dans les LVR :

- Des infiltrats intrarétiniens sous la forme d'hyper-réflexivités punctiformes ou nodulaires intrarétiniennes localisées dans la couche des cellules ganglionnaires, de la nucléaire interne (NI), de la plexiforme externe et de la nucléaire externe (NE) (83,84).
- Des infiltrats hyper-réflexifs atteignant toute l'épaisseur de la rétine neurosensorielle (84,85).
- Des infiltrats sous-rétiniens hyper-réflexifs homogènes nodulaires ou confluent sous la forme d'une bande, localisés entre l'EP et la NE, associés à une interruption de la ligne ellipsoïde (84,85). L'hyper-réflexivité pré-épithéliale homogène en bande serait pathognomonique du LVR selon Barry (85).
- Des interruptions de la ligne ellipsoïde et de la membrane limitante externe (85).
- Des irrégularités de l'EP et des hyper-réflexivités nodulaires au niveau de l'EP (85,86).

- Des DEP ayant un aspect de pseudo-drusens, associés à des infiltrats sous-épithéliaux sous la forme d'hypo ou hyper-réflexivités modérées situées entre l'EP et la membrane de Bruch (83,85).
- Plus récemment, des hyper-réflexivités modérées, punctiformes verticales s'étendant de la couche des fibres optiques ou de la couche des cellules ganglionnaires jusqu'à l'EP (87).

Plus rarement, l'OCT retrouve :

- Un œdème maculaire avec des logettes intrarétiniennes, parfois associées à un décollement séreux rétinien (49,83,85,88). Fardeau et al. retrouvaient une épaisseur fovéale significativement plus fine chez les patients atteints de LVR comparés aux patients présentant une uvéite auto-immune (82).
- Une membrane épirétinienne (85,86).

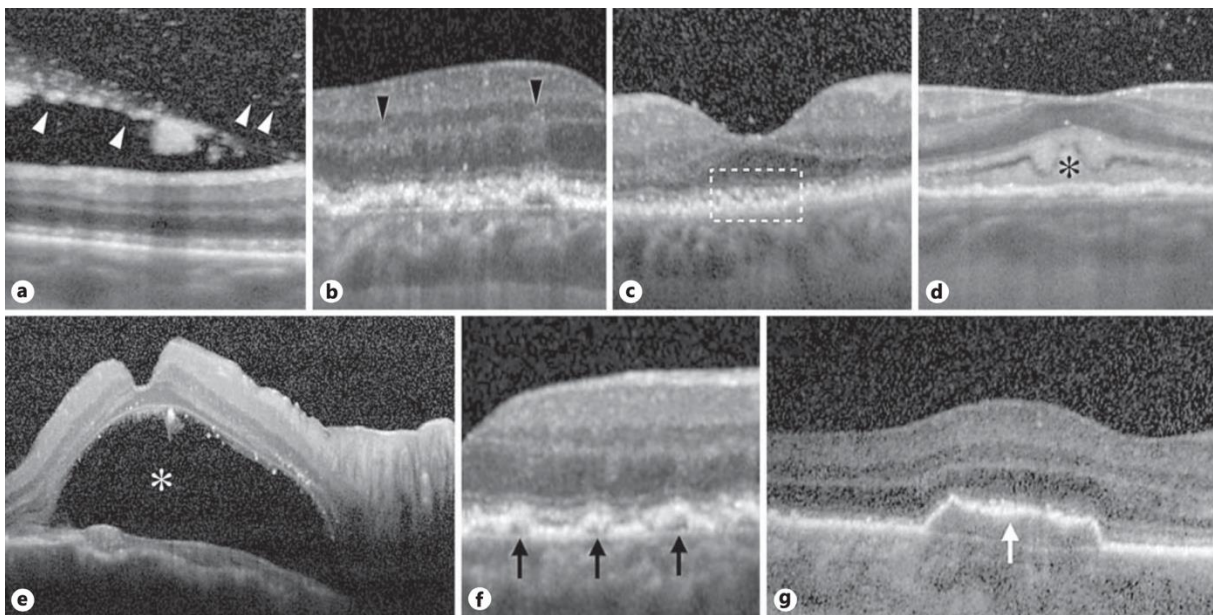


Figure 7 : Coupes SD-OCT illustrant les atteintes rétiniennes rencontrées dans les LVR (d'après Mapelli, 2016, avec l'aimable autorisation de S. Karger AG, Basel) (80).

a. Vitré cellulaire et amas cellulaires situés au niveau de la hyaloïde postérieure (têtes de flèche). b. Hyper-réflexivités focales localisées dans la couche nucléaire externe (têtes de flèche). c. Irrégularité et granité de la ligne ellipsoïde et de la zone d'interdigitation (rectangle en pointillés). d. Matériel sous-rétinien hyper-réflexif (astérisque). e. Décollement séreux rétinien (astérisque). f. Décollements de l'épithélium pigmentaire multiples et hypo-réflexifs (flèches). g. Large décollement de l'épithélium pigmentaire (flèche).

Il existe une corrélation entre certaines lésions visibles à l'OCT et l'examen anatomopathologique. Ainsi, les pseudo-drusens correspondent à des infiltrats de cellules lymphomateuses localisés entre l'EP et la membrane de Bruch (89,90).

L'OCT est également un outil de suivi des patients sous traitement, permettant de juger de l'efficacité thérapeutique.

Après traitement une restitution quasi ad integrum des différentes couches rétinienne peut être visualisée à l'OCT, mais des dépôts sous-rétiniens hyper-réfléctifs, ainsi qu'une irrégularité de l'EP peuvent également persister (83,85). L'OCT peut aussi apporter des arguments supplémentaires en cas de suspicion de rechute d'un LVR.

B. Clichés en autofluorescence

Les clichés en autofluorescence (AF) correspondent à une imagerie rétinienne non invasive, permettant d'évaluer le fonctionnement de l'EP par la distribution de la lipofuscine en son sein.

En cas de processus pathologique, l'AF peut être augmentée ou diminuée. Ces modifications peuvent être liées à une variation de la quantité ou de la qualité de la lipofuscine présente dans l'EP (secondaire à une pathologie de l'EP ou des photorécepteurs), à la présence d'un matériel hypo ou hyperautofluorescent en avant de l'EP ou à la présence de tissus anormalement hyperautofluorescents dans la choroïde.

L'AF peut apporter des arguments complémentaires au diagnostic de LVR.

Des spots hyperautofluorescents < 200 microns, pouvant confluer en de larges zones d'hyperautofluorescence modérée et réticulée, sont souvent visibles. Ils correspondraient soit à une altération du métabolisme des cellules de l'EP engendrée par l'infiltrat de cellules lymphomateuses situé entre l'EP et la membrane de Bruch, soit à une autofluorescence intrinsèque des cellules lymphomateuses (80,91).

Des spots hypoautofluorescents ont également été décrits, correspondant soit à des zones d'atrophie de l'EP, soit à un infiltrat de cellules lymphomateuses en avant de l'EP entraînant un blocage de la fluorescence physiologique (80,91,92).

L'alternance de ces lésions hypo et hyperautofluorescentes peut donner un aspect granulaire sur les clichés en AF, qui évoquerait selon Casady et al. un LVR actif (92). Cependant, une étude plus récente rapporte un cas de LVR présentant des lésions

hyperautofluorescentes situées au pôle postérieur, alors même que le LVR était considéré en rémission (93).

Après traitement, la régression des infiltrats lymphomateux laisse place à des plages d'atrophie de l'EP, visibles sous la forme de zones hypoautofluorescentes (94). Les clichés en AF pourraient aider au suivi des patients par la recherche de nouvelles lésions hyperautofluorescentes, pouvant témoigner d'une récurrence lymphomateuse (92).

C. Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine retrouve classiquement des altérations de l'EP, visualisées par une hyperfluorescence par « effet fenêtre », souvent associées à des spots hypofluorescents arrondis présents à toutes les phases de l'examen angiographique (49,82,95). Selon les travaux de Fardeau, ces lésions hypofluorescentes correspondent au fond d'œil à des infiltrats blanc jaunâtre sans migrations pigmentaires et seraient le témoin d'infiltrats lymphomateux localisés entre la membrane de Bruch et l'EP, réalisant un effet masque de la fluorescence du fond choroïdien (82). Les spots hypofluorescents pourraient également correspondre à des dépôts de matériel contenant du pigment mélanique, situés en avant de la membrane de Bruch (82).

Velez et al. postulaient que les amas de cellules lymphomateuses viables apparaîtraient hypofluorescents, la membrane cellulaire empêchant la pénétration du colorant dans le cytoplasme. A contrario, les infiltrats de cellules malignes nécrotiques ou altérées perdraient le rôle de barrière de leur membrane cellulaire et s'imprégneraient de colorant, d'où une hyperfluorescence. En effet, dans leur série de 14 PIOL, cinq yeux présentaient des DEP larges, deux étant hypofluorescents et les trois autres hyperfluorescents (95).

Plus récemment, Lavine et al. ont retrouvé deux aspects angiographiques différents des infiltrats lymphomateux sous-rétiniens, assimilables à des DEP :

- les DEP non associés à une désorganisation de la rétine ou à du fluide intrarétinien apparaissent hypofluorescents,
- les DEP coexistants avec du fluide intrarétinien ou une désorganisation rétinienne apparaissent hyperfluorescents (93).

Un aspect typique de fluorescence granulaire, correspondant à des hypofluorescences arrondies au sein d'une hyperfluorescence réticulée, a également été rapporté. Cette fluorescence granulaire, encore appelée « peau de léopard », serait très évocatrice du

diagnostic de LVR. Velez et al. suggèrent qu'elle témoignerait d'une infiltration lymphomateuse diffuse de l'espace sous-rétinien, engendrant des altérations subcliniques de l'EP (95).

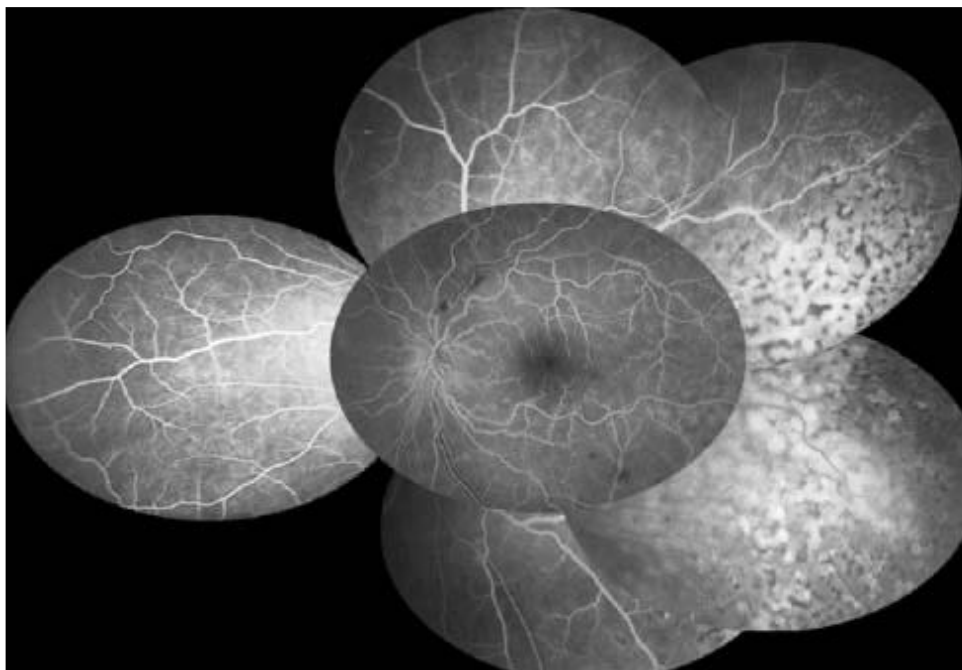


Figure 8 : Aspect angiographique au temps veineux, typique de "peau de léopard", chez un patient de 42 ans présentant un LVRS dans un contexte de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (avec l'aimable autorisation du Dr Céline Faure, Hôpital privé Saint Martin et CHU de Caen Normandie).

Ces lésions angiographiques apparaissent inversées sur les clichés en AF. Ainsi, les lésions arrondies hypofluorescentes à l'angiographie sont visibles sous la forme d'hyperautofluorescences sur les clichés en AF et inversement (80,92,93).

Les éléments angiographiques typiques des inflammations intraoculaires tels que l'œdème papillaire, l'œdème maculaire et les vascularites, sont moins souvent retrouvés dans les cas de LVR que d'uvéites auto-immunes ou infectieuses (82). Néanmoins, en 2018, en s'intéressant à l'intérêt de l'imagerie ultra-grand champ dans le diagnostic des LVR, les travaux de Lavine ont mis en évidence des diffusions vasculaires angiographiques dans 77% des cas. Ces diffusions vasculaires prédominaient au niveau des vaisseaux de petit et moyen calibre et étaient notamment visibles chez les patients ne présentant pas d'infiltrats sous-rétiniens. Les auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que ces diffusions angiographiques pourraient correspondre à des signes angiographiques précoces de LVR (93).

A noter que dans 5 à 13% des cas, l'angiographie à la fluorescéine est normale (49,95).

D. Angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est principalement utilisée pour l'exploration des pathologies choroïdiennes. Peu d'études se sont donc intéressées à l'angiographie ICG dans le diagnostic des LVR.

Dans la série de Fardeau, incluant 53 patients présentant un LVR et 191 patients présentant une uvéite postérieure, 26% des LVR présentaient des lésions arrondies hypocyanescentes au temps précoce, devenant isocyanescentes au temps tardif (82). Ces lésions hypocyanescentes étaient moins nombreuses que les lésions hypofluorescentes visibles à l'angiographie à la fluorescéine. La combinaison de ces lésions hypocyanescentes au temps précoce de l'angiographie ICG et des lésions hypofluorescentes à tous les temps de l'angiographie à la fluorescéine, était associée à un risque 45 fois plus important de diagnostic de LVR que d'une autre cause d'uvéite postérieure (82).

De larges zones hypocyanescentes à tous les temps angiographiques, correspondant à des DEP, ont également été décrites (80,82,91).

6. Diagnostic du LVRP

Le diagnostic du LVRP repose sur une preuve histologique.

En présence d'une atteinte oculaire pure, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et une ponction lombaire (PL) sont recommandées afin de rechercher un envahissement cérébral. Si la PL ne suffit pas à poser le diagnostic et que l'IRM cérébrale ne met pas en évidence de localisation lymphomateuse, un prélèvement oculaire est réalisé.

Le diagnostic histologique d'un LPSNC avec atteinte cérébrale pure repose sur une biopsie cérébrale stéréotaxique. Néanmoins, l'examen ophtalmologique est systématique en cas de suspicion de LPSNC, d'autant que l'atteinte oculaire peut s'avérer asymptomatique.

En présence d'une atteinte lymphomateuse cérébrale et oculaire concomitante et si la PL n'est pas informative ; l'attitude diagnostique sera guidée par une discussion pluridisciplinaire entre les neurochirurgiens, les onco-hématologistes et les ophtalmologistes, abordant les bénéfices et les risques de chaque technique. Ainsi, soit la

vitrectomie diagnostique, soit la biopsie cérébrale stéréotaxique sera réalisée en première intention. Dans tous les cas, l'ophtalmologiste peut réaliser une PCA, geste peu invasif, pouvant apporter des arguments diagnostiques en faveur d'une origine lymphomateuse de l'inflammation intraoculaire.

A. Prélèvements oculaires

Plusieurs techniques de prélèvement sont à notre disposition pour collecter un échantillon de fluide intraoculaire.

a. Ponction de chambre antérieure

La PCA est un examen simple, rapide et sûr, pouvant être réalisé en consultation à la lampe à fente (96).

Après anesthésie topique et désinfection à la bétadine, une aiguille de 30 gauges, reliée à une seringue de 1 mL, est insérée en chambre antérieure au niveau du limbe et 0,1 à 0,25 mL d'humeur aqueuse est prudemment prélevé.

La PCA est rarement à l'origine du diagnostic de LVR. En effet, la réaction en chambre antérieure étant le plus souvent modérée, la cytologie n'est donc pas réalisée. Néanmoins, la cytologie s'avère parfois informative, notamment en présence d'un pseudo-hypopion (97,98).

L'inconvénient principal de la PCA est la faible quantité de liquide prélevé, limitant considérablement les analyses réalisables.

En pratique, chez les patients ayant une suspicion de LVR, l'intérêt de la PCA réside dans le dosage des interleukines 6 et 10 et dans la recherche de diagnostics différentiels (en particulier infectieux).

b. Biopsie de vitré

La biopsie de vitré demeure le prélèvement oculaire de référence pour le diagnostic de LVR.

Deux méthodes de prélèvement sont réalisées en pratique courante, elles dépendent des habitudes de chaque centre ; chacune ayant ses avantages et ses inconvénients.

- Ponction vitrénne à l'aiguille

Une aiguille calibrée de 21 à 25 gauges, munie d'une seringue, est insérée à la pars plana, en direction du nerf optique et 0,1 à 0,25 mL de vitré est aspiré de la cavité vitrénne.

Ce prélèvement est un geste rapide et peu traumatisant, réalisable sans délai en salle de petite chirurgie et pouvant être répété si nécessaire. L'aspiration vitrénne permet bien souvent de poser le diagnostic (99).

Néanmoins, il existe un très faible risque d'endophtalmie et de déchirure rétinienne. Selon l'Endophthalmitis Vitrectomy Study, le taux de déchirure rétinienne ne serait pas différent après vitrectomie (7,8%) ou après ponction vitrénne à l'aiguille (9%) (100).

- Vitrectomie diagnostique

La vitrectomie diagnostique s'est imposée au fil des ans comme la technique standard de prélèvement (4).

Elle consiste en la mise en place de trois trocarts au niveau de la pars plana : un pour l'irrigation, un pour le vitréotome permettant l'aspiration du vitré et un pour l'endo-illumination.

La vitrectomie a de nombreux atouts. Elle permet le prélèvement d'une grande quantité de vitré et la visualisation des lésions rétinienes en présence d'une hyalite dense empêchant l'accès au fond d'œil. De plus, l'acuité visuelle des patients est améliorée par la vitrectomie centrale et périphérique et les complications rétinienes (déchirures) peuvent être prises en charge dans le même temps (101,102). En effet, lors d'une ponction vitrénne isolée, il existe un risque théorique d'incarcération vitrénne au niveau de la sclérotomie et de tractions vitréo-rétinienes, pouvant être responsables d'une déchirure rhégmatoène iatrogène, voire d'un décollement de rétine.

Les complications de la vitrectomie restent rares (103). La vitrectomie complète centrale et périphérique réduit le risque de décollement de rétine rhégmatoène. L'endophtalmie est exceptionnelle. Un cas de dissémination uvéale d'un LVR a néanmoins été rapporté dans la littérature (104). Enfin, la vitrectomie favorise le développement d'une cataracte, chez ces patients avec de nombreux facteurs confondants, que sont l'inflammation intraoculaire chronique et la corticothérapie locale au long cours (103).

Les techniques de prélèvement varient selon les chirurgiens. Classiquement, avant l'activation de l'infusion, 1 à 3 mL de vitré pur sont collectés en début de procédure. Afin d'éviter l'hypotonie, certains auteurs conseillent l'infusion d'air ou de gaz pour compenser le vitré aspiré et ainsi augmenter la quantité de vitré recueillie (105). Puis l'irrigation est activée et 20 mL de vitré dilué sont prélevés en reliant une seringue au vitréotome. Enfin, la cassette de vitrectomie est adressée au laboratoire.

Le vitré pur est utilisé pour l'analyse cytologique et le dosage des interleukines 6 et 10, ainsi que l'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) ou par immunocytochimie, et les examens de biologie moléculaire. Le vitré dilué est utilisé pour l'immunophénotypage par CMF et la biologie moléculaire, ainsi que l'élimination des diagnostics différentiels (recherches infectieuses par PCR et culture). Enfin, la cassette de vitrectomie permet une analyse histologique et immunohistochimique complémentaire (préparation d'un bloc cellulaire) et des recherches infectieuses par culture et par PCR. Une partie est également congelée et conservée pour d'éventuelles analyses postérieures (75).

Il semblerait qu'un vitréotome 20, 23 ou 25 gauges puisse être utilisé, sans modifier la qualité des prélèvements. Par ailleurs, les dommages cellulaires induits par la vitesse de coupe du vitréotome sont sujets à controverse (106,107). Lors d'une vitrectomie diagnostique, il semblerait préférable d'utiliser une vitesse de coupe à 600 par minute maximum, afin de préserver au mieux les cellules dans le but d'obtenir un diagnostic cytologique (106). Néanmoins, cette recommandation se base sur des études menées ex vivo ; les conditions hémodynamiques en laboratoire sont probablement loin d'être comparables à celles d'une vitrectomie in vivo. En effet, les cellules étaient contenues dans une solution aqueuse, caractérisée par une viscosité bien moindre que le gel vitréen (106,107).

Le rendement diagnostique de la vitrectomie diffère en fonction des analyses réalisées sur l'échantillon de vitré. Il est difficile à établir puisque le gold standard reste la cytologie, bien que celle-ci souffre d'un taux non négligeable de faux négatifs. En fonction des différentes études, parmi les patients ayant un diagnostic confirmé de LVR, le taux de vrais positifs de la cytologie, sur échantillons vitréens obtenus par vitrectomie, varie de 38% à 88% (47,49,54,90,108–110). Autrement formulé, la proportion de patients porteurs d'un LVR et ayant une cytologie négative, réalisée sur prélèvement oculaire issu d'une vitrectomie, s'étend de 12% à 62%.

Ainsi, des prélèvements répétés sont parfois nécessaires pour poser le diagnostic définitif de LVR (90). En cas de résultat négatif ou non contributif et en présence d'une forte suspicion de LVR, une seconde vitrectomie doit être entreprise, voire d'emblée une biopsie rétinienne en présence de lésions rétinienne suspectes. En cas de seconde vitrectomie négative, une biopsie rétinienne reste indiquée.

Afin d'améliorer la qualité des prélèvements, ainsi que leur rendement diagnostique, les différents auteurs recommandent (54,90,102,111–113) :

- L'interprétation des échantillons par des cytologistes aguerris et spécialisés.
- Le transport rapide des prélèvements vers le laboratoire. Une coopération est nécessaire entre le cytologiste et l'ophtalmologiste : le cytologiste doit être prévenu de la suspicion de LVR et des diagnostics différentiels envisagés, ainsi que de l'heure d'arrivée présumée de l'échantillon au laboratoire. En effet, les différentes analyses doivent être ciblées, d'autant que la quantité de matériel disponible pour les différentes investigations est faible.
- L'arrêt de la corticothérapie au moins deux semaines, et au mieux un mois avant la réalisation des prélèvements.
- La fixation immédiate du prélèvement vitréen (fixateur HOPE [HEPES-glutamic acid buffer-mediated Organic solvent Protection Effect] ou Cytolyt) ou le transport dans un milieu de culture spécialisé selon certains auteurs (102,111,112,114). D'autres auteurs préconisent à l'inverse un transport à l'état frais, sans fixation, ni milieu de culture, si l'acheminement du prélèvement au laboratoire est possible en moins d'une heure (90,109,113).

c. Biopsie rétinienne

La biopsie rétinienne est indiquée en seconde intention. En présence d'une forte suspicion diagnostique, la négativité du prélèvement vitréen n'élimine pas le diagnostic de LVR, notamment en présence d'un vitré paucicellulaire. En effet, les cellules lymphomateuses peuvent être localisées préférentiellement dans l'espace sous-rétinien. La réalisation d'une biopsie rétinienne prend alors toute sa place pour poser ou infirmer le diagnostic de LVR (102).

Différentes techniques ont été décrites, distinguant l'abord externe et la voie endoculaire. Le LVR se développant soit dans l'espace vitréen, soit dans l'espace sous-rétinien, la voie endoculaire est bien souvent privilégiée. En effet, l'abord externe, par voie trans-sclérale, est plutôt réservé aux tumeurs de localisation choroïdienne. Nous détaillerons donc uniquement l'aspiration vitréo-rétinienne à l'aiguille fine et la biopsie rétinienne par voie endoculaire.

- Aspiration vitréo-rétinienne guidée à l'aiguille fine

Une aiguille calibrée de 25 à 30 gauges, introduite dans le segment postérieur à la pars plana, est dirigée en regard de la lésion rétinienne ou sous-rétinienne suspecte, sous contrôle visuel. La lésion est ensuite aspirée à l'aiguille, permettant de recueillir 0,1 à 0,5 mL de liquide. La lésion doit mesurer au minimum 1,5 mm d'épaisseur afin d'éviter une pénétration choroïdienne (75).

Cette technique permettrait de recueillir davantage de cellules malignes en présence d'un vitré très peu cellulaire (115). Sarafzadeh rapportait une série de six aspirations rétiniennes guidées à l'aiguille 25 gauges, avec un diagnostic de LVR posé dans plus de 80% des cas. Dans cette série, aucun décollement de rétine n'a été noté, mais un patient a développé une endophtalmie aiguë (115). Par ailleurs, la survenue d'une hémorragie intravitréenne est fréquente, le plus souvent modérée et se résorbant spontanément en quelques semaines (116).

La limite principale de cette technique est la quantité parfois insuffisante de cellules prélevées, limitant les analyses.

- Biopsie rétinienne par voie endoculaire

Le chirurgien repère une lésion suspecte, à distance du pôle postérieur, de préférence la plus épaisse et sans décollement séreux rétinien en regard.

La biopsie rétinienne est alors obtenue lors d'une vitrectomie diagnostique à trois voies. Après vitrectomie centrale et périphérique et prélèvement de vitré pur et dilué, une endodiathermie est réalisée autour de la lésion rétinienne d'intérêt ; puis une rétinotomie est pratiquée, à l'aide d'un ciseau à rétine, au niveau du tissu rétinien préalablement diathermisé. La biopsie rétinienne est ensuite aspirée par le vitréotome relié à une seringue ou à l'aide d'une aiguille 27 gauges. Il est également possible d'agrandir un orifice de sclérotomie, afin d'y extraire la biopsie rétinienne à l'aide d'une pince à rétine. La

technique d'extraction de la biopsie dépend de sa surface, pouvant varier de 1 mm² à 2 mm². Enfin un échange fluide/air est réalisé, puis un mélange gazeux air/SF6 à 20% est injecté afin de prévenir un décollement de rétine iatrogène (120).

Habituellement, le prélèvement est scindé en trois portions par l'anatomopathologiste : un tiers est fixé pour les examens de routine, incluant l'analyse histologique ; un tiers est congelé et utilisé pour les analyses immunopathologiques et moléculaires ; et le dernier tiers est mis en culture pour éliminer les diagnostics différentiels, notamment infectieux (115).

Le rendement diagnostique de la biopsie rétinienne est satisfaisant (120–122). Mastropasqua et son équipe rapportaient 60% de diagnostics histologiques définitifs et dans 30% de cas supplémentaires l'exclusion d'un LVR (121). Néanmoins, cette technique est sujette à des complications, telles que l'hémorragie intravitréenne, l'endophtalmie et le décollement de rétine (120,121). L'opacification cristallinienne est également inévitablement accélérée par le geste opératoire (120).

d. Énucléation

Avant les années 1970 et l'avènement de la vitrectomie, l'énucléation a permis de poser le diagnostic de plusieurs cas de LVR (117). Elle est devenue exceptionnelle de nos jours et est réservée aux yeux douloureux en état de cécité absolue.

B. Diagnostic biologique

En oncologie, une certitude histologique est classiquement requise pour débiter la prise en charge thérapeutique. La cytologie conventionnelle reste le gold standard pour poser le diagnostic définitif de LVR, mais elle souffre d'un taux notable de faux négatifs. Ainsi, ces trente dernières années ont été marquées par l'émergence d'analyses complémentaires, en vue d'améliorer la sensibilité diagnostique des prélèvements oculaires.

a. Cytologie

La cytologie demeure la technique de référence pour poser le diagnostic de LVR.

Elle requière un cytologiste ou un anatomopathologiste entraîné dans l'analyse des prélèvements oculaires (54,90,109,111,118). En effet, il s'agit de prélèvements de faible quantité et bien souvent pauci-cellulaires. Dans une étude s'intéressant à 13 analyses cytologiques de prélèvements de vitré de 12 patients présentant un LVRP, le caractère paucicellulaire des prélèvements était associé à un résultat non informatif, d'autant que le nombre de cellules étaient insuffisant pour réaliser des analyses complémentaires (110). De plus, l'administration d'une corticothérapie (topique, péri-oculaire, intravitréenne ou systémique) préalable au prélèvement oculaire peut induire une lyse des cellules lymphomateuses. D'autre part, la présence de multiples lymphocytes réactionnels peut facilement égarer le biologiste. Enfin, les cellules lymphomateuses malignes sont extrêmement fragiles et subissent une apoptose et une modification de leur morphologie cellulaire, débutant dès le recueil du prélèvement, ce qui peut les rendre inanalysables.

Ainsi, une des clés de la procédure est l'acheminement rapide au laboratoire du prélèvement oculaire (102). Plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer la survie cellulaire, et de ce fait la qualité des prélèvements, notamment lorsque le délai d'acheminement est prolongé en raison de contraintes géographiques.

Lorsque le transport du prélèvement est réalisé rapidement, celui-ci peut être adressé au laboratoire à l'état frais (113).

En présence d'un délai d'acheminement supérieur à une heure, une fixation immédiate du prélèvement (fixateur HOPE ou Cytolyt) ou le transport dans un milieu de culture spécifique (albumine de sérum bovin [BSA], RPMI [Roswell Park Memorial Institut] ou un mélange de 3 mL de milieu RPMI-1640, 10% de sérum foetal bovin et de la gentamicine) est préconisé afin d'améliorer la préservation de l'architecture cellulaire (102,112,114). Pour la fixation, l'utilisation du fixateur HOPE permet une bonne préservation des tissus et de la morphologie cellulaire, tout en induisant une faible dénaturation des protéines et des acides nucléiques, ainsi l'acide désoxyribonucléique (ADN) peut ensuite être extrait pour l'étude de la clonalité par PCR (113). Certains auteurs déconseillent la fixation des prélèvements vitréens dans l'alcool puisqu'elle serait associée à une mauvaise préservation cellulaire (119).

Diverses techniques ont été rapportées dans la littérature pour la préparation des échantillons de vitré et d'humeur aqueuse en vue de leur analyse cytomorphologique : la

filtration vitrénne, la « celloidin bag technique », la cyto centrifugation et la préparation en bloc cellulaire (120). Les deux dernières techniques sont plus largement utilisées.

La cyto centrifugation concentre les cellules séparées du fluide au centre de la lame. Le prélèvement est ensuite séché sur lame à l'air libre, puis coloré par le colorant de référence MGG (May-Grünwald-Giemsa : éosine, bleu de méthylène et azur de méthylène). La cyto centrifugation permet également de réaliser une étude immunocytochimique. Elle a l'avantage d'être rapide, de requérir un nombre limité de manipulations et de préserver la morphologie cellulaire.

En cas de fixation du prélèvement par conservateur Cytolyt, l'analyse de la morphologie cellulaire est réalisée après coloration PAP (Papanicolaou).

L'analyse cytomorphologique est historiquement réalisée sur l'échantillon de vitré pur. Mais récemment plusieurs auteurs ont suggéré la supériorité diagnostique de la cytologie après préparation d'un bloc cellulaire de vitré dilué issu de la cassette de vitrectomie comparativement à la cytologie conventionnelle sur vitré pur (121,122). En effet, l'étude de la totalité du vitré dilué permettrait le recueil d'un plus grand nombre de cellules analysables et augmenterait ainsi la sensibilité diagnostique (123). Mudhar et al. ont comparé la cellularité des prélèvements de vitré pur et de vitré dilué, obtenu par le recueil de la cassette de vitrectomie, chez cinq patients ayant eu une vitrectomie diagnostique complète (123). La cellularité était en moyenne 31 fois plus importante sur les lames de vitré dilué que sur les lames de vitré pur. De plus, l'analyse du vitré dilué a permis de poser le diagnostic de LVR pour 2 des 5 patients. Dans ces deux cas de LVR, la cytologie sur vitré pur n'était pas informative et l'analyse du vitré dilué a donc permis de relever le diagnostic de LVR. Les auteurs supputent que les cellules lymphomateuses migreraient d'abord dans le vitré cortical, pré-rétinien, riche en collagène et pourraient y être trappées, diminuant ainsi leur concentration dans le vitré central, liquidien, siège du prélèvement de vitré pur (123).

Les biopsies rétiniennes sont quant à elle techniquées de manière conventionnelle par fixation formol et inclusion de paraffine.

Sur le plan histologique, les lymphocytes malins des LVRP sont des lymphocytes de grande taille (2 à 4 fois la taille d'un lymphocyte B normal), pléomorphes avec un ratio

noyau/cytoplasme élevé, un cytoplasme réduit basophile et un gros noyau rond ou ovalaire, irrégulier et hyperchromatique. Il peut exister plusieurs nucléoles au sein du noyau et la chromatine est typiquement grossière. La membrane nucléaire décrit parfois des projections en doigts de gant ou des plis. Les mitoses sont rares (31,75,102,109,110,120,124).

Ces cellules lymphomateuses malignes sont typiquement observées au sein de débris nécrotiques. Souvent, la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires réactionnelles (des petits lymphocytes, des macrophages et parfois des polynucléaires neutrophiles) rend difficile l'identification des quelques cellules lymphomateuses malignes. Une corticothérapie préalable, ayant un effet cytotoxique sur les lymphocytes malins, peut également influencer sur la cellularité du prélèvement.

Rarement, il peut s'agir d'un lymphome à cellules T, dont l'aspect cytologique varie des grands lymphocytes pléomorphes avec un noyau irrégulier et hyperchromatique aux petits lymphocytes atypiques (125).

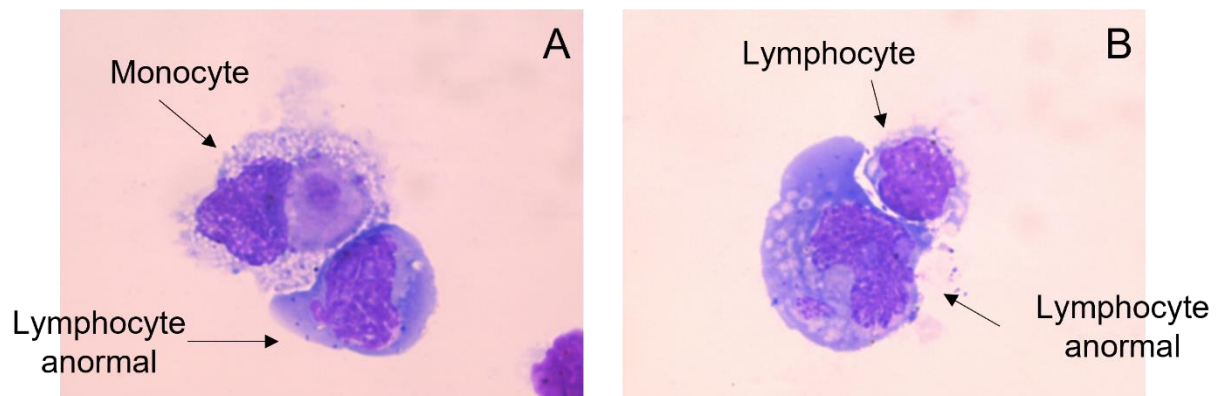


Figure 9 : Prélèvement vitréen paucicellulaire d'un patient atteint de LVR (coloration MGG, grossissement x100).

La cytologie met en évidence des lymphocytes anormaux caractérisés par leur grande taille avec un rapport noyau/cytoplasme élevé, un noyau irrégulier et une chromatine mûre avec plusieurs nucléoles. La figure B illustre la grande taille des lymphocytes anormaux, représentant 2 à 4 fois la taille d'un lymphocyte normal.

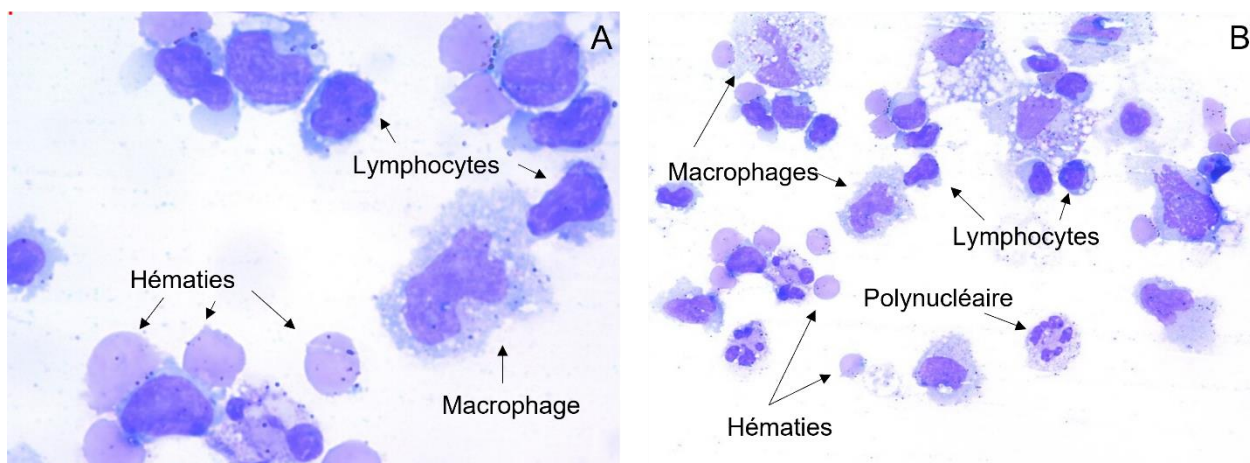


Figure 10 : Prélèvement d'un vitré inflammatoire montrant un infiltrat cellulaire modéré (coloration MGG, A grossissement x100, B grossissement x50).

La cytologie met en évidence de nombreux petits lymphocytes ayant un aspect habituel, quelques macrophages et monocytes et de multiples hématies.

La sensibilité de la cytologie est inconstante et dépend de multiples facteurs (techniques de prélèvement oculaire, méthodes de conservation, temps d'acheminement, techniques de préparation du prélèvement, expérience du cytologiste, etc.). Davis et al. retrouvaient une sensibilité de 31%, proche des 37,5% rapportés par Yeh dans une cohorte de 8 LVR (108,126). Kimura et son équipe ont étudié la cytologie de prélèvements vitréens sur une population plus large, regroupant 164 patients ayant un LVR, et relataient une sensibilité de 44,5% (54). Cassoux et Abusamra décrivaient quant à eux une sensibilité nettement meilleure, respectivement à 66% et 77% pour des populations de 44 et 26 sujets (48,49).

b. Immunophénotypage

L'immunophénotypage repose sur l'étude de la fixation cellulaire d'anticorps dirigés contre des marqueurs de surface.

Les cellules lymphocytaires possèdent des marqueurs de surface spécifiques qui permettent de les différencier des autres cellules. Les LNH de type B résultent de l'expansion clonale d'une cellule B, caractérisée par l'expression de marqueurs de surface, spécifiques de son stade de différenciation. Grâce à la détection de ces marqueurs de surface, il est ainsi possible de présumer de la monoclonalité d'une population lymphocytaire.

Il existe de nombreux marqueurs de clonalité, dépendants de la lignée lymphomateuse (B, T ou N/K) et de son stade de différenciation. Il s'agit principalement de « clusters de différenciation » (CD) : ce sont des protéines de surface, exprimées par les cellules hématopoïétiques, spécifiques des lignées cellulaires et de leur stade de différenciation.

Pour les cellules de la lignée B, notons les marqueurs CD19, CD79a, CD20 et CD22, et les chaînes légères des immunoglobulines Kappa (κ) et Lambda (λ). Pour les cellules de la lignée T, il s'agit des marqueurs CD2, CD3, CD5 et CD7, ainsi que le ratio CD4/CD8. Les lymphocytes NK sont caractérisés par le marqueur CD56 (75).

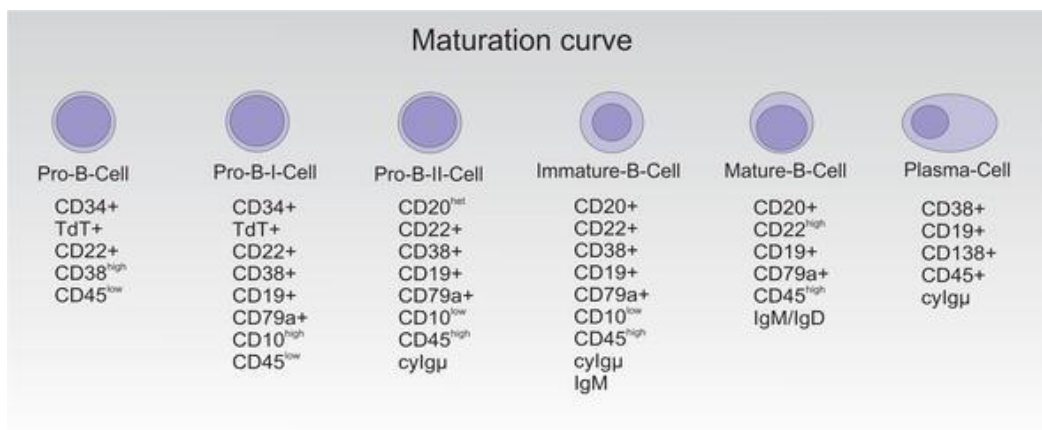


Figure 11 : Les marqueurs de surface sont caractéristiques du stade de développement des cellules de la lignée B (d'après Marti, 2017) (127).

Généralement, en cas de LVRP, l'immunophénotypage des lymphocytes B malins est caractérisé par l'expression de marqueurs pan-B (CD20, CD19, CD79a) et par l'absence d'expression de CD10 et des marqueurs de différenciation plasmatique (CD138) (4,128).

De plus, les lymphocytes B matures expriment à leur surface des chaînes légères des immunoglobulines κ et λ . L'expression de ces chaînes légères peut être étudiée, dans le but de mettre en évidence une restriction pathologique des chaînes légères κ ou λ . En effet, les cellules lymphomateuses malignes B sont le plus souvent caractérisées par une restriction d'hétérogénéité des chaînes légères ; elles expriment ainsi à leur surface préférentiellement soit les chaînes légères κ , soit les chaînes légères λ . Un ratio $\kappa/\lambda \geq 3$ ou $\leq 0,6$ est en faveur d'une restriction d'hétérogénéité des chaînes légères des immunoglobulines, suggestive d'une monoclonalité et par extension d'une population lymphomateuse maligne (126).

En étudiant l'expression des chaînes L par CMF, Davis et son équipe retrouvaient une sensibilité et une spécificité respectivement de 80% et de 60% pour le diagnostic de LVRP

avec un rapport $\kappa/\lambda \geq 3$ ou $\leq 0,6$. Ils rapportaient néanmoins un nombre non négligeable de faux positifs : deux patients ayant une uvéite d'origine infectieuse et quatre ayant une uvéite inflammatoire chronique (126). Les prélèvements vitréens étant bien souvent paucicellulaires, une expansion oligoclonale de lymphocytes réactionnels peut prendre l'aspect d'un pseudo-clone en CMF, et donc correspondre à un faux positif (4). Ainsi, la mise en évidence d'une monoclonalité est évocatrice d'une prolifération lymphomateuse maligne ; mais elle ne peut poser à elle seule le diagnostic de LVR (4).

Les lymphocytes T cytotoxiques expriment le CD8 et les lymphocytes T auxiliaires le CD4. Plusieurs auteurs ont étudié le ratio CD4/CD8, dans le but de distinguer le LVR d'une uvéite non lymphomateuse. Selon Davis, un ratio CD4/CD8 > 4 est en faveur d'une uvéite inflammatoire, avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 85%, mais le cut-off du ratio CD4/CD8 varie en fonction des études (126,129).

La monoclonalité des cellules B malignes est le plus souvent mise en évidence par une restriction d'hétérogénéité des chaînes légères des immunoglobulines. Les cellules T n'expriment pas d'immunoglobulines à leur surface, rendant l'identification d'une monoclonalité moins aisée. La monoclonalité des cellules T peut notamment être évoquée devant un immunophénotypage anormal exprimé par une large proportion de cellules T. Par exemple, la co-expression de CD4 et de CD8 ou la perte d'un antigène pan-T (75).

D'autres marqueurs de la lignée B ont été étudiés, notamment divers facteurs de transcription exprimés par les cellules lymphoïdes B en fonction de leur phase de maturation. Ces facteurs de transcription sont essentiels à la régulation de l'expression des gènes lors des phases précoce et tardive de différenciation des cellules B naïves. La prolifération intense des centroblastes, ainsi que l'apoptose des centrocytes ayant un BCR de faible affinité, requiert un programme génétique particulier, comprenant notamment une surexpression de gènes inducteurs de prolifération cellulaire tels que B-cell lymphoma 6 (BCL-6), Multiple myeloma antigen 1 (MUM1) et Paired box protein 5 (PAX-5) ; et la répression de gènes pro-apoptotiques tels que B-cell lymphoma 2 (BCL-2) (130).

Le facteur de transcription BCL-6 joue un rôle central dans la maturation centro-germinative et est indispensable à sa genèse. BCL-6 réprime des gènes impliqués dans l'apoptose (notamment la protéine p53) et permet ainsi aux centroblastes de supporter le stress secondaire à une prolifération cellulaire intense et aux recombinaisons géniques de

l'hypermutation somatique (HMS) et de la commutation isotypique (CMI). De ce fait, le signal d'apoptose cellulaire dépendant et indépendant de la protéine p53, physiologiquement déclenché par les autres cellules dans ce contexte, est réprimé. Enfin, BCL-6 inhibe les gènes responsables de la différenciation des cellules B en plasmocytes et en cellules B mémoire, différenciation induite par la liaison avec les lymphocytes T (130).

Après une phase de prolifération cellulaire intense, les centroblastes se différencient ensuite en centrocytes, constituant la zone claire des centres germinatifs. Ces centrocytes perdent progressivement leur capacité de prolifération cellulaire, ce qui sous-tend la répression du facteur de transcription BCL-6. Un signal médié par le BCR, possiblement activé par la fixation à un antigène, induit la dégradation dans le protéasome de BCL-6. La répression de BCL-6 est également déclenchée par la fixation des lymphocytes T auxiliaires au CD40, par l'intermédiaire de l'activation du facteur de transcription MUM1 (130).

PAX-5 est un facteur de transcription pouvant agir soit en activateur, soit en répresseur de transcription. PAX-5 détient un rôle crucial dans la différenciation des progéniteurs lymphoïdes en cellules de la lignée B (notamment en activant l'expression de gènes indispensables aux fonctions des cellules B et en réprimant les gènes spécifiques aux autres lignées hématopoïétiques). Ainsi l'expression de PAX-5 témoigne de l'identité cellulaire B. La maturation finale des cellules de la lignée B en plasmocytes requière l'inactivation du facteur de transcription PAX-5, marqueur des cellules B naïves, du centre germinatif et mémoires (130).

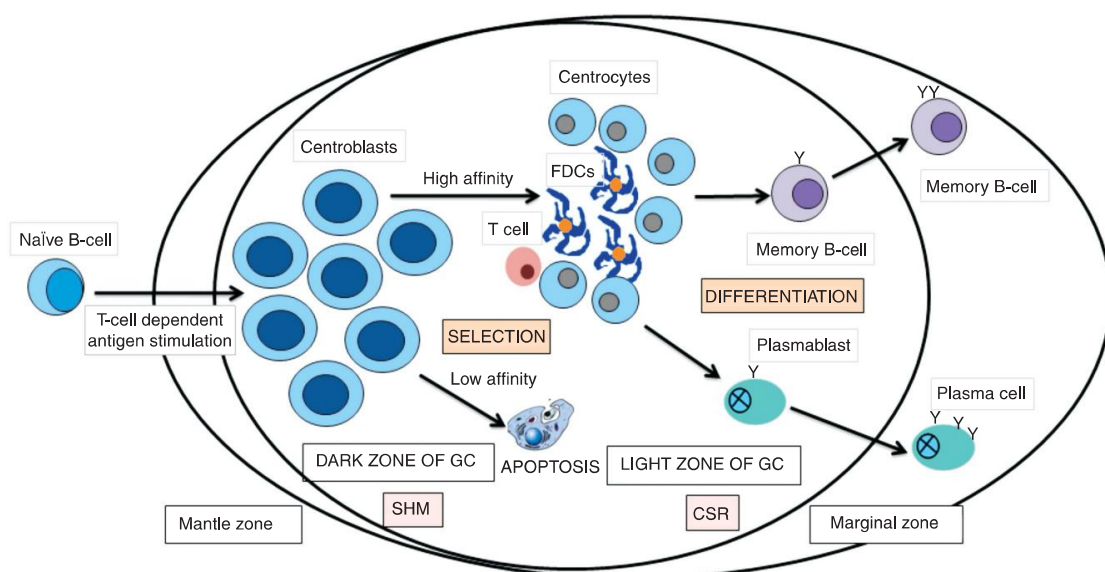


Figure 12 : La réaction folliculaire, dénommée aussi maturation centro-germinative, se déroule dans le centre germinatif (d'après Coupland, 2012) (131).

Après stimulation antigénique, la cellule B naïve migre dans un organe lymphoïde secondaire, se différencie en centroblaste et prolifère activement dans la zone sombre du centre germinatif. Les centroblastes y subissent l'HMS, consistant en la survenue de mutations dans la région variable des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, afin d'augmenter leur affinité pour l'antigène. Les centroblastes migrent ensuite dans la zone claire du centre germinatif, où ils se différencient en centrocytes et subissent la CMI. Ensuite, les cellules dendritiques et les lymphocytes T présentent de nouveau l'antigène aux centrocytes. Les centrocytes ayant une faible affinité pour l'antigène sont éliminés par apoptose, alors que ceux ayant une forte affinité pour l'antigène sont sélectionnés pour terminer leur différenciation soit en plasmocytes, soit en lymphocytes B mémoires. L'immunophénotypage des cellules B évolue au cours de la réaction folliculaire. A titre d'exemple, les cellules B situées dans le centre germinatif expriment BCL-6, cependant à leur sortie du centre germinatif, lors de leur différenciation terminale en plasmocytes, l'expression de BCL-6 est réprimée et en parallèle les cellules expriment MUM1. Ainsi, physiologiquement, les cellules B ne peuvent co-exprimer BCL-6 et MUM1. Cet immunophénotypage particulier est spécifique du développement d'un clone lymphocytaire B malin de sous-type post-centre germinatif.

Coupland et al. ont étudié l'expression de certains facteurs de transcription sur 50 prélèvements de LPSNC, comprenant 10 prélèvements vitréens de LVRP. Quarante-huit pour cent des prélèvements exprimaient PAX-5 et MUM1 et 86% BCL-6 (132). Selon Coupland, la co-expression pathologique des facteurs de transcription BCL-6 et MUM1 par des cellules B CD20+ d'un prélèvement vitréen est suffisante pour affirmer la malignité de ces cellules B (131). La co-expression de MUM1 et PAX-5 représente également un phénotype de cellules B aberrant (132). Seuls 12% des LPSNC exprimaient CD10 (132). Dans une seconde étude sur 13 prélèvements de LIOP, Coupland a confirmé l'expression de BCL-6 et MUM1 par les lymphocytes B malins et a également mis en évidence l'expression de BCL-2 par ces mêmes cellules malignes (32). De plus, les travaux de Coupland ont retrouvé une forte expression de l'antigène Ki-67, qui est un marqueur de prolifération cellulaire (32).

Ainsi, les lymphocytes B malins des LVRP sont généralement caractérisés par l'expression de BCL-6, PAX-5, BCL-2, MUM1 et par un fort indice de prolifération cellulaire (4).

L'un des principaux inconvénients de l'immunophénotypage est la nécessité d'un nombre important de cellules pour permettre l'interprétation des résultats. En effet, l'immunophénotypage peut rendre un résultat faussement négatif en présence d'un grand nombre de cellules lymphoïdes réactionnelles, caractérisées par leur hétérogénéité cellulaire, et d'une faible quantité de cellules lymphomateuses malignes. L'immunophénotypage minoritaire, ayant les caractéristiques d'une monoclonalité, sera masqué dans les résultats de l'immunophénotypage majoritaire physiologique, très hétérogène. La population lymphocytaire maligne peut également être composée de deux ou trois clones cellulaires anormaux, compliquant l'interprétation de l'immunophénotypage (75).

De plus, la présence de clusters de différenciation à la surface des cellules lymphoïdes dépend de leur stade de différenciation cellulaire. De rares lymphomes à cellules B peu différenciés n'expriment pas de clusters de différenciation à leur surface, ni de chaînes légères des immunoglobulines. Dans ce cas, l'immunophénotypage peut donc être mis en défaut (75).

Au total, l'immunophénotypage est un outil diagnostique complémentaire, ne se soustrayant pas à la cytologie conventionnelle, mais apportant des arguments supplémentaires en faveur d'un LVR.

Nous disposons de deux techniques pour étudier l'immunophénotypage : une technique ancienne et conventionnelle, l'immunocytochimie ; et une seconde plus récente, la cytométrie en flux.

- Immunocytochimie / Immunohistochimie

L'immunocytochimie et l'immunohistochimie reposent sur la fixation d'anticorps spécifiques des marqueurs de surface des cellules lymphoïdes, respectivement sur des lames de cytologie conventionnelles et sur des lames d'histologie (118).

L'anticorps est révélé par la présence d'une coloration par une réaction enzymatique ou par la présence d'un fluorochrome visualisable sous microscope.

Les marqueurs doivent être utilisés un par un, réduisant le panel de marqueurs permettant d'identifier les cellules et de repérer la monoclonalité. D'autant que les prélèvements oculaires sont bien souvent pauvres en cellules. Néanmoins, l'avantage principal de l'immunocytochimie et de l'immunohistochimie est d'associer l'analyse de la morphologie cellulaire à l'anticorps détecté.

- Cytométrie en flux

La CMF consiste à mettre en contact des cellules à l'état frais avec des anticorps spécifiques des marqueurs de surface, marqués par un fluorochrome de longueur d'onde connue. L'échantillon est ensuite analysé par un cytomètre qui étudie, cellule par cellule, la longueur d'onde émise. Le signal recueilli est alors traité informatiquement et la fluorescence de chaque cellule, en fonction des différentes longueurs d'onde étudiées, est visible sous la forme d'un nuage de points.

L'avantage principale de cette technique est qu'elle permet l'analyse simultanée de plusieurs marqueurs cellulaires, sur un grand nombre de cellules, en un temps réduit (quelques heures). De plus, l'interprétation des résultats est moins tributaire de la qualité du prélèvement et de l'expérience du biologiste.

Néanmoins, la CMF est une technique adaptée pour l'analyse d'un grand nombre de cellules et la significativité statistique des résultats cytométriques d'un échantillon vitréen, bien souvent paucicellulaire, reste incertaine (129). En effet, lorsque cette technique est réalisée sur des prélèvements sanguins, la significativité statistique des résultats chute parallèlement à la réduction du nombre de cellules analysées (133). Récemment, une étude s'intéressant à 76 biopsies vitréennes analysées par cytologie conventionnelle et par CMF a rapporté 75% de résultats non concluants par CMF, suite à un nombre insuffisant de cellules analysables (56%) ou à l'absence de lymphocytes (44%) (134). L'étude menée par Cantu et al. a montré que le principal facteur associé à un résultat négatif par CMF, pour le diagnostic de LVR, était l'absence de larges lymphocytes visualisés en cytologie conventionnelle. Ainsi, cette équipe proposait de réaliser la CMF seulement après identification de larges lymphocytes en cytologie (134). En effet, la CMF, à l'inverse de l'immunocytochimie et de l'immunohistochimie, ne permet pas d'associer la morphologie cellulaire au marqueur détecté ; bien qu'elle apporte des informations sur la taille des cellules et le granité cellulaire. Enfin, la paucicellularité des prélèvements peut favoriser la détection de pseudo-clones. Ces faux négatifs sont secondaires à la présence d'une population oligoclonale, correspondant à une réponse physiologique bénigne face à un agent infectieux (4).

Davis et al. ont étudié l'apport diagnostique de la CMF sur 34 prélèvements oculaires. Quinze patients présentaient un LVR, huit une endophtalmie chronique et 11 une uvéite inflammatoire chronique. Un taux de CD22 \geq 20% était associé à une probabilité de 88%

de LVR ; alors que si le taux de CD22 était < 20%, dans 71% des cas il ne s'agissait pas d'un LVR. Concernant le marqueur CD20, avec un seuil de 20%, la valeur prédictive positive était de 71% et la valeur prédictive négative était de 63%. Par ailleurs, un taux de CD4 \geq 20% était quant à lui associé à un diagnostic d'uvéite dans 57% des cas, alors que la probabilité d'un diagnostic autre qu'une uvéite était de 86% lorsque ce taux était < 20% (126).

A noter, des études ex-vivo ont démontré que la détection du CD20 par CMF pouvait être perturbée par la prise de statine, induisant une modification conformationnelle de l'antigène CD20 (135).

En 2007, Margolis et al. se sont intéressés à la CMF de 34 vitrectomies diagnostiques de patients présentant une pseudo-uvéite. Parmi les sept LVR diagnostiqués, six avaient une CMF évocatrice de LVR. La cytologie conventionnelle a permis de relever le diagnostic du seul prélèvement ayant une CMF négative. La CMF était donc associée à une spécificité de 100% et une sensibilité de 83% (101). Dix ans auparavant, Davis et al. retrouvaient une sensibilité de 76% et une spécificité de 80% (136). Missoten rapportait quant à lui des résultats comparables à Margolis avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 100% (137).

La sensibilité et la spécificité de l'immunophénotypage par CMF sont variables en fonction des études. Loin de remplacer la cytologie conventionnelle, l'immunophénotypage par CMF représente un outil complémentaire pour le diagnostic de LVR.

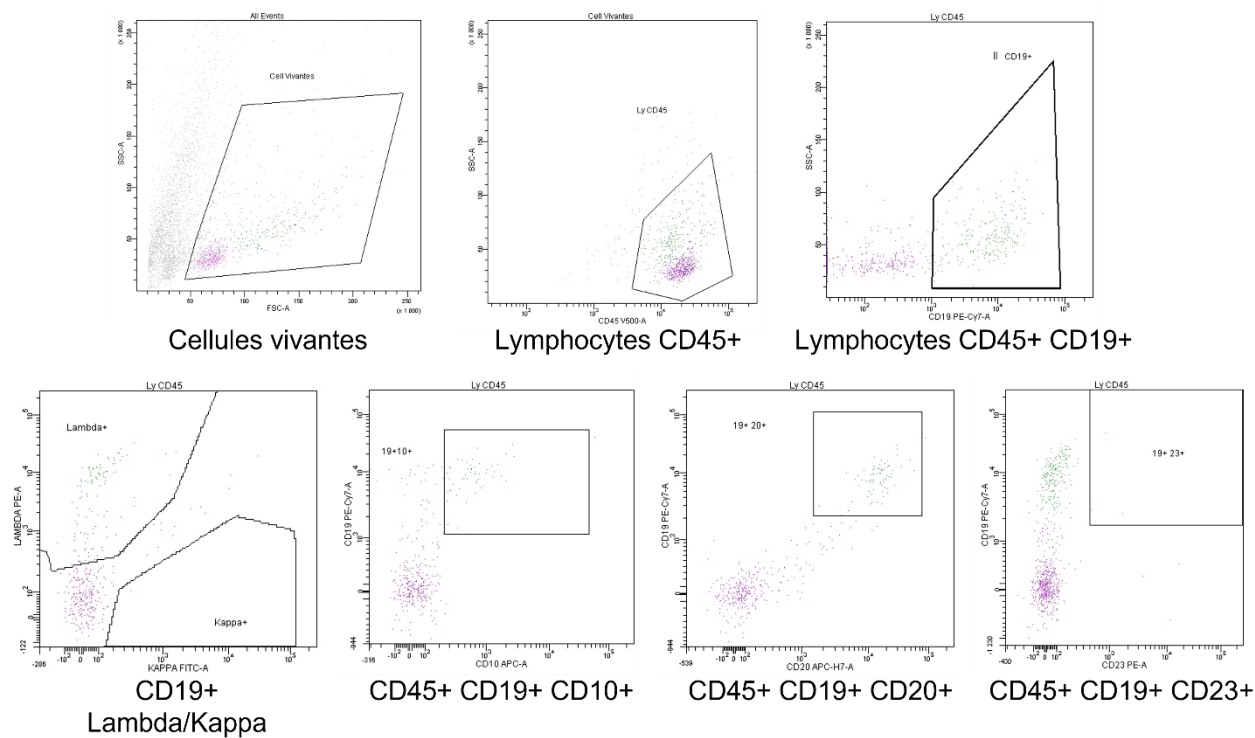


Figure 13 : Immunophénotypage par cytométrie en flux d'un prélèvement vitréen d'un LVRP.

Il s'agit du même prélèvement vitréen que la cytologie de la figure 9. La CMF de ce prélèvement permet d'identifier un clone lymphocytaire malin caractérisé par un immunophénotypage anormal CD45+ CD19+ CD20+ CD10+ et une monoclonalité par expression unique de la chaîne légère Lambda.

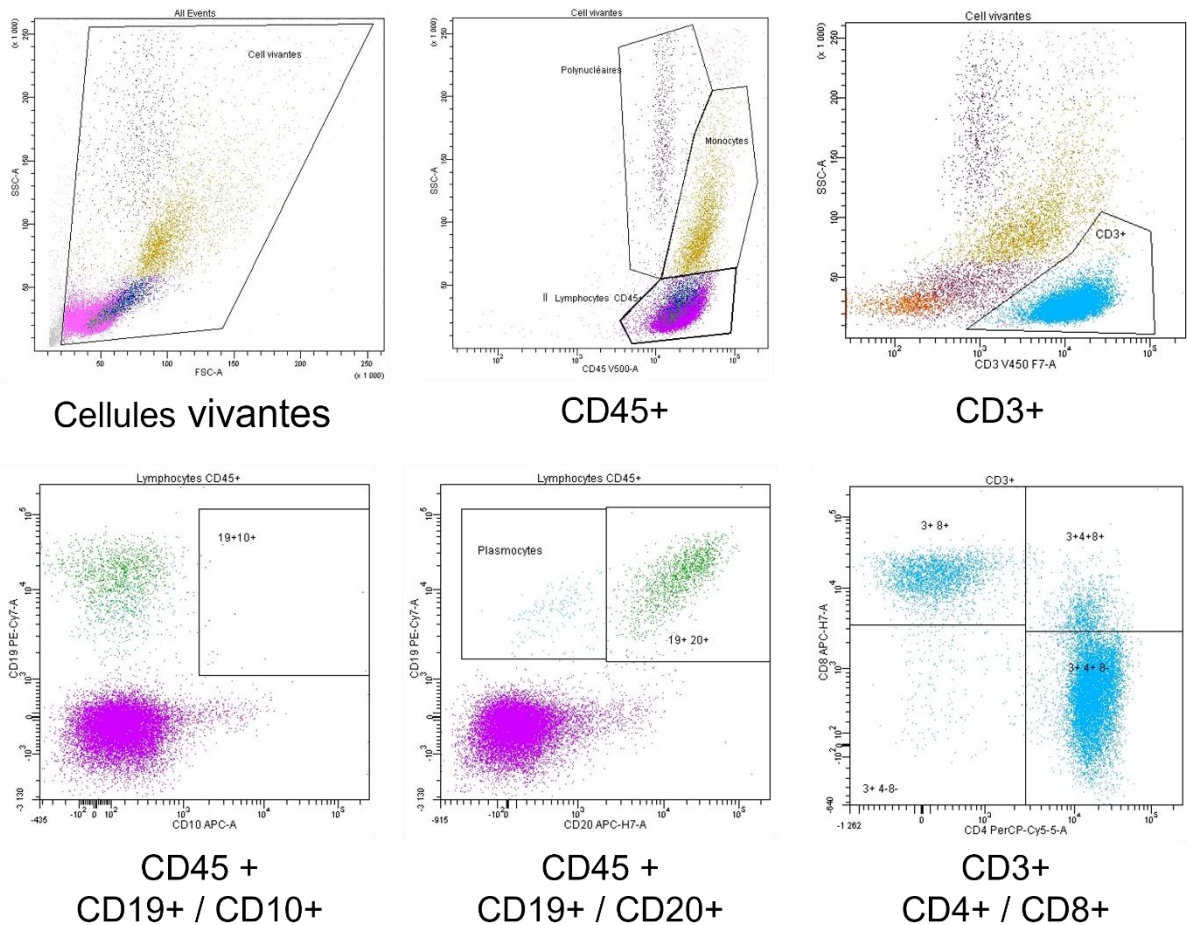


Figure 14 : Immunophénotypage par cytométrie en flux d'un prélèvement vitréen inflammatoire.

Il s'agit du même prélèvement vitréen que la cytologie de la figure 10. La CMF de ce prélèvement ne met pas en évidence d'immunophénotypage lymphocytaire anormal. La population lymphocytaire T CD3+ est composée à 82% de lymphocytes T CD4+ et à 23% de lymphocytes T CD8+.

c. Dosage des interleukines

Les interleukines sont des cytokines exprimées par les cellules immunitaires et par de nombreuses autres cellules de l'organisme. Les interleukines jouent un rôle clé dans le dialogue entre les cellules de l'immunité et dans la balance entre immunité innée et immunité adaptative. De nombreuses interleukines sont produites par des cellules autres que les cellules immunitaires et ces interleukines peuvent avoir un effet sur des cellules hors système immunitaire.

Les cytokines représentent un système de protéines en connexion les unes avec les autres, à l'origine de cascades de signalisation : le réseau des cytokines. Une variation

des cytokines est retrouvée dans de nombreuses pathologies auto-immunes et une modification de leur expression est suspectée dans la genèse de certaines néoplasies.

Dans le cadre du LVRP, deux interleukines présentent un intérêt particulier : l'interleukine 6 et l'interleukine 10.

L'IL-6 est une cytokine exprimée par les lymphocytes T et B, les macrophages, les monocytes, les fibroblastes, les hépatocytes, les adipocytes, etc. Elle est impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire, dans l'induction et la régulation de la réponse inflammatoire aiguë et chronique, dans l'angiogenèse, mais également dans l'homéostasie des tissus neuronaux, osseux et lipidiques (138). L'IL-6 induit la différenciation terminale des lymphocytes B en plasmocytes (139).

L'interleukine 10 est une cytokine anti-inflammatoire, jouant un rôle central lors de processus infectieux, en limitation la réponse immunitaire exclusivement envers le pathogène, évitant ainsi les dommages contre l'hôte. L'IL-10 est produite par des cellules de l'immunité adaptative, dont les lymphocytes T_{H1}, T_{H2} et T_{H17}, les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes B, dont les lymphocytes B malins, et par des cellules de l'immunité innée telles que les cellules dendritiques, les macrophages, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (140).

L'IL-10 agit comme un régulateur de la réponse immunitaire grâce à son action immunosuppressive pléiotrope :

- Son action sur les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques inhibe la réponse immunitaire T_{H1}, en réduisant notamment la production de plusieurs cytokines, dont l'interleukine 2 et les interférons alpha et gamma.
- L'IL-10 participe à une boucle de régulation de la réponse immunitaire innée en limitant l'activation des macrophages et des cellules dendritiques (140).
- L'IL-10 réduit la présentation antigénique aux cellules immunitaires en limitant l'expression des molécules du CMH de classe II (141).
- L'IL-10 limite la production et/ou la sécrétion des cytokines (interleukines 13 et 23) qui induisent la différenciation des lymphocytes T CD4+ (141).
- L'IL-10 a également une action suppressive sur les lymphocytes T_{H2} et les médiateurs de l'allergie (140).
- L'IL-10 favorise la survie des lymphocytes B par l'induction du facteur de transcription BCL-2. L'IL-10 stimule également la prolifération lymphoïde B et la différenciation en plasmocytes (141).

L'IL-10 pourrait ainsi participer à la genèse des lymphomes à travers deux mécanismes distincts : ses capacités de prolifération et de stimulation des lymphocytes B et son rôle immunosuppresseur en altérant l'immunosurveillance tumorale (142).

Des taux élevés d'IL-10, associés à un pronostic défavorable, sont fréquemment retrouvés dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Il en est de même pour l'IL-6 et les LDGCB (142).

L'IL-10 et l'IL-6 peuvent être dosées dans les fluides intraoculaires, que sont l'humeur aqueuse ou le vitré. Plusieurs techniques de mesure sont utilisées, les deux principales étant la méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) et les techniques de dosage immunologique multiplexables.

La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet la reconnaissance d'un antigène (dans notre cas une interleukine) par un anticorps spécifique, grâce à une réaction catalysée par une enzyme, qui libère un composant coloré, dont la quantité est dosée par spectroscopie.

La méthode ELISA reste la référence de dosage des interleukines. Son principal inconvénient repose sur l'étude d'une seule interleukine par échantillon, ce qui a motivé le développement d'autres technologies de détection multiplexables, permettant ainsi le dosage simultané de plusieurs cytokines. Ces nouvelles technologies sont plus coûteuses, mais nécessitent une quantité moindre de liquide (50 μ L versus 200 μ L pour la technique ELISA). Elles sont d'autant plus adaptées à l'étude des cytokines intraoculaires que la quantité d'humeur aqueuse prélevée lors d'une PCA avoisine les 100 à 200 μ L. L'une de ces technologies multiplexables, dénommée Luminex ou CBA (Cytometric Bead Array), est fondée sur le principe de la CMF en alliant l'utilisation de microsphères fluorescentes et une double lecture après excitation par deux lasers. Des études ont montré la reproductibilité des dosages des interleukines dans les fluides intraoculaires avec la technologie Luminex ou CBA comparativement à la méthode de référence ELISA (143,144). Plus récemment d'autres technologies multiplexables ont été développées.

De nombreuses études se sont intéressées au profil cytokinique de fluides intraoculaires de patients présentant un LVRP, en comparaison de patients atteints

d'uvéite non néoplasique (81,145–148). Le dosage de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse et dans le vitré est ainsi plus élevé dans les LVRP que dans les uvéites (81,143,147,149)

A titre d'exemple, l'étude menée par Cassoux et al. s'est intéressée au dosage de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse et le vitré de 51 patients atteints de LVRP et de 108 patients présentant une uvéite. Pour les patients atteints de LVRP, le taux moyen d'IL-10 était de 2 205,5 pg/mL dans le vitré et de 543,3 p/mL dans l'humeur aqueuse. Chez les patients présentant une uvéite, ce taux était de 26,6 pg/mL dans le vitré et de 21,9 p/mL dans l'humeur aqueuse. Ces valeurs étaient significativement différentes pour les deux groupes, à la fois dans le vitré et dans l'humeur aqueuse (81). Les travaux de Frenkel. retrouvaient quant à eux un taux moyen d'IL-10 intracaméculaire de 422,5 pg/mL chez les patients atteints de LVRP et ceux de Sugita un taux moyen d'IL-10 de 4 187 pg/mL dans le vitré de 22 patients atteints de LVRP ou de LVRS (146,148).

Les taux d'IL-10 mesurés peuvent varier en fonction des laboratoires et notamment des technologies utilisées, mais également en fonction du stade du LVR (147,150).

Utilisant la technique de dosage ELISA, Cassoux proposait un seuil de 50 pg/mL pour le dosage intracaméculaire de l'IL-10 avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 93% ; et un seuil de 400 pg/mL dans le vitré avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 99% (81). Utilisant une technique de dosage multiplexable, Pochat-Cotilloux et al. définissaient un seuil de 30 pg/mL dans l'humeur aqueuse, avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 97% ; et un seuil de 65 pg/mL dans le vitré, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 100%.

Le dosage isolé de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse et/ou dans le vitré souffre néanmoins d'un nombre non négligeable de faux positifs.

Plusieurs auteurs ont rapporté des taux élevés d'IL-10 dans les fluides intraoculaires de patients atteints d'uvéites infectieuses, notamment lors d'inflammations intraoculaires sévères telles que les nécroses rétiniennes aiguës et la rétinocoroïdite toxoplasmique (81,148). En effet, l'IL-10 est sécrétée en grande quantité par les lymphocytes B activés. Ainsi, Cassoux et al. rapportaient cinq faux positifs : trois patients présentant une nécrose rétinienne aiguë et deux une rétinocoroïdite toxoplasmique (81). Sugita retrouvait également des taux élevés d'IL-10 dans le vitré de patients atteints de nécrose rétinienne aiguë, néanmoins l'ensemble de ces patients présentaient un ratio IL-10/IL-6 inférieur à 1 (148).

Des faux négatifs sont également décrits. Dans la série de Cassoux, cinq LVRP étaient associés à un faible taux d'IL-10 intracaméculaire. De façon assez surprenante, le taux d'IL-10 en chambre antérieure n'était pas systématiquement corrélé aux taux d'IL-10 dans le vitré (81). Ces faux négatifs pourraient être liés à des erreurs de mesure, à un stade précoce de LVR ou encore à une corticothérapie préalable au prélèvement, source de lyse tumorale (81,147,150). Certains auteurs suggèrent également que les lymphomes T pourraient être associés à un taux moindre d'IL-10, puisque l'IL-10 a une action immunosuppressive sur la population lymphocytaire T. Parmi 60 LVRP, la série de Wang comptait 12% de faux négatifs, définis par un ratio IL-10/IL-6 < 1 (151). Sur ces sept patients, trois présentaient un LVRP à cellules T. Néanmoins, Costopoulos rapportait cinq LVR à cellules T ayant un taux élevé d'IL-10 (152).

Pochat-Cotilloux et al. soulevaient l'intérêt d'un dosage international standardisé, puisque les taux d'IL-10 et d'IL-6 rapportés en fonction des différentes études sont variables suite à l'utilisation de techniques de dosage disparates (147). La technologie Luminex, requérant un plus faible volume de fluide, semble plus avantageuse puisqu'elle permet de doser simultanément l'IL-10 et l'IL-6 dans 50 µL d'humeur aqueuse ou de vitré.

Le taux intraoculaire d'IL-6 étant significativement plus faible dans les LVRP que dans les uvéites, le dosage simultané de l'IL-10 et de l'IL-6, et de ce fait le calcul du ratio IL-10/IL-6, s'est révélé particulièrement intéressant (143,147,148).

Le LVRP est ainsi associé à un ratio IL-10/IL-6 supérieur à 1, et inversement ce ratio est inférieur à 1 dans les uvéites non lymphomateuses (54,146–148,151). Le ratio IL-10/IL-6 a l'avantage de pouvoir être étudié sur du vitré pur ou dilué et de ne pas dépendre des techniques de dosage. Selon de nombreux auteurs, le ratio IL-10/IL-6 est associé à une sensibilité plus élevée, allant de 81,4% à 94,6%, comparativement à la cytologie et à l'étude du réarrangement des chaînes lourdes des immunoglobulines par PCR (54,146,148). Bien que certains rapportent des résultats contradictoires (151). Comme pour le dosage de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré, le ratio IL-10/L-6 souffre d'un certain nombre de faux positifs et de faux négatifs ; et la valeur seuil du ratio diffère en fonction des études.

Les travaux de Pochat-Cotilloux retrouvaient une sensibilité de 78% et une spécificité de 97% pour un seuil d'IL-10 à 30 pg/mL dans l'humeur aqueuse et une sensibilité de 78% et une spécificité de 93% pour un ratio IL-10/IL-6 > 0,6 dans l'humeur aqueuse (147). La combinaison des deux outils diagnostiques permettait d'élever la spécificité à 100%. A

partir de ces travaux, les auteurs proposaient un algorithme diagnostique lors d'une suspicion de LVRP, que nous détaillerons dans la section « Stratégie diagnostique face à une suspicion de LVRP ».

Afin de limiter les erreurs de classement, Costopoulos a proposé en 2016 un score diagnostique, dénommé ISOLD (Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis), déduit des dosages de l'IL-10 et de l'IL-6 dans l'humeur aqueuse ou le vitré (152). Ce score est basé sur l'analyse d'une large cohorte européenne multicentrique composée de 398 prélèvements oculaires de 352 patients, dont 86 prélèvements rapportés à un LVR à cellules B. La sensibilité et la spécificité du score diagnostique ISOLD étaient respectivement de 93% et 95%. Ce score ISOLD est associé à une probabilité diagnostique de LVR, classant ainsi les patients en quatre groupes :

- Catégorie 1 « sans LVR » : $ISOLD < -4,6$, associé à une probabilité $> 99\%$.
- Catégorie 2 « LVR hautement probable » : $ISOLD > +4,6$, associé à une probabilité $> 99\%$.
- Catégorie 3 « LVR peu probable » : $-4,6 < ISOLD < 0$, associé à une probabilité située entre 50 et 99%.
- Catégorie 4 « LVR probable » : $0 < ISOLD < +4,6$, associé à une probabilité comprise entre 50 et 99%.

Dans la cohorte de validation comprenant 112 prélèvements, trois LVR étaient classifiés dans la catégorie 4, catégorie intermédiaire ; mais aucun LVR n'avait un score $ISOLD < 0$ (152).

Kuo et al. ont testé le score ISOLD sur une large cohorte monocentrique américaine de 159 patients (149). Ils ont retrouvé une sensibilité et une spécificité du score ISOLD au moins aussi élevée que celles du ratio IL-10/IL-6 pour le diagnostic de LVR. Kuo insistait également sur la possibilité d'amélioration future d'une régression logistique en fonction des données collectées, ce qui n'était pas envisageable avec le calcul du ratio IL-10/IL-6 (149).

Grâce à ces nombreux travaux, force est de constater que le dosage de l'IL-10 et de l'IL-6 s'est imposé en pratique clinique courante dans la stratégie diagnostique du LVR. D'autant que l'étude des interleukines dans l'humeur aqueuse a l'avantage de pouvoir être réalisée par un geste rapide, sûr et peu invasif, la PCA.

Le dosage de l'IL-10 présente également un intérêt pour le suivi des patients atteints de LVR. En effet, après traitement, plusieurs auteurs ont rapporté une diminution du taux intracaméculaire d'IL-10 chez des patients présentant un LVR (153–155). La réascension du taux d'IL-10 serait également un marqueur de récurrence lymphomateuse, puisque le taux d'IL-10 serait corrélé à la masse tumorale (153–155).

Des mesures répétées d'IL-10 dans l'humeur aqueuse représentent un outil prometteur pour suivre l'efficacité thérapeutique et déceler précocement une récurrence.

d. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire est un outil complémentaire au diagnostic de LVR, de développement récent et en pleine expansion. Elle permet notamment de rechercher un réarrangement monoclonal des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines.

Les LVRP sont principalement des LDGCB, secondaires à l'expansion incontrôlée d'un lymphocyte B monoclonal. Comme toute cellule B, la cellule d'origine a réalisé au cours de son développement la recombinaison V(D)J et le mécanisme de diversité jonctionnelle, dont elle garde la cicatrice génétique. Cette cicatrice génétique du BCR est à la base de la détection de la monoclonalité par l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H et L des immunoglobulines.

Chaque cellule B mature possède à sa surface un récepteur spécifique d'un antigène, dénommé BCR. Le BCR est une protéine transmembranaire tétramérique composée de 2 chaînes lourdes H (Heavy) identiques, ancrées à la membrane cellulaire et de 2 chaînes légères L (Light) identiques, associées à l'hétérodimère CD79.

Le BCR est caractérisé par sa diversité, qui résulte de la recombinaison des gènes codant les chaînes H et L qui le constituent. La formation des chaînes H et L est obtenue par l'association de plusieurs segments de gènes, organisés en loci et situés sur des chromosomes différents. Le locus IgH (codant pour la chaîne H) est situé en 14q32.33, le locus IgK (codant pour la chaîne L κ) en 2p11.12 et le locus IgL (codant pour la chaîne L λ) en 22q11. Chaque locus comporte plusieurs gènes dits de variabilité (V), un nombre donné de segments dits de jonction (J) et de segments dits constants (C). Le locus IgH comprend également 23 segments de diversité (D).

Deux mécanismes sont à l'origine de la diversité du BCR : la diversité combinatoire et la diversité jonctionnelle.

La diversité combinatoire repose sur la sélection au hasard des segments constituant les régions variables des chaînes H et L du BCR.

Le réarrangement des chaînes H s'effectue systématiquement en premier. Un segment J est d'abord associé à un segment D, puis un segment V est associé au réarrangement DJ, aboutissant à la formation d'un exon V(D)J. Une fois le réarrangement des chaînes H obtenu, le réarrangement des chaînes L peut débuter, avec l'association d'un segment V à un segment J, formant un exon VJ. Lors de ces réarrangements, les segments d'ADN situés entre ces domaines sélectionnés sont délétés sous la forme d'un ADN circulaire ou épisome.

Les réarrangements géniques V(D)J et VJ, codant pour les régions variables respectivement des chaînes H et des chaînes L, sont ensuite associés aux domaines C des chaînes correspondantes. Ces exons sont enfin épissés pour obtenir des ARN messagers matures, prêts à être traduits en protéines.

La multitude de combinaisons possibles entre les segments V, D et J pour les chaînes H et V et D pour les chaînes L constitue la base de la diversité combinatoire. Les recombinases RAG-1 et RAG-2 sont à l'origine du réarrangement de ces gènes.

La variabilité jonctionnelle ajoute une strate supplémentaire à la diversité du BCR. Lors de la recombinaison des segments V(D)J, les mécanismes de réparation de l'ADN créent une variabilité dans la zone de liaison entre les segments de gène (insertion ou délétion de nucléotides) et la position précise à laquelle les deux domaines se lient peut légèrement varier.

Une seule séquence de recombinaison sur trois permet de coder une protéine fonctionnelle. Au cours de la différenciation de la cellule B, une première recombinaison génique a lieu sur l'un des deux chromosomes 14, afin de produire une chaîne H. Si le réarrangement est productif (une chaîne H fonctionnelle est obtenue), le second chromosome 14 ne sera pas recombiné, il s'agit de l'exclusion allélique. Par ailleurs, si le réarrangement n'aboutit pas à la production d'une chaîne H fonctionnelle, un réarrangement génique est tenté sur le second chromosome 14. Lorsqu'un réarrangement de la chaîne H est productif, le même mécanisme a lieu pour la chaîne L, le réarrangement génique débutant toujours sur un allèle du gène κ . En cas d'obtention d'une chaîne L κ non fonctionnelle, le réarrangement est tenté au hasard,

soit sur le second allèle du gène κ , soit sur l'un des deux allèles du gène λ . Il s'agit de l'exclusion isotypique.

Le réarrangement des chaînes H et L aboutit à un lymphocyte B immature, exprimant un BCR. Ainsi, la diversité jonctionnelle et la diversité combinatoire permettent de générer un vaste répertoire d'immunoglobulines, à partir d'un nombre limité de gènes. La séquence génique obtenue est unique, elle représente l'empreinte cellulaire, spécifique à chaque lymphocyte B. Les clones de cellules B issus de la moelle osseuse sont ainsi polyclonaux.

Le lymphocyte B immature, exprimant un BCR, est ensuite relargué dans la circulation générale et la différenciation lymphoïde B se poursuit sous l'impulsion d'un signal antigénique et par la coopération avec les lymphocytes T. Ainsi, le BCR subit une seconde maturation dans les organes lymphoïdes secondaires, déclenchée par un contact antigénique. Il s'agit de la maturation centro-germinative, encore appelée réaction folliculaire, ayant pour but la modulation de l'affinité de l'immunoglobuline pour l'antigène.

Après stimulation antigénique, la maturation des ARN messagers est également modifiée aboutissant à la synthèse d'immunoglobulines secrétées. La séquence peptidique nécessaire à l'ancrage de l'immunoglobuline à la surface membranaire (formant le BCR) est épissée.

Dans la zone sombre des centres germinatifs, les centroblastes subissent l'hypermutation somatique, ciblant uniquement la région V du gène des chaînes H et L. La spécificité antigénique des immunoglobulines dépend de ces régions V. Ces mutations aléatoires des régions V aboutissent à l'obtention d'immunoglobulines de haute affinité pour l'antigène.

Le domaine V du gène des chaînes H et L des immunoglobulines est séparé en 3 segments hypervariables dénommés Complementarity Determining Region (CDR), entourés de 4 régions charpentes, nettement moins variables, appelées Framework Region (FR). Les CDR, régions hypervariables, déterminent directement le site de liaison à l'antigène.

Les régions C des chaînes H déterminent quant à elle l'isotype de l'immunoglobuline (IgM, IgA, IgE, IgG). Une fois que les centroblastes possèdent une immunoglobuline de haute affinité pour l'antigène, des signaux d'interaction cellulaire avec les lymphocytes T auxiliaires déclenchent la commutation isotypique de ces centrocytes, dans la zone claire du centre germinatif. Le gène réarrangé V(D)J se lie

avec un autre segment C, codant pour un isotype d'immunoglobulines différent. Ce processus de recombinaison somatique est indispensable à la diversité fonctionnelle de la réponse immunitaire.

L'HMS et la CMI sont permises grâce à une enzyme spécifique des centres germinatifs, l'Activation-Induced cytidine Deaminase (AID).

Figure 15 : Rappels sur la diversité génique du BCR.

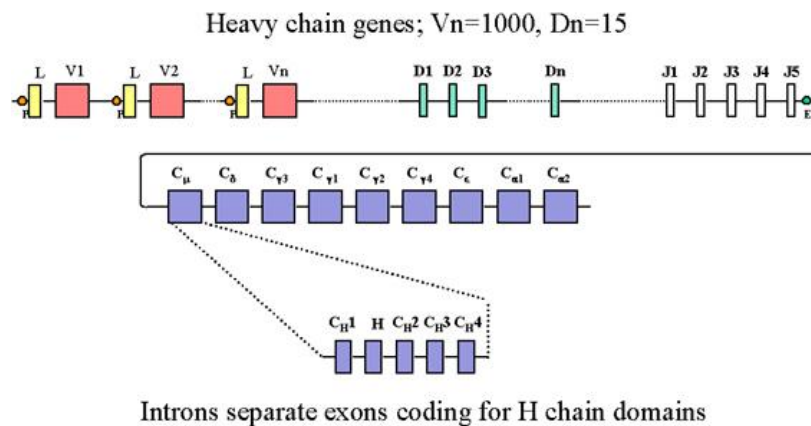


Figure 16 : Organisation des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines (d'après Mayer) (156).

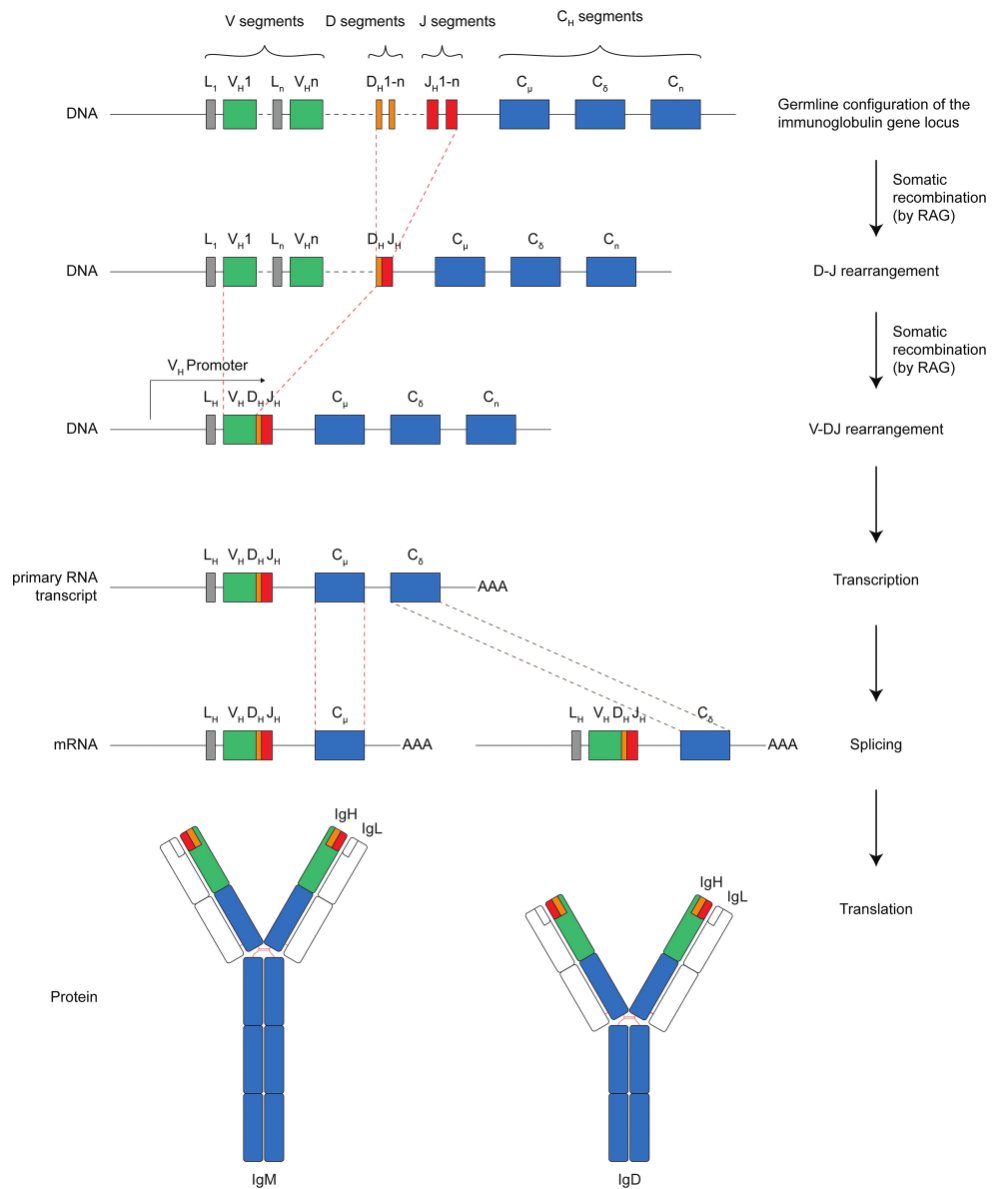


Figure 17 : Le réarrangement V(D)J des chaînes lourdes des immunoglobulines (d'après Backhaus, 2018) (157).

Le locus IgH est organisé en segments de gène : les domaines Variabilité (V), Diversité (D) et Jonction (J) et le domaine Constant (C). La région variable des immunoglobulines, comprenant les segments V, D et J, est générée par une sélection aléatoire de ces séquences.

Lors de la réponse à un antigène, plusieurs lymphocytes différents sont stimulés et plusieurs clones et sous-clones sont générés. Si un évènement oncogénique survient, il va conférer à un lymphocyte B un avantage de prolifération et/ou de survie, résultant en l'émergence d'une population monoclonale anormale. L'ensemble des clones de cette population sécrète alors une immunoglobuline monoclonale spécifique, caractérisée par un réarrangement unique des gènes des chaînes H et L. L'étude du réarrangement des gènes des chaînes H et L repose sur la détection de cette immunoglobuline monoclonale

dominante, témoignant de l'existence d'une population clonale maligne de cellules B. Néanmoins, la détection d'une immunoglobuline monoclonale dominante peut avoir deux significations :

- La présence d'un clone dominant au sein d'une réponse oligoclonale réactionnelle.
- La présence d'un clone cellulaire B monoclonal malin.

Deux méthodes de biologie moléculaire permettent d'étudier des réarrangements géniques : le Southern blot et la Polymerase Chain Reaction (120). Les prélèvements de fluide oculaires étant paucicellulaires et en quantité réduite, seule la PCR est employée.

La PCR, appelée également amplification en chaîne par polymérase, est une technique de réplication ciblée *in vitro*. Elle permet d'obtenir, à partir d'un échantillon peu abondant, une grande quantité d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie. La PCR consiste à répliquer une matrice double brin d'ADN, à l'aide de deux amorces oligonucléotidiques dont les extrémités 3' sont dirigées l'une vers l'autre. Les amorces déterminent ainsi la séquence à amplifier. À partir de quelques cellules, on obtient des millions de brins d'ADN de la séquence choisie, dénommés amplimères.

Lors de l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H, les amorces ciblent les régions FR du segment V, régions moins soumises aux hypermutations somatiques que les régions CDR du même segment. Il s'agit d'une PCR multiplex, utilisant plusieurs amorces V_H , et une amorce J_H ciblant la région la plus conservée de l'extrémité 3' du segment J.

Afin de contrôler la qualité de l'ADN utilisé pour la PCR, des amorces « contrôles » sont pratiquées, ciblant les exons de certains gènes ayant une taille fixe (100, 200, 3000, 400 et 600 paires de base). Si la qualité de l'ADN est mauvaise, l'ADN sera fragmenté en de nombreux segments, les cibles de grande taille ne seront donc pas amplifiées. Pour contrôler la qualité de la réplication, des témoins positifs (ADN connu pour être amplifié par les amorces d'un tube donné) et négatifs (eau) sont utilisés.

Plusieurs méthodes permettent ensuite d'analyser les amplimères en fonction de leur taille et/ou de leur composition nucléotidique.

Pour améliorer le rendement de la PCR, certains auteurs recommandent la réalisation préalable d'une microdissection (151,158,159). La microdissection consiste à extraire une population cellulaire suspecte au sein d'un infiltrat cellulaire hétérogène. La PCR est ainsi

préférentiellement réalisée sur les cellules suspectes de malignité. La microdissection tendrait à diminuer les faux négatifs en limitant l'amplification de l'ADN des cellules inflammatoires, bien souvent présentes en grande quantité dans le vitré (151). Récemment, Tan et son équipe ont suggéré de réaliser l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H par PCR après isolement de cellules individuelles par la technologie novatrice, DEPAArray™ NxT (160). Cette technologie a la capacité d'isoler des cellules uniques, incluant des cellules tumorales d'un prélèvement liquidien.

La PCR a l'avantage de pouvoir être réalisée sur tissus fixés à la paraffine, congelés ou frais. Cette technique est rapide, peu coûteuse et ne requiert qu'une faible quantité d'ADN. Néanmoins, les zones d'ADN cible doivent être connues. En effet, les amorces sont spécifiques de la région étudiée. Pour le LVRP, elles intéressent la région V des chaînes H dans le cadre de l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H des immunoglobulines. Pour les LVR à cellules T, les amorces ciblent le TCR gamma dans le cadre de l'étude du réarrangement des gènes du TCR (récepteur des cellules T). Les réarrangements ont principalement lieu au niveau du domaine hypervariable CDR3 de la région V des chaînes H et au niveau du domaine TCR gamma du TCR. Pour le diagnostic de LVRP, plusieurs amorces incluant le domaine CD3 peuvent ainsi être utilisées lors de l'étude du réarrangements des gènes des chaînes H : CDR3, FR2A, FR3A, etcétera. (151,158).

La clonalité repose sur l'unicité des mutations de la région hypervariable des gènes des chaînes H. Cette diversité est cependant à l'origine de faux négatifs. En raison de la présence de nombreuses mutations somatiques dans la région V des gènes des chaînes H, il est possible de ne pas obtenir une amplification en faveur d'une monoclonalité lorsque les amorces sont leurrées, soit suite à un manque d'amorces connues, soit suite à l'absence de fixation des amorces par défaut de complémentarité avec l'ADN étudié (161). Néanmoins, le développement de nouvelles amorces augmente les chances de détection d'une population monoclonale (31). En pratique, plusieurs amorces sont souvent utilisées simultanément. Une mauvaise préservation de l'ADN peut également être responsable de faux négatifs (161).

D'autres part, des faux positifs sont rapportés. L'œil est un site de privilège immunitaire et une réaction inflammatoire oculaire locale peut induire une prolifération oligoclonale bénigne de lymphocytes réactionnels, pouvant être faussement interprétée comme une

prolifération monoclonale (162,163). Ces faux positifs sont favorisés par la paucicellularité des prélèvements. En effet, la présence d'un faible nombre de cellules peut empêcher la mise en évidence d'une vraie diversité des gènes des chaînes H, suggestive d'une population polyclonale, et à la place évoquer un résultat erroné de pseudo-monoclonalité par rareté (163).

Wang et al. ont étudié 208 prélèvements de 200 patients présentant une uvéite suspecte de LVRP (151). Cent quatorze patients présentaient un LVRP et 86 une uvéite non lymphomateuse. L'étude du réarrangement des gènes des chaînes H et des gènes du TCR par PCR, réalisée après microdissection, démontrait une sensibilité de 100% et une spécificité de 99%. En effet, tous les LVRP présentaient un réarrangement des gènes des chaînes H (109 LVRP de type LDGCB) ou un réarrangement des gènes du TCR (5 LVRP à cellules T). A l'inverse, seul un des 86 patients uvéitiques avait un réarrangement des gènes des chaînes H en faveur d'une monoclonalité. Sur la série de Chan comportant 50 prélèvements de LVRP, préalablement techniques par microdissection, la sensibilité de l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H était également de 100% (158). Les travaux de Kimura. rapportaient une sensibilité légèrement inférieure, estimée à 80,6%. Les 68 prélèvements n'avaient pas été préparés par microdissection et le détail des différentes amorces employées n'était pas précisé (54).

Récemment, Tan a étudié le réarrangement des gènes des chaînes H par PCR sur 12 prélèvements vitréens de 7 patients atteints d'un LVR et de 4 patients présentant une uvéite (160). Préalablement à la PCR, en moyenne 10 à 13 cellules B par prélèvement étaient isolées par la système DEPAArray™ NxT, afin de limiter les faux négatifs et les faux positifs par mise en évidence erronée d'une population pseudo-monoclonale. Un réarrangement dominant des gènes des chaînes H était plus fréquemment détecté chez les patients présentant un LVR (89%) en comparaison des patients uvéitiques (66%). Néanmoins, un réarrangement dominant des gènes des chaînes H était mis en évidence dans plus de la moitié des populations lymphocytaires B de patients présentant une uvéite chronique, témoin d'une expansion oligoclonale d'une population lymphocytaire B dans un contexte inflammatoire.

La biologie moléculaire ne se limite pas à l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H et L des immunoglobulines. En effet, la PCR permet également de s'intéresser

aux anomalies chromosomiques. La translocation du gène BCL-2 est ainsi fréquemment retrouvée dans le LNH systémique.

BCL-2 est un facteur de transcription anti-apoptotique, dont le gène est situé sur le chromosome 18. Le locus IgH codant pour les chaînes H des immunoglobulines est situé sur le chromosome 14. La translocation BCL-2 t(14 ;18) place le gène BCL-2 sous le contrôle des séquences régulatrices des gènes des chaînes H, résultant en une surexpression du gène BCL-2. Cette expression dérégulée de BCL-2 conférerait un avantage de survie à la cellule B porteuse de la translocation et pourrait participer à l'émergence d'une population monoclonale maligne.

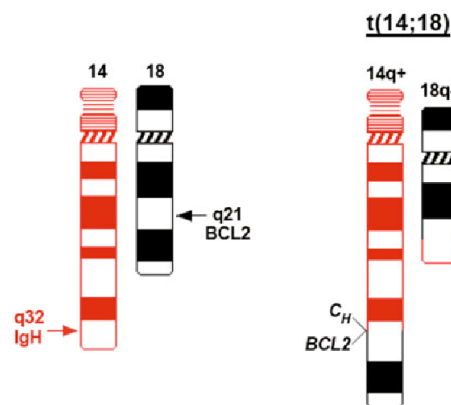


Figure 18 : Représentation schématique de la translocation BCL-2 t(14 ;18) (d'après Croce, 2017) (164).

La translocation BCL-2 t(14 ;18) place le gène BCL-2 sous la dépendance des séquences régulatrices des gènes des chaînes H.

Cette translocation est à l'origine d'une séquence unique d'ADN, qui peut être détectée par PCR à l'aide d'amorces spécifiques. Lobo et al mettaient en évidence cette translocation dans 20% des cas de LVR et Wallace et al. dans 55% des cas (165,166). Dans l'étude menée par Wallace, les patients présentant la translocation BCL-2 t(14;18) étaient significativement plus âgés.

En cas de cytologie non informative, Lobo proposait d'étudier le réarrangement des gènes des chaînes H à l'aide des amorces FR2 et FR3, éventuellement associé à la recherche de la translocation BCL-2 t(14;18), afin d'améliorer la sensibilité du diagnostic de LVRP (165).

La biologie moléculaire a enfin permis d'étudier la présence de mutations ciblées, toujours dans le but d'améliorer les performances diagnostiques du LVR.

Le gène MYD88 (Myeloid Differentiation primary response 88) code pour une protéine adaptatrice, qui joue un rôle essentiel dans la voie de signalisation des Toll-Like Receptors (TLR), initiant la réponse immunitaire innée (167). La mutation *MYD88*^{L265P} provoquerait un changement de structure tridimensionnelle de la protéine, entraînant une activation constitutive de la voie NF-κB et ainsi la survie des cellules tumorales (167,168).

Bonzheim et al. ont étudié 75 prélèvements vitréens de 69 patients suspects de LVR. La cytologie combinée à l'étude du réarrangement des gènes des chaînes H par PCR avait permis de diagnostiquer 14 LVR, représentant 20% de la cohorte suspecte. La mutation *MYD88*^{L265P} a été identifiée chez 13 patients, soit 18,8% de la population, incluant sept des 14 patients déjà diagnostiqués par les techniques conventionnelles et six des 55 patients étiquetés négatifs ou suspects par l'analyse cytologique. Dans cette étude, la détection de la mutation *MYD88*^{L265P} a permis d'augmenter la sensibilité de l'analyse du vitré de 62% à 90,5%. (162) Dans une cohorte de 23 patients présentant un LVR, les travaux de Raja ont rapporté une prévalence de la mutation *MYD88*^{L265P} estimée à 82% (169).

Plus récemment, une étude rétrospective s'est intéressée à la détection de la mutation *MYD88*^{L265P} dans l'humeur aqueuse, prélèvement oculaire moins invasif que la biopsie vitréenne. La cohorte comprenait 55 PCA de 46 patients, 21 ayant un LVR et 25 une uvéite inflammatoire ou infectieuse. La mutation *MYD88*^{L265P} a été identifiée sur 11 des 27 prélèvements de patients présentant un LVR, soit 41% des cas ; à l'inverse aucun des 28 prélèvements de patients ayant une uvéite infectieuse ou inflammatoire ne présentait la mutation (170). La détection intracaméculaire de la mutation *MYD88*^{L265P} pourrait également avoir un intérêt dans le suivi des patients sous traitement et le diagnostic précoce d'une récurrence (170).

Actuellement, la détection de la mutation du gène MYD88 par PCR dans les fluides intraoculaires de patients suspects de LVR tend à être la technique de référence en biologie moléculaire. En plus d'apporter des outils complémentaires pour le diagnostic du LVR, la détection de mutations spécifiques dans l'ADN des cellules lymphomateuses malignes ouvre également la porte à de nouvelles thérapies ciblées.

Au total, le LVRP est un LDGCB caractérisé par un profil CD20+, CD79a+, CD10-/+, BCL-6+/-, MUM1+, BCL-2+, PAX-5+ et par la mutation du gène MYD88 (4,131). L'étude de l'expression des facteurs de transcription et des clusters de différenciation et l'étude

des profils mutationnels des LVRP suggèrent que les cellules lymphomateuses malignes sont dérivées de cellules B matures, qui ont subi des interactions cellulaires prolongées dans le microenvironnement des centres germinatifs et sont donc à un stade tardif de différenciation de type « centre germinatif » ou à un stade précoce de différenciation post-centre germinatif, dénommé également ABC (28,32,131). En effet, cela explique la fréquence très élevée des mutations somatiques des gènes des chaînes H des immunoglobulines, la perte fréquente d'expression du CD10, l'expression variable de BCL-6 (marqueurs physiologiquement exprimés par les cellules B des centres germinatifs, et non par les lymphocytes post-centre germinatif) et la présence inconstante de la translocation t(14 ; 18), ainsi que l'expression de MUM1 et la présence d'une mutation du gène MYD88 (témoignant d'une origine post-centre germinatif) (32,128,131,132).

C. Stratégie diagnostique face à une suspicion de LVR

De nombreux outils diagnostiques sont à notre disposition lors d'une suspicion de LVR.

La PCA avec dosage de l'IL-10 et de l'IL-6, étant un geste sûr et peu invasif, reste bien souvent le premier examen d'orientation diagnostique face à une suspicion de pseudo-uvéite.

Si le dosage intracamérulaire des interleukines est en faveur d'un LVR, une vitrectomie diagnostique est alors entreprise pour poser le diagnostic. En effet, le diagnostic de LVR repose sur une preuve histologique ; dans l'idéal la mise en évidence des cellules lymphomateuses malignes par cytologie. La biopsie du vitré pur et dilué comprendra au minimum une étude cytologique, un dosage de l'IL-10 et de l'IL-6, un immunophénotypage par technique conventionnelle ou par CMF, et en fonction des disponibilités du laboratoire des analyses complémentaires de biologie moléculaire (étude du réarrangement des gènes des chaînes H, recherche de mutations du gène MYD88...). En fonction de la présentation clinique, des analyses bactériologiques, mycologiques et virologiques pourront être réalisées sur le vitré dilué, afin de traquer d'éventuels diagnostics différentiels.

Si le dosage intracamérulaire de l'IL-10 et de l'IL-6 est équivoque ou à l'encontre d'un LVR, mais que la suspicion clinique de LVR reste forte ; une vitrectomie diagnostique sera proposée.

Si la première vitrectomie s'avère négative mais que la suspicion clinique est forte, une seconde vitrectomie pourra être réalisée, voire une biopsie rétinienne en présence de lésions rétiniennes suspectes.

En parallèle, le bilan standard d'une uvéite est également entrepris, avec notamment une IRM cérébrale et une PL à la recherche d'un envahissement cérébral du LVRP.

Type anatomo-clinique de l'uvéite	Examens complémentaires
Toutes les uvéites	NFS, CRP, EPP, Ionogramme sanguin, urée, créatinine Intradermoréaction à la tuberculine Sérologie TPHA Radiographie thoracique
Uvéite antérieure aiguë (non granulomateuse)	HLA B27 Imagerie des sacro-iliaques si douleurs rachidiennes insidieuses
Uvéite antérieure aiguë granulomateuse inexpliquée	Sérologies HSV, VZV et CMV PCA (PCR herpès)
Uvéite chronique	Enzyme de conversion de l'angiotensine TDM thoracique Quantiféron
* Uvéite chronique intermédiaire ou postérieure (> 40 ans)	IRM cérébrale Sérologie toxoplasmose en cas de foyer rétinien localisé
* Uvéite intermédiaire (> 40 ans)	PCA (PCR des virus du groupe herpès, PCR ARN 16S, Bartonella, Tropheryma Whipplei, leptospira, toxoplasmose, IL-10 et IL-6)
* Œdème papillaire bilatéral	Analyse du liquide cérébro-spinal

Tableau 4 : Bilan paraclinique selon le type anatomo-clinique de l'uvéite (d'après Sève, 2018) (171).

**Si l'uvéite demeure inexpliquée après la réalisation des examens complémentaires précédents.*

(NFS : numération de la formule sanguine, CRP : protéine C réactive, EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques, TPHA : Treponema pallidum Haemagglutination Assay, HLA : Human leukocyte antigen, HSV : virus herpès simplex, VZV : virus de la varicelle et du zona, CMV : cytomégalovirus, PCA : ponction de chambre antérieure, TDM : tomodensitométrie, IRM : imagerie par résonance magnétique, ARN : acide ribonucléique).

Lors de la détection d'une lésion cérébrale suggérant un LPSNC, une discussion collégiale entre les onco-hématologistes, les ophtalmologistes et les neurochirurgiens permettra de décider de la réalisation d'une biopsie cérébrale stéréotaxique ou d'un prélèvement vitréen en première intention.

En 2017, Pochat-Cotilloux et son équipe proposaient l'algorithme de prise en charge suivant :

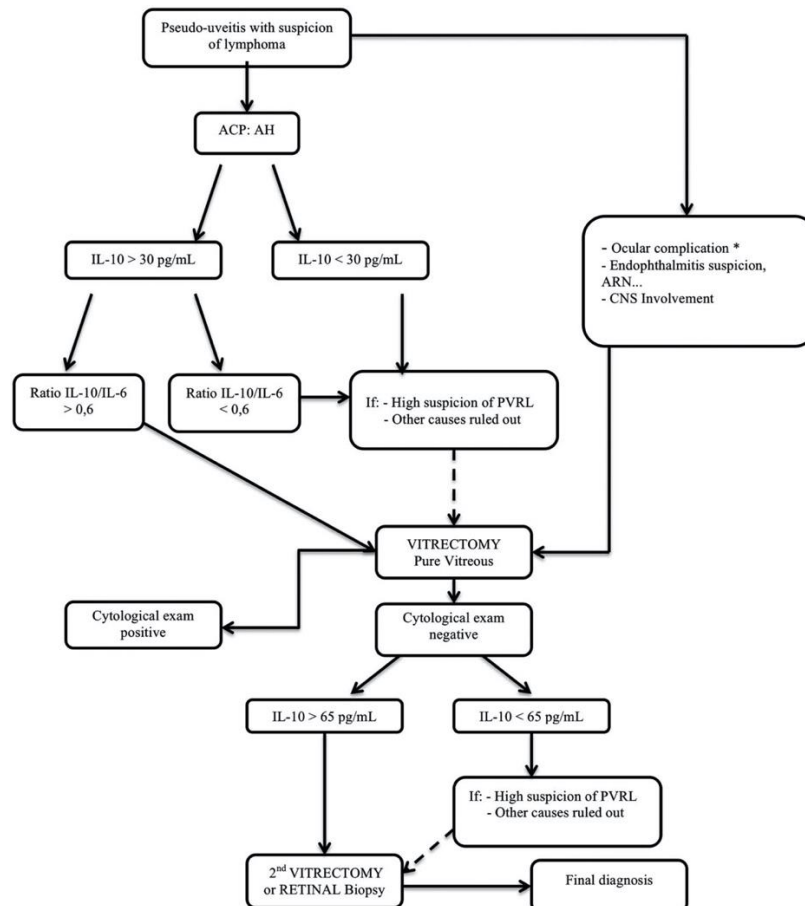


Figure 19 : Algorithme de prise en charge lors d'une suspicion de LVRP (d'après Pochat-Cotilloux, 2017) (147).

**Décollement de rétine et hémorragie intravitréenne*

(ACP : ponction de chambre antérieure, IL : interleukine, PVRL : lymphome vitréo-rétinien primitif).

7. Bilan d'extension systémique du LVRP

Le LVRP de type LDGCB est un sous-type de LPSNC. Quarante-et-un pour cent des LVRP présentent une atteinte cérébrale lors du diagnostic et parmi les LVRP isolés 59% développeront un envahissement cérébral au cours du suivi (30).

Ainsi, en plus du bilan d'uvéïte, lors de toute suspicion diagnostique de LVR, une atteinte lymphomateuse cérébrale et systémique doit être recherchée par un examen clinique complet, dont l'appréciation fine des fonctions neurologiques, la palpation des aires ganglionnaires et des testicules ; et des examens paracliniques spécifiques.

A. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de référence à la recherche d'une atteinte cérébrale du LVRP. Cette imagerie cérébrale est également indispensable au suivi des patients pour évaluer la réponse thérapeutique et pour détecter précocement un envahissement cérébral, chez des patients présentant une atteinte oculaire isolée au diagnostic ou une récurrence cérébrale chez des patients aux ATCD de LPSNC.

Typiquement, le LPSNC se présente sous la forme d'une lésion, développée à proximité de l'espace sous-arachnoïdien, apparaissant en isosignal ou en hyposignal en séquence T2, et prenant le contraste de façon homogène, sans zone nécrotique en son sein (172,173). La lésion est souvent entourée d'une couronne modérée d'œdème et est associée à une restriction de l'ADC (Apparent Diffusion Coefficient) sur les séquences en diffusion (174). Dans 50 à 80% des cas, la lésion est unique (172). Les lésions sont le plus souvent localisées en sus-tentorial, dans les régions périventriculaires et dans la substance blanche profonde.

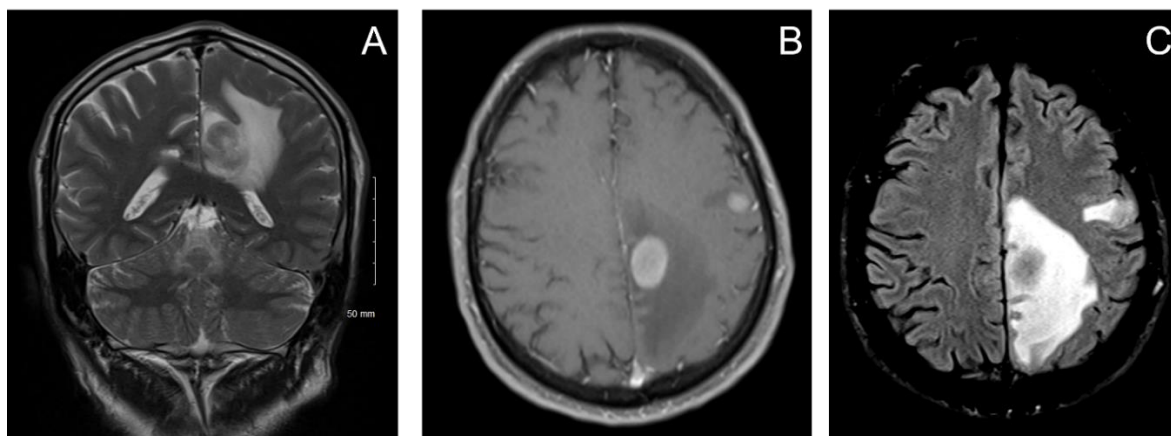


Figure 20 : IRM cérébrale d'un patient présentant un lymphome oculo-cérébral.

Figure A : IRM en séquence T1. Il existe une lésion de localisation périventriculaire, dans le lobe frontal interne gauche, apparaissant en hyposignal T1 et entourée d'un œdème périlésionnel apparaissant en hypersignal T1.

Figure B : IRM en séquence T2 avec injection de gadolinium : La lésion principale se réhausse de façon homogène après injection et l'œdème périlésionnel apparaît en hypersignal T2. Une seconde lésion frontale antérieure gauche, se réhaussant après injection, est également visualisée.

Figure C : IRM en séquence FLAIR. Il existe une couronne en hypersignal FLAIR au voisinage des deux lésions, témoignant de l'œdème périlésionnel.

Certaines lésions sont fortement évocatrices du diagnostic, néanmoins le diagnostic de LPSNC ne peut pas être posé sur le seul aspect radiologique et/ou sur la présentation clinique, puisque la SEP, les vascularites cérébrales, le glioblastome ou encore la neurosarcoïdose peuvent mimer un LPSNC (175).

La disparition des lésions sous corticothérapie est assez évocatrice de LPSNC, mais non pathognomonique. En effet, une régression tumorale sous corticothérapie peut également se rencontrer en cas de SEP et plus rarement en cas de métastase cérébrale ou de glioblastome (172). La disparition d'une lésion cérébrale sous corticothérapie nécessite de pratiquer une nouvelle IRM cérébrale, quelques semaines après l'arrêt de cette corticothérapie. Un suivi régulier comprenant des imageries successives est ensuite recommandé, avec la réalisation rapide d'une biopsie cérébrale dès la récurrence lésionnelle (175).

L'IRM médullaire n'est recommandée qu'en cas de symptomatologie médullaire (173).

B. Ponction lombaire

La réalisation d'une PL est recommandée lors d'une suspicion de LPSNC.

En effet, l'analyse cytologique du liquide cébrospinal (LCR) peut permettre de poser le diagnostic définitif de LPSNC. Selon une étude menée par Grimm et al. portant sur 221 patients ayant un LVRP, le diagnostic définitif fut posé par l'analyse seule du LCR dans 4% des cas et parmi les 151 patients ayant eu une PL, 23% avaient une cytologie du LCR positive (176).

De plus, la protéinorachie est un facteur pronostique indépendant de LPSNC et fait donc partie intégrante du bilan initial en cas d'atteinte cérébrale (177). Par ailleurs la

normalité de la protéinorachie et l'absence de pléiocytose dans le LCR n'élimine pas la présence d'un envahissement méningé du LPSNC (178).

Comme dans le vitré, les cellules lymphomateuses dans le LCR sont très fragiles, mais l'analyse cytologique y est facilitée par la présence moindre de débris nécrotiques et de matériel fibrineux. Néanmoins, la sensibilité de la cytologie seule dans la détection d'un envahissement méningé reste faible, variant de 2 à 32% en fonction des études (172). Elle peut être améliorée par la répétition des PL, par le prélèvement d'un volume suffisant de liquide $\geq 10,5$ mL et enfin par la réalisation d'un immunophénotypage par CMF des lymphocytes présents dans l'échantillon. L'étude du ratio κ/λ des chaînes L des immunoglobulines peut ainsi refléter la présence d'une monoclonalité, et donc d'une population lymphoïde B maligne. Armand a rapporté une série de 75 PL de patients ayant un LPSNC : 1,6% des prélèvements avaient une cytologie positive en faveur d'un envahissement méningé, alors que l'immunophénotypage par CMF s'avérait positif dans 23% des cas (179). A l'instar des prélèvements vitréens, les faux négatifs sont favorisés par une corticothérapie systémique préalable et par un délai d'acheminement long des prélèvements, tous deux responsables d'une cytolyse.

Il est également possible d'étudier dans le LCR le réarrangement des gènes des chaînes H et L des immunoglobulines et la mutation *MYD88*^{L265} par PCR, ainsi que le dosage de l'IL-10 et l'IL-6 (179,180). Le taux d'IL-10 dans le LCR est particulièrement intéressant pour les diagnostics différentiels du LPSNC (180–183). Selon les études, la sensibilité et la spécificité du dosage de l'IL-10 dans le LCR pour le diagnostic de LPSNC varient respectivement de 65 à 95% et de 93 à 100% (181–183).

C. Bilan systémique

Une tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18 (TEP-TDM au ¹⁸F-FDG), ainsi qu'une biopsie ostéo-médullaire, sont recommandées lors du diagnostic de LPSNC, afin de rechercher une dissémination systémique du lymphome.

Une étude rétrospective, analysant la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG lors du diagnostic de LPSNC chez 42 sujets, avait mis en évidence une dissémination systémique infraclinique dans 7% des cas et la présence d'un second cancer solide dans 5% des cas (184).

La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est plus sensible et spécifique que la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) dans la détection d'une dissémination

systemique du lymphome et est désormais recommandée en première intention par les sociétés savantes (175). La TDM TAP reste indiquée si la réalisation d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG s'avère impossible.

Chez l'homme, une échographie testiculaire est également préconisée à la recherche d'un lymphome testiculaire avec envahissement cérébral secondaire (172,185).

D. Bilan biologique et général

Le bilan biologique comprend une évaluation des fonctions rénale et hépatique (185). Une clairance de la créatinine $\geq 50-60$ mL/min est indispensable à l'administration intraveineuse de méthotrexate à haute dose. Le dosage sanguin de la lactate déshydrogénase (LDH) est également recommandé (185). En effet, une étude menée par les experts de l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) a montré qu'un taux élevé de LDH était un facteur pronostique indépendant du LPSNC (177). Enfin, après accord du patient, une sérologie VIH est systématiquement réalisée, étant donné le risque majoré de lymphome cérébral chez les patients infectés par le VIH (185).

Sur le plan général, une évaluation de la fonction cognitive est préconisée au diagnostic et également au cours du suivi, afin d'estimer à la fois les bénéfices de la prise en charge thérapeutique et l'éventuelle neurotoxicité. Une échelle de performance permet également d'évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien. L'utilisation de l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Score) est préconisée (185).

8. Prise en charge thérapeutique

Le traitement du LVRP est loin d'être standardisé et l'analyse de la littérature retrouve une grande hétérogénéité dans les prises en charge. En cas de LVRP isolé, le but du traitement est double. D'une part éviter la diffusion cérébrale du LVRP et d'autre part contrôler l'atteinte locale pour préserver la fonction visuelle. En présence d'un LVRP associé à une atteinte cérébrale, l'atteinte cérébrale dicte la prise en charge.

La rareté du LVRP est responsable de l'absence de larges cohortes comparatives et d'études contrôlées randomisées en double aveugle. Ainsi la prise en charge optimale du LVRP repose principalement sur le jugement clinique des médecins réunis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et sur les habitudes de chaque centre. En France, afin d'uniformiser les pratiques, des recommandations thérapeutiques ont été publiées en

2014-2015 par le réseau LOC (réseau expert national pour les Lymphomes oculo-cérébraux) (186).

La prise en charge du LPSNC associé à une atteinte oculaire est quant à elle bien standardisée. De nombreuses sociétés savantes ont ainsi émis des recommandations, dont notamment le réseau LOC en 2014-2015, la European Association for Neuro-Oncology (EANO) en 2015 et la British Society for Haemato-Oncology en 2018 (175,186,187).

Nous disposons à la fois de traitements locaux (chimiothérapie intravitréenne et radiothérapie locale) et de traitements systémiques (chimiothérapie systémique et radiothérapie cérébrale).

A. Traitement local oculaire

Les traitements locaux comprennent la radiothérapie externe oculaire et la chimiothérapie injectée directement dans la cavité vitrénne.

Aucune étude n'a comparé ces deux traitements locaux en termes de contrôle local tumoral. À ce jour, en première ligne thérapeutique d'un LVRP, certains experts privilégient la radiothérapie locale et d'autres les injections intravitréennes (IVT). Il peut être intéressant lors du choix thérapeutique de prendre en compte l'éloignement du patient du centre de radiothérapie, la bilatéralité du LVRP et les préférences du patient (73).

a. Radiothérapie oculaire

La radiothérapie externe oculaire, associée ou non à une chimiothérapie générale, est restée pendant de nombreuses années le traitement conventionnel du LVRP. En effet, les cellules lymphomateuses sont hautement sensibles à la radiothérapie.

La radiothérapie externe oculaire comprend généralement une délivrance fractionnée de 35 à 40 Gy, lors de 15 à 20 séances (1,6 à 2 Gy par séance). Les deux yeux sont communément inclus dans le champ d'irradiation, eu égard au risque élevé de bilatéralisation du LVRP.

Le taux de réponse locale est souvent bon, mais le risque de récurrence cérébrale après traitement semble non négligeable (188–190). A titre d'exemple, l'étude de Mikami s'intéressant à 22 patients atteints d'un LVRP et traités par radiothérapie oculaire seule, rapportait 55% de récurrence cérébrale avec une médiane de survenue de 28 mois. Par

ailleurs, la réponse locale était satisfaisante, avec à 3 ans 95% de survie sans récurrence locale oculaire (188).

Les complications de la radiothérapie oculaire sont nombreuses, exceptionnellement sévères et menaçantes pour la vision (191,192). La radiodermite aiguë péri-oculaire survient systématiquement dès délivrance d'une dose d'irradiation cumulée de 15 à 30 Gy et évolue spontanément favorablement dans les jours à semaines suivant la fin du traitement. Une conjonctivite chronique est fréquente, la kératite post-radique atteint pratiquement la moitié des patients. Ces deux effets indésirables ne nécessitent qu'exceptionnellement un traitement plus invasif que des agents mouillants et des antiseptiques locaux. La xérophtalmie est également une complication habituelle de la radiothérapie, pouvant persister à long terme. Les complications sévères de la sécheresse oculaire post-radique sont rares. Le développement d'une cataracte représente la plus fréquente des complications tardives. Elle est quasiment constante chez les patients phaqes, d'autant qu'une vitrectomie diagnostique a souvent été réalisée pour diagnostiquer le LVR. La rétinopathie radique reste une complication rare, mais sévère. Le risque est minime lorsque les doses délivrées au niveau de la rétine sont inférieures à 45 Gy. Néanmoins, les effets de la radiothérapie sur la vascularisation rétinienne tendent à être plus fréquemment rencontrés en cas de comorbidités (rétinopathie diabétique préexistante) et de chimiothérapie systémique associée. Enfin la survenue d'une neuropathie optique post-radique, potentiellement cécitante, est exceptionnelle.

En 2018, la British Society for Haemato-Oncology a proposé des recommandations de prise en charge thérapeutique des LPSNC. La radiothérapie est réservée en traitement de consolidation chez les patients atteints de LVRP et ayant bien répondu à une chimiothérapie systémique préalable. Le but étant notamment de limiter le risque de récurrence cérébrale (175).

Néanmoins, l'étude menée par Teckie et al. n'a pas rapporté de différence significative en termes de survie globale à 2 ans, que la radiothérapie oculaire locale soit combinée ou non à une chimiothérapie systémique (190). A l'inverse, une étude plus récente retrouvait une diminution du risque de récurrence cérébrale lorsque la radiothérapie était associée à une chimiothérapie systémique, et de ce fait supposait un allongement de la survie globale (193). En effet, la cohorte de 10 LVRP, traités par radiothérapie oculaire puis chimiothérapie adjuvante, présentait un taux cumulatif de rechute cérébrale à 35,7%, inférieur à celui habituellement rapporté dans la littérature oscillant entre 56 et 85% (193).

En France, les recommandations nationales de bonnes pratiques émises en 2014-2015 par le réseau LOC placent la radiothérapie oculaire, au même titre que les IVT de MTX, en traitement de première ligne pour les patients présentant un LVRP isolé et ayant des comorbidités contre-indiquant une chimiothérapie systémique (186). La radiothérapie oculaire peut également être proposée chez les patients atteints de LVRP et ayant une réponse partielle à une première ligne de chimiothérapie systémique (186).

b. Chimiothérapie intravitréenne

Deux chimiothérapies ont été largement étudiées en injections intravitréennes dans le cadre du traitement des LVRP : le méthotrexate (MTX) et le rituximab.

- Méthotrexate

Le MTX est un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, qui en inhibant de manière compétitive la dihydrofolate réductase, induit une déficience du pool cellulaire de thymidylate et des purines, indispensables à la synthèse d'ADN.

Le MTX est largement utilisé dans le traitement des LPSNC, que ce soit par voie systémique ou par voie locale intrathécale. Ainsi, dans les années 90, Fishburne et al. ont proposé d'administrer localement le MTX par IVT chez les patients atteints de LVRP, afin d'en limiter les effets indésirables systémiques(194). Les 7 yeux de 4 patients ont obtenu une rémission locale complète après une médiane de six injections, associées à une chimiothérapie systémique (194). De nombreuses autres études ont ensuite été rapportées (195–200).

Généralement, une dose de 400 µg de MTX/0,1 mL est administrée lors de chaque IVT. Smeth et al. ont montré que la cytotoxicité intravitréenne du MTX persistait pendant cinq jours (201). Les protocoles d'IVT de MTX ne sont pas standardisés et varient en fonction des institutions. Le protocole comprend le plus souvent trois phases : une phase d'induction avec un rythme intensif d'IVT, puis une phase de consolidation avec un rythme réduit d'IVT et enfin une phase d'entretien avec une fréquence faible d'injections. En général, le protocole est complété en 12 mois (196).

Smith et son équipe proposent le protocole suivant : une phase d'induction comprenant deux IVT hebdomadaires pendant un mois, puis une phase de consolidation avec une IVT hebdomadaire pendant 2 mois et enfin une phase d'entretien avec une IVT mensuelle pendant 9 mois (199). D'autres auteurs préconisent des schémas thérapeutiques

différents. Saleh et al. suggèrent de réaliser des IVT de MTX tous les quatre jours lors de la phase d'induction et ce jusqu'à négativation du taux d'IL-10 intracaméculaire, suivi d'une surveillance mensuelle basée sur la clinique et le dosage intracaméculaire de l'IL-10 (153). Klimova et al. optent pour un protocole d'IVT adapté individuellement à chaque patient, en fonction de la réponse clinique, afin de limiter le nombre d'injections (202).

En France, les recommandations nationales de bonnes pratiques émises en 2014-2015 par le réseau LOC préconisent un traitement d'induction par IVT de MTX bihebdomadaires pendant un mois, suivi d'un traitement d'entretien par IVT mensuelles en cas de diminution du taux intracaméculaire d'IL-10. Le traitement d'entretien est poursuivi jusqu'à négativation du taux d'IL-10 (186).

Les IVT de MTX sont associées à une rémission locale satisfaisante, améliorant le pronostic fonctionnel oculaire, dont l'acuité visuelle (199,202,203). Dans la série de Smith, une rémission locale était obtenue avec une médiane de 8,5 injections (199). Sur 44 yeux de 26 patients atteints de LVRP, Frenkel et al. obtenaient une rémission clinique en moyenne après 6,4 IVT (195). De plus, 95% des yeux nécessitaient 13 injections ou moins pour obtenir une rémission tumorale complète (195).

L'amélioration est fonctionnelle, mais également anatomique avec une disparition des infiltrats sous-rétiniens et de la hyalite, une restitution des anomalies rétinienne visibles à l'OCT et enfin biologique avec une diminution du taux intracaméculaire d'IL-10 (153).

Par ailleurs, des cas de développement secondaire d'une résistance aux IVT de MTX, après injections répétées, ont été décrits (204)

Le risque de récurrence locale oculaire est faible. Dans une série de 122 yeux de 74 patients traités par IVT de MTX, seuls deux yeux ont présenté une récurrence locale oculaire, ayant évolué favorablement après de nouvelles IVT de MTX (198). Néanmoins, la récurrence cérébrale n'était pas mentionnée dans cette étude. Klimova et al. retrouvaient un allongement du délai de survenue de la première récurrence oculaire ou cérébrale lorsque les IVT de MTX étaient associées à une chimiothérapie systémique, en comparaison d'un traitement local seul ; bien qu'il n'existait pas de différence significative concernant la survie globale (202).

Un étude collaborative multicentrique, alliant 17 centres européens, s'est intéressée à la survenue d'une récurrence cérébrale chez 78 patients atteints de LVRP. Une récurrence cérébrale était notée dans 36% des cas : 32% des patients ayant reçu un traitement local seul (radiothérapie ou chimiothérapie), 43% des patients traités par chimiothérapie

systémique et 39% des patients traités par une combinaison des deux. La survie globale à 5 ans n'était pas significativement différente entre les trois groupes (197).

Les recommandations émises en 2018, par la British Society for Haemato-Oncology, préconisent l'utilisation des IVT de MTX en monothérapie lorsque le LVRP isolé atteint des sujets âgés difficilement aptes à recevoir une chimiothérapie systémique (175). Le réseau LOC recommande également une chimiothérapie locale par IVT de MTX en première ligne thérapeutique chez les patients atteints de LVRP isolé et ayant des comorbidités ne permettant pas l'administration d'une chimiothérapie systémique (186).

Des effets indésirables en lien avec les IVT de MTX sont rapportés dans la littérature : cataracte, kératite épithéliale induite par le MTX, maculopathie toxique, hémorragie intravitréenne et exceptionnellement endophtalmie (199,202). La kératite épithéliale est une complication fréquente, spécifique aux IVT de MTX et disparaissant spontanément avec la diminution ou l'arrêt des IVT. Selon une série de Smith de 2002, elle affectait 58% des yeux traités (199). Mais une étude plus récente menée par Jeong rapportait une fréquence de survenue estimée à 22,7% (203). Dans cette cohorte, la kératopathie survenait après un nombre moyen de 6 IVT et le risque de développer cette atteinte cornéenne était majoré par l'administration de collyres anti-glaucomeux. Le MTX agit directement sur les cellules progénitrices épithéliales limbiques et les cellules épithéliales cornéennes, en induisant leur apoptose et en réprimant leur prolifération. En plus de cette cytotoxicité directe, il semblerait que le MTX induise une réponse inflammatoire locale qui pourrait altérer la viabilité cellulaire épithéliale (203). Jeong et son équipe proposent l'administration orale d'une supplémentation en acide folique pour prévenir et traiter la kératite épithéliale induite par le MTX et insistent sur la nécessité d'éviter tout contact du MTX avec la cornée lors des IVT (203). Zhou et al. ont retrouvé une diminution du risque de kératite iatrogène parallèlement à la réduction de la fréquence des IVT. Dans cette étude, le risque de récurrence locale oculaire ne semblait pas majoré (205). De plus larges études sont néanmoins nécessaires pour corroborer cette hypothèse.

- Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20. Le CD20 participe à la génération de la réponse lymphocytaire T et est exprimé à la surface des cellules B, du stade pré-B jusqu'au stade de cellules B matures. Le CD20 disparaît à la surface des cellules B lorsque celles-ci terminent leur maturation

en plasmocytes. Le CD20 est également présent sur la majorité des cellules B malignes. Le mécanisme d'action du rituximab reste mal défini. Son action immunosuppressive sur les lymphocytes B serait médiée par plusieurs mécanismes, incluant une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et de la voie du complément et l'induction d'une apoptose lymphocytaire (196).

Le rituximab est largement utilisé par voie générale dans de nombreuses maladies médiées par les lymphocytes B, dont certaines uvéites et certains LNH. L'administration de rituximab par voie systémique prolonge la survie des patients atteints de LDGCB, par ailleurs son efficacité sur la survie globale dans le LPSNC est toujours débattue (206). En effet, le rituximab est une molécule qui ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique. Les premières études sur l'utilisation du rituximab par voie intravitréenne dans le cadre du LVRP ont été rapportées dans le milieu des années 2000.

Le rituximab est administré par voie intravitréenne à la dose de 1 mg/1 mL. Les protocoles d'administration varient en fonction des centres. Hashida et al. suggèrent un protocole d'IVT hebdomadaires durant 1 mois, suivi d'IVT supplémentaires uniquement en présence d'une récurrence oculaire, dépistée par un monitoring régulier clinique et biologique par dosage intracamerulaire de l'IL-10 (207).

Les IVT de rituximab semblent être associées à une rémission locale satisfaisante. Hashida et al. décrivaient l'évolution de 20 yeux de 13 patients atteints de LVRP. Un des critères d'inclusion était la présence d'une kératite induite par le MTX, obligeant à suspendre les IVT de MTX. Pour l'ensemble des patients, les IVT de rituximab avaient permis la régression de l'inflammation intraoculaire et des infiltrats sous-rétiens, voire l'obtention d'une réponse clinique complète. Cependant, 55% des yeux avaient présenté une récurrence oculaire dans les 3 mois après la dernière IVT et 69% avaient développé une atteinte cérébrale au cours du suivi (207). La plus grande série actuellement rapportée est celle de Larkin, en 2014, s'intéressant à 48 yeux de 34 patients (208). Environ deux tiers des patients étaient également traités par IVT de MTX et deux tiers recevaient une chimiothérapie par voie systémique. La moitié des yeux recevant uniquement une chimiothérapie locale avaient atteint une RC (rémission complète).

Les IVT de rituximab présentent certains effets secondaires, dont le plus sévère est la survenue d'une hypertension oculaire. Dans son étude sur 20 yeux, Hashida rapportait une hypertension oculaire > 22 mmHg dans 60% des cas (207). Un œil avait nécessité une

chirurgie filtrante. Une seconde complication fréquente est le développement d'une uvéite granulomateuse, retrouvée chez 35% des yeux de la cohorte de Hashida, et d'évolution favorable sous corticothérapie locale (207). La cohorte multicentrique de Larkin décrivait un taux de complications moindre : 4% d'hypertonie oculaire et 2% d'uvéite antérieure granulomateuse(208). La fréquence des injections était plus réduite dans cette dernière étude, majoritairement mensuelle. A noter également dans cette cohorte, 2% d'hémorragie intravitréenne et 2% de décollement de rétine (208). A ce jour, un seul cas de rétinopathie occlusive compliquée d'un glaucome néovasculaire a également été décrit (209).

Le rituximab semble un traitement prometteur avec un faible taux de complications. Néanmoins Hashida et son équipe appellent à la prudence quant à l'efficacité des IVT car plusieurs mécanismes de résistance au rituximab ont été documentés dans le cadre des lymphomes systémiques, incluant notamment une modification de l'expression ou de la voie de signalisation du CD20 (207). En termes de survie globale et de survie sans récurrence, de plus amples études sont nécessaires pour juger de l'efficacité des IVT de rituximab.

B. Traitement systémique

Le traitement optimal du LPSNC comprend deux phases : un traitement d'induction suivi d'un traitement de consolidation. L'adjonction d'un traitement de consolidation est motivée par la difficulté à délivrer des concentrations suffisantes à travers la barrière hémato-encéphalique et par le taux élevé de récurrence en l'absence de traitement de consolidation (175). Le traitement d'induction de référence du LPSNC repose sur une polychimiothérapie systémique (175,186,187). Une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée en traitement de consolidation chez les sujets de moins de 60 ans (175,186,187). La radiothérapie cérébrale peut être proposée en traitement de consolidation du LPSNC, notamment chez les sujets de moins de 60 ans, ou en cas de récurrence partielle après traitement d'induction (175,186,187).

Le LVRP étant associé dans 41% des cas à une atteinte lymphomateuse cérébrale concomitante, la chimiothérapie systémique a été proposée comme modalité de prise en charge. Pour le LVRP isolé, l'administration d'un traitement systémique est également motivée par le haut risque de développer une atteinte cérébrale. Dans la même optique, la radiothérapie cérébrale a aussi été suggérée dans le traitement du LVRP.

a. Chimiothérapie systémique

- Polychimiothérapie à base de MTX à haute dose

La littérature recèle de multiples protocoles thérapeutiques, probablement aussi nombreux qu'il y a d'études rapportées. Les différentes sociétés savantes, à savoir le réseau LOC, la British Society for Haemato-Oncology et la EANO s'accordent sur l'utilisation d'une polychimiothérapie comprenant du méthotrexate à haute dose (HD) dans le traitement de première ligne du LPSNC (175,186,187). Dans le cadre du LVRP isolé, les régimes de chimiothérapie de première ligne s'inspirent de ceux utilisés pour le traitement des LPSNC (175,186,187).

Le méthotrexate est un anti-métabolite capable de franchir la barrière hémato-rétinienne et hémato-encéphalique ; mais sa pénétration cérébrale étant faible, de fortes doses doivent être administrées par voie intraveineuse, allant de 1 à 8 g/m². L'administration de MTX à HD requiert des fonctions rénales et hépatiques, ainsi que cardiaques préservées (175). Le MTX est administré par voie intraveineuse lors d'une perfusion rapide, sur une durée de moins de 4 heures, à la dose de 3 à 3,5 g/m², répétée 10 à 21 jours plus tard (175,186). Généralement les protocoles modernes de polychimiothérapie comprennent 3 à 8 cycles de MTX à HD (175,186).

Lors de l'administration de MTX à HD, le réseau LOC recommande une hyperhydratation intraveineuse (> 3L par jour), une alcalinisation des urines (pH urinaire ≥ 7,5) et une administration d'acide folinique (vitamine B9), sous couvert d'une surveillance étroite de la fonction rénale et de la méthotrexatémie (186).

Plusieurs combinaisons de molécules associées au MTX à HD sont rapportées dans la littérature dans le traitement du LPSNC et du LVRP isolé. Les associations diffèrent en fonction de l'expérience et des habitudes de chaque centre. Le MTX est souvent associé à deux molécules : la cytarabine (Ara-C) et le rituximab.

La cytarabine (AraC) est un analogue nucléosidique de la cytosine. Cet anti-métabolite est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et hémato-rétinienne.

Une essai clinique randomisé, mené par les experts de l'IELSG, a comparé le MTX à HD administré seul au MTX à HD associé à la cytarabine, dans le traitement d'induction du LPSNC (210). Les patients des deux groupes avaient ensuite bénéficié d'une

radiothérapie cérébrale. L'étude randomisée de phase 3 avait inclus 79 patients. Le taux de RC était significativement plus important dans le groupe MTX associé à la cytarabine (46%), comparé au groupe traité par MTX seul (18%). La survie sans récurrence était également plus longue dans le groupe MTX associé à la cytarabine, comparé au groupe MTX seul, mais la survie globale n'était pas significativement différente entre les deux groupes. La survie globale à 3 ans était estimée à 32% pour le groupe MTX seul et à 46% pour le groupe MTX associé à la cytarabine. Par ailleurs, les effets indésirables hématologiques et les complications infectieuses étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe MTX combiné à la cytarabine comparé au groupe MTX seul.

Le rituximab est un anticorps anti-CD20, qui pénètre difficilement dans le SNC, du fait de sa grande taille. L'adjonction de rituximab dans les régimes de polychimiothérapie pour le traitement d'induction du LPSNC reste de nos jours un sujet controversé (206).

Une étude de phase 2 (IELSG32), menée en 2016 par l'IELSG, a inclus 227 patients atteints d'un LPSNC, répartis aléatoirement parmi trois régimes différents de polychimiothérapie (211). Le groupe A consistait en un traitement par MTX à HD associé à de la cytarabine, le groupe B consistait en ce même traitement combiné à du rituximab et le groupe C consistait en l'administration de rituximab associé à du MTX à HD, de la cytarabine et du thiotépa. (régime MATRix). Une RC fut obtenue chez 23% des patients du groupe A, 30% des patients du groupe B et 49% des patients du groupe C. Il existait une différence statistiquement significative en faveur du groupe C. De plus, la survie globale à 2 ans était de 42% dans le groupe A, 56% dans le groupe B et 69% dans le groupe C. En termes de survie globale et de survie sans récurrence, une différence significative était retrouvée en faveur du groupe C, en comparaison au groupe A. Par ailleurs seule une tendance était mise en évidence en faveur du groupe B, en comparaison au groupe A. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre le groupe B et le groupe C.

Plus récemment, en 2019, une étude randomisée de phase 3 a comparé l'efficacité du régime de polychimiothérapie MBVP (MTX à HD, étoposide, carmustine, prednisone ; puis cytarabine), associé ou non au rituximab (R) dans le traitement d'induction du LPSNC (212). Les patients ayant obtenu une réponse après le traitement d'induction recevaient ensuite de la cytarabine. Les sujets âgés de 60 ans ou moins recevaient également un traitement de consolidation par une radiothérapie à faible dose de l'encéphale. Deux cents patients ont été inclus dans l'étude. La survie sans événement à 1 an n'était pas significativement différente entre les deux groupes, estimée à 49% dans le groupe MBVP

et à 52% dans le groupe R-MBVP. La survie globale à 3 ans était de 61% dans le groupe MBVP et de 58% dans le groupe R-MBVP. Ainsi, cette étude n'avait pas retrouvé de bénéfice certain à l'adjonction de rituximab au régime de polychimiothérapie MBVP dans le traitement d'induction du LPSNC.

Pour le traitement d'induction du LPSNC et du LVRP isolé, les différents protocoles de polychimiothérapie rapportés dans la littérature de manière non exhaustive sont (210–214):

- MTX à haute dose et cytarabine, associés ou non au rituximab.
- (R)-MBVP : MTX à HD, étoposide (VP16), carmustine (BCNU), prednisone ; puis cytarabine ; associés ou non au rituximab.
- (R)-MPV-A : MTX à HD, vincristine, procarbazine ; puis cytarabine ; associés ou non au rituximab.
- MATRix : MTX à HD, cytarabine, thiotepa et rituximab.
- MTX à HD et témozolomide.

L'inconvénient principal de ces traitements systémiques combinés réside dans l'accumulation des effets secondaires et le taux élevé de récurrence oculaire et cérébrale.

L'efficacité des régimes de polychimiothérapie dans le LVRP isolé est difficile à estimer, d'une part du fait de la rareté de la pathologie limitant les essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle et d'autre part car l'adjonction d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie locale représente un facteur confondant.

Le réseau LOC a mené une étude rétrospective multicentrique sur 59 patients présentant un LVRP et traités par MTX à HD par voie intraveineuse ($\text{MTX} \geq 1 \text{ g/m}^2$) en première ligne thérapeutique (215). Seuls 13% des patients avaient reçu un traitement local adjuvant. Le principal régime de chimiothérapie administré était (R)-MPV-A. Dans 88% des cas, le MTX était administré à une dose $\geq 3 \text{ g/m}^2$. L'âge moyen de la cohorte était de 70 ans. Après la chimiothérapie systémique, 70% des patients étaient en rémission complète. Après un suivi médian de 61 mois, 71% des patients avaient présenté une récurrence, 58% avaient présenté au moins une récurrence oculaire et 37% une récurrence

cérébrale. La survie globale moyenne était de 75 mois. Le taux de survie globale à 5 ans était de 67%. Ainsi, une polychimiothérapie comprenant du MTX à HD en première ligne thérapeutique, chez des patients âgés atteints de LVRP, semblait efficace pour prévenir une récurrence cérébrale, avec une survie globale prolongée. Cependant, le taux de récurrence oculaire était élevé.

Une sous-analyse a été réalisée récemment comprenant les patients présentant un LVRP associé à une atteinte cérébrale, inclus dans un essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité de deux polychimiothérapies chez des patients de plus de 60 ans atteints d'un LPSNC (214,216). Les deux régimes de chimiothérapie comprenaient d'une part MTX à HD et témozolomide (groupe MTX+TMZ) et d'autre part MTX à HD, procarbazine, vincristine et cytarabine (groupe MPVA). Parmi les 98 patients ayant un LPSNC inclus dans l'essai princeps, 19 présentaient un LVRP concomitant. Neuf ont été randomisés dans le groupe MPVA et 10 dans le groupe MTX-TMZ. Une réponse oculaire complète était observée chez 58% des patients : quatre du groupe MPVA et trois du groupe MTZ-TMZ. Après un suivi médian de 3 mois, une récurrence oculaire était survenue chez cinq patients, soit 71% des patients ayant présenté une RC initiale. La survie globale moyenne de la cohorte était de 32 mois et une réponse cérébrale complète était obtenue dans les deux groupes dans 85% des cas. Concernant la réponse oculaire complète, la survie oculaire sans récurrence, la réponse cérébrale complète et la survie cérébrale sans récurrence, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les deux groupes. Les deux régimes de chimiothérapie semblaient présenter une efficacité comparable chez ces patients atteints de LVRP associé à une atteinte cérébrale concomitante. Cependant, là encore, le taux de récurrence oculaire restait élevé, ce qui soulève la question de l'intérêt d'un traitement local oculaire combiné en première ligne thérapeutique (216).

- Chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans le cadre du LPSNC, une chimiothérapie à HD à base de thiotépa suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente un schéma de consolidation recommandé par les sociétés savantes pour les patients âgés de moins de 60 ans (175,186).

Une étude de phase 2 récente (étude PRECIS) a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HDC-ACSH) à une radiothérapie cérébrale délivrant 40 Gy (2 Gy par séance), dans le traitement de consolidation du LPSNC chez des sujets de plus de 60 ans (217). La survie

sans récurrence à 2 ans était de 87% pour le groupe HDC-ACSH et de 63% pour le groupe radiothérapie cérébrale. La survie globale à 4 ans était de 66% dans le groupe HDC-ACSH et de 64% dans le groupe radiothérapie cérébrale. Aucune différence significative n'était retrouvée en termes de survie globale entre les deux groupes. Par ailleurs, un déclin neurocognitif a été observé après irradiation encéphalique. Ces résultats corroborent ceux de l'étude randomisée de Ferreri (étude IELSG32) qui avait également comparé ces deux traitements de consolidation sur 118 patients atteints d'un LPSNC et en rémission après un traitement d'induction (218). Aucune différence significative n'avait été mise en évidence concernant la survie sans récurrence et la survie globale à 2 ans entre les patients traités par une HDC-ACSH et ceux traités par radiothérapie cérébrale.

D'autre part, une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente une alternative thérapeutique dans le traitement de rattrapage des LPSNC réfractaires ou récurrents(175,186,187). En analogie, selon les recommandations du réseau LOC, une HDC-ACSH est également proposée comme alternative thérapeutique lors de LVRP isolés réfractaires ou récurrents (187).

Soussain et al rapportaient une série de 43 patients atteints de LPSNC et réfractaires à une première ligne thérapeutique ou présentant une récurrence (219). Trente-trois patients avaient une atteinte cérébrale isolée, cinq une atteinte cérébrale et oculaire concomitante et cinq une atteinte oculaire isolée. Une chimiothérapie de rattrapage, comprenant deux cycles de cytarabine à HD associés à l'étoposide était d'abord administrée ; puis une chimiothérapie intensive combinant thiotépa, busulfan et cyclophosphamide, suivie d'une ACSH. Quarante-sept pour cent des patients avaient répondu à la chimiothérapie de rattrapage. Vingt-sept patients avaient finalement reçu une HDC-ACSH : 15 des patients qui avaient présenté une réponse à la chimiothérapie de rattrapage et 12 qui n'avaient pas répondu à cette même chimiothérapie. Les 27 patients, excepté un, étaient en RC 1 à 3 mois après la fin du traitement. Parmi ces 27 patients, 47% avaient présenté une seconde récurrence, comprenant neuf récurrences cérébrales, trois oculaires et une systémique. La survie globale médiane était de 18 mois pour l'ensemble de la cohorte et de 59 mois pour les patients en intention de traiter.

La HDC-ACSH est généralement réservée aux patients de moins de 60 ans, du fait de sa neurotoxicité et de l'aplasie prolongée iatrogène. En effet, la mortalité par sepsis sévère est élevée.

Parmi les 43 patients, Soussain décrivait trois décès secondaires à la toxicité de la chimiothérapie lors de la phase de rattrapage (219). Aucun décès iatrogène à la chimiothérapie intensive suivie de l'autogreffe n'avait été constaté. Néanmoins cinq patients avaient présenté des signes tardifs de neurotoxicité, se manifestant principalement par la survenue d'une leucoencéphalopathie iatrogène, responsable de troubles cognitifs modérés à sévères.

Au total, les différents régimes de polychimiothérapie systémique comprenant du MTX à HD présentent des résultats encourageants en termes de rémission clinique, que ce soit pour le LPSNC ou le LVRP isolé, mais les récurrences restent fréquentes. Dans le cadre du LVRP isolé, le haut risque de toxicité amène à réserver la polychimiothérapie systémique aux patients sans comorbidités majeures (175,186,187).

b. Radiothérapie cérébrale

La radiothérapie cérébrale était le traitement de référence du lymphome oculo-cérébral jusque dans les années 90 car le LPSNC est hautement radiosensible. Mais la mortalité et les récurrences cérébrale et oculaire étaient élevées. De plus, la neurotoxicité induite par la radiothérapie est fréquente chez les patients âgés de plus de 60 ans. Elle se manifeste par la survenue progressive de troubles cognitifs sévères, d'une ataxie et de troubles sphinctériens (220). Enfin, il existe un risque théorique d'irradiation excessive des lobes frontaux en cas d'administration d'une radiothérapie oculaire chez les patients ayant préalablement reçu une irradiation complète de l'encéphale, et inversement (73). Les sociétés savantes recommandent de réserver la radiothérapie cérébrale comme traitement de consolidation du LPSNC chez les sujets de moins de 60 ans (175,186,187).

La radiothérapie cérébrale est délivrée *in toto* par photonothérapie. Elle comprend une délivrance totale de 23 à 40 Gy, fractionnée en 5 séances de 1,8 à 2 Gy par semaine (186).

C. Stratégies thérapeutiques

Du fait de la rareté du LVRP et du manque d'essais contrôlés randomisés, la prise en charge des LVRP est loin d'être standardisée à l'échelle internationale.

Lorsqu'une atteinte cérébrale est concomitante au LVRP, l'attitude thérapeutique est dictée par l'envahissement cérébral. Bien que l'adjonction d'un traitement local oculaire soit toujours un sujet controversé.

Dans une série rétrospective multicentrique de 221 patients présentant un lymphome oculo-cérébral, 102 avaient reçu une chimiothérapie systémique associée à un traitement local (radiothérapie oculaire ou IVT de MTX) et 74 avaient bénéficié d'un traitement systémique seul (principalement une polychimiothérapie, parfois combinée à une irradiation encéphalique ou à une chimiothérapie intrathécale, et rarement une radiothérapie cérébrale isolée) (176). La survie médiane sans récurrence était de 19 mois dans le groupe ayant reçu un traitement systémique associé un traitement adjuvant local, significativement supérieure aux 15 mois du groupe ayant bénéficié d'un traitement systémique seul. Néanmoins, la survie globale n'était pas différente entre les deux groupes, estimée à 31 mois pour l'ensemble de la cohorte.

Lorsque le LVRP est isolé, certains auteurs recommandent un traitement purement oculaire afin de limiter les risques de toxicité, alors que d'autres y associent systématiquement une chimiothérapie systémique, voire une irradiation encéphalique, dans le but de limiter le risque de récurrence cérébrale. L'absence d'études contrôlées randomisées comparant les différents traitements du LVRP ne nous permet pas de fournir une réponse tranchée.

En 2019, Castellino a étudié une série de 33 patients atteints de LVRP (221). Environ un quart des patients avait reçu une radiothérapie oculaire seule, un quart une chimiothérapie locale seule par MTX, un quart une chimiothérapie systémique et enfin le dernier quart une chimiothérapie systémique combinée à des IVT de MTX. La survie globale médiane était identique qu'une chimiothérapie systémique soit combinée ou non au traitement local, par ailleurs la survie sans récurrence oculaire et la survie sans récurrence cérébrale étaient significativement allongées dans le groupe ayant un traitement combiné.

En 2014-2015, en France, le réseau LOC a publié des recommandations nationales de bonnes pratiques concernant la prise en charge du LVRP (186).

En présence d'une atteinte oculaire isolée :

- Chez les sujets ayant un bon état général et une fonction rénale préservée : une polychimiothérapie systémique est proposée en première ligne. Deux protocoles différents sont conseillés :
 - (R)-MPV-A : 4 cycles de méthotrexate à HD (3,5 g/m²), vincristine et procarbazine, suivis d'un cycle de cytarabine, éventuellement associés à une cure de rituximab.
 - (R)-MBVP-A : 3 cycles de méthotrexate à HD (3 g/m²), VP16, BCNU et prednisone, puis 2 cycles de cytarabine, éventuellement associés à une cure de rituximab.
- Chez les sujets atteints de comorbidités majeures : un traitement local est suggéré en première ligne thérapeutique. Deux modalités thérapeutiques sont proposées :
 - Radiothérapie oculaire externe fractionnée avec délivrance totale de 30 Gy.
 - IVT de MTX selon le protocole suivant : 1 IVT de MTX deux fois par semaine pendant 1 mois. En cas de réponse thérapeutique documentée par une amélioration clinique et une diminution du dosage intracamérulaire d'IL-10, administration d'un traitement d'entretien par IVT de MTX mensuelles jusqu'à négativation de l'IL-10.

En présence d'une atteinte cérébrale concomitante au LVRP, l'atteinte cérébrale dicte l'attitude thérapeutique :

- Chez les sujets < 60 ans :
 - Traitement d'induction par une polychimiothérapie à base de MTX à HD et cytarabine à haute dose : (R)-MPV ou (R)-MBVP ou (R)-C5T, puis (R)-AraC à HD. En présence d'une réponse oculaire complète, aucun traitement local oculaire complémentaire n'est conseillé.
 - Suivi d'un traitement de consolidation par une radiothérapie encéphalique avec une dose délivrée de 23 à 30 Gy ou par une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de RC. Une surveillance seule peut également être proposée.
- Chez les sujets > 60 ans :
 - Traitement d'induction par polychimiothérapie (R)-MPV : 4 cycles de méthotrexate à HD, vincristine et procarbazine, associés ou non à une cure

de rituximab. Là encore si la réponse oculaire est complète, aucun traitement adjuvant local oculaire n'est préconisé.

- Suivi d'un traitement de consolidation par cytarabine, puis surveillance simple ou traitement de maintenance par (R)-MTX-TMZ.

Le lecteur est invité à se référer directement aux recommandations nationales de bonnes pratiques du réseau LOC pour les détails d'administration des différents régimes de polychimiothérapie systémique (186).

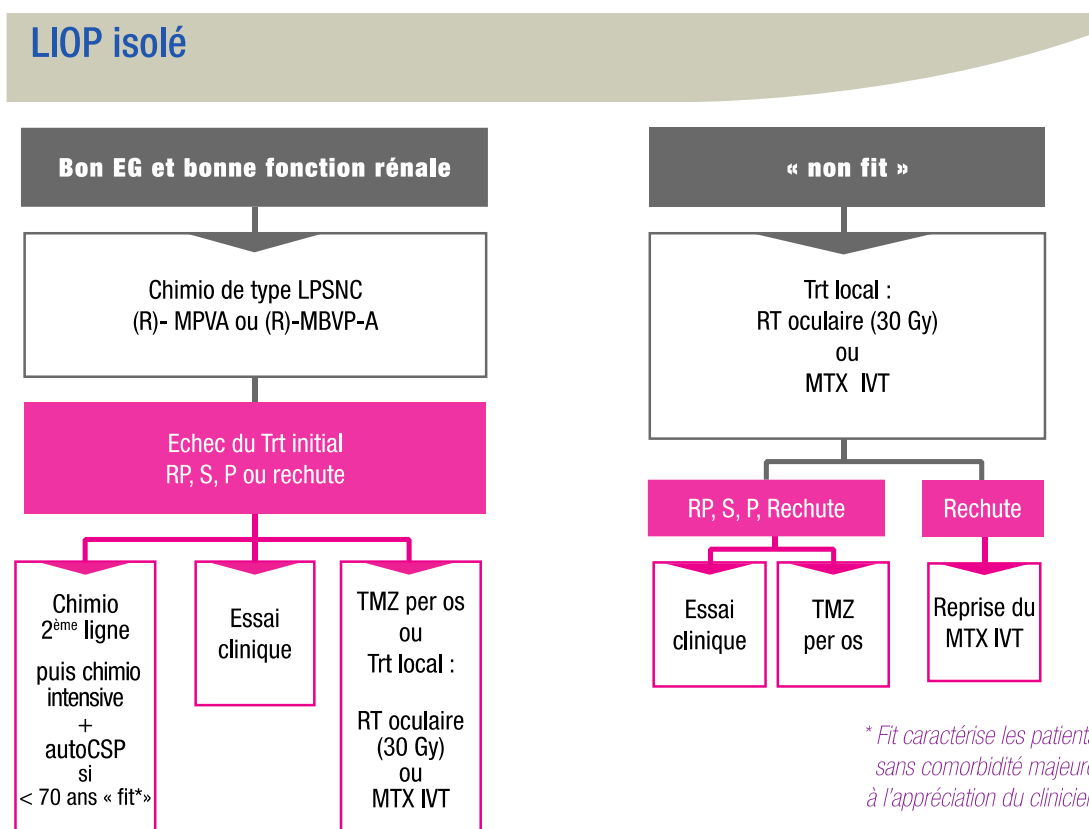


Figure 21 : Stratégie thérapeutique face à un LVRP (d'après le réseau LOC - Lymphome primitif du système nerveux central – Recommandations nationales de bonnes pratiques, 2014-2015) (186).

(EG : état général, Trt : traitement, RP : rémission partielle, S : stabilité, P : progression, autoCSP : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, TMZ : témozolomide, RT : radiothérapie).

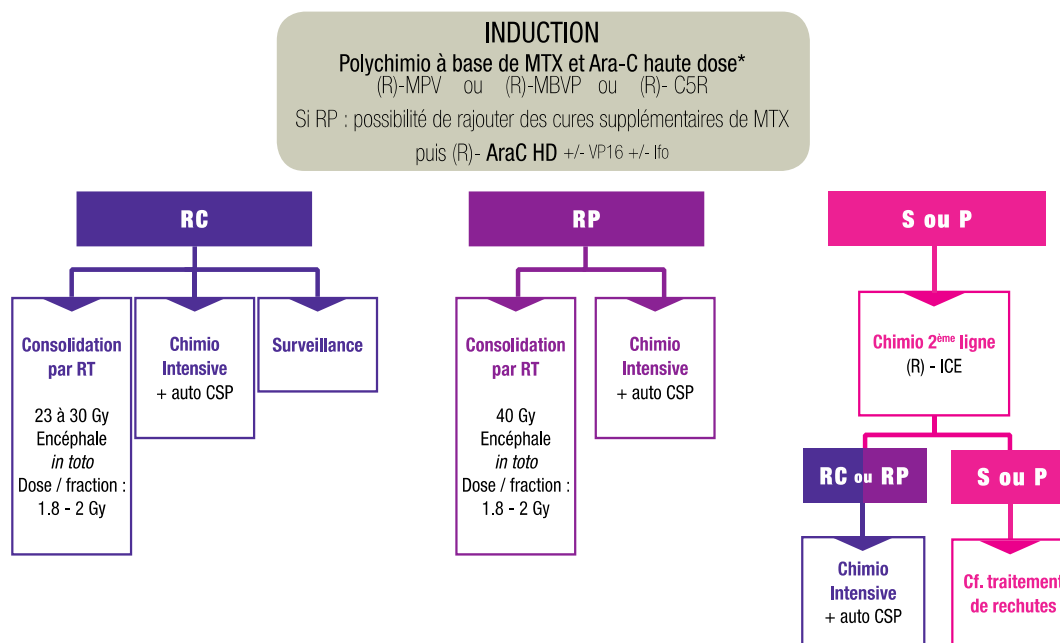


Figure 22 : Stratégie thérapeutique face à un LPSNC chez le sujet de moins de 60 ans (d'après le réseau LOC - Lymphome primitif du système nerveux central – Recommandations nationales de bonnes pratiques, 2014-2015) (186).

9. Suivi

Il n'existe aucun consensus pour le suivi des patients atteints de LVRP isolé, par ailleurs le réseau LOC a émis en 2014-2015 des recommandations de suivi post-thérapeutique des LPSNC (186).

Durant 2 ans après la fin du traitement, sont préconisés :

- une consultation neurologique et hématologique trimestrielle,
- une IRM cérébrale tous les 3 mois (185),
- une évaluation neurocognitive annuelle en cas de RC,
- une consultation ophtalmologique tous les 6 mois en cas d'atteinte oculaire initiale ; sinon un examen ophtalmologique annuel.

Puis à long terme, le suivi recommandé comprend :

- une consultation neurologique et hématologique semestrielle pendant 3 ans, puis annuelle pendant 5 ans,

- une IRM cérébrale tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle pendant 5 ans,
- une évaluation neurocognitive annuelle en cas de RC,
- un examen ophtalmologique semestriel pendant 3 ans en cas d'atteinte oculaire initiale, puis annuel ; sinon un examen ophtalmologique annuel.

Concernant le LVRP isolé, la survenue d'une récurrence cérébrale est fréquente et représente un facteur de mauvais pronostic (197). La réalisation régulière d'une IRM cérébrale semble donc préconisée, mais le rythme de surveillance reste encore à définir.

Les recommandations de bonnes pratiques du LPSNC, émises par le réseau LOC, proposent d'évaluer la réponse thérapeutique des patients atteints de LVRP, en cours de traitement local par IVT, par dosage intracaméculaire de l'IL-10 (186). Une fois la RC obtenue, aucune étude n'a montré l'intérêt du dosage régulier de l'IL-10 pour dépister une récurrence oculaire infraclinique. Néanmoins, en cas de suspicion clinique de récurrence, si le taux d'IL-10 intracaméculaire était élevé lors du diagnostic initial, la PCA avec dosage de l'IL-10 semble être un bon indicateur de récurrence (153).

10. Pronostic

Le pronostic du LVRP reste sombre. Le survie globale médiane des patients atteints de LVRP diffère en fonction des études. Le taux de mortalité du LVRP varie en fonction des caractéristiques de la population (âge, comorbidité), des traitements administrés et de la présence d'un envahissement cérébral. La mortalité reste néanmoins élevée avec un taux de survie globale décevant malgré les avancées thérapeutiques.

Le principal facteur pronostic péjoratif communément admis est la présence d'un envahissement cérébral concomitant au diagnostic du LVR. En effet, environ un tiers des patients atteints d'un LPSNC sont réfractaires à une chimiothérapie systémique de première ligne et la moitié des patients ayant répondu au traitement initial présente une récurrence au cours du suivi (187). A contrario, la présence d'une atteinte oculaire ne semble pas jouer sur la survie des patients présentant un LPSNC (66,176,222).

Dans la série de 221 lymphomes oculo-cérébraux rapportées par Grimm, la survie médiane globale était de 31 mois, similaire à celles des patients présentant un LPSNC

(176). Ces résultats sont corroborés par une étude européenne de 2020, rassemblant une large cohorte de 1002 sujets immunocompétents atteints de LPSNC. La survie globale médiane était de 25 mois (223).

A contrario, une série de 83 patients, présentant un LVRP isolé, retrouvait une survie globale médiane de 58 mois (224). En 2012, la série de Kimura comprenant 195 LVRP (principalement des LVRP isolés) retrouvait un taux de survie à 5 ans de 61% (54). Une étude récente menée par le réseau LOC pour évaluer l'efficacité du MTX à HD sur 79 patients atteints de LVRP isolé, rapportait des résultats comparables, avec une survie globale médiane de 75 mois (215).

Le développement d'une atteinte cérébrale au cours de l'évolution d'un LVRP est également un facteur de mauvais pronostic.

Une étude européenne multicentrique portant sur 78 patients atteints de LVRP isolés au diagnostic avait mis en évidence la survenue d'un envahissement cérébral dans 36% des cas (197). Le taux de survie à 5 ans était significativement inférieur chez les patients ayant développé une atteinte cérébrale en comparaison des patients sans envahissement cérébral. Il était respectivement estimé à 35% et 68%. La survie globale médiane était respectivement de 34 et 44 mois.

Malgré l'administration d'une polychimiothérapie comprenant du MTX à HD dans le traitement de première ligne du LVRP isolé, le taux de récurrence oculaire et/ou cérébrale reste élevé.

Ainsi, le réseau LOC a mené une étude rétrospective incluant 59 patients atteints d'un LVRP et traités par une polychimiothérapie à base de MTX à HD (215). Après un suivi médian de 61 mois, 71% des patients avaient présenté une récurrence. Cinquante-huit pour cent des patients de la cohorte avaient présenté au moins une récurrence oculaire et 32% des patients avaient présenté une récurrence cérébrale. La survie médiane sans récurrence était estimée à 18 mois.

Une atteinte oculaire est retrouvée chez 15 à 25% des patients atteints de LPSNC et 65 à 90% des patients atteints de LVRP développent une atteinte cérébrale au cours du suivi (73). La surmortalité du LVRP associée à une atteinte cérébrale souligne l'importance, à la fois du bilan neuroradiologique lors d'une suspicion de LVRP et de la répétition des examens d'imagerie lors du suivi.

En fonction des différentes études, le délai diagnostique du LVRP est variable. Bien que raccourci ces dernières décennies grâce à la généralisation de la vitrectomie et au développement de nouvelles technologies diagnostiques, ce délai est toujours de 2 à 7 mois (33,47–49,52). Le diagnostic précoce du LVRP reste un point essentiel à la charge de l'ophtalmologiste, puisque cette pathologie met en jeu le pronostic vital. De plus, en cas de LPSNC, bien que la présence d'une localisation intraoculaire ne modifie pas le pronostic ; la surmortalité du LVRP réside en partie dans la présence d'une localisation cérébrale. Il est donc crucial d'établir un diagnostic le plus précocement possible face à toute inflammation intraoculaire suspecte de LVRP, afin de débiter un traitement le plus rapidement possible.

PARTIE 2 ETUDE

I. INTRODUCTION

Le lymphome vitréo-rétinien primitif est une sous-entité rare de lymphome primitif du système nerveux central. Dans plus de 80% des cas, il s'agit d'un lymphome diffus à grandes cellules B, selon la classification des lymphomes de l'OMS révisée en 2016 (31). Toute la gravité du LVRP repose sur la présence d'une atteinte lymphomateuse cérébrale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ainsi, 41% des LVRP se manifestent par une atteinte cérébrale et oculaire concomitante et parmi les LVRP isolés au diagnostic, deux tiers développeront une atteinte cérébrale au cours du suivi (30).

Le LVR appartient à la famille des pseudo-uvéites, dénommée « masquerade syndrome » par nos confrères anglo-saxons. Il se présente sous la forme d'une uvéite chronique, unilatérale ou bilatérale, survenant le plus souvent chez un sujet de plus de 50 ans (34,48). L'inflammation du segment antérieur est généralement minime. Une hyalite est presque systématiquement présente à l'examen du fond d'œil, avec des cellules s'organisant typiquement en feuillets, en cylindres ou en amas le long des fibrilles de vitré (34,49). Dans une proportion s'étendant d'un tiers à la moitié des cas, cette hyalite s'accompagne d'infiltrats rétiniens et/ou sous-rétiniens (47,49,52). Ce tableau d'uvéite chronique aspécifique peut orienter à tort l'ophtalmologiste vers une uvéite idiopathique, d'autant qu'une corticosensibilité initiale est habituellement observée. Ainsi, un retard diagnostique est fréquent, estimé en moyenne à 6 mois (47,49,52).

La difficulté diagnostique du LVR ne réside pas uniquement dans sa présentation clinique, mais également dans la mise en évidence des cellules lymphomateuses par le cytologiste. La certitude diagnostique du LVR nécessite une confirmation histologique. Or le biologiste doit travailler avec des prélèvements de fluide oculaire en quantité réduite, bien souvent paucicellulaires ; et avec des cellules lymphomateuses fragiles, sujettes à l'apoptose. La présence de débris nécrotiques peut compliquer l'identification des cellules lymphomateuses et l'existence d'une population importante de lymphocytes réactionnels peut également égarer le biologiste (31). L'analyse cytologique des prélèvements vitréens souffre donc d'un nombre non négligeable de faux négatifs, qui varie grandement en fonction des différentes études. Dans la littérature, la proportion de faux négatifs, sur biopsie vitréenne obtenue par vitrectomie, s'étend de 44% à plus de 65% (49,54,126). Ainsi, des prélèvements vitréens multiples, voire une biopsie rétinienne, sont parfois nécessaires pour poser le diagnostic anatomo-cyto-pathologique.

Des analyses complémentaires ont été développées dans le but d'améliorer la sensibilité diagnostique des prélèvements oculaires : immunophénotypage par immunohistochimie, par immunocytochimie ou par cytométrie en flux, dosage des cytokines intraoculaires, étude du réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines, détection de la translocation BCL-2 t(14; 18) et de la mutation *MYD88*^{L265P} par PCR (147,151,152,165,169,170).

De nombreuses études se sont intéressées au dosage des interleukines 6 et 10 dans l'humeur aqueuse et le vitré dans l'intention d'affiner l'orientation diagnostique soit vers un lymphome intraoculaire, soit vers une uvéite non lymphomateuse. D'autant que l'étude des cytokines a l'avantage de pouvoir être réalisée sur un simple prélèvement d'humeur aqueuse, pratiqué en consultation à la lampe à fente. L'interleukine 6 (IL-6), cytokine produite notamment par les lymphocytes B et T, est impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire et de la réponse inflammatoire. L'interleukine 10 (IL-10) est une cytokine anti-inflammatoire, dont le rôle central est de limiter la réponse immunitaire. Elle est produite par des cellules de l'immunité innée et acquise, et notamment par les lymphocytes B malins.

Le LVR est caractérisé par des taux élevés d'IL-10 et par un ratio IL-10/IL-6 supérieur à 1, contrastant avec les uvéites infectieuses ou auto-immunes, qui présentent généralement des taux élevés d'IL-6 et un ratio IL-10/IL-6 inférieur à 1 (81,146–148). Cependant, le seuil d'IL-10 en faveur d'un LVR varie en fonction des méthodes d'analyse et des différentes études, allant de 30 à 50 pg/mL dans l'humeur aqueuse (81,147). Ainsi, certains auteurs préconisent l'utilisation du ratio IL-10/IL-6 (147). Mais les études rapportent également des seuils disparates, variant de 0,6 à 1 (146–148).

Plus récemment, Costopoulos et al. ont suggéré le calcul d'un score, dénommé ISOLD (Interleukine Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis), afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dosage isolé de l'IL-10 et du ratio IL-10/IL-6 (152). La formule du score ISOLD est basée sur une cohorte multicentrique européenne de 398 prélèvements oculaires de 352 patients, dont 86 prélèvements rapportés à un LVR. Dans la cohorte de validation, la sensibilité et la spécificité du score ISOLD étaient respectivement de 93% et 95%.

Le but de cette étude est d'évaluer la pertinence diagnostique du dosage intraoculaire de l'IL-10 seule, du ratio IL-10/IL-6 et du score ISOLD dans une cohorte monocentrique, issue d'un centre ophtalmologique tertiaire.

II. MATERIELS ET METHODE

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée dans un centre ophtalmologique tertiaire, le département d'ophtalmologie du CHU de Caen Normandie, Caen, France.

Le protocole de l'étude a respecté la Déclaration d'Helsinki et a été approuvé par le Comité Local d'Ethique au sein de l'établissement de santé du CHU de Caen Normandie.

2. Sélection des patients

Les patients ayant eu un prélèvement de fluide intraoculaire avec dosage des interleukines 6 et 10, dans le département d'ophtalmologie du CHU de Caen Normandie, entre le 01/01/2012 et le 01/08/2020, étaient inclus dans l'étude. La réalisation du prélèvement devait avoir été motivée par la suspicion d'un LVR. Le LVR était généralement évoqué chez des patients de plus de 50 ans, présentant une hyalite chronique et/ou des infiltrats rétiniens et sous-rétiniens, parfois dans un contexte de corticodépendance, voire de corticorésistance.

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'un suivi de plus de 12 mois après réalisation du prélèvement intraoculaire pour les patients ayant une uvéite non lymphomateuse et l'absence d'un diagnostic de certitude pour les patients atteints d'un LVR. Étaient également exclus les prélèvements intraoculaires réalisés au cours du suivi d'un LVR, dans le but de déceler une rémission ou une récurrence.

En cas de LPSNC avec atteinte lymphomateuse oculaire et cérébrale concomitante, le diagnostic définitif de LVRP était posé soit par une cytologie du vitré évocatrice de LVRP ; soit par un examen anatomopathologique d'une biopsie cérébrale évocateur de LPSNC, associé à un dosage cytokinique intraoculaire en faveur d'un LVRP. En cas de LVRP survenant chez un patient aux antécédents de LPSNC prouvé histologiquement, le diagnostic de LVRP était posé soit par une cytologie du vitré évocatrice de LVRP, soit par un dosage cytokinique intraoculaire en faveur d'un LVRP. En cas de LVRP isolé, le diagnostic était posé par une cytologie du vitré évocatrice de LVRP. En cas de refus de réalisation d'un prélèvement vitréen, les critères diagnostiques de LVRP isolé comprenaient également un dosage cytokinique intraoculaire en faveur d'un LVRP associé à une histoire clinique typique comprenant le développement secondaire d'une atteinte cérébrale évocatrice de LPSNC.

En cas de LVRS survenant à distance d'un lymphome systémique et/ou cutané, le diagnostic de LVRS était posé par une cytologie sur fluide intraoculaire évocatrice de LVR. En cas de survenue concomitante d'une atteinte oculaire lymphomateuse et d'un lymphome systémique et/ou cutané, l'analyse anatomopathologique d'un tissu périphérique en faveur d'un lymphome suffisait à poser le diagnostic de LVRS.

En cas de suspicion clinique forte de LVR, plusieurs prélèvements intraoculaires d'humeur aqueuse et/ou de vitré ont pu être réalisés pour le même patient et donc inclus dans notre étude.

3. Procédures

Un bilan complet d'uvéïte, adapté en fonction de la classification anatomique de l'uvéïte, était entrepris pour tous les patients, comprenant au minimum une biologie standard avec numération de la formule sanguine, étude des fonctions rénale et hépatique, dosage de la protéine C réactive (CRP), électrophorèse des protéines plasmatiques, typage HLA B27 en cas de présentation non granulomateuse, dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la calcémie, étude de l'auto-immunité (anticorps anti-ADN natif, anti-antigènes nucléaires solubles et ANCA), sérologies infectieuses VIH, VHB, VHC, Lyme, TPHA, toxoplasmose, HSV, VZV, CMV, EBV, bartonella henselae en cas de contact avec un chat et toxocarose en cas de contact canin ; une tomodensitométrie thoraco-abdominale le plus souvent, sinon au minimum une radiographie thoracique ; une biopsie des glandes salivaires accessoires en cas de présentation granulomateuse ; et une IRM cérébrale. Le plus souvent, le bilan étiologique était entrepris par nos collègues du département de médecine interne.

Le prélèvement intraoculaire était un échantillon d'humeur aqueuse obtenu par une ponction de chambre antérieure ou une biopsie de vitré obtenue lors d'une vitrectomie diagnostique.

La PCA était le plus souvent réalisée à la lampe à fente, lors d'une consultation, après anesthésie topique par de l'oxybuprocaine et désinfection à la bétadine ophtalmique. Après mise en place d'un blépharostat, une aiguille 30 gauges, reliée à une seringue de 1 mL, était insérée au limbe dans la chambre antérieure et 100 à 200 µL d'humeur aqueuse étaient prélevés. Jusqu'en 2014, les PCA étaient systématiquement faites au bloc opératoire. Le prélèvement d'humeur aqueuse était conservé immédiatement dans de la glace et acheminé le plus rapidement possible au laboratoire de cytologie du CHU de

Caen Normandie, puis transmis au laboratoire de biologie de La Pitié Salpêtrière à Paris pour le dosage des interleukines 6 et 10.

La vitrectomie diagnostique était une vitrectomie 25 gauges avec abord standard à 3 voies et visualisation directe des instruments de vitrectomie. Une seringue était d'abord connectée au vitréotome afin de recueillir 2 à 3 mL de vitré pur. L'infusion était ensuite activée et du vitré dilué était aspiré dans une seconde seringue. Souvent, une PCA, pour dosage des interleukines 6 et 10, était réalisée en début de procédure. Les prélèvements oculaires frais étaient adressés le plus rapidement possible au laboratoire de cytologie du CHU de Caen Normandie. 200 µL de vitré pur étaient généralement envoyés au laboratoire de biologie de La Pitié Salpêtrière pour dosage des interleukine 6 et 10, le reste du fluide intraoculaire était analysé dans le laboratoire de cytologie du CHU de Caen Normandie. L'excédent de vitré pur était réservé à l'analyse cytologique, après cyto-centrifugation par Cytospin, et à l'immunophénotypage par cytométrie en flux, à l'aide du cytomètre FACSCanto™ II. En fonction de l'orientation clinique, d'éventuelles analyses complémentaires bactériologiques, virologiques et mycologiques étaient entreprises sur le vitré dilué.

Le dosage des interleukines 6 et 10 était effectué au laboratoire de biologie de La Pitié Salpêtrière, en utilisant la technique Cytometric Bead Array (CBA, BD, Biosciences) sur un cytomètre FACSCanto™ II, dont le seuil de détection était de 2,5 pg/mL. A l'aide de ces deux dosages, le ratio IL-10/IL-6, ainsi que le score ISOLD, étaient calculés pour chaque prélèvement. Le score ISOLD était obtenu à partir des formules suivantes, issues de l'étude menée par Costopoulos (152). Pour un prélèvement d'humeur aqueuse : $-12,871 + 5,533 \log([\text{IL-10}] + 1) - 1,614 \log([\text{IL-6}] + 1)$; pour un prélèvement de vitré : $-12,208 + 4,648 \log([\text{IL-10}] + 1) - 1,669 \log([\text{IL-6}] + 1)$. Une probabilité de LVR était alors estimée à l'aide de ce score ISOLD : $1 / (1 + \exp[-\text{ISOLD}])$.

Dans l'humeur aqueuse, les valeurs seuils de 30 pg/mL et 40 pg/mL étaient définies pour le dosage de l'IL-10. Dans le vitré, le seuil de l'IL-10 était défini à 65 pg/mL. Lorsque le taux d'IL-10 était supérieur au seuil considéré, le dosage de l'IL-10 était en faveur d'un LVR ; et inversement. Le ratio IL-10/IL-6 était considéré en faveur d'un LVR lorsqu'il était supérieur à 1, et inversement en faveur d'une uvéite non lymphomateuse lorsqu'il était inférieur à 1. Concernant le score ISOLD, un résultat positif était considéré en faveur d'un LVR ; et un résultat négatif en faveur d'une uvéite non lymphomateuse.

La cytologie sur vitré était considérée positive, posant le diagnostic de LVR, si une population de grands lymphocytes atypiques, avec un cytoplasme réduit basophile et un gros noyau irrégulier et hyperchromatique, était mise en évidence. L'ensemble de nos lames ont été interprété par des cytologistes aguerris. L'immunophénotypage par cytométrie en flux était classé positif, en faveur d'un LVRP, s'il retrouvait une sous-population monoclonale dont le profil était en faveur d'un LVRP.

Lorsque l'IL-10 et/ou l'IL-6 étaient indosables, un taux extrapolé de 2,5 pg/mL était défini pour les analyses, seuil minimal de détection du cytomètre. Lorsque l'IL-10 et/ou l'IL-6 étaient supérieures à 5 000 pg/mL, seuil maximal de détection du cytomètre, le taux pris en compte pour les analyses était de 5 000 pg/mL. Lorsque l'IL-10 et l'IL-6 étaient indosables dans le même prélèvement, ce prélèvement était exclu de l'analyse du ratio IL-10/IL-6.

4. Protocole de l'étude

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à postériori dans les dossiers médicaux. Les données collectées comprenaient l'acuité visuelle convertie en LogMAR, la pression intraoculaire et les caractéristiques cliniques des segments antérieur, intermédiaire et postérieur au diagnostic ; ainsi que l'acuité visuelle lors du dernier suivi. Étaient également recueillis le type de fluide intraoculaire prélevé (humeur aqueuse ou vitré), les éventuelles complications en lien avec le prélèvement, le taux d'IL-6 et d'IL-10 et les éventuels résultats de la cytologie et de l'immunophénotypage par cytométrie en flux.

Pour les patients atteints d'un LVR, des informations complémentaires ont été collectées : le délai entre la survenue des symptômes ophtalmologiques et le diagnostic, un antécédent de LPSNC ou de lymphome systémique, l'intervalle entre le diagnostic de LPSNC ou de lymphome systémique et le diagnostic de LVR, le développement d'une atteinte lymphomateuse cérébrale et son délai de survenue, la prise en charge thérapeutique et la survie globale.

Entre 2012 et 2020, 66 prélèvements de fluide intraoculaire ont été réalisés dans le département d'ophtalmologie du CHU de Caen Normandie, dans le but de diagnostiquer un LVR. Seize prélèvements, de patients affectés par une uvéite non lymphomateuse ont été exclus de l'étude suite à un suivi inférieur à 12 mois et quatre prélèvements ont été

exclus suite à l'absence d'un diagnostic de certitude. Quarante-six prélèvements oculaires de 38 patients ont été inclus dans notre étude : 11 prélèvements de vitré et 35 PCA. Le diagnostic définitif était soit un LVR (groupe « LVR »), soit une uvéite d'origine non lymphomateuse (groupe « sans LVR »).

Le groupe « LVR » comprenait 13 prélèvements de 10 patients présentant un LVR et le groupe « sans LVR » était constitué de 33 prélèvements de 28 patients atteints d'une uvéite d'origine infectieuse ou auto-immune. Deux patients du groupe « LVR » et un patient du groupe « sans LVR » ont eu une analyse des interleukines sur des prélèvements à la fois de vitré et d'humeur aqueuse, réalisés lors du même geste opératoire. Un patient uvéitique a bénéficié d'une PCA, puis dans un second temps d'une vitrectomie diagnostique. Une patiente atteinte d'un LVR a eu deux PCA successives, puis une vitrectomie diagnostique. Enfin, parmi les patients uvéitiques, un patient a eu une PCA aux deux yeux le même jour ; et une patiente a bénéficié de trois vitrectomies diagnostiques itératives.

5. Critère de jugement principal et critères de jugement secondaire

Le critère de jugement principal était la sensibilité et la spécificité du dosage isolé de l'interleukine 10 dans l'humeur aqueuse ; du ratio IL-10/IL-6 et du score ISOLD dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré pour le diagnostic de LVR.

Les critères de jugement secondaire comprenaient la détermination du seuil optimal du ratio IL-10/IL-6 dans l'humeur aqueuse et dans tout fluide intraoculaire; et le calcul de la sensibilité et de la spécificité du ratio IL-10/IL-6 avec ce seuil optimal. Les critères de jugement secondaires comprenaient également la comparaison des caractéristiques cliniques de base entre les deux groupes. Dans le groupe « LVR », étaient également étudiés le délai diagnostique, la prise en charge thérapeutique et la survie globale. Pour les LVRP, l'association ou non à une atteinte lymphomateuse cérébrale et le délai de survenue de l'atteinte oculaire ou cérébrale étaient rapportés. Pour les LVRS, le sous-type de lymphome systémique et/ou cutané et le délai de survenue de l'atteinte oculaire étaient rapportés.

6. Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et cliniques de base étaient comparées entre les deux groupes à l'aide de tests de Student de comparaison de moyennes et de tests de

Mann-Whitney de comparaison de médianes lorsque les variables étaient exprimées sous forme quantitative ; et à l'aide de tests exacts de Fischer lorsque les variables étaient exprimées sous forme qualitative.

La courbe Receiving Operating Characteristic (ROC) était utilisée pour déterminer le seuil du ratio IL-10/IL-6 associé à une performance diagnostique optimale. L'aire sous la courbe était calculée par des méthodes statistiques non paramétriques.

Dans l'humeur aqueuse, les performances diagnostiques de l'IL-10 avec un seuil à 30 pg/mL et avec un seuil à 40 pg/mL ; du ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off optimal issu de la courbe ROC et avec un cut-off à 1 et de l'ISOLD, étaient comparées en calculant pour chacune d'entre elles : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif. Dans l'humeur aqueuse et le vitré, les performances diagnostiques du ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 et avec un seuil optimal déduit de la courbe ROC et du score ISOLD, étaient également étudiées, en calculant les mêmes indicateurs diagnostiques.

Dans le groupe « LVR », la survie globale était estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Le seuil de significativité statistique était fixé à 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels R 3.6.1 et SAS 9.4.

III.RESULTATS

1. Caractéristiques démographiques des deux groupes

L'âge moyen des patients atteints d'un LVR était de 69 (± 13) ans et celui des patients présentant une uvéite de 63 (± 14) ans. Les hommes représentaient 50% des patients du groupe des lymphomes (sex ratio = 1,0) et 46% des sujets du groupe des uvéites (sex ratio = 0,9). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge et le sexe entre les deux groupes. Aucun patient n'était infecté par le VIH. Par ailleurs, un antécédent de lymphome systémique et/ou de leucémie était significativement plus fréquemment rapporté chez les patients du groupe « LVR », en comparaison de ceux du groupe « sans LVR » ($p = 0,05$ selon le test exact de Fischer). Parmi les 28 patients composant le groupe des uvéites, 86% présentaient une uvéite idiopathique. Les autres causes étaient représentées par un cas de chorioretinite toxoplasmique, un cas de syndrome d'ischémie oculaire chronique, un cas d'uvéite sarcoïdique prouvée histologiquement par biopsie d'une lésion cutanée et enfin un cas de neurorétinite idiopathique. Le suivi médian des patients uvéitiques était de 29 [15; 46] mois.

2. Caractéristiques cliniques de base des deux groupes

L'étude des différents symptômes oculaires ne retrouvait pas de différence significative entre les patients réellement atteints d'un LVR et ceux présentant une uvéite. Parmi les patients symptomatiques, le délai médian entre le début des signes fonctionnels oculaires et la première consultation ophtalmologique n'était pas significativement différent entre les deux groupes, estimé à 2,5 [0,6; 9,9] mois pour le groupe « LVR » et à 1,4 [0,3; 7,1] mois pour le groupe « sans LVR ».

La moitié des patients de chaque groupe présentait une atteinte oculaire bilatérale. Une uvéite antérieure était observée chez 30% des patients du groupe « LVR » et chez 68% des patients du groupe « sans LVR ». L'ensemble des patients ayant un LVR présentait une hyalite, en comparaison à 89% des patients uvéitiques. Une atteinte postérieure était retrouvée dans près de la moitié des cas dans les deux groupes. Aucune uvéite hypertonisante n'était notée dans le groupe « LVR », alors que 21% des uvéites étaient hypertonisantes dans le groupe « sans LVR ». Le caractère granulomateux et synéchiant de l'uvéite était observé respectivement chez 30% et 10% des patients du groupe « LVR », en comparaison à 25% et 36% des patients du groupe « sans LVR ». Un patient sur dix parmi les LVR présentait un pseudo-hypopion. La présence d'un hypopion

était observée dans 7% des cas d'uvéïte. Quarante pour cent des patients uvéïtiques avaient un œdème maculaire cystoïde. A l'inverse, un œdème maculaire n'était jamais retrouvé chez les patients atteints de LVR. Un engainement vasculaire était visible au fond d'œil chez 10% des patients du groupe LVR et chez 14% des patients du groupe « sans LVR ». Des tâches blanc jaunâtre étaient visibles au fond d'œil dans 20% des cas de LVR et dans 25% des cas d'uvéïte. Un cinquième des patients du groupe « LVR » présentait un œdème papillaire, contre un tiers des patients atteints d'uvéïte. Un ou plusieurs infiltrats rétiniens et sous-rétiniens étaient visibles à l'examen du fond d'œil chez 40% des patients affectés par un LVR, en comparaison à seulement 4% des patients uvéïtiques. Seule la présence d'un ou plusieurs infiltrats rétiniens et sous-rétiniens était associée à une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,01$, selon le test exact de Fischer). Une tendance était observée concernant la présence d'une uvéïte antérieure, qui était légèrement plus fréquente dans le groupe « sans LVR » en comparaison des patients atteints d'un LVR.

Au diagnostic, l'acuité visuelle n'était pas significativement différente entre les patients uvéïtiques et ceux atteints d'un LVR.

La prise d'une corticothérapie antérieure au prélèvement oculaire était notée chez un tiers des patients atteints de LVR et chez plus de deux tiers des patients présentant une uvéïte. Le nombre de patients ayant reçu une corticothérapie préalable au prélèvement intraoculaire, tous types de corticothérapie confondus, ainsi que la proportion de patients ayant reçu une corticothérapie topique ; étaient significativement plus importants dans le groupe des uvéïtes en comparaison du groupe des lymphomes ($p < 0,05$ selon les tests exacts de Fischer). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne la prise d'une corticothérapie systémique et l'administration intraoculaire ou périoculaire de corticoïdes.

	groupe "LVR" (n = 10)	groupe "sans LVR" (n = 28)	p
Âge (A) [moyenne (DS)]	69 (±13)	63 (±14)	NS ^a
Sexe ratio	1	0,9	NS ^b
Antécédent de lymphome (%)	30	4	0,05 ^b
<u>Signes fonctionnels oculaires au diagnostic</u>			
Asymptomatique (%)	0	8	NS ^b
Flou visuel (%)	71	76	NS ^b
Myodésopsies (%)	29	12	NS ^b
Rougeur et/ou douleur oculaire (%)	0	20	NS ^b
Phosphènes	17	0	NS ^b
Amputation du champ visuel	0	4	NS ^b
Délai SFO et première consultation (M) [médiane (EI)]	2,5 [0,6; 9,9]	1,4 [0,3; 7,1]	NS ^c
<u>Signes cliniques ophtalmologiques au diagnostic</u>			
Atteinte bilatérale (%)	50	50	NS ^b
PIO (mmHg) [médiane (EI)]	16 [14; 17]	16 [14; 19]	NS ^c
AV (LogMAR) [médiane (EI)]	0,4 [0,1; 1,3]	0,4 [0,1; 1,0]	NS ^c
Uvéite antérieure (%)	30	68	0,06 ^b
Uvéite intermédiaire (%)	100	89	NS ^b
Uvéite postérieure (%)	50	57	NS ^b
Uvéite granulomateuse (%)	30	25	NS ^b
Uvéite hypertonisante (%)	0	21	NS ^b
Uvéite synéchiante (%)	10	36	NS ^b
Hypopion (%)	10	7	NS ^b
Œdème maculaire (%)	0	39	NS ^b
Œdème papillaire (%)	20	36	NS ^b
Infiltrats rétinien et/ou sous-rétiens (%)	40	4	0,01 ^b
Taches blanc jaunâtre (%)	20	25	NS ^b
Nécrose rétinienne (%)	0	7	NS ^b
Vascularite (%)	10	14	NS ^b
<u>Corticothérapie préalable au prélèvement</u>			
Toute corticothérapie (%)	31	67	<0,05 ^b
Corticothérapie topique (%)	31	67	<0,05 ^b
Corticothérapie intraoculaire ou périoculaire (%)	15	12	NS
Corticothérapie systémique (%)	0	15	NS

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques de base.

A = années, M = mois, SFO = signes fonctionnels ophtalmologiques, PIO = pression intraoculaire, AV = acuité visuelle, LogMar = logarithme de l'angle minimum de résolution, DS = déviation standard, EI = écart interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles).

^a Test t de Student, ^b Test exact de Fischer, ^c Test de Mann-Whitney

3. Résultats du dosage de l'interleukine 10 et de l'interleukine 6

Dans l'humeur aqueuse, le taux médian d'IL-10 était de 118,0 [28,0; 217,0] pg/mL pour le groupe « LVR » et de 2,5 [2,5; 2,9] pg/mL pour le groupe « sans LVR ». Le taux médian d'IL-6 intracaméculaire était de 22,0 [6,0; 451,0] pg/mL pour les patients atteints d'un LVR et de 205,0 [17,8; 1 297,0] pg/mL pour les patients uvéitiques. Le taux d'IL-10 intracaméculaire était significativement plus élevé dans le groupe « LVR » que dans le groupe « non LVR » ($p < 0,0001$, selon le test exact de Mann-Whitney). Par ailleurs, seule une tendance était retrouvée concernant l'IL-6 ($p = 0,21$, selon le test exact de Mann-Whitney).

	groupe "LVR" (n = 11)	groupe "sans LVR" (n = 24)	p
IL-10 (pg/mL)	118,0 [28,0; 217,0]	2,5 [2,5; 2,9]	<0,0001 ^a
IL-6 (pg/mL)	22,0 [6,0; 451,0]	205,0 [17,8; 1297,0]	NS ^a
Ratio IL-10/IL-6	4,000 [0,833; 9,864]	0,014 [0,002; 0,117]	<0,0001 ^a

Tableau 6 : Taux médian et écart interquartile du dosage intracaméculaire des interleukines 6 et 10 et du ratio IL-10/IL-6.

Ecart interquartile = 25^{ème} et 75^{ème} percentile.

^a *Test de Mann-Whitney*

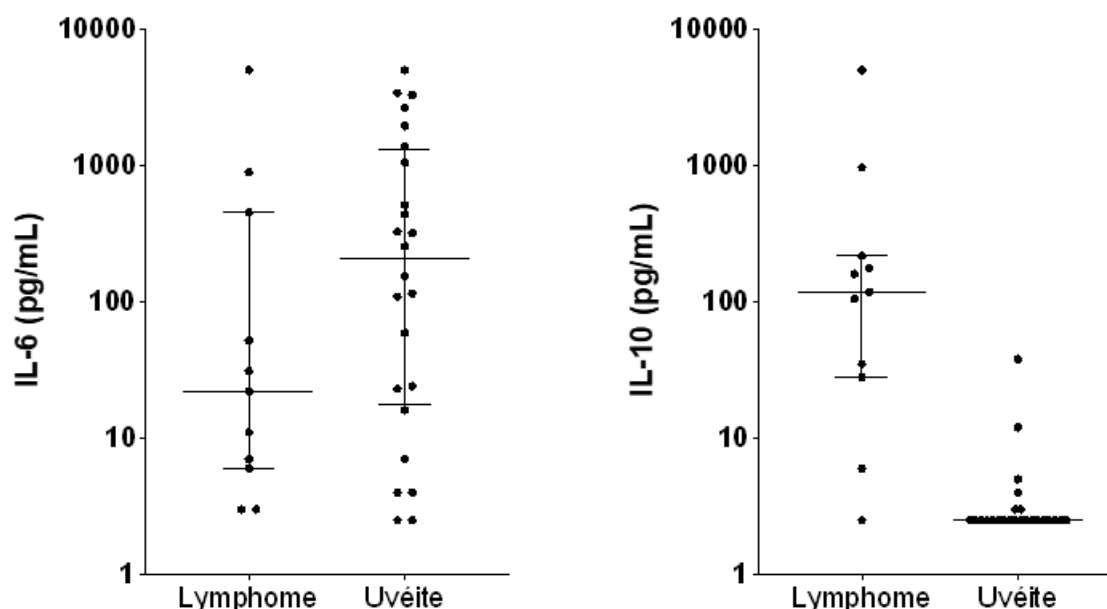


Figure 23 : Représentation en nuage de points du taux d'interleukine 6 et d'interleukine 10 dans l'humeur aqueuse entre les lymphomes et les uvéites.

La barre horizontale la plus longue représente la médiane et les barres horizontales de taille moyenne, situées aux extrémités, les 25^{ème} et 75^{ème} percentile.

A propos des 35 ponctions d'humeur aqueuse, une valeur seuil à 30 pg/mL du taux d'IL-10 était associée à une sensibilité de 73% et une spécificité de 96%. En augmentant ce seuil à 40 pg/mL, la spécificité augmentait à 100%, au détriment d'une sensibilité inférieure, estimée à 64%.

Seuil d'IL-10	30 pg/mL	40 pg/mL
Sensibilité (%)	73	64
Spécificité (%)	96	100
VPP (%)	89	100
VPN (%)	88	86
Indice de Younden	0,69	0,64

Tableau 7 : Pertinence diagnostique du dosage intracamerulaire de l'interleukine 10 en fonction de deux seuils différents (n = 35).

4. Résultats du ratio IL-10/IL-6

Le ratio IL-10/IL-6 médian était de 4,000 [0,962; 9,705] pour les 13 prélèvements intraoculaires inclus dans le groupe « LVR ». A l'inverse, le ratio IL-10/IL-6 médian était de 0,013 [0,003; 0,104] pour les 31 prélèvements intraoculaires du groupe « sans LVR ». Dans le groupe « sans LVR », deux prélèvements ont été exclus de l'analyse du ratio IL-10/IL-6 car les taux d'IL-10 et d'IL-6 étaient indétectables. Parmi les 44 prélèvements de fluide intraoculaire, le ratio IL-10/IL-6 était significativement plus élevé dans le groupe « LVR », en comparaison du groupe « non LVR » ($p < 0,0001$ selon le test de Mann-Whitney).

En définissant un seuil du ratio IL-10/IL-6 à 1, il existait trois faux négatifs et un faux positif. La sensibilité du ratio IL-10/IL-6 était donc de 77% et la spécificité de 97%. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 91%. Le rapport de vraisemblance positif était de 23,86 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,24.

La figure 14 montrait la courbe ROC du ratio IL-10/IL-6 pour les 44 prélèvements d'humeur aqueuse et/ou de vitré. L'aire sous la courbe était de 0,968 [0,915; 1,000]. La courbe ROC permettait de déduire une valeur seuil optimale à 0,67 pour le ratio IL-10/IL-6 dans l'humeur aqueuse ou le vitré. Il existait un faux positif et un faux négatif. La sensibilité était alors de 92% et la spécificité de 97%. La VPP (valeur prédictive positive) était de 92% et la VPN (valeur prédictive négative) de 97%. Le rapport de vraisemblance positif (LR+) était de 28,62 et le rapport de vraisemblance négatif (LR-) était de 0,08.

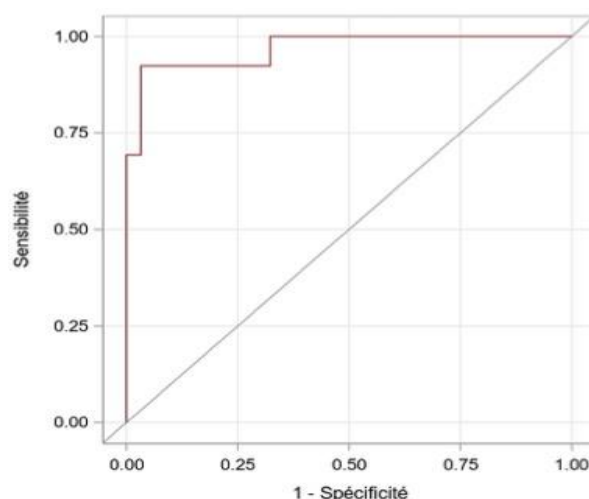


Figure 24 : Courbe ROC du ratio IL-10/IL-6 dans les fluides intraoculaires (n = 44).

En considérant uniquement les PCA, le ratio IL-10/IL-6 médian était de 4 [0,833; 9,864] pour les 11 prélèvements du groupe « LVR » et de 0,014 [0,002; 0,117] pour les 22 prélèvements du groupe « sans LVR ». Une différence significative était mise en évidence entre les deux groupes, avec un ratio IL-10/IL-6 plus élevé dans le groupe « LVR » ($p < 0,0001$ selon le test de Mann-Whitney). En considérant un seuil à 1, il existait trois faux négatif et un faux positif. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 73% et 96%. La VPP était de 89% et la VPN de 88%.

La courbe ROC du ratio IL-10/IL-6 des 33 prélèvements d'humeur aqueuse a permis de déduire un seuil optimal à 0,65. L'aire sous la courbe était de 0,959 [0,893; 1,000]. Avec ce seuil optimal à 0,65, le ratio IL-10/IL-6 était associé à une sensibilité de 91% et une spécificité de 96%. Il existait un faux négatif et un faux négatif.

5. Résultats du score ISOLD

Parmi les 46 prélèvements de fluide intraoculaire, le score ISOLD retrouvait 3 faux négatifs et un faux positif. La sensibilité était donc de 77% et la spécificité de 97% et les valeurs prédictives positive et négative étaient de 91%. En d'autres termes, dans notre cohorte, 91% des patients dont le score ISOLD était supérieur à 0, présentaient un LVR. Et inversement, 91% des patients dont le score ISOLD était négatif, à savoir en faveur d'une uvéite non lymphomateuse, étaient réellement affectés par une uvéite infectieuse ou auto-immune. Le rapport de vraisemblance positif était de 25,38 et le rapport de vraisemblance négatif était de 0,24.

Parmi les 35 prélèvements d'humeur aqueuse, le score ISOLD permettait d'obtenir une sensibilité de 73% et une spécificité de 93%. Il existait également 3 faux négatifs et un faux positif. La VVP était de 89% et la VPN de 88%.w

6. Comparaison des différents outils d'interprétation du dosage des interleukines 6 et 10

Le tableau 8 décrivait les performances diagnostiques des différents outils d'interprétation des dosages cytokiniques dans notre cohorte de 35 PCA. Le dosage de l'IL-10 seule avec un seuil à 30 pg/mL, le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 et le score ISOLD étaient associés à une sensibilité et une spécificité identiques, respectivement de 73% et de 96%. Le ratio IL-10/IL-6 associé à un cut-off optimal à 0,65, issu de la courbe ROC, retrouvait de meilleures performances diagnostiques, avec une sensibilité estimée à 91% et une spécificité estimée à 96%. L'indice de Younden était également supérieur, estimé à 0,87. Le rapport de vraisemblance positif du ratio IL-10/IL-6, avec un cut-off défini à 0,65, était le plus intéressant, calculé à 20,00 ; le rapport de vraisemblance négatif était également le plus pertinent, estimé à 0,10. En d'autres termes, il y avait 20 fois plus de chance que le ratio IL-10/IL-6 soit supérieur à 0,65, et donc positif, lorsque le patient était atteint d'un LVR que lorsqu'il présentait une uvéite. A l'inverse, les patients uvéitiques avaient 10 fois plus de chance d'avoir un ratio IL-10/IL-6 négatif, et donc inférieur à 0,65, que les patients atteints d'un LVR.

Dans l'humeur aqueuse, les 3 outils diagnostiques, à savoir l'IL-10 avec un seuil à 30 pg/mL, le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 ou avec un seuil optimal à 0,65 et le score ISOLD, étaient associés à un gain diagnostique pertinent puisque l'ensemble des rapports de vraisemblance positifs étaient supérieurs à 10.

	IL-10 (n = 35)	IL-10/IL-6 (n = 33)	IL-10/IL-6 (n = 33)	ISOLD (n = 35)
Seuil	30 pg/mL	1	0,65	0
Sensibilité (%)	73	73	91	73
Spécificité (%)	96	96	96	96
VPP (%)	89	89	91	89
VPN (%)	88	88	96	88
LR +	17,45	16	20	17,45
LR -	0,28	0,29	0,1	0,28
Indice de Younden	0,69	0,69	0,87	0,69

Tableau 8 : Performances diagnostiques du dosage intracaméculaire des interleukines 6 et 10 en fonction des différents outils d'interprétation, avec leurs seuils respectifs.

Concernant les 46 prélèvements intraoculaires, regroupant 35 humeurs aqueuses et 13 vitrés, le score ISOLD permettait d'obtenir une sensibilité de 77% et une spécificité de 97%. Un cut-off optimal à 0,67 pour le ratio IL-10/IL-6 retrouvait une sensibilité à 93% et une spécificité à 97%, alors qu'un seuil défini à 1 était associé à une sensibilité de 77% et une spécificité de 97%. Le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil optimal à 0,67, déduit de la courbe ROC, permettait d'obtenir les valeurs prédictives négative et positive les plus intéressantes, respectivement à 92% et à 97%. Le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil optimal permettait d'obtenir les rapports de vraisemblance positif et négatif les plus pertinents, estimés respectivement à 28,62 et à 0,08.

7. Caractéristiques détaillées du groupe des LVR

Parmi les dix patients atteints de LVR, cinq patients ont bénéficié d'une étude cytologique des fluides intraoculaires. Un seul prélèvement était une PCA chez un patient présentant un hypopion et une hyalite bilatérale, les autres prélèvements étaient composés de biopsies de vitré obtenues par vitrectomie. Trois cytologies étaient positives. Ainsi, la cytologie seule était associée à un taux de faux négatifs estimé à 40%. Les quatre prélèvements vitréens ont également eu une étude de l'immunophénotypage par CMF; le taux de faux négatifs était de 50%.

Le diagnostic définitif de LVR a été posé dans 20% des cas par la cytologie sur vitré, dans 10% des cas par la cytologie sur humeur aqueuse, dans 20% des cas par un examen anatomopathologique d'une lésion cérébrale concomitante à la survenue de l'uvéite, dans 30% des cas par l'étude des cytokines intraoculaires chez des patients aux antécédents de LPSNC prouvé histologiquement, dans 10% des cas par biopsie d'une lésion cutanée concomitante à la survenue de l'uvéite et enfin dans 10% des cas par l'étude des cytokines intraoculaires avec développement secondaire d'une lésion cérébrale corticosensible. Une confirmation histologique du lymphome n'était pas disponible pour ce dernier cas de LVRP. Il s'agissait d'une patiente âgée de 90 ans qui avait refusé la réalisation d'une biopsie vitréenne ou cérébrale. Cette patiente a présenté une hyalite bilatérale isolée, pour laquelle elle a refusé toute prise en thérapeutique ; puis un envahissement cérébral a été observé un mois après l'atteinte oculaire. La patiente était décédée de cet envahissement lymphomateux cérébral.

Le délai médian entre le début des symptômes oculaires et le diagnostic de LVR était estimé à 8 [3; 14] mois.

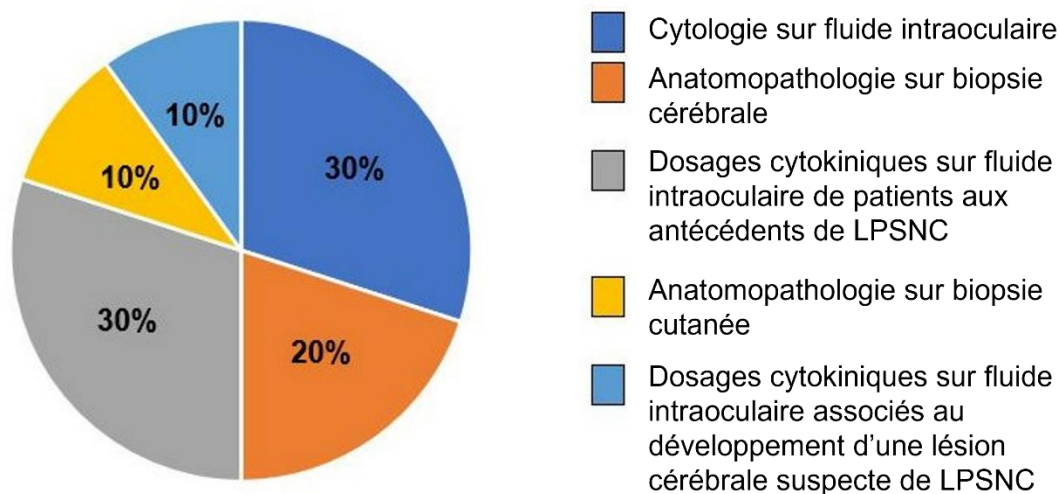


Figure 25 : Critères diagnostiques de LVR pour les 10 patients du groupe « LVR ».

Les LVR étaient des LVRP dans 70% des cas et des LVRS dans 30% des cas.

Parmi les LVRP, six des sept patients avaient une confirmation histologique de leur lymphome. Cette confirmation histologique était basée sur une biopsie cérébrale pour cinq patients et sur une cytologie de vitré pour un patient. L'analyse anatomo-cyto-pathologique retrouvait dans l'ensemble des cas un LNH, dont le sous-type était un LDGCB. Le résultat de l'immunophénotypage n'était pas disponible pour une seule biopsie cérébrale. A propos des quatre autres biopsies cérébrales, l'immunophénotypage par CMF des cellules tumorales était de type CD20+ (4/4), CD10- (4/4), BCL-2+ (2/2), BCL-6+ (3/4), MUM-1 + (3/3) et CD30- (0/2). Le génome EBV n'était mis en évidence par PCR sur aucune des biopsies cérébrales. L'immunophénotypage par CMF réalisé sur le prélèvement vitréen retrouvait une population monoclonale de grande taille, de type CD20+, CD79b+, CD22+, CD38+ et CD10- et une restriction Kappa.

Trois des sept patients atteints de LVRP avaient un antécédent de LPSNC lors du diagnostic d'atteinte oculaire lymphomateuse. Le délai de survenue de l'atteinte oculaire lymphomateuse était de 7 mois, 17 mois et 19 mois. Deux patients ont présenté une atteinte cérébrale et oculaire concomitante. Enfin, un LVRP isolé a été diagnostiqué chez les deux derniers patients. L'un des deux patients a développé une atteinte lymphomateuse cérébrale 1 mois après le diagnostic de LVRP. Après 14 mois de suivi, le second patient n'avait pas développé d'envahissement cérébral du lymphome. Ainsi, 86%

des patients ayant un LVRP avaient une histoire d'atteinte lymphomateuse cérébrale, que celle-ci soit survenue avant, pendant ou après l'atteinte lymphomateuse oculaire.

Concernant la prise en charge thérapeutique, l'ensemble des patients présentant un LVRP a bénéficié d'une polychimiothérapie systémique à base de MTX à haute dose. En première ligne thérapeutique, les régimes de polychimiothérapie les plus fréquemment employés étaient R-MBVP et R-MPV. L'adjonction d'un traitement local par IVT de méthotrexate a été entrepris pour 3 des 7 patients atteints d'un LVRP, soit 42% des LVRP. Un patient avait présenté un lymphome oculo-cérébral au diagnostic et avait bénéficié, en première ligne, d'un traitement combiné systémique et local. Il avait ensuite présenté deux récurrences cérébrales, mais aucune récurrence oculaire n'avait été constatée. Après 57 mois de suivi, ce patient était toujours vivant. Un second patient avait présenté une rechute oculaire d'un LPSNC traitée par une seconde ligne de polychimiothérapie. La survenue d'une seconde rechute oculo-cérébrale, 5 mois après la première rechute oculaire, avait motivé l'adjonction d'IVT de MTX à une troisième ligne de polychimiothérapie systémique. Il n'avait pas eu de nouvelle rechute oculaire, par ailleurs il était décédé d'une rechute cérébrale 22 mois après le diagnostic de récurrence lymphomateuse oculaire et 41 mois après le diagnostic de LPSNC. Enfin, le troisième patient avait présenté une récurrence méningée et oculaire d'un LPSNC traitée par une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; mais le LVRP était réfractaire, ce qui avait motivé l'adjonction d'un traitement local par IVT de MTX. Le patient était décédé 21 mois après le diagnostic de récurrence lymphomateuse oculaire et 28 mois après le diagnostic de LPSNC.

Parmi les trois patients atteints de LVRS, le premier était une femme de 45 ans présentant un lymphome T/NK cutané et systémique, concomitant d'un LVRS. Le diagnostic histologique avait été posé sur une biopsie cutanée. Le sous-type était un lymphome T/NK extra-ganglionnaire nasal systémique. Le second était un homme âgé de 72 ans, atteint d'un lymphome T cutané, récidivant malgré plusieurs lignes de chimiothérapie systémique, et ayant développé un LVRS 73 mois après le diagnostic de lymphome T cutané. Le diagnostic de LVRS à cellules T avait été posé par une cytologie sur humeur aqueuse évocatrice. La troisième patiente avait un antécédent de LNH systémique, de type LDGCB. Cette dernière patiente avait développé secondairement une atteinte lymphomateuse cérébrale et intraoculaire concomitante, survenue 16 mois après le diagnostic de LDGCB systémique. Le diagnostic de LVRS avait été posé par une cytologie sur vitré évocatrice. L'immunophénotypage sur biopsie de vitré retrouvait une

population monoclonale de grande taille, de type CD19+, CD20+, CD79b+, CD38+, CD10-, CD5- et CD30- et une restriction Kappa. L'immunophénotypage de ce clone lymphocytaire malin était identique au clone lymphocytaire malin identifié sur la biopsie ganglionnaire, ayant permis de poser le diagnostic initial de LDGCB systémique.

Concernant la prise en charge thérapeutique, seul un des trois patients atteints de LVRS avait bénéficié d'un traitement local par IVT de MTX. Il s'agissait du patient de 72 ans atteint d'un lymphome T cutané en progression. Il avait bénéficié d'IVT répétées de MTX dans les 2 yeux, associées à une chimiothérapie systémique à base de gemcitabine. Il avait été perdu de vue 12 mois après le diagnostic de LVRS. La jeune patiente de 45 ans présentant un lymphome T/NK extra-ganglionnaire nasal systémique associé à un LVRS concomitant, avait été traitée par une polychimiothérapie (régime MOGAD : MTX, oxaliplatine, gemcitabine, asparaginase, dexaméthasone), suivie d'une chimiothérapie intensive et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle était décédée 7 mois après le diagnostic de lymphome T/NK. Enfin, la patiente aux ATCD de LDGCB avait bénéficié d'un traitement de seconde ligne par une polychimiothérapie (R-ICE : rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide), suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle avait présenté une rechute méningée 4 mois après l'autogreffe et était décédée 10 mois après le diagnostic de LVRS.

La figure 2 illustre la courbe de survie globale des patients atteints d'un LVR, selon la méthode de Kaplan-Meier. Dans notre cohorte de dix patients, la médiane de survie globale était de 21 mois. Le taux de mortalité était de 40% et 60%, respectivement à 1 an et 2 ans du diagnostic de LVR.

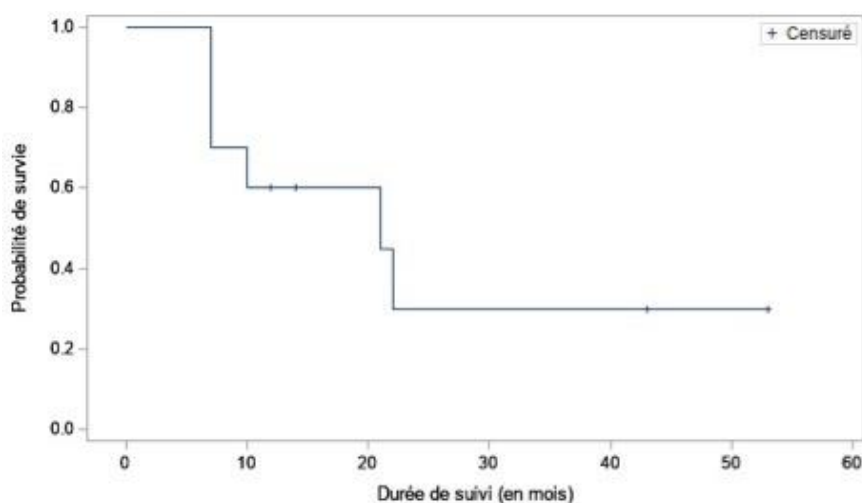


Figure 26 : Analyse de survie globale des 10 patients atteints d'un lymphome vitréo-rétinien selon la méthode de Kaplan-Meier.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude monocentrique rétrospective, nous avons montré que le dosage intracaméculaire de l'IL-10, le ratio IL-10/IL-6 et le score ISOLD dans l'humeur aqueuse et le vitré représentaient des outils pertinents pour le diagnostic de LVR.

Dans notre cohorte, le taux médian d'IL-10 intracaméculaire était de 118,0 [28,0; 217,0] pour les patients atteints d'un LVR et de 2,5 [2,5; 2,9] pg/mL pour les patients uvéitiques. Il existait une différence significative entre les deux groupes, avec un taux d'IL-10 plus élevé chez les patients ayant un LVR. Cette élévation du taux d'IL-10 dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré de patients présentant un LVR est largement admise dans la littérature. Utilisant également une méthode de dosage multiplexable, l'étude menée par Pochat-Cotilloux et al. retrouvait des taux semblables (147). Par ailleurs, les taux d'IL-10 rapportés dans la littérature lors de dosages cytokiniques effectués par méthode ELISA semblaient plus élevés (81,149). Dans notre population, aucune différence significative n'était retrouvée concernant le taux d'IL-6 entre les patients atteints d'un LVR et ceux présentant une uvéite non lymphomateuse. Le taux médian d'IL-6 intracaméculaire était de 22,0 [6,0; 451,0] pg/mL pour les patients lymphomateux et de 205,0 [17,8; 1 297,0] pg/mL pour les patients avec une inflammation intraoculaire d'origine non lymphomateuse. Utilisant des techniques semblables de dosage cytokinique, la série de Pochat-Cotilloux rapportait un taux moyen d'IL-6 nettement supérieur dans le groupe des uvéites, estimé à 6 580,8 pg/mL (147). Cette étude avait inclus des dosages cytokiniques intracaméculaires réalisés chez 91 patients. Le taux d'IL-6 était significativement différent entre les patients atteints d'un LVR et les patients présentant une uvéite non lymphomateuse. Les LVR représentaient seulement 9,9% des patients ayant eu une analyse cytokinique dans l'humeur aqueuse. Notre cohorte était plus réduite, incluant 38 patients ; mais les LVR étaient davantage représentés, comptant pour 26,3% des patients. En effet, dans notre étude, seuls étaient inclus les patients suspects de LVR. Pochat-Cotilloux et al. avaient également inclus des patients suspects d'endophtalmie et de nécrose rétinienne virale aiguë. Cela aurait pu induire un biais dans le calcul du taux moyen d'IL-6 puisqu'il s'agissait d'inflammations intraoculaires sévères, très probablement associées à des taux élevés d'IL-6. Néanmoins, dans cette étude, aucune différence significative n'était mise en évidence pour le dosage de l'IL-6 dans le vitré entre les deux groupes. D'autres auteurs rapportaient une différence significative du dosage de l'IL-6 intracaméculaire entre les patients uvéitiques et les patients ayant un LVR ; le taux d'IL-6 était plus élevé chez les patients ayant une uvéite non lymphomateuse (143,149).

Parmi les 35 PCA, vingt-deux ont été réalisées lors d'une consultation standard directement à la lampe à fente et 13 ont été réalisées au bloc opératoire, combinées ou non à une vitrectomie. Aucune complication en lien avec la PCA n'a été observée dans notre cohorte. Des données semblables sont rapportées dans la littérature. Trivedi a décrit une série de 560 PCA réalisées à la lampe à fente dans le cadre d'un bilan étiologique d'uvéite (96). Seuls quatre patients (0,4%) ont présenté une complication : deux injections d'air en chambre antérieure de résolution spontanée, une ouverture capsulaire antérieure responsable d'une opacité cristallinienne punctiforme en regard et une allergie à la bétadine ophtalmique. Ces effets secondaires mineurs pouvaient être pris en charge aisément par l'ophtalmologiste. Ainsi, la PCA est un geste peu invasif et sûr.

L'étude cytokinique, s'intéressant aux 35 prélèvements d'humeur aqueuse chez des patients suspects de LVR, retrouvait une sensibilité de 73% et une spécificité de 96% pour les trois outils d'interprétation des cytokines intraoculaires, à savoir l'IL-10 seule associée à un seuil de 30 pg/mL, le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil défini à 1 et l'ISOLD. Ces résultats sont comparables à ceux décrits dans la littérature. L'étude menée par Pochat-Cotilloux et son équipe rapportait une sensibilité de 78% et une spécificité de 97% pour le dosage intracaméculaire de l'IL-10 avec un cut-off identique à 30 pg/mL (147). Sur 29 prélèvements d'humeur aqueuse, Kuo et al. retrouvaient une sensibilité et une spécificité nettement meilleures, estimées toutes les deux à 100%, à la fois pour le ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off à 1 et pour l'ISOLD (149). A noter que dans cette dernière étude récente, les prélèvements étaient techniqués par une méthode ELISA et non par une méthode multiplexable.

La PCA est généralement entreprise chez des patients de plus de 50 ans, présentant une uvéite chronique, unilatérale ou bilatérale. Cliniquement, la hyalite est bien souvent constante et une corticocensibilité temporaire est de mise. Le but de la PCA n'est pas de poser le diagnostic définitif de LVR, mais plutôt de sélectionner les patients ayant une forte probabilité de LVR, pour lesquels une vitrectomie diagnostique sera proposée rapidement afin d'établir un diagnostic de certitude. Ainsi, il semble crucial de limiter les faux négatifs. En d'autres termes, privilégier la sensibilité à défaut de la spécificité pourrait paraître plus pertinent. D'autant que le développement des techniques chirurgicales a permis de réduire considérablement les complications en lien avec la vitrectomie. La complication inévitable et la plus fréquente étant le développement d'une cataracte, qui peut aisément être prise

en charge par une phacoémulsification (103). Dans notre cohorte, 11 vitrectomies diagnostiques ont été réalisées et aucune complication, à savoir déchirure rétinienne, décollement de rétine, hémorragie intravitréenne ou endophtalmie, n'était survenue. La balance bénéfiques/risques semble plaider en faveur d'une vitrectomie diagnostique, même en prenant en compte les faux positifs, eu égard à la mise en jeu du pronostic vital lors du développement d'une atteinte lymphomateuse cérébrale. Cette affirmation nécessite néanmoins d'être pondérée puisqu'aucune étude n'a montré le bénéfice d'une prise en charge précoce du LVRP sur le développement d'un envahissement lymphomateux cérébral. De plus, favoriser les faux positifs à défaut des faux négatifs peut entraîner une anxiété supplémentaire et la réalisation inutile d'une vitrectomie chez des patients atteints d'une uvéite non lymphomateuse.

Dans notre étude, la courbe ROC du ratio IL-10/IL-6 intracaméculaire retrouvait une aire sous la courbe à 0,959. Elle permettait de déduire une valeur seuil optimale à 0,65 pour le ratio IL-10/IL-6, avec une sensibilité à 91% et une spécificité à 96%. Dans l'étude menée par Pochat-Cotilloux, concernant le ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off voisin à 0,6, la sensibilité était de 78% et la spécificité de 93% (147). Un seuil à 1 permettait d'augmenter la spécificité à 100%, au détriment d'une sensibilité inférieure à 67%. Dans notre étude, un seuil à 1 retrouvait une spécificité proche, calculée à 96%, tout en diminuant également la sensibilité à 73%. Le rapport de vraisemblance positif était de 20 pour le ratio IL-10/IL-6 associé à un seuil à 0,65 ; et il était de 17,45 pour le score ISOLD et de 16 pour le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1. Dans notre cohorte de PCA, considérer le ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off à 0,65 permettait donc d'avoir la meilleure probabilité post-test de diagnostic de LVR. Au total, 94% des patients étaient bien classés par le calcul du ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 0,65, contre 88% des patients avec un seuil à 1 et 89% des patients avec l'ISOLD ou le dosage seul de l'IL-10.

Selon notre étude, l'analyse des cytokines intracaméculaires représente un outil diagnostique indispensable au bilan étiologique d'une uvéite suspecte de LVR. Dans notre cohorte, il semblerait que le ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off défini à 0,65 soit associé à de meilleures performances diagnostiques que le dosage seul de l'IL-10, que le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 et que le score ISOLD. Le ratio IL-10/IL-6 pourrait donc être proposé comme outil d'interprétation de première intention des dosages cytokiniques intracaméculaires. Néanmoins, les trois outils d'interprétation des dosages cytokiniques intraoculaires étaient associés à un gain diagnostique important. En effet, le rapport de vraisemblance positif était supérieur à 16 ; à la fois pour l'IL-10 avec un seuil à 30pg/mL, pour le ratio IL-10/IL-6 et pour l'ISOLD.

En s'intéressant aux trois outils diagnostiques, quatre patients atteints de LVR étaient pris à défaut.

Le premier était un patient atteint de lymphome oculo-cérébral. La PCA retrouvait un taux d'IL-10 à 6 pg/mL et un taux d'IL-6 à 3 pg/mL. Le dosage de l'IL-10 seule était donc faussement négatif, ainsi que le score ISOLD, estimé à -4,3 avec une probabilité de 1% d'atteinte oculaire lymphomateuse. Mais le ratio IL-10/IL-6 calculé à 2 permettait de classer correctement le patient parmi les LVRP. Chez ce patient, les taux vitréens d'IL-10 et d'IL-6, prélevés simultanément lors de la vitrectomie diagnostique, étaient respectivement de 45 pg/mL et 5 pg/mL, correspondant à des vrais positifs pour l'ISOLD et le ratio IL-10/IL-6. Par ailleurs, le taux d'IL-10 dans le vitré restait inférieur au seuil défini à 65 pg/mL. De façon surprenante, les dosages cytokiniques dans l'humeur aqueuse et dans le vitré étaient modérément corrélés, comme déjà décrits précédemment dans la littérature (81). La cytologie sur prélèvement de vitré, ainsi que la CMF, étaient restées négatives et seule la biopsie cérébrale stéréotaxique avait permis de poser le diagnostic de certitude de LDGCB du SNC.

Les trois autres faux négatifs étaient représentés par des patients atteints de LVRS, dont deux lymphomes à cellules T. Une patiente avait un antécédent de lymphome non hodgkinien de type LDGCB, avec atteinte systémique sus et sous-diaphragmatique et cérébrale (stade IV de Ann Arbor), considéré en rémission. L'apparition d'une hyalite isolée bilatérale, marquée par un vitré antérieur cellulaire, avait motivé la réalisation d'une première PCA, retrouvant un taux d'IL-10 à 35 pg/mL et un taux d'IL-6 à 52 pg/mL. Le ratio IL-10/IL-6 était donc inférieur à 1, mais supérieur à 0,67 ; le taux d'IL-10 était supérieur à 30 pg/mL et le score ISOLD était estimé à +0,55, avec une probabilité intermédiaire de LVR à 63%. Face à la forte suspicion clinique et à ces résultats contradictoires, une vitrectomie diagnostique avec une seconde PCA fut entreprise. La cytologie sur biopsie de vitré pur avait permis de poser le diagnostic définitif. La deuxième PCA réalisée en per-opératoire retrouvait là encore des résultats équivoques avec un taux d'IL-10 à 28 pg/mL et un taux d'IL-6 à 7 pg/mL. Le dosage de l'IL-10 était donc mis en défaut ; le score ISOLD, estimé à +2,4 avec une probabilité de LVR à 92%, correspondait toujours à un résultat intermédiaire ; mais le ratio IL-10/IL-6 était nettement supérieur à 1. La deuxième patiente était une femme de 45 ans, présentant une hyalite unilatérale avec des infiltrats sous-rétiniens blanc jaunâtre, concomitante du diagnostic d'un lymphome T cutané. L'IL-10 était indétectable et le score ISOLD était estimé à -8,18 avec une probabilité de LVR à 1%.

Enfin, le dernier faux négatif était également un lymphome T. Il s'agissait d'un patient âgé de 72 ans présentant un lymphome T cutané en progression malgré deux lignes de chimiothérapie systémique. Une hyalite et un hypopion bilatéraux furent observés au cours du suivi, plus de 5 ans après le diagnostic de lymphome T cutané. La PCA retrouvait un taux d'IL-10 à 118 pg/mL et un taux d'IL-6 supérieur à 5 000 pg/mL. Le score ISOLD, estimé à -0,18 avec une probabilité intermédiaire de LVR à 46%, n'était pas en faveur d'un LVR et le ratio IL-10/IL-6 était nettement inférieur à 0,6 ; mais la cytologie sur PCA avait permis de poser le diagnostic définitif de LVR de type lymphome à cellules T. Chez ce dernier patient, les dosages cytokiniques auraient pu être faussés par une corticothérapie topique préalable à la PCA. En effet, la corticothérapie induirait une lyse tumorale, qui pourrait impacter le dosage intraoculaire des interleukines, tout comme elle pourrait réduire la sensibilité de la cytologie (225).

Nombre de faux négatifs sont également décrits dans la littérature. En 2007, s'intéressant uniquement au dosage intracamerulaire de l'IL-10 avec un seuil défini à 50 pg/mL, les travaux menés par Cassoux rapportaient six faux négatifs représentés uniquement par des lymphomes oculo-cérébraux (81). Cette cohorte comportait 133 prélèvements d'humeur aqueuse, dont 45 rapportés à un LVRP. En 1995, Chan suggérait que le taux d'IL-10 était corrélé à la masse tumorale et que les LVR associés à des taux intraoculaires faibles d'IL-10 pouvaient donc correspondre à des LVR débutants (150). Parmi 163 prélèvements vitréens de patients atteints d'un LVR rapportés par Kimura, le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 était faussement négatif dans 8,2% des cas (54). En 2011, les travaux de Wang décrivaient sept faux négatifs pour le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1, incluant trois patients atteints d'un lymphome T (151). En effet, l'IL-10 étant produite notamment par les lymphocytes B activés et par les lymphocytes B malins, les dosages cytokiniques pourraient être pris à défaut lors de lymphomes T, comme en témoignaient les deux patients de notre étude atteints d'un lymphome T. Néanmoins, d'autres auteurs décrivaient des taux élevés d'IL-10 dans le cas de LVR à cellules T (152). La cohorte de validation du score ISOLD comprenait 93 prélèvements, dont 25 rapportés à un LVR développé au dépens des cellules B (152). Seuls trois prélèvements se trouvaient classés dans la zone intermédiaire du score ISOLD, situés entre 0 et +4,6 ; mais aucun n'avait un score ISOLD négatif. L'ISOLD permettait donc de diagnostiquer 100% des cas de LVR, en considérant une probabilité supérieure à 50%. A la différence, dans notre cohorte, parmi les prélèvements rapportés à un LVR, trois se trouvaient associés à un score intermédiaire positif, situé entre 0 et +4,6 ; deux à un score intermédiaire négatif situé entre -4,6 et 0 ; et un à un score inférieur à -4,6 correspondant à une probabilité de

LVR estimée inférieure à 1%. Ainsi, pour un score ISOLD strictement supérieur à 0, seuls 77% des cas de LVR étaient diagnostiqués. Parmi les trois prélèvements associés à un score ISOLD négatif, deux étaient des LVRS de type lymphomes à cellules T, dont un avait un score ISOLD situé dans la zone de certitude d'absence de LVR. Cette observation corrobore les propos des auteurs du score ISOLD, qui signalaient que ce score avait été créé dans le but de détecter strictement les LVR développés aux dépens des cellules B (152).

Un seul faux positif était rapporté dans notre cohorte. Il s'agissait d'une patiente présentant une hyalite chronique unilatérale associée à un œdème maculaire. L'inflammation intraoculaire avait évolué favorablement après injections périoculaires de corticoïde. Aucun signe de récurrence inflammatoire n'avait été constaté plus de 12 mois après l'arrêt de la corticothérapie. Au diagnostic, la PCA retrouvait un taux d'IL-10 à 38 pg/mL et un taux d'IL-6 à 23 pg/mL. Les trois outils diagnostiques étaient en faveur d'un LVR. La ponction de vitré réalisée simultanément mettait en évidence des taux cytokiniques inversés, avec un taux d'IL-10 à 6 pg/mL et un taux d'IL-6 à 9 pg/mL. Le dosage seul de l'IL-10 et le score ISOLD n'étaient pas en faveur d'un LVR, tout comme le ratio IL-10/IL-6 inférieur à la fois à 1 et à 0,67. L'origine non lymphomateuse de l'uvéite était confirmée par la négativité de la cytologie et de la CMF et par l'évolution clinique favorable, avec un suivi de 18 mois après réalisation des prélèvements intraoculaires.

Les cas rapportés de faux positifs dans la littérature concernaient principalement des patients atteints de nécrose rétinienne aiguë virale et de rétinoblastome toxoplasmique (81,148). Ainsi, Cassoux retrouvait cinq faux positifs en prenant en compte l'IL-10 intracamerulaire avec un seuil à 30 pg/mL : trois en rapport avec une nécrose rétinienne aiguë virale et deux avec une toxoplasmose oculaire (49). Il s'agissait de prélèvements intracamerulaires réalisés lors de vitrectomies pour décollement de rétine tractionnel associé à une uvéite, suggérant la présence d'une inflammation intraoculaire sévère. Dans ce contexte, la présence de nombreux lymphocytes B activés aurait pu entraîner une élévation de l'IL-10 intraoculaire, comme le suggéraient Cassoux et son équipe (81). Takase et al. trouvaient également des taux élevés d'IL-10 dans les uvéites virales d'origine herpétique ou zosterienne (226). En présence d'un taux élevé d'IL-10, Pochat-Cotilloux insistait sur la pertinence du ratio IL-10/IL-6 (147). En effet, dans son étude, trois patients non porteurs d'un LVR présentaient un taux d'IL-10 intracamerulaire supérieur à 30 pg/mL, mais le ratio IL-10/IL-6 était inférieur à 1 pour ces trois patients. Dans la cohorte de validation du score ISOLD, quatre prélèvements d'humeur aqueuse de patients

uvéitiques étaient associés à un score situé entre 0 et +4,6 (152). Par ailleurs, la cause des uvéites n'était pas précisée.

Notre étude est une des premières à s'intéresser aux dosages cytokiniques intraoculaires de patients suspects de LVR, tout en comparant la présentation clinique initiale des patients en fonction du diagnostic définitif. Le LVR n'a pas de signes cliniques pathognomoniques et peut prendre des aspects cliniques variés (73). Dans notre cohorte, la présence d'infiltrats rétiniens et sous-rétiniens était le seul critère clinique associé à une différence significative entre les patients atteints d'un LVR et ceux présentant une uvéite non lymphomateuse. Cela corrobore la difficulté clinique à distinguer les pseudo-uvéites lymphomateuses des uvéites non rapportées à un LVR. Dans sa large cohorte composée de 217 patients atteints d'un LVR, Kimura rapportait la présence d'infiltrats sous-rétiniens dans 57% des cas, ce qui est proche des 40% retrouvés dans notre population de LVR (54). Par ailleurs, dans notre série, les patients atteints d'un LVR présentaient significativement plus fréquemment un antécédent de lymphome systémique et/ou de leucémie en comparaison des patients uvéitiques. Cette observation n'était pas retrouvée dans les travaux menés par Wang (151). En effet, dans cette étude, 25% des patients atteints d'un LVR avaient des antécédents de lymphome systémique et/ou de leucémie, mais 17% des patients présentant une uvéite non lymphomateuse avaient également des antécédents de lymphome systémique et/ou de leucémie. Dans notre étude, un biais induit par des données manquantes chez les patients uvéitiques ne peut être exclu. De plus, Wang avait inclus exclusivement des LVRP, alors que notre cohorte comprenait à la fois des LVRP et des LVRS. Parmi nos dix patients atteints d'un LVR, le délai diagnostique médian entre la survenue des symptômes oculaires et le diagnostic définitif d'un LVR était de 8 [3; 14] mois. Dans la littérature, le retard diagnostique moyen rapporté est légèrement inférieur, s'étendant de 2 à 7 mois selon les séries les plus récentes (33,47–49,52). Selon Cho, le retard diagnostique serait d'autant plus important qu'il s'agirait de LVRP isolés au diagnostic ; à l'inverse des LVRP survenant chez des patients aux antécédents de LPSNC (47).

Sur le plan histologique, les LVR étaient principalement représentés par des LDGCB. En effet, 80% de nos patients atteints d'un LVR avait un lymphome de type LDGCB. Les séries de LVR rapportées dans la littérature décrivent également une nette prédominance des LDGCB, les lymphomes à cellules T étant plus rares (47,49,52). Dans notre étude, la cytologie était associée à une proportion de faux négatif estimée à 40%. Des résultats semblables sont observés dans la littérature. Ainsi, la série de Kimura, rapportant 164

cytologies sur prélèvements de vitré de patients atteints de LVR, retrouvait un taux d'échec relativement comparable, estimé à 54,5% (54). Dans la série plus réduite de Farkas, la sensibilité de la cytologie était estimée à 69%, soit une proportion de 31% de faux négatifs (110). Dans notre cohorte, Il est intéressant de souligner qu'une cytologie positive était retrouvée sur une PCA d'un patient présentant un pseudo-hypopion bilatéral. Des observations semblables ont déjà été rapportées dans la littérature, notamment chez des patients présentant un pseudo-hypopion (97,98,227). Néanmoins, interpréter une cytologie sur un prélèvement d'humeur aqueuse reste délicat pour le cytologiste suite à la faible quantité de liquide prélevé.

D'autre part, notre cohorte de LVR avait une médiane de survie globale de 21 mois et un taux de survie à 2 ans de 40%, ce qui est relativement faible en comparaison d'autres séries. En effet, la série de Kimura, s'intéressant uniquement à des LVRP isolés, rapportait un taux de survie à 5 ans de 61% (54). Grimm et al décrivaient quant à eux une médiane de survie de 58 mois pour une cohorte réunissant 83 LVRP (224). Cette différence peut s'expliquer par la faible proportion de LVRP isolés dans notre série. En effet seuls deux patients présentaient un LVRP isolé. La moitié de notre cohorte était composée de LVRP concomitants à une atteinte cérébrale ou de LVRP survenant chez des patients aux antécédents de LPSNC. Or le pronostic sombre du LVRP réside en grande partie dans la présence d'une atteinte cérébrale. Ainsi, une large série de 221 lymphomes oculo-cérébraux rapportait une survie médiane globale de 31 mois, ce qui se rapproche davantage des résultats de notre petite cohorte (176). De plus, la survie a été calculée en se basant sur la date du diagnostic de LVR, et donc à partir de la récurrence oculaire en cas de LPSNC avec atteinte oculaire secondaire, et non à partir de la date du diagnostic de LPSNC. Trois des 7 LVRP étaient des patients aux antécédents de LPSNC, ayant développé secondairement une atteinte oculaire ; ce qui a donc pu sous-estimer la survie globale. Enfin, parmi nos 10 patients atteints de LVR, trois présentaient un LVRS, dont deux un lymphome à cellules T. Or, le pronostic du lymphome intraoculaire de type T est extrêmement sombre, avec une survie moyenne observée de 22 mois dans une série de sept LVR de type T (125).

Cette étude a de nombreux biais. Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant un faible nombre de patients. De plus, il est licite de s'interroger sur la pertinence d'un suivi d'au moins 12 mois des patients ne présentant pas de LVR, d'autant qu'une seconde IRM cérébrale n'a pas été systématiquement réalisée au cours du suivi. On ne peut donc

exclure l'inclusion à tort de LVR non diagnostiqués dans le groupe « sans LVR ». De plus, la prise d'une corticothérapie préalable au prélèvement oculaire était significativement plus fréquente chez les patients présentant une uvéite en comparaison de ceux atteints d'un LVR. La corticothérapie ayant un effet cytotoxique sur les cellules lymphomateuses, une perturbation des dosages cytokiniques intraoculaires ne peut être exclus. Les faux positifs ont pu être sous-estimés par la prise d'une corticothérapie dans le groupe des uvéites. D'autant que l'IL-10 était indosable dans 21 des 33 prélèvements de fluide intraoculaire du groupe « sans LVR ». La corticothérapie a également pu fausser les analyses cytologiques et masquer transitoirement le développement d'une atteinte lymphomateuse cérébrale.

D'autre part, une des principales limites de notre étude est la définition des cas de LVR. La cytologie étant le gold standard du diagnostic de LVR, l'ensemble des cas de LVR devrait être prouvé par une cytologie évocatrice sur fluide intraoculaire. Or, la cytologie souffre d'un nombre non négligeable de faux négatifs ; et tous les LVR de notre cohorte n'avaient pas systématiquement bénéficié d'une cytologie sur fluide intraoculaire. Ainsi, dans notre étude, le diagnostic de LVR ne reposait pas uniquement sur une cytologie de biopsie de vitré et/ou d'humeur aqueuse évocatrice. Mais, selon Frenkel, un profil cytokinique en faveur d'un LVR suffit à poser le diagnostic de LVRP chez un patient aux antécédents de LPSNC prouvé histologiquement et présentant une uvéite suspecte de lymphome (146). Parmi nos dix patients présentant un LVR, l'atteinte lymphomateuse était prouvée histologiquement dans 90% des cas : trois cytologies de fluides intraoculaires, cinq examens anatomopathologiques de biopsies cérébrales et un examen histologique d'une biopsie cutanée. Néanmoins, un seul cas de LVR n'avait pas de certitude diagnostique histologique. Le diagnostic de lymphome oculo-cérébral avait alors été posé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques concordants ; puisque la patiente, âgée de 93 ans, avait refusé tout prélèvement et toute prise en charge thérapeutique agressive.

Par ailleurs, il aurait été intéressant de réaliser une analyse en sous-groupe en séparant les LVRP et les LVRS. Mais, du fait de la taille réduite de notre cohorte, cette analyse ne nous paraissait pas pertinente. De plus, le LVR étant une pathologie rare, les cohortes décrites dans la littérature regroupent souvent des LVRP et des LVRS (48,54,148,162).

Enfin, le calcul d'un seuil optimal du ratio IL-10/IL-6 dans les fluides intraoculaires, à l'aide de la courbe ROC , et l'interprétation de la pertinence diagnostique du ratio IL-10/IL-6 associé à ce seuil optimal, sont limités par la taille réduite de notre cohorte. Afin d'affiner

le seuil permettant une pertinence diagnostique optimale du ratio IL-10/IL-6 intracaméculaire, il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective sur une large cohorte multicentrique et de déduire le cut-off du ratio à l'aide de l'indice de Youden généralisé, plutôt qu'à l'aide d'une courbe ROC ou de l'indice de Youden. En effet, ces deux analyses d'évaluation des outils diagnostiques accordent une importance identique à la sensibilité et à la spécificité et sont basées sur un pourcentage de la maladie dans la population estimée à 50%. Or dans notre cohorte, représentative des patients suspects de LVR dans un centre ophtalmologique tertiaire, la proportion de LVR était nettement inférieure à 50%. De plus, bien que la vitrectomie reste un geste opératoire invasif, le rapport bénéfice/risque de la réalisation inutile d'une vitrectomie diagnostique face à la mise en jeu du pronostic vital en cas de retard diagnostique du LVR, pourrait suggérer de légèrement privilégier la sensibilité au détriment de la spécificité du profil cytokinique intracaméculaire, afin de réduire au maximum la probabilité de faux négatifs, au risque d'augmenter raisonnablement la proportion de faux positifs.

V. CONCLUSION

Notre étude conforte la difficulté clinique à diagnostiquer un LVR. En effet, le LVR mime bien souvent une uvéite aspécifique chez un sujet de plus de 50 ans. Dans notre cohorte de patients suspects de LVR, seule la présence d'infiltrats rétiniens et/ou sous-rétiniens permettait de discriminer les patients atteints d'un LVR de ceux présentant une uvéite. De plus, parmi les patients atteints de LVR, le retard diagnostique médian était de 8 mois.

Par ailleurs, notre étude renforce la pertinence diagnostique du dosage des interleukines 6 et 10 dans les fluides intraoculaires chez les patients suspects de LVR. Dans notre cohorte de prélèvements d'humeur aqueuse, le ratio IL-10/IL-6 avec un cut-off à 0,65 permettait d'obtenir un classement correct LVR versus uvéite dans 94% des cas. En considérant un seuil à 0,65, le ratio IL-10/IL-6 intracamérulaire présentait de meilleures performances diagnostiques que l'IL-10 seule avec un seuil à 30 pg/mL, que le ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 et que le score ISOLD. Néanmoins, ces trois outils diagnostiques étaient également tout à fait pertinents dans le diagnostic d'un LVR, puisqu'ils étaient associés à une sensibilité de 73% et une spécificité de 91% et apportaient ainsi un gain diagnostique notable.

Enfin, il est important de rappeler que l'étude cytokinique des fluides intraoculaires ne se substitue pas à la cytologie pour poser le diagnostic de LVR. La cytologie demeure le gold standard du diagnostic de LVR. Cependant, une cytologie négative n'élimine pas à elle seule le diagnostic. Si une cytologie négative est associée à un dosage cytokinique intraoculaire en faveur d'un lymphome, le dosage cytokinique sera un argument supplémentaire pour motiver et proposer la réalisation d'une seconde vitrectomie, voire d'une biopsie rétinienne, et de ce fait poser le diagnostic définitif de LVR le plus précocement possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, éditeurs. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4^e éd. Lyon: IARC; 2017.
2. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 mai 2011;29(14):1803-11.
3. Hans CP. Confirmation of the Molecular Classification of Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Immunohistochemistry Using a Tissue Microarray. *Blood*. 1 janv 2004;103(1):275-82.
4. Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivelä, Tero T., éditeurs. WHO Classification of Tumours of the Eye. 4^e éd. Vol. 12. Lyon: IARC; 2018.
5. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, Duration, and Causes of Visual Loss in Uveitis. *Br J Ophthalmol*. sept 2004;88(9):1159-62.
6. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. sept 2005;140(3):509-16.
7. Brézin AP. Les Uvéites. Paris: Elsevier Masson; 2010. 721 p.
8. Vadot E. Epidemiology of Intermediate Uveitis: A Prospective Study in Savoy. In: Böke WRF, Manthey KF, Nussenblatt RB, éditeurs. *Developments in Ophthalmology*. S. Karger AG; 1991. p. 33-4.
9. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, et al. Incidence and Prevalence of Uveitis: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 1 nov 2013;131(11):1405.
10. Gritz D. Incidence and Prevalence of Uveitis in Northern California the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. mars 2004;111(3):491-500.
11. Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Keller J, Molins B, Espinosa G, et al. Epidemiology of Uveitis in a Western Urban Multiethnic Population. the Challenge of Globalization. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. sept 2015;93(6):561-7.
12. Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and Prevalence of Uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol*. déc 2008;146(6):890-896.e8.
13. Reeves SW, Sloan FA, Lee PP, Jaffe GJ. Uveitis in the Elderly: Epidemiological Data from the National Long-Term Care Survey Medicare Cohort. *Ophthalmology*. févr 2006;113(2):307.e1.
14. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2 janv 2018;26(1):2-16.
15. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of Endogenous Uveitis in North-Eastern Italy. Analysis of 655 New Cases. *Acta Ophthalmol Scand*. févr 2001;79(1):64-8.
16. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis Subtypes in a German Interdisciplinary Uveitis Center--Analysis of 1916 Patients. *J Rheumatol*. janv 2009;36(1):127-36.
17. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic Severe Uveitis: Etiology and Visual Outcome in 927 Patients from a Single Center. *Medicine (Baltimore)*. juill 2001;80(4):263-70.
18. Engelhard SB, Patel V, Reddy AK. Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the Mid-Atlantic USA. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015;9:1549-55.
19. Grumet P, Kerever S, Gilbert T, Kodjikian L, Gerfaud-Valentin M, De Parisot A, et al. Clinical and Etiologic Characteristics of De Novo Uveitis in Patients Aged 60 Years and Above: Experience of a French Tertiary Center. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. sept 2019;257(9):1971-9.

20. Grégoire M-A, Kodjikian L, Varron L, Grange J-D, Broussolle C, Seve P. Characteristics of Uveitis Presenting for the First Time in the Elderly: Analysis of 91 Patients in a Tertiary Center. *Ocul Immunol Inflamm.* août 2011;19(4):219-26.
21. Favre C, Tran V, Herbort C. Uvéite de la Personne Âgée. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* mai 1994;204(05):319-22.
22. Chatzistefanou K, Markomichelakis NN, Christen W, Soheilian M, Foster CS. Characteristics of Uveitis Presenting for the First Time in the Elderly. *Ophthalmology.* févr 1998;105(2):347-52.
23. Cooper EL, Riker JL. Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol.* août 1951;34(8):1153-8.
24. Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary Malignant Lymphomas of the Central Nervous System. *Cancer.* oct 1974;34(4):1293-302.
25. Kaplan HJ. Reclassification of Intraocular Reticulum Cell Sarcoma (Histiocytic Lymphoma): Immunologic Characterization of Vitreous Cells. *Arch Ophthalmol.* 1 avr 1980;98(4):707.
26. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical Features, Laboratory Investigations, and Survival in Ocular Reticulum Cell Sarcoma. *Ophthalmology.* déc 1987;94(12):1631-9.
27. Char DH, Ljung B-M, Miller T, Phillips T. Primary Intraocular Lymphoma (ocular Reticulum Cell Sarcoma) Diagnosis and Management. *Ophthalmology.* mai 1988;95(5):625-30.
28. Coupland SE, Damato B. Understanding Intraocular Lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol.* août 2008;36(6):564-78.
29. Lafaut BA, Hanssens M, Verbraeken H, De Laey JJ. Chorioretinal Biopsy in the Diagnosis of Intraocular Lymphoma: A Case Report. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1994;252:67-73.
30. Farrall AL, Smith JR. Eye Involvement in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Surv Ophthalmol.* sept 2020;65(5):548-61.
31. Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary Intraocular Lymphoma: A Review of the Clinical, Histopathological and Molecular Biological Features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* nov 2004;242(11):901-13.
32. Coupland SE, Hummel M, Müller H-H, Stein H. Molecular Analysis of Immunoglobulin Genes in Primary Intraocular Lymphoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 oct 2005;46(10):3507.
33. Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD. Intraocular Lymphoma: A Series of 14 Patients with Clinicopathological Features and Treatment Outcomes. *Eye Lond Engl.* mai 2003;17(4):513-21.
34. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M, et al. Intraocular Lymphoma. Clinical and Histopathologic Diagnosis. *Ophthalmology.* sept 1993;100(9):1399-406.
35. Cao X, Shen D, Callanan DG, Mochizuki M, Chan C-C. Diagnosis of Systemic Metastatic Retinal Lymphoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 2011;89(2):e149-154.
36. Taki R, Takeda A, Yoshikawa H, Fukuhara T, Arita R, Suehiro Y, et al. Clinical Features of Systemic Metastatic Retinal Lymphoma in Japanese Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* oct 2017;25(5):654-62.
37. Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, Shields CL. Choroidal Lymphoma. *Ophthalmology.* janv 2014;121(1):342-51.
38. Kakkassery V, Coupland SE, Heindl LM. Iris Lymphoma—a Systematic Guide for Diagnosis and Treatment. *Surv Ophthalmol.* janv 2021;66(1):41-53.
39. Lévassieur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal Lymphoma: A 20-Year Review of Incidence, Clinical and Cytologic Features, Treatment, and Outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 1 janv 2013;131(1):50.
40. NIH, National Institut of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov>

41. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol.* 30 oct 2020;22(Supplement_1):iv1-96.
42. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The Continuing Increase in the Incidence of Primary Central Nervous System Non-Hodgkin Lymphoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *Cancer.* 1 oct 2002;95(7):1504-10.
43. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in Primary Central Nervous System Lymphoma Incidence and Survival in the U.S. *Br J Haematol.* août 2016;174(3):417-24.
44. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, Gender, and Racial Differences in Incidence and Survival in Primary Cns Lymphoma. *Br J Cancer.* oct 2011;105(9):1414-8.
45. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes in HIV-Infected People During the HAART Era: A Population-Based Study. *AIDS.* 24 sept 2014;28(15):2313-8.
46. Steffen J, Coupland SE, Smith JR. Primary Vitreoretinal Lymphoma in HIV Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 26 mai 2020;1-7.
47. Cho B-J, Kim DY, Park UC, Lee JY, Yoon YH, Yu HG. Clinical Features and Treatment Outcomes of Vitreoretinal Lymphoma According to Its Association with CNS Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(3):365-71.
48. Abu Samra K, Oray M, Ebrahimiadib N, Lee S, Anesi S, Foster CS. Intraocular Lymphoma: Descriptive Data of 26 Patients Including Clinico-Pathologic Features, Vitreous Findings, and Treatment Outcomes. *Ocul Immunol Inflamm.* 3 avr 2018;26(3):347-52.
49. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, Bodaghi B, Miléa D, Gerber S, et al. Ocular and Central Nervous System Lymphoma: Clinical Features and Diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* janv 2000;8(4):243-50.
50. Siegel MJ, Dalton J, Friedman AH, Strauchen J, Watson C. Ten-Year Experience with Primary Ocular « Reticulum Cell Sarcoma » (Large Cell Non-Hodgkin's Lymphoma). *Br J Ophthalmol.* 1 mai 1989;73(5):342-6.
51. Grange LK, Kouchouk A, Dalal MD, Vitale S, Nussenblatt RB, Chan C-C, et al. Neoplastic Masquerade Syndromes in Patients with Uveitis. *Am J Ophthalmol.* mars 2014;157(3):526-31.
52. Jahnke K, Korfel A, Komm J, Bechrakis NE, Stein H, Thiel E, et al. Intraocular Lymphoma 2000–2005: Results of a Retrospective Multicentre Trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* juin 2006;244(6):663-9.
53. WHO Classification of Tumors, éditeur. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. 5^e éd. Lyon: IARC; 2021.
54. Kimura K, Usui Y, Goto H, The Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical Features and Diagnostic Significance of the Intraocular Fluid of 217 Patients with Intraocular Lymphoma. *Jpn J Ophthalmol.* juill 2012;56(4):383-9.
55. Jahnke K, Hummel M, Korfel A, Burmeister T, Kiewe P, Klasen HA, et al. Detection of Subclinical Systemic Disease in Primary CNS Lymphoma by Polymerase Chain Reaction of the Rearranged Immunoglobulin Heavy-Chain Genes. *J Clin Oncol.* 10 oct 2006;24(29):4754-7.
56. Chan C-C, Shen D, Hackett JJ, Buggage RR, Tuailon N. Expression of Chemokine Receptors, CXCR4 and CXCR5, and Chemokines, BLC and SDF-1, in the Eyes of Patients with Primary Intraocular Lymphoma. *Ophthalmology.* févr 2003;110(2):421-6.
57. Smith JR, Braziel RM, Paoletti S, Lipp M, Ugucioni M, Rosenbaum JT. Expression of B-Cell-Attracting Chemokine 1 (CXCL13) by Malignant Lymphocytes and Vascular Endothelium in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Blood.* 1 févr 2003;101(3):815-21.
58. Smith JR, Falkenhagen KM, Coupland SE, Chipps TJ, Rosenbaum JT, Braziel RM. Malignant B Cells from Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma Express Stromal Cell-Derived Factor-1. *Am J Clin Pathol.* avr 2007;127(4):633-41.
59. Davis JL. Intraocular Lymphoma: A Clinical Perspective. *Eye.* févr 2013;27(2):153-62.

60. Peled A, Klein S, Beider K, Burger JA, Abraham M. Role of CXCL12 and CXCR4 in the Pathogenesis of Hematological Malignancies. *Cytokine*. sept 2018;109:11-6.
61. Yu GH, Montone KT, Frias-Hidvegi D, Cajulis RS, Brody BA, Levy RM. Cytomorphology of Primary CNS Lymphoma: Review of 23 Cases and Evidence for the Role of EBV. *Diagn Cytopathol*. mars 1996;14(2):114-20.
62. MacMahon E, Charache P, Glass D, Mann RB, Becker PS, Hayward D, et al. Epstein-Barr Virus in AIDS-Related Primary Central Nervous System Lymphoma. *The Lancet*. oct 1991;338(8773):969-73.
63. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS Lymphoma in HIV Infection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018. p. 177-86.
64. Sauer TC, Meyers SM, Shen D, Vegh S, Vygantas C, Chan C-C. Primary Intraocular Lymphoma (retinal) Lymphoma After Ocular Toxoplasmosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2010;4(2):160-3.
65. Shen DF, Herbort CP, Tuailon N, Buggage RR, Egwuagu CE, Chan C-C. Detection of Toxoplasma Gondii DNA in Primary Intraocular B-Cell Lymphoma. *Mod Pathol*. oct 2001;14(10):995-9.
66. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Gubkin A, Tirelli U, et al. Relevance of Intraocular Involvement in the Management of Primary Central Nervous System Lymphomas. *Ann Oncol*. avr 2002;13(4):531-8.
67. Hong JT, Chae JB, Lee JY, Kim J-G, Yoon YH. Ocular Involvement in Patients with Primary CNS Lymphoma. *J Neurooncol*. mars 2011;102(1):139-45.
68. Venkatesh R, Bavaharan B, Mahendradas P, Yadav NK. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Prevalence, Impact, and Management Challenges. *Clin Ophthalmol*. févr 2019;Volume 13:353-64.
69. Llorenç V, Fuster C, Alba-Linero C, Moll-Udina A, Serrano A, Solé M, et al. Clinical Features of Primary and Systemic Metastatic Intraocular Lymphomas in Spanish Patients. *J Ophthalmol*. 16 oct 2019;2019:1-9.
70. Gill MK, Jampol LM. Variations in the Presentation of Primary Intraocular Lymphoma. *Surv Ophthalmol*. mai 2001;45(6):463-71.
71. Velez G, de Smet MD, Whitcup SM, Robinson M, Nussenblatt RB, Chan C-C. Iris Involvement in Primary Intraocular Lymphoma. *Surv Ophthalmol*. mai 2000;44(6):518-26.
72. Letzelter N, Rouberol F, Vasselon J, Hullo A. [Primary Ocular Lymphoma Manifesting as Anterior Uveitis. Apropos of a Case]. *J Fr Ophtalmol*. oct 1999;22(8):881-3.
73. Chan C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist*. nov 2011;16(11):1589-99.
74. Ridley ME, McDonald HR, Sternberg P, Blumenkranz MS, Zarbin MA, Schachat AP. Retinal Manifestations of Ocular Lymphoma (Reticulum Cell Sarcoma). *Ophthalmology*. juill 1992;99(7):1153-61.
75. Kodjikian L, Pérignon S, Sève P, Ghesquière H. Lymphomes Intra-Oculaires. In: *Les uvéites*. Paris: Elsevier Masson; 2010. p. 545-66.
76. Kim EW, Zakov ZN, Albert DM, Smith TR, Craft JL. Intraocular Reticulum Cell Sarcoma: A Case Report and Literature Review. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1979;209(3):167-78.
77. Vogel MH, Font RL, Zimmerman LE, Levine RA. Reticulum Cell Sarcoma of the Retina and Uvea. *Am J Ophthalmol*. août 1968;66(2):205-15.
78. Simon JW, Friedman AH. Ocular Reticulum Cell Sarcoma. *Br J Ophthalmol*. 1 oct 1980;64(10):793-9.
79. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VML, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary Intraocular Lymphoma. *Surv Ophthalmol*. oct 2014;59(5):503-16.
80. Mapelli C, Invernizzi A, Barteselli G, Pellegrini M, Tabacchi E, Staurenghi G, et al. Multimodal Imaging of Vitreoretinal Lymphoma. *Ophthalmologica*. 2016;236(3):166-74.

81. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran THC, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 Measurement in Aqueous Humor for Screening Patients with Suspicion of Primary Intraocular Lymphoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 juill 2007;48(7):3253.
82. Fardeau C, Lee CPL, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, et al. Retinal Fluorescein, Indocyanine Green Angiography, and Optic Coherence Tomography in Non-Hodgkin Primary Intraocular Lymphoma. *Am J Ophthalmol*. mai 2009;147(5):886-894.e1.
83. Jang H, Sepah YJ, Sophie R, Bittencourt MG, Ferraz D, Hanout M, et al. Longitudinal Spectral Domain Optical Coherence Tomography Changes in Eyes with Intraocular Lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):59.
84. Saito T, Ohguro N, Iwahashi C, Hashida N. Optical Coherence Tomography Manifestations of Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. déc 2016;254(12):2319-26.
85. Barry RJ, Tasiopoulou A, Murray PI, Patel PJ, Sagoo MS, Denniston AK, et al. Characteristic Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Novel Aid to Early Diagnosis. *Br J Ophthalmol*. oct 2018;102(10):1362-6.
86. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Echizen N, Inoue M, Takayama N, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Patterns in Intraocular Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 11 mars 2015;1-6.
87. Deák GG, Goldstein DA, Zhou M, Fawzi AA, Jampol LM. Vertical Hyperreflective Lesions on Optical Coherence Tomography in Vitreoretinal Lymphoma. *JAMA Ophthalmol*. 1 févr 2019;137(2):194.
88. Chiu S, Mudhar HS, Harrison B, Spiteri-Cornish K, Sears K. Cystoid Macular Oedema as a Presenting Feature of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(5):318-22.
89. Vasconcelos-Santos DV, De Puy e Souza GH, de Faria BB, Pedrosa MS, Diniz AV, Oréfice JL, et al. Subretinal Pigment Epithelial Infiltrates in Primary Vitreoretinal Lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. déc 2011;1(4):171-171.
90. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, Foerster AMH, Heiligenhaus A, Pleyer U, et al. Evaluation of Vitrectomy Specimens and Chorioretinal Biopsies in the Diagnosis of Primary Intraocular Lymphoma in Patients with Masquerade Syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. oct 2003;241(10):860-70.
91. Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, Tobita H, Shimada N, Takase H, et al. Fundus Autofluorescence Patterns in Eyes with Primary Intraocular Lymphoma. *Retina*. janv 2010;30(1):23-32.
92. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, Nussenblatt R, Chan C-C, Sen HN. Fundus Autofluorescence Patterns in Primary Intraocular Lymphoma. *Retina*. févr 2014;34(2):366-72.
93. Lavine JA, Singh AD, Sharma S, Baynes K, Lowder CY, Srivastava SK. Ultra-Widefield Multimodal Imaging of Primary Vireoretinal Lymphoma. *Retina*. oct 2019;39(10):1861-71.
94. Egawa M, Mitamura Y, Hayashi Y, Semba K, Naito T. Changes of Fundus Autofluorescence and Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Findings After Treatment of Primary Intraocular Lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4(1):7.
95. Velez G, Chan C-C, Csaky KG. Fluorescein Angiographic Findings in Primary Intraocular Lymphoma. *Retina*. févr 2002;22(1):37-43.
96. Trivedi D, Denniston AK, Murray PI. Safety Profile of Anterior Chamber Paracentesis Performed at the Slit Lamp: Safety of Anterior Chamber Paracentesis. *Clin Experiment Ophthalmol*. nov 2011;39(8):725-8.
97. Papaliadis GN, Montezuma SR. Pseudo-Hypopyon as the Presenting Feature of Recurrent B-Cell Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. janv 2008;16(3):121-2.
98. Finger PT. Anterior Chamber Paracentesis Cytology (Cytospin Technique) for the Diagnosis of Intraocular Lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 1 juin 2006;90(6):690-2.
99. Lobo A, Lightman S. Vitreous Aspiration Needle Tap in the Diagnosis of Intraocular Inflammation. *Ophthalmology*. mars 2003;110(3):595-9.

100. Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF, Doft BH, Barza M, Pavan PR. Microbiologic Yields and Complication Rates of Vitreous Needle Aspiration Versus Mechanized Vitreous Biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina*. févr 1999;19(2):98-102.
101. Margolis R, Brasil OFM, Lowder CY, Singh RP, Kaiser PK, Smith SD, et al. Vitrectomy for the Diagnosis and Management of Uveitis of Unknown Cause. *Ophthalmology*. oct 2007;114(10):1893-7.
102. Gonzales JA, Chan C-C. Biopsy Techniques and Yields in Diagnosing Primary Intraocular Lymphoma. *Int Ophthalmol*. 25 juin 2007;27(4):241-50.
103. Belin PJ, Parke DW. Complications of Vitreoretinal Surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. mai 2020;31(3):167-73.
104. Cursiefen C. Oculocerebral Non-Hodgkin's Lymphoma with Uveal Involvement: Development of an Epibulbar Tumor After Vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 1 oct 2000;118(10):1437.
105. Peyman GA. A Pneumovitrector for the Diagnostic Biopsy of the Vitreous. *Ophthalmic Surg Lasers*. mars 1996;27(3):246-7.
106. Jiang T, Zhao Z, Chang Q. Evaluation of Cytologic Specimens Obtained During Experimental Vitreous Biopsy Using B-Cell Lymphoma Line. *Eur J Ophthalmol*. nov 2014;24(6):911-7.
107. Conlon MR, Craig I, Harris JF, Molinaro P, Ventresca M, Gonder JR. Effect of Vitrectomy and Cytopreparatory Techniques on Cell Survival and Preservation. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. juin 1992;27(4):168-71.
108. Yeh S, Weichel ED, Faia LJ, Albin TA, Wroblewski KK, Stetler-Stevenson M, et al. 25-Gauge Transconjunctival Sutureless Vitrectomy for the Diagnosis of Intraocular Lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 1 mai 2010;94(5):633-8.
109. Rodriguez EF, Sepah YJ, Jang HS, Ibrahim M, Nguyen QD, Rodriguez FJ. Cytologic Features in Vitreous Preparations of Patients with Suspicion of Intraocular Lymphoma: Intraocular Lymphoma Cytology. *Diagn Cytopathol*. janv 2014;42(1):37-44.
110. Farkas T, Harbour W, Dávila RM. Cytologic Diagnosis of Intraocular Lymphoma in Vitreous Aspirates. *Acta Cytol*. 2004;48(4):487-91.
111. Zaldivar RA, Martin DF, Holden JT, Grossniklaus HE. Primary Intraocular Lymphoma. *Ophthalmology*. sept 2004;111(9):1762-7.
112. Ranty M-L, Laurent C, Aziza J, Mahieu L, Olle P, Quintyn J-C, et al. Improving the Cytological Diagnosis of Intraocular Lymphoma from Vitreous Fluid. *Histopathology*. juill 2015;67(1):48-61.
113. Coupland SE. The Pathologist's Perspective on Vitreous Opacities. *Eye*. oct 2008;22(10):1318-29.
114. Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M, Stein H, Heimann H. Assessment of HOPE Fixation in Vitrectomy Specimens in Patients with Chronic Bilateral Uveitis (masquerade Syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. sept 2005;243(9):847-52.
115. Sarafzadeh S, Corrêa ZM, Dhamija A, Augsburger JJ, Trichopoulos N. Intraocular Lymphoma Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. sept 2010;88(6):705-10.
116. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC, Potter PD. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Suspected Intraocular Tumors. *Ophthalmology*. nov 1993;100(11):1677-84.
117. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: A Pars Plana Approach. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. août 1971;75(4):813-20.
118. Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan C-C. Immunocytochemical Staining of Vitreous Cells. *Ophthalmology*. févr 1992;99(2):250-6.
119. Karma A, von Willebrand EO, Tommila PV, Paetau AE, Oskala PS, Immonen IJ. Primary Intraocular Lymphoma. *Ophthalmology*. juill 2007;114(7):1372-7.
120. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic Masquerade Syndromes. *Surv Ophthalmol*. mars 2002;47(2):81-124.

121. Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, et al. Risk Factors for Failure of Vitrectomy Cell Block Technique in Cytological Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. mai 2019;257(5):1029-36.
122. Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Tagawa Y, et al. Diagnostic Efficacy of Cell Block Method for Vitreoretinal Lymphoma. *Diagn Pathol*. déc 2016;11(1):29.
123. Mudhar HS, Sheard R. Diagnostic Cellular Yield is Superior with Full Pars Plana Vitrectomy Compared with Core Vitreous Biopsy. *Eye*. janv 2013;27(1):50-5.
124. Asencio-Duran M, Vallejo-Garcia JL, Pastora-Salvador N, Fonseca-Sandomingo A, Romano MR. Vitreous Diagnosis in Neoplastic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1-10.
125. Chaput F, Amer R, Baglivo E, Touitou V, Kozyreff A, Bron D, et al. Intraocular T-Cell Lymphoma: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 3 sept 2017;25(5):644-53.
126. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic Testing of Vitrectomy Specimens. *Am J Ophthalmol*. nov 2005;140(5):822-829.e2.
127. Marti LC, Bacal NS, Bento LC, Correia RP, Rocha FA. Lymphoid Hematopoiesis and Lymphocytes Differentiation and Maturation. In: Isvoranu G, éditeur. *Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection*. IntechOpen; 2017. p. 1-31.
128. Araujo I, Coupland SE. Primary Vitreoretinal Lymphoma—A Review. *Asia-Pac J Ophthalmol*. juin 2017;6(3):283-9.
129. Davis JL, Ruiz P, Shah M, Mandelcorn ED. Evaluation of the Reactive T-Cell Infiltrate in Uveitis and Intraocular Lymphoma with Flow Cytometry of Vitreous Fluid (an American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. déc 2012;110:117-29.
130. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal Centres: Role in B-Cell Physiology and Malignancy. *Nat Rev Immunol*. janv 2008;8(1):22-33.
131. Coupland SE. Molecular Pathology of Lymphoma. *Eye*. févr 2013;27(2):180-9.
132. Coupland SE, Loddenkemper C, Smith JR, Braziel RM, Charlotte F, Anagnostopoulos I, et al. Expression of Immunoglobulin Transcription Factors in Primary Intraocular Lymphoma and Primary Central Nervous System Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2005;46(11):3957-64.
133. Hübl W, Tlustos L, Bayer PM. Use of Precision Profiles to Evaluate Precision of the Automated Leukocyte Differential. *Clin Chem*. juill 1996;42(7):1068-73.
134. Cantu CA, Green CL, Cummings TJ, Liu B, Dash RC. Flow Cytometry Immunophenotyping of Vitreous Specimens Does Not Contribute to Diagnosis of Lymphoma Without Supporting Morphologic Features. *Diagn Cytopathol*. avr 2019;47(4):275-81.
135. Winiarska M, Bil J, Wilczek E, Wilczynski GM, Lekka M, Engelberts PJ, et al. Statins Impair Antitumor Effects of Rituximab by Inducing Conformational Changes of CD20. Heslop H, éditeur. *PLoS Med*. 25 mars 2008;5(3):e64.
136. Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of Intraocular Lymphoma by Flow Cytometry. *Am J Ophthalmol*. sept 1997;124(3):362-72.
137. Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, van Hagen PM, van Lochem EG, van Dongen JJM, et al. Multicolor Flowcytometric Immunophenotyping Is a Valuable Tool for Detection of Intraocular Lymphoma. *Ophthalmology*. mai 2013;120(5):991-6.
138. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 Receptor System and Its Role in Physiological and Pathological Conditions. *Clin Sci*. 1 févr 2012;122(4):143-59.
139. Burger R. Impact of Interleukin-6 in Hematological Malignancies. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40(5):336-43.
140. Saraiva M, O'Garra A. The Regulation of IL-10 Production by Immune Cells. *Nat Rev Immunol*. mars 2010;10(3):170-81.
141. Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and Regulation of T Cell-Derived Interleukin-10. *Semin Immunol*. août 2019;44:101344.
142. Načinović-Duletić A, Štifter S, Dvornik Š, Škunca Ž, Jonjić N. Correlation of Serum IL-6, IL-8 and IL-10 Levels with Clinicopathological Features and Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Lab Hematol*. juin 2008;30(3):230-9.

143. Fisson S, Ouakrim H, Touitou V, Baudet S, Ben Abdelwahed R, Donnou S, et al. Cytokine Profile in Human Eyes: Contribution of a New Cytokine Combination for Differential Diagnosis Between Intraocular Lymphoma or Uveitis. Vavvas D, éditeur. PLoS ONE. 6 févr 2013;8(2):e52385.
144. Ooi KG-J, Galatowicz G, Towler HMA, Lightman SL, Calder VL. Multiplex Cytokine Detection Versus Elisa for Aqueous Humor: IL-5, IL-10, and IFN γ Profiles in Uveitis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 janv 2006;47(1):272.
145. Chen K, Li X, Wang D, Ma Y, Chen B, Wang Q, et al. The Diagnostic Value of IL-10 and IL-6 Level in Vitreous Fluid and Aqueous Humor for Vitreoretinal Lymphoma. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 31 déc 2020;515:21-6.
146. Frenkel S, Pe'er J, Kaufman R, Maly B, Habet-Wilner Z. The Importance of Cytokines Analysis in the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. sept 2020;98(6).
147. Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen A-M, Ohanessian R, Ghesquières H, Sève P, et al. Use of a Threshold of Interleukin-10 and IL-10/IL-6 Ratio in Ocular Samples for the Screening of Vitreoretinal Lymphoma. *Retina*. avr 2018;38(4):773-81.
148. Sugita S, Takase H, Sugamoto Y, Arai A, Miura O, Mochizuki M. Diagnosis of Intraocular Lymphoma by Polymerase Chain Reaction Analysis and Cytokine Profiling of the Vitreous Fluid. *Jpn J Ophthalmol*. mai 2009;53(3):209-14.
149. Kuo DE, Wei MM, Knickelbein JE, Armbrust KR, Yeung IYL, Lee AY, et al. Logistic Regression Classification of Primary Vitreoretinal Lymphoma Versus Uveitis by Interleukin 6 and Interleukin 10 Levels. *Ophthalmology*. juill 2020;127(7):956-62.
150. Chan C-C, Whitcup SM, Solomon D, Nussenblatt RB. Interleukin-10 in the Vitreous of Patients with Primary Intraocular Lymphoma. *Am J Ophthalmol*. nov 1995;120(5):671-3.
151. Wang Y, Shen D, Wang VM, Sen HN, Chan C-C. Molecular Biomarkers for the Diagnosis of Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 5 sept 2011;12(9):5684-97.
152. Costopoulos M, Touitou V, Golmard J-L, Darugar A, Fisson S, Bonnemye P, et al. ISOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis. *Ophthalmology*. juill 2016;123(7):1626-8.
153. Saleh M, Nikolitch K, Bourcier T, Speeg C, Gaucher D. Repeated IL-10 Measurement in Aqueous Humor and Oct Imaging Are Valuable Tools to Monitor Intraocular Lymphoma Treated with Intravitreal Injections of Methotrexate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. mai 2012;250(5):761-4.
154. Raja H, Snyder MR, Johnston PB, O'Neill BP, Caraballo JN, Balsanek JG, et al. Effect of Intravitreal Methotrexate and Rituximab on Interleukin-10 Levels in Aqueous Humor of Treated Eyes with Vitreoretinal Lymphoma. Chan C-C, éditeur. PLoS ONE. 4 juin 2013;8(6):e65627.
155. Park YG, Park W-K, Kim R-Y, Kim M, Park Y-H. Serial Changes in the Aqueous IL-10 Level After Intravitreal Methotrexate Injection as an Indicator of Primary Vitreoretinal Lymphoma Recurrence. *Sci Rep*. déc 2020;10(1):15992.
156. Mayer G. Immunology - Chapter Six -Genetics of Immunoglobulins [Internet]. *Microbiology and Immunology On-line*. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/mayer/IgGenetics2000.htm>
157. Backhaus O. Generation of Antibody Diversity. In: Böldicke T, éditeur. *Antibody Engineering*. IntechOpen; 2018. p. 1-16.
158. Chan C-C. Molecular Pathology of Primary Intraocular Lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:275-92.
159. Shen D. Utility of Microdissection and Polymerase Chain Reaction for the Detection of Immunoglobulin Gene Rearrangement and Translocation in Primary Intraocular Lymphoma. *Ophthalmology*. 1 sept 1998;105(9):1664-9.
160. Tan WJ, Wang MM, Castagnoli PR, Tang T, Chan ASY, Lim TS. Single B-Cell Genomic Analyses Differentiate Vitreoretinal Lymphoma from Chronic Inflammation. *Ophthalmology*. juill 2021;128(7):1079-90.

161. van Krieken JHJM, Langerak AW, Macintyre EA, Kneba M, Hodges E, Sanz RG, et al. Improved Reliability of Lymphoma Diagnostics Via Pcr-Based Clonality Testing: — Report of the Biomed-2 Concerted Action Bhm4-Ct98-3936. *Leukemia*. févr 2007;21(2):201-6.
162. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, Süsskind D, Zierhut M, Waizel M, et al. High Frequency of MYD88 Mutations in Vitreoretinal B-Cell Lymphoma: A Valuable Tool to Improve Diagnostic Yield of Vitreous Aspirates. *Blood*. 2 juill 2015;126(1):76-9.
163. Tan WJ, Wang MM, Ricciardi-Castagnoli P, Chan ASY, Lim TS. Cytologic and Molecular Diagnostics for Vitreoretinal Lymphoma: Current Approaches and Emerging Single-Cell Analyses. *Front Mol Biosci*. 11 janv 2021;7:611017.
164. Croce CM. MicroRNA Dysregulation to Identify Novel Therapeutic Targets. In: Hunter E, Bister K, éditeurs. *Viruses, Genes, and Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 191-203. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 407).
165. Lobo A, Okhravi N, Adamson P, Clark BJ, Lightman S. Protocol for the Use of Polymerase Chain Reaction in the Detection of Intraocular Large B-Cell Lymphoma in Ocular Samples. *J Mol Diagn*. févr 2007;9(1):113-21.
166. Wallace DJ, Shen D, Reed GF, Miyanaga M, Mochizuki M, Sen HN, et al. Detection of the Bcl-2 t(14;18) Translocation and Proto-Oncogene Expression in Primary Intraocular Lymphoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 juill 2006;47(7):2750.
167. Wang JQ, Jeelall YS, Ferguson LL, Horikawa K. Toll-Like Receptors and Cancer: MYD88 Mutation and Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 31 juill 2014 [cité 16 juill 2021];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00367/abstract>
168. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim K-H, et al. Oncogenically Active MYD88 Mutations in Human Lymphoma. *Nature*. 3 févr 2011;470(7332):115-9.
169. Raja H, Salomão DR, Viswanatha DS, Pulido JS. Prevalence of MYD88 L265P Mutation in Histologically Proven, Diffuse Large B-Cell Vitreoretinal Lymphoma. *Retina*. mars 2016;36(3):624-8.
170. Hiemcke-Jiwa LS, ten Dam-van Loon NH, Leguit RJ, Nierkens S, Ossewaarde-van Norel J, de Boer JH, et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor with Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol*. 1 oct 2018;136(10):1098.
171. Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. Prise en Charge Diagnostique des Uvéïtes: Recommandations d'un Groupe D'experts. *Rev Médecine Interne*. sept 2018;39(9):676-86.
172. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A Systematic Approach to the Diagnosis of Suspected Central Nervous System Lymphoma. *JAMA Neurol*. 1 mars 2013;70(3):311.
173. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive Approach to Diagnosis and Treatment of Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *Neuro-Oncol*. 19 févr 2019;21(3):296-305.
174. Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central Nervous System Lymphoma Characterization by Diffusion-Weighted Imaging and MR Spectroscopy. *J Neuroimaging*. oct 2008;18(4):411-7.
175. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Br J Haematol*. févr 2019;184(3):348-63.
176. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP, Ferreri AJM, Blay J-Y, Neuwelt EA, et al. Primary CNS Lymphoma with Intraocular Involvement: International Pcnsl Collaborative Group Report. *Neurology*. 21 oct 2008;71(17):1355-60.
177. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 15 janv 2003;21(2):266-72.

178. Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS, et al. CSF Flow Cytometry Greatly Improves Diagnostic Accuracy in CNS Hematologic Malignancies. *Neurology*. 15 mai 2007;68(20):1674-9.
179. Armand M, Costopoulos M, Osman J, Tarfi S, Houillier C, Choquet S, et al. Optimization of CSF Biological Investigations for CNS Lymphoma Diagnosis. *Am J Hematol*. oct 2019;94(10):1123-31.
180. Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, Francaviglia I, Daverio R, Iacona C, et al. MYD88 L265P Mutation and Interleukin-10 Detection in Cerebrospinal Fluid Are Highly Specific Discriminating Markers in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma: Results from a Prospective Study. *Br J Haematol*. mai 2021;193(3):497-505.
181. Sasagawa Y, Akai T, Tachibana O, Iizuka H. Diagnostic Value of Interleukin-10 in Cerebrospinal Fluid for Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System. *J Neurooncol*. janv 2015;121(1):177-83.
182. Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, Kawamura A, Tanaka H, Mizukawa K, et al. Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 Is a Potentially Useful Biomarker in Immunocompetent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). *Neuro-Oncol*. mars 2012;14(3):368-80.
183. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, Gao H-X, Barajas R, Chen L, et al. CXCL13 Plus Interleukin 10 Is Highly Specific for the Diagnosis of Cns Lymphoma. *Blood*. 6 juin 2013;121(23):4740-8.
184. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The Utility of Body FDG PET in Staging Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neuro-Oncol*. 1 avr 2008;10(2):223-8.
185. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary Cns Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):5034-43.
186. Recommandations Nationales De Bonnes Pratiques - Réseau LOC. Réseau expert national pour les lymphomes oculo-cérébraux; 2014 2015.
187. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients: Guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):e322-32.
188. Mikami R, Nakayama H, Goto H, Kimura K, Usui Y, Nogi S, et al. Preliminary Results of Radiotherapy for Primary Intraocular Non-Hodgkin Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. oct 2013;54(10):2181-4.
189. Isobe K, Ejima Y, Tokumaru S, Shikama N, Suzuki G, Takemoto M, et al. Treatment of Primary Intraocular Lymphoma with Radiation Therapy: A Multi-Institutional Survey in Japan. *Leuk Lymphoma*. janv 2006;47(9):1800-5.
190. Teckie S, Yahalom J. Primary Intraocular Lymphoma: Treatment Outcomes with Ocular Radiation Therapy Alone. *Leuk Lymphoma*. avr 2014;55(4):795-801.
191. Berenbom A, Davila RM, Lin H-S, Harbour JW. Treatment Outcomes for Primary Intraocular Lymphoma: Implications for External Beam Radiotherapy. *Eye*. sept 2007;21(9):1198-201.
192. Milgrom SA, Cheah CY, Pinnix CC, Smith GL, Dabaja BS, Horace P, et al. Acute and Late Toxicity of Bilateral Orbital Irradiation in the Management of Primary Intraocular Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. nov 2016;57(11):2612-8.
193. Fuente MI, Alderuccio JP, Reis IM, Omuro A, Markoe A, Echegaray JJ, et al. Bilateral Radiation Therapy Followed by Methotrexate-Based Chemotherapy for Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Hematol*. avr 2019;94(4):455-60.
194. Fishburne BC. Intravitreal Methotrexate as an Adjunctive Treatment of Intraocular Lymphoma. *Arch Ophthalmol*. 1 sept 1997;115(9):1152.
195. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal Methotrexate for Treating Vitreoretinal Lymphoma: 10 Years of Experience. *Br J Ophthalmol*. 1 mars 2008;92(3):383-8.
196. Kvopka M, Lake SR, Smith JR. Intraocular Chemotherapy for Vitreoretinal Lymphoma: A Review. *Clin Experiment Ophthalmol*. mars 2020;48(2):240-8.

197. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, Sobolewska B, Missotten T, Baarsma S, et al. Treatment Strategies in Primary Vitreoretinal Lymphoma: A 17-Center European Collaborative Study. *JAMA Ophthalmol.* 1 févr 2015;133(2):191.
198. Smith JR, Pe'er J, Belfort RN, Cardoso F, Carvajal RD, Carvalho C, et al. Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology and Champalimaud Foundation Ocular Oncogenesis and Oncology Conference. *Transl Vis Sci Technol.* 9 janv 2019;8(1):9.
199. Smith J. Role of Intravitreal Methotrexate in the Management of Primary Central Nervous System Lymphoma with Ocular Involvement. *Ophthalmology.* sept 2002;109(9):1709-16.
200. Witmer MT. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Management of Isolated Ocular Disease. *Cancer Control.* avr 2016;23(2):110-6.
201. de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, Solomon D, Chan CC. Intravitreal Chemotherapy for the Treatment of Recurrent Intraocular Lymphoma. *Br J Ophthalmol.* 1 avr 1999;83(4):448-51.
202. Klimova A, Heissigerova J, Rihova E, Brichova M, Pytlik R, Spicka I, et al. Combined Treatment of Primary Vitreoretinal Lymphomas Significantly Prolongs the Time to First Relapse. *Br J Ophthalmol.* nov 2018;102(11):1579-85.
203. Jeong Y, Ryu JS, Park UC, Oh JY. Corneal Epithelial Toxicity After Intravitreal Methotrexate Injection for Vitreoretinal Lymphoma: Clinical and in Vitro Studies. *J Clin Med.* 18 août 2020;9(8):2672.
204. Sen HN, Chan C-C, Byrnes G, Fariss RN, Nussenblatt RB, Buggage RR. Intravitreal Methotrexate Resistance in a Patient with Primary Intraocular Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* janv 2008;16(1-2):29-33.
205. Zhou X, Zhou X, Shi H, Lai J, Wang Q, Li Y, et al. Reduced Frequency of Intravitreal Methotrexate Injection Lowers the Risk of Keratopathy in Vitreoretinal Lymphoma Patients. *BMC Ophthalmol.* déc 2020;20(1):189.
206. Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* août 2020;22(8):78.
207. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol.* oct 2012;1(3):1.
208. Larkin KL, Saboo US, Comer GM, Forooghian F, Mackensen F, Merrill P, et al. Use of Intravitreal Rituximab for Treatment of Vitreoretinal Lymphoma. *Br J Ophthalmol.* janv 2014;98(1):99-103.
209. Conrady CD, Shakoor A. Rituximab-Associated Retinal Occlusive Vasculopathy: A Case Report and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 18 mai 2020;28(4):622-5.
210. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-Dose Cytarabine Plus High-Dose Methotrexate Versus High-Dose Methotrexate Alone in Patients with Primary CNS Lymphoma: A Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet.* oct 2009;374(9700):1512-20.
211. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with Methotrexate, Cytarabine, Thiotepa, and Rituximab (MATRix Regimen) in Patients with Primary CNS Lymphoma: Results of the First Randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (ielsg32) Phase 2 Trial. *Lancet Haematol.* mai 2016;3(5):e217-27.
212. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, et al. Rituximab in Patients with Primary CNS Lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Intergroup Study. *Lancet Oncol.* févr 2019;20(2):216-28.
213. Houillier C, Taillandier L, Lamy T, Chinot O, Molucon-Chabrot C, Soubeyran P, et al. Whole Brain Radiotherapy (WBRT) Versus Intensive Chemotherapy with Haematopoietic Stem Cell Rescue (IC + HCR) for Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in Young Patients: An Intergroup Anocéf-Goelams Randomized Phase II Trial (PRECIS). *Blood.* 2 déc 2016;128(22):782-782.
214. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and Temozolomide Versus Methotrexate, Procarbazine, Vincristine, and Cytarabine

- for Primary CNS Lymphoma in an Elderly Population: An Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomised Phase 2 Trial. *Lancet Haematol.* juin 2015;2(6):e251-9.
215. Lam M, Touitou V, Choquet S, Cassoux N, Ghesquières H, Kodjikian L, et al. Intravenous High-Dose Methotrexate Based Systemic Therapy in the Treatment of Isolated Primary Vitreoretinal Lymphoma: An LOC Network Study. *Am J Hematol.* juill 2021;96(7):823-33.
216. Nguyen D-T, Houillier C, Choquet S, Cassoux N, Soussain C, Le Cossec C, et al. Primary Oculocerebral Lymphoma: MTX Polychemotherapy Alone on Intraocular Disease Control. *Ophthalmology.* sept 2016;123(9):2047-50.
217. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 1 avr 2019;37(10):823-33.
218. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* nov 2017;4(11):e510-23.
219. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Refractory and Recurrent Primary CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française De Greffe De Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2512-8.
220. Siegal T, Bairey O. Primary CNS Lymphoma in the Elderly: The Challenge. *Acta Haematol.* 2019;141(3):138-45.
221. Castellino A, Pulido JS, Johnston PB, Ristow KM, Nora Bennani N, Inwards DJ, et al. Role of Systemic High-Dose Methotrexate and Combined Approaches in the Management of Vitreoretinal Lymphoma: A Single Center Experience 1990-2018. *Am J Hematol.* mars 2019;94(3):291-8.
222. Kreher S, Strehlow F, Martus P, Roth P, Hertenstein B, Röth A, et al. Prognostic Impact of Intraocular Involvement in Primary CNS Lymphoma: Experience from the G-PCNSL-SG1 Trial. *Ann Hematol.* mars 2015;94(3):409-14.
223. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Soubeyran P, Chinot O, Taillandier L, et al. Management and Outcome of Primary CNS Lymphoma in the Modern Era: An LOC Network Study. *Neurology.* 10 mars 2020;94(10):e1027-39.
224. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* nov 2007;18(11):1851-5.
225. Chan C-C, Wallace DJ. Intraocular Lymphoma: Update on Diagnosis and Management. *Cancer Control.* sept 2004;11(5):285-95.
226. Takase H, Futagami Y, Yoshida T, Kamoi K, Sugita S, Imai Y, et al. Cytokine Profile in Aqueous Humor and Sera of Patients with Infectious or Noninfectious Uveitis. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 avr 2006;47(4):1557.
227. Hah YY, Ho SL, Teoh SCB, Agrawal R. Epidemiology and Clinical Features of Intraocular Lymphoma in Singapore. *Nepal J Ophthalmol.* 31 déc 2019;11(2):158-66.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LECANNUET Anaïs

TITRE DE LA THESE : Pertinence du dosage des interleukines 6 et 10 dans les fluides intraoculaires pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien : retour sur 8 ans d'expérience

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Evaluer la pertinence diagnostique du dosage intraoculaire de l'interleukine 10 (IL-10), du ratio interleukine 10/interleukine 6 et du score ISOLD (Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis) dans la classification lymphome vitréo-rétinien (LVR) versus uvéite non lymphomateuse.

Design : Etude rétrospective monocentrique.

Matériels et méthode : Les patients présentant une uvéite suspecte de LVR et ayant eu un dosage de l'IL-10 et de l'interleukine 6 (IL-6) dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré étaient inclus dans l'étude. Les patients étaient divisés en deux groupes : 13 prélèvements de 10 patients présentant un LVR et 33 prélèvements de 28 patients atteints d'une uvéite infectieuse ou inflammatoire.

Résultats : Dans l'humeur aqueuse, le taux médian d'IL-10 était de 118,0 [28,0; 217,0] pg/mL pour les patients atteints d'un LVR et de 2,5 [2,5; 2,9] pg/mL pour les patients présentant une uvéite. La sensibilité et la spécificité du dosage intracaméculaire de l'IL-10 avec un seuil à 30 pg/mL, du ratio IL-10/IL-6 avec un seuil à 1 et du score ISOLD étaient identiques, estimées respectivement à 73% et à 96%. Dans notre cohorte, la courbe receiver operating characteristic (ROC) du ratio IL-10/IL-6 dans l'HA et/ou le vitré permettait de déduire un seuil optimal à 0,67, associé à une sensibilité de 92% et une spécificité de 97%.

Conclusion : Le dosage des interleukines 6 et 10 dans l'humeur aqueuse et/ou le vitré de patients présentant une uvéite suspecte de LVR représente un outil diagnostique pertinent pour différencier le LVR d'une uvéite non lymphomateuse. La cytologie reste néanmoins le gold standard pour poser le diagnostic définitif de LVR.

MOTS CLES : Lymphome vitréo-rétinien, Pseudo-uvéite, Interleukine, Vitrectomie diagnostique, Lymphome intraoculaire

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Relevance of interleukin 10 and interleukin 6 in ocular samples for the diagnosis of vitreo-retinal lymphoma : A 8-year retrospective study.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Purpose: To determine the diagnostic relevance of interleukin 10 (IL-10), IL-10/IL-6 ratio and previously published Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis (ISOLD) in aqueous humour (AH) and vitreous in classifying vitreo-retinal lymphoma (VRL) versus uveitis.

Design: Single-center retrospective cohort study.

Methods: Patients with a suspicious of VRL for whom IL-10 and interleukin 6 (IL-6) in the AH and/or in the vitreous had been measured were included. Patients were distributed in two groups: 13 ocular samples of 10 patients with VRL and 33 ocular samples of 28 patients with uveitis.

Results: In patients with VRL, IL-10 median value was 118,0 [28,0; 217,0] pg/mL in AH. In patients with uveitis, IL-10 median value was 2,5 [2,5; 2,9] pg/mL in AH. A cut-off of 30 pg/mL in AH was associated with a sensitivity of 73% and a specificity of 96%. In AH, IL-10/IL-6 ratio higher than 1 and ISOLD were associated with the same sensitivity and specificity, respectively of 73% and 96%. An optimal cut-off of 0,67 was deduced from the receiver operating characteristic (ROC) curve of IL-10/IL-6 ratio in AH and/or vitreous. IL-10/IL-6 ratio higher than the optimal cut-off of 0,67 was associated with a sensitivity of 92% and a specificity of 97%.

Conclusion: IL-10 measurement, IL-10/IL6 ratio and ISOLD in ocular samples are useful to classify VRL versus uveitis. Cytology remains the gold standard for diagnosis, but intraocular cytokines analysis is a relevant additional tool for the diagnosis of VRL.

KEY WORDS : Vitreo-retinal lymphoma, Masquerade syndrome, Interleukin, Diagnostic vitrectomy, Intraocular lymphoma