



HAL
open science

Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure : étude épidémiologique et clinique

Irène Loiseau

► **To cite this version:**

Irène Loiseau. Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure : étude épidémiologique et clinique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04797673

HAL Id: dumas-04797673

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04797673v1>

Submitted on 22 Nov 2024

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.

Copyright

Année 2020

LES TUMEURS MÉLANOCYTAIRES DE L'UVÉE ANTÉRIEURE : ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL
le 20 Octobre 2020

par

Irène Marie Isabelle LOISEAU

Directeur : Dr Sabine CHAHORY

Invité : Dr Jean-Pierre JEGOU

Président du jury :	Pr. Jean-Léon LAGRANGE	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1^{er} Assesseur :	Dr Sabine CHAHORY	Maitre de Conférences à l'EnvA
2nd Assesseur :	Dr Edouard REYES-GOMEZ	Maître de Conférence à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce
 Directeur des formations : Pr Henry Chateau
 Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin
 Directeurs honoraires : MM. Les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespouhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénéac Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérange, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boidsay Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Maignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée <p>* responsable d'unité pédagogique</p>	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Turet Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
---	--

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur Jean-Léon Lagrange, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil, je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse.

A Docteure vétérinaire Sabine Chahory, maître de conférence à l'EnvA, pour votre gentillesse, votre patience, votre relecture attentive de ma thèse et pour m'avoir confié ce projet de thèse. Je vous remercie pour vos précieux conseils, et les semaines que j'ai passées au service d'ophtalmologie du ChuvA, qui m'ont beaucoup apporté.

A Docteur vétérinaire Edouard Reyes-Gomez, maître de conférence à l'EnvA, je vous remercie pour avoir accepté de relire ma thèse, et pour vos conseils précieux.

A Docteur vétérinaire Jean Pierre Jégou, un immense merci pour votre relecture attentive de ma thèse, pour avoir pris beaucoup de temps pour corriger le manuscrit, et surtout pour toutes les explications et les témoignages que vous m'avez partagés à propos de la belle profession vétérinaire.

Je remercie vivement le personnel du laboratoire LAPVSO, qui m'a permis d'avoir accès aux comptes-rendus d'analyses histologiques des cas présentés dans cette thèse.

A Tinou, mon pilier, merci d'être toujours à mes côtés, merci pour ces incroyables moments partagés entre sœurs, je ne les oublierai jamais. Merci pour ton soutien sans faille dans les moments difficiles. Bientôt ce sera à ton tour, je suis tellement fière de toi. Sans toi je n'y serai jamais arrivé. N'importe où tu t'installeras, je serai toujours à tes côtés, je t'aime si fort.

A mes parents, car c'est vous qui m'avez donné le goût de la biologie, le goût de la médecine, et m'avez montré l'exemple dans la persévérance au travail et le fait de ne jamais abandonner. Vous m'avez tant appris, je vous dois tellement, vous êtes géniaux.

A Grand-Maman, Grand-Papa, pour vous être tant occupés de nous pendant les vacances, pour les souvenirs du Val André et de ses glaces, qui resteront à jamais gravés dans mon cœur. A Bonne-Maman et Bon-Papa, merci pour vos encouragements au cours de mon cursus, pour les bons souvenirs que j'ai de Bief-du-Fourg avec vous.

A Tata, Tonton et toute leur famille. Merci de vous être occupés de nous quand nous étions enfants.

Aux Barbares font du ski :

Chloé, ma fidèle binôme qui m'a tant soutenue, je suis tellement contente d'être ta témoin en Juillet prochain ;

Emma, et notre moule-frites post-hôpital en première année ; Jérem, notre meneur de groupe si enthousiaste ;

Marie, ma coloc' de cœur, sans qui la 103 n'aurait pas été la même ;

Marion, tu resteras gravée dans mon cœur pour les recettes délicieuses que nous avons partagées et les bons apéritifs pris ensemble ;

Miléna, merci pour ton soutien lors du choix des internats, pour m'avoir fait découvrir l'ennéagramme ;

Nicolas, sans qui je n'aurai jamais pu avoir mon diplôme, merci pour ta gentillesse, ton écoute, ton accueil toujours souriant ; merci pour m'avoir accompagné pendant cette semaine de stage, dans la voiture en pleine nuit, sans lunettes, sans phares et sans permis ;

Nono, que de souvenirs lors des gardes à Vincennes et au ski ;

Plotine, pour m'avoir appris tant de choses sur l'écologie ;

Rémi, mon nouveau coloc', merci pour ton soutien ;

Merci pour ces 5 années incroyables que j'ai passées à vos côtés, les séjours formidables que nous avons passés ensemble sont inoubliables, j'ai hâte que l'on reparte.

A mes amis de Saint Thomas et de Together : Hadrien, Ludo, Marion, Thomas, je suis tellement contente que nous soyons encore en contact.

A Anne, merci de m'avoir fait découvrir le scoutisme, et pour tous ces beaux moments passés (la Grèce, Saumur) et à venir. Merci pour ton soutien en prépa.

A mon groupe de clinique de cette année, Chloé, Charline et Marion, et à celui de l'année dernière Chloé, Miléna, Nicolas.

A Loïs, Amici, Bénédicte, Claire Agnès, Martial, Pierre-Luc, Alice et Marie-Alix, plus que des cousins, vous êtes des amis.

A mon Ancienne Gautreau, merci pour tes conseils ; à ma poulotte Jacques, en souvenir de Veggieworld.

A tous les poulots du Groupe 1.

A Arnica, ma fidèle minette depuis 15 ans. Grâce à toi, je ne suis jamais seule.

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
Introduction	11
Première partie : Étude bibliographique	13
1. Rappels d'anatomie.....	13
A. <i>L'uvée au sein de l'anatomie de l'œil</i>	13
B. <i>Anatomie, histologie et physiologie de l'uvée antérieure</i>	14
a. L'iris.....	14
b. Le corps ciliaire.....	19
C. <i>Anatomie et physiologie de l'angle iridocornéen</i>	21
2. Rappels d'embryologie.....	25
A. <i>Embryologie de l'uvée antérieure</i>	25
B. <i>Développement pré-natal et post-natal de l'angle irido-cornéen</i>	28
3. Étude bibliographique des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien	29
A. <i>Epidémiologie des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien</i>	29
B. <i>Pathogénie et évolution naturelle des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure</i>	30
a. Apparence macroscopique et localisation anatomique.....	30
b. Pathologie microscopique.....	31
c. Les différentes classifications possibles des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure.....	35
C. <i>Anamnèse et signes cliniques</i>	38
C. <i>Méthodes diagnostiques</i>	39
a. Diagnostic par examen clinique et échographique.....	39
b. Analyse cytologique et histologique de la tumeur primaire.....	41
c. Immunofluorescence.....	42
d. Bilan d'extension.....	43
D. <i>Diagnostic différentiel</i>	45
a. Les mélanomes et mélanocytomes épibulbaires.....	45
b. Les plages pigmentées (« freckles »), nævi et nævi de Ota.....	46
c. Les kystes de l'iris et du corps ciliaire.....	47
d. La mélanose oculaire.....	48
E. <i>Options thérapeutiques</i>	49
a. Méthodes chirurgicales.....	49
b. Thérapie au laser.....	52
c. Immunothérapie.....	54
d- Les thérapies du futur ?.....	55
F. <i>Pronostic</i>	55
G. <i>Les tumeurs mélanocytaires intraoculaires primaires chez le chat</i>	56
a. Incidence et facteurs de risque.....	57
b. Pathogénie et comportement de la tumeur.....	57
c. Anamnèse, signes cliniques et méthodes diagnostiques.....	58
d. Options thérapeutiques.....	59
e. Pronostic.....	60
H. <i>Les mélanomes primaires de l'uvée antérieure chez l'homme</i>	61
a. Epidémiologie et facteurs de risque.....	61
b. Le mélanome irien.....	61
c. Mélanomes du corps ciliaire et de la choroïde.....	63
Deuxième partie : Etude rétrospective des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien rencontrées au centre hospitalier vétérinaire d'Alfort et dans la	

clinique d'ophtalmologie du Docteur vétérinaire Jégou, à Paris entre le 01/01/2002 et le 01/01/2018	67
1. Objectif de l'étude.....	67
2. Matériels et méthodes	67
A. <i>Population étudiée : critères d'inclusion et de non-inclusion</i>	67
B. <i>Recueil des données</i>	68
a. Analyse descriptive des commémoratifs, du signalement, du motif de consultation et des signes cliniques de la totalité des cas diagnostiqués cliniquement de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, et du groupe particulier des cas confirmés histologiquement	68
a. Analyse statistique comparant le pourcentage de labradors pour la totalité des cas de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure diagnostiqués cliniquement, et pour le groupe particulier des cas confirmés histologiquement	70
C. <i>Examen ophtalmologique</i>	71
D. <i>Examens complémentaires</i>	71
a. Echographie oculaire	71
b. Bilan d'extension	71
E. <i>Analyse des données</i>	72
3. Résultats	74
A. <i>Description de la population des cas retenus dans notre étude</i>	74
B. <i>Analyse épidémiologique des cas inclus dans l'étude</i>	75
a. Sexe et stérilisation ou non de l'animal	75
b. Age au diagnostic de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	79
c. Race.....	80
d. Association statistique entre la race de chien labrador et l'atteinte ou la suspicion d'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	83
e. Couleur de robe	84
C. <i>Analyse des motifs de consultation des animaux présentés au service d'ophtalmologie du ChuvA ou dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean Pierre Jégou</i>	86
D. <i>Analyse descriptive de la présentation clinique</i>	89
a. Signes cliniques présentés par l'animal	89
b. Latéralité de la tumeur	92
c. Présence de métastases à distance	93
E. <i>Analyse descriptive de l'histologie de la tumeur</i>	94
4. Discussion.....	98
A. <i>Commémoratifs</i>	98
a. Statut sexuel de l'animal	98
b. Age au diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	99
c. Race.....	100
d. Association statistique entre la race de chien labrador et l'atteinte ou la suspicion d'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	101
e. Couleur de robe	102
B. <i>Motif de consultation</i>	102
C. <i>Signes cliniques</i>	103
a. Signes cliniques présentés par l'animal	103
b. Latéralité de la tumeur	104
c. Présence de métastases à distance	104
D. <i>Critères histologiques</i>	105
E. <i>Utilisation des termes « mélanome » et « mélanocytome »</i>	106
F. <i>Limites de l'étude et perspectives</i>	108
Conclusion.....	109
Liste des références bibliographiques	110

Liste des figures

Figure 1 : Coupe longitudinale d'œil de chien	14
Figure 2 : Photographie de l'œil d'un chien sain	15
Figure 3 : Représentation schématique de la structure de l'iris	16
Figure 4 : Coupe histologique de l'uvée antérieure chez le chien	17
Figure 5 : Coupe histologique de l'iris d'un chien	17
Figure 6 : Aspect histologique de la partie postérieure de l'iris de chien	18
Figure 7 : Aspect histologique du corps ciliaire de chien.....	20
Figure 8 : Aspect histologique du corps ciliaire de chien au grossissement fort	21
Figure 9 : Angle irido-cornéen d'un chien vu en microscopie électronique	22
Figure 10 : Photographie de l'angle irido-cornéen d'un chien examiné par gonioscopie	23
Figure 11 : Coupe histologique d'un angle irido-cornéen et de la fente ciliaire de chien. Coloration standard hémalum-éosine x40	24
Figure 12 : Coupe histologique du ligament pectiné et du réseau trabéculaire du chien. Coloration standard hémalum-éosine x100	24
Figure 13 : Coupe histologique de l'angle irido-cornéen chez le chien. Coloration standard hémalum-éosine x 40	25
Figure 14 : Développement embryonnaire de l'œil chez le chien	26
Figure 15 : Développement de la tige optique en nerf optique chez le chien	27
Figure 16 : Schéma simplifié du développement embryonnaire de l'œil.....	28
Figure 17 : Mélanocytome envahissant fortement le globe oculaire d'un chien à cellules.	33
Figure 18 : Aspect histologique d'un mélanocytome de l'uvée antérieure de chien.....	33
Figure 19 : Aspect histologique d'un mélanocytome de l'uvée antérieure chez le chien au fort grossissement	34
Figure 20 : Photographie d'un mélanome de l'uvée antérieure chez un chien.	34
Figure 21 : Photographie de la coupe histologique d'un mélanome de l'uvée antérieure chez un chien.....	35
Figure 22 : Echographie en mode A-scan d'un mélanome irien chez un chien (à gauche), et d'un adénocarcinome du corps ciliaire chez un chien (à droite).....	40

Figure 23 : Photographie d'un mélanocytome limbique chez un chien berger allemand de 5 ans et demi. La tumeur est étendue à la cornée.	46
Figure 24 : Photographie de la coupe para sagittale d'un œil atteint de naevus de Ota.	47
Figure 25 : Photographie d'un kyste uvéal pigmenté translucide de grande taille associé à de multiples kystes de plus petite taille situés en partie ventrale de la chambre antérieure de l'œil chez un chien.	48
Figure 26 : Photographie d'une mélanose de l'iris	49
Figure 27 : Photographie d'une suspicion de mélanocytome irien chez un chien avant la chirurgie.	51
Figure 28 : Photographie de l'œil opéré 4 jours après l'intervention. On remarque une uvéite antérieure modérée, une dissémination de pigments, un discret hyphéma et la présence de fibrine dans le segment antérieur de l'œil.	51
Figure 29 : Photographie de l'œil du chien opéré 2 mois après l'intervention chirurgicale. On remarque l'absence d'une partie de l'iris et la persistance de pigments sur la capsule cristallinienne. La partie restante de l'iris est fonctionnelle.	52
Figure 30 : Photographie de la préparation de l'œil d'un chien de race Labrador, mâle, âgé de 2 ans, atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en vue d'un traitement au laser diode	54
Figure 31 : Photographie de l'œil du chien de la figure 22, au contrôle 1 an après traitement au laser diode.	54
Figure 32 : Hyperpigmentation focal de l'iris chez un chat Maine Coon. L'analyse histopathologique rapporte un mélanome diffus de l'iris.	58
Figure 33 : Nombre de mâles et de femelles dans la totalité des cas cliniques étudiés.	75
Figure 34 : Répartition du statut sexuel des animaux au sein de la totalité des cas étudiés.	76
Figure 35 : Nombre de mâles et de femelles au sein du groupe des cas confirmés.	76
Figure 36 : Répartition des statuts sexuels des animaux au sein du groupe des cas confirmés	77
Figure 37 : Statut sexuel des animaux présentant une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure ayant un indice mitotique inférieur à 4	78
Figure 38 : Répartition des statuts sexuels (en nombre de cas) des animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure et dont la tumeur présente un indice mitotique supérieur à 4	78
Figure 39 : Répartition des âges au diagnostic de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure parmi la population des cas confirmés atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure et parmi la population des cas confirmés et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	79

Figure 40 : Répartition des âges au diagnostic confirmé de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure parmi la population des cas dont la tumeur présente un indice mitotique supérieur à 4, et parmi la population des cas dont la tumeur ne présente pas un indice mitotique supérieur à 4.....	80
Figure 41 : Nombre de chiens suspects diagnostiqués atteints de tumeurs mélanocytaire (73), incluant ceux dont le diagnostic a été confirmé histologiquement (31/73).....	81
Figure 42 : Nombre de chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur race	82
Figure 43 : Pourcentage de répartition des cas suspects d'être atteints et atteints de tumeur mélanocytaires de l'uvée antérieure en fonction des groupes de races.	83
Figure 44 : Nombre de chiens atteints ou suspects d'être atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur couleur de robe	85
Figure 45 : Pourcentage de répartition des cas atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de la catégorie de leur robe	86
Figure 46 : Proportion des consultations ayant été référés par un vétérinaire traitant ou correspondant à des demandes de second avis suite à l'établissement d'un diagnostic par un premier vétérinaire	87
Figure 47 : Proportion des cas pour lesquels la découverte de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure a été fortuite	87
Figure 48 : Motifs de consultation ou de référencement parmi les animaux ayant déjà consulté un vétérinaire.	88
Figure 49 : Motifs de consultation exprimés par les propriétaires lorsqu'il consultent un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie en première intention	89
Figure 50 : Fréquence des syndromes cliniques présentés par les chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure	90
Figure 51 : Fréquence des syndromes cliniques présentés par les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	91
Figure 52 : Fréquence de présentation de certains syndromes cliniques chez les chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure dont l'analyse histologique a rapporté un indice mitotique supérieur à 4 (sous-groupe m), et chez les chiens atteints de tumeurs mélanocytaire de l'uvée antérieure dont l'analyse histologique a rapporté un indice mitotique inférieur à 4 (sous-groupe b)	92
Figure 53 : Latéralité de l'œil affecté par la tumeur chez les chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.....	93
Figure 54 : Latéralité de l'œil affecté chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure	93

Figure 55 : *Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires chez les chiens ayant été énucléés.*.....95

Figure 56 : *Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires présentant des signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.*96

Figure 57 : *Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires ne présentant pas de signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.*97

Figure 58 : *Comparaison des fréquences des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires présentant et ne présentant pas des signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.*98

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats du test de Fischer portant sur la comparaison du pourcentage de chiens de race Labrador diagnostiqués atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure avec le pourcentage de chiens de race Labrador présenté en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur la même période d'étude.....84

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIC : Angle irido-cornéen

AJCC : American Joint Comitee on Cancer

Antigène S-100 : Antigène dirigé contre la protéine S-100, protéine de liaison au calcium retrouvée dans les tissus, neuroectodermiques tels que les nerfs ou les mélanocytes

ARN : Acide ribonucléique

C8 : Huitième vertèbre cervicale

CDH1 : Cadhérine 1

ChuvA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

CKC : Cavalier King Charles

COPLOW : Comparative Ocular Pathology Laboratory of Wisconsin

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

FXR1 : Fragile X mental retardation syndrome-related protein 1

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

HMSA-1 et HMSA-5 : Antigènes spécifiques des mélanosomes humains 1 et 5

HTR2B : Hydrolase de leucotriène A4

LTA4H : Gène codant pour l'hydrolase de leucotriènes A4

M2 et M3 : Récepteurs muscariniques à l'acétylcholine

Melan-A : Protéine transmembranaire exprimée par les cellules mélanocytaires

OR : Odds Ratio

T3 : Troisième vertèbres thoracique

TCGA : The Cancer General Atlas

TRP-2 : Protéine Tyrosinase 2

USA : United States of America

VMDB : Veterinary Medical Data Base

Introduction

Les tumeurs intraoculaires ne sont pas des tumeurs très fréquentes chez les animaux de compagnie. En effet, elles n'affectent que 0.87% des chiens recensés dans la base de données médicale vétérinaire américaine (VMDB) sur une période de 10 ans. Cependant, il est très probable que ces tumeurs soient sous-diagnostiquées, les tumeurs bénignes faisant peu fréquemment l'objet d'analyse histologique. Les tumeurs de l'uvée antérieure sont les tumeurs intraoculaires primaires les plus fréquentes chez le chien, et représentent 12 % des tumeurs intraoculaires diagnostiquées.

L'uvée est constituée, dans sa partie antérieure, de l'iris pigmenté, et des corps ciliaire. La partie postérieure de l'uvée est la choroïde. Ces tissus constituent la tunique vasculaire de l'œil.

Chez les animaux, les tumeurs mélanocytaires de l'uvée sont classées en mélanomes, tumeurs malignes pouvant donner lieu à des métastases, et en mélanocytomes, tumeurs bénignes d'évolution strictement locale.

Chez le chien, bien que les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure (mélanomes ou mélanocytomes) ne métastasent que dans de très rares cas, elles sont plus fréquemment à l'origine d'une uvéite, compliquée ou non d'hypertension intraoculaire. Il peut en résulter une composante douloureuse pour l'animal, et une atteinte de sa fonction visuelle. Exceptionnellement, certains mélanomes uvéaux produisent des métastases dans l'organisme, à distance de l'œil, jusqu'à engager le pronostic vital. Il est donc très important pour un vétérinaire clinicien de pouvoir identifier les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien afin de surveiller leur évolution et mettre en place un traitement adapté.

A l'heure actuelle en médecine vétérinaire, il existe principalement deux prises en charge des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. La première consiste en un traitement conservateur par photocoagulation à l'aide d'un laser à diode. Cette méthode permet de conserver la vision, mais ne permet pas l'analyse de la tumeur, et par conséquent, ne permet pas de s'assurer du caractère bénin de la tumeur. La deuxième modalité de prise en charge des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien consiste en une énucléation chirurgicale permettant le retrait de la tumeur et son analyse histologique. Ce traitement est recommandé pour un animal présentant un œil douloureux dont la vision est définitivement perdue, de plus, il permet d'établir un diagnostic certain de tumeur mélanocytaire, ce qui n'est pas le cas lors de traitement par photocoagulation. Néanmoins, en raison d'une grande majorité de cas dont la tumeur présente un comportement bénin, l'énucléation d'un chien dont l'œil est fonctionnel, n'est pas toujours justifiée.

Après avoir rappelé succinctement l'anatomie et l'embryologie de l'œil, nous détaillerons dans une première partie bibliographique les caractéristiques des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien. Nous mentionnerons en particulier les signes cliniques qui leurs sont associés, les signes histologiques permettant leur classification et leur diagnostic, ainsi que les différentes modalités diagnostiques et de traitement qui sont à la disposition du vétérinaire confronté à une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

Puis, dans une deuxième partie, nous présenterons notre étude épidémiologique et clinique des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure diagnostiquées par l'équipe du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (ChuvA) et par le Docteur

Jean Pierre Jégou, dans sa clinique d'ophtalmologie vétérinaire située à Paris, entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018. Nous discuterons des résultats obtenus en les confrontant à d'autres études publiées sur ce sujet.

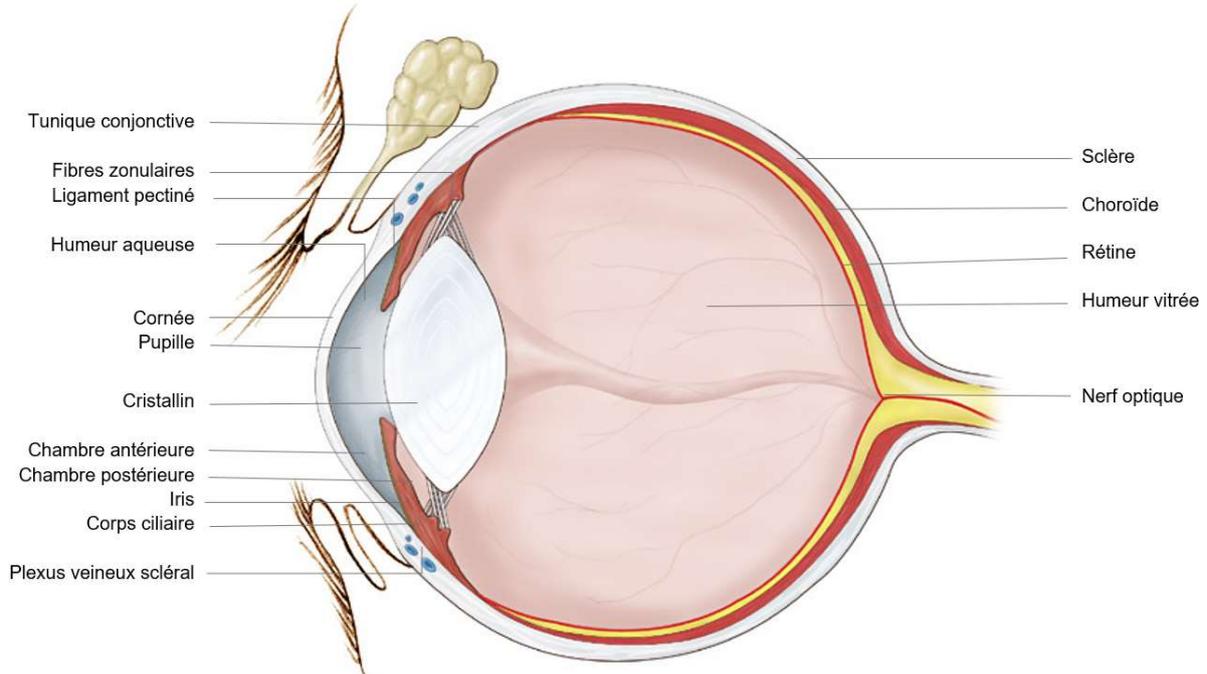
Première partie : Étude bibliographique

1. Rappels d'anatomie

A. L'uvée au sein de l'anatomie de l'œil

L'œil est l'organe de la vision, il est constitué de plusieurs structures, transparentes pour la plupart, qui permettent à la lumière d'atteindre les récepteurs photosensibles de la rétine. L'œil est constitué du globe oculaire, du nerf optique, et de structures accessoires qui comprennent l'appareil lacrymal, les conjonctives, et les muscles du globe oculaire (Figure 1). Le globe oculaire comporte trois tuniques distinctes. La tunique la plus externe est la tunique fibreuse, qui se compose de la cornée dans sa partie antérieure, et de la sclère dans sa partie postérieure. La sclère est la partie solide, opaque de la tunique fibreuse sur laquelle se fixent les muscles extra oculaires. La cornée est la partie transparente de la tunique fibreuse, premier dioptré du système optique que constitue globe oculaire (Figure 1). La tunique intermédiaire du globe oculaire est la tunique vasculaire, appelé uvée. Elle est composée de la choroïde qui constitue l'uvée postérieure, et de l'iris et du corps ciliaire qui constituent l'uvée antérieure (Figure 1). Enfin, la tunique la plus interne du globe oculaire est la tunique nerveuse, constituée de la rétine, qui comporte les récepteurs photosensibles permettant la vision. L'intérieur du globe oculaire est séparé en deux compartiments par le cristallin. Le compartiment antérieur, appelé segment antérieur, est rempli de l'humeur aqueuse, tandis que le compartiment postérieur, appelé segment postérieur, est rempli de l'humeur vitrée. Le segment antérieur est lui-même divisé par l'iris en chambre antérieure (délimitée d'une part par la face antérieure de l'iris et d'autre part par la face postérieure de la cornée) et en chambre postérieure (délimitée par la face postérieure de l'iris et la capsule antérieure avec les fibres zonulaires du cristallin) (REECE, 2013).

Figure 1 : Coupe longitudinale d'œil de chien



Source : illustration légendée à partir du site internet <http://yesko.com/stock-medical-veterinary-illustration.htm> (YESKO, 1999)

B. Anatomie, histologie et physiologie de l'uvée antérieure

Le présent travail portera sur les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, que nous allons décrire.

a. L'iris

• Histologie de l'iris

L'iris est la structure colorée visible à l'intérieur de l'œil.

Chez le chien sain, l'iris délimite la pupille, qui est de forme ronde. On remarque que l'iris des chiens sains délimite une ouverture pupillaire parfaitement régulière.

La couleur de l'iris est très variable d'une race à une autre. Elle dépend de la quantité de pigments présents dans le stroma irien, du type de pigment, et de la vascularisation. Elle varie souvent du brun-noir au bleu-vert, en passant par le brun-doré (Figure 2) (SAMUELSON D. A., 2007).

Figure 2 : Photographie de l'œil d'un chien sain



Source : Service d'Ophtalmologie du CHUVA

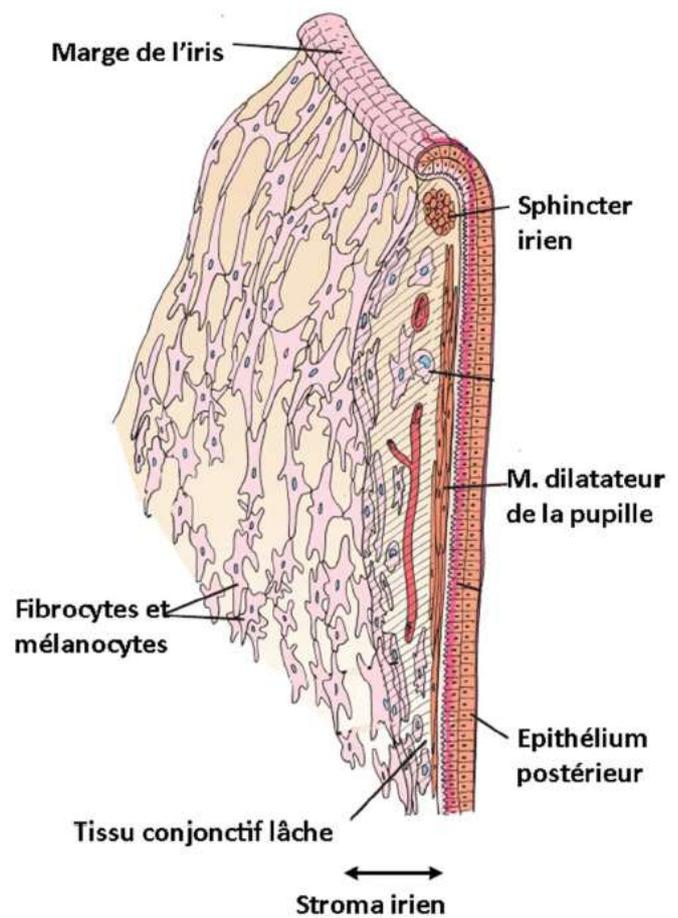
Histologiquement, comme nous pouvons le voir sur les figures 3 et 4, l'iris se compose d'une couche antérieure, du stroma, du muscle sphincter de l'iris, et d'une couche postérieure. La couche antérieure est constituée de deux types cellulaires : des fibroblastes et des mélanocytes. La présence d'un feuillet épithélial continu est fréquemment rapportée, mais des études par microscopie électronique ont montré que sa nature serait plutôt fibreuse. Les cellules de la couche antérieure, qui ne reposent pas sur une membrane basale, forment une couche presque continue grâce à leurs procès ciliaires. Le stroma irien est constitué de fines fibres de collagène, associées à des chromatophores et à des fibroblastes. Le stroma irien est globalement lâche, sauf autour des vaisseaux sanguins et des nerfs. Les fibroblastes et les mélanocytes sont les deux types cellulaires majoritaires dans le stroma irien. Les mélanocytes peuvent être répartis de manière homogène dans le stroma, ou regroupés dans la partie postérieure, ou dans la partie antérieure du stroma. Chez certains chiens, il peut exister, en plus des mélanocytes disséminés dans l'ensemble du stroma irien, une bande très dense en mélanocytes, située dans le stroma antérieur de l'iris. Lorsque cette bande de mélanocytes est présente, elle se situe dans la zone ciliaire, et est antérieure au muscle dilatateur de l'iris. Le muscle sphincter de l'iris est une bande plate, constituée de fibres musculaires lisses empaquetées, et circulaires. Le muscle sphincter de l'iris est situé dans le stroma irien, proche de la pupille. Chez le chat et le chien, il repose sur la partie postérieure du stroma, et est séparé de l'épithélium pigmenté et du muscle dilatateur de l'iris sous-jacent par une fine couche de tissu conjonctif. Le muscle dilatateur de l'iris est constitué d'une seule couche de fibres musculaires lisses, située dans la partie postérieure du stroma irien. Il s'étend du sphincter de l'iris vers la périphérie. La taille du muscle dilatateur de l'iris varie selon les

espèces. Chez le chien, ce muscle est très étendu, et parcourt toute la circonférence de l'iris (PRINCE, 1960).

L'épithélium postérieur de l'iris est adjacent à la chambre postérieure de l'œil (Figure 6). Cet épithélium présente de nombreux feuillets qui s'étendent jusqu'à la base des procès ciliaires. Ces feuillets sont orientés de façon radiale, mais les cellules épithéliales sont, elles, orientées selon leur grand axe, de manière circonférentielle (DONOVAN *et al.*, 1974).

Une membrane basale sépare les cellules de la chambre postérieure, mais elle ne suit pas toutes les invaginations des surfaces cellulaires. La surface des cellules de l'épithélium postérieure présente de nombreux procès très fins, ainsi que des desmosomes. Souvent, il existe de larges espaces entre la membrane latérale de chaque cellule, ce qui permet un passage vers la chambre postérieure. L'épithélium pigmenté de l'iris est en continuité avec celui du corps ciliaire. La couleur de l'iris dépend du nombre de mélanocytes présents dans le stroma, et de l'épaisseur de la couche antérieure elle-même (Figure 5). En plus des fibres musculaires et des mélanocytes, le stroma contient de nombreux vaisseaux sanguins, des terminaisons nerveuses, des fibroblastes et des fibres de collagène baignant dans la matrice extra-cellulaire (ANNE, 2013).

Figure 3 : Représentation schématique de la structure de l'iris



Source : (ROSS *et al.*, 2002)

Figure 4 : Coupe histologique de l'uvée antérieure chez le chien



Source : (WILKIE D. et PREMANANDAN, 2017)

Figure 5 : Coupe histologique de l'iris d'un chien.

La couche antérieure, fine et avasculaire est constituée de fibrocytes reposant sur des mélanocytes. La couche profonde est épaisse, lâche et constituée d'un grand nombre de mélanocyte. Elle est richement vascularisée. Coloration hémalumun-éosine, fort grossissement (REYES-GOMEZ, 2018-2019).

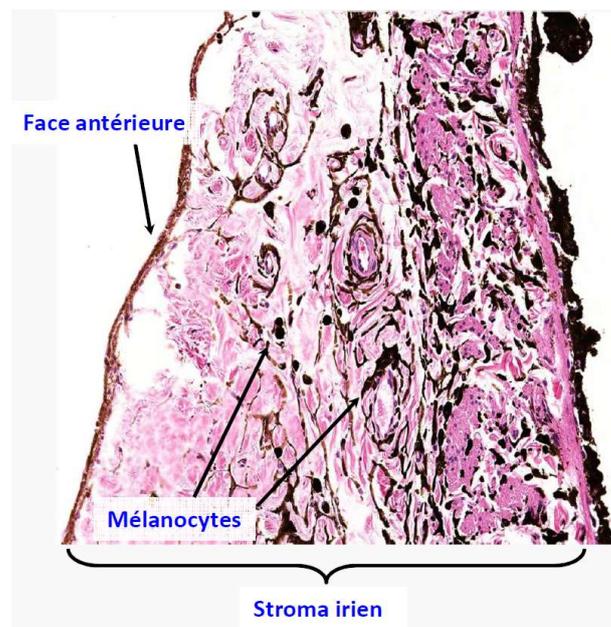


Figure 6 : Aspect histologique de la partie postérieure de l'iris de chien.

L'épithélium postérieure de l'iris d'un chien est bistratifié et en continuité avec l'épithélium du corps ciliaire. La couche postérieure est pigmentée. La couche antérieure est pigmentée en partie apicale, sa partie basale est constituée de fibres musculaires lisses qui forment le muscle dilatateur de l'iris. Coloration hémalum-éosine, fort grossissement (REYES-GOMEZ, 2018-2019).



- *Physiologie de l'iris*

L'iris régule la quantité de lumière pénétrant dans le globe oculaire. L'ouverture contrôlée par l'iris s'appelle la pupille, elle est donc de taille variable. La pupille est circulaire chez le chien car le muscle sphincter de l'iris encercle la pupille. L'iris est constituée de 2 types de muscles lisses. Les fibres circulaires du muscle sphincter de l'iris, sont innervées par le système nerveux parasympathique. Les fibres préganglionnaires impliquées proviennent du noyau de Edinger-Westfal, situé dans le mésencéphale. Les axones de ces nerfs quittent le cerveau par les branches inférieures du nerf oculomoteur et font synapse avec le ganglion ciliaire. Les neurones se projetant dans l'iris et le corps ciliaire sont situés en périphérie du ganglion ciliaire. La grande majorité (95%) des fibres nerveuses issues de ce ganglion innervent le corps ciliaire, tandis que les 5% restant innervent le sphincter de l'iris et les vaisseaux sanguins. Le neurotransmetteur impliqué dans cette voie nerveuse est l'acétylcholine, en se fixant sur les récepteurs muscariniques M3 et, dans une moindre mesure, M2. Les nerfs de l'uvée appartenant au système orthosympathique proviennent du ganglion cervical supérieur et innervent à la fois l'iris et le corps ciliaire. L'innervation orthosympathique provient de la moelle épinière, au niveau des neurones préganglionnaires issus de C8-T3. De ces segments spinaux sortent les neurones préganglionnaires, qui appartiennent aux nerfs thoraciques I-III, ces derniers faisant synapse avec le ganglion cervical supérieur. Les neurones post-ganglionnaires se projettent alors dans le ganglion trijumeau et le sinus

caverneux. Certains axones traversent le ganglion trijumeau et pénètrent dans le globe oculaire par le nerf ciliaire long postérieur. Une fois dans l'œil, ces nerfs se projettent dans le muscle dilatateur de l'iris, et dans les vaisseaux sanguins. D'autres axones passent par le ganglion ciliaire, le long de la carotide et innervent le corps ciliaire ainsi que les vaisseaux sanguins. Au sein de ces fibres orthosympathiques, le neurotransmetteur le plus représenté est la noradrénaline. Elle agit sur les récepteurs α 2-adrénergiques. Le contrôle du myosis et de la mydriase fait intervenir les systèmes orthosympathiques et parasympathiques de manière synchrone. L'innervation du muscle sphincter de l'iris est majoritairement effectuée par la noradrénaline. Des études pharmacologiques ont révélé que la noradrénaline peut, en agissant sur les récepteurs β -adrénergiques, permettre la relaxation du muscle sphincter de l'iris. En parallèle, la noradrénaline, en agissant sur les récepteurs α 1b-adrénergiques, entraîne la contraction du muscle dilatateur de l'iris. Le muscle sphincter de l'iris est également contrôlé par le système parasympathique, ce muscle se contracte par action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M3 et M2. Le système parasympathique agit également en permettant la relaxation du muscle dilatateur de l'iris, et ce, grâce à des récepteurs muscariniques M3 à l'acétylcholine (PINTOR, 2009).

b. Le corps ciliaire

- *Histologie*

Le corps ciliaire est placé antérieurement à l'ora serrata. Il comprend le muscle ciliaire et les procès ciliaires.

Le muscle ciliaire est formé de fibres méridiennes radiées et de fibres circulaires situées à la périphérie de l'iris. Par l'intermédiaire des fibres zonulaires qui le rattachent au cristallin, il assure l'accommodation. Selon leur lieu d'attache sur l'équateur du cristallin, on distingue des fibres zonulaires antérieures et des fibres zonulaires postérieures (ANNE, 2013).

Le corps ciliaire comprend deux portions (Figure 7) :

- La portion uvéale, elle-même subdivisée en 3 parties :
 - La couche supraciliaire, qui représente la continuité de la couche externe de la choroïde.
 - Le muscle ciliaire, d'origine mésodermique. Il présente 3 types de fibres musculaires lisses (des fibres méridiennes, des fibres circulaires et des fibres radiaires) et occupe la masse du corps ciliaire.
 - Une couche de capillaires fenêtrés qui assure la vascularisation sanguine du muscle ciliaire.
- La portion neuro-épithéliale : Elle est constituée de deux couches de cellules épithéliales.
 - Une couche épithéliale profonde pigmentée qui est en continuité avec l'épithélium pigmentaire de la rétine. Cette assise simple de cellules cubiques repose sur une lame basale et est en continuité avec la membrane de Bruch.
 - Une couche épithéliale superficielle non pigmentée qui est en continuité avec

la rétine neurosensorielle (ANNE, 2013).

Figure 7 : Aspect histologique du corps ciliaire de chien

Corps ciliaire d'un chien constitué d'un épithélium ciliaire, d'une couche vasculaire et du muscle ciliaire. La pars plicata est la partie du corps ciliaire présentant des procès ciliaires. La pars plana est dépourvue de procès ciliaires. Coloration hémalun-éosine, grossissement faible (REYES-GOMEZ, 2018-2019).

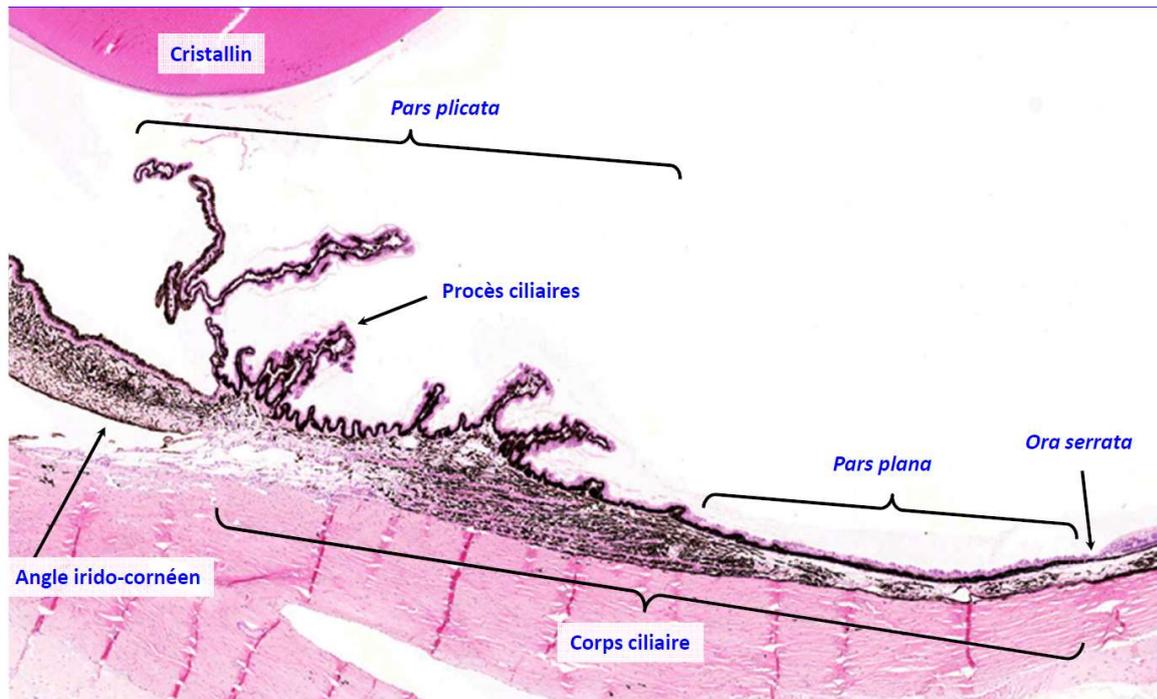
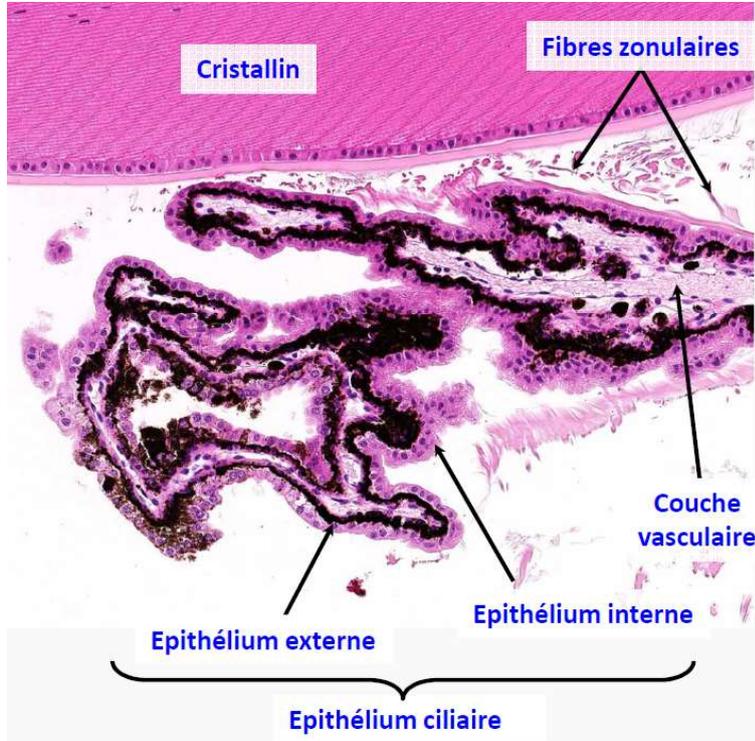


Figure 8 : Aspect histologique du corps ciliaire de chien au grossissement fort

Corps ciliaire d'un chien. L'épithélium ciliaire est une bicouche cubique dont la partie externe est pigmentée et la partie interne est non pigmentée. La couche vasculaire est une couche conjonctive lâche riche en vaisseaux sanguins et en mélanocytes. Coloration hémalun-éosine, grossissement moyen (REYES-GOMEZ, 2018-2019).



- *Physiologie*

Les procès ciliaires sont formés par de nombreux plis rayonnants constituant une collerette très noire. Ces plis sont minces chez le chien, en « lames de couteau » ; ils correspondent à un plexus veineux entourant quelques artérioles, le plexus choroïde, qui est à l'origine de la sécrétion de l'humeur aqueuse. Ces procès ciliaires sont également reliés aux fibres zonulaires (Zonule de Zinn) attachées au cristallin et participent donc au phénomène d'accommodation via le muscle ciliaire (CLERC, 1997).

C. Anatomie et physiologie de l'angle iridocornéen

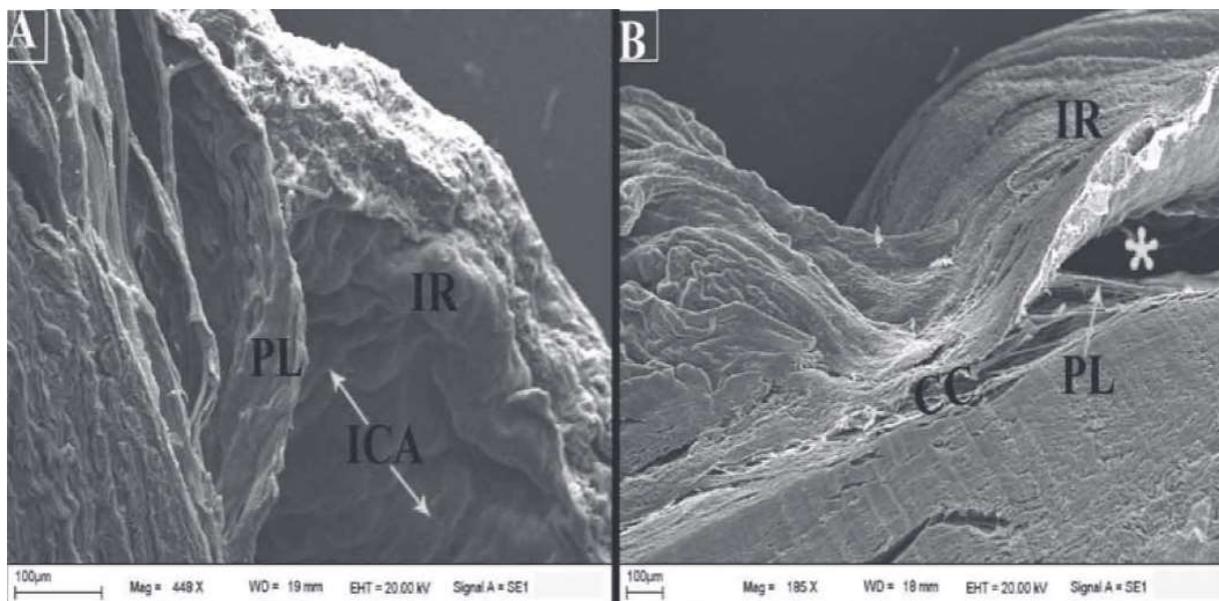
L'angle irido-cornéen, également appelé angle de filtration ou angle de drainage est localisé à la base de l'iris, sur la surface antérieure du corps ciliaire. L'angle irido-cornéen est situé entre la cornée et la sclère, autour de la chambre antérieure de l'œil. Cet angle est responsable du drainage de l'humeur aqueuse situé dans la chambre antérieure de l'œil (KOPROWSKI *et al.*, 2013).

L'humeur aqueuse est un fluide nutritif formé à partir de l'ultrafiltration du plasma sanguin à partir de la microcirculation du stroma du corps ciliaire. Ce fluide très riche en métabolites participe à la nutrition du cristallin, qui est avasculaire, de la cornée, et du réseau trabéculaire.

L'humeur aqueuse est sécrétée par un épithélium non pigmenté localisé à l'apex des procès ciliaires, dans la pars plicata ; à partir de là, elle pénètre dans la chambre antérieure de l'œil. L'humeur aqueuse circule entre le cristallin, l'épithélium pigmenté de l'iris et passe rapidement à travers l'ouverture de la pupille. Elle sort de la chambre antérieure selon deux voies. La voie principale de drainage de l'humeur aqueuse chez le chien est la voie du réseau trabéculaire, qui draine 85 à 90 pourcents de l'humeur aqueuse. La voie uvéo-sclérale est la seconde voie de drainage de l'humeur aqueuse, elle est secondaire chez le chien (Figure 9) (ABRAMS, 2001).

L'angle irido-cornéen chez le chien est associé à la fente ciliaire, au ligament pectiné, au veineux scléral, et au réseau trabéculaire. Le ligament pectiné est localisé en périphérie de la chambre antérieure de l'œil, il s'étend de la base de l'iris à la jonction cornéo-sclérale. Il s'agit d'une structure fibreuse fine, isolée, qui relie les deux tissus. Le ligament pectiné est recouvert par l'épithélium partiellement discontinu qui tapisse la surface antérieure de l'iris. Les cellules qui constituent cet épithélium sont pigmentées, elles sont accompagnées de nombreuses fibres de collagène qui partent dans toutes les directions et constituent le squelette du ligament pectiné. La fente ciliaire est bordée par le ligament pectiné rostralement, par le corps ciliaire caudalement, et par le limbe cornéen latéralement. Dans l'angle irido-cornéen, qui côtoie l'endothélium cornéen et la membrane de Descemet, on trouve un réseau trabéculaire dense qui est connecté avec le plexus veineux scléral. Deux zones peuvent être distinguées dans ce réseau trabéculaire (AKBALIK M.E *et al.*, 2015).

Figure 9 : Angle irido-cornéen d'un chien vu en microscopie électronique.

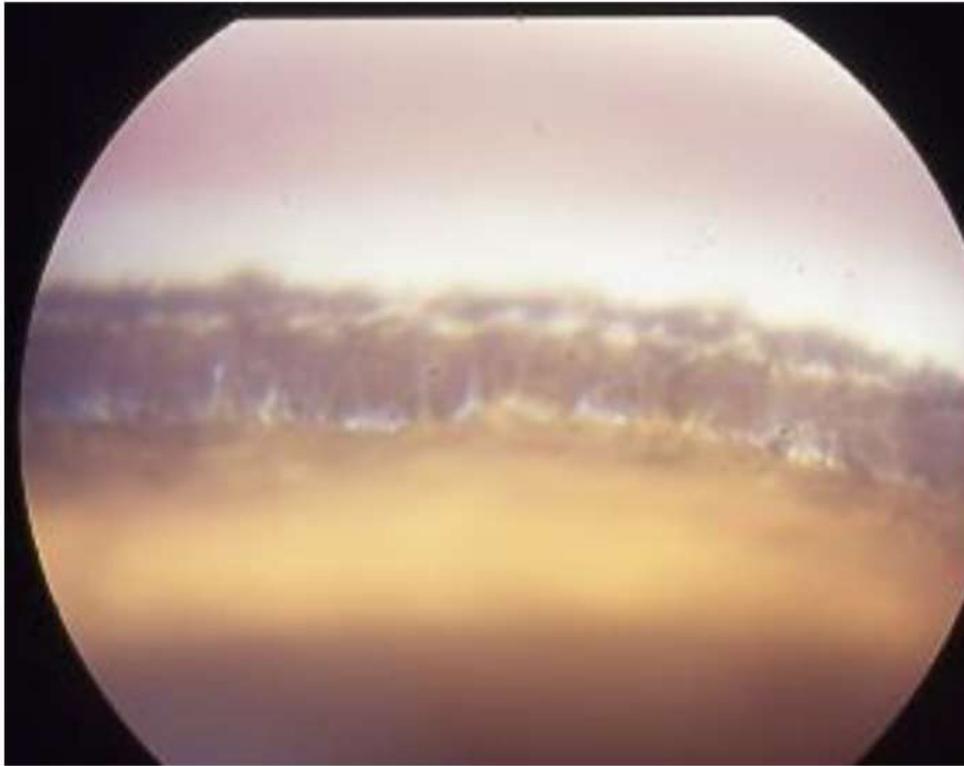


IR = iris ; PL = Ligament pectiné ; IRA = angle irido-cornéen ; CC = fente ciliaire ; astérisque = angle irido-cornéen

Source : (AKBALIK M.E. *et al.* 2015)

Quand on observe l'angle irido-cornéen par gonioscopie, la structure visible est le ligament pectiné (Figure 10). Celui-ci est constitué de courts filaments parallèles qui s'attachent depuis la base de l'iris, vers la partie caudale de la cornée (SAMUELSON D. A., 2007).

Figure 10 : Photographie de l'angle irido-cornéen d'un chien examiné par gonioscopie

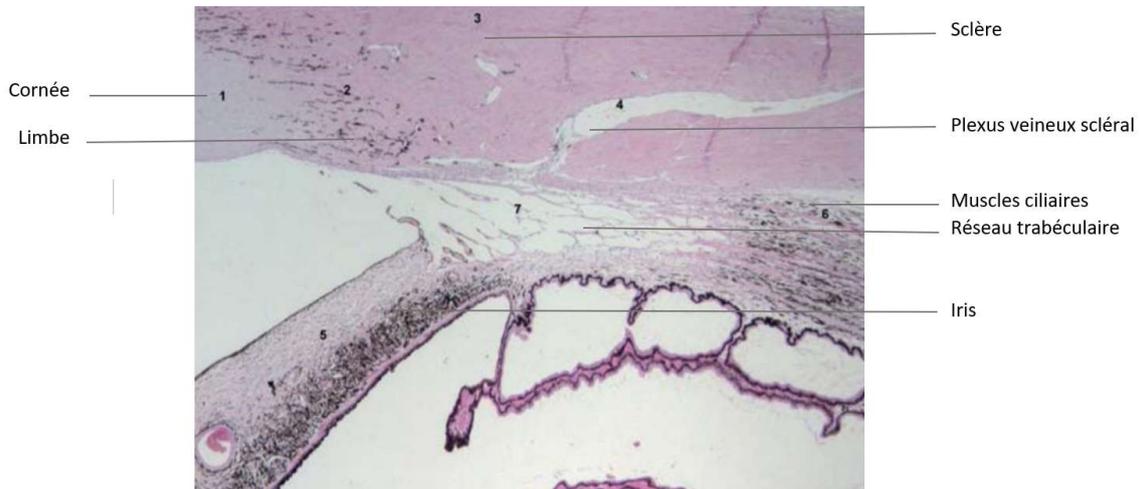


Source : Unité d'ophtalmologie du ChuvA

Le réseau trabéculaire est constitué de fibres à travers lesquelles chemine l'humeur aqueuse avant d'être drainée par un système complexe de vaisseaux collecteurs. Ce réseau est constitué de deux parties :

- Le réseau trabéculaire uvéal est la zone la plus interne du réseau. C'est la zone la plus proche du corps ciliaire. Elle comble une grande partie de la fente ciliaire, depuis le corps ciliaire jusqu'au ligament pectiné et est constitué de feuillets trabéculaires très lâches (Figure 11).
- Le réseau trabéculaire cornéo-scléral, le plus externe, est composé de feuillets trabéculaires densément compactées, appliquées à la face interne de la sclère. Il représente la zone de résistance majeure à l'écoulement de l'humeur aqueuse (Figure 11).

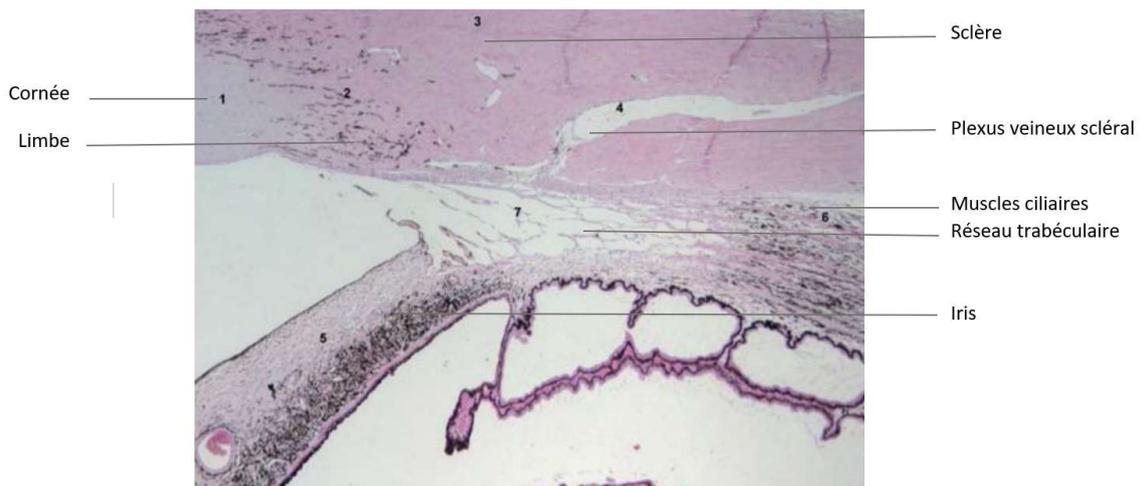
Figure 11 : Coupe histologique d'un angle irido-cornéen et de la fente ciliaire de chien. Coloration standard hémalum-éosine x40



Source : (DULAURENT T, RAYMOND-LETRON I, 2007)

Le réseau trabéculaire est constitué de fibres de collagène, entre lesquelles se trouve de l'élastine modifiée. Les cellules des réseaux trabéculaires uvéal et cornéo-scléral se ressemblent énormément. Il s'agit de cellules ressemblant à des fibroblastes, qui s'attachent aux cellules adjacentes grâce à de minces extensions. Ces extensions cellulaires permettent au réseau trabéculaire uvéal d'agir comme un filtre qui sélectionne les particules de petites tailles, qui sont les seules à pouvoir entrer dans le réseau cornéo-scléral (SAMUELSON D. A., 2007).

Figure 12 : Coupe histologique du ligament pectiné et du réseau trabéculaire du chien. Coloration standard hémalum-éosine x100



Source : (DULAURENT T, RAYMOND-LETRON I, 2007)

Chez le chien, comme on peut le voir sur la figure 13, le drainage de l'humeur aqueuse est assuré par un système de vaisseaux appelé plexus aqueux qui se déverse dans les plexus veineux de la sclère via les veines trabéculaires, des vaisseaux de petit calibre (DULAURENT T, RAYMOND-LETRON I, 2007).

Figure 13 : Coupe histologique de l'angle irido-cornéen chez le chien. Coloration standard hémalun-éosine x 40



Source : (WILKIE D. et PREMANANDAN, 2017)

2. Rappels d'embryologie

A. Embryologie de l'uvée antérieure

Le développement de l'œil implique deux des trois feuillets embryonnaires : l'ectoblaste qui sera à l'origine de l'ébauche optique et de l'ébauche cristallinienne, et le mésoblaste qui formera les annexes oculaires (LACHAPELE, 1985).

La formation des yeux débute précocement lors du développement embryonnaire.

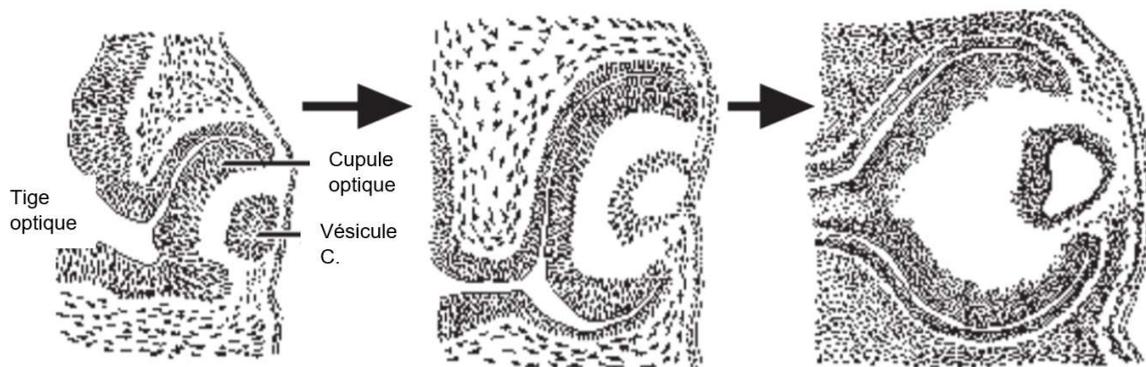
Les deux yeux sont issus d'une seule et même zone de la plaque neurale, cette dernière étant la première étape de la neurulation. Cette zone se divise alors en deux parties, associées au diencephale, pour former les deux yeux. Pour chaque œil, le développement embryonnaire se déroule selon les étapes suivantes :

Un diverticule latéral issu du diencephale forme une vésicule optique. Cette vésicule optique est attachée au diencephale par une tige optique (Figure 14 et 15). Comme visible sur la figure

16, issue du site internet de l'Ecole Normale Supérieure : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/l-oeil-structure-origine-et-proprietes>, les vésicules optiques se forment au treizième jour de gestation chez la chienne. Des mouvements cellulaires sont alors possibles, notamment grâce au cytosquelette intracellulaire, et à l'influence du cytosquelette des cellules de la matrice extracellulaire. Des proliférations cellulaires locales, et la croissance cellulaire permettent une augmentation de la taille de la vésicule optique. La vésicule optique s'invagine par des processus de croissance différentielle, de mort cellulaire physiologique et de contractions apicales locales (COOK, 2007).

Une placode cristallinienne se développe à partir de l'ectoderme, où elle est en contact avec la vésicule optique. Cette placode cristallinienne induit l'invagination de la vésicule optique, ce qui forme la cupule optique. Dans le même temps, la placode cristallinienne s'invagine également pour former la vésicule cristallinienne, qui comble la cavité formée au sein de la cupule optique (MURPHY, SAMUELSON, POLLOCK, 2012).

Figure 14 : Développement embryonnaire de l'œil chez le chien

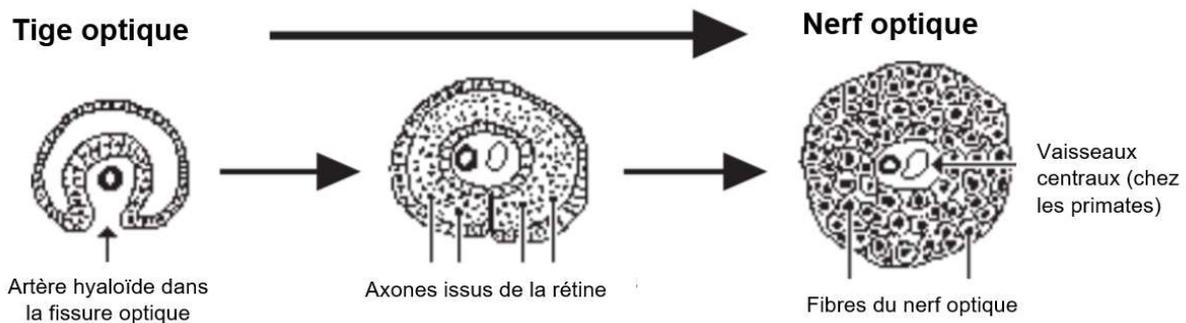


Vésicule C. = Vésicule cristallinienne

Source : Figure issue du polycopié Veterinary Developmental Anatomy (FLETCHER T.F., WEBER A.F., 2013)

Une fissure optique se forme par invagination sur la face ventrale de la cupule optique et de la tige optique. Cette fissure est alors comblée par l'artère hyaloïde qui rejoint la vésicule cristallinienne vers le 25^e jour de gestation chez la chienne. Les deux extrémités de la fissure optique se rejoignent et fusionnent en avant de la tige optique cette fusion s'effectue de façon antéro-postérieure. Une altération de cette fusion peut être à l'origine d'anomalies au niveau inférieur de l'iris, de la choroïde ou du nerf optique. La fermeture de la cupule optique par la fusion de la fissure optique établit la pression intraoculaire. Les protéines présentes dans l'humeur vitrée embryonnaire sont dérivées des protéines plasmatiques, et pénètrent dans l'œil grâce à la perméabilité des vaisseaux du segment antérieur de l'œil. Après le 15^e jour de gestation, la quantité de protéines présentes dans l'humeur vitrée diminue, probablement par effet de dilution par l'humeur aqueuse produite par l'épithélium ciliaire en développement (COOK, 2007).

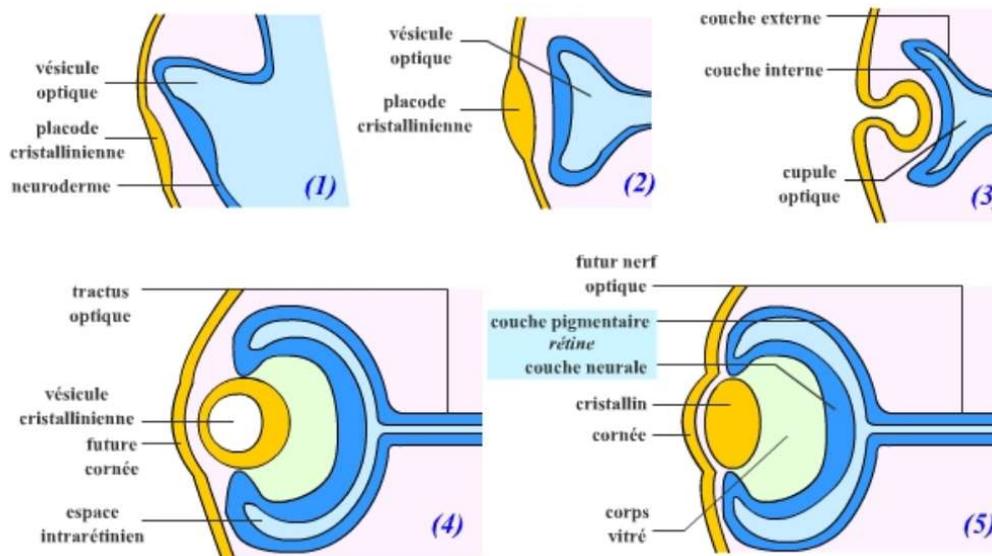
Figure 15 : Développement de la tige optique en nerf optique chez le chien



Source : Figure issue du polycopié Veterinary Developmental Anatomy (FLETCHER T.F., WEBER A.F., 2013)

La cupule optique forme la rétine, et participe à la formation des corps ciliaires et de l'iris. La couche externe de la cupule optique donnera la couche pigmentée de la rétine, tandis que la couche interne de la cupule optique formera la neurorétine. Ceci est illustré par la figure 16. La tige optique se transforme en nerf optique à mesure qu'elle s'emplit d'axones reliant la rétine au cerveau. La vésicule cristallinienne se transforme en cristallin, ce dernier étant constitué de plusieurs couches de fibres cristalliniennes enveloppées dans une capsule élastique. Le compartiment postérieur, qui contient l'humeur vitrée se développe dans l'espace ménagé par la cupule optique. La cornée se développe à partir de deux tissus : la couche de l'ectomésenchyme qui forme la sclère est induite par le cristallin en épithélium postérieur et en stroma cornéen ; en parallèle, la surface de l'ectoderme forme l'épithélium antérieur de la cornée. La chambre antérieure de l'œil se développe comme une fissure entre la cornée et le cristallin. Les paupières sont formées par des replis de l'ectoblaste. Initialement, les replis sont attachés ensemble, puis ils finissent par se séparer environ 2 semaines après la naissance. L'ectoblaste qui tapisse la surface interne des replis donnera la conjonctive. Les glandes lacrymales se développent par bourgeonnement de l'ectoblaste conjonctival. Les muscles squelettiques qui permettent les mouvements du globe oculaire se développent à partir des sommités rostrales (innervées par les nerfs crâniens II, IV et V) (FLETCHER T.F., WEBER A.F., 2013).

Figure 16 : Schéma simplifié du développement embryonnaire de l'œil



Source : (BONNET et FURELAUD, 2004) publiée sur le site internet de l'Ecole Normale Supérieure <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/l-oeil-structure-origine-et-proprietes>.

- Formation embryonnaire de la tunique vasculaire

L'ectomésenchyme est un tissu mésenchymateux qui se développe à partir de l'ectoblaste de la crête neurale. L'ectomésenchyme entoure la cupule optique et se condense pour former les couches interne et externe, qui formeront les futures choroïde et sclère respectivement. Le corps ciliaire se forme par amincissement de l'ectomésenchyme de la choroïde, associé à deux couches épithéliales issues de la cupule optique sous-jacente. L'ectomésenchyme forme les muscles ciliaires et les fibres zonulaires collagéniques qui relient le corps ciliaire au cristallin. L'iris se développe à partir de l'ectomésenchyme de la choroïde, associé à la limite superficielle de la cupule optique. La couche externe de la cupule optique forme les muscles dilatateur et constricteur de la pupille, tandis que la couche interne forme l'épithélium pigmenté de l'iris. L'ectomésenchyme de l'iris forme une membrane pupillaire qui procure un apport de sang au cristallin en développement. Lorsque la membrane pupillaire dégénère, en fin de développement, la pupille apparaît (FLETCHER T.F., WEBER A.F., 2013).

- Développement post-natal de l'uvée antérieure

A la naissance, l'uvée antérieure est déjà bien développée. On observe la présence d'une couche de mésenchyme qui recouvre l'ouverture pupillaire juste en avant du cristallin. Ce tissu va régresser précocement dans la vie du chien. S'il persiste, cela donne une persistance de la membrane pupillaire qui provient toujours de la collerette de l'iris (ANNE, 2013).

B. Développement pré-natal et post-natal de l'angle irido-cornéen

A partir de la cinquième semaine de gestation, un feuillet mésodermique unicellulaire s'étend entre l'endothélium cornéen et la face antérieure uvéale de l'iris. Il est présent sur toute la circonférence du globe au niveau de l'angle entre la cornée et la racine de l'iris. Celui-ci est

recouvert par une fine couche de fibrilles (petites fibres) au 53^e jour de gestation. Au 62^e jour de gestation, le feuillet mésodermique devient discontinu à la suite d'une raréfaction cellulaire. Il commence à se perforer de trous séparés par de fins filaments pour former le ligament pectiné. La couche de fibrilles continue sa progression sur le feuillet unicellulaire. Le développement de l'angle irido-cornéen se poursuit quelques jours après la naissance. Vingt-quatre heures après la naissance, la couche de fibrilles recouvre pratiquement la totalité du feuillet mésodermique. A ce stade de développement, des veines trabéculaires sont visibles à hauteur du futur réseau trabéculaire cornéo-scléral. On observe de larges lacunes qui possèdent déjà la fonction de drainage de l'humeur aqueuse. Le filet de fibrilles commence à se perforer 5 jours après la naissance. Les perforations ainsi que les fins ligaments qui les entourent donneront à terme le ligament pectiné de l'angle irido-cornéen. Dans les premiers mois suivant la naissance, les fibres du ligament vont s'élargir afin de devenir plus solides. A partir de l'âge de 19 jours, les réseaux trabéculaires uvéal et cornéo-scléral s'individualisent, alors qu'ils étaient confondus jusqu'à cet âge. Par la suite, les espaces inter-trabéculaires s'agrandissent. Le développement est défini quelques mois après la naissance. Des phénomènes de mort cellulaire et de phagocytose via les macrophages sont à l'origine de ces élargissements. Le plexus veineux de la sclère est mature dès la quatrième semaine d'âge (AGUIRRE G., RUBIN L., BISTNER S., 1972).

3. Étude bibliographique des tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure chez le chien

Dans ce travail, nous nous intéresserons aux tumeurs mélanocytaires au sens large. En effet, le diagnostic de mélanome de l'iris est délicat à poser car les tumeurs mélanocytaires de l'iris métastasent peu chez le chien, de ce fait, il est difficile de les classer dans la catégorie des tumeurs malignes, et de les nommer mélanomes. Dans ce travail, nous appellerons donc mélanocytomes les tumeurs mélanocytaires bénignes de l'œil, mélanomes, les tumeurs diagnostiquées comme étant malignes, et donc pour lesquelles des embolies ou des métastases ont pu être mises en évidence. Pour les tumeurs d'apparence maligne à l'échelle cytologique, mais dont la présence d'embolie n'a pu être mise en évidence, nous utiliserons le terme général de tumeurs mélanocytaires.

A. Epidémiologie des tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure chez le chien

Dans l'institut de pathologie de l'armée américaine (Joint Pathology Center), les tumeurs mélanocytaires intraoculaires représentent 12% des tumeurs oculaires (de l'œil, de l'orbite, ou des annexes de l'œil) chez le chien ; les autres tumeurs primaires intraoculaires représentant, elles 14% des tumeurs, et les métastases intraoculaires d'autres néoplasies représentent, 9% des tumeurs oculaires. Les tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure représentent donc la catégorie de tumeur intraoculaire la plus fréquente chez le chien (GELATT *et al.*, 1979).

Les tumeurs mélanocytaires intraoculaires peuvent survenir à tout âge, mais la majorité des chiens affectés ont plus de 7 ans. Des cas de chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure ont été rapportés avant l'âge de 2 ans, mais ces cas sont rares, et pourraient

appartenir à une autre catégorie de tumeur. En effet, les auteurs de l'étude rapportent que l'analyse histopathologique de ces tumeurs apparues chez des jeunes chiens présente des critères en faveur de tumeur bénigne. De plus, cliniquement ces tumeurs présentaient des critères en faveur d'une tumeur bénigne. Néanmoins, les auteurs de l'étude restent prudents, car l'énucléation sur de ces jeunes chiens a été précoce, dès l'apparition de la masse. De ce fait, l'évolution naturelle de la tumeur, son potentiel pouvoir métastatique et son pronostic ne sont pas connus (DITERS *et al.*, 1983).

Dans une étude de 1990, Dubielzig *et al.* suggère que ces nodules pigmentés et circonscrits qui sont découverts chez les jeunes chiens soient de nature non-tumorale. Il serait alors conseillé de ne pas énucléer les chiens d'emblée, ni de tenter des traitements trop agressifs sur ces nodules qui n'auraient pas tendance à évoluer (DUBIELZIG, 1990).

Il ne semble pas exister de prédisposition sexuelle. Les Labradors retrievers et les bergers allemands semblent sur-représentés dans les études épidémiologiques. Pour les premiers, un gène autosomique récessif est suspecté de favoriser l'apparition de ces tumeurs (MOULD *et al.*, 2002).

Des mélanomes iriens ont pu être induits expérimentalement en exposant des chiens au radium (TAYLOR *et al.*, 2000).

B. Pathogénie et évolution naturelle des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure

a. Apparence macroscopique et localisation anatomique

La majorité des tumeurs mélanocytaires intraoculaires canines sont bénignes et se développent à partir de l'iris ou du corps ciliaire (Figure 17). Il existe plusieurs classifications de ces tumeurs, basées sur le type cellulaire et le mode de développement, ces classifications sont souvent peu en lien avec l'évolution clinique et le comportement de la tumeur. La classification clinique la plus utilisée pour traiter ces tumeurs est donc la distinction entre mélanocytomes (bénins) et mélanomes (malins) (Figure 20). Les tumeurs bénignes ont un indice mitotique inférieur à 2 mitoses pour 10 champs, tandis que les tumeurs malignes montrent un polymorphisme nucléaire et un indice mitotique d'au moins 4 mitoses par champs, et souvent supérieur à 30 (Figure 18 et 21). Les lésions macroscopiques de l'œil ne sont pas suffisantes pour établir un diagnostic de malignité. En effet, dans l'étude de Wilcock et Peiffer, il a été montré que sur 6 tumeurs présentant des signes histologiques de malignité (dont un indice mitotique supérieur à 10), 2 tumeurs ont développé un comportement biologique malin, confirmé par la découverte de métastases tumorales à distance dans l'organisme. Par ailleurs, sur 3 tumeurs présentant un indice mitotique compris entre 3 et 9, une a présenté un comportement biologique malin. Le taux de tumeurs mélanocytaires intraoculaires qui métastasent est de 4%. Le plus souvent, les métastases se font par voie sanguine. Il existe également des disséminations locales via les vaisseaux oculaires, le nerf optique, ou la pénétration directe de la cornée ou de la sclère (WILCOCK et PEIFFER, 1986).

Il existe une autre classification des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, qui se base sur le mode de développement de la tumeur. Ces modes de développement peuvent présenter des variations individuelles, voire se chevaucher. Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée

antérieure peuvent être divisées en trois groupes en fonction du mode de croissance de la masse. Le plus grand groupe concerne les tumeurs du corps ciliaire, dans lequel le diamètre le plus grand de la tumeur affecte le corps ciliaire, associé à une invasion antérieure vers l'iris et postérieure vers la choroïde, voire la sclère. Le second groupe concerne les tumeurs se développant à partir de l'iris et progressant vers la chambre antérieure. Le troisième groupe concerne les tumeurs qui se développent de façon annulaire et portent ainsi le nom de mélanome en anneau. En nombre, ce troisième groupe est le moins important, mais cliniquement, il présente les plus grandes difficultés de diagnostic. En effet, contrairement aux autres tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, l'iris présente une texture dense et homogène à la coupe, tandis que les autres tumeurs présentent une texture spongieuse. Dans les trois localisations, la masse peut provoquer une invasion sclérale, une croissance circulaire, une pigmentation et une invasion de la fente ciliaire, une invasion du stroma cornéen, et une extension le long de la surface de la cornée. D'autres modifications macroscopiques peuvent apparaître à la section du globe, alors qu'elles n'étaient pas visibles cliniquement car masquées par l'opacité de la cornée. La tumeur peut, par exemple, provoquer une subluxation du cristallin. L'expansion de la tumeur peut également provoquer le relargage de fluide dans l'espace sous-rétinien, entraînant ainsi un décollement de rétine. De plus, une hyalose astéroïde est fréquemment retrouvée dans l'œil du chien atteint par la tumeur, tandis qu'elle n'est pas présente dans l'œil controlatéral. La pathogénie à l'origine de cette hyalose demeure inconnue. Enfin, des protéines en quantité excessive peuvent être retrouvées dans l'humeur aqueuse ou l'humeur vitrée, et sont probablement due à une fragilisation de la barrière hémato-aqueuse, résultant elle-même d'un glaucome secondaire, de l'uvéite, ou d'une fuite d'un vaisseau sanguin néoformé, dont la paroi ne serait pas imperméable aux protéines (MOULD *et al.*, 2002).

Les tumeurs bénignes sont souvent plus pigmentées que les tumeurs malignes. Des tumeurs à l'aspect de naevus ont été diagnostiquées chez des jeunes chiens (7 mois), mais celles-ci ne semblent pas se développer après plusieurs années. Il arrive que certaines d'entre elles se développent rapidement, mais elles sont généralement bénignes (WITHROW et VAIL, 2007).

b. Pathologie microscopique

Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure sont des combinaisons de cellules ovoïdes ou fusiformes de pigmentation variable, associées à de grandes cellules rondes ou polyédriques très pigmentées, appelées cellules « charnues » ou « ballonisantes ».

- *Les différents types de cellules présents dans les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure*

Parmi les cellules de pigmentation variable, on distingue d'une part les cellules fusiformes, qui ont un noyau rond ou allongé et des jonctions cellulaires indistinctes. Les nucléoles sont rarement visibles, et les figures de mitoses sont rares. Les cellules sont alignées en feuillet et leur degré de pigmentation est très variable. D'autre part, on décrit les cellules ovoïdes, qui sont rondes ou ovales, et sont plus grandes et plus polymorphes que les cellules fusiformes. Elles présentent un rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé. Les noyaux sont plus grands, et ont un nucléole proéminent. Les cellules peuvent présenter des jonctions fortes ou plus lâches, et les parois cellulaires peuvent être plus ou moins distinctes. Les mitoses sont plus communes dans ce type de cellules, mais il existe des variations individuelles fortes. A côté des cellules

fusiformes ou ovoïdes de pigmentation variable, on observe des cellules charnues, qui sont de grandes cellules rondes chargées de pigments. Elles ont des parois bien délimitées et sont de beaucoup plus grande taille. Leurs noyaux sont généralement petits et contiennent de la chromatine très condensée et de rares nucléoles. Les cellules peuvent être multinucléées. Les noyaux peuvent être paracentraux, mais la plupart du temps, ils migrent en périphérie de la cellule lorsque celle-ci grandit. Le cytoplasme contient de fines granulations. Les mitoses ne sont jamais vues dans ces cellules (Figure 19). Wilcock et Peiffer (1986) ont suggéré que les cellules souches du mélanome canin sont des mélanocytes peu pigmentés, fusiformes, qui peuvent se transformer en cellules charnues qui deviennent alors incapables de se diviser. Ces cellules rondes grandissent et atteignent une taille considérable, se faisant, leur noyau devient pycnotique, la cellule se lyse, et ses marges deviennent moins distinctes. Ce processus peut aboutir à la formation de larges zones pigmentées acellulaires dans les tumeurs de grande taille. Bien qu'elles puissent être présentes en grand nombre, ces cellules charnues sont majoritairement bénignes (MOULD *et al.*, 2002).

Il est suspecté que les cellules charnues très pigmentées soient en réalité des mélanomacrophages et soient indépendantes du processus tumoral, puisqu'elles sont très différentes des cellules fusiformes, et sont beaucoup plus pigmentées que ces dernières. Cependant, l'étude au microscope électronique de ces cellules n'a mis en évidence que des mélanosomes et prémélanosomes, et non des phagosomes, démontrant ainsi que ces cellules sont bien des mélanocytes et non des phagocytes (BUSSANICH *et al.*, 1987).

Les trois types cellulaires peuvent être présents et mélangés au sein d'une même tumeur, de manière aléatoire. Il peut également y avoir des zones d'agrégats d'un seul type cellulaire, au point qu'il est possible de visualiser des parties de tumeur ne comprenant que des cellules ovoïdes/fusiformes, et des parties ne comprenant que de grandes cellules rondes, très pigmentées et possédant des parois bien distinctes les unes des autres. Souvent il est nécessaire de dépigmenter les lames lors de l'analyse histologique de ces tumeurs pour pouvoir les étudier. A l'inverse, une coloration spéciale peut s'avérer nécessaire pour colorer la mélanine lors de l'étude de tumeurs mélanocytaires non pigmentées (MOULD *et al.*, 2002).

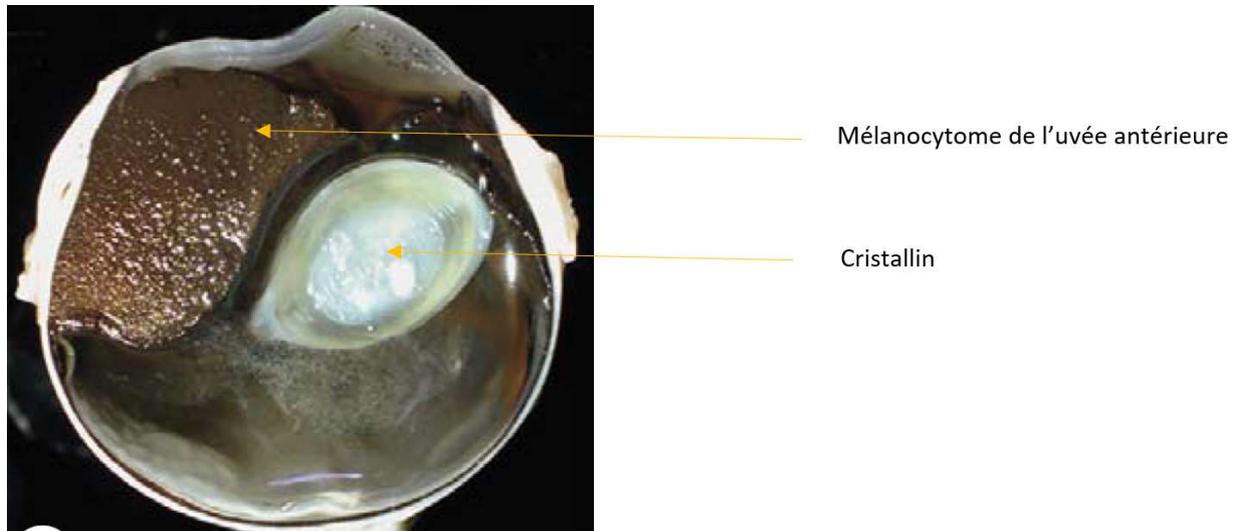
- *Classification des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure*

Les mélanomes oculaires ont été initialement classifiés en différentes catégories : tumeurs mélanocytaires à cellules fusiformes de type A, tumeurs mélanocytaires à cellules fusiformes de type B, mélanomes mixtes et mélanomes épithélioïdes.

En ce qui concerne les mélanomes fusiformes de type A, il ne semble pas exister de prédispositions raciales, de même, il n'y a pas de latéralité préférentielle entre les yeux. Cependant, les mâles semblent sur-représentés. Ces mélanomes semblent être diagnostiqués autour de 11 ans d'âge. Les signes cliniques incluent : un glaucome, une uvéite et des masses noires, fermes, issues de l'uvée visibles à l'examen ophtalmologique. Ces masses peuvent s'étendre jusqu'au corps vitré, voire dans les tissus extra-scléraux. Deux types cellulaires sont présents dans ces mélanomes. Le premier type correspond aux cellules discrètement pigmentées, mince, allongées, avec noyau ovoïde ou aplati et nucléole visible. Ce sont les seules cellules concernées par des figures de mitose. L'autre type cellulaire correspond aux cellules charnues, de grande taille, chargées de pigments. Après énucléation, aucune récurrence ni métastase n'est observée pour ce type de tumeur mélanocytaire. Par ailleurs, à l'histologie, les cellules de ces tumeurs présentent un rapport nucléocytoplasmique faible, et des mitoses

rare (DITERS *et al.*, 1983).

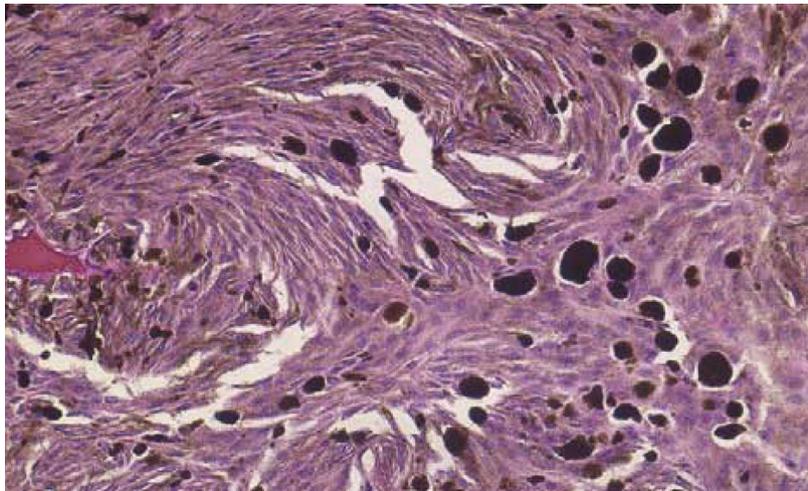
Figure 17 : Mélanocytome envahissant fortement le globe oculaire d'un chien à cellules.



Source : DUBIELZIG, 2010.

Figure 18 : Aspect histologique d'un mélanocytome de l'uvée antérieure de chien

Association de cellules rondes et intensément pigmentées, et de cellules fusiformes et intensément pigmentées, typiques d'un mélanocytome de l'uvée antérieure chez le chien (DUBIELZIG, 2010).



Sur la figure 18, on observe des cellules charnues, de grande taille, ronde et très pigmentées, ainsi que des cellules en broche, plus petites.

Les mélanomes fusiformes de type B correspondent à des tumeurs pigmentées envahissant une grande partie de l'iris et du corps ciliaire. Souvent, il y a extension au stroma irien et à l'angle irido-cornéen. Histologiquement, ces tumeurs ressemblent aux tumeurs fusiformes de

type A, mais elles présentent beaucoup moins de cellules charnues, rondes et pigmentées, et plus de cellules en broche. Les cellules fusiformes de type B sont donc plus minces, avec un noyau rond à ovale, et de grands nucléoles. En microscopie électronique, il est possible d'observer des grains de mélanine cytoplasmique, comme c'est le cas sur la figure 12 (DITERS *et al.*, 1983).

Figure 19 : Aspect histologique d'un mélanocytome de l'uvée antérieure chez le chien au fort grossissement

Coupe histologique de 1 micromètre d'épaisseur d'un mélanocytome de l'uvée antérieure chez un chien. Les caractéristiques cellulaires des cellules rondes et des cellules fusiformes y sont visibles. Coloration hémalum-éosine (DUBIELZIG, 2010).

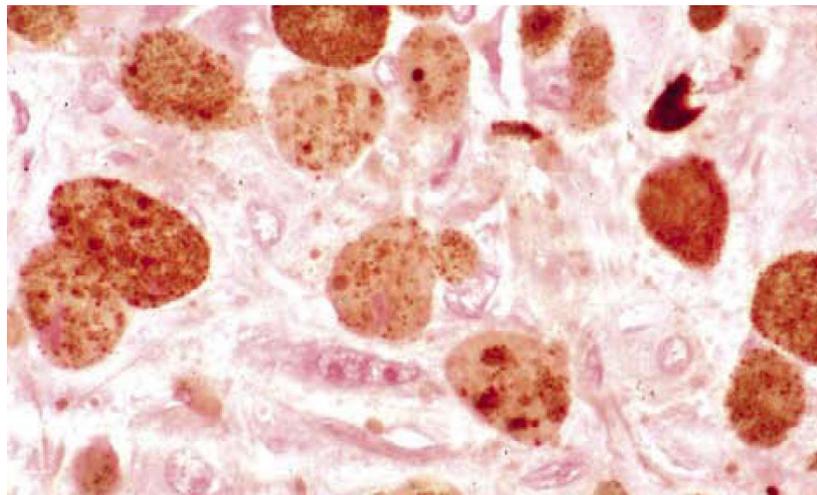
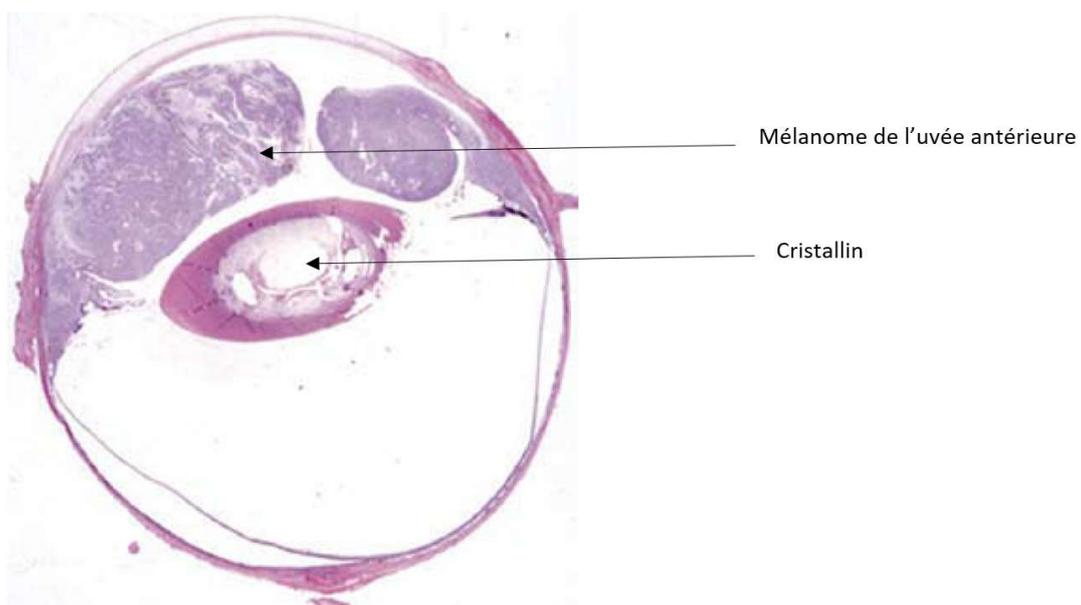


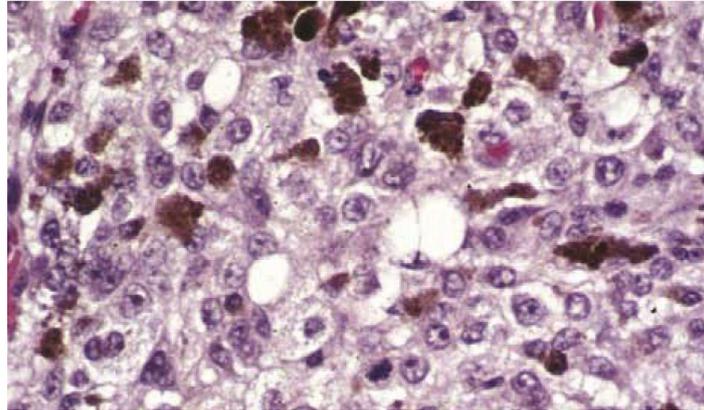
Figure 20 : Photographie d'un mélanome de l'uvée antérieure chez un chien.



Source : (DUBIELZIG, 2010)

Figure 21 : Photographie de la coupe histologique d'un mélanome de l'uvée antérieure chez un chien.

La tumeur présente des caractéristiques histologiques de malignité telles qu'un indice mitotique élevé, et la présence de modifications atypiques de la chromatine (DUBIELZIG, 2010).



Les cellules des tumeurs fusiformes de type B semblent plus grandes, moins allongées, avec un nucléole plus visible que les tumeurs fusiformes de type A. Leur noyau est plus grand et de forme irrégulière, les mitoses sont fréquentes et le rapport nucléo-cytoplasmique plus élevé. Elles sont souvent plus agressives, localement, que les tumeurs fusiformes de type A. Elles infiltrent souvent la sclère et la cornée.

Les tumeurs purement épithélioïdes sont diffuses dans l'iris, et ne sont pas démarquées des tissus adjacents, elles sont peu pigmentées. Histologiquement, ces tumeurs sont composées d'une population de cellules ayant des caractéristiques épithélioïdes : jonctions cellulaires distinctes, noyau rond, cytoplasme abondant, alignement des cellules. Elles présentent une anaplasie nucléaire, et un nucléole proéminent.

Les tumeurs mixtes fusiforme de type B-épithélioïdes présentent les 2 types de cellules, mais dans la majorité des cas, les cellules des mélanomes fusiformes de type B sont très majoritaires par rapport aux cellules épithélioïdes. Des infiltrations locales à la périphérie des tumeurs, des foyers de nécrose et des figures de mitoses sont fréquemment retrouvés. Cette classification proposée en 1983 par Diters *et al.* semble suggérer que les tumeurs mélanocytaires fusiformes de type B seraient malignes et donc seraient des mélanomes, tandis que les tumeurs mélanocytaires fusiformes de type A seraient bénignes, et donc seraient en réalité des mélanosomes. Cependant, cette classification repose sur la comparaison des tumeurs mélanocytaires du chien avec les tumeurs mélanocytaires chez l'être humain ; or, depuis la publication de Diters *et al.* , d'autres classifications, plus adaptées aux tumeurs mélanocytaires observées chez le chien ont été proposées (DITERS *et al.*, 1983).

c. Les différentes classifications possibles des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure

Selon Mould *et al.* (2002), il existe 2 classifications des tumeurs, qui se basent sur les proportions des 3 types cellulaires représentés dans les tumeurs mélanocytaires de l'uvée

antérieure décrits précédemment. Ces classifications sont différentes, mais il faut garder en tête que dans tous les cas, la classification des tumeurs repose parfois sur des critères arbitraires. Ces classifications sont proposées car le taux de métastase des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure est faible, même au sein des tumeurs les plus malignes des classifications proposées.

Le fait de comparer les tumeurs selon la classification de Callender, initialement formulée pour classer les mélanomes de la choroïde chez l'être humain, est inapproprié pour plusieurs raisons. D'une part, les cellules fusiformes de type A décrite chez l'être humain, présentant un noyau allongé et replié ne sont pas décrites chez le chien ; il en est de même pour les cellules épithélioïdes présentant un noyau de grande taille, un cytoplasme éosinophile et des parois bien délimitées. Les cellules lancéolées chez le chien, rondes ou ovales, pourraient être comparées aux cellules fusiformes de type B retrouvées chez l'être humain, mais elles sont généralement plus petites, et moins pléomorphes. D'autre part, les grandes cellules charnues, rondes et chargées de pigments, très présentes au sein des tumeurs mélanocytaires chez le chien ne sont pas présentes dans la classification de Callender, mais sont décrites dans les mélanocytomes de l'uvée antérieure et postérieure chez l'être humain (MOULD *et al.*, 2002).

Chez l'être humain, il existe une classification basée sur l'extension de la tumeur. Ainsi, le comité américain contre le cancer (American Joint Committee on Cancer) nomme T1, T2, T3 et T4, les différents mélanomes de l'iris en fonction de leur étendue. T1 correspond à une tumeur limitée à l'iris, T2 à une tumeur qui atteint le corps ciliaire, la choroïde ou les deux, T3 correspond à une tumeur qui atteint le corps ciliaire ou la choroïde, ou les deux, et présente une extension sclérale, T4 correspond à une tumeur qui s'étend à l'extérieur de la sclère. Il existe des sous-catégories pour chacun de ces catégories, en fonction de la taille de la tumeur, et de la présence ou non d'une hypertension oculaire. Il a été montré que, chez l'être humain, le risque de développer une métastase d'un mélanome de l'uvée est 4 fois plus élevé lorsqu'un patient est atteint d'une tumeur de catégorie T2 par rapport à une tumeur de catégorie T1, ce risque est 31 fois plus élevé lorsque la tumeur est de catégorie T4. De même, le risque de décès suite à la dissémination du cancer est 8 fois plus élevé lorsque l'individu présente une tumeur de catégorie T2 par rapport à une catégorie T1, et il est 20 fois plus élevé lorsque l'individu est atteint d'une tumeur de catégorie T4. Les auteurs précisent que le nombre de cas n'était pas suffisant pour comparer le risque de développer des métastases, ou le risque de décès suite à la dissémination du cancer chez les individus présentant une tumeur T3. L'étendue de la tumeur au moment du diagnostic, et les tissus impliqués sont donc un indicateur pronostic du mélanome irien chez l'être humain. Il pourrait être intéressant de déterminer s'il en est de même chez le chien (SHIELDS *et al.*, 2018).

D'autres études très récentes ont montré l'intérêt d'autres critères pour déterminer le pronostic du mélanome de l'uvée chez l'être humain. Ainsi, en plus des critères épidémiologiques, cliniques et histologiques associés au patient et à la tumeur qu'il présente, les caractéristiques cytogénétiques de la tumeur, et le rôle des cellules de l'immunité permettent d'affiner le pronostic (KALIKI *et al.*, 2015).

Ainsi, la présence d'aberrations chromosomiques sur les chromosomes 3 et 8 permet de répartir les tumeurs en 4 classes A, B, C et D. La classe A (absence d'atteinte chromosomique et disomie 3 et 8) présente le pronostic le plus favorable, tandis que la classe D (Monosomie 3 et atteintes multiples du chromosome 8) présente le pronostic le plus défavorable (SHIELDS *et al.*, 2019).

Dubielzig (1990) propose une classification des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure en tumeur bénigne (les mélanocytomes) et tumeurs malignes (les mélanomes) chez le chien. Selon lui, les cas ayant provoqués le développement de métastases, c'est-à-dire les cas de mélanomes avérés étaient des tumeurs reconnaissables car présentant des caractéristiques morphologiques de tumeurs malignes. C'est pourquoi, la classification en tumeur bénigne ou tumeur maligne peut se faire selon la morphologie des cellules tumorales. D'après Dubielzig (1990), les tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes sont souvent mal délimitées, c'est pourquoi la destruction de l'œil et l'infiltration locale peuvent être retrouvées quelle que soit la nature de la tumeur. Les mélanocytomes sont caractérisés par la présence de 2 types de cellules. Ces 2 types cellulaires sont retrouvés en proportions très variable selon les tumeurs. Des cellules bien délimitées, rondes, très pigmentées présentant un petit noyau rond en position centrale sont souvent prédominantes dans les mélanocytomes. Ces cellules seraient regroupées sur les bords de la tumeur, seraient d'origine mélanocytaire, et ne participeraient pas au processus néoplasique. L'autre type cellulaire fréquemment représenté au sein des tumeurs bénigne correspond aux cellules fusiformes très pigmentées présentant un noyau rond et quiescent. Les figures de mitoses sont rares au sein de ces cellules. Les cellules présentes au sein des mélanomes présentent une anaplasie et des caractéristiques permettant de les distinguer des cellules des tumeurs malignes. Ces cellules ont un noyau de grande taille, de forme irrégulière, avec une chromatine organisée en motte, et des figures de mitoses nombreuses. Selon Dubielzig (1990), une classification basée sur le seul indice mitotique de la tumeur est suffisante pour la classer en mélanome ou mélanocytome (DUBIELZIG, 1990).

Bussanich *et al.* (1987) et l'équipe de Wilcock et Peiffer (1986) proposent, eux, une classification en 3 groupes, basée sur les caractéristiques des cellules prédominant au sein de la tumeur. Pour Bussanich *et al.* (1987), un mélanocytome est défini par la présence de cellules charnues à hauteur d'au moins deux tiers des cellules de la tumeur. Les cellules fusiformes restantes doivent être minoritaires, densément pigmentées et montrer peu de figures de mitoses. L'invasion intra sclérale doit être minimale, et le noyau de petite taille. Le groupe que Bussanich *et al.* (1987) a nommé « mélanomes bénins à cellules fusiformes » comprend les tumeurs constituées des 3 types cellulaires précédemment décrits (les cellules fusiformes, les cellules charnues et les cellules ovoïdes). L'indice mitotique des tumeurs au sein de ce groupe est faible, égale à une mitose pour 10 champs. Les cellules sont modérément pigmentées, et la taille moyenne des noyaux est plus élevée que dans le groupe des mélanocytomes. Enfin, le groupe des mélanomes à cellules fusiformes potentiellement malins comprend les tumeurs dont plus de 2 tiers des cellules sont des cellules ovoïdes peu pigmentées. L'indice mitotique de ces tumeurs est élevé (égal à 23 en moyenne), et la taille de la tumeur, plus grande que dans les autres groupes (BUSSANICH *et al.*, 1987).

La classification de Wilcock et Peiffer (1986) correspond aux 3 mêmes groupes de tumeurs que celle de Bussanich *et al.* (1987), cependant, ce sont les critères associés à chacun des groupes de tumeurs qui varient. Ainsi, Les mélanocytomes correspondent aux tumeurs composées en majorité de cellules charnues, associées à une proportion variable de cellules épithélioïdes. Les figures de mitoses sont rares. Dans le groupe des mélanomes bénins à cellules fusiformes, ce sont les cellules fusiformes qui sont majoritaires, tandis que les cellules charnues sont présentes en quantité modérée. Les figures de mitoses sont rares. Enfin, les mélanomes à cellules fusiformes potentiellement malins correspondent aux tumeurs pour lesquels l'indice mitotique est supérieur à 4, le pléomorphisme des cellules fusiformes est plus

élevé, et les cellules charnues rares. La pigmentation de ces tumeurs est variable, elles ne sont que rarement très pigmentées (WILCOCK et PEIFFER, 1986).

Cette dernière classification est proche de celle proposées par Dubielzig (1990). Cependant, on remarque que dans les classifications proposées par Bussanich (1987) et Wilcock et Peiffer (1986), le terme de mélanome bénin est employé, ce qui peut porter à confusion, puisque le mélanome correspond, par définition, à une tumeur maligne, capable de disséminer. (Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine)

La classification de Zoroquiain (2016) propose que les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien soient qualifiées de malignes lorsqu'il y a une invasion locale caractérisée par la présence de marges tumorales infiltrantes, associée à des atypies nucléaires telles que l'hyperchromasie, un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, ou un noyau aux contours irréguliers. Par ailleurs, les tumeurs présentant des figures de mitoses atypiques et un nucléole proéminent sont aussi considérées comme malignes. Au sein de ce groupe de mélanomes, 2 sous-groupes sont définis : celui des mélanomes ressemblant aux mélanocytomes, c'est-à-dire avec une prédominance de cellules charnues, très pigmentées, au cytoplasme abondant et avec un noyau de taille modéré ; et celui des mélanomes classiques, constitués d'un mélange de cellules fusiformes et épithélioïdes atypiques ayant des degrés de pigmentation variable. Sur les 66 tumeurs mélanocytaires canines étudiées par Zoroquiain et son équipe (2016), 2 ont été qualifiées de mélanocytomes, tandis que 64 présentaient des critères morphologiques de malignité. Parmi ces 64 mélanomes, 28 étaient des mélanomes classiques, et 36 des mélanomes ressemblant à des mélanocytomes. Trois critères ont été identifiés pour différencier les mélanomes classiques des mélanomes ressemblant à des mélanocytomes : la taille de la tumeur (plus grande pour les mélanomes classiques, le degré de pigmentation (plus faible pour les mélanomes classiques), et l'activité mitotique (plus élevée pour le mélanome classique). Si l'équipe de Zoroquiain (2016) est en accord avec la l'indice mitotique de 4 mitoses pour 10 champs proposé comme limite entre le mélanome et le mélanocytome par Wilcock et Peiffer (1986), l'équipe de Zoroquiain (2016) précise que 64% des mélanomes qu'ils ont qualifiés de classiques présentaient un indice mitotique inférieur à 4. Il précise que les mélanomes uvéaux chez l'être humain présentent fréquemment un indice mitotique inférieur à 4. L'indice mitotique ne serait donc pas un critère suffisant pour prédire le comportement de la tumeur. L'équipe de Zoroquiain (2016) émet l'hypothèse que les mélanomes à l'aspect de mélanocytomes pourraient être des mélanocytomes qui évoluent vers des mélanomes. Il est également possible que les mélanomes ressemblant aux mélanocytomes soient des néoplasies malins de bas grade ayant un potentiel métastatique faible (ZOROQUIAIN *et al.*, 2016).

C. Anamnèse et signes cliniques

La présentation habituelle des tumeurs intraoculaires est celle d'une masse intraoculaire visible, ou la présence d'une masse sur la sclère, un glaucome, un hyphéma, une uvéite antérieure, une prolifération extra bulbaire, ou une découverte fortuite à l'occasion d'un examen ophtalmologique. Etant donné que les glaucomes et hyphémas sont souvent les seuls signes visibles de la présence d'une tumeur intraoculaire, cette dernière devra toujours être suspectée sur un animal présentant un glaucome ou un hyphéma notamment unilatéral en l'absence de traumatisme ou de coagulopathie rapportée. Les petites masses ne provoquent

généralement pas de symptôme en dehors d'une déformation de la pupille. La pigmentation des tumeurs est variable, mais n'est pas un indicateur fiable du type tumoral (WITHROW et VAIL, 2007).

Le diagnostic différentiel comprend les uvéites antérieures, qui peuvent induire en erreur le clinicien, puisqu'elles provoquent, elles aussi, une fragilisation de l'iris, une pupille irrégulière, et des synéchies postérieures voire une complication glaucomateuse.

La complication secondaire la plus fréquente lors de mélanomes est le glaucome. Cette complication est due au fait que, bien que la tumeur ne dépasse pas un quadrant de l'œil, les cellules tumorales grandissent de manière à encercler et obstruer l'angle irido-cornéen, empêchant ainsi le drainage de l'humeur aqueuse. Chez l'être humain, il existe une seconde cause de glaucome consécutif à une tumeur de l'uvée. En effet, les tumeurs peuvent induire un glaucome néovasculaire. Il s'agit d'un glaucome apparaissant par suite d'une néovascularisation de l'angle irido-cornéen, celle-ci étant le plus souvent secondaire à une hypoxie étendue et prolongée de la rétine et de l'uvée. L'angle irido-cornéen peut être obstrué par cette néovascularisation, provoquant un glaucome (HAMARD et BAUDOIN, 2008). Il est possible que chez le chien aussi, une néovascularisation de l'angle irido-cornéen de type membrane fibro-vasculaire favorisée par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure puisse provoquer des glaucomes. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étude qui le prouve. Il n'est pas certain que ce mécanisme existe chez le chien car la néovascularisation apparaît en lien avec une hypoxie étendue et prolongée de l'uvée, ce qui peut être observé sur les mélanomes de l'uvée chez l'être humain, mais, compte-tenu de l'aspect très circonscrit des tumeurs mélanocytaires de l'uvée chez le chien, semble moins probable. La tumeur relargue elle-même ou en induit le relargage, par des tissus adjacents, de facteurs angiogéniques, à l'origine de la néovascularisation et donc du glaucome. Une buphthalmie et une déformation de l'œil peuvent apparaître à cause du glaucome. Ce sont les conséquences du glaucome qui provoquent la douleur et menacent le pronostic visuel de l'animal, plus que la masse tumorale en elle-même (MOULD *et al.*, 2002).

C. Méthodes diagnostiques

a. Diagnostic par examen clinique et échographique

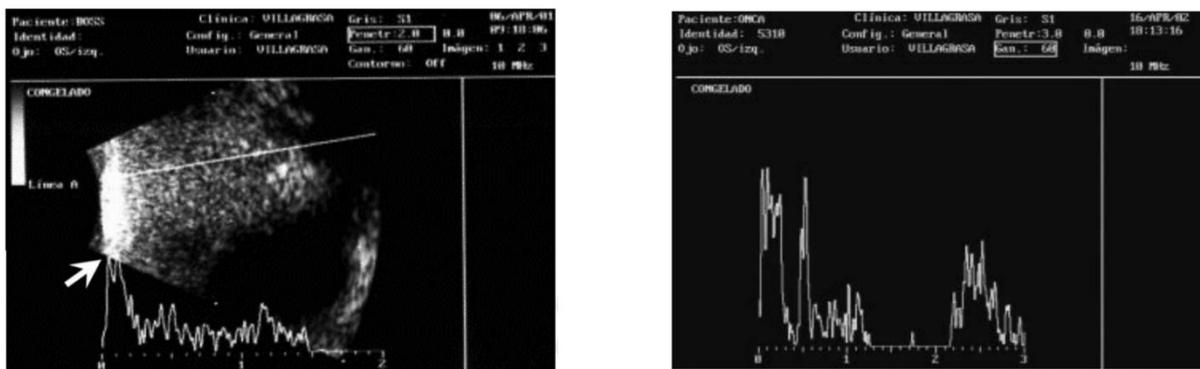
Le plus souvent, un diagnostic clinique ou échographique (lorsque les milieux de l'œil sont opaques) permet de détecter une masse intraoculaire, cependant, il peut être difficile de poser un diagnostic précis sans intervenir de manière invasive sur l'œil, ou sans pratiquer une énucléation. La plupart des masses brunes ou noires présentent dans l'uvée antérieure étant de nature kystique et non néoplasique, l'utilisation d'un transilluminateur doit être privilégiée avant de réaliser des procédures plus invasives. En effet, les kystes de l'uvée laissent généralement pénétrer la lumière, ils peuvent être attachés au corps ciliaire ou flotter dans la chambre antérieure. Lorsque l'on suspecte une tumeur intraoculaire, il est recommandé d'en suivre l'évolution (MOULD *et al.*, 2002).

La gonioscopie est également un examen diagnostique intéressant dans le cas des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, car cet examen permet de repérer la présence éventuelle de matériel pigmenté obstruant l'angle irido-cornéen (WANG et KERN, 2015).

L'échographie oculaire est une étape importante du diagnostic des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. En effet, elle permet de différencier les tumeurs mélaniques, des kystes irido-ciliaires densément pigmentés qui, eux, sont cavitaires et remplis de liquide. De même, comme le montre la figure 22, il est possible de différencier les adénocarcinomes du corps ciliaire, puisque ces derniers présentent une différence d'échogénicité à cause de leur apparence multi kystique, et d'une augmentation du signal acoustique distal (BAPTISTA *et al.*, 2006).

Figure 22 : Echographie en mode A-scan d'un mélanome irien chez un chien (à gauche), et d'un adénocarcinome du corps ciliaire chez un chien (à droite)

L'échographie du mélanome irien montre des pics de réflectivité internes à la tumeur faibles et une faible atténuation de l'écho ; l'échographie en mode A-scan de l'adénocarcinome du corps ciliaire est caractérisée par une faible réflectivité interne (du fait de l'apparence multi-kystique de ce type de tumeur) et par un pic plus intense distalement, permettant le diagnostic final (BAPTISTA *et al.*, 2006).



Il a été montré que les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien étaient hyperéchogènes en mode B-scan dans 62.5% des cas, et isoéchogènes dans 37.5% des cas. Les tumeurs étaient de forme irrégulière, sans cône d'ombre. La taille moyenne des tumeurs est de 9.875 millimètres, elle varie entre 4 et 25 millimètres. Le mode A-scan a révélé que ces tumeurs sont solides, fortement attachées aux tissus adjacents, et présentent une vascularisation interne. Une caractéristique forte des tumeurs mélanocytaires de l'iris est la réflectivité de l'onde au sein de la tumeur, qui est faible à modérée. Les mélanomes étant constitués de petites cellules densément empacées, ces derniers réfléchissent des étincelles sur l'image échographique. L'étude de Baptista *et al.* (2006), montre que parmi les 10 cas cliniques étudiés par échographie, 3 étaient suspects d'être des mélanomes à cause de leur aspect clinique, des résultats de l'examen ophtalmologique, et des caractéristiques échographiques ; les cas restants n'ont pas reçu de diagnostic définitif entre mélanome et mélanocytome. Au sein des 6 mélanomes confirmés, 2 montraient moins de réflectivité à l'échographie que les mélanocytomes. Cependant, les auteurs précisent que l'étude ne dispose pas assez de cas pour permettre de distinguer par échographie les mélanomes des mélanocytomes. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour cela (BAPTISTA *et al.*, 2006).

b. Analyse cytologique et histologique de la tumeur primaire

Des cytoponctions à l'aiguille fine peuvent être réalisées, bien qu'elles présentent des risques de complications : inflammation, infection, hémorragie. Cependant, les cytoponctions peuvent appuyer un diagnostic incertain, être demandées avec insistance par certains propriétaires avant de réaliser une énucléation, ou permettre de vérifier que la tumeur est primaire, et non une métastase d'un mélanome situé autre part dans l'organisme (MOULD *et al.*, 2002).

En pratique, en médecine vétérinaire, il semble que la cytoponction à l'aiguille fine ne permette que rarement de soutenir le diagnostic. En effet, les cas cliniques de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure décrits dans la littérature, ont conclu à un intérêt médiocre de la cytoponction dans l'établissement du diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Dans un cas clinique, Rovesti *et al.* rapportent l'exemple d'une cytoponction réalisée qui n'a pas permis d'obtenir un échantillon cellulaire exploitable (ROVESTI *et al.*, 2001).

Il en est de même pour le cas clinique rapporté par Evans *et al.* , pour lequel la cytoponction a permis d'obtenir quelques cellules épithélioïdes, faisant suspecter une tumeur épithéliale bénigne, et donc conduisant à un diagnostic erroné, la tumeur étant finalement une tumeur des cellules de Schwann (EVANS *et al.*, 2010).

En médecine humaine, il est rapporté que les cytoponctions à l'aiguille fine devraient être effectuées avec un spécialiste en cytopathologie, afin que celui-ci puisse, au moment même du prélèvement, donner un premier avis sur la qualité du prélèvement. Cela permettrait de diminuer le risque de faux-négatifs de diagnostic de tumeur à 3%. De plus, il est précisé que la majorité des prélèvements infructueux concerneraient des tumeurs très compactes, solides et de petite taille, pour lesquelles la cohésion des cellules est très importante. Ces caractéristiques tumorales ressemblent à celles des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien, mais ces caractéristiques ne sont que des critères en faveur d'une tumeur bénigne et ne sont pas diagnostiques. C'est pourquoi, si une cytoponction est utile et peut être fortement indicatrice d'une tumeur maligne, une cytoponction au résultat négatif ne permet en aucun cas d'exclure la possibilité d'un processus tumoral malin (EIDE ET WALAAS, 2009).

Les cellules appartenant aux tumeurs mélaniques se présentent la plupart du temps sous la forme de cellules isolées, mais peuvent former des amas dont l'organisation évoque, tantôt une origine épithéliale, tantôt une origine mésenchymateuse. Leur forme est très variable, ovalaire, ronde, parfois fusiforme mais elles ont la plupart du temps un cytoplasme étendu, donc un rapport nucléocytoplasmique modéré. Elles sont caractérisées par la présence des grains de mélanine qui ont l'aspect de granulations fines et régulières, noir-brun à noir-verdâtres, dispersées dans le cytoplasme.

La charge en granulation est variable d'une cellule à l'autre et d'une tumeur à l'autre, rendant leur identification plus ou moins aisée. Certains mélanomes amélanotiques en sont dépourvus, à l'exception de quelques granulations dans de très rares cellules, plus volontiers détectées par un examen cytologique minutieux que par un examen histologique. Par ailleurs, la présence de mélanophages constitue un témoin indirect précieux de l'histogénèse de la tumeur. La faible teneur en granulations ne doit pas être systématiquement corrélée à la malignité, car l'aspect cytologique des mélanomes malins est trompeur. Les tumeurs mélaniques malignes peuvent en effet aussi bien se présenter sous la forme de cellules très atypiques, à fort critères cytologiques de malignité, comme une dédifférenciation (absence de

pigment mélanique), que sous l'aspect de cellules bien différenciées, fortement chargées en grains de mélanine. Les anomalies nucléaires, l'anisocaryose en particulier, et l'index mitotique élevé sont les signes cytologiques de malignité les plus importants à considérer. En cytologie, il n'existe aucun critère absolu de malignité, à l'exception de la mise en évidence de cellules métastatiques, étrangères au tissu ponctionné. L'orientation vers la bénignité ou la malignité est donc le résultat de la sommation d'un certain nombre de critères dont la quantité et la qualité sont variables en fonction de la tumeur concernée. Les critères à l'échelon de la population cellulaire, les critères nucléaires et les anomalies des mitoses sont les plus importants à considérer. Enfin, si l'accumulation de critères cytologiques majeurs de malignité est presque toujours corrélée à la malignité effective, à l'inverse, un examen cytologique en faveur d'une tumeur bénigne ne permet jamais de l'exclure totalement, compte tenu du caractère limité de l'échantillon examiné (FOURNEL-FLEURY, 1994).

Le retrait chirurgical de la tumeur ou l'énucléation peuvent également être utilisés pour établir un diagnostic. Dans tous les cas, des tumeurs primaires qui auraient métastasé dans l'œil (à partir de la cavité buccale, ou des griffes par exemple) ; ou des métastases de tumeurs initialement intraoculaires doivent être recherchées (WITHROW et VAIL, 2007).

c. Immunofluorescence

Si dans la plupart des cas l'analyse histologique de la tumeur permet de confirmer le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'iris, cette technique ne permet pas toujours de déterminer le potentiel de malignité de la tumeur. L'immunofluorescence, utilisant l'antigène S-100, l'antigène Melan A, l'antigène spécifique des mélanosomes humains 1 (HMSA-1), HMSA-5, et la protéine reliée à la tyrosinase 2 (TRP-2) peut aider au diagnostic des mélanomes et mélanocytomes non ophtalmologiques faiblement pigmentés. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces différents marqueurs étant très variable, il est essentiel d'en utiliser plusieurs pour permettre l'identification des tumeurs mélanocytaires. L'étude Choi et Kusewitt a montré que le marqueur S-100 est le plus sensible pour détecter les cellules tumorales amélaniques, puisque le test est revenu positif dans 19 cas sur 21 mélanomes amélaniques canins diagnostiqués préalablement par analyse histologique. Cependant, ce marqueur manque de spécificité, puisque le marquage est revenu positif lors de l'analyse de 3 schwannomes, et de 2 tumeurs gastro-intestinales. Au contraire, les marqueurs Trp-2 et Melan A semblent moins sensibles pour détecter les mélanomes amélaniques, mais ne réagissent pas face à des tumeurs non mélanocytaires (CHOI ET KUSEWITT, 2003). L'étude de Berrington *et al.* a montré que les antigènes spécifiques de mélanosomes humains HMSA-1 et HMSA-5 permettent le diagnostic immunohistochimique des tumeurs mélanocytaires chez le chien dans respectivement 60% et 69% des cas. Lorsque les deux marqueurs sont utilisés sur la même tumeur, la sensibilité de détection atteint 83%. Cependant, ces marqueurs manquent de spécificité, puisqu'ils marquent 29% de tumeurs d'origine non mélanocytaire (BERRINGTON *et al.*, 1994). Cette étude portait sur les mélanomes canins dont les origines tissulaires étaient variées. Pour autant, les résultats obtenus pour ces marqueurs sur les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure ont montré que les deux marqueurs ont permis le diagnostic des deux mélanomes iriens de l'étude.

Un cas de suspicion de mélanome de l'uvée antérieure primaire ayant métastasé au cerveau chez un chien a été confirmé à l'aide de l'immunohistochimie avec, pour marqueur, l'antigène Melan-A pour confirmer le diagnostic de mélanome (GALAN *et al.*, 2009).

Cependant, il est possible que tous les marqueurs immunohistochimiques précédemment cités ne puissent pas contribuer au diagnostic des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien. En effet, une étude a montré que, si l'expression du transporteur monocarboxylate 1 est très augmentée dans le cas des mélanomes buccaux chez le chien, elle ne permet pas d'identifier une tumeur mélanocytaire de l'iris chez le chien. L'expression du transporteur monocarboxylase 1 n'est pas significativement augmentée dans les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure comparée à celle de cellules non tumorales (SHIMOYAMA *et al.*, 2007).

d. Bilan d'extension

Bien que très rares, les mélanomes de l'uvée antérieure chez le chien, c'est-à-dire, les tumeurs qui forment des métastases à distance du foyer initial de la tumeur (donc à distance de l'uvée) peuvent être observés dans 4% des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. Ces tumeurs métastasent le plus souvent par voie sanguines, et peuvent menacer non seulement le pronostic visuel de l'animal, mais également son pronostic vital, en fonction de la localisation de dissémination des métastases. Pour le vétérinaire clinicien, il est donc important de rechercher des signes de dissémination métastatique lorsqu'un diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure est établi. La recherche de signes de dissémination métastatique a d'autant plus d'importance que l'analyse histologique de la tumeur montre des signes de malignité. En effet, la présence de métastases aux nœuds lymphatiques de drainages de l'uvée, ou à d'autres organes peut modifier le pronostic vital de l'animal, et la démarche thérapeutique que le vétérinaire clinicien doit adopter (MINAMI ET PATNAIK, 1992).

Dans une étude comparant le potentiel métastatique des tumeurs mélanocytaires de l'uvée dans la chambre antérieure vs dans la chambre postérieure chez l'être humain à partir de modèle souris, il a été montré que les mélanomes de l'iris, lorsqu'ils induisent des métastases pulmonaires, atteignent le nœud lymphatique cervical, ce qui n'est pas le cas des mélanomes de la choroïde et des corps ciliaires. Les mélanomes de l'iris disséminent leurs métastases via le réseau trabéculaire, puis les nœuds lymphatiques régionaux de drainage (GROSSNIKLAUS, 1996).

Ces disséminations à distance du mélanome ont lieu, dans la plupart des cas, dans les 3 mois après l'énucléation, même si plusieurs cas cliniques issus de la littérature rapportent des métastases découvertes plus tardivement (MINAMI ET PATNAIK, 1992).

i. Cytoponction des nœuds lymphatiques locorégionaux

Le diagnostic d'un envahissement métastatique du ganglion par un mélanome malin est d'une difficulté variable :

Il peut être très facile pour un ganglion satellite d'une tumeur pigmentée, buccale ou digitée, lors d'un envahissement important par des cellules à noyau souvent atypique et chargées de fines granulations noirâtres, dispersées, caractéristiques des grains de mélanine. Il est plus difficile dans le dépistage précoce (le plus intéressant) de rares cellules mélaniques erratiques dispersées au sein d'un adénogramme dense. Seule une recherche délibérée à partir d'une anamnèse précise, assortie si possible de l'analyse cytologique de la tumeur primitive, peut

permettre le diagnostic (FOURNEL-FLEURY *et al.*, 1994).

Le diagnostic devient périlleux lorsque ces micrométastases surviennent sur un ganglion inflammatoire présentant de nombreux mélanophages et des grains de mélanine dispersés en fond de frottis. Enfin, il est très difficile, voire impossible, dans les mélanomes achromiques souvent très atypiques, qui ne permettent que le diagnostic d'adénopathie métastatique de cancer indifférencié. Cependant, comme pour les mastocytomes de grade III, l'examen cytologique peut être plus performant que l'examen histologique, en repérant une cellule chargée de quelques grains de mélanine et appartenant d'évidence à la population maligne, par ses caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques. Par ailleurs la coloration de Fontana peut être une aide précieuse à la mise en évidence des grains pigmentaires (FOURNEL-FLEURY *et al.*, 1994).

La présence d'authentiques mélanophages conserve toujours une réelle valeur diagnostique dans un contexte cancérologique car, concentrant les grains de mélanine, ils servent de repère à l'identification des mélanomes peu pigmentés. Le plus important est de ne pas confondre les mélanophages et mélanocytes : les premiers contenant des amas irréguliers de mélanines, et les seconds des granulations régulières, dispersées et fines ; les premiers appartenant à la population réactionnelle du ganglion et les seconds devant être considérés comme étrangers, donc métastatiques. Ne pas confondre mélanine et hémossidérine dans les macrophages : il convient de réaliser une coloration de Perls en cas de doute (FOURNEL-FLEURY, 1994).

Ces études montrent l'intérêt des cytoponctions à l'aiguille fine dans l'établissement d'un bilan d'extension en cas de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

ii. Dépistage de métastases pulmonaires ou abdominales des mélanomes de l'uvée antérieure chez le chien

Parmi les cas de mélanomes de l'uvée antérieure rapportés dans la littérature, il semble que la radiographie thoracique soit peu fiable pour permettre un bilan d'extension du cancer. En effet, il est rapporté plusieurs cas pour lesquels une métastase du mélanome irien initial était présente à distance de l'œil, alors même que les radiographies thoraciques 3 vues ne montraient pas d'anomalies.

C'est le cas du cas rapportés par Delgado *et al.* , dans lequel une tumeur prostatique est suspectée d'être une métastase à distance du mélanome irien primaire, alors même qu'aucune anomalie n'est visible sur les radiographies du thorax à la date de découverte de la suspicion de métastase (DELGADO *et al.*, 2016).

De même, une métastase de mélanome uvéal au niveau vertébral chez un chien est découverte 18 mois après le diagnostic de la tumeur primaire, alors que la radiographie thoracique 3 vues ne montre pas d'anomalie (ROVESTI *et al.*, 2001).

Dans le cas rapporté par Galàn *et al.* , une suspicion de métastase encéphalique de mélanome irien est établie, 3 mois après l'énucléation d'un mélanome irien. L'article précise que les radiographies thoraciques effectuées au moment de l'énucléation ne montraient pas d'anomalies. Les auteurs précisent qu'un scanner aurait pu être plus sensible pour détecter une éventuelle métastase du mélanome irien initial (GALAN *et al.*, 2009).

iii. Les sites de métastases des mélanomes de l'uvée antérieure

Les métastases des mélanomes sont retrouvées dans les poumons, le cœur, la colonne vertébrale, l'encéphale, et la prostate des chiens atteints. La radiographie thoracique ne permet pas toujours le diagnostic de telles lésions, de même que l'échographie abdominale (DELGADO *et al.*, 2016).

C'est pourquoi une IRM ou un scanner peuvent être indiqués dans le bilan d'extension des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, particulièrement si l'histopathologie montre des signes de malignité, ou si la tumeur s'étend au-delà du globe oculaire (WANG et KERN, 2015).

D. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel pour le mélanome de l'uvée antérieure inclut les autres causes de lésions oculaires pigmentées. Les plus communes sont les kystes iriens, les mélanomes épibulbaires, les adénomes du corps ciliaire et les mélanoses secondaires à une inflammation chronique (MOULD *et al.*, 2002).

a. Les mélanomes et mélanocytomes épibulbaires

Les tumeurs mélanocytaires épibulbaires, ou tumeurs mélanocytaires limbiques sont des tumeurs densément pigmentées qui se développent à partir des cellules de la cornéo-sclère périphérique (figure 23). Ces tumeurs peuvent être de grande taille, et très invasives dans la cornée et la sclère. Étant donné la tendance des tumeurs mélanocytaires de l'iris à envahir la sclère antérieure et à former des plaques épi sclérales pigmentées, ils peuvent être difficiles à distinguer des tumeurs mélanocytaires limbiques lors de l'examen superficiel. Il est important de faire la distinction entre ces deux diagnostics, car les tumeurs mélanocytaires limbiques ne nécessitent généralement pas d'énucléation. Dans tous les cas, un examen gonioscopique et une échographie oculaire sont recommandés. L'examen gonioscopique permettra de faire la distinction entre une tumeur mélanocytaire limbique et une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, puisque la première ne provoque généralement pas de blocage du drainage de l'humeur aqueuse (MOULD *et al.*, 2002).

Figure 23 : Photographie d'un mélanocytome limbique chez un chien berger allemand de 5 ans et demi. La tumeur est étendue à la cornée.



Source : (DUBIELZIG *et al.*, 2010)

b. Les plages pigmentées (« freckles »), nævi et naevi de Ota

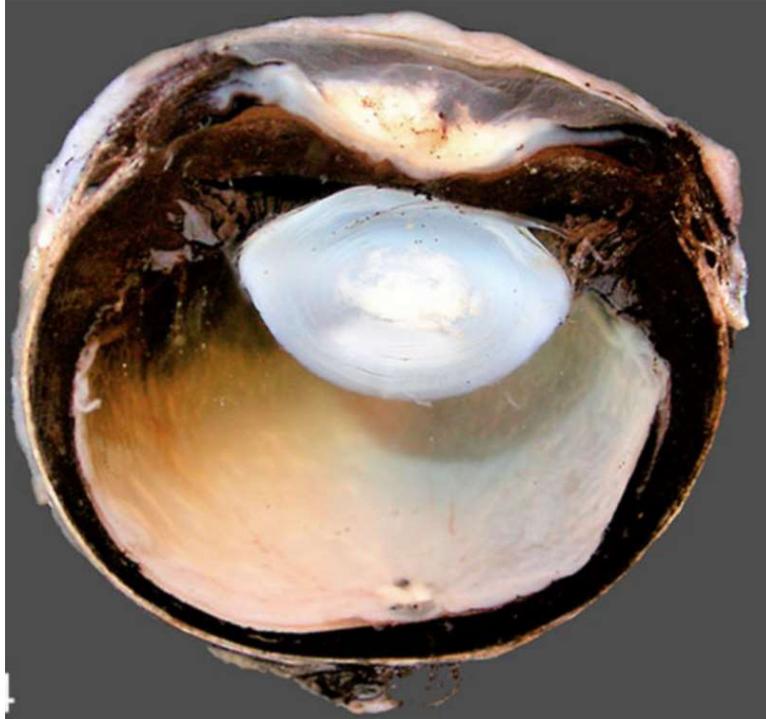
Les plages pigmentées, mélanoses bénignes ou amas de cellules pigmentaires sont des termes utilisés pour décrire des hyperplasies bénignes, ou une augmentation de la pigmentation de mélanocytes normaux. Ces amas cellulaires sont localisés en partie superficielle du stroma irien, et ne sont pas fréquemment à l'origine d'une modification de l'architecture normale de l'iris. Ces amas cellulaires peuvent s'agréger et provoquer une pigmentation diffuse, qui peut même être bilatérale. L'observation de ces amas de manière bilatérale peut aider au diagnostic (HENDRIX, 2007).

Les nævi correspondent à des proliférations bénignes de mélanocytes incomplètement différenciés (figure 24). Leur taille évolue peu en général. Les nævi de Ota ou mélanoses oculo-dermiques sont des hamartomes dermatologiques pigmentés peu fréquents qui provoquent une hyperpigmentation de la face en regard des trajets des branches maxillaires et ophtalmiques du nerf trijumeau. En plus de l'atteinte cutanée, ces lésions sont souvent accompagnées d'une hyperpigmentation oculaire et/ou orale ipsilatérale. Ces nævi peuvent prendre la forme d'une masse sclérale pigmentée et peuvent provoquer une cécité. Histologiquement, ces nævi sont caractérisés par la présence de cellules polygonales intensément pigmentées, cohésives et réparties de manière diffuse au sein du tractus uvéal (GIANNIKAKI *et al.*, 2019).

Ces termes sont peu employés en médecine vétérinaire. Seul un suivi gonioscopique, de la pression intra-oculaire et un suivi échographique sont recommandés.

Figure 24 : Photographie de la coupe para sagittale d'un œil atteint de naevus de Ota.

L'uvée est épaissie de manière diffuse, et apparaît hyperpigmentée en marron foncé (GIANNIKAKI *et al.*, 2019).

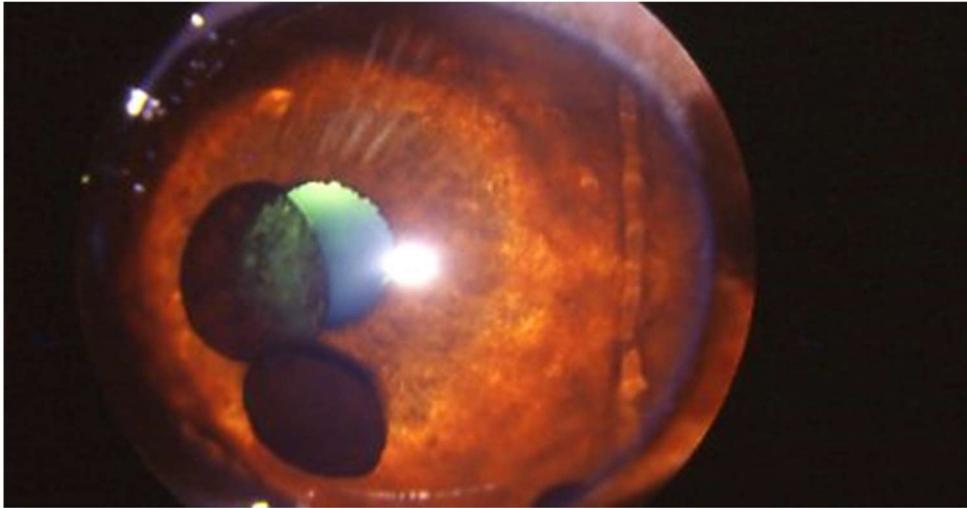


c. Les kystes de l'iris et du corps ciliaire

Les kystes de l'iris ou du corps ciliaire peuvent être pigmentés ou non (figure 25). Ils affectent les chiens de grande race, en particulier les labradors retrievers. Ils se développent spontanément à partir de l'iris postérieur ou du corps ciliaire, et correspondent à un épithélium pigmenté formant une coque. Le plus souvent, ils sont diagnostiqués après s'être détachés, et flottent alors dans la chambre antérieure de l'œil. Ils sont totalement bénins et asymptomatiques. Ils peuvent être différenciés des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure car ils sont translucides, de forme sphérique, peuvent ne pas être liés à l'iris, et n'impliquent pas de modifications secondaires de l'œil (HENDRIX, 2007).

En clinique, les kystes peuvent se vider, et la membrane résiduelle peut venir se plaquer contre l'endothélium cornéen, provoquant une perte de transparence de la cornée dans cette zone (HENDRIX, 2007).

Figure 25 : Photographie d'un kyste uvéal pigmenté translucide de grande taille associé à de multiples kystes de plus petite taille situés en partie ventrale de la chambre antérieure de l'œil chez un chien.



Source : Unité d'ophtalmologie du ChuvA

d. La mélanose oculaire

La mélanose oculaire est principalement retrouvée chez les cairn terriers d'âge moyen ou âgés, bien qu'elle soit également remarquée de manière sporadique chez les bergers allemands et boxers (Figure 26). Initialement, il s'agit d'une hyperpigmentation bilatérale provoquant une fragilisation de l'iris. Elle provoque souvent un glaucome et une fragilisation de la sclère par l'invasion de pigments, ce qui entraîne une buphtalmie massive. Ces signes cliniques sont semblables à ceux retrouvés lors de tumeurs mélanocytaires de l'iris, mais l'aspect bilatéral de la maladie, et les races affectées aident à orienter le diagnostic (MOULD *et al.*, 2002).

En effet, les mélanoses sont caractérisées par une hyperpigmentation de l'uvée et une modification de l'architecture de l'uvée due à l'accumulation de grandes cellules rondes pigmentées. On peut différencier une mélanose de l'iris d'une tumeur mélanocytaire car les premières ne s'organisent pas en grandes masses, et ne présentent pas, au contraire des tumeurs, une deuxième population cellulaire, fusiforme, intercalée dans la population de grande cellules rondes (DEES *et al.*, 2013).

Figure 26 : Photographie d'une mélanose de l'iris



Source : Unité d'ophtalmologie du ChuvA

Il convient de surveiller l'évolution de ces mélanoses, car dans 2.6% des cas, celles-ci peuvent entraîner l'apparition d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée. On surveillera donc particulièrement l'évolution de la taille de la tumeur, l'apport vasculaire de la mélanose, la survenue de métastases, d'un glaucome ou d'une uvéite secondaire (WANG et KERN, 2015).

E. Options thérapeutiques

a. Méthodes chirurgicales

Les tumeurs intraoculaires primaires chez le chien ne sont généralement pas traitées. Une énucléation est préconisée lorsqu'il existe des risques de malignité de la tumeur, ou lorsque des complications apparaissent telles qu'une uvéite persistante, ou un glaucome secondaire. L'énucléation intervient alors comme étant un traitement à l'œil « aveugle et douloureux » (MOULD *et al.*, 2002).

Le faible potentiel métastatique de ces tumeurs et la faible garantie que l'énucléation n'ait pas été précédée par la dissémination métastatique en cas de tumeurs malignes font qu'il est difficile de recommander systématiquement une énucléation sur un œil dont la vision est conservée, non inflammé, et de tension oculaire normale. Il est possible de réaliser une iridectomie ou une cyclectomie (correspondant respectivement à un retrait d'une portion de l'iris et du corps ciliaire) sur des masses primaires, isolées, et n'intéressant qu'une partie de l'iris ou du corps ciliaire. Cela permet de préserver la vision de l'œil. Néanmoins, ces procédures intraoculaires demeurent exceptionnelles et nécessitent de faire appel à un vétérinaire ophtalmologiste, elles ne présentent pas toujours de bons résultats sur le long terme. Les complications à ces techniques sont nombreuses, notamment lorsqu'une ouverture sclérale est nécessaire pour atteindre une tumeur dans la partie postérieure du corps ciliaire.

D'autre part, la forte pigmentation de l'uvée antérieure chez le chien, et la tendance des tumeurs à croître de manière circulaire rendent parfois la délimitation du mélanome délicate. Le risque de décollement de rétine est également toujours redouté. Chez le chien, peu de cas présentent les critères pour réaliser une résection locale, et ces techniques chirurgicales sont donc peu réalisées. Très récemment, un article rapportant deux cas cliniques de tumeurs intraoculaires (un adénome irido-ciliaire et un mélanocytome irien) traitées par iridectomie ou cyclectomie a montré de très bons résultats pour ces deux techniques. En effet, le labrador présentant une suspicion de mélanocytome irien avait de la vision, mais son œil contenait une masse irienne pigmentée, surélevée, bien délimitée, dans le quadrant dorso-nasal de l'œil (Figure 27). Cette masse concernait 70% de l'iris. Le patient présentait une discrète dyscorie, mais son iris était toujours mobile, bien que les mouvements soient limités en regard de la masse. Immédiatement après l'intervention chirurgicale, la vision était conservée et l'œil du chien était non douloureux. Dans les 4 jours suivant l'intervention, le labrador a présenté une uvéite, un hyphéma et des lambeaux de fibrine dans l'œil (Figure 28). Ces complications se sont résolues dans les 10 jours suivant l'intervention. De même, le mouvement de la partie conservée de l'iris est revenu à la fin du traitement mydriatique instauré après l'intervention, 10 jours après la chirurgie. Des dépôts pigmentaires étaient visibles sur la capsule antérieure du cristallin, et n'ont pas progressé lors des mois ayant suivi l'intervention. Après l'intervention chirurgicale, une anisocorie prévisible a persisté, et une photophobie modérée a été rapportée lors des expositions au soleil ou lors des journées très lumineuses (Figure 29). La vision a été conservée. Aucune métastase n'a été rapportées dans les 7 mois ayant suivi l'intervention chirurgicale (DAVIS *et al.*, 2020).

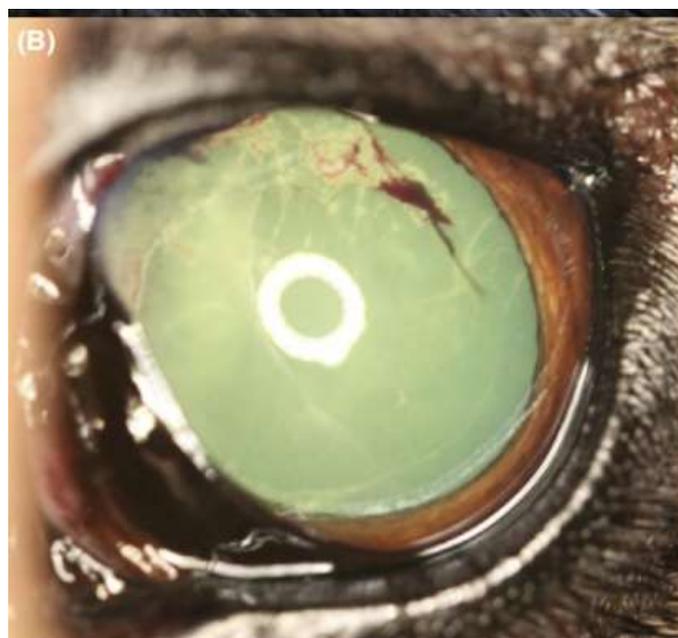
La généralisation de cette technique chirurgicale pourrait permettre de préserver la vision de l'œil atteint par la tumeur, et permettre une analyse histologique de la tumeur, pour décider s'il est nécessaire ou non de réaliser une énucléation en fonction de la malignité et donc du potentiel métastatique de la tumeur excisée. Cela permettrait de préserver l'aspect esthétique de l'œil, et éviterait l'énucléation qui semble parfois traumatisante pour les propriétaires.

Figure 27 : Photographie d'une suspicion de mélanocytome irien chez un chien avant la chirurgie.

La masse apparaît pigmentée, surélevée et bien délimitée dans le quadrant dorso-nasal de l'œil (DAVIS *et al.*, 2020).

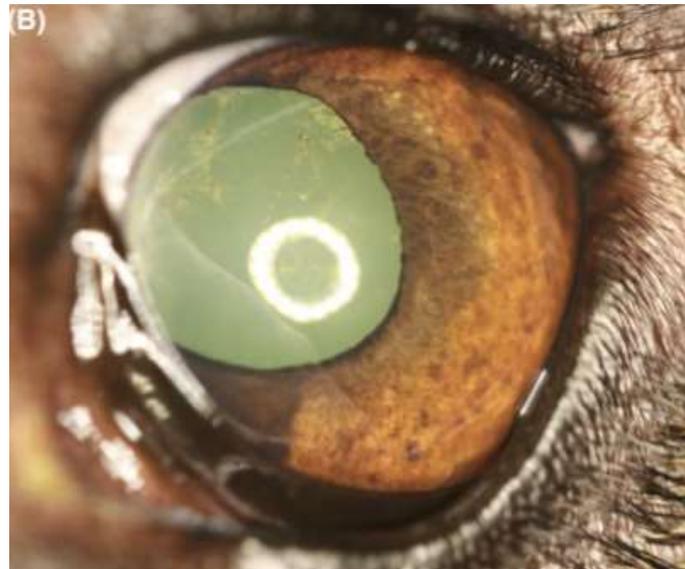


Figure 28 : Photographie de l'œil opéré 4 jours après l'intervention. On remarque une uvéite antérieure modérée, une dissémination de pigments, un discret hyphéma et la présence de fibrine dans le segment antérieur de l'œil.



Source : (DAVIS *et al.*, 2020)

Figure 29 : Photographie de l'œil du chien opéré 2 mois après l'intervention chirurgicale. On remarque l'absence d'une partie de l'iris et la persistance de pigments sur la capsule cristallinienne. La partie restante de l'iris est fonctionnelle.



Source : (DAVIS *et al.*, 2020)

Bien que les résultats soient variables, et probablement dépendants de la nature histologique des tumeurs, cette méthode permet de traiter un certain nombre de tumeurs tout en préservant la vision. Aucune métastase n'a été rapporté avec cette méthode, bien que le risque persiste évidemment si la tumeur est maligne (WITHROW et VAIL, 2007).

b. Thérapie au laser

Dans certains cas, la thérapie au laser a été utilisée pour traiter les chiens atteints de mélanocytome de l'uvéa antérieure (Figure 30). Il s'agit d'un laser diode produisant une lumière monochromatique infrarouge de longueur d'onde 810 nm, qui est absorbée par la mélanine contenue dans les tissus, provoquant une nécrose par coagulation. Le laser diode utilisé est un outil semi-conducteur qui contient du gallium, de l'arsenic et une petite quantité d'aluminium. En clinique, la propriété recherchée du laser est son effet thermique. En effet, l'énergie envoyée par le faisceau laser atteint préférentiellement les cellules pigmentées, contenant de la mélanine, et provoque alors une nécrose de coagulation des cellules cibles (COOK et WILKIE, 1999a). Dans l'étude de Cook et Wilkie, 23 cas de mélanocytomes iriens supposés ont été traités par photocoagulation laser. Une réduction immédiate de la taille de la tumeur est observée, même si certains cas demandent 2 ou 3 traitements. Peu d'effets secondaires sont observés suite à l'utilisation du laser, parmi lesquels : dyscorie, hyperpigmentation de l'iris, œdème de la cornée. L'œdème de la cornée observé proviendrait de la transmission de chaleur accumulée par la tumeur vers la cornée, et non d'un effet direct du laser. En effet, n'importe quelle longueur d'onde supérieure à 450 nm pénètre très bien la cornée, qui est transparente, et ce, sans perte d'énergie. Plus le niveau d'énergie du laser augmente, plus la température du tissu augmente, selon une relation linéaire. Macroscopiquement, une réduction de la taille de la masse, et une décoloration de celle-ci

sont observées. A l'échelle histologique, on observe une nécrose de coagulation, et une dispersion épithéliale. La nécrose de coagulation est l'effet thermique recherché, au contraire de l'effet de photodispersion. Ce dernier survient lorsque les fluides intracellulaires et extracellulaires atteignent 100°C, une onde de choc audible peut alors être perçue. Cet effet de photodispersion est accompagné d'une plus grande quantité de tissu nécrosé, et d'une plus grande inflammation, il n'est donc pas recherché (COOK et WILKIE, 1999a).

Le traitement laser est initialement accompagné d'une diminution de la taille de la tumeur, objectivable cliniquement et par échographie. Dans les cas où la tumeur progresserait après un premier traitement au laser, un second voire un troisième traitement est réalisé. Dans les cas où plusieurs traitements au laser sont nécessaires, une grande attention est portée à l'hyperthermie que pourrait provoquer le rayon lumineux, avec pour conséquences une nécrose et une inflammation plus importante des structures de l'œil. De même, lors du traitement des tumeurs de petite taille, l'énergie est concentrée sur une petite surface, et on atteint donc plus rapidement la photodispersion de l'épithélium (COOK et WILKIE, 1999a).

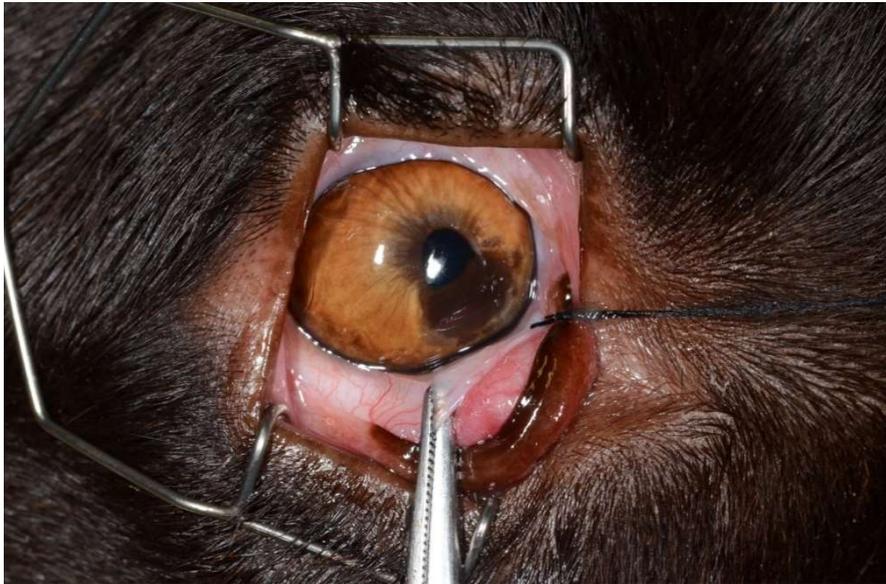
Le traitement des tumeurs mélanocytaires de l'iris est envisageable chez le chien car il s'agit de tumeurs à croissance lente, pour lesquelles obtenir un échantillon cellulaire par cytoponction est difficile du fait de la fermeté des tumeurs. Par ailleurs, les tentatives de biopsie plus invasives sont souvent exclues à cause du nombre important de complications observées (hémorragies, décollement de rétine), résultant souvent en une perte de vision (COOK et WILKIE, 1999a).

Les caractéristiques de la tumeur permettant un traitement au laser incluent : une lésion isolée de l'iris, sans complications, évoluant sur un œil sain par ailleurs, sans hypertension oculaire et sans atteinte des autres structures oculaires (GOULLE, 2011).

La masse ne regrossit pas suite à l'utilisation du laser (Figure 31), mais certains cas peuvent nécessiter plusieurs traitements pour que la tumeur ne récidive pas. Cependant, cette méthode n'est pas utilisable sur des tumeurs de grande taille, très envahissantes, et, sur une masse potentiellement cancéreuse, elle ne permet pas d'exclure définitivement le risque de dissémination métastatique (COOK ET WILKIE, 1999).

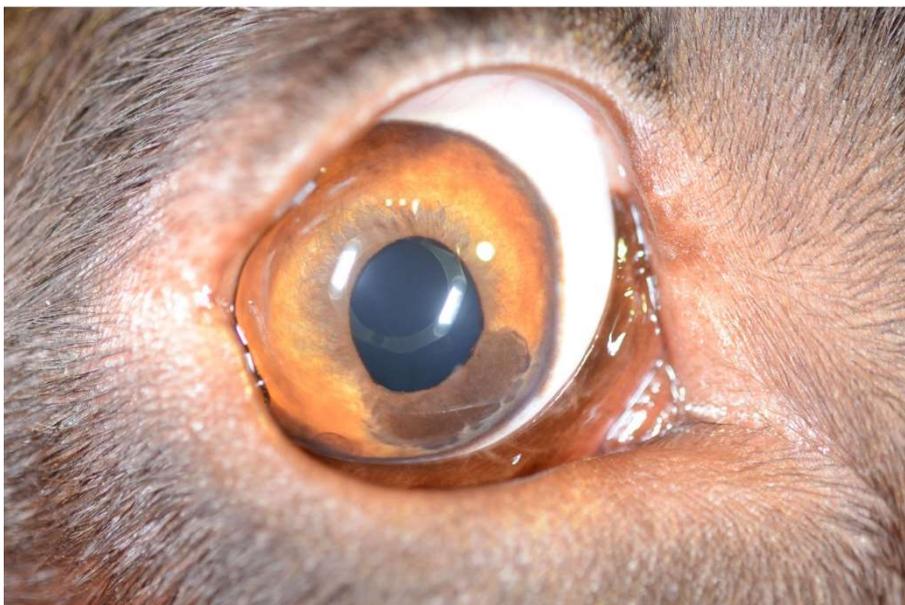
Le traitement au laser est une thérapie très technique puisqu'elle impose que la tête du patient, tout comme celle du vétérinaire ophtalmologiste ne bougent pas, notamment lorsque la technique utilisée repose sur le laser par ophtalmoscopie indirecte (COOK et WILKIE, 1999).

Figure 30 : Photographie de la préparation de l'œil d'un chien de race Labrador, mâle, âgé de 2 ans, atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en vue d'un traitement au laser diode



Source : Service d'ophtalmologie du ChuvA

Figure 31 : Photographie de l'œil du chien de la figure 22, au contrôle 1 an après traitement au laser diode



Source : service d'ophtalmologie du ChuvA

c. Immunothérapie

En raison de la nature agressive des tumeurs mélanocytaires issues de la cavité orale et des doigts, et face à leur résistance aux chimiothérapies, des vaccins contre le mélanome ont été

développés et particulièrement étudiés chez le chien. Cependant, il n'y a pas eu d'études dédiées à leur utilisation contre les tumeurs mélanocytaires oculaires. Le vaccin actuellement disponible chez Merial consiste en de l'ADN humain, contenant des protéines de la famille des tyrosinases, enfermé dans des vecteurs plasmides (LIAO *et al.*, 2006).

La tyrosinase est essentielle dans la synthèse de mélanine et est surexprimée dans les cellules des mélanomes. La tyrosinase humaine est suffisamment différente de la tyrosinase canine pour stimuler une réponse immunitaire efficace chez le chien, mais suffisamment semblable pour que la tyrosinase canine soit reconnue par les anticorps. La vaccination est recommandée après que le traitement local de la tumeur ait été terminé. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité du vaccin contre les mélanomes oculaires, localement traités, mais histologiquement malins (BERGMAN *et al.*, 2003).

d- Les thérapies du futur ?

En ophtalmologie vétérinaire, il existe d'autres outils thérapeutiques, qui sont, délicates à utiliser dans le traitement du mélanome irien, mais qui sont employés pour traiter d'autres affections telles que les glaucomes réfractaires aux traitements classiques, ou les mélanomes du limbe. Parmi ces thérapies, on trouve notamment la cryothérapie, la diathermorégulation trans-sclérale, la brachythérapie, comme l'irradiation au cobalt. Cette dernière thérapie demeure cependant peu disponibles en médecine vétérinaire et peuvent être associées à des effets secondaires. La cryothérapie est notamment utilisée dans le traitement des mélanomes limbiques, car les mélanocytes sont des cellules particulièrement cryosensibles (FEATHERSTONE *et al.*, 2009).

F. Pronostic

Le pronostic associé aux mélanocytomes (donc histologiquement bénins) est excellent. L'énucléation est curative, mais il se peut que les thérapies au laser ou les excisions locales ne soient que palliatives, en particulier si le corps ciliaire ou le réseau trabéculaire sont atteints. La présence de matériel noir, non solide, sur l'orbite après énucléation sur des mélanocytomes avec invasion sclérale n'affecterait pas le pronostic puisque ces débris cellulaires et pigmentaires semblent incapables de continuer de proliférer (DITERS *et al.*, 1983).

En revanche, le pronostic associé aux mélanomes de l'uvée antérieure (donc présentant des caractéristiques histologiques de tumeur maligne) est franchement plus sombre. Dans une étude, environ 33% des mélanomes malins montrent des métastases, couramment dans les 3 mois suivants l'énucléation. Trois cas de chiens ayant été énucléés et dont l'analyse histopathologique a établi le diagnostic de tumeur maligne sur 9 ont présenté des métastases à distance du mélanome et sont décédés dans les mois ayant suivi l'énucléation. La plupart des chiens présentant de telles métastases sont euthanasiés dans les 6 mois suivant l'énucléation (WILCOCK ET PEIFFER, 1986).

Dans une étude plus large, les chiens présentant des tumeurs classifiées comme malignes (mélanomes) présenteraient une courbe de survie montrant un pronostic défavorable en comparaison avec les chiens présentant un mélanocytome, ou avec les chiens du groupe

témoin. Par ailleurs, les courbes de survie des chiens présentant un mélanocytome et celles des chiens témoins, sains, ne semblent pas montrer de différences en termes de pronostic de survie (GIULIANO *et al.*, 1999).

Une autre étude montre que la survenue de décès dû à des métastases de mélanomes de l'uvée antérieure chez le chien serait de 0% à 8.7%. Les métastases de ces tumeurs peuvent alors se déposer sur de multiples organes, dont certains sont peu couramment le site de métastases (poumons, foie, reins, rate, ovaires, plèvre, péricarde, estomac ...).

Plusieurs caractéristiques histologiques sont de potentiels indicateurs pronostics. La nécrose, l'inflammation, le degré de pigmentation et la présence de cellules tumorales dans la cornée, la fente ciliaire ou l'épisclère ne sont pas de bons indicateurs de comportement biologique. Le seul critère fiable de malignité serait un index mitotique supérieur ou égal à 4 pour 10 champs. Dans les cas documentés de dissémination métastatique, la tumeur primaire montrait des signes de malignité tels que de l'anaplasie cellulaire et du polymorphisme nucléaire. Il est donc très difficile de classer les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien, car même les plus bénignes (les mélanocytomes) sont très délabrantes et ont tendance à envahir les tissus adjacents, aboutissant à une perte fonctionnelle de l'œil, et de la douleur, bien qu'elles ne métastasent pas. Cela est particulièrement vrai lorsque l'angle irido-cornéen est obstrué. Mais étant donné que le terme de malignité fait référence à un pronostic vital engagé pour l'animal, du fait de la dissémination de métastases, son utilisation, et donc l'utilisation du terme mélanome devrait être restreint aux tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure ayant un pouvoir métastatique (MOULD *et al.*, 2002).

Dans une étude récente, une équipe a cherché à savoir si l'utilisation de marqueurs microARN pourrait servir à distinguer les tumeurs mélanocytaires ayant un fort potentiel métastatique de celles n'ayant pas de fort potentiel métastatique. En effet, l'équipe de chercheurs précise que bien que l'indice mitotique soit le marqueur de malignité le plus fiable, 72% à 81% des tumeurs présentant des signes histologiques de malignité ne métastasent pas. De plus, l'indice mitotique ne semble pas corrélé à la médiane de survie. Cette étude, qui regroupe des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure et de la choroïde montre que l'expression des profils microARN des cellules tumorales pourrait être utilisée pour identifier les tumeurs qui vont métastaser. En effet, dans cette étude, 9 microARN ont permis de classer les mélanomes oculaires en 2 catégories, ceux qui métastasent et ceux qui ne métastasent pas, et ce, avec une fiabilité de 89%. Grâce à une cytoponction à l'aiguille fine de la tumeur, ou à une biopsie par exemple, il serait alors possible de déterminer si l'énucléation d'un chien est nécessaire pour limiter le risque de métastase, ou si celle-ci correspond à un excès de précaution si la tumeur a un faible pouvoir métastatique (STARKEY *et al.*, 2018).

G. Les tumeurs mélanocytaires intraoculaires primaires chez le chat

Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure existent également dans l'espèce féline (Figure 32). Comme chez le chien, elles surviennent majoritairement chez des animaux adultes, voire âgés. Cependant, leur présentation clinique est différente de ce que l'on observe dans l'espèce canine, et la prévalence des tumeurs mélanocytaires malignes est plus élevée chez le chat que chez le chien.

a. Incidence et facteurs de risque

Chez le chat, les tumeurs intraoculaires représentent moins de 2% de la totalité des tumeurs chez cette espèce. Les mélanomes (malins) de l'uvée antérieure seraient les tumeurs intraoculaires primaires les plus communes chez le chat. Elles sont généralement unilatérales (MOULD *et al.*, 2002).

Il ne semble pas y avoir de prédispositions de race, de latéralité ou de sexe, et la plupart des chats ont plus de 9 ans au moment du diagnostic (avec une moyenne d'âge à 10 ans et demi), bien que le temps de développement de la tumeur puisse être plus long (WITHROW et VAIL, 2007).

b. Pathogénie et comportement de la tumeur

Dans les formes malignes de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure (c'est à dire les mélanomes de l'uvée), le taux de métastases (atteignant le foie ou les poumons le plus souvent) varie de 55% à 66% voire plus (ou 30 à 50 % selon Mould *et al.*, 2002). Plusieurs auteurs rapportent que le caractère malin des tumeurs mélanocytaires de l'iris chez le chat serait associé à un indice mitotique supérieur à 7 mitoses par champs (WIGGANS *et al.*, 2016).

Les hyperpigmentations de l'iris, mettent des mois voire des années à s'étendre au point que l'œil doit être énucléé. Souvent, il faut attendre encore 1 à 3 ans après l'énucléation pour que le potentiel métastatique de la tumeur soit visible cliniquement. Il n'existe pas une caractérisation morphologique pour prédire la malignité de la tumeur, mais la présence de métastases est liée à un index mitotique plus élevé (supérieur à 7), des tumeurs de plus grande taille, et une extension depuis l'iris vers le stroma du corps ciliaire ou l'implication du plexus veineux scléral (WITHROW et VAIL, 2007).

Ces tumeurs ont pour origine l'iris ou le corps ciliaire, mais elles peuvent s'étendre à la choroïde ou à la sclère. L'atteinte de l'iris est caractérisée par la présence d'un ou plusieurs foyers pigmentés de couleur dorée à sombre, qui deviennent lentement coalescentes (sur plusieurs mois à années), jusqu'à former de larges plages pigmentées impliquant une très grande partie de l'iris. L'iris devient alors plus épais et moins mobile. L'épaississement et la déformation de l'iris dûs à l'infiltration néoplasique par des mélanocytes peuvent être prononcés au point d'obstruer l'angle irido-cornéen et provoquer un glaucome secondaire.

Figure 32 : Hyperpigmentation focale de l'iris chez un chat Maine Coon. L'analyse histopathologique rapporte un mélanome diffus de l'iris.



Source : Unité d'ophtalmologie du ChuvA

Une tumeur peu caractérisée, mais apparemment plus commune, existerait : il s'agit d'une forme de mélanome uvéal initialement bénin mais malin à terme, que les vétérinaires ophtalmologistes observent comme étant une pigmentation unilatérale ou, parfois, bilatérale, progressive, de l'iris. Cela ne donnerait pas de métastases avant plusieurs années à une décennie. Il est possible que, chez certains chats, ces accumulations, apparemment bénignes, de cellules pigmentées anguleuses sur la surface antérieure de l'iris se transforment en cellules rondes, de taille plus importante, typique d'un mélanome malin de l'iris. Si le clinicien conseille parfois d'attendre d'observer l'évolution de la tumeur pour décider d'un traitement, il faut noter que ces cellules tumorales subissent leur transformation cytologique de manière invisible cliniquement ; et qu'une fois transformées, elles acquièrent rapidement la capacité de se détacher de l'épithélium et de se déplacer dans la chambre antérieure, entrant ainsi dans le drainage et la vascularisation de l'œil (WITHROW et VAIL, 2007).

c. Anamnèse, signes cliniques et méthodes diagnostiques

L'hyperpigmentation diffuse de l'iris, lentement progressive est le signe clinique le plus commun, bien qu'occasionnellement, un nodule pigmenté irien ou une masse amélanique puissent être observés. Des glaucomes secondaires peuvent apparaître, et la forme diffuse de l'hyperpigmentation peut être confondue avec une uvéite antérieure chronique.

Le diagnostic de mélanome, généralement réalisé cliniquement, nécessite des preuves de la progression de la tumeur essentiellement à travers l'observation de l'envahissement de l'angle irido-cornéen. On note aussi des signes de d'atteinte plus marquée de l'iris, et des irrégularités à la surface de l'iris ou des déformations de la pupille. La valeur du diagnostic et du pronostic de la cytoponction à l'aiguille fine de la surface irienne, ou des biopsies iriennes est imprécise et nécessite des études supplémentaires selon Withrow et Vail (2007) peuvent désormais être réalisés d'une façon plus systématique (WITHROW et VAIL, 2007).

d. Options thérapeutiques

Le traitement du mélanome de l'uvéa est controversé chez le chat. Dans l'idéal, une énucléation devrait être reportée jusqu'au moment précédent la transformation de la tumeur en tumeur maligne, l'invasion d'autres structures oculaires, un glaucome secondaire ou l'apparition de métastases. Cependant, une date aussi précise est quasiment inatteignable dans la pratique clinique. De fait, une énucléation est généralement réalisée dès que la pigmentation de l'iris a progressé au point que la totalité de la surface irienne est impliquée, que les cellules pigmentées sont présentes dans le réseau trabéculaire, que la pupille est déformée (révélant une invasion de l'iris), que le corps ciliaire ou la sclère sont menacés, qu'une uvéite est présente, ou qu'un glaucome se développe. Bien qu'il semblerait logique qu'une énucléation précoce augmente les chances de survie, cela n'a pas été démontré (WITHROW et VAIL, 2007).

Si le traitement par laser diode des tumeurs mélanocytaires de l'uvéa sont envisageables chez le chien, ce n'est pas le cas dans l'espèce féline, car dans cette espèce, les tumeurs mélanocytaires présentent une plus grande probabilité de métastaser, et doivent donc être excisées. Pour autant, il n'a pas été prouvé que le traitement au laser augmente la dissémination par voie hématogène des cellules néoplasiques (COOK et WILKIE, 1999a).

Cependant, l'application de tels résultats à la maladie d'apparition spontanée est imprécise. Certains ophtalmologistes ont tenté de pratiquer une ablation focale des foyers hyperpigmentés sur l'iris des chats avec un laser, préservant ainsi l'œil et la vision. Pour d'autres auteurs, l'enucléation est indiquée dès que le diagnostic clinique a été posé, et la recherche de métastases effectuée. En effet, bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour prouver l'efficacité de la chirurgie dans le contrôle de l'évolution naturelle de la maladie, les mélanomes de l'uvéa chez le chat ont un fort pouvoir métastatique et sont associés à des taux de métastase et de décès très élevés (MOULD *et al.*, 2002).

Les complications à long terme et le succès de cette méthode ne sont pour le moment pas connus. Enfin, pour la plupart des lésions d'évolutions lente, un simple suivi de l'étendue des lésions est réalisé, par suivi photographique. Cela est particulièrement pertinent chez des vieux chats atteints d'autres maladies, et dont l'espérance de vie est limitée. Rappelons que, chez la plupart des chats, l'évolution est tellement lente que seul un suivi sur plusieurs années, voir décennies permet de détecter l'apparition de métastases (WITHROW et VAIL, 2007).

Bien qu'il semble logique qu'une énucléation précoce augmente l'espérance de vie des chats atteints de mélanomes iriens, sur le plan expérimental, une étude a montré que l'enucléation pourrait augmenter de manière importante le risque de développer des métastases chez les chats atteints de mélanomes de l'uvéa induit par le virus du sarcome félin (NIEDERKORN *et al.*, 1982).

e. Pronostic

Une étude établit la corrélation entre le potentiel métastatique d'un mélanome de l'uvée chez le chat et l'extension de la tumeur vue histologiquement (KALISHMAN *et al.*, 1998).

Par ailleurs, une étude plus récente portant sur 47 cas de mélanomes diffus de l'iris chez le chat a montré que plusieurs critères histologiques et immunohistochimiques sont associés à un pronostic moins favorable chez les chats atteints par ce type de tumeur. Ainsi, une extension extra-sclérale de la tumeur, un indice mitotique supérieur à 7, la présence de plages de nécroses au sein de la tumeur et l'atteinte de la choroïde sont des facteurs pronostics péjoratifs en cas de mélanome diffus de l'iris chez le chat (WIGGANS *et al.*, 2016).

Dans l'étude de Wiggans et son équipe (2016), la présence d'un glaucome dans l'œil atteint de mélanome diffus de l'iris, ni l'invasion du plexus veineux scléral n'ont été prouvées comme étant des facteurs pronostics péjoratifs dans le cas des mélanomes diffus de l'iris chez le chat. L'invasion du plexus veineux scléral par la tumeur, et la présence d'un glaucome sont donc des entités cliniques et histologiques dont l'impact sur le pronostic vital de l'animal est controversé, puisque les études de Duncan et Peiffer et celles de Kalishman et son équipe ont montré respectivement que l'atteinte du plexus veineux scléral et la présence d'un glaucome sont des facteurs pronostics péjoratifs en cas de mélanome diffus de l'iris (DUNCAN et PEIFFER, 1991).

De plus, il a été montré qu'une activité augmentée de la protéine Melan-A et des protéines cadhérines E est associée à un taux de métastases plus élevé. A l'inverse, c'est la diminution de l'activité de l'anticorps monoclonal PNL2 qui semble associée à un comportement tumoral malin. Cette étude récente pourrait être une aide au choix thérapeutique lors de diagnostic d'un mélanome diffus de l'iris chez le chat. En effet, à l'aide d'une cytoponction à l'aiguille fine, ou d'une biopsie, et d'une analyse histologique et immunohistochimique, le clinicien pourrait s'appuyer sur cette étude pour prendre la décision, ou non, de la nécessité d'une énucléation chez le chat atteint. Cependant, les auteurs précisent que des études supplémentaires seraient nécessaires pour préciser l'implication de ses différents marqueurs dans le pronostic du mélanome diffus de l'œil chez le chat (WIGGANS *et al.*, 2016).

Parce que la croissance de la tumeur est relativement lente, la durée nécessaire à l'apparition de métastases cliniquement visibles se mesure en années, et même ainsi, du temps supplémentaire est souvent nécessaire pour que les métastases mettent en danger la vie de l'animal. Les chats présentant des tumeurs confinées au stroma irien et au réseau trabéculaire à la date de l'énucléation ont des temps de survie comparable aux chats témoins de même âge. L'énucléation survenant après que la tumeur ait envahi le corps ciliaire mais pas la sclère porte un pronostic moins favorable, mais la médiane de survie est d'environ 5 ans. L'énucléation survenant après que la tumeur ait envahie le corps ciliaire et la sclère présente encore un pronostic plus défavorable, avec une médiane de survie de 1 an et demi. La médiane de survie diminue encore lorsqu'un glaucome est déjà présent (WITHROW et VAIL, 2007).

H. Les mélanomes primaires de l'uvéa antérieure chez l'homme

a. *Epidémiologie et facteurs de risque*

Sur une période de temps de 10 ans, il a été montré que les mélanomes oculaires chez l'homme représentent 16 % de l'ensemble des mélanomes, et qu'ils correspondent à 70,4% des cancers oculaires. Ils représentent le second type de mélanome le plus fréquent après le mélanome cutané (JOVANOVIC *et al.*, 2013).

A l'inverse de ce qui est observé chez le chien, 80% à 86.3 % des mélanomes de l'uvéa concernent la choroïde, et 10% seulement ont pour origine le corps ciliaire ou l'iris (JOVANOVIC *et al.*, 2013).

Les cellules de ces tumeurs seraient de type fusiforme dans la majorité des cas (36 % à 82%), mixte dans 51 % à 53% des cas, et épithélioïdes dans 8% à 12% des cas. Les mélanomes de l'uvéa peuvent survenir chez les enfants, bien que cela soit rare. Les lésions multifocales et les tumeurs bilatérales sont des présentations très rares de mélanomes de l'uvéa (MOULD *et al.*, 2002).

Il a été montré que la probabilité de survenue d'un mélanome de l'uvéa est associée à plusieurs facteurs, dont : des yeux de couleur claire, une chevelure claire, une activité professionnelle d'intérieur, la présence de nombreux et grands nævi, l'exposition au soleil, aux rayonnements UV ou à la lumière noire. Il semblerait que les hommes soient plus fréquemment affectés par les mélanomes intra-oculaires que les femmes (les hommes seraient 1.29 fois plus touchés que les femmes selon l'étude de Jovanic *et al.*) Les mélanomes de l'iris chez l'homme seraient moins agressifs que les mélanomes de la choroïde. De plus, les mélanomes de l'iris seraient plus fréquemment diagnostiqués chez les jeunes (de moins de 20 ans), que les mélanomes de la choroïde. Bien que des cas de mélanome familiaux de l'uvéa antérieure aient été rapportés, il est extrêmement rare d'observer un cancer de l'uvéa dans les antécédents familiaux d'une personne atteinte d'un mélanome (MOULD *et al.*, 2002).

b. *Le mélanome irien*

- *Caractéristiques cliniques*

Les mélanomes de l'iris sont le plus souvent des lésions asymptomatiques remarquées par le patient lorsqu'elles grandissent. Lorsque des symptômes sont présents, ce sont les mêmes que ceux rapportés chez le chien : les patients se plaignent de douleur ou d'une baisse de la vue due à une augmentation de la pression intra-oculaire, la présence d'une masse sur l'iris peut être remarquée, ainsi qu'un hyphéma, un glaucome secondaire ou une déformation de la pupille (JOVANOVIC *et al.*, 2013).

Les mélanomes de l'iris surviennent en moyenne chez des patients 10 à 20 ans plus jeunes que ceux atteints par des mélanomes choroïdiens. Environ 80% des mélanomes et nævi douteux sont situés dans la moitié inférieure de l'iris. La distinction clinique entre un naevus de l'iris et un mélanome peut être difficile. Une lésion de grande taille, la dispersion de pigments, une vascularisation tumorale proéminente, une pression intra-oculaire élevée et des symptômes oculaires sont significativement associés à une tumeur maligne histologiquement. Une extension au corps ciliaire et la formation d'un anneau sont statistiquement associées à

la malignité de la tumeur. L'échographie à haute fréquence du segment antérieur est utilisée pour évaluer la taille, la localisation et les caractéristiques acoustiques internes de ces lésions, bien que la capacité de cette technique à distinguer les lésions mélanocytaires malignes de lésions bénignes n'a pas été prouvée. Dans certains cas, une biopsie à l'aiguille fine est utilisée pour préciser le diagnostic et choisir le traitement approprié (MOULD *et al.*, 2002).

- *Traitement*

A cause de la difficulté de distinction entre les tumeurs mélanocytaires bénignes et malignes de l'iris, et à la lumière du faible taux de métastases de ces tumeurs, le traitement est controversé. La plupart des oncologues oculaires recommandent toutefois de traiter la tumeur, les critères en faveur d'un traitement étant la grande taille de la tumeur et l'élévation de la pression intra-oculaire. Les options thérapeutiques comportent la résection locale, la radiothérapie et l'énucléation. Une résection locale est réalisée lorsque la tumeur est localisée, non dispersée, et n'affecte pas plus d'un tiers de la circonférence de l'iris dans sa dimension basale. Chez l'homme, un diagnostic plus précoce de tumeur mieux délimitées et de meilleurs taux de réussite chirurgicale font que l'iridectomie est beaucoup plus fréquemment employée (MCGALLIARD et JOHNSTON, 1989). La thérapie au laser a permis la rémission de masses de tailles réduites à modérées sur des tumeurs intraoculaires primaires.

La radiothérapie est pratiquée sur des tumeurs dont l'exérèse est impossible, et pour lesquelles la vision de l'œil affecté devient critique. L'énucléation est réservée au cas de lésions multifocales de grande taille, qui ne peuvent être réséquées, ou aux cas où le réseau trabéculaire est impliqué, ou lorsqu'un glaucome secondaire et n'est pas maîtrisable médicalement (MOULD *et al.*, 2002).

- *Pronostic*

Le pronostic des patients atteints de mélanome de l'iris est excellent. Il est possible que cela soit dû à une erreur de classification, et que ce qui a pu être diagnostiqué par le passé comme « mélanomes » étaient en fait des *nævi*. Cependant, même les mélanomes de diagnostic confirmé ne semblent pas avoir de fort pouvoir métastatique. Une étude montre que seuls 5% des patients atteints de mélanomes malins de l'iris, diagnostiqués histologiquement, développeraient des métastases (MOULD *et al.*, 2002).

L'étude de Shields *et al* suggère que 5% des mélanomes iriens métastasent à 10 ans et 10% des mélanomes iriens métastasent à 20 ans. Les facteurs pronostics suggérant de possibles métastases au mélanome irien seraient : un âge élevé au diagnostic, une pression intra-oculaire élevée, des marges tumorales dépassant le corps ciliaire ou la base de l'iris, et une extension extra-oculaire de la tumeur (SHIELDS *et al.*, 2001).

Davidorf suggère que les mélanomes de l'iris ne sont pas fondamentalement différents des autres mélanomes, mais que la précocité de leur prise en charge leur confère un excellent pronostic comparé aux mélanomes du corps ciliaire (DAVIDORF, 1981).

c. Mélanomes du corps ciliaire et de la choroïde

- *Caractéristiques cliniques*

La plupart des personnes atteintes de tumeurs de l'uvée se plaignent d'une baisse de la vision ou d'une modification de leur vision, généralement sans douleur associée. Parfois, la tumeur est associée à une accumulation de liquide provoquant le décollement de la rétine, les patients se plaignent alors de flash lumineux dans leur champ de vision. Dans certains cas, la découverte de la tumeur est fortuite, le patient étant complètement asymptomatique. Les tumeurs du corps ciliaire peuvent provoquer de l'astigmatie, par déplacement du cristallin. Dans de rares cas, le diagnostic de mélanome de l'uvée est établi sur un œil aveugle, ou bien lorsque la présence d'une cataracte masque la présence de la tumeur (CHATTOPAHDYAY *et al.*, 2016).

Les mélanomes de l'uvée antérieure impliquant le corps ciliaire peuvent provoquer l'apparition de rougeur oculaire avec dilatation des vaisseaux épiscléraux, une inclinaison du cristallin ou une cataracte. Toute variation unilatérale de la pression oculaire, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution, peut être associée à un mélanome de l'uvée antérieure.

Les manifestations cliniques des mélanomes de la choroïde ne sont pas spécifiques. Le diagnostic est souvent établi après une découverte fortuite à l'occasion d'une visite ophtalmologique de contrôle. A l'examen ophtalmologique, les lésions mélanocytaires choroïdiennes sont très variables, elles incluent une lésion en relief sous-rétinienne, généralement unique et unilatérale, dont la couleur est variable, voire est incolore. La forme de ces mélanomes peut être nodulaire, en forme de champignon ou diffuse. Ils peuvent être accompagnés de décollements de la rétine, d'atrophie rétinienne ou de pigmentation de la rétine par accumulation de lipofuscine (COUTINHO *et al.*, 2017).

Dans ces derniers cas, le diagnostic tardif augmente le risque d'une extension orbitaire. Les diagnostics de mélanomes ont drastiquement augmenté durant les 50 dernières années, principalement grâce aux nouvelles techniques de diagnostic telles que l'échographie oculaire ou l'ophtalmoscopie indirecte, mais aussi grâce à de nouvelles connaissances sur les caractéristiques cliniques de ces maladies (COUTINHO *et al.*, 2017).

La pierre angulaire du diagnostic des mélanomes de l'uvée est un examen ophtalmologique minutieux réalisé par un observateur expérimenté. L'examen complémentaire le plus utile est l'échographie, en mode A et B, avec ou sans doppler. La grande taille de la tumeur, et son extension dans l'uvée antérieure sont de moins bon pronostic. Ces caractéristiques macroscopiques, augmentent la valeur pronostic des critères histologiques (MOULD *et al.*, 2002).

- *Traitement et pronostic*

Le traitement des mélanomes choroïdiens et du corps ciliaire a énormément évolué au cours des 50 dernières années, et demeure toujours controversé. Historiquement, l'énucléation était

pratiquée dès qu'une lésion suspectée d'être un mélanome était observée. Mais en 1970, l'étude de Zimmerman et al a émis l'hypothèse que l'énucléation pouvait participer à la dissémination des cellules du mélanome (ZIMMERMAN *et al.*, 1978).

De plus, l'étude de Wagoer et Albert a montré que 2.4% des personnes atteintes de ces mélanomes présentent des métastases au moment du diagnostic.

Gass a montré que, contrairement aux conclusions de Zimmerman, les mélanomes n'ont pas tous le même taux de croissance, et que les modalités de croissance de ces tumeurs varient énormément. Ainsi, l'indice mitotique, l'analyse cytologique de la tumeur, la taille de la tumeur et la mortalité imputable à la tumeur sont tous corrélés au taux de croissance tumorale. Depuis ces observations, les oncologues ophtalmologistes commencent par suivre les petites tumeurs de nature indéterminée, pour connaître leur taux de croissance, avant d'envisager l'énucléation (GASS, 1980).

Il a été montré qu'une radiothérapie externe, préalable à l'énucléation, ne présente aucun bénéfice en termes de survie comparée à l'énucléation simple. Par ailleurs, jusqu'à présent, aucune étude n'a comparé certaines méthodes alternatives à l'énucléation et permettant d'épargner l'œil telles que la radiothérapie sur particules chargées, la stéréotaxie, la résection tumorale, la thermothérapie transpupillaire. Ces techniques sont aujourd'hui encore controversées (COMS, 1998).

Le pronostic pour les patients atteints de mélanomes de l'uvée dépend de plusieurs facteurs cliniques et histologiques. Cependant, en 1992, l'étude de Diener-West a montré un taux de mortalité à 5 ans de 16% pour les tumeurs de petite taille, de 32% pour les tumeurs de taille moyenne, et de 53% pour les tumeurs de grande taille. Dans une étude récente (DIENER-WEST *et al.*, 2001). Le taux de décès par métastases a été étudié parmi les patients présentant des tumeurs de grande taille. Sur les 1003 cas étudiés, 46% sont décédés avec une médiane de survie de 7.4 ans. Soixante-deux pourcent d'entre eux avait des métastases de mélanomes confirmées, et 21% d'entre eux sont suspectés d'avoir présenté des métastases. Les sites de métastases les plus communs sont le foie (93%), les poumons (24%) et les os (16%) (MOULD *et al.*, 2002).

La place de l'espèce canine dans la recherche sur les cancers uvéaux humain et les échanges entre les avancées en médecine humaine et vétérinaire.

Plusieurs études ont été menées afin de trouver un modèle animal qui permettrait l'étude du comportement biologique des mélanomes uvéaux humains, et peut être, de progresser dans l'étude d'un traitement pour ces derniers. Aucun modèle animal ne correspond parfaitement à la maladie retrouvée chez l'être humain. En particulier, s'il existe chez le chien et le chat des mélanomes uvéaux de développement spontané, ils semblent soit moins métastatiques (ce qui est le cas chez le chien), ou au contraire plus métastatique (c'est le cas chez le chat) que ce qui est observé chez l'être humain (BURNIER *et al.*, 2019).

Pour pouvoir étudier le comportement des mélanomes uvéaux chez l'être humain, des modèles expérimentaux sont créés à partir de la souris. Ces modèles utilisent des allogreffes (greffes de cellules cancéreuses issues d'un mélanome cutané d'une souris sur une autre souris) ; des xénogreffes (transplantation de cellules cancéreuses issues de mélanome de

l'uvéa chez l'homme, sur une souris) qui présentent l'inconvénient de nécessiter une diminution de l'immunité de la souris recevant la greffe pour que celle-ci prenne ; des mélanomes induits par des agents carcinogènes (tels que des oncovirus par exemple) ; ou des souris transgéniques. Chacun de ces modèles présente des avantages et des limites concernant leur comparabilité avec les tumeurs d'apparition spontanée chez l'être humain (STEI *et al.*, 2016).

La souris, qui est traditionnellement utilisée comme modèle, présente des limites dans l'étude des tumeurs mélanocytaires humaines. Ces limites sont par exemple la nécessaire immunosuppression de la souris pour que la xénogreffe de tumeur humaine prenne dans le modèle, le fait que les souris transgéniques sont chères à produire et ne présentent pas les mêmes prédispositions génétiques que les êtres humains. Enfin, les souris ne permettent pas de prédire avec précision les effets des traitements lors d'essais cliniques en phase III.

Les animaux de compagnie, et les chiens en particulier peuvent donc constituer des modèles intéressants puisque des cancers spontanés se développent chez eux, et présentent des caractéristiques similaires aux cancers humains (caractéristiques cliniques et histologiques, comportement biologique, génétique de la tumeur, voie moléculaire et réponses au traitement).

Des études récentes ont montré l'utilité du chien de compagnie comme modèle pour identifier des gènes somatiques d'importance dans les mécanismes de mutations (GILLARD *et al.*, 2014).

Seuls 4 à 8 % des mélanomes uvéaux malins chez le chien forment des métastases. Les métastases atteignent les poumons, le foie, généralement dans les 3 mois suivants l'énucléation. Cela est comparable à ce qui est observé dans les cas de mélanome irien chez l'être humain. Le pronostic vital des chiens atteints de tumeur de l'uvéa antérieure ayant les caractéristiques d'un mélanocytome est excellent, contrairement aux chiens dont la tumeur présente un aspect de mélanome. Chez l'être humain, malgré un traitement local du mélanome de l'uvéa, entre 25 et 34% des patients développeront des métastases dans les 5 à 10 ans. Il est donc important de discriminer par étude génétique les formes bénignes des formes malignes. L'étude de Malho *et al.* a permis de déterminer 4 gènes surexprimés dans les mélanomes de l'uvéa canins. De même, les profils d'expression génétique ont permis de distinguer les tumeurs mélanocytaires à tendance métastatique chez l'être humain, de celles qui ne le sont pas.

A ce jour, chez le chien, il n'existe pas d'altérations génétiques, ni de gènes somatiques identifiés pour expliquer la survenue d'une tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure. Chez l'être humain, il a été prouvé que certaines altérations génétiques sont impliquées dans les tumeurs uvéales. Il pourrait donc être pertinent de savoir si les mêmes altérations génétiques à l'origine de mélanomes uvéaux chez l'être humain permettent de distinguer les mélanomes des mélanocytomes chez le chien.

Le chien peut donc être un bon modèle pour étudier les mélanomes et transposer ces études à l'être humain. Les essais cliniques chez le chien n'ont pas l'obligation de passer par les phases I, II et III. Cela permet de répondre à plusieurs questions en une seule étude. De plus, l'espérance de vie du chien étant plus courte que celle de l'être humain, et par conséquent,

les cancers évoluant plus rapidement chez le chien, les mesures et résultats sont obtenus plus rapidement chez le chien que chez l'Homme. Etant donné que pour un certain nombre de cancers, il n'existe pas de solution curative univoque, de nouveaux agents thérapeutiques peuvent être proposés et testés sur des chiens atteints de tumeur mélanocytaire, ce qui permettra au chien, et à l'être humain, de bénéficier des avancées de la recherche (PROUTEAU et ANDRE, 2019).

Dans une étude récente, c'est le résultat de recherches menées chez l'être humain qui a permis de progresser dans le pronostic de malignité ou non des tumeurs uvéales chez le chien. En effet, sur 14 gènes humains, connus pour aider à prévoir le potentiel métastatique des mélanomes uvéaux chez l'homme, quatre seraient également des indicateurs fiables du potentiel métastatique des mélanomes de l'uvée chez le chien. Ainsi les gènes CDH1, FXR1, HTR2B et LTA4H seraient sur-exprimés chez les chiens présentant des tumeurs uvéales à fort potentiel métastatique, par rapport aux chiens souffrant de tumeurs à faible potentiel métastatique (MALHO *et al.*, 2013).

Dans son travail de mémoire, Elodie Boureaux a étudié les homologues histologiques et génétiques qui pourraient exister entre les tumeurs mélanocytaires de l'uvée chez l'être humain et chez le chien. Son travail avait pour objectif de déterminer si les mutations somatiques retrouvées dans les cancers uvéaux chez l'être humain peuvent être retrouvées chez les chiens, en particulier lorsque ces derniers sont atteints de tumeurs malignes. Dans son mémoire, Elodie Boureaux a défini les mélanome canins qu'elle a inclus dans son étude à partir des critères suivants : le type cellulaire présent au sein de la tumeur, l'indice mitotique (considéré comme élevé à partir de 3 mitoses par champs), la présence ou l'absence d'emboles vasculaires, la pigmentation et l'envahissement des structures adjacentes. Son étude n'a mis en évidence aucune mutation sur les gènes de prédisposition connus chez l'être humain (GNAQ, BAP1, SF3B1, EIF1AX, TERT, PLCB4 et CYSLTR2), dans les chiens étudiés. Cependant, l'étude d'Elodie Boureaux montre que l'expression du gène PRAME, qui est un biomarqueur pronostic chez l'être humain était augmentée dans 7 tissus tumoraux de chien sur les 49, soit dans près de 15% des cas qui ont été analysés. Par ailleurs, la conclusion de cette étude précise qu'il serait intéressant de réaliser un séquençage des prélèvements avec une méthode supplémentaire de la méthode SANGER, car cette dernière peut être insuffisante pour détecter les mutations somatiques au sein de tumeurs hétérogènes, lorsque ces mutations ne concernent qu'une faible proportion de cellules. De plus, le gène GNA11 n'a pas pu être amplifié dans 8 cas sur 11, ce qui pourrait être dû à un remaniement chromosomique impliquant ce gène au sein des tumeurs (BOUREAUX, 2015).

Deuxième partie : Etude rétrospective des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien rencontrées au centre hospitalier vétérinaire d'Alfort et dans la clinique d'ophtalmologie du Docteur vétérinaire Jégou, à Paris entre le 01/01/2002 et le 01/01/2018

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude rétrospective est de réaliser une analyse descriptive des cas concernant des chiens présentés en consultation au ChuvA et dans la clinique d'ophtalmologie du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou à Paris (75015), pour lesquels a été établi ou suspecté un diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

De plus, nous avons recherché une éventuelle prédisposition raciale dans la population de ces chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, par rapport à l'ensemble des chiens présentés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur la même période. Il a déjà été décrit une représentation plus élevée de ces tumeurs chez les chiens de race labrador comparativement aux autres races (BOUREAUX, 2015).

2. Matériels et méthodes

A. Population étudiée : critères d'inclusion et de non-inclusion

Dans la partie épidémiologique de cette étude sur les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, le critère d'inclusion était :

- L'animal a été présenté en consultation au ChuvA ou dans la clinique du Docteur Jean-Pierre Jégou entre le 01/01/2002 et le 01/01/2018, et a subi un examen ophtalmologique établissant une suspicion de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

Par la suite, les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure étant des affections relativement rares chez le chien, et, le nombre de cas dont nous avons disposé étant limité, nous avons distingué 2 groupes pour la partie étude clinique des tumeurs mélanocytaires :

- Dans le premier groupe, nous avons choisi de considérer l'ensemble des cas de suspicion de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, c'est-à-dire ceux pour lesquels ne disposons pas d'analyse histologique de la tumeur, et les cas confirmés atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure par analyse histologique.
- Dans le second groupe, nous disposons d'une analyse histologique de la tumeur, confirmant le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

Au sein de ce groupe, nous avons distingué 2 sous-groupes, le premier regroupait celui des tumeurs dont l'indice mitotique était supérieur ou égal à 4, ce qui est considéré comme un critère de malignité par les auteurs de référence (DUBIELZIG, 2010) . Plusieurs études précisent en effet que l'indice mitotique est considéré comme le critère histologique le plus fiable pour détecter les tumeurs mélanocytaires de l'uvée ayant un fort potentiel métastatique (STARKEY *et al.*, 2018). Ce premier groupe sera appelé « sous-groupe m » dans la suite de notre travail. Le second sous-groupe regroupait les tumeurs pour lequel l'indice mitotique était inférieur à 4. Ce second groupe sera mentionné sous le nom de « sous-groupe b » dans la suite de notre étude.

Les chiens dont le diagnostic se dirigeait plus volontiers vers un kyste irien, ou une tumeur mélanocytaire d'une autre localisation que l'uvée antérieure (mélanomes épibulbaires, mélanomes choroïdiens) n'ont pas été inclus dans l'étude.

B. Recueil des données

a. Analyse descriptive des commémoratifs, du signalement, du motif de consultation et des signes cliniques de la totalité des cas diagnostiqués cliniquement de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, et du groupe particulier des cas confirmés histologiquement

Les données traitées ont été recueillies de deux manières différentes :

- Pour les cas de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure ayant été diagnostiqués au ChuvA, une recherche a été effectuée à partir du logiciel Clovis, le logiciel informatique clinique des centres hospitaliers de l'EnvA, contenant les informations à propos des animaux reçus en consultations.

Pour constituer cette population des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018, nous avons dressé la liste de tous les animaux examinés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA durant la période d'étude. Nous avons ensuite sélectionné les dossiers dont la ligne de conclusion d'un compte-rendu d'ophtalmologie mentionnait un mélanome, ou un mélanocytome. Nous avons obtenu une liste de 111 consultations d'ophtalmologie dont la conclusion mentionnait un mélanome ou un mélanocytome. Les cas dont la conclusion indiquait explicitement une tumeur ne provenant pas de l'uvée ont été écartés. Par exemple, les conclusions comprenant les termes « mélanomes limbiques », « mélanome scléral » ont été écartés. Seuls les cas concernant des chiens ont été retenus dans notre étude. Les 28 comptes-rendus cliniques

correspondant à tous les critères (de diagnostic, de race, et de période d'étude) ont été lus afin de s'assurer que le diagnostic de suspicion ou de certitude de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure a été établi. Parmi ces 28 cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure diagnostiquées au ChuvA, 10 sont des cas dont le diagnostic a été confirmé à l'aide d'une analyse histologique de la tumeur. Ils seront appelés « cas confirmés » dans la suite de notre travail. Les 18 autres cas sont des cas pour lesquels le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure est un diagnostic de suspicion clinique, pour lesquels aucune analyse histologique n'était disponible.

- Pour les cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure ayant été diagnostiqués dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, la démarche adoptée a été la même. Le mot-clé « mélanome » a été rentré dans la base de données de la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, permettant l'accès à une liste de comptes-rendus de consultations qui ont été sélectionnés selon le protocole décrit ci-dessus. Nous avons obtenu d'une part 21 cas de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure dont le diagnostic a été confirmé à l'aide d'une analyse histologique, et 24 cas dont le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure est une suspicion clinique.
- Pour déterminer les motifs de consultation des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, les dossiers de tous les chiens atteints ont été lus. Nous avons pu retrouver cette information dans 47 cas. Nous avons comptabilisé les cas ayant été référés par un vétérinaire traitant, ou pour lesquels les propriétaires du chien souhaitaient un deuxième avis. Par ailleurs, nous avons relevé les motifs de consultation pour tous les chiens, qu'ils soient référés ou non. Les motifs de consultation qui ont été donnés et que nous avons donc étudiés sont les suivants :
 - Aspect modifié de l'œil
 - Voile cornéen
 - Conjonctivite
 - Œil rouge
 - Epiphora ou écoulements muco-purulents
 - Cécité
 - Buphtalmie
 - Douleur
 - Iris ou fond d'œil modifié
 - Procidence de la membrane nictitante
 - Œdème péri-irien
 - Suspicion de tumeur
 - Hypertension oculaire

- Exorbitation
- Aspect noir de l'œil
- Ulcères cornéens

Certains de ces motifs de consultations correspondent à des diagnostics déjà établis par un premier vétérinaire, c'est le cas des motifs suivants : conjonctivite, iris ou fond d'œil modifié, œdème péri-irien, suspicion de tumeur, hypertension oculaire. Les autres motifs de consultation correspondent à des signes cliniques remarqués par les propriétaires ou par un premier vétérinaire.

Lorsque le motif de consultation initial était précis et éloigné du diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure, nous avons considéré que la découverte de la tumeur était fortuite. C'est le cas des animaux venus consulter pour un désordre affectant l'œil controlatéral à celui atteint de la tumeur, ceux venus consulter pour un problème non spécifique et affectant de manière équivalente les deux yeux (tels que des écoulements séreux ou muco-purulents chroniques bilatéraux), et ceux venus consulter pour l'exploration ou le traitement spécifique d'une affection ayant peu de lien avec les tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure (c'est le cas des animaux présentés pour exploration et traitement d'une cataracte par exemple).

La répartition des chiens par catégories de races, et selon leur couleur de robe a été effectuée à partir de la nomenclature proposée par Dominique Grandjean et Franck Haymann dans l'Encyclopédie du Chien (GRANDJEAN et HAYMANN, 2015).

a. Analyse statistique comparant le pourcentage de labradors pour la totalité des cas de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure diagnostiqués cliniquement, et pour le groupe particulier des cas confirmés histologiquement

Afin de comparer le pourcentage de labradors parmi la totalité des cas de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure diagnostiqués cliniquement parmi l'ensemble des chiens présentés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur la même période de temps, nous avons utilisé le test exact de Fischer, car l'un de nos effectifs attendus sous H_0 était inférieur à 5. L'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés. Une association entre le fait d'être un chien de race labrador et le fait d'être atteint ou suspect d'être atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure était considérée comme significative si l'intervalle de confiance et l'OR ne contenaient pas 1. Le risque d'erreur de première espèce α a été fixé à 0,05.

Notre population de référence est constituée par l'ensemble des chiens présentés en consultation au service d'ophtalmologie du ChuvA entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018. Cette population a été extraite à partir du logiciel Clovis, qui est le logiciel de gestion des animaux examinés au ChuvA. Nous n'avons pas eu accès à la population des chiens présentés en consultation dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean Pierre Jégou. La clinique du Docteur vétérinaire Jean Pierre Jégou étant située à Paris, et le ChuvA en banlieue parisienne, nous avons considéré, par approximation, que la population des chiens présentés en consultation au ChuvA ou dans la clientèle du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou présente les mêmes caractéristiques épidémiologiques. La population de référence que nous

avons extraite du logiciel Clovis utilisé au ChuvA a donc été considérée comme la population de référence pour les cas issus de la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou également.

L'hypothèse H0 dans notre étude était : « il n'existe pas de différence statistique significative entre le pourcentage de labradors dans la totalité des chiens diagnostiqués cliniquement atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, comparé à la population de tous les chiens présentés au service d'ophtalmologie du ChuvA sur notre période d'étude ». L'analyse statistiques a été réalisée à l'aide du site internet BiostaTGV : (Institut Pierre Louis UMR S 1136, Paris, France, <http://biostatgv.sentiweb.fr/>).

C. Examen ophtalmologique

Tous les chiens inclus dans l'étude ont reçu un examen ophtalmologique réalisé par un vétérinaire clinicien expérimenté (résident en ophtalmologie), ou spécialiste en ophtalmologie vétérinaire, Docteur vétérinaire Sabine Chahory ou Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, diplômés du Collège Européen des Ophtalmologistes Vétérinaires (European College of Veterinary Ophthalmologists) et du diplôme d'Etudes Spécialisées Vétérinaire en Ophtalmologie.

Les commémoratifs et l'anamnèse du chien sont relevés.

La fonction visuelle est évaluée grâce au test de clignement à la menace et au parcours d'obstacle si nécessaire. Les réflexes photomoteurs directs et indirects sont observés.

Le segment antérieur de l'œil et le cristallin sont examinés à l'aide d'une lampe à fente (modèles SL-2, SL-15 ou SL-16 Kowa, Kowa Life Science Division, Tokyo, Japon), un test de Schirmer (bandelettes stériles millimétrées conditionnées par paire, MSD santé animale, Beaucauze, France ou Schering-Plough, Kenilworth, USA) est réalisé ainsi qu'un test à la fluorescéine (fluorescéine 0.5%, collyre unidose, TVM, Lempdes France). La pression oculaire est mesurée à l'aide d'un Tonovet (Tonovet Icare ventaa Finlande), utilisant la technique de tonométrie électronique par rebond. Enfin, un examen du fond d'œil a été réalisé lorsque cela était possible, à l'aide de l'ophtalmoscopie indirecte ((Heine Omega 500, Allemagne). Dans certains cas, la transparence des milieux était compromise, ne permettant plus un examen du fond d'œil.

D. Examens complémentaires

a. Echographie oculaire

Une échographie oculaire a été réalisée dans certains cas, permettant de renforcer la suspicion de diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Cet examen permet notamment de différencier une tumeur d'un kyste irien.

b. Bilan d'extension

Dans certains cas, une radiographie thoracique a été réalisée afin de rechercher d'éventuelles lésions compatibles avec des métastases pulmonaires d'une tumeur. Par ailleurs, deux chiens

atteints de mélanome de l'uvée antérieure ont présenté une adénomégalie des nœuds lymphatiques rétro-mandibulaires et/ou pré-scapulaire après énucléation. Pour ces deux cas, une cytoponction du ou des nœuds lymphatiques atteints a été réalisée.

E. Analyse des données

Les comptes rendus des examens ophtalmologiques de tous les cas ont été lus, ainsi que les comptes rendus histologiques effectués suite à l'exérèse du globe oculaire.

Cette lecture a permis le recueil d'informations épidémiologiques, cliniques et histologiques à propos des animaux diagnostiqués comme atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, et de leur tumeur.

Les critères épidémiologiques pris en compte sont : l'âge de l'animal au moment du diagnostic, sa race, son statut sexuel (femelle, mâle, femelle stérilisée ou mâle castré), le format de sa race, sa couleur de robe.

Les critères cliniques ayant été pris en compte sont :

Une perte de la vision

La présence d'une buphtalmie

La présence d'une énoptalmie

Une déformation du globe oculaire

Une plaie perforante limbique

La présence d'une hyperhémie conjonctivale

La présence d'épiphora

La présence d'un blépharospasme

Une opacification cornéenne

Un œdème cornéen

La présence d'ulcères cornéens

Une hypertension intraoculaire

Une déformation de l'iris

Une anisocorie, avec soit un myosis, soit une mydriase de l'œil atteint

Une masse intraoculaire visible et l'éventuelle pigmentation de cette masse

Un hyphéma

Des synéchies

Une pigmentation de la capsule antérieure ou postérieure du cristallin

Une cataracte

Une luxation ou subluxation du cristallin

Un décollement de rétine

La latéralisation de la tumeur

Des signes de douleur oculaire

Des signes d'uvéite

Ces différents signes cliniques ont été utilisés afin de déterminer la présence ou l'absence de syndromes cliniques chez les animaux étudiés.

L'hypertension oculaire chez les animaux malades a été déterminée en fonction des signes cliniques suivants : présence d'une buphtalmie, d'une mydriase, ou d'une hypertension oculaire mesurée par tonométrie.

La perte de la vision était objectivée par le test de clignement à la menace, mais également par un test à la boule de coton lorsque cela était nécessaire.

Nous avons considéré que les animaux présentaient des signes d'uvéite, lorsque le terme d'uvéite apparaissait dans le compte-rendu de l'examen ophtalmologique du chien examiné, ou lorsqu'un effet Tyndall positif était rapporté. Les signes cliniques utilisés pour établir un diagnostic d'uvéite étaient la présence d'une rougeur oculaire intense, postérieure au limbe, d'orientation radiale, et dont les vaisseaux étaient visibles en profondeur, avec un aspect de « bordure en brosse ». D'autres signes cliniques ont pu être utilisés tels que la présence d'un hypopion, de synéchies, d'un myosis, d'un hyphéma ou encore d'un effet Tyndall, traduisant l'accumulation de débris cellulaires et protéiques dans la chambre antérieure de l'œil (HÅKANSON et DRU FORRESTER, 1990).

Une douleur oculaire a été considérée comme présente lorsqu'un blépharospasme, un épiphora, une énophtalmie, ou la procidence de la membrane nictitante était objectivée.

Les signes cliniques tels que la présence d'une masse intraoculaire visible, la déformation de la pupille, la déformation de l'iris, une pigmentation anormale de l'iris, ou la présence d'une dyscorie ont été regroupés dans la catégorie « atteinte de l'iris ou de la pupille » mentionné dans la suite de notre travail.

Les atteintes cornéennes regroupent les signes cliniques suivants : opacification de la cornée, œdème cornéen, ulcère cornéen et plaie perforante limbique.

Enfin, les lésions intéressant d'autres segments de l'œil tels que la présence d'une cataracte, d'une pigmentation de la capsule antérieure ou postérieure du cristallin, un décollement de la rétine ou une luxation du cristallin ont été regroupées dans la catégorie « Autres lésions associées ».

Les critères histologiques retenus pour caractériser la tumeur sont : l'atteinte de la sclère, l'atteinte de l'iris, l'atteinte de la cornée, l'atteinte de la choroïde, l'atteinte du tissu-conjonctif

péri-oculaire, l'atteinte de l'angle irido-cornéen, la délimitation de la tumeur (qualifiée de « bonne » ou « mauvaise »), la présence d'une capsule autour de la tumeur, la présence de cellules charnues, la présence de cellules polygonales, la présence de cellules fusiformes, la présence d'atypies nucléaires marquées, la présence d'anisocaryose, la présence d'anisocytose, la présence de macronucléation ou de micronucléation, l'indice mitotique la présence de nécrose, la présence d'infiltration limbique extra-oculaire, la présence d'embols, la présence de métastases, l'atteinte du nerf optique. Par ailleurs, la nomenclature de la tumeur par les spécialistes en anatomie pathologique en « mélanome malin », « mélanocytome », ou « mélanome intra-oculaire » a été relevée.

3. Résultats

A. Description de la population des cas retenus dans notre étude

Parmi toutes les consultations d'ophtalmologie effectuées ChuvA entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018, 111 contenaient le terme « mélanome » ou « mélanocytome » dans la ligne de conclusion du compte-rendu de la consultation. Après lecture des compte-rendus cliniques associés à ces consultations, 28 cas ont été conservés car ils correspondaient à notre population d'étude. De même, parmi la liste de cas appartenant à la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, 45 cas ont été retenus.

La population des cas de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure dont nous disposions était composée de 73 cas de chiens ayant eu une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure diagnostiquée au CHUVA ou dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018. Parmi ces cas, 31 étaient des cas dont le diagnostic avait été confirmé par analyse histologique de la tumeur. Les 42 autres cas correspondaient à des cas de suspicion de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, pour lesquels nous n'avons pas disposé d'analyse histologique permettant de confirmer le diagnostic. Dans la suite de notre étude, nous avons choisi de traiter les données épidémiologiques et cliniques relatives aux cas que nous avons répertoriés selon deux groupes. Le premier groupe comprenait les données de la totalité des 73 cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure diagnostiqués cliniquement, incluant les cas confirmés ou non confirmés histologiquement de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Ce groupe a été appelé "cas totaux" dans la suite de notre étude. Le second groupe ne comprenait que les 31 cas dont le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure avait été confirmé par analyse histologique (mélanome ou mélanocytome). Ce groupe a été appelé "cas confirmés" dans la suite de notre étude.

Dans notre étude concernant les motifs de consultation des animaux présentés au service d'ophtalmologie du ChuvA, ou dans la clientèle du Docteur Jégou, nous avons retrouvé les informations nécessaires à notre travail dans 47 cas seulement.

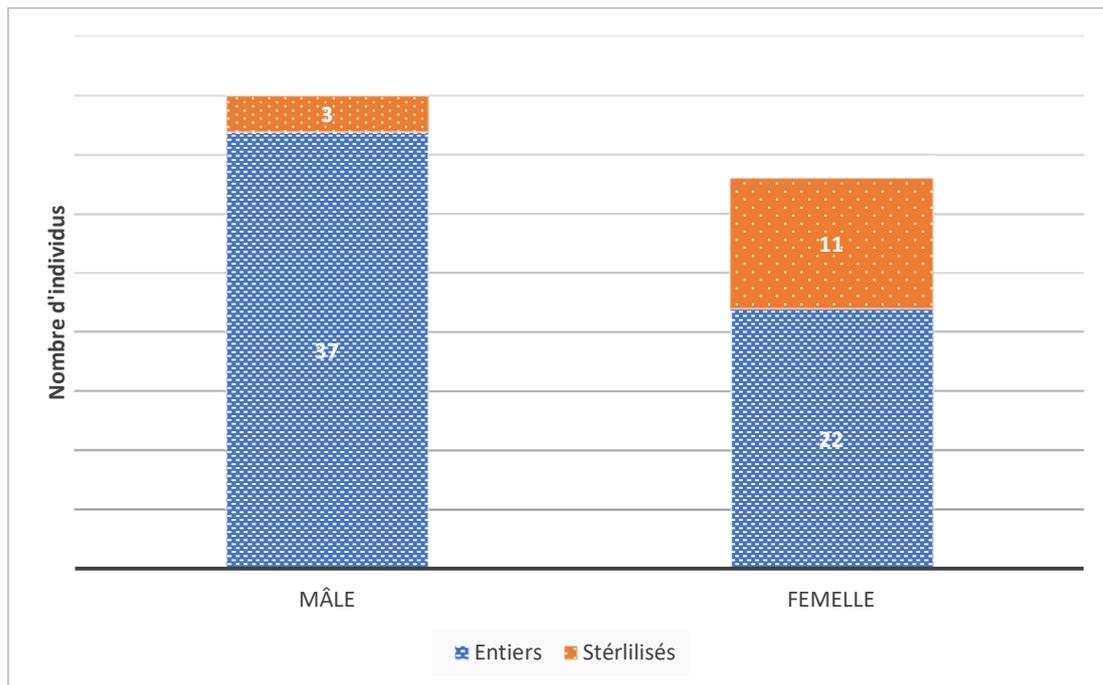
B. Analyse épidémiologique des cas inclus dans l'étude

a. Sexe et stérilisation ou non de l'animal

- Dans la population englobant les cas suspects et les cas confirmés

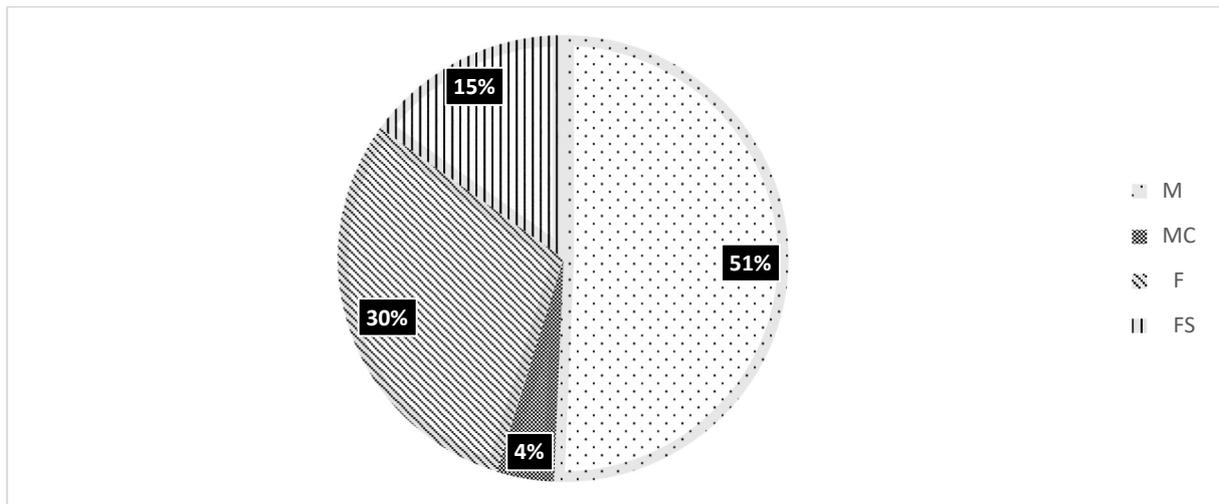
La figure 33 présente la répartition des animaux atteints ou suspects d'être atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur statut sexuel. Il y avait plus de mâles malades (40/73) que de femelles (33/73). Il y avait également plus d'animaux non stérilisés atteints (59/73) que d'animaux stérilisés (14/73).

Figure 33 : Nombre de mâles et de femelles dans la totalité des cas cliniques étudiés.



Parmi les animaux atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, 45% étaient des femelles, et 55% étaient des mâles. Les animaux stérilisés représentaient 19% des animaux atteints, comme le montre la figure 34.

Figure 34 : Répartition du statut sexuel des animaux au sein de la totalité des cas étudiés.

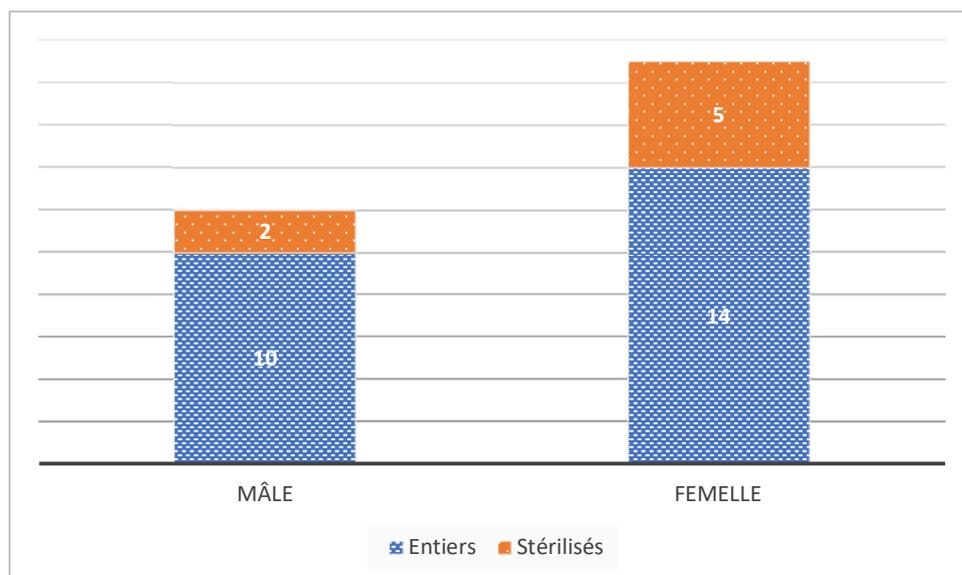


M = Mâles entiers ; MC = Mâles castrés ; F = Femelles entières ; FS = Femelles stérilisées

- *Au sein de la population des cas confirmés atteints de tumeur mélanocytaire*

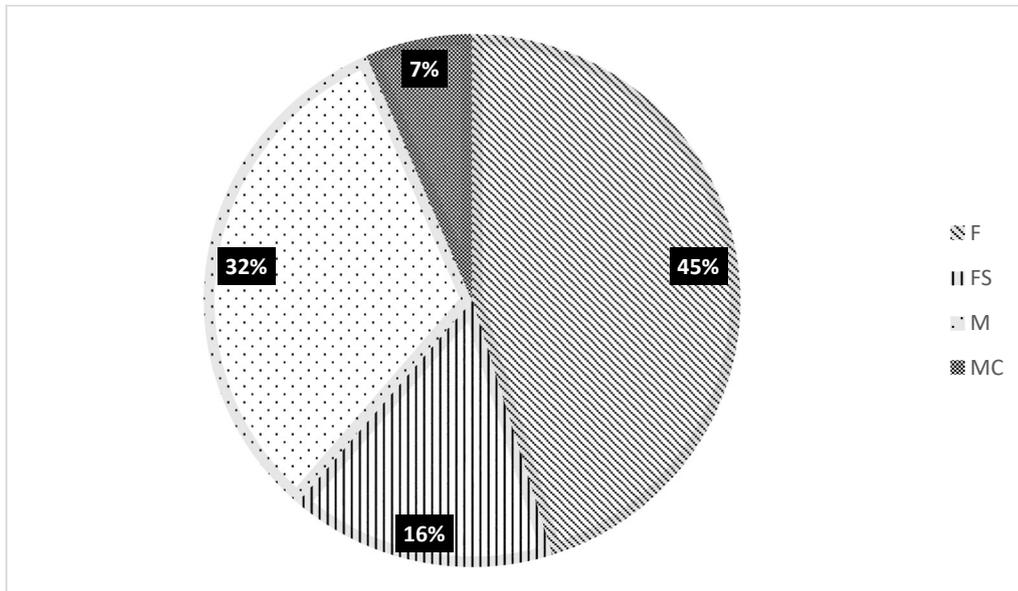
Si l'on étudie la répartition des animaux en fonction de leur statut sexuel parmi les cas dont le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure avait été confirmé par analyse histologique, la répartition était différente, comme le montre la figure 35. En effet, les femelles (19/31) étaient plus représentées que les mâles (12/31) au sein de ce groupe. Par ailleurs, 7 chiens étaient stérilisés, 5 femelles et 2 mâles.

Figure 35 : Nombre de mâles et de femelles au sein du groupe des cas confirmés.



La figure 36, indique ces résultats en pourcentage : 61% des animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure étaient des femelles, 39% étaient des mâles. De plus, 23% des animaux atteints étaient stérilisés.

Figure 36 : Répartition des statuts sexuels des animaux au sein du groupe des cas confirmés



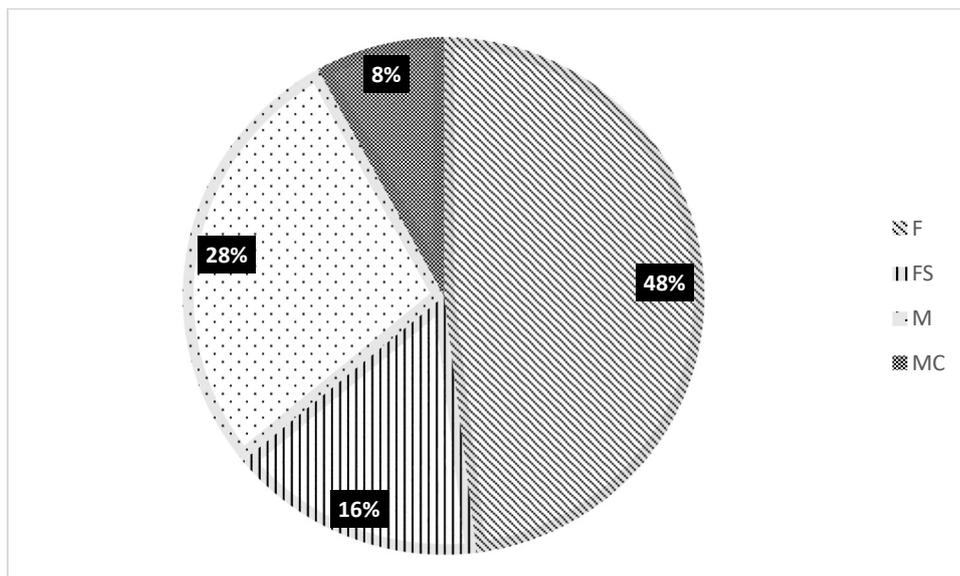
F = Femelles ; FS = Femelles stérilisées ; M = Mâles ; MC = Mâles castrés

Au sein du groupe de cas des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, nous avons analysé la répartition du statut sexuel dans les deux sous-groupes de cas répartis en fonction de l'indice mitotique de la tumeur. Le sous-groupe appelé « sous-groupe m » dans la suite de notre travail correspond aux cas pour lesquels l'indice mitotique de la tumeur était supérieur ou égal à 4, ce qui est un signe de malignité. Le sous-groupe appelé « sous-groupe b » correspond aux cas pour lesquels la tumeur présentait un indice mitotique inférieur à 4 (comme préciser à la page 57).

Les deux figures suivantes (figures 37 et 38) montrent la répartition des statuts sexuels des animaux au sein des sous-groupes m et b. Dans le groupe des cas ayant une tumeur présentant un signe de malignité, il y avait autant de mâles que de femelles atteints. Aucun cas de mâle castré n'est rapporté. Parmi les femelles atteintes, deux tiers étaient des femelles entières, et un tiers étaient des femelles stérilisées.

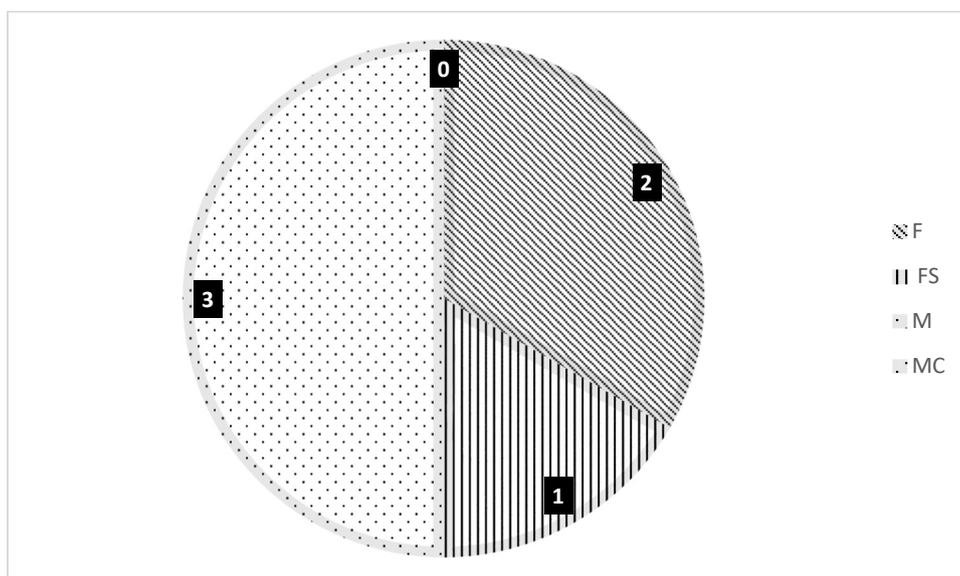
La répartition des statuts sexuels au sein du groupe des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure ne présentant pas de signe de malignité était différente. En effet, 64% (16/25) des cas concernaient des femelles, et 36% (9/25) des cas concernaient des mâles. La proportion des animaux non stérilisés était toujours plus importante que celle des animaux stérilisés.

Figure 37 : Statut sexuel des animaux présentant une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure ayant un indice mitotique inférieur à 4



F = Femelles ; FS = Femelles stérilisées ; M = Mâles ; MC = Mâles castrés

Figure 38 : Répartition des statuts sexuels (en nombre de cas) des animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure et dont la tumeur présente un indice mitotique supérieur à 4



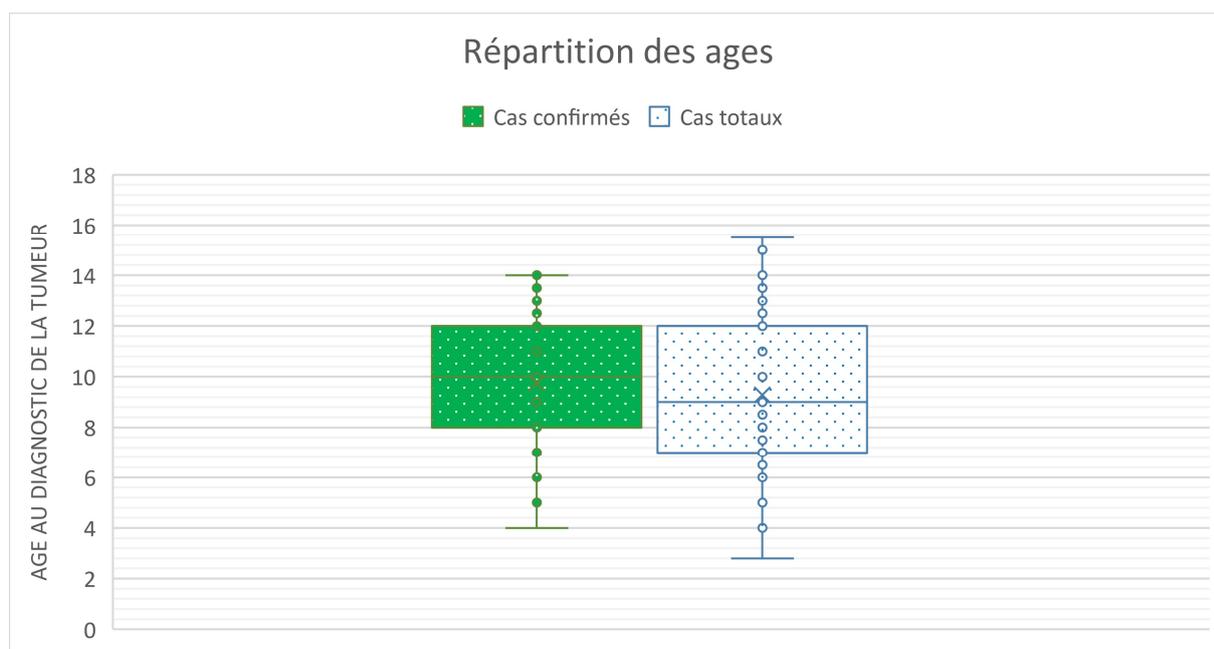
F = Femelles ; FS = Femelles stérilisées ; M = Mâles ; MC = Mâles castrés

b. Age au diagnostic de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure

Dans le groupe constitué des animaux atteints et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, l'âge au diagnostic de la tumeur variait de 2 ans et 8 mois à 15 ans et 6 mois. La grande majorité (75%) des animaux diagnostiqués avaient entre 6 ans et 8 mois, et 12 ans. La médiane d'âge au diagnostic était de 9 ans, comme le montre la figure 39.

La figure 39 montre que dans le groupe des animaux atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, l'âge au diagnostic s'étendait de 4 ans à 14 ans. Soixante-quinze pourcents des animaux atteints avaient entre 8 et 12 ans au diagnostic. La médiane d'âge au diagnostic était de 1 an plus élevée que celle du groupe précédemment étudié.

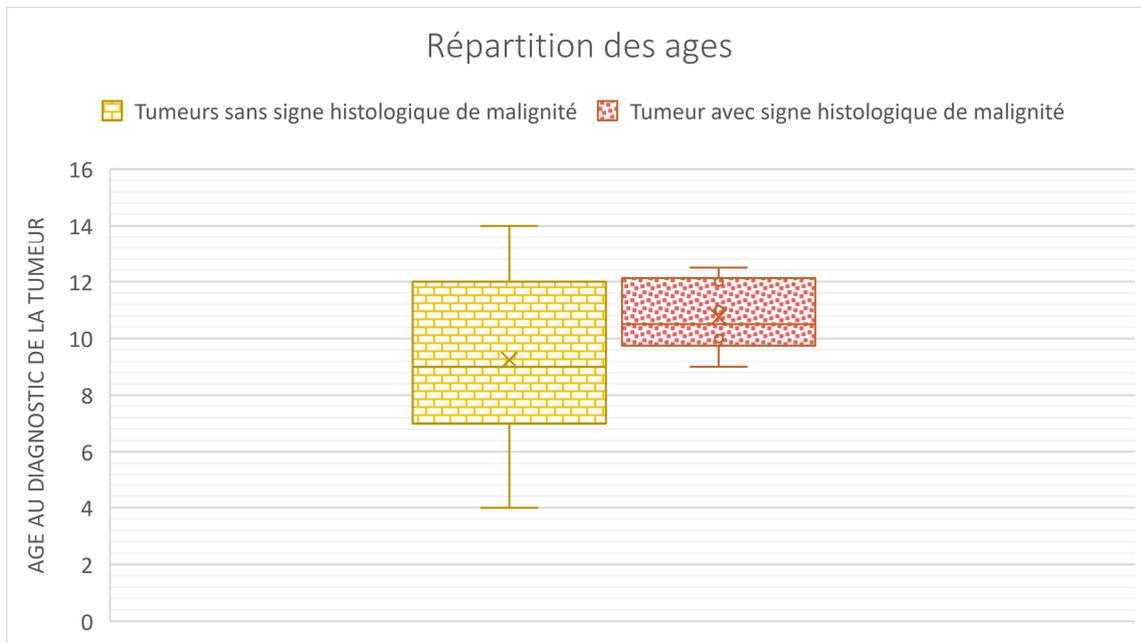
Figure 39 : Répartition des âges au diagnostic de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure parmi la population des cas confirmés atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure et parmi la population des cas confirmés et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure



Comparons la répartition des âges au moment du diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure entre les cas dont l'analyse histologique montrait un indice mitotique supérieur à 4, et ceux dont l'analyse histologique ne montrait pas un indice histologique supérieur à 4. Sur la figure 40, on remarque que l'âge au moment du diagnostic est beaucoup moins disparate chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire présentant des signes de malignité que chez les chiens dont les tumeurs ne présentaient pas de signe de malignité. Ainsi, l'âge au diagnostic des premiers était compris entre 9 ans et 12 ans et 6 mois ; alors que l'âge au diagnostic des seconds s'échelonnait de 4 ans à 14 ans. La médiane d'âge au diagnostic de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure était discrètement plus élevée dans

le groupe des chiens présentant une tumeur avec signe de malignité, que dans le groupe des chiens dont la tumeur ne présentait pas de signe de malignité.

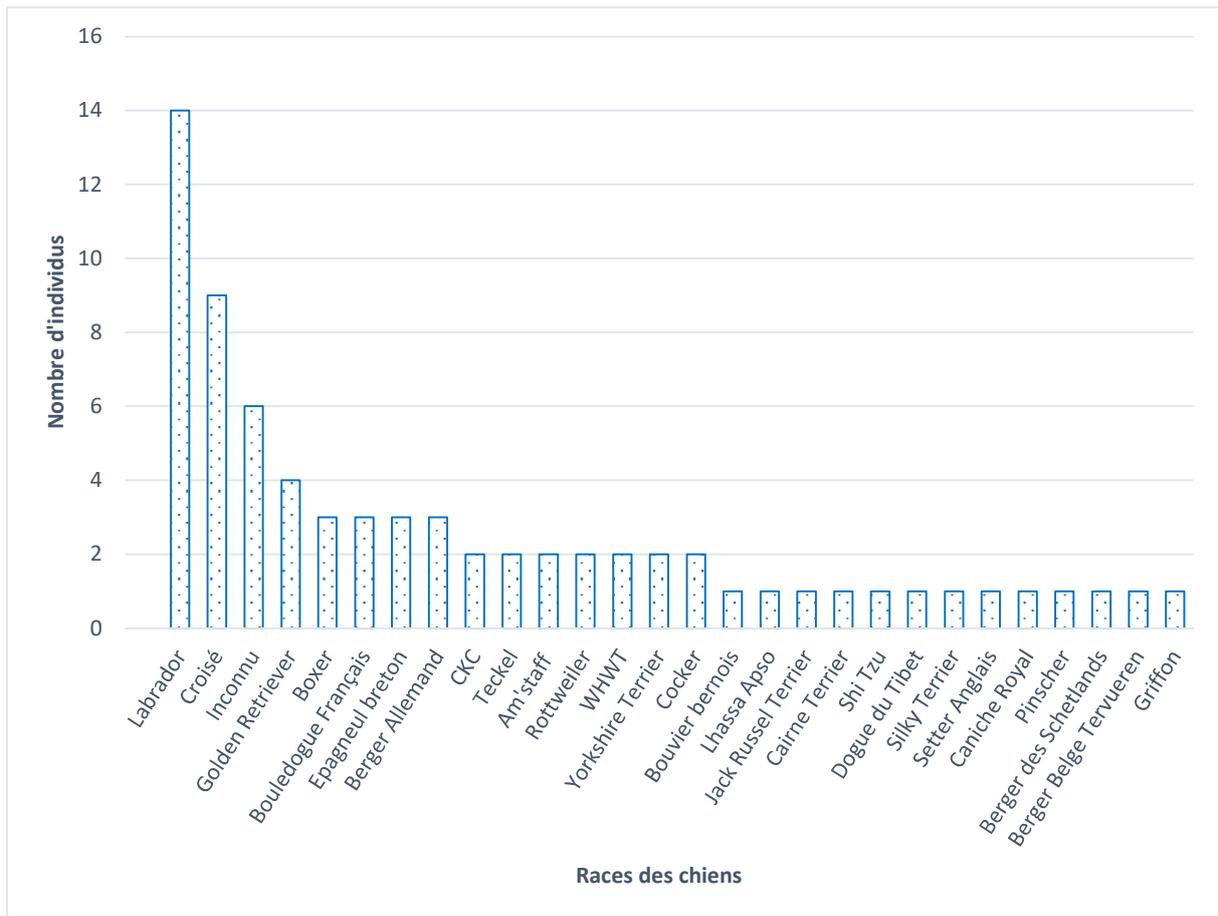
Figure 40 : Répartition des âges au diagnostic confirmé de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure parmi la population des cas dont la tumeur présente un indice mitotique supérieur à 4, et parmi la population des cas dont la tumeur ne présente pas un indice mitotique supérieur à 4



c. Race

Comme le montre la figure 41, dans le groupe incluant tous les cas (« cas totaux »), les chiens de race labrador étaient très représentés (14/73). Par ailleurs, les chiens croisés étaient également nombreux. Les autres races les plus représentées dans ce groupe étaient les golden retrievers, les bergers allemands, les épagneuls bretons, les bouledogues français et les boxers.

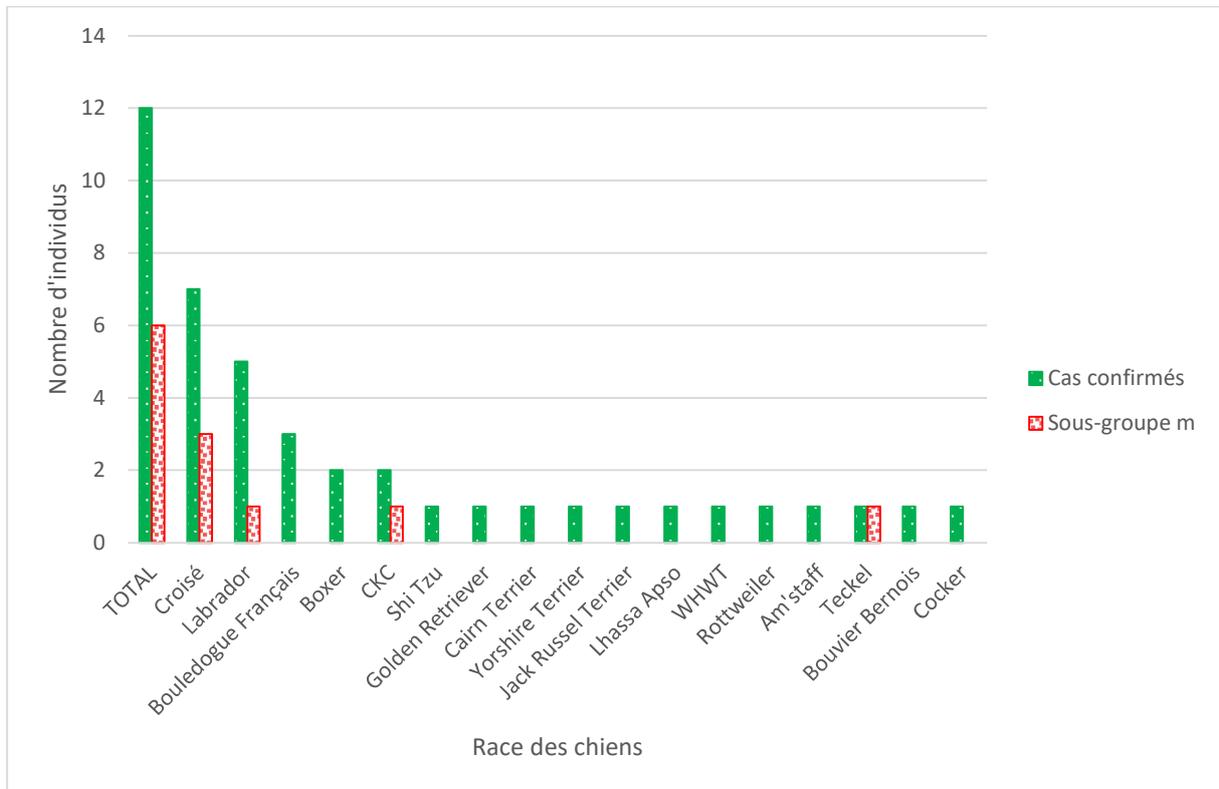
Figure 41 : Nombre de chiens suspects diagnostiqués atteints de tumeurs mélanocytaires (73), incluant ceux dont le diagnostic a été confirmé histologiquement (31/73).



CKC = Cavalier King Charles

Dans le groupe des individus atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, les chiens croisés étaient très représentés, ainsi que les labradors et les bouledogues français (Figure 42).

Figure 42 : Nombre de chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur race



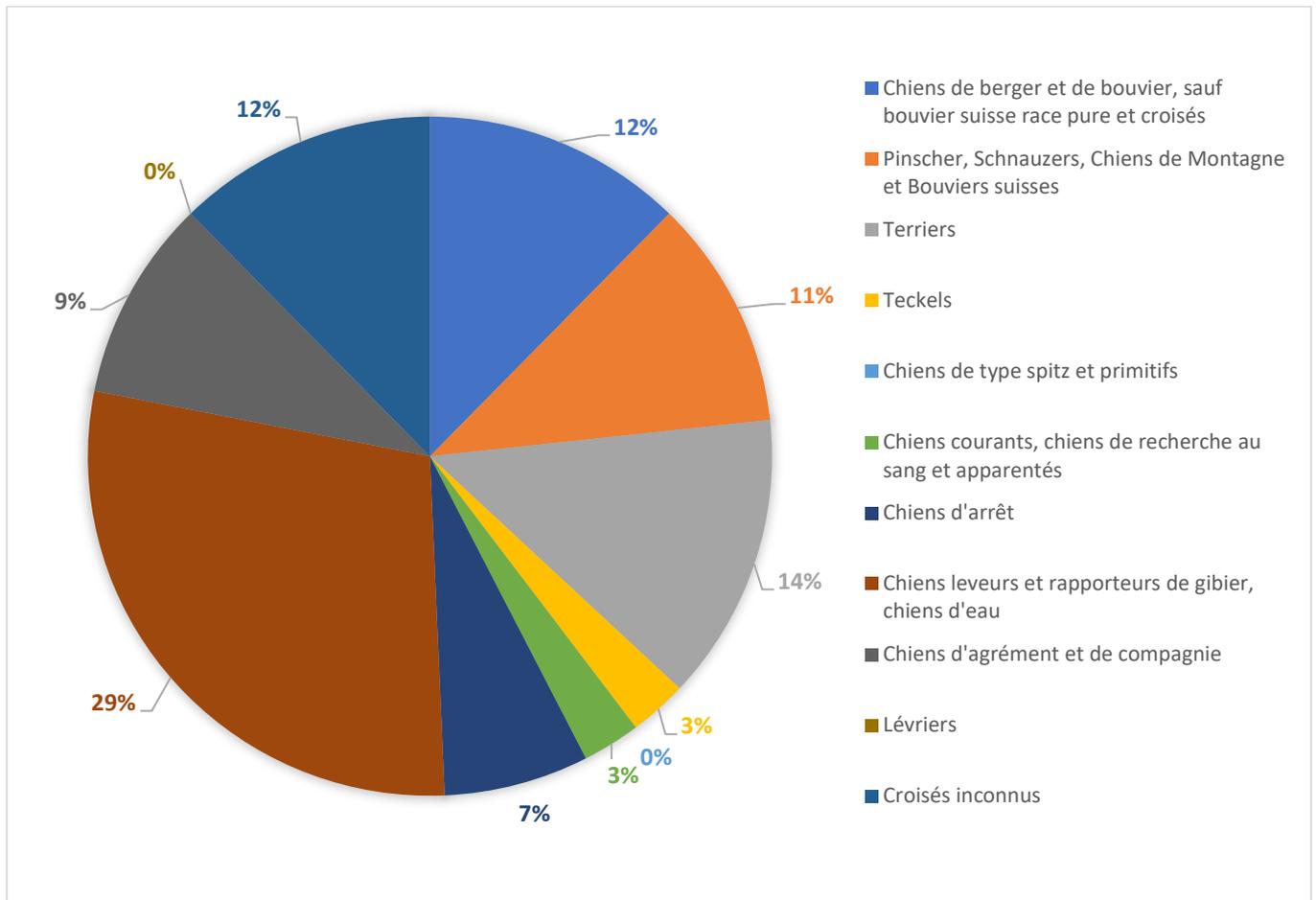
La figure 43 montre la répartition des chiens suspects d'être atteints ou atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction des groupes de races auxquels ils appartenaient.

Le groupe parmi lequel figuraient le plus de cas est le groupe des chiens leveurs et rapporteurs de gibiers, des chiens d'eau (29%). Ce groupe était celui qui rassemblait notamment les labradors et les golden retriever.

On remarque que les groupe des lévriers, et des chiens primitifs et spitz n'étaient pas représentés dans la population constituée par notre série de cas. Les chiens du groupe des terriers et de ceux des chiens de berger et de bouvier représentaient chacun 12% de nos cas. Il y a également 12% des chiens pour lesquels nous ne connaissons pas la race, ou qui étaient croisés.

Parmi les chiens qui présentaient une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure dont l'analyse histologique avait révélé un indice mitotique supérieur à 4, les races étaient variées. On comptabilisait au sein de ce groupe 3 chiens croisés dont un croisé de type berger allemand, un teckel, un cavalier king charles et un labrador.

Figure 43 : Pourcentage de répartition des cas suspects d'être atteints et atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction des groupes de races.



d. Association statistique entre la race de chien labrador et l'atteinte ou la suspicion d'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure

Nous avons comparé le groupe des chiens atteints ou suspects d'être atteints d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure et une population de référence constituée de tous les chiens ayant été vus en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur notre période d'étude (1^e Janvier 2002 – 1^{er} Janvier 2018). En effet, la race Labrador était la race la plus représentée dans notre groupe des chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

Les résultats du test de Fischer réalisé sous H0 sont donnés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Résultats du test de Fischer portant sur la comparaison du pourcentage de chiens de race Labrador diagnostiqués atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure avec le pourcentage de chiens de race Labrador présenté en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur la même période d'étude.

	Chiens du groupe « cas totaux »	Chiens de la population de référence	OR	IC95	p-value
Race Labrador	14 (19.2 %)	461 (4.4%)	5.11	[2.61- 9.35]	4.09x10 ⁻⁶

OR = Odds Ratio

IC95 = Intervalle de confiance à 95%

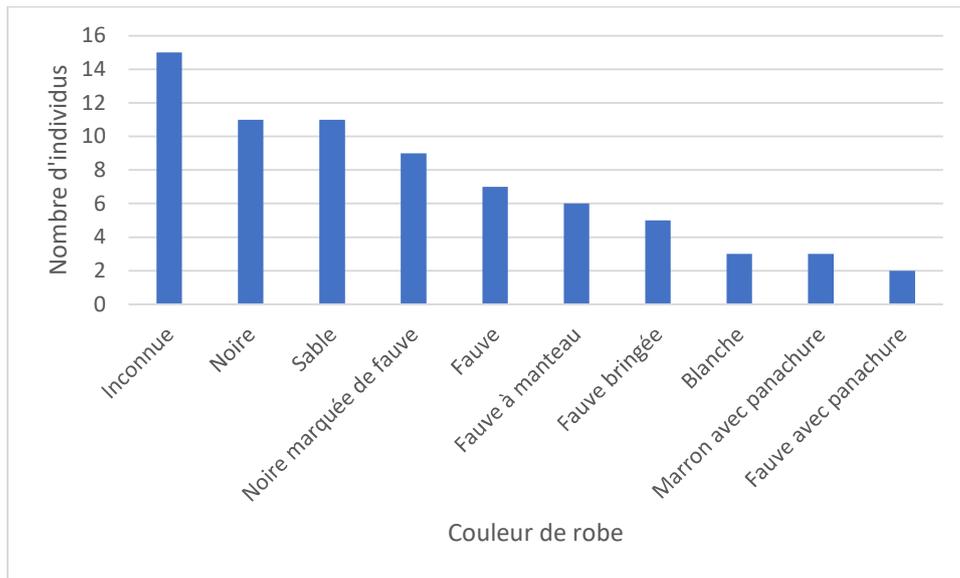
p-value = degré de signification

On observe une différence statistique significative entre le pourcentage de labrador atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, et le pourcentage de labradors présentés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA sur la même période d'étude.

e. Couleur de robe

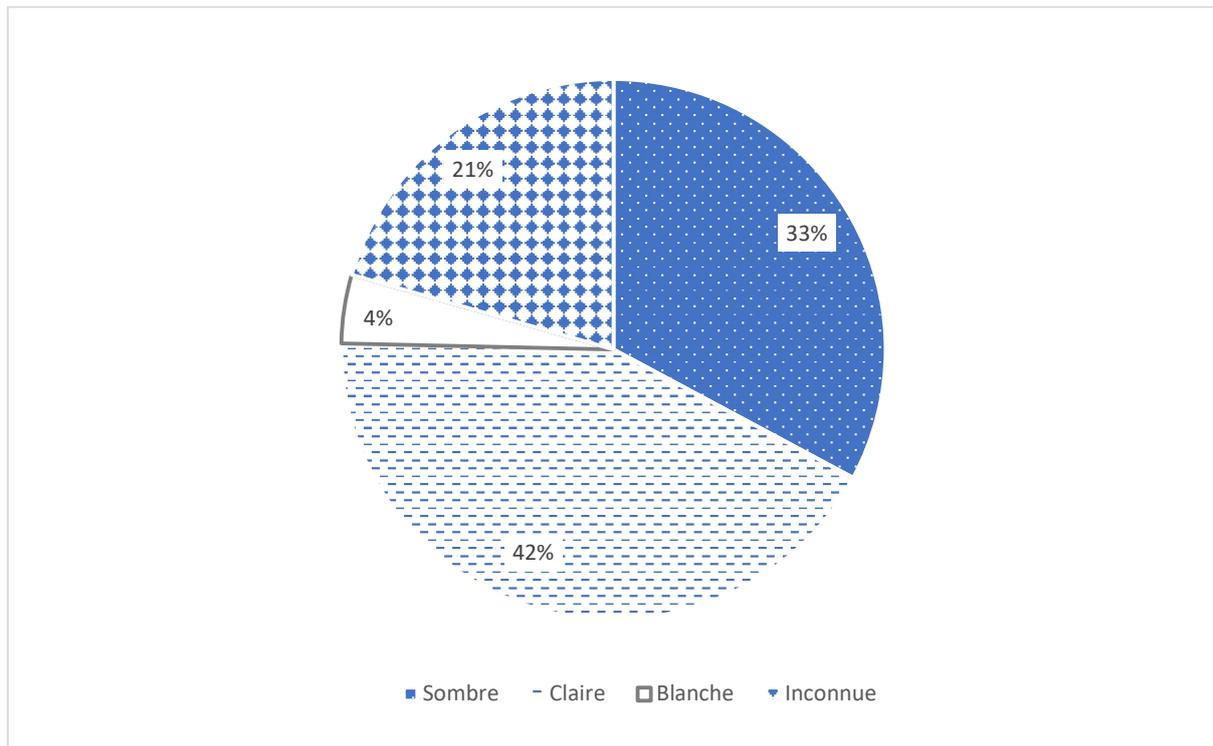
Les figures 44 et 45 montrent les nombre et pourcentage de chien atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur couleur de robe et du caractère foncé ou clair de celle-ci. On remarque que les deux couleurs de robes les plus représentées étaient les couleurs noir et sable (11/73). Les robes noire marquée de fauve (9/73) et fauve (7/73) étaient également bien représentées dans notre population. Dans une moindre mesure, les animaux atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure présentaient des robes fauve bringée, blanche, fauve avec panachure ou marron avec panachure.

Figure 44 : Nombre de chiens atteints ou suspects d'être atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de leur couleur de robe



La répartition des animaux en fonction de la clarté ou non de leur robe est montrée sur la figure 45. Seuls 4% des animaux atteints présentaient une robe entièrement blanche, c'est-à-dire dont les poils ne contiennent aucun pigment. Par ailleurs, les animaux présentant une robe foncée, c'est-à-dire de base noire, marron, bleu ou beige représentaient 33% des animaux atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Il s'agit des robes constituées par des poils contenant de l'eumélanine. Les chiens aux robes claires, c'est-à-dire fauve ou sable représentaient 43% de notre population, soit un peu plus que les animaux ayant une robe foncée.

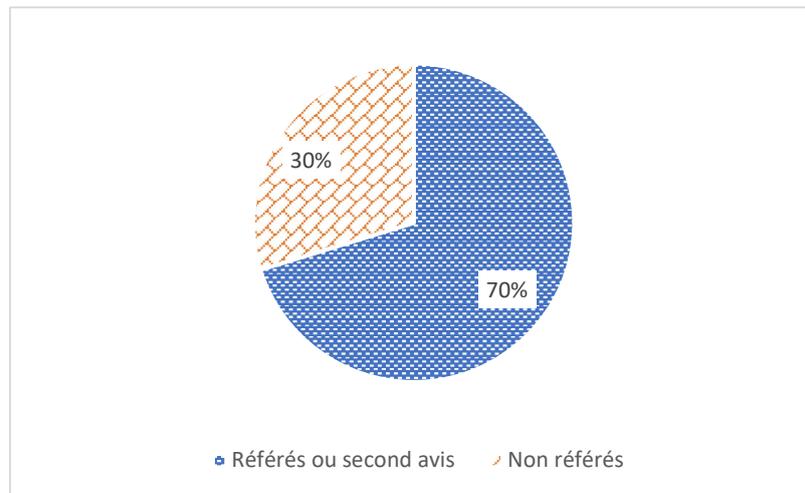
Figure 45 : Pourcentage de répartition des cas atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure en fonction de la catégorie de leur robe



C. Analyse des motifs de consultation des animaux présentés au service d'ophtalmologie du ChuvA ou dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean Pierre Jégou

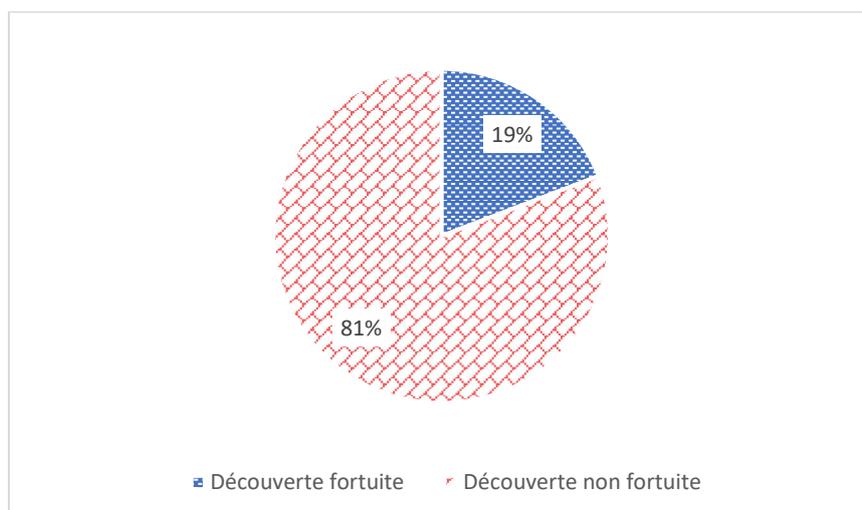
Parmi les animaux de notre étude, 70% (33/47) des cas correspondaient à des cas référés par un vétérinaire traitant ou des cas pour lesquels le propriétaire avait souhaité connaître un second avis suite au diagnostic émis par un premier vétérinaire. A l'inverse, une plus petite part des consultations (14/47) étaient demandées spontanément par les propriétaires de chiens, ces propriétaires ayant remarqué une anomalie oculaire sur leur animal (Figure 46).

Figure 46 : Proportion des consultations ayant été référés par un vétérinaire traitant ou correspondant à des demandes de second avis suite à l'établissement d'un diagnostic par un premier vétérinaire



En outre, comme le montre la figure 47, sur les 47 consultations pour lesquelles nous avons eu accès au motif de consultation initial, 19% (9/47) d'entre elles constituaient des découvertes fortuites de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. Les motifs de consultation étaient variés dans ces cas, et éloignés des signes cliniques habituellement attendus en cas d'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Ces motifs de consultation correspondaient à l'exploration et au traitement de cataracte, de masses palpébrales, d'une atrophie progressive de la rétine, d'écoulements séreux ou muco-purulents bilatéraux, au traitement de l'œil controlatéral pour une autre affection telle qu'une conjonctivite.

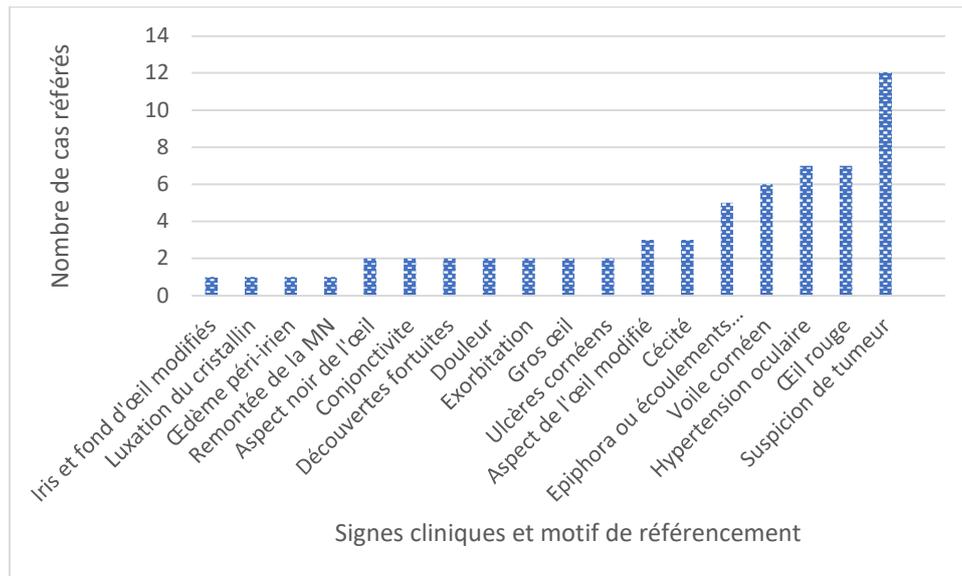
Figure 47 : Proportion des cas pour lesquels la découverte de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure a été fortuite



Parmi les cas ayant été référés par le vétérinaire traitant, ou pour lesquels les propriétaires souhaitaient un second avis par suite d'une consultation chez un premier vétérinaire, nous

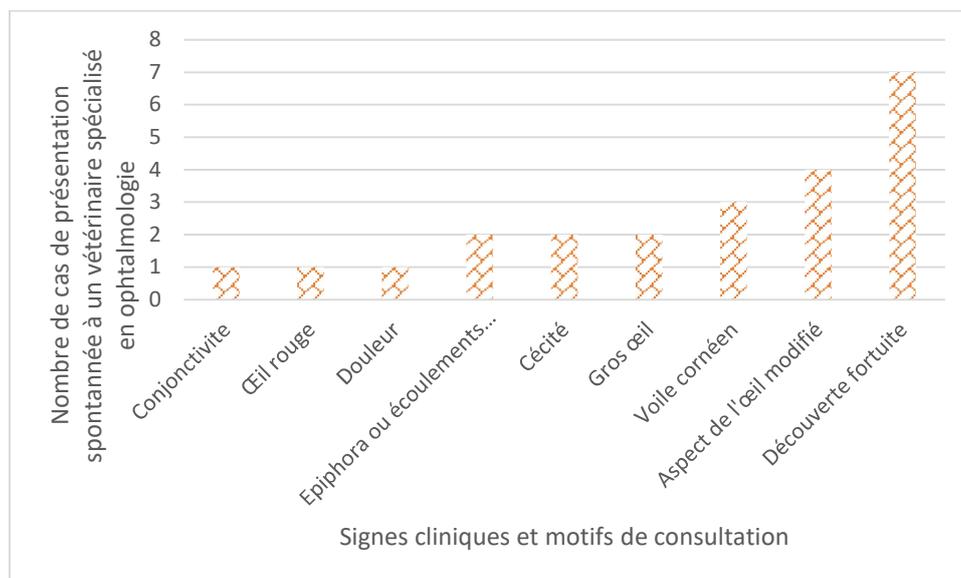
pouvons observer que 12 consultations 33 ont été motivées par une suspicion de tumeur oculaire. Les autres motifs de consultation pour second avis les plus fréquents étaient l'observation d'une rougeur oculaire (7/33), d'une hypertension oculaire (7/33), d'un voile cornéen (6/33) ou d'écoulements oculaires (5/33) pour lesquels les traitements préalablement mis en place n'avaient pas été curatifs (figure 48).

Figure 48 : Motifs de consultation ou de référencement parmi les animaux ayant déjà consulté un vétérinaire.



Au contraire, dans les cas où les propriétaires consultaient un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie dès la première consultation, le motif de consultation pour suspicion de tumeur n'était pas représenté. Comme le montre la figure 49, dans 7 cas sur 14, la découverte de la tumeur était fortuite, et les propriétaires de chien étaient venus en consultation pour une raison éloignée du diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Les motifs de consultations les plus fréquents dans les cas où les propriétaires consultaient en première intention un vétérinaire spécialisé étaient : un œil d'aspect modifié (4/14), la présence d'un voile cornéen (3/14), d'un « gros œil » (2/14), d'une cécité (2/14) ou d'écoulements oculaires (2/14).

Figure 49 : Motifs de consultation exprimés par les propriétaires lorsqu'il consultent un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie en première intention



D. Analyse descriptive de la présentation clinique

a. Signes cliniques présentés par l'animal

Sur la figure 50, on remarque que parmi les cas totaux, les signes cliniques présentés étaient très majoritairement des signes d'atteinte de l'iris ou de la pupille, telle la présence d'une masse intra-oculaire pigmentée visible à l'examen biomicroscopique, ou une pigmentation anormale des structures intra-oculaire. Ces signes cliniques étaient présents dans plus de 85% des cas chez les chiens examinés. Parmi les autres signes cliniques fréquemment rencontrés, la présence d'une uvéite, ou de lésions cornéennes étaient objectivées dans plus de la moitié des cas. La perte de la vision, les signes d'hypertension intraoculaire, ou les lésions intéressant d'autres parties de l'œil telles que le cristallin ou la rétine étaient moins fréquentes, elles étaient rencontrées dans respectivement 45 % des cas, 40.1% des cas et 35 % des cas. Le syndrome clinique le moins fréquemment observé chez les chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvéée antérieure était celui associés aux signes cliniques de douleur oculaire (présent dans 14% des cas seulement).

Si l'on compare ces résultats à ceux présentés dans la figure 51, qui précisent la fréquence des signes cliniques présents chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvéée antérieure et pour lesquels nous disposons d'une analyse histopathologiques (donc les chiens ayant été énucléés) ; on remarque que les 3 entités cliniques les plus fréquentes étaient, pour cette population, la perte de vision (65% des cas), la présence d'une atteinte de la pupille ou de l'iris (65% des cas) et la présence de lésions cornéennes (65% des cas).

De même, la présence d'une hypertension oculaire (58% des cas), de signes d'uvéite antérieure (45% des cas), et d'atteinte de la rétine ou du cristallin (42% des cas) étaient des signes fréquemment rencontrés chez les individus atteints de tumeur mélanocytaire. Comme dans le groupe des cas totaux, la douleur était l'entité clinique la moins objectivée lors de l'examen ophtalmologique des animaux. En effet, elle n'était présente que dans 19% des cas.

Les signes cliniques fréquemment rencontrés lors de diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure étaient peu spécifiques, de plus, ils ne constituaient pas des signes cliniques très sensibles de la maladie, puisque seule l'entité clinique « atteinte de l'iris ou de la pupille » était présente dans plus de 80% des cas étudiés, et ce, uniquement dans le groupe des cas totaux.

Figure 50 : Fréquence des syndromes cliniques présentés par les chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure

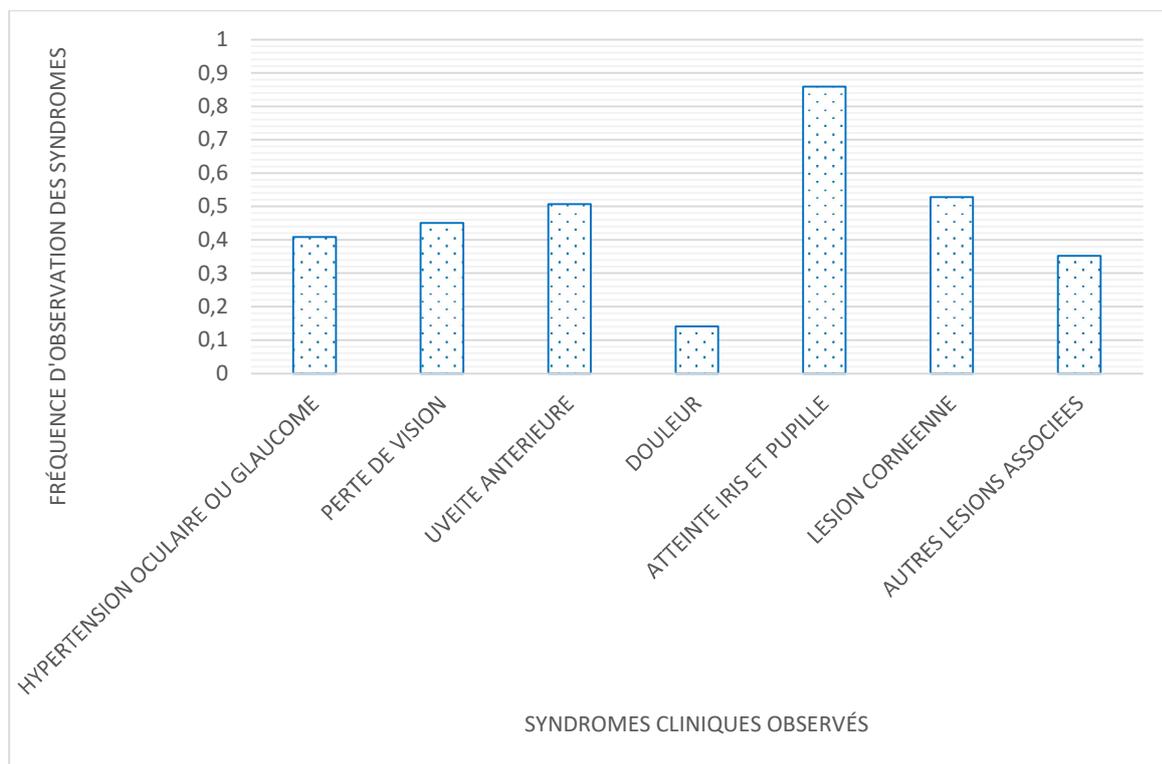
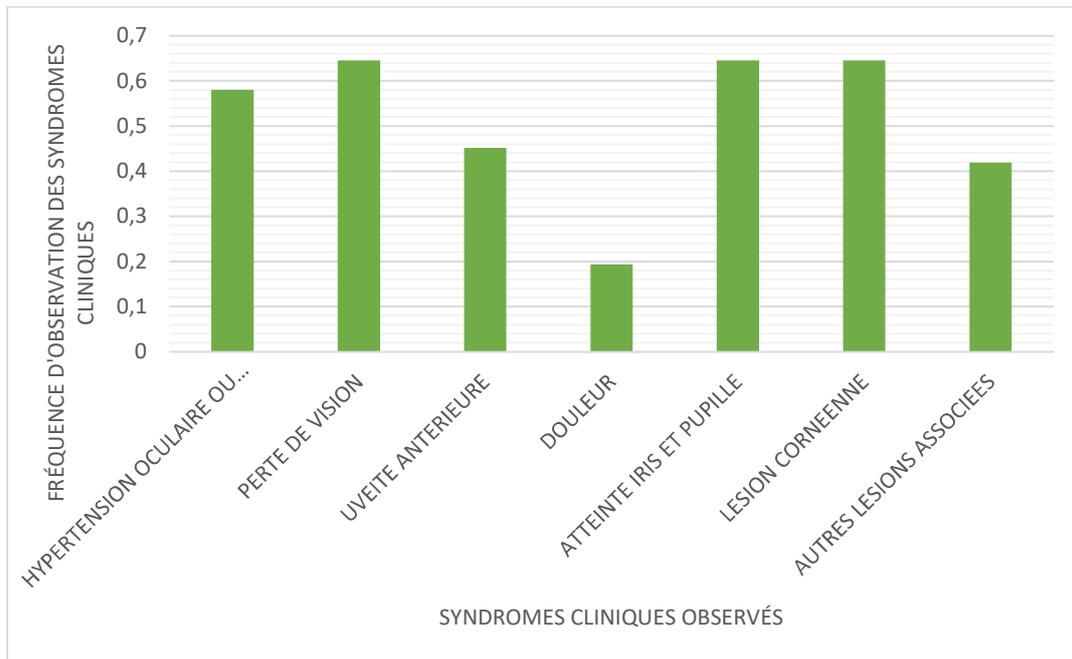
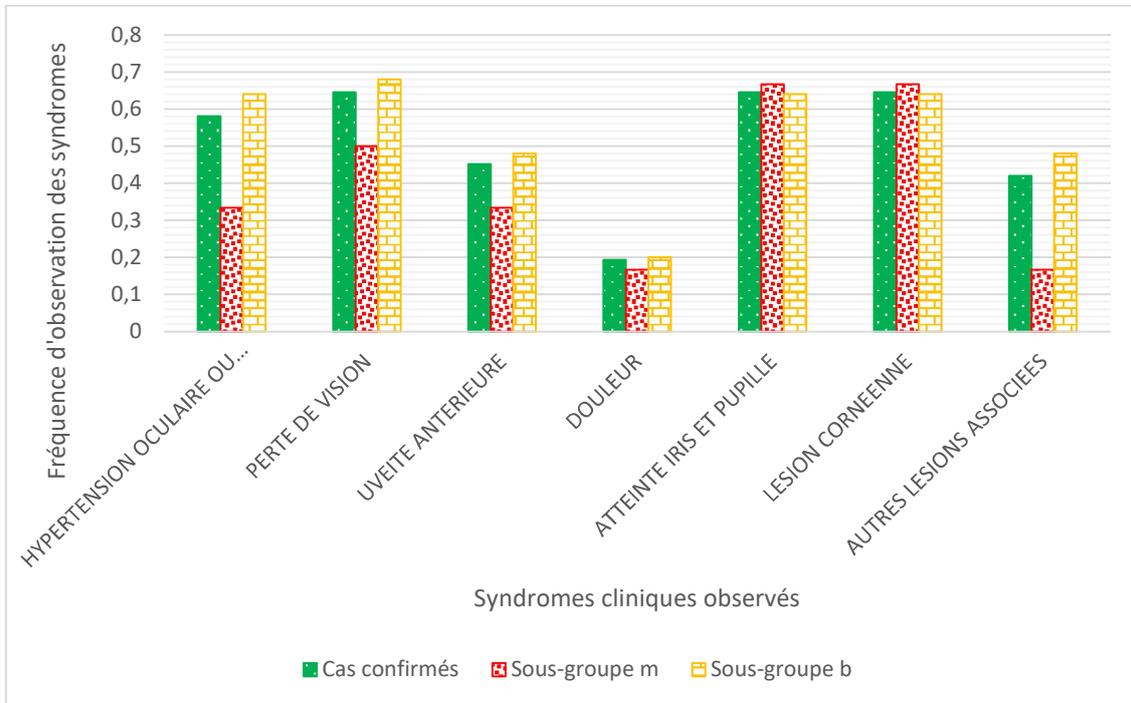


Figure 51 : Fréquence des syndromes cliniques présentés par les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure



Sur la figure 52, on observe que la majorité des signes cliniques observés chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure étaient plus fréquemment observés chez les chiens présentant des tumeurs mélanocytaires ne présentant pas de signe histologique de malignité que chez les chiens présentant des tumeurs avec des signes de malignité. La présence de lésions cornéennes (2/6 contre 16/25) et d'atteintes de l'iris ou de la pupille (2/6 contre 16/25) étaient les seuls signes cliniques qui avaient été observés plus fréquemment chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure présentant des signes de malignité que chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure ne présentant pas de signes de malignité. A l'inverse, la perte de la vision (17/25 contre 3/6), la présence d'un glaucome (16/25 contre 2/6) et la présence de lésions d'autres parties de l'œil (1/6 contre 12/25) sont des entités cliniques qui ont été observées plus fréquemment chez les chiens du sous-groupe b que chez les chiens du sous-groupe m. La présence d'une douleur oculaire était rarement observée, que ce soit dans le sous-groupe m (1/6) ou le sous-groupe b (5/25).

Figure 52 : Fréquence de présentation de certains syndromes cliniques chez les chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure dont l'analyse histologique a rapporté un indice mitotique supérieur à 4 (sous-groupe m), et chez les chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure dont l'analyse histologique a rapporté un indice mitotique inférieur à 4 (sous-groupe b)



b. Latéralité de la tumeur

Que ce soit dans le groupe des chiens atteints ou atteints et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaires de l'uvée antérieure, l'atteinte d'un œil ou de l'autre était distribuée de manière équivalente entre les yeux droits ou gauches des chiens. Ceci est illustré par les figures 53 et 54.

Figure 53 : Latéralité de l'œil affecté par la tumeur chez les chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure

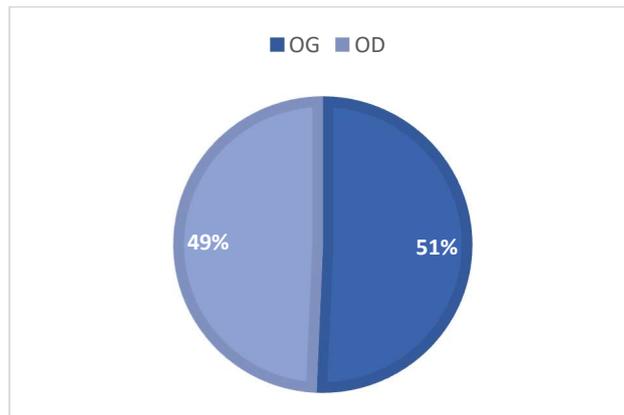
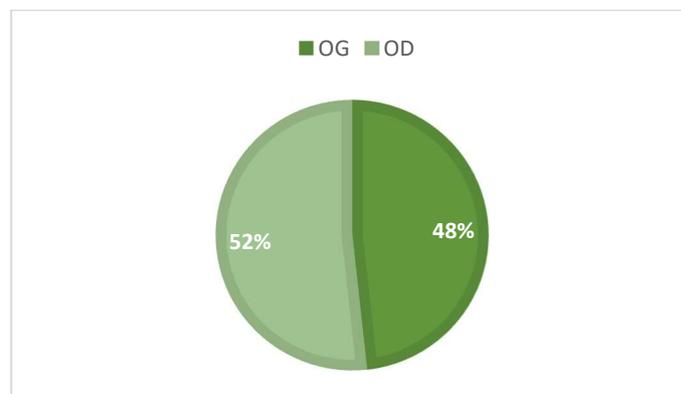


Figure 54 : Latéralité de l'œil affecté chez les chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure



c. Présence de métastases à distance

Nous disposons de 6 cas présentant des signes de malignité à l'analyse histologique. Parmi ces 6 cas, deux chiens sont très probablement décédés à la suite de métastases de mélanome de l'uvée antérieure.

- Le premier cas concernait un teckel, ayant reçu un diagnostic de mélanome irien à l'âge de 10 ans. Une suspicion diagnostic avait été émise à la suite d'une première consultation, dont le motif initial était la présence d'une buphthalmie et d'une masse sur la conjonctive palpébrale observée par les propriétaires depuis 8 mois. A la date du diagnostic, aucune métastase pulmonaire n'avait été observée. La cytoponction du nœud lymphatique rétro mandibulaire ipsilatéral à l'œil atteint n'avait pas révélé de métastase le jour du diagnostic. Une énucléation avait été proposée et réalisée dans le mois suivant le diagnostic. Cependant, 5 mois après l'énucléation, les propriétaires consultaient le service d'ophtalmologie du ChuvA car leur chien présentait une masse rétro mandibulaire sous-cutanée. La cytoponction de cette masse révéla la présence

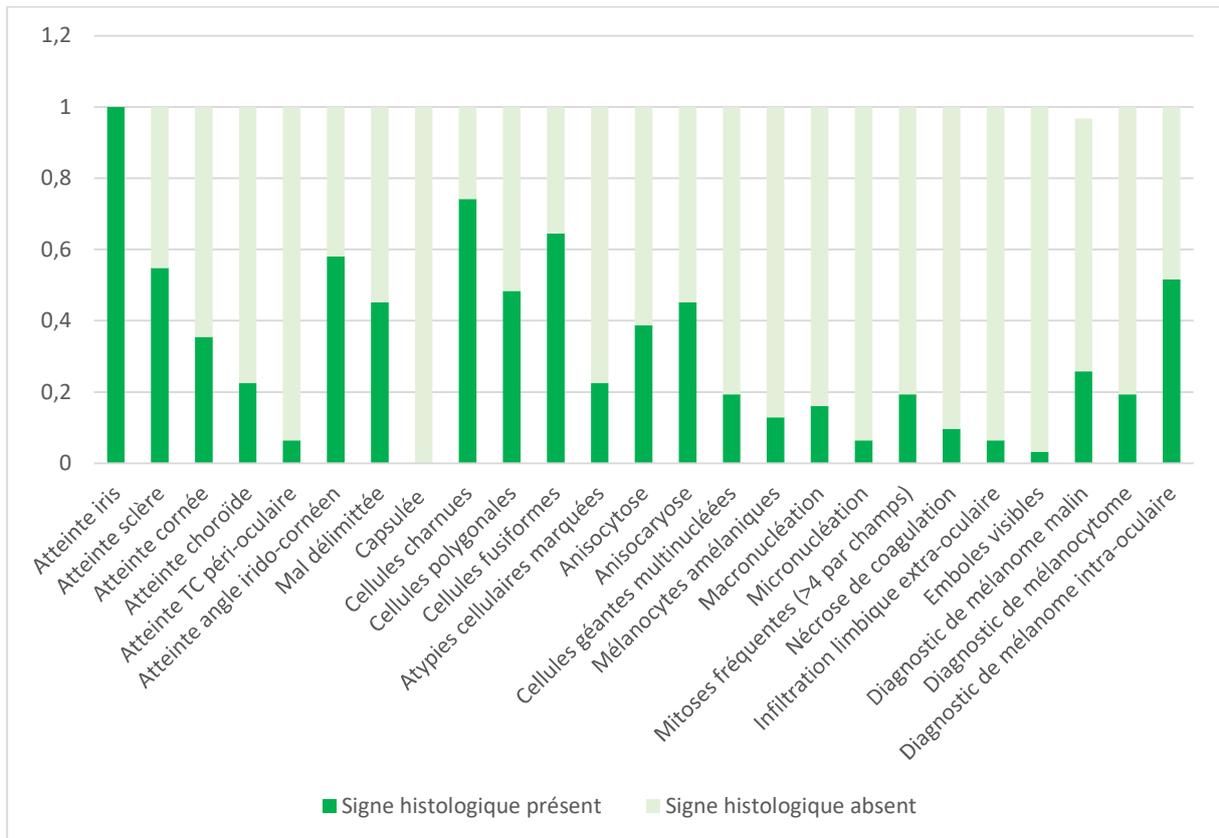
de métastases d'une tumeur mélanocytaire dans le nœud lymphatique rétro mandibulaire.

- Le second cas concernait un chien croisé mâle entier de 12 ans, référé vers le service d'ophtalmologie du ChuvA par son vétérinaire traitant, qui suspectait une tumeur oculaire sur ce chien car il présentait un hyphéma et des écoulements oculaires. Par ailleurs, ce chien présentait une adénomégalie rétro mandibulaire et pré scapulaire sur le côté ipsilatéral de l'œil atteint. Une énucléation avait été proposée et réalisée. Aucune métastase n'était visible à la radiographie pulmonaire réalisée le jour du diagnostic. L'analyse histologique de la tumeur avait conclu à une tumeur mélanocytaire maligne de l'uvée antérieure, rapportant notamment un indice mitotique élevé. Un mois après énucléation, le chien a été présenté au ChuvA en état de choc, cachectique, anorexique, déshydraté, hypotherme, et ictérique. Il présentait une masse palpable dans l'abdomen crânial. Une procédure de fin de vie a été réalisée au ChuvA. Il est très probable que le mélanome de l'iris ait métastasé au foie.

E. Analyse descriptive de l'histologie de la tumeur

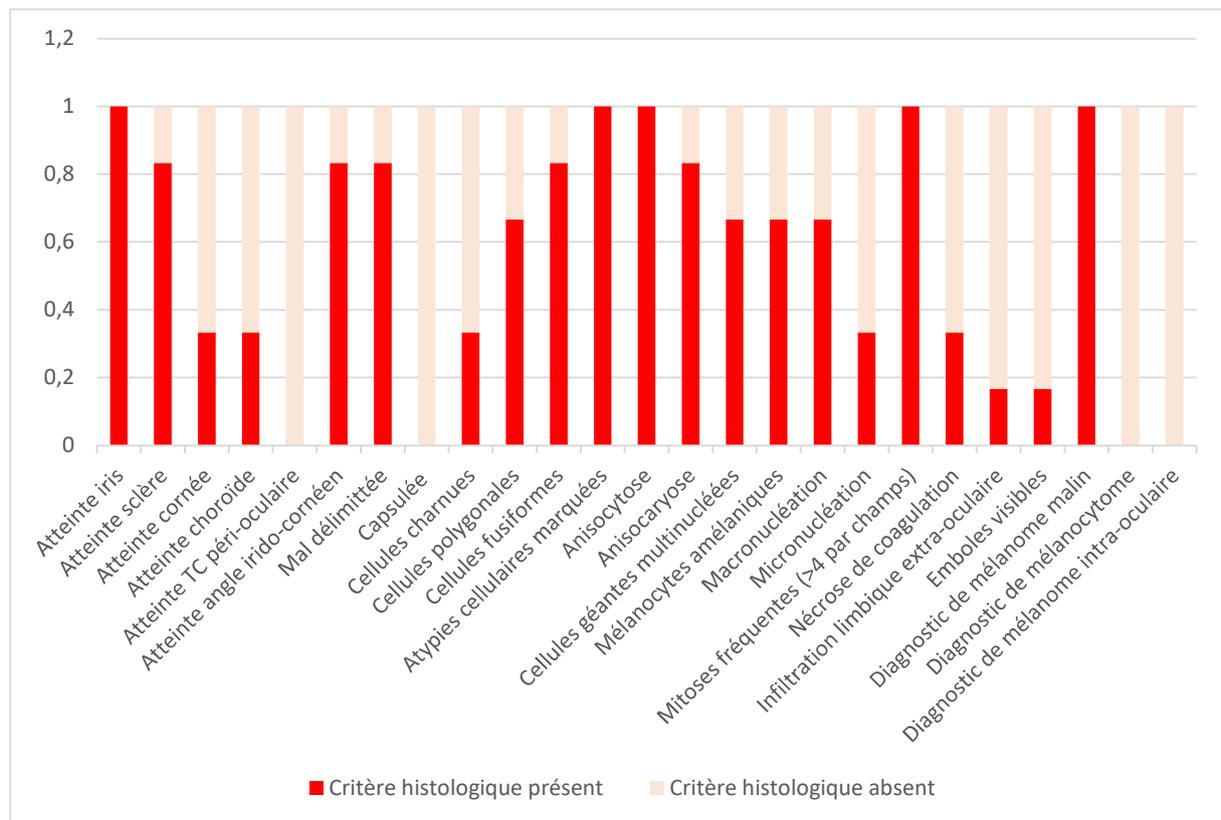
Dans le groupe des animaux pour lesquels on est certains du diagnostic de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, les critères histologiques les plus souvent retrouvés dans les comptes-rendus d'analyse histologique étaient l'atteinte de l'iris (qui était le seul critère à être présent dans 100% des cas), la présence de cellules charnues et la présence de cellules fusiformes (c'est deux critères étant rapportés dans plus de 60% des rapports). L'atteinte de la sclère et celle de l'angle irido-cornéen était rapportés dans plus de 50% des cas. Dans ce groupe relativement hétérogène de tumeurs, un petit peu plus de 50% des spécialistes ont conclu à un diagnostic de « mélanome intra-oculaire », environ 25% d'entre eux ont conclu à un « mélanome malin », et un peu moins de 20% d'entre eux ont conclu à un « mélanocytome ». Les signes de malignité de tumeurs, et en particulier un indice mitotique supérieur à 4 mitoses par champs n'étaient retrouvés que dans 20% des cas. La présence d'embolies visibles sur les lames d'histologie était encore plus rare et concernait moins de 1% des tumeurs étudiées. Ces données sont visibles sur la figure 55.

Figure 55 : Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires chez les chiens ayant été énucléés.



La figure 56 montre la fréquence de certains critères histologiques mentionnés dans les comptes-rendus anatomo-pathologiques des tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4, ce qui est un signe de malignité. On remarque que parmi ce groupe de tumeurs, toutes ont présenté une atteinte de l'iris, une anisocytose et des atypies cellulaires marquées. Par ailleurs, elles ont toutes été qualifiées de « mélanome malin » dans les comptes rendus anatomo-pathologique. L'atteinte de l'angle irido-cornéen, mais également de la sclère était rapportée dans plus de 80% des cas. De même, la présence de cellules fusiformes était visible chez plus de 80% des cas de tumeur. Enfin, les anisocaryoses étaient également fréquemment rencontrées au sein de ces tumeurs (80% des cas).

Figure 56 : Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomopathologique des tumeurs mélanocytaires présentant des signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.



Au contraire, la figure 57 suggère que ces modifications cellulaires et histologique étaient moins présentes au sein des tumeurs qui ne présentaient pas un indice mitotique supérieur à 4 mitoses par champs. Si l'atteinte de l'iris était rapportée dans tous les cas, l'atteinte de l'angle irido-cornéen n'était présente que dans 52% des cas, et les atypies cellulaires marquées n'étaient rapportées que dans 9.6% des cas. La présence de cellules fusiformes était moins fréquente que dans les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4, mais elle était rapportée dans 60% des cas. Les spécialistes avaient qualifié ces tumeurs de « mélanome intra-oculaire » dans 64% des cas, « mélanocytome » dans 24% des cas, et « mélanome malin » dans 8% des cas.

Les signes histologiques étant plus fréquemment rapportés chez les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4 mitoses par champs étaient : l'atteinte de la sclère, l'atteinte de l'angle irido-cornéen, le fait que la tumeur soit mal délimitée, la présence de cellules polygonales et fusiformes, la présence d'atypies cellulaires marquées, d'anisocytose, d'anisocaryose, de cellules géantes multinucléées, de mélanocytes amélaniques, et de nécrose de coagulation. Au contraire, on retrouvait plus fréquemment la présence de cellules épithélioïdes dans les tumeurs ne présentant pas un indice mitotique supérieur à 4. Dans notre étude, aucune tumeur analysée ne présentait de capsule. Les atteintes de la cornée, de la choroïde, du tissu conjonctif péri-oculaire et d'infiltration limbique péri-oculaire étaient aussi présentes dans les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4, que dans celles qui ne présentaient pas un indice mitotique supérieur à 4. La présence d'embolies visibles sur la

lame histologique de la tumeur n'a été remarqué que dans 1 cas sur les 31 que compte notre étude (Figure 58).

Figure 57 : Fréquence des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomopathologique des tumeurs mélanocytaires ne présentant pas de signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.

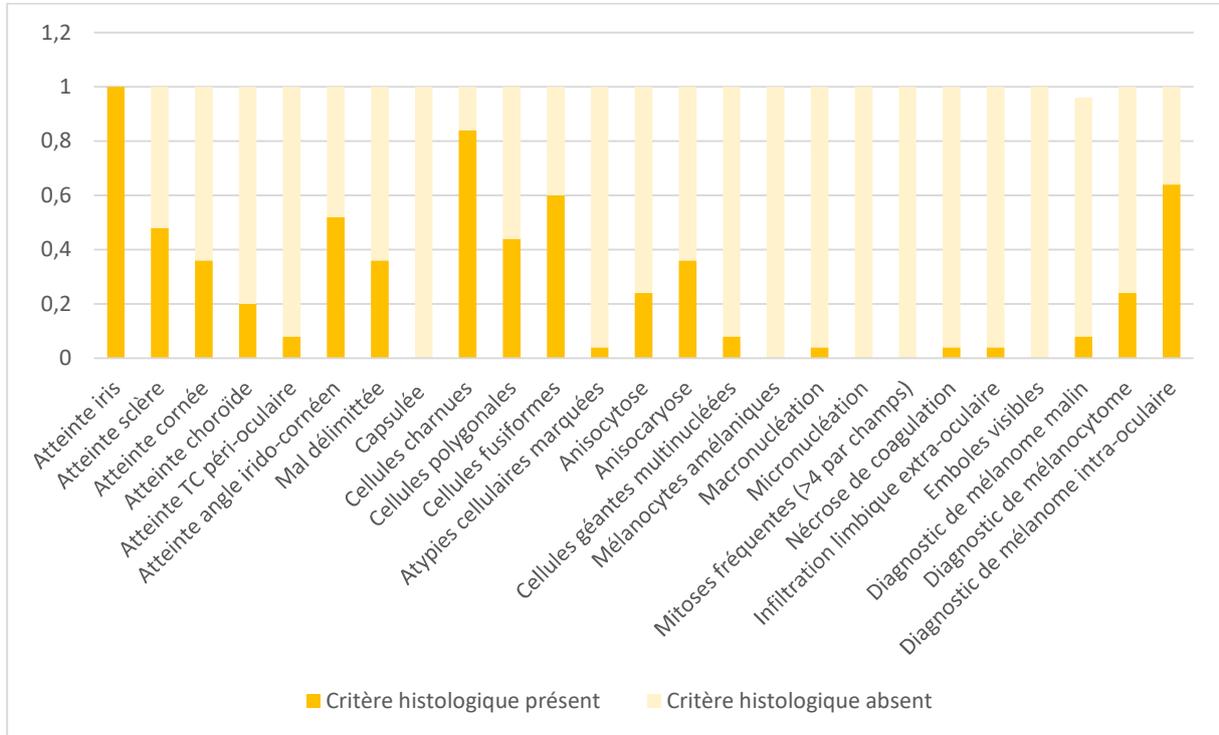
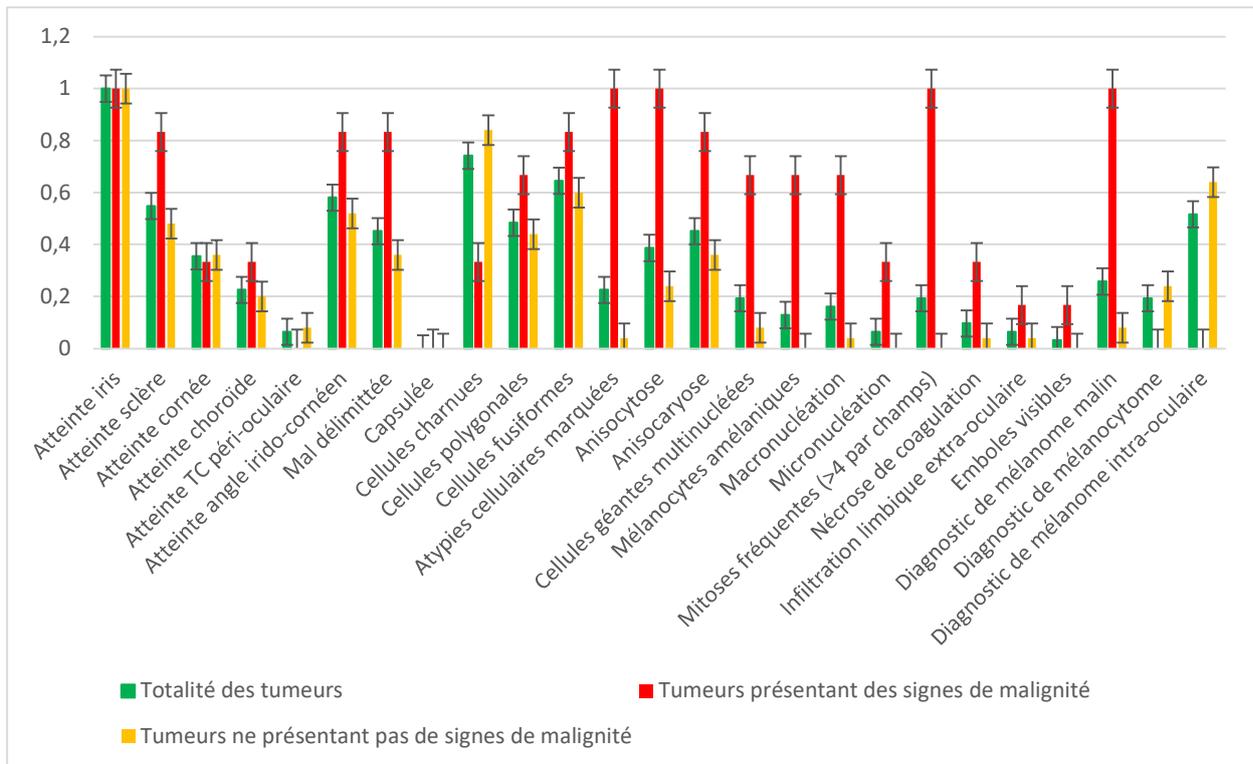


Figure 58 : Comparaison des fréquences des critères histologiques rapportés dans l'analyse anatomo-pathologique des tumeurs mélanocytaires présentant et ne présentant pas des signes de malignité chez les chiens ayant été énucléés.



4. Discussion

A. Commémoratifs

a. Statut sexuel de l'animal

- Dans la population englobant les cas suspects et les cas confirmés

Si l'on considère l'ensemble des diagnostics de suspicion de tumeur mélanocytaires de l'uvée antérieure, les mâles étaient plus représentés que les femelles. Au contraire, parmi les cas, dont nous sommes certains du diagnostic, grâce à une analyse histologique de la tumeur, les femelles étaient plus nombreuses que les mâles. Dans l'étude rapportée par Dubielzig, sur 1090 chiens atteints de mélanocytome de l'uvée antérieure, 471 sont des mâles et 559 sont des femelles. Ces chiffres se rapprochent de ceux que l'on observe dans la population pour laquelle nous disposons d'une analyse histologique de la tumeur. Dans l'étude de Diter *et al.*, de même, les chiens mâles (10 mâles sont rapportés dans l'étude) sont autant représentés que les femelles (12 femelles sont rapportées dans l'étude). Cependant, il faut remarquer que dans l'étude rapportée par Dubielzig, la proportion d'animaux stérilisés est plus élevée que celle de la population que nous étudions. Il est probable qu'aux Etats-Unis les animaux soient plus fréquemment stérilisés qu'en France. Le fait que la proportion de mâles et de femelles dans le groupe des chiens suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure soit différente de celle rapportée dans l'étude de Dubielzig peut avoir plusieurs

explications. Tout d'abord, il se peut que le nombre de chiens étudiés dans notre travail (73 au total) soit insuffisant pour observer les mêmes tendances que ce qui a été observé dans l'étude de Dubielzig. De plus, les chiffres rapportés par Dubielzig concernent les chiens atteints de mélanocytome de l'uvée antérieure, tandis que notre population regroupe des chiens atteints de tumeurs présentant des caractéristiques histologiques de tumeurs bénignes, mais aussi des tumeurs présentant des caractéristiques de tumeurs malignes. La distinction entre ces 2 groupes est effectuée plus tard dans notre travail. Par ailleurs, il se pourrait que, puisque certains cas n'ont pas été énucléés, et donc ne nous permettent pas d'avoir accès à une analyse histologique de la tumeur, certains cas ont pu être inclus dans l'étude sans que ce soient des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, mais un autre type de tumeur par exemple.

Dans les deux cas, la proportion d'animaux stérilisés est faible, cela s'explique par le fait que les chiens sont des animaux de compagnie qui ne sont pas systématiquement stérilisés. De plus, nous ne sommes pas étonnés de voir que dans nos différents groupes, les femelles stérilisées étaient plus représentées que les mâles castrés, car c'est le cas de la plupart des chiens de compagnie en France.

- *Dans la population des cas confirmés par analyse histologique*

Parmi les animaux atteints d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure présentant des caractéristiques de tumeur maligne (en particulier un indice mitotique supérieur à 4), il y avait autant de cas de mâles atteints que de femelles atteintes. L'étude rapportée par Dubielzig rapportait, elle, 146 cas de mâles atteints pour 163 cas de femelles. La répartition des cas d'atteinte des mâles et des femelles de notre étude se rapproche de celle rapportée par Dubielzig. Néanmoins, il est important de souligner que notre étude comporte peu de cas. Seuls 6 chiens énucléés présentaient des tumeurs ayant un indice mitotique supérieur à 4.

Parmi les animaux atteints de mélanocytome de l'uvée antérieure, c'est-à-dire dont l'analyse histologique de la tumeur n'a pas montré de signes de malignité, 62% sont des femelles, et 38% sont des mâles. Cette proportion est différente de celle rapportée par Dubielzig (qui est de 54% de femelles et 46% de mâles). Il se peut que cette différence s'explique par le fait que les femelles soient sur-représentées dans les 73 cas que nous avons étudiés, incluant les chiens atteints et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

b. Age au diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure

- *Dans la population englobant les cas suspects et les cas confirmés*

Parmi les 73 chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure que nous avons étudiés, l'âge des chiens au diagnostic de la tumeur était variable, et s'échelonnait de 2 ans et 8 mois pour le plus jeune à 15 ans et demi pour le plus âgé. Pour autant, la majorité des chiens atteints ou suspects d'être atteints de ce type de tumeur, les animaux sont âgés, puisque la moyenne d'âge au diagnostic est de 9 ans et 3 mois, et la médiane d'âge au diagnostic est de 9 ans. Parmi les chiens pour lesquels nous disposions d'une analyse histologique confirmant le diagnostic de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, l'âge des animaux est un petit peu moins étalé, mais nous remarquons également une moyenne d'âge de 9 ans et 8 mois au diagnostic, et une médiane d'âge de 10 ans au

diagnostic. Ainsi que le suggère Dubielzig dans son étude, les tumeurs sont des affections des animaux vieillissants, ces chiffres ne nous étonnent pas.

- *Dans la population des cas pour lesquels nous disposons d'une analyse histologique*

Parmi les chiens énucléés dont la tumeur ne présentait pas d'indice mitotique supérieur à 4, l'âge des chiens atteints variait, dans notre étude, de 4 à 14 ans. Contrairement à ce que rapporte Dubielzig, nous ne retrouvons pas dans notre étude, de pic épidémiologique correspondant à de jeunes chiens âgés de moins de 2 ans. Il est probable que le faible nombre de tumeur pour lesquels nous disposons d'une analyse histologique (31 tumeurs), ne nous ait pas permis de mettre en évidence ce pic épidémiologique. Dubielzig met en évidence une moyenne d'âge de 9.7 ans pour les chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, ce qui est proche de ce que l'on retrouve dans notre étude, c'est-à-dire une moyenne d'âge de 9 ans et 3 mois au diagnostic.

En ce qui concerne les chiens atteints d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure dont la tumeur présentait un indice mitotique supérieur à 4, la moyenne d'âge des chiens de notre étude était de 10 ans et 8 mois, et la médiane d'âge était de 10 ans et 6 mois. Dans l'étude rapportée par Dubielzig, la moyenne d'âge des chiens étudiés est de 10.3 ans. Tous les chiens de notre étude dont la tumeur présentait des signes de malignité étaient âgés et avait plus de 9 ans. Nous pouvons mettre ces données en parallèle avec ce que rapporte Dubielzig. En effet, il montre que contrairement aux mélanocytomes de l'uvée antérieure, pour les mélanomes de l'uvée antérieure, il n'existe pas de pic épidémiologique montrant que la tumeur peut atteindre des jeunes chiens âgés de moins de 2 ans. Cependant, il faut remarquer qu'une étude sur un plus grand nombre de cas serait nécessaire pour affiner notre étude et les chiffres rapportés.

c. Race

- *Dans la population englobant les cas suspects et les cas confirmés*

Parmi les 73 cas suspects d'être atteints et atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, les labradors semblaient sur-représentés. On retrouve également beaucoup de chiens croisés, puis venaient les golden retrievers, les boxers, les épagneul bretons, et les bouledogues français. Ainsi, les chiens leveurs et rapporteurs de gibier, et chiens d'eau, qui regroupent les labradors et les goldens retrievers constituaient près d'un quart des cas de notre population. Il est possible que ces races de chiens soient plus fréquemment atteintes de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure que les autres. Cependant, nous pouvons nuancer ces chiffres, car nous ne retrouvons pas ces informations dans la population des chiens dont le diagnostic histologique confirme l'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, où ce sont les chiens croisés qui étaient les plus représentés. Pour autant, les labradors représentaient quand même 16% des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. L'étude rapportée par Dubielzig suggérait qu'aucune race n'était sur-représentée dans la population des chiens atteints de mélanocytome (DUBIELZIG, 2010). L'étude de Diters *et al.* quant à elle, semble montrer un grand nombre de boxers et de bergers allemands atteints par les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure (DITERS *et al.*, 1983).

Enfin, dans le travail de Cook et Wilkie, les labradors, golden retrievers et bergers allemands sont sur-représentés, mais les auteurs associent cette donnée au fait qu'ils ont traité un grand nombre de chiens guides d'aveugle, population dans laquelle il n'y a que des labradors, des golden retrievers et des bergers allemands (COOK et WILKIE, 1999a). Dans notre travail, les labradors semblent constituer une race sur-représentée, mais il est possible que ce soit lié à la sur-représentation des labradors parmi les chiens présentés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA ou dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, car ce sont des chiens fréquemment rencontrés en France. En ce qui concerne les chiens pour lesquels l'analyse histologique des tumeurs montrait un indice mitotique supérieur à 4, nous disposons de peu de cas. La moitié d'entre eux concernait des chiens croisés, les 3 autres sont de race labrador, cavalier king charles et teckels. Il serait intéressant de réaliser une étude regroupant un plus grand nombre de chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure présentant des signes de malignité pour savoir si les labradors y sont sur-représentés ou non.

d. Association statistique entre la race de chien labrador et l'atteinte ou la suspicion d'atteinte par une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure

Nous avons montré que l'on peut rejeter l'hypothèse H_0 « il n'existe pas de différence significative entre le pourcentage de labradors atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure et le pourcentage de labradors dans notre population de référence » au risque d'erreur de première espèce $\alpha = 5\%$. Nous pouvons donc affirmer que la proportion de labradors parmi les individus atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure est significativement supérieure à la proportion de labradors parmi tous les chiens présentés en consultation d'ophtalmologie au ChuvA entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 1^{er} Janvier 2018. Sous l'hypothèse d'absence de biais d'association, il y a de fortes chances pour qu'il existe une association réelle entre le fait d'être un chien de race labrador, et le fait d'être atteint ou suspect d'être atteint de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure.

Nous pouvons discuter de la présence éventuelle de biais de classement dans notre étude. En effet, Si l'on peut supposer que le vétérinaire, l'assistant vétérinaire ou le propriétaire du chien ne se sont pas trompés en indiquant la race du chien dans le dossier médical de celui-ci, une erreur de diagnostic est possible pour les cas où la tumeur n'a pas été analysée par un laboratoire d'analyses histologiques. Dans ce cas, il est probable que, s'il existe des erreurs de diagnostic dans les chiens qui sont atteints ou non de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, ces erreurs ont dû se produire pour tous les chiens, quelle que soit leur race. Dès lors, si un biais de classement existe dans notre étude, il devrait s'agir d'un biais de classement non différentiel, qui tend à diminuer la force de l'association statistique que nous avons établie. Par ailleurs, ce biais de classement différentiel serait d'autant plus important si des erreurs sur la désignation de la race du chien ont été commises (DESKILBET, 2017) .

Par ailleurs, les chiens que nous avons étudiés sont tous des chiens appartenant à la clientèle du ChuvA ou à la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou, dont le lieu d'exercice se situait à Paris. Nous pouvons donc être confrontés à un biais de sélection, puisque les chiens de notre étude proviennent très probablement, majoritairement de la région parisienne ou de départements limitrophes. Il aurait été intéressant de comparer le pourcentage de labradors

atteints ou suspects d'être atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure avec le pourcentage de labradors dans la population des chiens présentés en consultation d'ophtalmologie dans plusieurs régions de France. Cependant, une telle étude paraît difficile à réaliser en pratique, de plus, il semble peu vraisemblable que le fait que les chiens appartiennent à une clientèle d'origine parisienne ou non modifie l'association statistique que nous avons calculée. Par ailleurs, des études précédentes avaient déjà suggéré la prédisposition des chiens de race labradors à développer des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure (MOULD *et al.*, 2002).

e. Couleur de robe

Dans notre population de chiens atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, nous avons observé que 4% des animaux présentaient une robe entièrement blanche, 33% présentaient une robe catégorisée comme foncée et 42% des animaux présentaient une robe catégorisée comme claire. Il y avait donc plus d'animaux à robe claire à être atteints ou suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, que d'animaux à robe foncée. Une des hypothèses explicatives serait que les animaux dont la robe est claire soient plus sensibles aux rayonnements lumineux et donc seraient plus fréquemment atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure que les animaux à poils sombres. De la même manière, chez l'être humain, il a été montré que les tumeurs mélanocytaires de l'uvée sont plus fréquentes chez les personnes ayant les yeux clairs (HOLLY *et al.*, 1990) et chez les personnes ayant les yeux et la chevelure claire (GALLAGHER *et al.*, 1985). Du fait que notre étude est une étude rétrospective, nous n'avons pas eu accès à l'information concernant la couleur des yeux des chiens, mais il aurait été intéressant de savoir si les chiens ayant des yeux de couleur claire étaient, ou non, plus représentés que les chiens dont les yeux étaient foncés, dans notre population de cas.

B. Motif de consultation

Comme visible sur la figure 36, 70% des cas de tumeurs mélanocytaires pour lesquels nous avons eu accès au motif de consultation sont des cas référés par un vétérinaire traitant ou ayant consulté pour avoir un second avis après un premier diagnostic. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure sont des affections qui peuvent mettre en difficulté les vétérinaires non spécialistes. En effet, le motif de référencement majoritaire dans ces cas est la suspicion d'une tumeur oculaire. Nous pouvons penser que, si les vétérinaires non spécialistes en ophtalmologie savent fréquemment diagnostiquer une tumeur intraoculaire, la démarche à suivre pour la prise en charge de cette tumeur les met en difficulté. Les autres critères de référencement des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure sont la présence d'une rougeur oculaire, d'une hypertension oculaire, d'un voile cornéen ou d'écoulements oculaires ne répondant pas aux traitements habituels, ou dont la cause demeure inexpliquée.

En ce qui concerne les propriétaires d'animaux venant consulter un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie dès la première consultation, la moitié des cas correspondait à une découverte fortuite de la tumeur. Cela signifie que ce qui a motivé la consultation des propriétaires de l'animal sont l'exploration ou le traitement d'autres affections oculaires telles que la cataracte,

l'atrophie progressive de la rétine, des masses palpébrales, une atteinte de l'œil controlatéral ou encore des écoulements oculaires bilatéraux chroniques. On peut supposer que les signes cliniques de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure sont discrets et souvent peu remarqués par les propriétaires. Il est également possible que ces signes cliniques n'inquiètent pas le propriétaire autant que le pourraient des signes tels que la cécité, une opacité du cristallin en lien avec une cataracte, ou une hémorragie intraoculaire. En effet, les autres motifs de consultation spontanée des propriétaires chez un vétérinaire spécialiste en ophtalmologie étaient un aspect modifié de l'œil, la présence d'un voile cornéen, d'un œil buphtalme, ou d'écoulements. Ces signes cliniques sont facilement repérés par le propriétaire, et peuvent être impressionnants pour celui-ci, motivant leur consultation dans un service spécialisé en ophtalmologie.

C. Signes cliniques

a. Signes cliniques présentés par l'animal

- *Dans la population englobant les cas suspects et les cas confirmés*

Les signes cliniques présentés par les animaux atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure sont peu spécifiques, et globalement peu fréquents chez les animaux atteints. En effet, les 2 entités cliniques les plus fréquemment rencontrées sont l'atteinte de l'iris ou de la pupille, avec notamment la présence d'une masse intra-oculaire visible à l'examen ophtalmologique, et la présence d'une hyperhémie conjonctivale. Cette entité clinique était rencontrée dans 85% des cas. Nous ne sommes pas étonnés de constater que l'hypertension intra-oculaire et la perte de la vision étaient des signes cliniques beaucoup plus fréquemment rencontrés dans le groupe de chien pour lesquels nous disposions d'une analyse histologique que dans le groupe des cas totaux. En effet, la perte de la vision et la présence d'une hypertension intra-oculaire sont des critères qui aident à la décision d'énucléation chez des animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. Au contraire, si la vision est conservée, les vétérinaires ophtalmologistes prennent probablement moins fréquemment la décision d'énucléer un chien. Par ailleurs, les propriétaires, souvent peu à l'aise avec la décision d'une énucléation, acceptent plus facilement cette modalité de traitement si leur chien est aveugle de l'œil concerné par la tumeur, ou s'il est susceptible d'en souffrir par la présence d'une hypertension oculaire. Nous pouvons nous étonner du fait que la présence d'une uvéite antérieure et d'une douleur oculaire étaient peu fréquentes chez les animaux atteints et suspects d'être atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Ceci soutient l'idée qu'un examen ophtalmologique rigoureux est indispensable pour pouvoir déceler ce type de tumeur, et qu'il peut être intéressant d'en réaliser un de manière préventive, car les propriétaires pourraient ne pas remarquer la présence d'une tumeur, en l'absence de ces entités cliniques souvent bien visibles.

- *Dans la population des cas pour lesquels nous disposons d'une analyse histologique*

On remarque que les signes cliniques ne semblent pas être des indicateurs fiables des caractéristiques histologiques de la tumeur. En effet, les chiens de notre étude, qui

présentaient des tumeurs ayant des caractéristiques de tumeur maligne n'avaient pas plus fréquemment de signes cliniques que les chiens dont la tumeur ne présentait pas de signes histologiques de malignité. Au contraire, la présence de plusieurs signes cliniques, dont certains sont particulièrement impressionnants et invalidants semblait plus fréquemment rencontrée chez les chiens atteints d'une tumeur dont l'analyse histologique n'avait pas révélé d'indice mitotique supérieur à 4. Il s'agissait par exemple de la perte de la vision, de la présence d'une hypertension oculaire, ou de l'atteinte d'autres structures de l'œil telles que la rétine ou le cristallin. L'examen ophtalmologique seul ne permettrait donc pas de différencier les tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure présentant des signes histologiques de malignité, de celles ne présentant pas de signes histologiques de malignité. Dans *Veterinary Ophthalmology*, il est rapporté que les signes cliniques présentés par les animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure sont principalement la présence d'une masse d'aspect nodulaire, et de couleur brun marron, associée à une inflammation et à des membranes fibro-vasculaires pré-iriennes (GRAHN et PEIFFER, 2013). Dans l'étude de Diter *et al.*, les signes cliniques remarquables au diagnostic sont des signes de douleur oculaire souvent en lien avec la présence d'hypertension intra-oculaire, la présence d'une uvéite et la présence d'une masse foncée intra-oculaire. Parmi les cas que nous avons étudiés, l'hyperhémie conjonctivale, qui est un marqueur d'inflammation était l'un des signes cliniques les plus fréquents, on le retrouve en effet dans 84% des cas de tumeur ne présentant pas de signe de malignité. La présence d'une uvéite était moins fréquente (48% des cas), et aucun cas ne mentionnait spécifiquement la présence de membranes fibro-vasculaires pré-iriennes. Cependant, la présence de synéchies était remarquée dans 28% des cas.

b. Latéralité de la tumeur

Que ce soit dans la population des cas suspects d'être atteints et atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure, ou dans celle des cas confirmés atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvéa antérieure, la fréquence d'atteinte d'un œil ou de l'autre était exactement la même. Les résultats que nous obtenons ne sont pas différents de ceux obtenus par Ditters *et al.* qui précise que la tumeur peut atteindre un œil ou l'autre (DITERS *et al.*, 1983).

L'étude réalisée par Cook et Wilkie montre aussi l'égale distribution de la fréquence de mélanomes atteignant l'œil droit ou l'œil gauche (COOK et WILKIE, 1999b). Il est très probable que les tumeurs mélanocytaires de l'uvéa antérieure atteignent aussi fréquemment un œil que l'autre.

c. Présence de métastases à distance

Dans les 2 cas pour lesquels nous avons une forte suspicion de métastase à distance de mélanome de l'uvéa antérieure, il est très probable que la cause du décès de l'animal soit la présence de métastases du mélanome irien, notamment au foie. Si l'on ne dispose pas de compte rendu d'autopsie avec analyse histologique du foie, nous pouvons appuyer notre hypothèse de métastases de mélanome irien, car, dans les 2 cas, des métastases de ce mélanome ont été retrouvées dans les nœuds lymphatiques de drainage de l'œil, les nœuds lymphatiques rétro-mandibulaires et pré-scapulaires. Dans le premier cas, les métastases sont survenues 5 mois après l'énucléation ; dans le deuxième cas, elles sont survenues et ont

provoqué le décès de l'animal moins d'un mois après énucléation de ce dernier. Dans les deux cas, la radiographie pulmonaire réalisée le jour du diagnostic n'avait pas montré la présence de métastases thoraciques du mélanome irien. Il est probable qu'il n'y avait véritablement pas de métastases thoraciques du mélanome dans chacun de ces cas, mais il est également possible que la radiographie ne soit pas une technique suffisamment sensible pour permettre le diagnostic précoce des métastases de mélanome irien.

Dans le second cas, le chien ayant présenté des signes d'état de choc, d'abattement, de dysorexie, d'ictère et d'hypothermie 1 mois après son énucléation, il est probable que le mélanome irien de ce chien ait formé des métastases dans le foie. Nous pouvons nous interroger sur l'intérêt de réaliser une échographie abdominale en plus d'une cytoponction des nœuds lymphatiques rétro-mandibulaires et pré-scapulaires et d'une radiographie thoracique dans le bilan d'extension d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure. Cependant, nous ne pouvons pas négliger le surcoût que cela peut entraîner pour le propriétaire, et le fait que l'énucléation peut être nécessaire, quel que soit le résultat du bilan d'extension, afin de soulager l'animal si son œil est à l'origine d'une douleur.

D'autres méthodes thérapeutiques telles que la mise en place de chimiothérapies ou de radiothérapies pourraient peut-être être proposées lorsque l'analyse histologique de la tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure montre des signes de malignité.

Dans la littérature, des suspicions de métastases de mélanome irien sont rapportés dans des localisations variés : au niveau du cœur et des poumons (FRIEDMAN *et al.*, 1989).

au niveau des poumons uniquement (MINAMI et PATNAIK, 1992), au niveau d'une vertèbre (ROVESTI *et al.*, 2001).

Dans la majorité des cas, les métastases de mélanomes iriens surviennent de la même manière que dans les cas que nous avons observés au ChuvA et dans la clinique du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou. En effet, ces métastases surviennent en général dans les mois qui suivent le diagnostic de mélanome de l'uvée antérieure, et les métastases atteignent principalement le foie (WILCOCK et PEIFFER, 1986).

D. Critères histologiques

Dans la population constituée par tous les cas pour lesquels nous disposions d'une analyse histologique, le critère histologique le plus fréquemment observé était la présence de cellules épithélioïdes dans la population cellulaire constituant la tumeur. Elles étaient présentes dans 74% des cas, tandis que les cellules fusiformes étaient observées dans 64% des cas. Seuls 19% des tumeurs étudiées présentaient un indice mitotique supérieur à 4 mitoses par champs. Les atteintes de l'angle irido-cornéen et de la sclère étaient fréquentes, puisqu'elles concernaient respectivement 58% et 54% des tumeurs analysées. La présence de mélanocytes amélaniques n'était observée que dans 13% des cas.

Dans le groupe des tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4, on remarque que certains critères histologiques étaient beaucoup plus fréquents que dans le groupe des tumeurs ne présentant pas un indice mitotique supérieur à 4. Ainsi, toutes les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4 présentaient des atypies cellulaires marquées, et une anisocytose. Ces tumeurs étaient très fréquemment composées de cellules fusiformes.

De plus, l'angle irido-cornéen était beaucoup plus fréquemment atteint que dans le groupe des tumeurs ne présentant pas de signe de malignité. Ces tumeurs, dont l'indice mitotique est supérieur à 4 ont beaucoup de caractéristiques en commun avec les tumeurs fusiformes de type B ou mixte fusiforme de type B-épithélioïdes décrites par Diters *et al.* En effet, les auteurs rapportent que ces tumeurs présentent moins de cellules épithélioïdes que les tumeurs fusiformes de type A, et elles intéressent plus fréquemment le stroma cornéen et l'angle irido-cornéen, ce que l'on observe également dans les cas que nous avons étudiés (DITERS *et al.*, 1983).

On remarque que dans le groupe des tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4, la présence de mélanocytes amélaniques était plus fréquente que dans la population des tumeurs ne présentant pas d'indice mitotique supérieur à 4. Cette observation est rapportée par Dubielzig *et al.* (DUBIELZIG, 2010).

Dans le groupe des tumeurs ne présentant pas de signes de malignité, on remarque que les cellules épithélioïdes étaient plus fréquentes que dans le groupe des tumeurs présentant des signes de malignité. Ce groupe pourrait être mis en parallèle avec les mélanocytomes décrits par Dubielzig, (DUBIELZIG, 2010) ou encore avec le groupe des tumeurs fusiformes de type A décrit par Diters *et al.* (DITERS *et al.*, 1983).

E. Utilisation des termes « mélanome » et « mélanocytome »

Dans notre étude, nous avons choisi d'établir 2 sous-groupes au sein du groupe des animaux pour lesquels nous disposons d'une analyse histologique de la tumeur : le premier rassemblait les animaux pour lesquels la tumeur présentait un indice mitotique supérieur à 4, et le second rassemblait les animaux pour lesquels la tumeur ne présentait pas un indice mitotique supérieur à 4. Ce choix a été fait en se basant sur les classifications proposées par plusieurs équipes de recherche. En effet, il existe plusieurs schémas de classification des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez le chien.

Wilcock et Peiffer désignent par le terme « mélanocytome » les tumeurs présentant une prédominance de cellules épithélioïdes, un nombre variable de cellules fusiformes et des figures de mitoses rares. Bussanich *et al.* utilisent ce même terme de nomenclature pour qualifier des tumeurs dont plus de 2 tiers des cellules sont des cellules épithélioïdes, dont les cellules sont fortement pigmentées, où aucune figure de mitose n'est visible, pour lesquelles la diffusion intra-sclérale est faible, et dont la taille est petite (GRAHN et PEIFFER, 2013). Enfin, Dubielzig nomme « mélanocytome » les tumeurs de l'uvée antérieure constituée de grandes cellules rondes, très pigmentées, et de cellules fusiformes présentes en proportions variables. Il précise que plus il y a de cellules fusiformes, de cellules peu pigmentées ou un indice mitotique supérieur à 4, plus le profil des tumeurs est proche de celui de tumeur maligne. (DUBIELZIG, 2010). Tous ces critères ont été observés dans notre étude, puisque dans le groupe des tumeurs mélanocytaires présentant un indice mitotique supérieur à 4, la présence de mélanocytes amélaniques, la présence de cellules fusiformes, et la présence d'une atteinte sclérale étaient plus fréquemment observées que dans le groupe des tumeurs mélanocytaires dont l'indice mitotique était inférieur à 4.

Le schéma de classification des tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure propose l'utilisation du terme « mélanome bénin à cellules épithélioïdes » pour qualifier certaines

tumeurs. Ce terme est utilisé par Wilcock et Peiffer pour désigner des tumeurs présentant de nombreuses cellules fusiformes bénignes, associées à un nombre modéré de cellules épithélioïdes et à des figures de mitoses rares. Bussanich *et al.* utilisent ce même terme pour désigner les tumeurs présentant les trois types cellulaires : cellules charnues, cellules épithélioïdes et cellules fusiformes, ayant un indice mitotique moyen de 1, étant modérément pigmentées et dont la taille est en moyenne plus grande (GRAHN et PEIFFER, 2013).

Dans une étude très récente, une autre catégorie intermédiaire a été proposée. Les auteurs ont distingué le groupe des mélanocytomes du groupe des mélanomes de l'uvéa chez le chien. Ils ont rassemblé dans le groupe des mélanomes les tumeurs présentant des marges infiltrantes, et donc une infiltration locale, les tumeurs présentant des atypies nucléaires telles que l'hyperchromasie, les tumeurs présentant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, celles ayant un contour nucléaire irrégulier et celles présentant des figures de mitoses atypiques. Puis, au sein de ce groupe de mélanomes, ils ont créé un groupe de tumeurs « ressemblant à des mélanocytomes » et un groupe de mélanomes classiques. Ont été placées dans le groupe des tumeurs « ressemblant à un mélanocytome », les tumeurs dont les mélanocytes étaient très pigmentés, dont les cellules présentaient un cytoplasme abondant et un noyau de taille moyenne. Au contraire, les tumeurs dont les cellules étaient fusiformes et épithélioïdes atypiques, ainsi que celles dont les mélanocytes présentaient une pigmentation variable ont été placées dans le groupe de mélanomes classiques. En conclusion, cette étude montre que 3 critères permettent de distinguer les mélanomes ressemblant à des mélanocytomes des mélanomes classiques. Ces 3 critères sont la taille de la tumeur (plutôt petit pour les mélanomes ressemblant à des mélanocytomes), le degré de pigmentation (élevé pour les mélanomes ressemblant à des mélanocytomes) et l'activité mitotique (faible pour les mélanomes ressemblant à des mélanocytomes). A l'inverse, plusieurs critères semblent non discriminants pour distinguer les mélanomes ressemblant à des mélanocytomes des mélanomes classiques. Ces critères non discriminants sont le type cellulaire composant la tumeur (donc la présence de cellules fusiformes ou épithélioïdes ne permettrait pas de trancher quant à la nature de la tumeur), le site primaire de la tumeur (qui peut provenir, dans cette étude, de l'uvéa antérieure, mais également de la choroïde), de l'extension extra-oculaire de la tumeur, de la présence d'infiltration lymphocytaire et de la présence d'espaces kystiques. (ZOROQUIAIN *et al.*, 2016). Dans notre étude, nous ne disposons pas d'informations concernant la taille des tumeurs analysées, mais 4 tumeurs présentent des mélanocytes amélaniques. De plus, d'après la classification proposée par Zoroquain *et al.* (2016), toutes les tumeurs mélanocytaires dont l'indice mitotique est supérieur à 4 sont considérés comme des mélanomes classiques et non des mélanomes ressemblant à des mélanocytomes. Notre travail est donc en accord avec la classification de proposée par Zoroquain *et al.* (2016). D'après les rapports d'analyse histologique, ces 4 tumeurs présentaient également un indice mitotique supérieur à 4. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que ces 4 tumeurs, soit 13% de la totalité des tumeurs pour lesquelles nous disposons d'une analyse histologique peuvent être considérées comme des mélanomes de l'uvéa antérieure selon la classification de Zoroquain *et al.*, même si l'information concernant la taille des tumeurs aurait permis d'affiner cette classification. Ces 4 mélanomes représenteraient donc 2 tiers des cas pour lesquels l'indice mitotique était supérieur à 4. Dans notre étude, en utilisant la classification récente de Zoroquain *et al.*, nous aurions donc une répartition de un tiers des cas correspondant à des mélanomes ressemblant à des mélanocytomes, et 2 tiers des cas correspondant à des mélanomes classiques de l'uvéa antérieure. Cette distribution est différente de celle rapportée par Zoroquain *et al.* puisque dans leur étude, la répartition est telle que 34 cas sur 64 sont

des mélanomes ressemblant à des mélanocytomes, et 30 cas sur 64 sont des mélanomes classiques. Nous pouvons expliquer la différence des chiffres observés par le fait que Zoroquiain *et al.* ont travaillé sur les tumeurs mélanocytaires de l'uvée chez le chien, ce qui inclus les mélanomes de la choroïdes, ce qui n'est pas le cas dans notre étude, qui n'a pris en compte que des tumeurs de l'uvée antérieure. Par ailleurs, nous n'avons pas eu accès à la taille des tumeurs qui ont été analysées, or il s'agit d'un critère permettant de distinguer les mélanomes ressemblant aux mélanocytomes des mélanomes classiques, par conséquent, cette information aurait pu modifier la répartition de nos cas. Enfin, le faible nombre de cas dont nous disposons n'est peut-être pas représentatif de la répartition que nous aurions obtenu si nous avions disposé d'un plus grand nombre de cas.

F. Limites de l'étude et perspectives

Notre étude étant une étude rétrospective, des informations ont pu nous manquer pour certaines tumeurs, ainsi, nous aurions parfois souhaité avoir plus de précisions concernant les tumeurs ou les animaux atteints dans les comptes rendus ophtalmologiques et histologiques que nous avons étudiés. Par exemple, nous ne connaissions pas la race de 8.2% des chiens que nous avons étudiés. De même, il eut été préférable que les animaux aient tous été examinés par la même personne ou selon une grille commune contenant plus de précisions à apporter sur les tumeurs, afin que les résultats soient harmonisés. Il en est de même pour les résultats histologiques, pour lesquels un système de grille aurait permis d'avoir toutes les informations pour chaque tumeur.

Par ailleurs, notre échantillon a été prélevé au sein des chiens atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure chez les chiens faisant partie de la clientèle du service ophtalmologique du ChuvA ou de la clinique d'ophtalmologie du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou. Il s'agit donc de chiens vivant en zone urbaine, et les résultats épidémiologiques et cliniques que nous avons obtenus ne peuvent donc pas être généralisés à tous les chiens de France.

Une autre limite de notre étude est de ne pas avoir obtenu de suivi pour la plupart des chiens de notre étude, soit parce que ce suivi n'était pas disponible (les vétérinaires ayant référé les cas qu'ils ont vus ne nous ont pas transmis le devenir des chiens), soit parce que les animaux ont été perdus de vue par leur vétérinaire, soit parce que la découverte du mélanome est trop récente pour nous permettre d'avoir un suivi des animaux sur le long terme.

C'est pourquoi une prochaine étude pourrait s'intéresser au devenir des animaux atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure, à leur pronostic visuel et vital, mais aussi pourrait comparer les traitements au laser ou par énucléation des animaux atteints.

Conclusion

Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure constituent les tumeurs intra-oculaires les plus fréquemment rencontrées chez le chien. Pour autant ce sont des affections qui sont rares et dont les modalités de diagnostic et de traitement peuvent interroger le vétérinaire clinicien. En effet, ces tumeurs sont à l'origine de signes cliniques peu spécifiques, tels qu'une rougeur ou une douleur oculaire. De plus, elles peuvent être confondues avec d'autres tumeurs, ou d'autres affections de l'uvée telles que les kystes iriens. Par ailleurs, pour établir un diagnostic de certitude de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure, il est nécessaire de disposer d'une analyse histologique de la tumeur, ce qui nécessite fréquemment une énucléation, les biopsies iriennes étant encore peu fréquemment réalisées en médecine vétérinaire.

Les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure sont rarement à l'origine de métastases, mais lorsque celles-ci sont établies, elles induisent un décès rapide du chien atteint. L'enjeu pour le vétérinaire clinicien est donc de savoir diagnostiquer rapidement ces tumeurs afin d'en assurer le suivi et de déterminer si un traitement, qu'il soit chirurgical ou conservateur doit être mis en place.

Dans notre étude épidémiologique et clinique, nous avons mis en évidence que les races de chiens les plus fréquemment atteintes de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure dans la clinique du ChuvA et dans celle du Docteur vétérinaire Jean-Pierre Jégou du 1^{er} Janvier 2002 au 1^{er} Janvier 2018 sont les chiens croisés et les labradors. D'autres races sont également fréquemment atteintes, telles que les golden retrievers, les boxers, les épagneuls bretons, les bergers allemands et les bouledogues français. Cliniquement, les deux yeux sont aussi fréquemment atteints l'un que l'autre, et les signes cliniques rencontrés ne semblent pas être plus présents lorsque la tumeur présente des signes histologiques de malignité que lorsque la tumeur ne présente pas de signes de malignité. Par ailleurs, les cas que nous avons étudiés semblent montrer que les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4 sont plus fréquemment associés à une atteinte d'autres tissus oculaires tels que la sclère ou l'angle irido-cornéen, et présentent plus fréquemment des mélanocytes amélaniques, des cellules en anisocaryose ou en anisocytose que les tumeurs qui ne présentent pas un indice mitotique supérieur à 4.

Pour compléter cette étude, il serait intéressant d'étudier la distribution épidémiologique d'un plus grand nombre de cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure. De plus, l'étude de la médiane de survie et du devenir des chiens atteints de tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure serait intéressante afin de déterminer si la médiane de survie des chiens atteints d'une tumeur ayant un indice mitotique supérieur à 4 est significativement réduite par rapport à celle des chiens atteints d'une tumeur mélanocytaire de l'uvée antérieure dont l'indice mitotique est inférieur à 4.

Liste des références bibliographiques

- ABRAMS K.L. (2001) Medical and surgical management of the glaucoma patient. *Clin. Tech. Small An. P.* 16(1), 71-76
- AGUIRRE G. , RUBIN L., BISTNER S. (1972) Development of the canine eye. *Am. J. Vet. Res.* 33, 2399-2414
- AKBALIK M.E., ERDOGAN S., SAGSOZ H., GUNAY SARUHAN B. (2015) A Morphological Study on Iridocorneal Angle and Ciliary Body of the Anatolian Shepherd Dogs (*Canis familiaris*). *ResearchGate* 21(5), 677-684
- ALLEN M. , SCHOEN M. S. (2011) Tumors of the Canine Globe. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Jeju, 14-17 Octobre, Madison, Dubielzig, pp 1-4
- ANDRE C. , PROUTEAU A. (2019) Canine Melanomas as Models for Human Melanomas: Clinical, Histological and Genetic Comparison. 10(501)
- ANNE J. (2013) Etude histologique de l'oeil du chiot de la naissance à l'âge de 2 mois. Thèse méd. vét. Toulouse
- BAPTISTA C.S., VILLAGRASA M., MARINHO A.A. (2006) Standardised B-scan and A-scan echographic evaluation of spontaneous anterior uveal melanomas in the dog. *Vet. J.* 171(2), 322-330
- BERGMAN P.J., MCKNIGHT J., NOVOSAD A., *et al.* (2003) Long-Term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Xenogeneic Human Tyrosinase: A Phase I Trial. *Clin. Cancer Res.* 9(4), 1284-1290
- BONNET G., FURELAUD G. (2004) L'œil : structure, origine et propriétés physiques | Planet-Vie. In *Planet vie ENS*. [<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/l-oeil-structure-origine-et-proprietes>] (consulté le 20/04/2020).
- BOUREAUX E. (2015) Analyses comparées des mélanomes uvéaux chez l'homme et le chien. Mémoire de Master 2. IGDR-UMR6290 CNRS/Université Rennes 1
- BURNIER J.V., MASTROMONACO C., LASISTE J.M., BURNIER M.N. (2019) Animal Models in Uveal Melanoma. In *Clinical Ophthalmic Oncology*. Cham, Springer International Publishing, pp 135-154
- BUSSANICH N.M., DOLMAN P.J., ROOTMAN J., DOLMAN C.L. (1987) Canine uveal melanomas: series and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc. (USA)* 23, 415-422
- MURPHY C.J., SAMUELSON D.A., POLLOCK R.V.H. (2012) Chapter 21 : The Eye. In *Miller's Anatomy of the Dog. Fourth edition.*, H.E. Evans, A. DeLahunta. ed. Elsevier Saunders, pp 746-785
- CHATTOPADHYAY C., KIM D.W., GOMBOS D., *et al.* (2016) Uveal Melanoma: From Diagnosis to Treatment and the Science in Between. *Cancer* 122(15), 2299-2312
- CHOI C., KUSEWITT D.F. (2003) Comparison of Tyrosinase-related Protein-2, S-100, and Melan A Immunoreactivity in Canine Amelanotic Melanomas. *Vet. Pathol.* 40(6), 713-718
- CLERC B. (1997) Ophtalmologie vétérinaire, Paris, Editions du point vétérinaire.
- COOK C.S. (2007) Chapter 1 Ocular embryology and congenital malformations. In *Ophtalmology Veterinary*, Gelatt K., Gilger B., Kern T. Ames, ed. John Wiley and Sons, pp 3-39
- COOK C.S., WILKIE D.A. (1999a) Treatment of presumed iris melanoma in dogs by diode laser photocoagulation: 23 cases. *Vet. Ophthalmol.* 2(4), 217-225

- COOK C.S., WILKIE D.A. (1999) Treatment of presumed iris melanoma in dogs by diode laser photocoagulation: 23 cases. *Vet. Ophthalmol.* 2(4), 217-225
- COOK C.S., WILKIE D.A. (1999b) Treatment of presumed iris melanoma in dogs by diode laser photocoagulation: 23 cases. *Vet. Ophthalmol.* 2(4), 217-225
- COUTINHO I., TEIXEIRA T., SIMÕES P.C., *et al.* (2017) [Choroidal Melanoma]. *Acta Med Port* 30(7-8), 573-577
- DAVIDORF F.H. (1981) The melanoma controversy. A comparison of choroidal, cutaneous, and iris melanomas. *Surv. Ophthalmol.* 25(6), 373-377
- DAVIS R.L., REILLY C.M., MOORE P.A. (2020) Surgical excision of iridociliary tumors using a postero-anterior cyclo-iridectomy and thermocautery in two dogs. *Vet. Ophthalmol.* 23, 579-587
- DEES D.D., MACLAREN N.E., TEIXEIRA L., DUBIELZIG R.R. (2013) An unusual case of ocular melanosis and limbal melanocytoma with benign intraorbital extension in a dog. *Vet. Ophthalmol.* 16, 117-122
- DELGADO E., SILVA J.X., PISSARRA H., PELETEIRO M.C., DUBIELZIG R.R. (2016) Late prostatic metastasis of an uveal melanoma in a miniature Schnauzer dog. *Clin. Case Rep.* 4(7), 647-652
- DESQUILBET L. (2017) Epidémiologie en recherche clinique. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques
- DIENER-WEST M., EARLE J.D., FINE S.L., *et al.* (2001) The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch. Ophthalmol.* 119(7), 969-982
- DITERS R. w., DUBIELZIG R.R., AGUIRRE G.D., ACLAND G.M. (1983) Primary Ocular Melanoma in Dogs. *Vet. Pathol.* 20(4), 379-395
- DUBIELZIG R.R. (1990) Ocular Neoplasia in Small Animals. *Vet Clin North Am. Small anim. pract* 20(3), 837-848
- DUBIELZIG R.R. (Éd.) (2010) Chapter 9 : The uvea. In *Veterinary Ocular Pathology: A Comparative Review*, Dubielzig R., Ketring K., Mclellan G., Albert D. ed. Edinburgh, Saunders-Elsevier, pp 245-309
- DUBIELZIG R.R., KETRING K., MCLELLAN G.J., ALBERT D.M. (2010) Chapter 8 : Diseases of the cornea and sclera. In *Veterinary ocular pathology a comparative review*, Dubielzig R., Ketring K., McLellan G. J., Albert D. M. ed. Edinbrug, Sauders-Elsevier
- DULAURENT T, RAYMOND-LETRON I (2007) Anatomie comparée de l'angle irido-cornéen du chien et de l'homme. *Rev. méd. vét.-Toulouse* n°158, 344-353
- Duncan: Morphology and prognostic indicators of anterior... - Google Scholar (s. d.) . [https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prog+Vet+Comp+Ophthalmol&title=Morphology+and+prognostic+indicators+of+anterior+uveal+melanomas+in+cats&author=DE+Duncan&author=RL+Peiffer&volume=1&publication_year=1991&pages=25-32&] (consulté le 20/08/2020).
- EIDE N., WALAAS L. (2009) Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol.* 87(6), 588-601
- FEATHERSTONE H.J., RENWICK P., HEINRICH C.L., MANNING S. (2009) Efficacy of lamellar resection, cryotherapy, and adjunctive grafting for the treatment of canine limbal melanoma. *Vet. Ophthalmol.* 12 Suppl 1, 65-72
- FEATHERSTONE H.J., SCURRELL E.J., RHODES M., PINHEIRO DE LACERDA R. (2020) Iris biopsy to investigate feline iris hyperpigmentation. *Vet. Ophthalmol.* 23(2), 269-276

- FLETCHER T.F., WEBER A.F. (2013) Veterinary Developmental Anatomy. Polycopié. University of Minnesota, Veterinary and Biomedical Sciences College of Veterinary Medicine
- FOURNEL-FLEURY C., MAGNOL J.-P., GUELFY J.-F. (1994a) Chapitre II Epanchements des cavités coelomique. *In Atlas en couleur de Cytologie du Cancer chez le chien et le chat.*, 1^{re} ed. Paris, CNVSPA, pp 53-67
- FOURNEL-FLEURY C., MAGNOL J.-P., GUELFY J.-F. (1994b) Chapitre IV : ganglion lymphatique. *In Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat*, Fournel-Fleury C., Magnol J. P., Guelfy J. F. ed. Paris, CNVSPA, pp 235
- FRIEDMAN D.S., MILLER L., DUBIELZIG R.R. (1989) Malignant canine anterior uveal melanoma. *Vet. Pathol.* 26(6), 523-525
- GALÁN A., MARTÍN-SUÁREZ E.M., MOLLEDA J.M., *et al.* (2009) Presumed primary uveal melanoma with brain extension in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 50(6), 306-310
- GALLAGHER R.P., ELWOOD J.M., ROOTMAN J., *et al.* (1985) Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 74(4), 775-778
- GASS J.D. (1980) Observation of suspected choroidal and ciliary body melanomas for evidence of growth prior to enucleation. *Ophthalmology* 87(6), 523-528
- GELATT K.N., JOHNSON K.A., PEIFFER R.L.J. (1979) Primary iridal pigmented masses in three dogs [Cystic nevus and melanosis (freckle)]. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 15(3), 339-344
- GIANNIKAKI S., STURGESS K., SCURRELL E., *et al.* (2019) Oculodermal Melanocytosis: Nevus of Ota in a Dog. *Vet. Pathol.* 56(3), 460-464
- GIULIANO E.A., CHAPPELL R., FISCHER B., DUBIELZIG R.R. (1999) A matched observational study of canine survival with primary intraocular melanocytic neoplasia. *Vet. Ophthalmol.* 2(3), 185-190
- GOULLE F. (2011) Utilisation du laser infrarouge en ophtalmologie vétérinaire. *Bul. de l'Ac. Vét. de France* n°1, 217
- GRAHN B.H., PEIFFER R. (2013) Chapter 8 : Veterinary Ophthalmic Pathology. *In Ophthalmology Veterinary*, Kirk N., Gilger Brian C., Kern Thomas J. ed. John Wiley & Sons
- GRANDJEAN D., HAYMANN F. (2015) La morphologie du chien. *In Encyclopédie du Chien.* Paris, Groupe Royal Canin, pp 537-538
- GROSSNIKLAUS H.E. (1996) Anterior vs Posterior Intraocular Melanoma: Metastatic Differences in a Murine Model. *Arch. Ophthalmol.* 114(9), 1116
- HÅKANSON N., DRU FORRESTER S. (1990) Uveitis in the Dog and Cat. *Vet Clin North Am. Small anim. pract* 20(3), 715-735
- HAMARD P., BAUDOIN C. (2008) Consensus sur le glaucome néovasculaire. *J. Fr. Ophthalmol.* 23(3), 289
- HENDRIX D.V.H. (2007) Chapter 20 : Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea. *In Ophthalmology Veterinary*, Gelatt K. N. ed. Ames, John Wiley & Sons, pp 1152-1153
- HOLLY E.A., ASTON D.A., CHAR D.H., KRISTIANSSEN J.J., AHN D.K. (1990) Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res.* 50(18), 5773-5777
- JOVANOVIĆ P., MIHAJLOVIĆ M., DJORDJEVIĆ-JOČIĆ J., *et al.* (2013) Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 6(7), 1230-1244
- KALISHMAN J.B., CHAPPELL R., FLOOD L.A., DUBIELZIG R.R. (1998) A matched observational study of survival in cats with enucleation due to diffuse iris melanoma. *Vet. Ophthalmol.* 1(1), 25-29

- LACHAPELE D. (1985) Tumeurs de l'orbite et des annexes de l'oeil étude bibliographique chez le chien, le chat et le cheval. Thèse Mèd. Vét., Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- LIAO J.C.F., GREGOR P., WOLCHOK J.D., *et al.* (2006) Vaccination with human tyrosinase DNA induces antibody responses in dogs with advanced melanoma. *Cancer Immun.* 6, 8
- MALHO P., DUNN K., DONALDSON D., *et al.* (2013) Investigation of prognostic indicators for human uveal melanoma as biomarkers of canine uveal melanoma metastasis. *J. Small Anim. Pract.* 54(11), 584-593
- MCGALLIARD J.N., JOHNSTON P.B. (1989) A study of iris melanoma in Northern Ireland. *Br. J. Ophthalmol.* 73(8), 591-595
- MINAMI T., PATNAIK A.K. (1992) Malignant anterior uveal melanoma with diffuse metastasis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201(12), 1894-1896
- MOULD John R.B., PETERSON-JONES S.M., PERUCCIO C., *et al.* (2002) Uveal melanocytic tumors. In *Ocular tumors in animals and humans*, Peiffer R.L., Simons K. B. ed. Ames, Iowa State Press, pp 225-283
- NIEDERKORN J.Y., SHADDUCK J.A., ALBERT D. (1982) Enucleation and the appearance of second primary tumors in cats bearing virally induced intraocular tumors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 23(6), 719-725
- PEYMAN G.A., AXELROD A.J., GRAHAM R.O. (1974) Full-Thickness Eye Wall Resection: An Experimental Approach for Treatment of Choroidal Melanoma: Evaluation of Cryotherapy, Diathermy, and Photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 91(3), 219-222
- PINTOR J. (2009) Autonomic Nervous System: Ophthalmic Control. In *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, pp 967-974
- PRINCE J.H. (1960) Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals. Springfield, Ill., C. C. Thomas.
- REECE W.O. (2013) Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals. Ames, John Wiley & Sons
- REYES-GOMEZ E. (s. d.) L'Oeil et ses annexes : Histologie. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique d'Histologie, Embryologie et Anatomie-pathologique vétérinaires
- ROVESTI G.L., GUANDALINI A., PEIFFER R. (2001) Suspected latent vertebral metastasis of uveal melanoma in a dog: a case report. *Vet. Ophthalmol.* 4(1), 75-77
- SAMUELSON D. A. (2007) Chapter 2 Ocular Anatomy. In *Veterinary Ophthalmology*, Gelatt K. N., Gilger B. C., Thomas J. K. ed. Oxford, John Wiley and Sons, pp 39-170
- SHIELDS C.L., SHIELDS J.A., MATERIN M., *et al.* (2001) Iris melanoma: Risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology* 108(1), 172-178
- SHIMOYAMA Y., AKIHARA Y., KIRAT D., *et al.* (2007) Expression of Monocarboxylate Transporter 1 in Oral and Ocular Canine Melanocytic Tumors. *Vet. Pathol.* 44(4), 449-457
- STARKEY M.P., COMPSTON-GARNETT L., MALHO P., DUNN K., DUBIELZIG R. (2018) Metastasis-associated microRNA expression in canine uveal melanoma: STARKEY *et al.* *Vet. Comp. Oncol.* 16(1), 81-89
- STEI M.M., LOEFFLER K.U., HOLZ F.G., HERWIG M.C. (2016) Animal Models of Uveal Melanoma: Methods, Applicability, and Limitations. *Biomed. Res. Int.* 2016
- TAYLOR G.N., LLOYD R.D., MILLER S.C., MUGGENBURG B.A. (2000) Radium-induced eye melanomas in dogs. *Health Phys.* 79(2), 196-198
- The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. (1998) . *Am. J. Ophthalmol.* 125(6), 779-796

- WANG A.L., KERN T. (2015) Melanocytic Ophthalmic Neoplasms of the Domestic Veterinary Species: A Review. *Top. Companion Anim. Med.* 30(4), 148-157
- WILCOCK B.P., PEIFFER R.L. (1986) Morphology and Behavior of Primary Ocular Melanomas in 91 Dogs. *Vet. Pathol.* 23(4), 418-424
- WILKIE D. R., PREMANANDAN C. (2017) The eye. In *Veterinary Histology*, Jennings R., Premanadan C., Cianciolo R. ed. The Ohio State University, pp 204-220
- WITHROW S.J., VAIL D.M. (2007) Tumors of the skin and subcutaneous Tissues. In *Small Animal Clinical Oncology*, 4^e ed. St Louis, Saunders-Elsevier, pp 375-402
- YESKO J. (1999) Stock veterinary / medical illustration of canine eye anatomy. In *Stock Medical and Veterinary Illustrations*. [http://yesko.com/medical_illustrations/stock-illustration-dog-anatomy-07.htm] (consulté le 09/04/2020).
- ZIMMERMAN L.E., MCLEAN I.W., FOSTER W.D. (1978) Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br. J. Ophthalmol.* 62(6), 420-425
- ZOROQUIAIN P., MAYO-GOLDBERG E., ALGHAMDI S., *et al.* (2016) Melanocytoma-like melanoma may be the missing link between benign and malignant uveal melanocytic lesions in humans and dogs: a comparative study. *Melanoma Res.* 26(6), 565-571

LES TUMEURS MÉLANOCYTAIRES DE L'UVÉE ANTÉRIEURE: ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE

AUTEUR : Irène LOISEAU

RÉSUMÉ :

L'iris est la partie colorée visible à l'intérieur de l'œil, elle fait partie de l'uvée, également appelée tunique vasculaire de l'œil. L'iris, en continuité avec le corps ciliaire, peut être le siège de tumeurs mélanocytaires bénignes, les mélanocytomes, ou malignes, les mélanomes. Cliniquement, ces tumeurs prennent souvent l'aspect de nodules intraoculaires pigmentés et bien délimités, et peuvent être découvertes de manière fortuite au cours d'un examen ophtalmologique. Dans d'autres cas, ces tumeurs provoquent une hypertension intraoculaire secondaire, un hyphéma, une uvéite, de la douleur, voire une perte de la vision. La présentation clinique de ces tumeurs est donc variable, tout comme le pronostic qui leur est associé. En effet, si la majorité de ces tumeurs sont bénignes, environ 4 à 10% d'entre elles sont des mélanomes ayant des propriétés métastatiques qui peuvent menacer le pronostic vital de l'animal.

Face à ces différentes présentations cliniques, le vétérinaire doit prendre des décisions quant à la démarche thérapeutique à adopter. En effet, plusieurs modalités thérapeutiques telles que l'utilisation du laser, l'iridectomie partielle ou encore l'énucléation peuvent être envisagées. Si l'énucléation d'un œil atteint de tumeur mais dont la vision est conservée peut-être envisagée par prudence, elle est parfois difficile à accepter par les propriétaires. Il est donc important de bien connaître les tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure afin d'envisager le traitement adapté à chaque cas.

L'objectif de notre étude était de réaliser une analyse épidémiologique et clinique des cas de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure présentés au service d'ophtalmologie du ChuvA et dans la clientèle privée du Docteur Jégou. Dans notre étude, nous avons observé que les labradors étaient plus fréquemment atteints de tumeurs mélanocytaires de l'uvée antérieure que les autres races de chien. D'autres races de chiens étaient également fréquemment atteintes. Cliniquement, la latéralisation de l'atteinte était équivalente entre l'œil droit et l'œil gauche, et les signes cliniques rencontrés ne semblaient pas être plus présents lorsque la tumeur présentait des signes histologiques de malignité que lorsque la tumeur ne présentait pas de signes de malignité. Par ailleurs, les cas que nous avons étudiés montraient que les tumeurs présentant un indice mitotique supérieur à 4 étaient plus fréquemment associés à une atteinte d'autres tissus oculaires tels que la sclère ou l'angle irido-cornéen, et présentaient plus fréquemment des mélanocytes amélaniques, des cellules en anisocaryose ou en anisocytose que les tumeurs qui ne présentaient pas un indice mitotique supérieur à 4.

MOTS CLES : TUMEUR MELANOCYTAIRE / UVEE / CHIEN / OPHTALMOLOGIE / ENUCLEATION / LASER / EPIDEMIOLOGIE / CLINIQUE / CHUVA

Jury :

Président : Pr. Jean-Léon Lagrange

Premier assesseur : Dr. Sabine Chahory

Second assesseur : Dr. Edouard Reyes-Gomez

Invité : Dr. Jean-Pierre Jégou

ANTERIOR UVEAL MELANOCYTIC TUMORS : EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL STUDY

AUTHOR: LOISEAU Irène

SUMMARY:

The iris is the colored part one can observe inside the eye, it is part of the uvea, which is also called vascular tunic. The iris, which is continuous with the ciliary body, can be affected by melanocytic tumors, that are either benign (melanocytoma), or malignant (melanoma). Clinically, these tumors often appear as intraocular well-delimited pigmented nodules that can be diagnosed fortuitously during an ophthalmoscopic exam. In other cases, these tumors cause a secondary glaucoma, a hyphema, an iritis, pain or a vision loss. Therefore, the clinical presentation of these tumors varies, as the associated prognosis. Indeed, if most of these tumors are clinically benign, about 4 to 10% have a malignant behaviour and have the ability to disseminate and are life-threatening.

When dealing with such cases, the veterinarian will have to decide what is the best treatment for the animal. Several therapeutic options are available such as the use of laser diode therapy, the iridectomy or the enucleation. The question of whether or not removing the affected eye, that can still be functional, is tricky for the veterinarian, as this option is frequently misunderstood by the owner. That is why it is important to know the behavior of melanocytic tumors to decide the best therapeutical approach.

The aim of our study was to realise an epidemiological and clinical analysis of anterior uveal melanocytic tumors that have been diagnosed in the department of ophthalmology in the animal hospital of the veterinary school of Alfort (ChuvA) and in Doctor Jegou's private practice. In our study, we observed that the Labradors were more often affected by anterior uveal melanocytic tumors than the other dog breeds. Other frequently affected breeds were golden retrievers, boxers, brittany spaniels, german shepherds, mixed breeds and french bulldogs. Clinically, both eyes were affected with the same frequency. Moreover, the frequency of clinical signs did not correlate with histological features (benign vs malignant). Furthermore, tumors with a mitotic index superior to 4 were more often associated to infiltration of other structures such as the sclera or the iridocorneal angle. These tumors were more frequently composed of poorly pigmented melanocytes with anisokariosis and anisocytosis than tumors with a mitotic index inferior to 4.

KEYWORDS : MELANOCYTIC TUMOR / UVEA / DOG / OPHTHALMOLOGY / ENUCLEATION / LASER / EPIDEMIOLOGY / CLINICAL / CHUVA

Jury:

Chairperson: Pr. Jean-Léon Lagrange

First assessor: Dr. Sabine Chahory

Second assessor: Dr. Edouard Reyes-Gomez

Guest: Dr. Jean-Pierre Jégou