



Faculté de médecine

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Estelle DARTHOUX LASSARRE

Née le 14/03/1997 à Limoges (87- Haute-Vienne)

Analyse des méthodes diagnostiques employées dans les lymphomes oculo-cérébraux primitifs

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 2025 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Flavie ARBION, Anatomie et Cytologie pathologiques, PH, CHU - Tours

Docteur Sophie ARSENE, Ophtalmologie, PH, CHU - Tours

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie et transfusion, CHU - Tours

Directeur de thèse : Docteur Marie-Laure LE LEZ, Ophtalmologie, PH, CHU - Tours

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
LISTE DES ENSEIGNANTS	4
REMERCIEMENTS	9
SERMENT D'HIPPOCRATE	18
RESUME	19
ABSTRACT	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES TABLEAUX	23
LISTE DES ANNEXES	24
I. Introduction	25
II. Objectif	26
III. Le lymphome oculo-cérébral primitif	26
<i>III.1 Épidémiologie</i>	<i>26</i>
<i>III.2 Physiopathologie</i>	<i>27</i>
III.2.1 Hypothèse infectieuse	27
III.2.2 Dissémination hématogène	27
III.2.3 Contexte inflammatoire.....	28
<i>III.3 Manifestations cliniques</i>	<i>28</i>
III.3.1 Segment antérieur.....	28
III.3.2 Segment intermédiaire.....	29
III.3.3 Segment postérieur.....	30
<i>III.4 Examens paracliniques</i>	<i>30</i>
III.4.1 Tomographie par cohérence optique (OCT).....	30
III.4.2 Autofluorescence.....	31
III.4.3 Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine	32
III.4.4 Échographie en mode B	33
III.4.5 IRM cérébrale.....	33
<i>III.5 Prélèvements oculaires</i>	<i>33</i>
III.5.1 Ponction de chambre antérieure	33
III.5.2 Vitrectomie	34
III.5.3 Biopsie rétinohoroïdienne	35

<i>III.6 Techniques de diagnostic biologique</i>	<i>35</i>
III.6.1 Cytologie	35
III.6.2 Immunophénotypage	36
III.6.3 Analyse moléculaire : mise en évidence de la clonalité	37
III.6.4 Mutation MYD88	37
III.6.5 Analyse des cytokines	37
III.6.6 Techniques en cours d'exploration	38
<i>III.7 Traitements</i>	<i>39</i>
III.7.1 Chimiothérapie locale	39
III.7.2 Radiothérapie locale	39
III.7.3 Chimiothérapie systémique	39
<i>III.8 Pronostic</i>	<i>40</i>
IV. Etude clinique	41
IV.1 Objectifs de l'étude	41
IV.2 Matériel et méthode	41
IV.2.1 Type d'étude et population étudiée	41
IV.2.2 Données recueillies	42
IV.2.3 Considérations éthiques	43
IV.2.4 Analyse statistique	43
IV.3 Résultats	44
IV.3.1 Population étudiée	44
IV.3.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints	49
IV.3.3 Prélèvements oculaires diagnostiques	51
IV.3.4 Suivi et évolution diagnostique	54
IV.3.5 Analyse statistique de comparaison des différents groupes	57
IV.4 Discussion	60
IV.4.1 Caractéristiques générales de la population	60
IV.4.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints	60
IV.4.3 Prélèvements oculaires diagnostiques	61
IV.4.4 Suivi et évolution diagnostique	64
IV.4.5 Protocole de prise en charge des patients atteints de PVRL au CHU de Tours....	65
IV.4.6 Les limites de l'étude	68
V. Conclusion	68
REFERENCES	69

LISTE DES ENSEIGNANTS

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie
Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue
Pr Hélène BLASCO, Recherche
Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Émile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014
Pr Patrice DIOT - 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor Anatomie || MALLET Donatien | Soins palliatifs |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde Cancérologie, radiothérapie || CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo | Rhumatologie |

CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald.....	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM – CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS — UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm — UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm — UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm — UMR Inserm 1069
SECHER Thomas	Chargé de Recherche Inserm — UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm — UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS — UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm — UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie..... Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde..... Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie..... Orthophoniste

SIZARET Eva..... Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine

Orthoptiste

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A Monsieur le **Professeur PISELLA**. Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites aujourd'hui de présider mon jury de thèse mais je souhaite avant tout vous remercier pour la gentillesse dont vous avez fait preuve à mon égard. Vous m'avez accueillie dans votre bureau, vous m'avez écoutée avec bienveillance et empathie, vous m'avez tendu la main lorsque j'étais au plus mal, vous m'avez aidée à remonter la pente et pour cela, je vous dis MERCI !

A Madame le **Docteur LE LEZ**. Je vous remercie de m'avoir encadrée tout au long de ce travail de thèse mais je souhaite davantage vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté. Je vous remercie de m'avoir prise sous votre aile lors de mes tous premiers mois en ophtalmologie (et nous savons tous que ce n'est pas facile d'être en binôme avec un interne de phase socle), de m'avoir transmis votre intérêt pour la rétine médicale et de chaque jour nous transmettre vos connaissances.

Vous êtes pour moi un puits de savoir inégalable et un exemple de rigueur !

A Madame le **Docteur ARBION**. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service afin de me faire découvrir l'envers du décor rendant ainsi les analyses anatomopathologiques moins obscures à mes yeux. Je vous remercie également d'avoir toujours répondu à mes multiples demandes au cours de mon recueil de données et bien sûr de me faire l'honneur aujourd'hui de juger mon travail de thèse.

A Madame le **Docteur ARSENE**. Votre présence dans mon jury de thèse m'a paru être une évidence étant donné de la place qu'occupent les chirurgiens rétinien dans le diagnostic des lymphomes vitréo-rétiens. Je vous remercie donc d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai hâte que vous me transmettiez tout votre savoir en termes de chirurgie rétinienne.

A Monsieur le **Professeur GYAN**. Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse représentant ainsi la coopération étroite qui existe entre les ophtalmologistes et les hématologues dans la prise en charge des patients atteints de lymphome vitréo-rétinien primitif.

Au service d'ophtalmologie du CHRU de Tours :

A Madame le **Docteur CATANESE**. Merci de m'avoir épaulée lors de mon arrivée à Tours et merci pour tout ce que tu fais pour améliorer les conditions de travail des internes.

A Monsieur le **Docteur COLAS**. Quentin, j'ai tellement à te dire que je ne sais pas par où commencer.

Tu m'as aidée dès mon arrivée au CHU lors de mon premier semestre. Je me souviens encore de la petite interne qui te disait « Quentin, est-ce que tu pourrais m'aider s'il te plaît ? ». A chaque fois, tu prenais peur (et aujourd'hui encore, tu ne sais jamais à quoi t'attendre lorsque je frappe à ta porte ☺).

Tu m'as laissée opérer à Bourges alors que tu n'étais encore qu'un jeune docteur junior, tu m'as donné tellement de bons conseils, de supers astuces pour pouvoir opérer en toute sécurité. Si je ne perds pas les pédales (sans jeu de mots) face à une cataracte aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi.

Tu m'apportes aujourd'hui encore énormément de choses, tu es toujours disponible, toujours prêt à aider même si tu es toi-même débordé.

Tu es un ophtalmologiste exceptionnel et un être humain au grand cœur.

MERCI Quentin, merci pour tout !

A Madame le **Docteur FERGUSON**. Je suis tellement contente d'être ton binôme alors que tu reviens tout juste d'un tour du monde. J'adore travailler avec toi, toujours dans la bonne humeur et le sourire, tu arrives même à rendre les consultations DMLA plus digestes ☺.

Merci de me faire confiance, merci de me laisser la main au bloc, merci de me donner plein de petits conseils pour que je progresse toujours plus, merci d'être toujours pleine de bienveillance et de gentillesse à mon égard.

A Madame le **Docteur GITTON**. Parce qu'entre anciens externes de Limoges, on se serre les coudes, merci pour tes précieux conseils et avis toujours avec la bonne humeur et le sourire.

A Madame le **Docteur GUDZY**. En souvenir de nos lundis matins aux urgences, où on était déjà sous l'eau à 10 heures mais on faisait front face à la marée. Je pense aussi à un lundi matin en particulier où tu as su m'apporter du réconfort en me prenant dans tes bras.

A Monsieur le **Docteur HU**. Toujours présent pour donner des « avis paupières ».

A Madame le **Docteur ISMAIN**. Rachelle, le premier mot qui me vient à l'esprit lorsque je pense à toi, c'est « Merci ». Merci d'être la personne que tu es, toujours gaie, toujours souriante avec une ouverture d'esprit sans pareil et toujours prête à aider ton prochain.

Merci de m'avoir écoutée, de m'avoir tendu la main lorsque rien n'allait.

Petit clin d'œil quand même à ces fameux mercredis matin DMLA qui se finissaient en craquage complet, un paquet de Schtroumpf à la main pour toi et une tablette de chocolat pour moi ☺.

A Monsieur le **Docteur KHANNA**. Merci pour ton aide lorsque je suis bloquée devant des cas de neurophtalmologie et merci d'avoir répondu présent quand j'avais besoin.

A Madame le **Docteur LALA**. Merci pour votre bienveillance et votre sourire communicatif.

A Madame le **Docteur TANDT**. Merci de m'avoir tendu la main lors de mes premiers pas en ophtalmologie. Merci de m'avoir écoutée et de m'avoir soutenue dans les moments difficiles. Merci pour ta gentillesse à toute épreuve, ta bienveillance et ton sourire réconfortant au détour d'un couloir.

A Monsieur le **Docteur VANDERMEER**. Merci pour votre aide face à des cas pas toujours simples de cornée ou glaucome.

A mes collègues de la consultation :

Aux infirmières :

A **Cathy**. Merci pour ta bonne humeur contagieuse, pour ton sourire, ta joie de vivre, tes bras toujours grands ouverts pour un câlin et pour tes délicieuses galettes bretonnes ☺.

Petit clin d'œil à ta maladresse et à la plus belle chute qu'il m'ait été donnée de voir en salle d'IVT, supplément « douche salée ».

A **Déborah**. Merci pour ta bonne humeur et ton franc parler qui m'épatera toujours, signée « Tétine de moule » ☺ .

A **Elisabeth**. Merci pour ton aide toujours précieuse. Ne m'en veux pas si j'ai du mal à te reconnaître bonnet de bain sur la tête et lunettes de plongée sur le nez ☺.

A **Eugénie**. Merci pour votre réactivité en cas de problème de gestion des lits.

A **Marie-Astrid**. Merci pour ta bienveillance au quotidien, ton chaleureux sourire et tes gâteaux toujours délicieux.

A **Sandra**. Merci de rendre la fermeture aux urgences plus digeste grâce à ton karma.

A **Stéphanie**. Nouvelle recrue dans l'équipe, c'est un plaisir de travailler avec toi.

A **Valérie**. Merci d'être là au quotidien, toujours prête à aider, discuter avec toi est toujours un immense plaisir. Merci de prendre soin de « mon » casier à la piscine les week-ends où je suis d'astreinte, mais pas d'inquiétude, je serai de retour le week-end d'après, je ne compte pas te le laisser trop longtemps ☺.

A la seule et unique aide-soignante du service de consultation : A **Christelle**, toujours réactive pour faire les RA/TO.

Aux secrétaires : Amélie, Alexandre (merci pour les Schtroumfs, j'ai d'ailleurs toujours la pochette sur laquelle tu avais écrit « Pour Estelle ☺ » et un immense merci d'avoir accepté de faire mon affiche de thèse, tu as réussi à bien me cerner), Anaïs, Camille, Delphine, Frédérique, Marion, Moufida, Nathalie.

Aux orthoptistes et à l'équipe des explorations fonctionnelles : Béatrice, Christine, Lucile, Marie M., Marie P., Marie-Laure, Najwa et tous les étudiants

Aux infirmières du bloc opératoire : Claire, Evelyne, Sibylle, Valérie S., Valérie L., Vanessa.

A tous les infirmiers et aides-soignants d'hospitalisation. Merci pour votre aide lors des astreintes souvent compliquées où la sonnette ne fait que retentir.

Au service d'ophtalmologie du CH de Bourges :

A Monsieur le **Docteur SLIM**. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir laissé la main sur un grand nombre de cataractes. Je vous dois ma toute première cataracte réalisée en entier.

A Madame le **Docteur PICHARD**. Toujours dynamique et pleine d'énergie, merci pour tous tes précieux avis pendant mon année passée à Bourges.

A Monsieur le **Docteur BIGOTEAU**. Merci pour ta disponibilité, merci pour ton aide quotidienne et ravie d'avoir pu partager avec toi des entraînements pour les ECOS, j'espère avoir été une actrice de qualité (même si normalement un patient n'évalue pas lui-même l'induration de ses artères temporales ☺).

A Monsieur le **Docteur VILA**. Merci pour ta gentillesse et ta gaieté permanente.

A Madame le **Docteur DAVID**. Toujours souriante, toujours pleine de vie, toujours disponible pour des avis, merci pour ta gentillesse, je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aux infirmières de la consultation :

A **Charline**. Pour ta bienveillance et ton élégance naturelle.

A **Delphine**. En souvenir du plus drôle des surnoms que l'on m'ait donné, « Petit Pimousse, petit mais costaud ☺ ».

A **Karine**. Merci pour ta gentillesse à nulle autre pareille.

A **Mallory**. Pour ton sourire quotidien. Je te souhaite le meilleur dans ton nouveau poste de travail.

A **Marie B**. Pour ton franc-parler et ton énergie.

Aux infirmiers et aide-soignantes du CACC :

A **Anaïs**. Pour ta franchise.

A **Cédric**. Mon infirmier préféré ! Je garde bien en mémoire que je te dois une « bataille au sérum physiologique » afin de prendre ma revanche ☺.

A **Marie-Laure**. Merci pour ta gentillesse au quotidien et le petit surnom que tu m'as donné, « Madame garde tout » ☺.

A **Nadia**. Merci pour les chocolats !

A **Christelle**. Merci pour ta bienveillance et ton écoute.

A **Jennifer**. Toujours un plaisir de croiser ton sourire.

Aux secrétaires et orthoptistes. Merci pour votre accueil chaleureux et votre aide inestimable.

Au service d'ophtalmologie du CRHU d'Orléans :

A monsieur le **Docteur BONICEL**. Merci pour ce semestre passé à vos côtés. Merci pour votre bonne humeur quotidienne, votre disponibilité à n'importe quelle heure du jour et de la nuit, merci pour le prêt des livres de votre bibliothèque et aussi pour le partage de vos connaissances, le tout toujours agrémenté d'une pointe d'humour.

A monsieur le **Docteur BERNARD**. Merci pour tes avis et tes cours toujours très instructifs.

A madame le **Docteur ZAAROUR**. Ce fut un réel plaisir de te connaître et de travailler avec toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

A monsieur le **Docteur TURKI**. Merci pour les blocs de rétine partagés avec vous, souvent longs et intenses mais tellement passionnants.

A monsieur le **Docteur MIHAILA**. Merci pour ton sourire et ta bonne humeur quotidienne.

A monsieur le **Docteur HARIZ**. Merci pour vos avis cornée.

Aux infirmières de la consultation.

A **Marie-Claire**. Un grand merci pour ta gentillesse et tes paroles réconfortantes qui font toujours chaud au cœur. Merci de prendre encore de mes nouvelles malgré les années et la distance.

A **Mélanie**. Merci pour ta « câlinothérapie » qui a su me remonter le moral quand ça n'allait pas.

A **Bernadette, Séverine, Coralie, Audrey, Emilie**. Merci pour votre aide.

Aux secrétaires et orthoptistes. Merci pour votre accueil et votre aide quotidienne.

A mes co-internes :

A **Anne**. Tu es une personne formidable, toujours disponible, toujours souriante et tellement adorable. Merci de m'avoir encadrée et soutenue lors de mes premiers pas en ophtalmologie. Je suis tellement contente de t'avoir retrouvée pour un nouveau semestre, tu es restée telle que tu étais.

A **Auriane**. Merci pour ta gentillesse et ta simplicité.

A **Bérénice**, mon binôme de choc des urgences. On en aura partagé des aventures ensemble aux urgences, toutes plus mémorables les unes que les autres, partant d'un simple corps étranger, en passant par un décollement de rétine, en terminant par une séance de secouage de tête. Je vous souhaite le meilleur à Ahmad et toi, revenez-nous des souvenirs pleins la tête et vivement votre retour pour que l'on puisse refaire une soirée pizza avec de l'eau pétillante Sodastream ☺.

A **Bryan**. Tu as tellement dû maudire ces fameux lundis matins aux urgences où tu t'es retrouvé seul avec une interne de 1^{er} semestre. Merci à toi d'avoir su garder ton sang-froid et d'avoir fait preuve de beaucoup de patience avec moi.

A **Claire**. Merci pour tout Claire. Tu es une personne exceptionnelle, toujours disponible quand on a besoin d'elle, toujours pleine de gaieté.

Je garderai en mémoire ce fameux mardi soir, où au bout de ma vie, je t'ai appelée à l'aide et t'ai fait abandonner le staff pour venir m'aider à lasériser une déchirure.

Merci de m'avoir prêté ton épaule pour pleurer tout mon saoul quand j'avais l'impression que ma vie partait en miettes.

A **Geoffroy**. En souvenir de notre semestre à Bourges marqué par ton amour pour la fête et les baignades à l'internat. Tu as bien changé depuis ☺.

A **Kamil**. Pour ta gentillesse et ta simplicité. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi.

A **Kevin**. Pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A **Lucile A**. Pour ta spontanéité et ta fraîcheur à toute épreuve.

Tu es d'une gentillesse inégalable, et je sais de quoi je parle, tu n'as pas hésité une seule seconde à me prêter ton ancien téléphone alors que le mien me brûlait les doigts, alors merci ! Je te souhaite beaucoup de bonheur.

A **Marion P**. De l'eau a coulé sous les ponts depuis notre premier semestre ensemble à Bourges, mais tu gardes ton franc parler, ta joie de vivre et ton goût toujours bien aiguisé pour les belles choses.

A **Moujahid**. En souvenir de notre semestre passé ensemble à Orléans, où tu amenais gaieté et joie de vivre dans le service. Pense à moi la prochaine fois que tu seras devant un dilemme : choisir entre ascenseur ou escaliers ☺.

A **Nattie**. Merci pour ta bonne humeur malgré des journées parfois compliquées.

A **Nicolas**. Merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre contagieuse, ton soutien sans faille, toujours prêt à tendre une main. Merci d'être là pour nous tous. Merci pour ton dévouement et merci de défendre notre cause dès que c'est nécessaire.

A **Romain**. En souvenir de notre année passée ensemble à Bourges et Orléans, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

A **Tanguy**. Pour ta gentillesse et ton soutien.

A mes deux petits poulains.

A **Gatien**, mon joyeux luron préféré. J'ai adoré t'épauler au cours de tes premiers pas en ophtalmologie à Bourges. Je n'oublierai jamais ce stage passé à vos côtés avec Oussama et Romain. J'ai aimé discuter avec toi de randonnées, de voyages, et je garde un très bon souvenir de notre covoiturage Bourges-Limoges (à quand le prochain blindtest années 80 ? ☺).

A **Oussama**. J'ai adoré travailler avec toi, t'aider, te soutenir lors de ton arrivée à Bourges, te voir progresser de jour en jour. Grâce à toi, j'ai découvert les pâtisseries orientales et j'en rêve encore aujourd'hui. A quand un nouveau tour en Mercedes ? ☺.

A **Corentin, Nizar, Emre, Guillaume et Sokaïna**. Ravie d'avoir été à vos côtés lors de cette première année en ophtalmologie, ce n'est que le début d'une grande aventure.

A **Mathis** et **Benoît** qui font leurs premiers pas à nos côtés au CHU. Toujours enchantée de pouvoir vous aider.

A tous ceux avec qui je n'ai pas encore eu l'occasion de travailler : **Aya, Jean, Rayan, Shauna.**

A ma famille :

A ma **Maman.**

Ma petite mamounette chérie.

Il y a tellement de choses pour lesquelles je voudrais te remercier maman, que ces quelques phrases ne sauraient être suffisantes.

Merci pour tout l'Amour que tu m'as donné depuis mon premier souffle jusqu'à maintenant. Tu m'as soutenue envers et contre tout, tu as essuyé tant de larmes, tu as affronté tant de crises de nerf, tu m'as câlinée tant de fois, tu m'as aidée à surmonter mes peurs, mes doutes, mes angoisses, tu m'as portée à bout de bras et tu m'as amenée là où j'en suis aujourd'hui.

Tu es et tu resteras pour moi un modèle de force, de courage et de persévérance, tu es la femme la plus forte que je connaisse.

Comme le dit si bien Kendji dans sa chanson : « Tu m'as portée avant le monde, tu me portes encore chaque seconde, tu m'emporteras avec toi, je te serai toujours fidèle ». On peut tout m'enlever mais pas la douceur de tes gestes, pas ton Amour maman.

Maman, je sais bien que j'te l'ai trop dit mais j'te l'dis quand même : **Je t'aime !**

A ma **Sœur.**

Mon Chaton.

Merci de m'avoir supportée toutes ces années malgré mon sale caractère.

Merci de me soutenir depuis cette fameuse première année d'études passée à tes côtés sur les bancs de la FAC (on se souviendra d'une entrée spectaculaire en amphithéâtre jusqu'aux os), en passant par ces longues années d'externat au cours desquelles tu as dû faire face à quelques rafales d'insultes (dont une mémorable, il faut bien le reconnaître) jusqu'à mon internat où malgré la distance tu arrives encore à me faire rire de tes bêtises dont toi seule as le secret d'ailleurs (un sachet de sel pas correctement fermé qui finit par terre, une sieste à un moment inopportun, une boule de glace un peu trop dure ... j'en passe et des meilleures).

Merci d'être ma grande sœur, la plus belle de toutes les grandes sœurs, merci pour ton petit grain de folie qui m'apporte tant de bonheur. Je te dédie ma plus grosse crise de rire sur l'estrade de l'Église où malgré le caractère solennel de la situation, j'ai littéralement explosé de rire.

Je vous souhaite à Rémi et toi, tout le bonheur du monde.

Je t'aime mon Chaton ! Je t'aime de tout mon cœur ! Je serai toujours là pour toi <3.

A **Jean-Paul.**

Je voudrais tout simplement te dire MERCI ! Merci d'être là pour moi. Même si nous n'avons pas les mêmes gênes, tu remplaces haut la main le père qui m'a abandonnée.

Alors oui, tu m'énerves parfois (très souvent plutôt) à parler anglais alors que tu ne sais pas, à chanter des chansons sans connaître les paroles, à devoir noter les moindres petites courses sur un papier sinon c'est l'oubli assuré. Tout cela t'a valu quelques « engueulées », pas toujours méritées je dois bien l'avouer. Mais même si tu m'agaces, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi : merci d'avoir toujours fait en sorte que ma réserve en chocolats (et en cerises) soit pleine, merci pour tous ces allers-retours Poitiers-Tours-Limoges, et surtout un énorme merci d'être venu me soutenir ce fameux mercredi où toute ma vie était en train de s'écrouler, ta présence a été pour moi un soutien inestimable.

Même si maman te dit qu'il faut arrêter de m'appeler « Mon tout petit » « Mon bébé », je les aime bien moi ces surnoms et je t'autorise à continuer de les employer.
Je sais que je ne te le dis pas souvent mais je t'aime Jean-Paul !

A mes **grands-parents**.

A ma **Mamie**. L'amour d'une grand-mère est ce qu'il y a de plus précieux au monde et tu m'en as donné à revendre. Sans toi et ta ténacité, je n'aurais sûrement jamais su lire, parce que souviens-toi je n'étais pas « une flèche » ; mais tu m'as portée à bout de bras et avec l'aide de « Pompon », nous y sommes arrivées.

Tant de souvenirs partagés avec toi, mamie : de nos premières vacances ensemble au Homard Bleu à l'île d'Oléron (alors que j'étais haute comme trois pommes et que j'ai dit « moi ochi »), en passant par ces indénombrables mercredis passés à vos côtés, papy et toi, au cours desquels tu m'as transmis ton amour pour la pâtisserie et la recette du gâteau au chocolat que je garderai toute ma vie, jusqu'à aujourd'hui où les rôles se sont inversés, c'est désormais moi qui te fais des gâteaux. Tes bisous resteront à jamais graver dans ma mémoire.

Je t'aime mamie, je t'aime de tout mon cœur !

A mon **Papy**. Tu m'as tellement apporté que je ne sais pas par où commencer.

Il faut dire aussi que j'ai été pour toi, une élève modèle qui t'en demandait toujours plus. Te souviens-tu des dictées que tu me faisais, des tables de multiplication que l'on récitait, de la conjugaison que l'on apprenait ensemble dans la voiture le mardi soir en se rendant à Saint-Priest ? Tous ces moments resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Tu aimes souvent dire que je t'ai sauvé la vie ce fameux mercredi où tu étais venu me chercher au collège et que tu as fait ton infarctus, je te revois encore allongé dans le camion de pompier, des fils branchés partout sur la poitrine, des machines qui sonnaient, la petite fille apeurée a bien grandi mais jamais elle n'oubliera tous ces moments de bonheur simples partagés avec toi, papy.

Je t'aime papy.

Papy, Mamie, je ne pouvais pas évoquer tous ces souvenirs, tous ces moments partagés ensemble sans parler de notre expédition au Mont Gargan.

Quel périple et que de fous rires en y repensant !!

Mamie qui nous avait préparé un pique-nique digne d'un festin de rois, resté dans la voiture car beaucoup trop lourd pour être porté sur nos dos jusqu'au sommet du Mont Gargan, Papy digne d'un pilote de formule 1 dans les virages de notre belle campagne limousine et moi, bien sûr, en mini short alors qu'il ne faisait que 6°C mais vous comprenez bien, il ne fallait pas que je salisse mes nouveaux pantalons colorés ☺.

Que de bons souvenirs à vos côtés, vous avez été des grands-parents extraordinaires, les meilleurs qu'il puisse exister.

Papy, mamie, je vous aime !

A **Tonton Guy**. Tu n'es plus là pour lire ces quelques mots mais je ne pouvais pas soutenir ma thèse sans avoir une pensée pour toi. Tonton Guy, tu as été pour moi comme mon deuxième grand-père. Je me souviens de tous ces samedis matins où tu venais nous chercher à l'école avec papy, de tous ces mercredis après-midi où nous venions au champ, qu'est-ce que j'aimais prendre les petits lapins dans mes bras, nourrir les pigeons et les poules, jouer à un-deux-trois soleil, ou à cache-cache (tu trouvais toujours des cachettes insolites). Et Soleil, mon petit poussin tout jaune devenu un beau coq que tu avais gardé pour ne pas me faire de peine. J'espère que de là où tu es aujourd'hui, tu entends ces paroles et tu es fier de moi comme tu l'as toujours été. Tu me manques Tonton.

A Clément.

Ma petite tortue, mon doudou, mon amour.

MERCI ! Merci d'être rentré dans ma vie, tu es mon rayon de soleil, mon petit bonheur quotidien, mon shoot de bonne humeur et d'énergie.

Que j'aime voir ton sourire se dessiner sur ton visage, tes beaux yeux bleus pétiller de malice, entendre ton rire raisonner dans l'appartement quand je te fais des chatouilles, t'entendre râler quand je t'ébouriffe les cheveux mais ce que j'aime par-dessus tout ce sont tes câlins remplis d'amour et de tendresse.

Merci de me serrer dans tes bras le matin quand je pars, le soir quand je rentre, merci d'essuyer mes larmes qui ont tendance à couler trop souvent et sont parfois intarissables.

Merci de supporter mon sale caractère au quotidien. Je sais que vivre avec moi n'est pas toujours simple. Stressée, hyperactive, toujours en mouvement, il est parfois difficile de me suivre mais tu t'accroches et tu me soutiens envers et contre tout.

Merci d'être toi et de m'apporter tout cet amour.

Je t'aime mon doudou.

Aux personnes ayant marqué mon existence :

A Monsieur BOCHET. Vous avez été pour moi le meilleur professeur de mathématiques qu'il m'ait été donné de connaître. Vous m'avez transmis votre amour pour cette discipline et les maths m'ont sauvée de la solitude. Vous souvenez-vous quand en 6^{ème} alors que j'étais la première de la classe, je venais au cours de soutien rien que pour le plaisir de faire encore plus de calculs ? Ou encore de tous ces exercices bonus que vous rajoutiez à la fin des contrôles pour être sûr que je ne m'ennuie pas ?

Au cours de mes études, nos échanges par mails ont toujours été pour moi source d'apaisement et de réconfort, de même que vos venues à la maison pendant l'été.

Je vous souhaite une retraite reposante et remplie de bonheur.

A Bernard CHAMPY. Bien plus qu'un kiné, vous avez été pour moi une oreille attentive, « mon psy » comme j'aimais vous appeler. Ces séances de 30 minutes le mercredi après-midi ont certes permis de renforcer mon dos mais m'ont surtout permis de m'ouvrir à une personne de confiance. Je me souviens encore des bonbons que vous me donniez à la fin de chaque séance et des « images collector » récupérées à CORA que vous gardiez rien que pour moi.

Vous avez marqué mon adolescence et j'aime aujourd'hui encore me rappeler ces bons souvenirs.

A Stefana. Merci pour ton sourire, ta joie de vivre, ta bonne humeur, ton français parfait. Tu as été d'un immense soutien lors de mon premier semestre à Bourges. Je te souhaite le meilleur pour la suite, tu seras une ophtalmo exceptionnelle, je n'en doute pas.

A Thomas. En me quittant, tu as anéanti celle que j'étais mais tu m'as aussi permis de rédiger ma thèse en un temps record alors merci !

A Marjorie, Pierre, Quentin, Jérôme, merci pour ce 1^{er} semestre passé à vos côtés, pour votre grande disponibilité et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette faculté,
de mes chers condisciples,
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Analyse des méthodes diagnostiques employées dans les lymphomes oculo-cérébraux primitifs

OBJECTIF : décrire et analyser les différentes méthodes employées pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien pur ou associé à une atteinte cérébrale au CHRU de Tours

MATERIELS ET METHODES : Étude rétrospective des dossiers médicaux des patients suivis dans le service d'ophtalmologie pour lymphome vitréo-rétinien pur ou associé à un lymphome cérébral du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2023. Pour chaque patient, les données cliniques et paracliniques ont été recueillies.

RESULTATS : 23 patients ont été inclus. L'âge médian était de 72 ans. 69,6% étaient des femmes. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 6,4 mois. Une atteinte oculaire était présente au diagnostic dans 78,3% des cas, de façon bilatérale dans la moitié des cas. Une atteinte cérébrale était associée dans 34,8% des cas. 65,2% des patients ont bénéficié d'une PCA et d'une vitrectomie. Le score ISOLD était $> +4,6$ dans 75% des cas et la vitrectomie a été contributive dans 63,2% des cas de façon formelle et de manière partielle dans 15,8% des cas. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la positivité des prélèvements oculaires en cas d'atteinte oculaire pure ou d'atteinte oculo-cérébrale concomitante. 66,7% des patients ont présenté une rechute, de nature oculaire pour 50% des patients, cérébrale pour 14,2% des patients et oculo-cérébrale pour 35,7% des patients. Une PCA a été réalisée sur 13 des 17 yeux ayant rechuté, soit 83,3% des yeux.

CONCLUSION : Le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien nécessite aujourd'hui encore une preuve cytologique, parfois difficile à obtenir du fait d'une grande fragilité des cellules lymphomateuses. La rédaction de protocoles standardisés ainsi que la collaboration étroite entre les anatomopathologistes et les ophtalmologistes pourraient aider à augmenter la rentabilité diagnostique de ces méthodes.

MOTS-CLES : lymphome vitréo-rétinien primitif – lymphome oculo-cérébral – ponction de chambre antérieure - vitrectomie

ABSTRACT

Analysis of diagnostic methods employed for primary central nervous system lymphoma

PURPOSE : To describe and analyse the different methods employed for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma, alone or associated to brain damage in the Regional University Center Hospital (CHRU) of Tours.

METHODS : A retrospective analysis of all patients followed in ophthalmology's department in the Regional University Center Hospital of Tours for primary vitreoretinal lymphoma, alone or associated to brain damage, between January, 1st, 2010 and December, 31, 2023. For all the patients, clinical and paraclinical data have been collected.

RESULTS : Twenty-three patients were included in the study. The median age was 72 years old. 69,9% were women. The average time between the beginning of the symptoms and the diagnosis was 6,4 months. An ocular damage was present at the diagnosis in 78,3% and was bilateral for half of the cases. A cerebral damage was associated in 34,8% at the diagnosis. An aqueous and vitreous analysis were performed in 65,2% cases. ISOLD score was $> + 4,6$ in 75% and the vitrectomy was contributory in formal way in 63,2% of cases and in partial way in 15,8%. No significant difference in ocular analysis was found between single ocular damage and oculo-cerebral concomitant lesion. A relapse was present for 66,7% of patients, ocular for half of the patients, cerebral for 14,2% of them and oculo-cerebral for 35,7%. An aqueous analysis was performed in 13 of the 17 eyes with a relapse, that means 83,3%.

CONCLUSION : The diagnosis confirmation of clinical suspicion of primary vitreoretinal lymphoma still needs a cytological analysis, sometimes hard to obtain because of the great weakness of lymphoma cells. However, the use of standardized protocols and a close partnership between anatomical pathologists and ophthalmologists can help to increase diagnostic effectiveness.

KEYWORDS : Primary central nervous system lymphoma- Primary vitreoretinal lymphoma – Aqueous and vitreous analysis

LISTE DES ABREVIATIONS

EBV : Virus d'Estéin-Barr

FO : Fond d'œil

HHV-8 : Herpès Virus humain 8

HLA : Human Leucocyte Antigen ou complexe majeur d'histocompatibilité

IVT : Injection intra-vitréenne

LCR : Liquide cérébro-rachidien

LIOP : Lymphome intra-oculaire primitif

LOCP : Lymphome oculo-cérébral primitif

OCT : Optical Coherence Tomography

PCA : Ponction de chambre antérieure

PCNSL : Primary central nervous system lymphoma (lymphome primitif du système nerveux central)

PL : Ponction lombaire

PVRL : Primary vitreoretinal lymphoma (lymphome vitréo-rétinien primitif)

Score ISOLD : Interleukin Score for intraOcular Lymphoma Diagnosis

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

VIH : Virus d'Immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Différents types de lymphomes intra-oculaires	25
Figure 2 - Anatomie de l'œil	26
Figure 3 - Précipités rétro-descémétiques	29
Figure 4 - Rétinographie d'un œil droit : hyalite de densité modérée	29
Figure 5 - Examen à la lampe à fente : tyndall vitréen antérieur	29
Figure 6 – Infiltrats réiniens blancs-jaunâtres	30
Figure 7 – Placards lymphomateux blanchâtres	30
Figure 8 - OCT : lésions hyperréfectives fusiformes	31
Figure 9 - OCT : lésions drusénoïdes	31
Figure 10 - Cliché d'autofluorescence : aspect en « peau de léopard » avec une alternance de zones hypo- et hyperautofluorescentes	31
Figure 11 - Clichés d'angiographie à la fluorescéine d'un œil droit : alternance de zones hypo- et hyperfluorescentes	32
Figure 12 - Cellules lymphomateuses dans le vitré (cercle orange) dont certaines en mitose (flèche jaune) (Coloration MGG).....	36
Figure 13 - Score ISOLD	38
Figure 14 - Diagramme de flux	44
Figure 15 - Répartition des patients selon le type d'atteinte.....	45
Figure 16 - Diagramme de flux	49
Figure 17 - Évolution diagnostique au cours du suivi.....	54
Figure 18 - Nature de la rechute	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Marqueurs de surface cellulaire spécifiques aux lymphomes à cellules B	36
Tableau 2 - Caractéristiques générales de la population	46
Tableau 3 - Caractéristiques générales des patients en fonction de leur atteinte initiale	48
Tableau 4 - Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints	50
Tableau 5 - Résultats de la PCA	51
Tableau 6 - Résultats de la vitrectomie	52
Tableau 7 - Tableau de contingence	53
Tableau 8 - Caractéristiques de la rechute	56
Tableau 9 - Résultats de la PCA en cas de rechute	56
Tableau 10 - Résultats de la vitrectomie en cas de rechute	57
Tableau 11 - Comparaison entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral concomitant »	57
Tableau 12 - Comparaison entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome cérébral pur »	58
Tableau 13 - Comparaison des prélèvements oculaires entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral »	58
Tableau 14 - Étude des facteurs influençant les résultats de la PCA	59
Tableau 15 - Étude des facteurs influençant les résultats de la vitrectomie	59
Tableau 16 - Comparaison des modalités de la vitrectomie entre un centre de référence (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière) et le CHRU de Tours	62

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Immunophénotypage positif : lymphocytes B monotypiques lambda.....	74
Annexe 2 – Immunophénotypage négatif : rares cellules lymphoïdes T.....	76
Annexe 3 – Guide de prélèvement de l’IL-6 et IL-10	78
Annexe 4 - Guide de prélèvement de l’humeur vitrée.....	79
Annexe 5 - Parcours patient : patient hospitalisé pour lymphome cérébral	81
Annexe 6 - Parcours patient : patient consultant pour symptômes ophtalmologiques	82
Annexe 7 – Fiche d’information patient	83

I. Introduction

Les proliférations lymphomateuses recouvrent l'ensemble de la pathologie tumorale développée aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Le lymphome est donc une prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation, suivant un mode monoclonal (c'est-à-dire, issu d'un seul et même clone).

De façon générale, on distingue 2 grands types de lymphomes :

- Lymphomes hodgkiniens (20% des cas)
- Lymphomes non hodgkiniens (80% des cas), de type B ou T/NK

Dans la plupart des cas, les lymphomes se développent dans les organes du tissu lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) mais peuvent parfois se développer exclusivement dans le système nerveux central (SNC) comprenant le cerveau, les méninges, la moelle épinière et l'œil.

Au niveau oculaire, la prolifération lymphomateuse peut être subdivisée en 2 groupes :

1. Les **lymphomes vitréo-rétiniens primitifs** (PVRL), également appelés les lymphomes intra-oculaires primitifs (LIOP) ou lymphomes oculo-cérébraux primitifs (LOCP), affectant la rétine et/ou le vitré et appartenant au groupe des lymphomes primitifs du système nerveux central (PCNSL)
2. Les **lymphomes uvéaux**, affectant la choroïde, l'iris ou les corps ciliaires

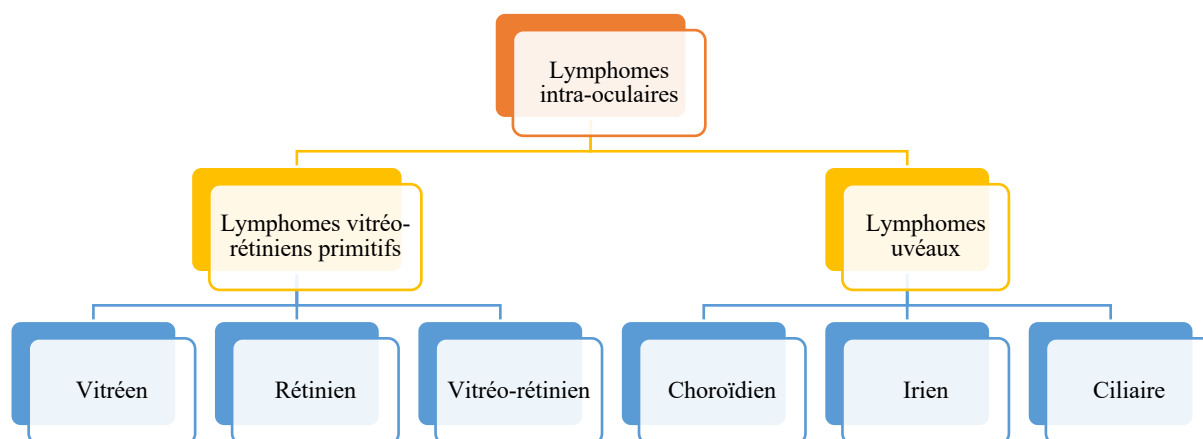


Figure 1 - Différents types de lymphomes intra-oculaires

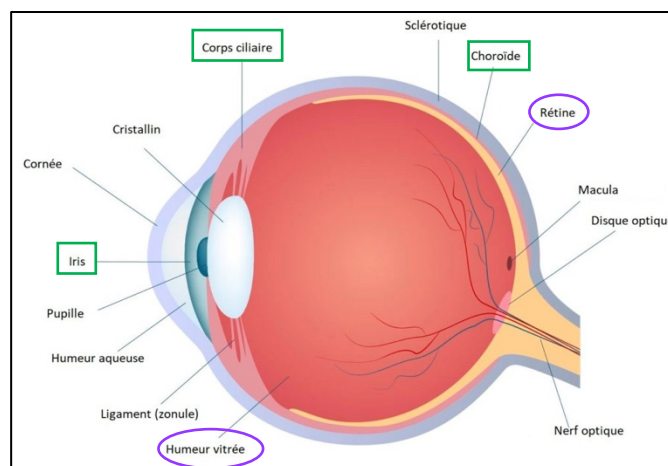


Figure 2 - Anatomie de l'œil

Ce travail de thèse portera sur l'étude des lymphomes vitréo-rétiniens primitifs avec ou sans atteinte cérébrale associée.

II. Objectif

Les objectifs de ce travail sont :

- D'analyser les différentes méthodes employées pour le diagnostic de lymphome oculo-cérébral primitif.
- D'élaborer des protocoles standardisés, applicables au CHRU de Tours, visant à augmenter la rentabilité de l'étude des prélèvements oculaires

III. Le lymphome oculo-cérébral primitif

III.1 Épidémiologie

Il s'agit de la 1^{ère} cause de lymphome intra-oculaire et de la 2^{ème} atteinte maligne primitive de l'œil après le mélanome uvéal.

Il reste par ailleurs une pathologie tumorale rare puisque son incidence est estimée à 0,47 cas pour 100 000 personnes par an (1,2).

Il représente 4 à 6% des tumeurs cérébrales et moins de 1% de l'ensemble des lymphomes non Hodgkiniens (1).

Au moment du diagnostic de PVRL, une atteinte cérébrale est présente dans 16 à 34% des cas. Il est estimé qu'entre 50 et 90% des patients porteurs d'un PVRL développent un lymphome cérébral au cours du suivi dans les 16 à 24 mois suivant le diagnostic de l'atteinte oculaire (3,4). D'autre part, il est considéré qu'environ 15 à 20% des patients présentant un PCNSL ont une atteinte intra-oculaire associée au moment du diagnostic et qu'environ 25% des patients développeront au cours du suivi un PVRL avec une médiane de temps de 55 mois (1,2).

Affectant principalement les sujets âgés de plus de 40 ans, l'atteinte oculaire débute généralement vers la fin de la cinquième décennie et début de la sixième. Néanmoins quelques

cas ont été rapportés dans la littérature chez de jeunes enfants et adolescents mais survenant alors dans un contexte particulier d'immunodépression soit médicalement induite soit secondaire à une infection par le VIH (1,2,5).

Aucune prédominance d'ethnie n'a été mise en évidence.

L'atteinte selon le sexe est variable suivant les séries : certaines ne retrouvent aucune prédominance sexuelle (5,6), d'autres une prédominance féminine (1,7) et d'autres une prédominance masculine (8).

En raison de sa faible fréquence, le LOCP reste aujourd'hui encore peu étudié et l'évocation du diagnostic ainsi que sa confirmation anatomopathologie sont basées sur un faisceau d'arguments :

- Les caractéristiques cliniques, faisant suspecter le diagnostic
- Les investigations complémentaires, aidant à le distinguer des diagnostics différentiels
- Et l'analyse histopathologique, confirmant le diagnostic

III.2 Physiopathologie

La cause exacte du PVRL reste à ce jour encore mal connue.

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été émises :

III.2.1 Hypothèse infectieuse

Selon cette théorie, il s'agirait d'une réactivation de lymphocytes à la suite d'une infection du SNC conduisant ensuite à leur transformation néoplasique.

Plusieurs agents infectieux ont été identifiés comme potentiellement responsables :

- Virus d'Estéin-Barr (EBV), capable de transformer les lymphocytes B et de conduire à une prolifération tumorale monoclonale (5). Cette hypothèse semble soutenue par la présence inconstante du virus EBV chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) avec une tumeur primitive du SNC (1).
- Herpès Virus humain 8 (HHV-8), capable d'exprimer des gènes responsables de l'inhibition de l'apoptose, de l'entrée en cycle cellulaire et favorisant l'angiogénèse (5).
- Toxoplasma gondii, dont le génome a été détecté dans de rares cellules de lymphome intra-oculaire primitif mais dont le rôle reste encore mal connu (5).

III.2.2 Dissémination hématogène

Une autre théorie a été proposée et consiste à dire que les cellules néoplasiques proviendraient de sites ganglionnaires et extra-ganglionnaires et migreraient à l'œil et au cerveau par voie hématogène.

Chan et al. a exploré cette théorie en comparant, au niveau de trois yeux énucléés atteints de lymphomes intra-oculaires et d'un œil sain, l'expression de cytokines spécifiques des lymphocytes B (BLC et SDF-1) et la présence de leurs récepteurs CXCR4 et CXCR5 au niveau des lymphocytes B.

Il a alors été mis en évidence l'expression par les cellules lymphomateuses B de récepteurs aux cytokines, CXCR4 et CXCR5, dont les ligands, BLC et SDF-1, sont exprimés par l'épithélium pigmentaire rétinien des yeux porteurs de lymphome intra-oculaire, permettant ainsi l'attraction des lymphocytes depuis la circulation choroïdienne vers l'épithélium pigmentaire rétinien et/ou la rétine (9).

L'expression de ces molécules d'adhésion facilite donc le « homing » des cellules néoplasiques vers le SNC et le compartiment intra-oculaire (1,5).

En plus de paraître propice à l'attraction des cellules lymphomateuses néoplasiques, le microenvironnement oculaire semble également favorable à la prolifération tumorale en instaurant un contexte de tolérance immunitaire.

En effet, au niveau oculaire, existe une faible expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) tandis que le milieu est enrichi en molécules immunosuppressives empêchant l'activation des lymphocytes T helper et des cellules NK, ainsi que l'activité inflammatoire des macrophages. S'ajoute à cette tolérance immunitaire physiologique, l'expression par les cellules lymphomateuses de l'IL-10, cytokine inhibant l'immunité à médiation cellulaire et favorisant ainsi la croissance et la survie des lignées cellulaires lymphoïdes B (10).

III.2.3 Contexte inflammatoire

Une troisième hypothèse suggère que le passage d'une prolifération polyclonale initiale de lymphocytes vers une prolifération tumorale monoclonale pourrait être favorisée par un contexte inflammatoire aigu ou chronique (5).

Cette hypothèse a essentiellement été soulevée par l'étude de Walker et al. qui rapporte un cas de lymphome intra-oculaire à cellules B dans les cellules d'un patient présentant une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (11).

III.3 Manifestations cliniques

Le lymphome vitréo-rétinien primitif est décrit par de nombreux auteurs comme étant un « masquerade syndrome », ses signes cliniques pouvant mimer une grande variété de pathologies oculaires, notamment l'uvéite chronique.

Dans 60 à 90% des cas, l'atteinte oculaire initiale est bilatérale mais souvent asymétrique ; néanmoins, elle est unilatérale dans 30% des cas, avec une bilatéralisation fréquente (1,2,5,12).

La plainte fonctionnelle rapportée par les patients est aspécifique, incluant un flou visuel (40-50%), une baisse d'acuité visuelle (25-30%) et des corps flottants (20-25%) (3,13). La durée moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic varie entre 6 et 40 mois (10).

Ce délai au diagnostic vient corroborer la dénomination de « masquerade syndrome » donnée au PVRL et peut s'expliquer par un début lent et insidieux de la pathologie, des symptômes et signes cliniques aspécifiques, auxquels s'ajoute une bonne réponse initiale aux corticoïdes venant abâtardir le tableau clinique et appauvrir les échantillons en cellules malignes.

III.3.1 Segment antérieur

L'atteinte du segment antérieur est le plus souvent discrète avec une inflammation minimale ou absente.

Néanmoins des signes d'uvéite antérieure peuvent être retrouvés à type de tyndall, flare et précipités rétro-descémétiques non granulomateux, liés au passage en chambre antérieure des cellules lymphomateuses (2,14).

Quelques cas de la littérature rapportent également un pseudohypopion (15), ainsi que l'agrégation de cellules lymphomateuses au niveau de l'iris, à l'origine d'une hétérochromie, ou dans le trabéculum, à l'origine d'une fermeture secondaire de l'angle et d'une hypertonie (3,13).



Figure 3 - Précipités rétro-descémétiques

III.3.2 Segment intermédiaire

La hyalite est le principal signe d'appel clinique devant faire évoquer le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien, notamment chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

En effet, une étude clinique menée sur des prélèvements vitréens de 26 yeux de 13 patients porteurs d'un lymphome intra-oculaire a mis en évidence une hyalite dans 92% des cas, parmi lesquels 15% des cas ne présentaient que cet unique signe clinique (3).

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hyalite de densité variable, de modérée à très dense, s'intensifiant en périphérie et en supérieur. Il a été constaté une relation non proportionnelle entre l'intensité de la hyalite et la baisse d'acuité visuelle, avec une vision souvent meilleure que ne le laisserait présager l'examen clinique.

Certains aspects de l'inflammation vitréenne semblent évocateurs du diagnostic de PVRL, avec des cellules vitréennes souvent regroupées en amas, feuillets et cylindres. De plus, les cellules lymphomateuses sont plus larges que les cellules inflammatoires et ne s'agglomèrent pas avec les cellules réactionnelles mais cheminent en ligne le long des fibres vitréennes alors que les vacuoles vitréennes sont optiquement vides, donnant un aspect en « aurore boréale » (3,5).

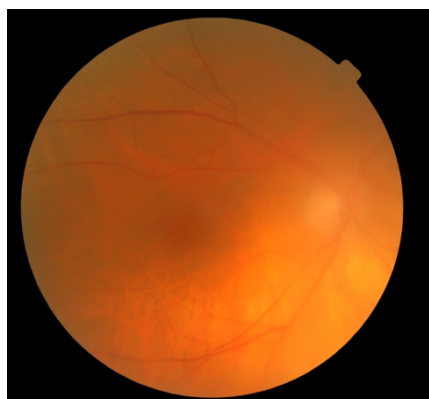


Figure 4 - Rétinographie d'un œil droit : hyalite de densité modérée

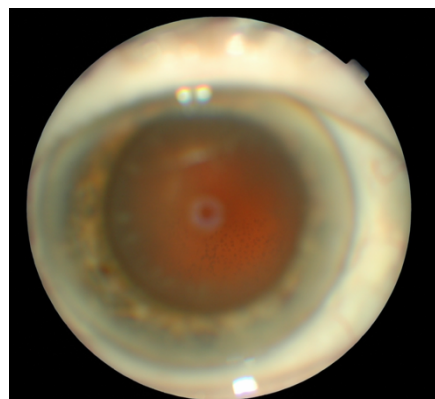


Figure 5 - Examen à la lampe à fente : tyndall vitréen antérieur

III.3.3 Segment postérieur

Les cellules lymphomateuses peuvent proliférer le long de la membrane de Bruch, sous l'épithélium pigmentaire rétinien, responsables alors des infiltrats sous-rétiens.

Ceux-ci sont visibles au fond d'œil sous la forme de lésions de couleur crème ou blanc-jaunâtres, infiltrant la rétine profonde, sans localisation préférentielle, pouvant augmenter en taille ou être spontanément résolutifs laissant alors place à une atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la fibrose sous rétinienne (1,5,12).

Ces lésions peuvent parfois être surmontées d'amas pigmentés de l'épithélium pigmentaire rétinien donnant alors au fond d'œil un aspect dit « en peau de léopard ».



Figure 6 - Infiltrats rétiens blancs-jaunâtres



Figure 7 - Placards lymphomateux blanchâtres

D'autres atteintes moins fréquentes du segment postérieur ont été rapportées tels que des infiltrats rétiens nécrosants, une vascularite rétinienne, des hémorragies rétinienne, une occlusion artérielle rétinienne, une infiltration du nerf optique ou encore un décollement séreux rétinien (16–18).

III.4 Examens paracliniques

III.4.1 Tomographie par cohérence optique (OCT)

La tomographie par cohérence optique est aujourd'hui une aide importante au diagnostic de PVRL mais est également utile au cours du suivi des patients afin de détecter de manière précoce et non invasive les éventuelles rechutes.

L'OCT montre classiquement des lésions hyper-réfléctives sous forme de bandes ou nodules localisés entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire, reflétant ainsi directement l'infiltration de l'espace sous-épithélial par les cellules lymphomateuses. Casady et al. rapportent la présence de ces lésions hyper-réfléctives dans 43% des yeux atteints d'un PVRL (19).

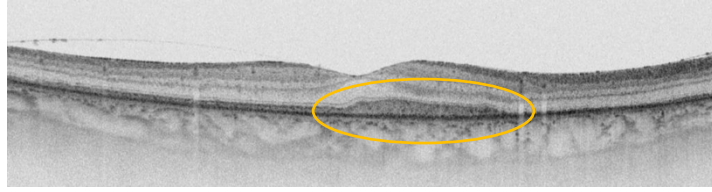


Figure 8 - OCT : lésions hyperréfléctives fusiformes

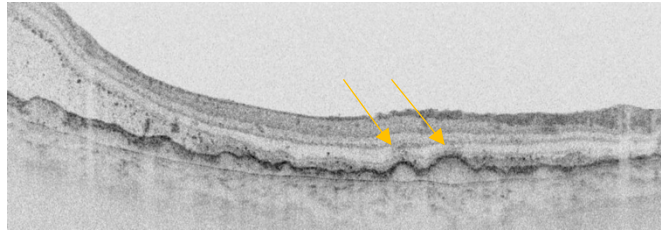


Figure 9 - OCT : lésions drusénoïdes

D'autres aspects à l'OCT ont été rapportés : interruption de la ligne des photorécepteurs, multiples infiltrations hyperréfléctives de la rétine interne, décollement de rétine exsudatif avec DSR et plus rarement un œdème maculaire cystoïde (1).

III.4.2 Autofluorescence

Les clichés d'autofluorescence peuvent mettre en évidence à la fois des plages d'hypo- et d'hyperautofluorescence.

Les zones d'hypoautofluorescence correspondraient à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien ou au blocage de l'autofluorescence par les infiltrats tumoraux, tandis que les plages d'hyperautofluorescence semblent liées à l'accumulation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, puisqu'en effet les infiltrats lymphomateux empêchent son élimination vers la circulation choroïdienne sous-jacente.

Néanmoins, à la suite des IVT de Méthotrexate, il se produit une évolution des zones hyperautofluorescentes en zones hypoautofluorescentes (1,2).

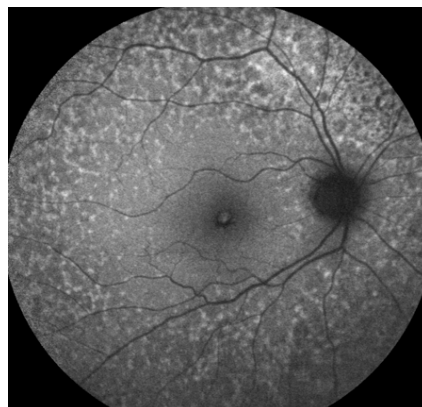


Figure 10 - Cliché d'autofluorescence : aspect en « peau de léopard » avec une alternance de zones hypo- et hyperautofluorescentes

III.4.3 Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

L'atteinte angiographique la plus souvent retrouvée est un aspect dit en « peau de léopard » caractérisé par la présence de petites mottes, rondes hypofluorescentes liées aux infiltrats présents entre la membrane de Bruchs et l'épithélium pigmentaire, alternant avec des défauts de l'épithélium pigmentaire et des remaniements atrophiques apparaissant hyperfluorescents. Cassoux et al. recensent des effets fenêtre hyperfluorescents punctiformes dans 54,5% des cas, des lésions hypofluorescentes rondes dans 34% des cas, des vascularites dans 13,6% des cas, un œdème papillaire dans 3,7% des cas, un œdème maculaire cystoïde rare dans seulement 2% des cas et une angiographie normale dans 5% des cas (6).

L'angiographie à l'ICG est quant à elle moins contributive du fait de la localisation des cellules malignes au niveau de la rétine et non de la choroïde. Elle met néanmoins en évidence des lésions hypofluorescentes mais en nombre significativement moins important que sur les clichés à la fluorescéine (12).

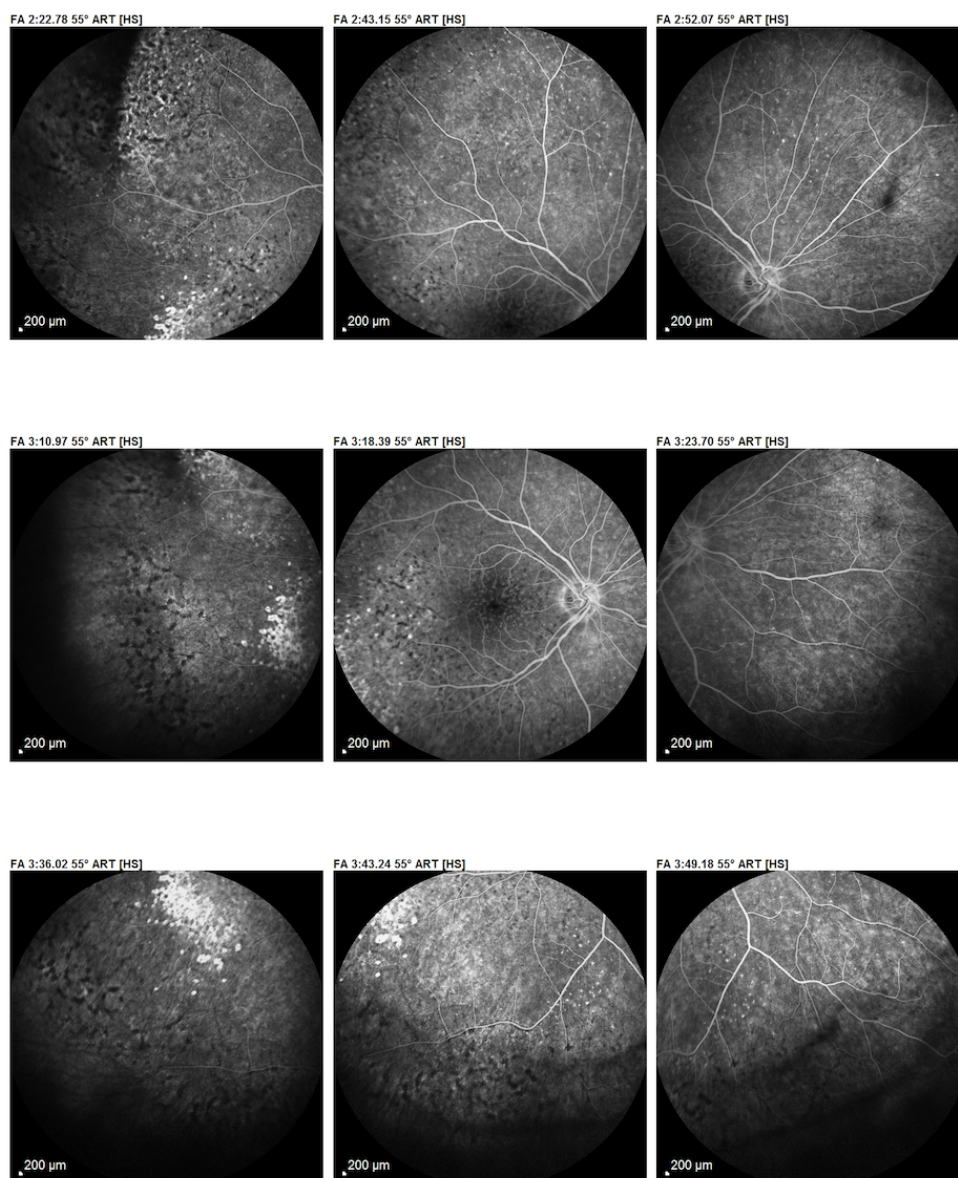


Figure 11 - Clichés d'angiographie à la fluorescéine d'un œil droit : alternance de zones hypo- et hyperfluorescentes

III.4.4 Échographie en mode B

Les aspects échographiques sont peu spécifiques mais l'examen reste utile en cas d'accès limité au fond d'œil.

On peut retrouver des épaississements chorio-rétiniens, un décollement de rétine exsudatif, des débris vitréens ou encore une tête du nerf optique proéminente ou un nerf optique élargi dans sa portion orbitaire (20,21).

III.4.5 IRM cérébrale

Le lymphome cérébral est présent au moment du diagnostic dans approximativement 16 à 34% des cas.

Elle montre des lésions hypodenses en T1 et hyperdenses en T2 avec un réhaussement important après injection de gadolinium.

Entre 42 et 92% des patients vont développer un lymphome cérébral au cours du suivi entre 8 et 29 mois suivant le diagnostic initial de lymphome intra-oculaire, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée tous les 3 mois par IRM cérébrale (2).

III.5 Prélèvements oculaires

Le diagnostic définitif de LOCP nécessite une preuve cytologique.

En cas de forte suspicion clinique de LOCP, plusieurs stratégies diagnostiques peuvent être employées :

- Réalisation d'une ponction lombaire (PL) avec analyse cytologique du liquide cébro-rachidien (LCR), qui, si elle est négative, devra être complétée par un prélèvement oculaire et de préférence une vitrectomie diagnostique
- Réalisation d'une ponction de chambre antérieure (PCA) avec le dosage des cytokines IL-10 et IL-6, à compléter par une vitrectomie en cas de positivité
- En cas de tumeur cérébrale associée, discuter la réalisation d'une biopsie cérébrale stéréotaxique ou d'une vitrectomie d'emblée

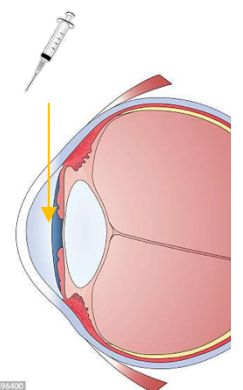
En revanche, en cas de lymphome purement cérébral, sans atteinte intra-oculaire, la preuve histologique repose exclusivement sur la biopsie cérébrale.

III.5.1 Ponction de chambre antérieure

La ponction de chambre antérieure (PCA) consiste à réaliser un prélèvement d'humeur aqueuse. Elle est réalisée sous anesthésie topique au bloc opératoire dans des conditions d'asepsie. Au moyen d'une aiguille de 30 G montée sur une seringue de 1 mL, une partie du contenu de la chambre antérieure est aspirée.

L'analyse de l'humeur aqueuse a à ce jour deux principaux intérêts dans le cadre d'un LOC :

- Aide au diagnostic de PVRL, à compléter par la suite par une vitrectomie en cas de prélèvement positif ou négatif s'il persiste une forte suspicion clinique
- Aide au suivi de l'atteinte oculaire en cas de suspicion de rechute



La rentabilité de ce prélèvement est d'autant plus importante que le tableau en chambre antérieure est bruyant, notamment en présence d'un hypopion (22).

En raison d'une faible inflammation en chambre antérieure, l'analyse cytologique n'est habituellement pas réalisée et seul le dosage de l'IL-10 et l'IL-6 est demandé.

D'après les données issues de l'étude de Cassoux et al., il semblerait qu'un seuil de 50 pg/mL d'IL10 dans l'humeur aqueuse serait acceptable avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 93% (23).

Il faut également analyser le ratio IL-10/IL-6. Selon Whitcup et al., des taux élevés d'IL-10 et un rapport IL-10/IL-6 > 1 seraient en faveur d'un PVRL. Un ratio de 1 dans l'humeur aqueuse aurait une sensibilité de 74,3% et une spécificité de 75% (24).

Néanmoins, Akpek et al. montrent un ratio IL-10/IL-6 > 1 dans 22% des cas de vitrectomies réalisées pour uvéites non lymphomateuses (25).

Par conséquent, un ratio IL-10/IL-6 supérieur à 1 est très évocateur d'un PVRL sans pour autant être pathognomonique tandis qu'un ratio inférieur à 1 ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de PVRL.

Ainsi, le dosage des cytokines est une grande aide au diagnostic de PVRL mais son utilisation reste limitée par le manque de spécificité et l'existence de nombreux faux positifs, justifiant la nécessité d'un prélèvement vitréen complémentaire en cas de positivité ou d'une biopsie cérébrale en cas d'atteinte cérébrale concomitante.

III.5.2 Vitrectomie

La vitrectomie correspond à une biopsie de vitré.

Bien que l'analyse cytologique du vitré soit considérée comme le gold-standard nécessaire à la confirmation du diagnostic de PVRL (sauf dans les cas où le diagnostic a été obtenu après biopsie cérébrale ou ponction lombaire en cas de lymphome cérébral concomitant), sa rentabilité diagnostique varie suivant les études entre 25 et 95%.

La technique de réalisation est variable selon les centres et les chirurgiens mais plusieurs études ont montré l'intérêt d'employer la méthode suivante (4,26,27) :

- Réalisation d'une vitrectomie avec un abord à 3 voies
- Prélèvement de 1 à 3 cm³ de vitré pur par une seringue reliée au vitréotome puis un prélèvement de 20 cm³ de vitré dilué et de la cassette de vitrectomie
- Utilisation d'un vitréotome 20, 23 ou 25 gauges
- Diminuer la vitesse de coupe au cours de la vitrectomie. Jiang et al. recommandent une vitesse de coupe inférieure ou égale à 600 cpm suite à la mise en évidence d'une diminution de la viabilité cellulaire au-dessus de 600 cpm lors d'expérimentations in vitro (28).
- Assurer un temps de cheminement entre la salle d'opération et le laboratoire d'anatomopathologie inférieur à 1 heure avec une analyse immédiate après réception
- Éviter si possible l'utilisation de corticoïdes préalables, retardant le diagnostic mais surtout induisant des changements dégénératifs des cellules (29)

Il existe néanmoins un nombre important de faux négatifs : environ 30% après l'examen d'un premier échantillon de vitré (24).

Plusieurs explications sont à évoquer (24,30,31) :

- Un échantillon vitréen de volume limité
- Un nombre peu important de cellules lymphomateuses, difficiles à isoler des cellules inflammatoires, macrophages ou autres débris cellulaires
- Une mauvaise manipulation des échantillons vitréens favorisant une lyse cellulaire rapide du fait de la grande fragilité des cellules lymphomateuses
- Une dégénérescence cellulaire favorisée par l'utilisation préalable de corticoïdes
- Une interprétation cytologique incorrecte

En plus des préconisations préalablement citées, Whitcup et al. recommandent d'aspirer le premier millilitre d'échantillon vitréen dans une seringue de 10 mL contenant 3 mL de milieu de culture cellulaire (RPMI-1640) enrichi à 10% de sérum bovin fœtal et de l'envoyer directement au laboratoire pour analyse cytologique. Cette technique permettrait d'augmenter la viabilité et la survie des cellules malignes (24).

A partir du prélèvement vitréen, un petit volume de vitré non dilué (ou vitré pur, c'est-à-dire prélevé sans ouverture de l'infusion) est utilisé pour l'analyse cytologique. Un échantillon dilué (après ouverture de l'infusion) ainsi que la cassette de vitrectomie permettent l'analyse cytologique, le dosage des cytokines et une analyse microbiologique.

III.5.3 Biopsie rétinohoroïdienne

En cas de vitrectomie négative, ne retrouvant pas de cellules malignes, la biopsie de rétine, de choroïde ou l'aspiration de matériel sous-rétinien peuvent être indiquées.

On distingue alors les techniques par voies endoculaires et celles par voies externes :

- Biopsie rétinohoroïdienne par aspiration à l'aiguille fine, à réaliser sur une lésion d'au moins 1,5 mm d'épaisseur et par vitrectomie par la pars plana à 3 voies (21)
- Biopsie trans-sclérale choroïdienne, à réserver aux situations où les techniques moins invasives n'ont pas permis le diagnostic (32)

III.6 Techniques de diagnostic biologique

L'instauration d'un traitement dans le cadre d'un PVRL requiert la mise en évidence de cellules lymphomateuses dans le prélèvement vitréen, s'opposant alors à l'attitude adoptée pour les autres tumeurs oculaires telles que les mélanomes choroïdiens traités sans preuve cytologique ou histologique.

III.6.1 Cytologie

L'analyse cytologique est la technique de référence pour le diagnostic de PVRL. Néanmoins comme évoqué précédemment, les cellules malignes sont extrêmement fragiles avec une lyse cellulaire très précoce survenant dès les premières minutes suivant le prélèvement.

Plusieurs techniques de préparation sont utilisées : la filtration vitréenne, la celloidin bag technique et la préparation cytopspine. La technique la plus employée est celle de la préparation

cytospine et est également celle permettant une meilleure préservation à long terme des cellules, avec 42% de cytologies interprétables contre seulement 22% pour la technique du filtre (33,34).

Les cellules lymphomateuses sont de grandes cellules lymphoïdes atypiques à cytoplasme basophile, aux noyaux larges et irréguliers et nucléole proéminent.

Dans son étude sur le PVRL, Char et al. rapportent 4 aspects cytologiques caractéristiques devant faire évoquer le diagnostic (35) :

1. Contours nucléaires irréguliers
2. Des noyaux lobulés avec parfois un aspect en « feuilles de trèfle »
3. Chromatine grossière et peu cohésive
4. Un ou plusieurs nucléoles proéminents

Cependant, la sensibilité de l'analyse cytologique varie entre 45 et 81% selon les études de la littérature, soulignant la nécessité de compléter cette analyse par d'autres méthodes (12).

Une analyse immunohistochimique avec les marqueurs des cellules B (CD20) et T (CD3) est souvent associée à l'analyse cytologique, il s'agit de la technique d'immunophénotypage.

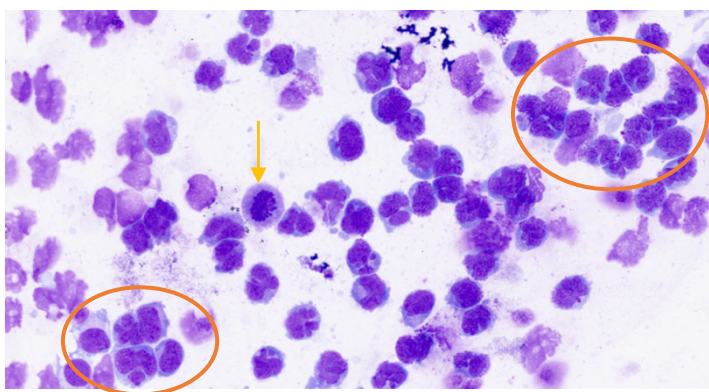


Figure 12 - Cellules lymphomateuses dans le vitré (**cercle orange**) dont certaines en mitose (**flèche jaune**) (Coloration MGG)

III.6.2 Immunophénotypage

Cette méthode consiste à rechercher une population monoclonale de lymphocytes tumoraux en utilisant des anticorps dirigés contre les marqueurs cellulaires de surface des lymphocytes. Divers marqueurs de surface cellulaire spécifiques des lymphomes à cellules B ou T sont employés. Les marqueurs des cellules B les plus utilisés sont rapportés dans le **tableau 1**.

Pan-B : CD19, CD20	Très exprimés dans les PVRL B et augmentés dans les uvéites inactives
Early B (CD22)	En faveur d'un PVRL B mais aussi présent dans les cellules normales
Chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda	Un ratio entre ces deux chaînes légères kappa/lambda > 3 est en faveur d'une population monoclonale Le plus souvent, il s'agit d'une surexpression de la chaîne lambda

Tableau 1 - Marqueurs de surface cellulaire spécifiques aux lymphomes à cellules B

Deux techniques d'analyse différentes sont utilisées :

- Etalement des cellules sur lame, autrement appelé la technique d'immunohistochimie standard
- Cytométrie de flux, permettant l'utilisation d'anticorps couplés à des fluorochromes qui reconnaissent les antigènes spécifiques, de la membrane cellulaire ou intracytoplasmiques

Ces techniques présentent une bonne sensibilité et sont utiles notamment lorsque les lymphomes sont bien différenciés mais avec une morphologie cellulaire altérée (33,34).

III.6.3 Analyse moléculaire : mise en évidence de la clonalité

La majeure partie des lymphomes vitréo-rétiniens primitifs sont des lymphomes de type B, principalement des lymphomes B diffus à grandes cellules, et dans une minorité de cas des lymphomes de type T.

La détermination de la clonalité cellulaire en détectant par PCR les réarrangements des gènes des IgH des lymphocytes B et des gènes des TCR des lymphocytes T, est une technique adjuvante utile au diagnostic de lymphome.

En effet, en cas de prolifération cellulaire monoclonale et néoplasique, comme les lymphomes, un simple pic d'amplification est mis en évidence, à l'inverse des situations inflammatoires où la polyclonalité cellulaire se traduit par de multiples pics.

Cette analyse moléculaire est une grande aide au diagnostic de PVRL pour lequel la cytologie peut être mise à défaut par le petit volume du prélèvement, la faible cellularité, la fragilité des cellules néoplasiques et la prévalence des lymphocytes T non néoplasiques (1).

III.6.4 Mutation MYD88

Le gène MYD88 code pour la protéine MYD88. Il s'agit d'une protéine membranaire, qui suite à un stimulus par le TLR (Toll-like receptor), conduit à l'activation d'une cascade de signalisation intracellulaire favorisant la survie des cellules tumorales.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont fréquemment associés à une mutation MYD88 et notamment les lymphomes du SNC où la mutation est détectée dans approximativement 75% des cas (29).

Une étude a été menée par Bonzheim et al. suite à des vitrectomies dans le cadre de PVRL retrouvant la mutation dans 69% des cas et renforçant ainsi l'idée qu'il s'agisse d'une seule et même maladie (36).

III.6.5 Analyse des cytokines

Le taux d'interleukine 10 et 6 peut être mesuré dans l'humeur aqueuse tel qu'évoqué précédemment mais également dans le vitré et ce par différentes techniques : test ELISA, multiplex bead-based assays et cytometric bead.

L'IL-10 joue un rôle dans la différenciation, la croissance et la survie des lignées cellulaires lymphoïdes B tandis que l'IL-6 est produite par de nombreuses cellules et joue un rôle majeur dans les mécanismes de défense immunitaire expliquant son taux élevé dans le vitré de patients présentant des uvéites non néoplasiques.

Alors que l'IL6 est un marqueur de pathologies intra-oculaires inflammatoires, l'IL-10 est augmentée dans le vitré de patients atteints d'un PVRL. Par conséquent, un ratio IL-10/IL-6 > 1 est fortement suggestif de lymphome oculaire.

Récemment, le score ISOLD « Interleukin Score for intraOcular Lymphoma Diagnosis » développé par l'équipe de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, intègre les niveaux d'IL-6 et IL-10 dans une formule mathématique et détermine ainsi un score de probabilité pour le diagnostic de lymphome :

- Score **inférieur à -4,6** : exclusion du diagnostic de lymphome intra-oculaire dans 99% des cas
- Score **supérieur à +4,6** : forte évocation du diagnostic de lymphome intra-oculaire
- Score **intermédiaire** ou **douteux** : ne permet pas d'orienter le diagnostic

Ce score présente une sensibilité de 93-94% et une spécificité de 95-100%.

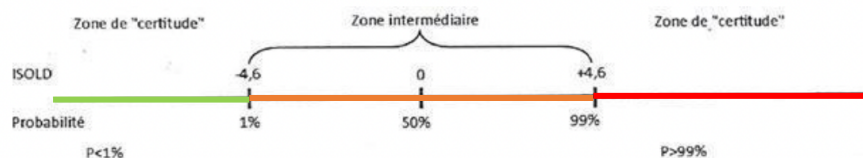


Figure 13 - Score ISOLD

Ainsi, les taux d'IL-10 et IL-6 sont considérés comme une aide au diagnostic mais présentent également des limites avec notamment une production en cytokines pouvant être influencée par la prise antérieure de corticoïdes ou immunosuppresseurs ainsi que l'existence de certaines maladies systémiques (1,37).

III.6.6 Techniques en cours d'exploration

Afin de faire face aux limites du diagnostic cytologique du PVRL, plusieurs autres techniques diagnostiques sont en cours d'exploration sans être pour autant utilisées en routine pour l'instant.

Parmi ces techniques, nous pouvons citer :

- La quantification des MicroRNA dans les échantillons vitréens : ARN non codants de petite taille pouvant moduler l'expression des ARN post-transcriptionnels et présentant un niveau d'expression augmenté ou diminué dans le vitré selon qu'il s'agisse d'un lymphome vitréo-rétinien primitif, d'une uvéite, d'un trou maculaire ou d'une membrane épi-rétinienne (12,29).
Plusieurs études ont été menées mais d'autres sont nécessaires afin de confirmer l'utilité de ces marqueurs biologiques (38-40)
- L'analyse du profil mutationnel des lymphomes vitréo-rétiniens avec les techniques de haut séquençage (29).

III.7 Traitements

A ce jour, la stratégie de prise en charge du PVRL n'est pas clairement établie et repose essentiellement sur des essais cliniques prospectifs de phase II et des études rétrospectives. Néanmoins, plusieurs options thérapeutiques locales ou systémiques sont à disposition, employées de façon isolée ou combinée :

III.7.1 Chimiothérapie locale

Deux agents sont utilisés sous forme d'injections intra-vitréennes (IVT) de Méthotrexate ou de Rituximab.

L'emploi des injections intravitréennes de Méthotrexate à la dose de 400 µg/0,1 mL n'est à ce jour pas parfaitement codifié mais selon certains auteurs elles peuvent être employées dans les PVRL récidivants, les rechutes oculaires des lymphomes du SNC, en traitement de 1^{ère} ligne en association avec de la chimiothérapie intraveineuse, intra-thécale ou injection sous-ténonienne de corticoïdes ou encore en cas de contre-indication au traitement par voie générale (notamment en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant le Méthotrexate)

Le schéma thérapeutique est le suivant : injections bi-hebdomadaires pendant 4 semaines, puis toutes les semaines pendant 8 semaines puis mensuelles pendant 9 mois pour un total de 25 injections (1).

Selon l'étude menée par Frenkel et al., la rémission était atteinte après une moyenne de 6,4 injections (41).

Le Rituximab semble être une alternative au Méthotrexate avec une moindre toxicité et un protocole thérapeutique moins contraignant en raison de 1 IVT de 1mg/0,1 mL toutes les semaines pendant 4 semaines. Cependant, dans l'étude de Noriyasu et al., 50% des patients ont présenté une récurrence (42).

Du fait de la répétition des injections, celles-ci sont généralement mal tolérées avec une importante toxicité de surface.

III.7.2 Radiothérapie locale

La radiothérapie oculaire est indiquée dans le traitement des patients présentant uniquement un PVRL sans atteinte cérébrale. L'étude menée par Berebom et al. a mis en évidence l'absence de rechute chez 12 patients ayant reçu une faible irradiation oculaire de l'ordre de 30-35 Gy en 15 séances pendant une moyenne de 19 mois (7).

En cas d'atteinte cérébrale associée et d'échec de la chimiothérapie systémique, une irradiation oculaire et cérébrale peut être indiquée mais n'est pas dénuée de complications.

III.7.3 Chimiothérapie systémique

Les options thérapeutiques sont la chimiothérapie intra veineuse unique, l'association de plusieurs chimiothérapies ou encore une chimiothérapie à fortes doses associée à une greffe autologue de cellules souches.

Selon plusieurs études, le Méthotrexate à fortes doses permet une rémission dans plus de 72% des cas s'il est employé seul et dans 94-100% des cas s'il est employé associé à d'autres chimiothérapies (4).

Malgré les biais induits par une étude de phase II randomisée, l'essai clinique IELSG32 a apporté suffisamment d'arguments pour considérer la combinaison MATRix (Méthotrexate, Cytarabine, Thiotepa et Rituximab) comme un traitement standard chez les patients de plus de 70 ans porteurs d'un lymphome du SNC, avec un taux de rémission de 49% contre 23% pour ceux traités par Méthotrexate-Cytarabine et 30% pour la combinaison Méthotrexate-Cytarabine-Rituximab (43).

En 2011, l'« International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group » a émis des recommandations concernant le traitement (3) :

- En cas de PVRL sans atteinte du SNC ni atteinte systémique : traitement local par IVT de Méthotrexate ou de Rituximab ou radiothérapie locale faible dose. En cas d'atteinte bilatérale, indication à l'adjonction d'une chimiothérapie systémique en plus des injections intra-vitréennes.
- En cas de PVRL associé à une atteinte du SNC : traitement par chimiothérapie systémique associée à une thérapie locale oculaire. En cas d'échec de la chimiothérapie et un patient non éligible à un traitement plus agressif à type de greffe autologue de cellules souches, une irradiation oculaire et cérébrale est indiquée.

En juin 2011, « The British Neuro-Oncology Society » a publié des recommandations différant quelque peu de celles situées précédemment (44).

En effet, elle recommande une chimiothérapie systémique par Méthotrexate associée à une radiothérapie oculaire en cas de PVRL avec ou sans atteinte cérébrale, et limite l'indication des IVT de Méthotrexate uniquement aux récurrences oculaires.

III.8 Pronostic

Le pronostic de cette pathologie est pauvre avec un taux de mortalité variant entre 9 et 81% (45) et une survie globale à 5 ans d'environ 25%.

Une étude multicentrique, menée dans 16 centres différents répartis dans 7 pays, a mis en évidence que la thérapie oculaire permet d'améliorer le contrôle de la tumeur locale mais n'influence pas la survie. Cette étude rapporte également une survie globale de 31 mois et une médiane de progression de 18 mois (3).

IV. Etude clinique

IV.1 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de décrire les différentes méthodes employées pour le diagnostic et le suivi de lymphome vitréo-rétinien pur ou associé à une atteinte cérébrale au CHRU de Tours.

L'analyse des patients va se dérouler en deux temps :

1. Une première partie sera consacrée à l'étude des caractéristiques générales des patients et des yeux atteints, à la fois cliniques, paracliniques (notamment anatomopathologiques) au diagnostic initial et au cours du suivi en cas de rechute.
2. Puis une deuxième partie consistera à réaliser des analyses statistiques de comparaison entre les différents groupes de patients (lymphome oculaire pur ou lymphome oculo-cérébral concomitant)

IV.2 Matériel et méthode

IV.2.1 Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique portant sur les cas de PVRL suivis dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2023.

Les patients ont été recensés à partir du registre personnel du Dr LE LEZ.

L'ensemble des données recueillies a été obtenu à partir du Dossier Patient Partagé (DPP), des dossiers papiers et des dossiers informatisés dans le logiciel Softalmo.

Les patients dont ni le dossier papier ni le dossier informatisé n'a pu être récupéré, ont été exclus de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient suivi dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours entre 2010 et 2023
- Sujet immunocompétent et majeur
- Atteint d'un lymphome vitréo-rétinien primitif pur ou associé à une atteinte cérébrale
- Diagnostic retenu sur un prélèvement oculaire (ponction de chambre antérieure, prélèvement d'humeur vitrée, biopsie rétinohoroïdienne) ou cérébral (biopsie stéréotaxique)

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient atteint d'un lymphome systémique
- Patient présentant une localisation oculaire secondaire d'un lymphome systémique
- Absence de diagnostic de certitude

IV.2.2 Données recueillies

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

1. **Histoire de la maladie** :

- Date de début des symptômes
- Date de la première consultation au CHU
- Date du diagnostic
- Date de la récurrence (en cas de récurrence)
- Date des dernières nouvelles
- Date du décès (en cas de décès)

2. **Caractéristiques cliniques et paracliniques ophtalmologiques initiales** (pour chaque œil) :

- Symptômes ophtalmologiques
- Latéralité de l'atteinte
- Acuité visuelle initiale
- Etat inflammatoire ou non du segment antérieur
- Présence d'une hyalite
- Aspect du FO : normal ou présence d'infiltrats sous-rétiniens
- Aspect de l'OCT maculaire, des clichés d'autofluorescence et de l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine (si examens réalisés)

3. **Caractéristiques cliniques et paracliniques neurologiques initiales** :

- Symptômes neurologiques initiaux
- Résultats de l'IRM cérébrale (normale ou anormale)

4. **Données anatomo-pathologiques** :

Concernant la PCA :

- Réalisée ou non réalisée
- Latéralité (œil droit et/ou gauche)
- Taux d'IL-6 et IL-10
- Score ISOLD

Concernant la vitrectomie :

- Réalisée ou non réalisée
- Indications retenues à sa réalisation (critères cliniques seuls, PCA anormale, PCA non contributive)
- Latéralité (œil droit et/ou gauche)
- Prélèvements faits (vitré pur et/ou vitré dilué)
- Volume prélevé
- Cellularité (faible, importante, avec ou sans lyse cellulaire)
- Données de l'examen cytologique (éléments atypiques/lymphoïdes, cellules lymphomateuses, cellules inflammatoires autres que des lymphocytes)

Concernant l'immunophénotypage :

- Marqueurs LB (CD19, CD20)
- Marqueurs LT (CD3, CD5)
- Clonalité des chaînes légères (kappa ou lambda)

Concernant la biopsie stéréotaxique :

- Réalisée ou non réalisée

- Indications retenues à sa réalisation (symptomatologie neurologique initiale, vitrectomie non contributive)

5. **Traitement instauré :**

- Chimiothérapie IV seule
- Chimiothérapie IV + IVT
- IVT seules
- IVT + irradiation oculaire
- Chimiothérapie IV + irradiation oculaire

6. **Évolution :**

Concernant l'atteinte oculaire :

- Acuité visuelle résiduelle
- Rémission ou récurrence (homo- ou controlatérale)
- Date de la récurrence
- Prélèvements oculaires réalisés et données obtenues

Concernant l'atteinte neurologique :

- Rémission (si atteinte présente initialement)
- Récurrence

IV.2.3 Considérations éthiques

Conformément à la législation en vigueur pour les études rétrospectives non interventionnelles, un signalement a été fait au comité d'éthique local.

De même, le fichier de recueil des données a été préalablement enregistré auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Aucune donnée nominative n'a été communiquée à un tiers non concerné par la prise en charge des patients.

IV.2.4 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écarts types et étendue (minimum - maximum).

Les variables qualitatives sont exprimées en compte et pourcentage.

Les comparaisons entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral concomitant » ou « lymphome cérébral » ont été réalisées, pour les variables quantitatives à l'aide de test de Mann Whitney (adapté aux échantillons de petite taille), et pour les variables qualitatives au moyen du test du Chi2 ou par le test de Fisher si les conditions pour le test du Chi2 n'étaient pas remplies.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel BiostaTGV.

IV.3 Résultats

IV.3.1 Population étudiée

Les dossiers des 32 patients suivis dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours pour lymphome oculaire entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2023 ont été étudiés.

La **figure 14** représente le diagramme de flux.

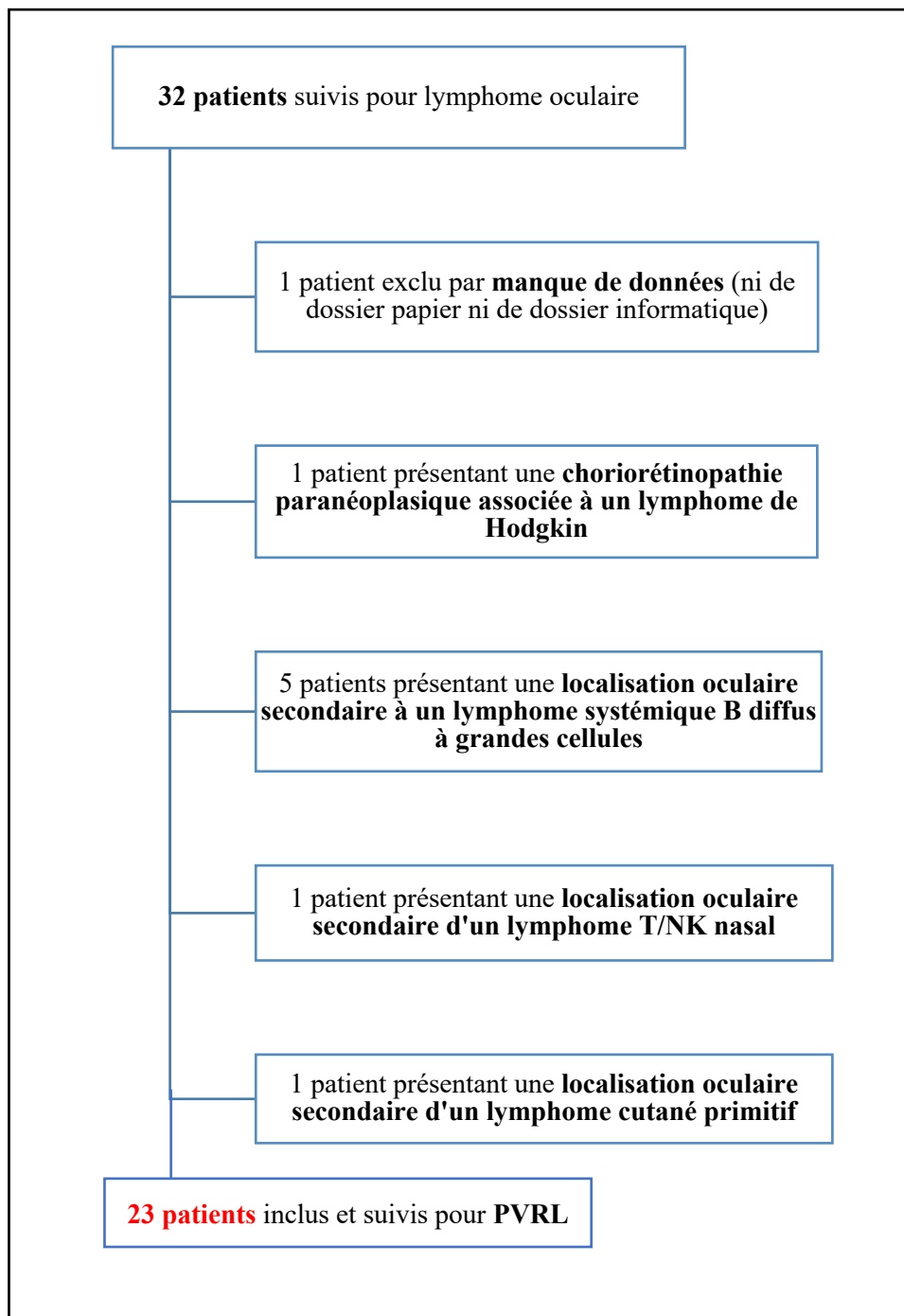


Figure 14 - Diagramme de flux

Parmi les 32 patients, nous avons exclu 9 patients pour les raisons suivantes :

- 1 patient dont ni le dossier papier ni le dossier informatique n'ont été retrouvés
- 1 patient présentant une chorioretinopathie paranéoplasique associée à un lymphome de Hodgkin
- 5 patients présentant une localisation oculaire secondaire d'un lymphome systémique B diffus à grandes cellules
- 1 patient présentant une localisation oculaire secondaire d'un lymphome T/NK nasal
- 1 patient présentant une localisation oculaire secondaire d'un lymphome cutané primitif

Cette étude s'intéresse donc uniquement aux 23 patients suivis pour lymphome oculo-cérébral primitif dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours.

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le **tableau 2**.

Parmi les 23 patients inclus dans l'étude, 16 étaient des femmes (69,6%) et 7 des hommes (30,4%).

Dix présentaient un lymphome oculaire pur (43,5%), 5 un lymphome cérébral pur (21,7%) et 8 un lymphome oculo-cérébral concomitant (34,8%).

Parmi les 18 patients ayant une atteinte oculaire initiale (isolée ou associée à une atteinte cérébrale), l'atteinte de l'un ou des 2 yeux était répartie de façon équivalente avec 50% d'atteinte unilatérale et 50% d'atteinte bilatérale.

La **figure 15** résume la répartition des patients en fonction du diagnostic initial.

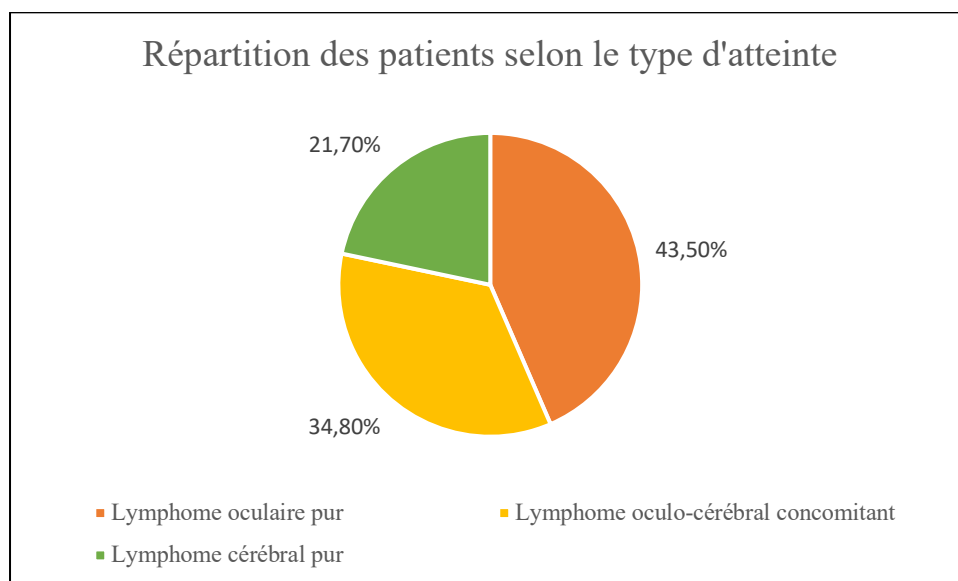


Figure 15 - Répartition des patients selon le type d'atteinte

L'âge moyen au diagnostic était de 72 ans +/- 10,2 ans et le délai moyen entre le début des symptômes et la preuve anatomopathologique du diagnostic était de 6,4 mois +/- 8,6 mois.

Dix-sept patients ont présenté initialement des symptômes ophtalmologiques (73,9%) dont 100% une baisse d'acuité visuelle et moins de la moitié des myodésopsies (41,7%). 11 patients avaient des symptômes neurologiques (47,8%) et 1 patient était asymptomatique avec une découverte fortuite.

Caractéristiques générales des patients		Population étudiée (n = 23)
Sexe – n (%)	Hommes	7 (30,4%)
	Femmes	16 (69,6%)
Diagnostic initial – n (%)	Lymphome oculaire pur	10 (43,5%)
	Lymphome oculo-cérébral concomitant	8 (34,8%)
	Lymphome cérébral pur	5 (21,7%)
Atteinte oculaire – n (%)	Atteinte oculaire au diagnostic	18 (78,3%)
	Atteinte unilatérale	9 (50%)
	Atteinte bilatérale	9 (50%)
Age au diagnostic (années)	Moyenne +/- écart-type	72 +/- 10,2
	Étendue	46-88,8
Délai entre le début des symptômes et le diagnostic (mois)	Moyen +/- écart-type	6,4 +/- 8,6
	Étendue	1-33
Symptômes initiaux – n (%)	Ophtalmologiques	17 (73,9%)
	BAV	17 (100%)
	Myodésopsies	7 (41,2%)
	Neurologiques	11 (47,8%)
	Découverte fortuite (asymptomatique)	1 (4,3%)
Mode de découverte – n (%)	Oculaire	13 (56,5%)
	Cérébral	10 (43,5%)
IRM cérébrale au diagnostic – n (%)	Réalisée	23 (100%)
	Normale	10 (43,5%)
Méthode diagnostique – n (%)	PCA	18 (78,2%)
	Vitrectomie	17 (73,9%)
	Biopsie rétinocoroidienne	0
	Biopsie stéréotaxique	7 (30,4%)
Associations des méthodes diagnostiques – n (%)	PCA + Vitrectomie	15 (65,2%)
	PCA + vitrectomie + biopsie cérébrale	2 (8,7%)
	PCA + biopsie cérébrale	0
	Vitrectomie + biopsie cérébrale	0
Traitements – n (%)	Chimiothérapie IV seule	18 (85,7%)
	Chimiothérapie + IVT	1 (4,8%)
	IVT seules	0
	IVT + irradiation oculaire	0
	Chimiothérapie + irradiation oculaire	1 (4,8%)

Tableau 2 - Caractéristiques générales de la population

Le mode de découverte de la pathologie a été oculaire dans 56,5% des cas, c'est-à-dire chez 13 patients et cérébral pour les 10 autres patients (43,5%).

Une IRM cérébrale a été réalisée dans 100% des cas au moment du diagnostic et a permis la mise en évidence d'une masse cérébrale chez 13 patients (46,5%).

Concernant les procédures diagnostiques, 18 patients ont bénéficié d'une PCA (78,2%), 17 d'une vitrectomie (73,9%), 7 d'une biopsie stéréotaxique (30,4%) et aucun d'une biopsie rétinobulbaire.

Quinze patients (65,2%) ont eu une PCA associée à une vitrectomie, 2 une PCA associée à une vitrectomie et une biopsie cérébrale (8,7%) et aucun patient n'a eu une biopsie cérébrale associée uniquement à une PCA ou une vitrectomie.

Dix-huit patients ont été traités par chimiothérapie IV seule (85,7%), 1 par chimiothérapie associée à des IVT (4,8%), aucun patient n'a bénéficié d'IVT seules ou associées à une irradiation oculaire et 1 patient a été traité par chimiothérapie associée à une irradiation oculaire (4,8%).

Les caractéristiques générales des patients en fonction de leur atteinte initiale (lymphome oculaire pur, lymphome cérébral pur ou lymphome oculo-cérébral concomitant) sont résumées dans le **tableau 3**.

80% des patients avec un lymphome oculaire pur et 75% des patients avec un lymphome oculo-cérébral concomitant étaient de sexe féminin tandis que les patients atteints d'un lymphome cérébral pur étaient principalement des hommes (60%).

En cas d'atteinte oculaire pure ou associée à une atteinte cérébrale, l'âge moyen au diagnostic était plus tardif (respectivement, 73,8 ans et 74,6 ans) contre 64,1 ans en cas de lymphome cérébral isolé.

De même, le délai moyen entre la 1^{ère} consultation au CHU et le diagnostic anatomopathologique était nettement inférieur en cas d'atteinte cérébrale pure (1 mois) qu'en cas d'atteinte oculaire pure (10,7 mois) ou associée à une atteinte cérébrale (4,4 mois).

100% des patients avec une atteinte oculaire isolée ont bénéficié d'une PCA associée à une vitrectomie.

De la même façon, 100% des patients avec une atteinte cérébrale pure ont bénéficié uniquement d'une biopsie cérébrale.

Parmi les patients ayant un lymphome oculo-cérébral concomitant, un seul des patients a eu uniquement une PCA (12,5%), 5 ont bénéficié d'une PCA associée à une vitrectomie (62,5%) et 2 ont eu en plus de la PCA et de la vitrectomie, une biopsie cérébrale (25%).

Caractéristiques générales des patients		Patients avec un lymphome oculaire pur (10)	Patients avec un lymphome cérébral pur (5)	Patients avec un lymphome oculo-cérébral concomitant (8)
Sexe – n (%)	Hommes	2 (20%)	3 (60%)	2 (25%)
	Femmes	8 (80%)	2 (40%)	6 (75%)
Age au diagnostic (années)	Moyenne +/- écart-type	73,8 +/- 8,7	64,1 +/- 11,9	74,6 +/- 9,5
	Étendue	60,9-85,2	46-79,4	59,3-88,8
Délai entre le début des symptômes et le diagnostic (mois)	Moyen +/- écart-type	10,7 +/- 10,5	1 +/- 0	4,4 +/- 6,2
	Étendue	1-33	1-1	1-18
Symptômes initiaux – n (%)	Ophtalmologiques	9 (90%)	0	8 (100%)
	BAV	9 (90%)	0	8 (100%)
	Myodésopsies	8 (80%)	0	0
	Neurologiques	0	5 (100%)	6 (75%)
	Découverte fortuite	1 (10%)	0	0
	(asymptomatique)			
Mode de découverte – n (%)	Oculaire	10 (100%)	0	3 (37,5%)
	Cérébral	0	5 (100%)	5 (62,5%)
IRM cérébrale au diagnostic – n (%)	Réalisée	10 (100%)	5 (100%)	8 (100%)
	Normale	10 (100%)	0	0
Méthode diagnostique – n (%)	PCA	10 (100%)	0	8 (100%)
	Vitrectomie	10 (100%)	0	7 (87,5%)
	Biopsie	0	0	0
	rétinobulboïdienne			
	Biopsie stéréotaxique	0	5 (100%)	2 (25%)
Associations des méthodes diagnostiques – n (%)	PCA + Vitrectomie	10 (100%)	0	5 (62,5%)
	PCA + vitrectomie + biopsie cérébrale	0	0	2 (25%)
	PCA + biopsie cérébrale	0	0	0
	Vitrectomie + biopsie cérébrale	0	0	0
Traitements – n (%)	Chimiothérapie IV seule	7 (77,8%)	5 (100%)	7 (100%)
	Chimiothérapie + IVT	1 (11,1%)	0	0
	IVT seules	0	0	0
	IVT + irradiation oculaire	0	0	0
	Chimiothérapie + irradiation oculaire	1 (11,1%)	0	0

Tableau 3 - Caractéristiques générales des patients en fonction de leur atteinte initiale

IV.3.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints

Sur les 23 patients suivis dans le service, uniquement 18 patients présentaient une atteinte ophtalmique au moment du diagnostic, 5 patients sont donc exclus de cette 1^{ère} analyse car atteints uniquement d'un lymphome cérébral.

Vingt-sept des 36 yeux des patients étaient atteints de PVRL. Parmi les 10 patients suivis pour lymphome oculaire pur, 6 avaient une atteinte bilatérale (60%) et seulement 3 des 8 patients présentant une atteinte oculaire et cérébrale concomitante avaient une atteinte bilatérale (37,5%). La **figure 16** résume les propos précédents.

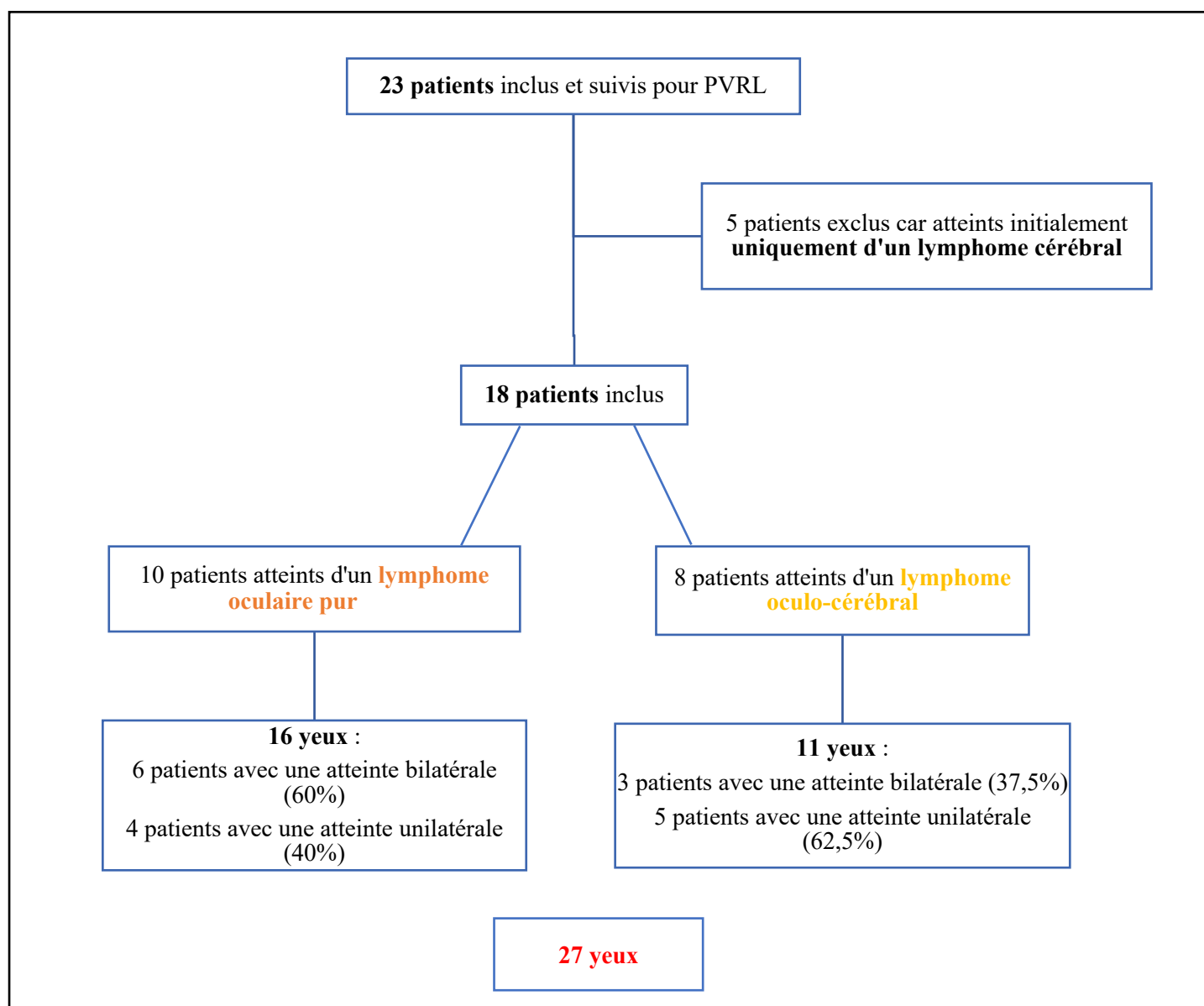


Figure 16 - Diagramme de flux

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints (pour l'ensemble des yeux puis selon le type d'atteinte, oculaire pure ou oculo-cérébrale) sont résumées dans le **tableau 4**.

Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints		Ensemble des yeux (27)	Lymphome oculaire pur (16)	Lymphome oculo-cérébral (11)
Acuité visuelle initiale	Moyenne +/- écart-type	0,59 +/- 0,27	0,62 +/- 0,27	0,56 +/- 0,29
	Etendue (min-max)	0,1-1	0,1-1	0,1-0,9
Inflammation du segment antérieur		14 (51,9%)	12 (75%)	3 (27,3%)
Hyalite		25 (92,6%)	14 (87,5%)	11 (100%)
Atteinte rétinienne	Rétine mal vue	2 (7,4%)	2 (12,5%)	0
	Absence d'infiltrats sous-rétiniens	15 (55,6%)	9 (56,3%)	6 (54,5%)
	Présence d'infiltrats sous-rétiniens	12 (44,4%)	7 (43,7%)	5 (45,5%)
OCT maculaire	Non réalisée	8 (29,6%)	7 (43,8%)	1 (9,1%)
	Non interprétable	2 (10,5%)	1 (11,1%)	1 (10%)
	Lésions hyperréfectives fusiformes	3 (15,8%)	3 (33,3%)	2 (20%)
	Lésions drusénoïdes	4 (21,1%)	1 (11,1%)	3 (30%)
	DSR	1 (5,3%)	1 (11,1%)	0
Autofluorescence	Réalisée	7 (25,9%)	5 (31,3%)	2 (18,2%)
	Non interprétable	1 (14,3%)	1 (20%)	0
	Normale	2 (28,6%)	1 (20%)	1 (50%)
	Aspect en peau de léopard	4 (57,1%)	4 (80%)	1 (50%)
Angiographie à la fluorescéine et à l'ICG	Réalisée	10 (37,0%)	9 (56,3%)	1 (9,1%)
	Non interprétable	1 (10%)	1 (11,1%)	0
	Normale	3 (30%)	3 (33,3%)	0
	Pathologique	7 (70%)	5 (55,5%)	1 (100%)

Tableau 4 - Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints

Sur l'ensemble des 27 yeux étudiés, l'acuité visuelle initiale était de 0,59 +/- 0,27, soit 5,9/10^{ème} +/- 2,7/10^{ème}.

Il est néanmoins intéressant de constater que l'acuité visuelle des patients avec une atteinte oculaire et cérébrale concomitante est initialement plus basse que les patients présentant uniquement une atteinte oculaire, avec respectivement une acuité visuelle de 0,56 +/- 0,29 et de 0,62 +/- 0,27.

L'examen du segment antérieur retrouvait une inflammation pour 14 yeux (51,9%) et une hyalite était retrouvée dans quasiment la totalité des yeux exceptés 2 (92,6%).

L'analyse du fond d'œil a été limitée par la hyalite pour 2 yeux (7,4%) et des infiltrats sous-rétiniens ont été objectivés dans moins de la moitié des cas (44,4%).

Seulement 19 OCT maculaires étaient disponibles dont 2 non interprétables (10,5%), 3 avec des lésions hyperréfléctives fusiformes (15,8%), 4 objectivant des lésions drusénoïdes (21,1%) et 1 seulement avec un DSR (5,3%).

Des clichés d'autofluorescence ont été réalisés dans approximativement un quart des cas, avec un aspect en peau de léopard retrouvé dans 4 cas (57,1%).

Une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine a été réalisée pour uniquement 10 des 27 yeux atteints avec un aspect pathologique dans 7 cas (70%).

IV.3.3 Prélèvements oculaires diagnostiques

IV.3.3.1 Ponction de chambre antérieure

La PCA a été réalisée sur 20 des 27 yeux atteints. 100% des patients ayant une atteinte unilatérale ont eu une PCA de l'œil atteint, tandis qu'en cas d'atteinte bilatérale, seuls 2 patients ont eu un prélèvement bilatéral soit 4 des yeux étudiés.

Les résultats de la PCA sont reportés dans le **tableau 5**.

Données de la PCA	Ensemble des yeux (27)	Lymphome oculaire pur (16)	Lymphome oculo-cérébral (11)
Score ISOLD < -4,6 (P < 1%)	2/20 (10%)	1/12 (8,3%)	1/8 (12,5%)
Entre -4,6 et +4,6 (score douteux)	3/20 (15%)	1/12 (8,3%)	2/8 (25%)
> + 4,6 (P > 99%)	15/20 (75%)	10/12 (83,3%)	5/8 (62,5%)

Tableau 5 - Résultats de la PCA

Sur l'ensemble des prélèvements, le score ISOLD était inférieur à -4,6 dans 10% des cas, douteux dans 15% des cas et supérieur à 4,6 dans trois quarts des cas.

En cas de lymphome oculaire pur, le score ISOLD était associé à une forte probabilité de lymphome oculaire dans 83,3% des cas tandis que le score était douteux ou associé à une faible probabilité dans 8,3% des cas.

En cas de lymphome oculo-cérébral, le score était douteux ne permettant pas d'orienter le diagnostic dans un quart des cas, 62,5% des yeux avaient un score > 4,6 tandis que 12,5% des yeux avait un score < -4,6.

IV.3.3.2 Prélèvement de vitré (vitrectomie)

La vitrectomie a été réalisée sur 19 des 27 yeux atteints, soit 1 prélèvement de moins que la PCA. Celui-ci concerne un patient ayant un lymphome oculo-cérébral concomitant avec une

AEG importante ayant conduit à conclure à un lymphome sur les résultats de la PCA et de l'IRM cérébrale, aucun autre prélèvement invasif n'a été réalisé.

Les données de la vitrectomie sont résumées dans le **tableau 6**.

Données de la vitrectomie		Ensemble des yeux (27)	Lymphome oculaire pur (16)	Lymphome oculo-cérébral (11)
Réalisée		19 (70,4%)	12 (75%)	7 (63,6%)
Indications	PCA anormale	12 (63,2%)	10 (83,3%)	2 (28,6%)
	PCA non contributive	2 (10,5%)	1 (8,3%)	1 (14,3%)
	Clinique seule (<i>PCA et vitrectomie dans le même temps opératoire</i>)	5 (26,3%)	1 (8,3%)	4 (57,1%)
Vitré pur		19 (100%)	12 (100%)	7 (100%)
Vitré dilué		8 (42,1%)	7 (58,3%)	1 (14,3%)
Vitré pur	Volume (mL)	1,1 +/- 0,8	1,02 +/- 0,73	1,2 +/- 1,02
	Cellularité faible	12 (63,2%)	9 (75%)	3 (42,3%)
	Lyse cellulaire/ dont importante	10 (52,6%) / 4 (40%)	8 (66,6%) / 3 (37,5%)	2 (28,6%) / 1 (50%)
	Eléments atypiques/lymphoïdes	6 (31,6%)	6 (50%)	0
	Cellules lymphomateuses	8 (42,1%)	3 (25%)	5 (71,4%)
	<u>Contributif :</u>			
	Oui	8 (42,1%)	3 (25%)	5 (71,4%)
	Partiellement	6 (31,6%)	6 (50%)	0
	Non	5 (26,3%)	3 (25%)	2 (28,6%)
Vitré dilué	Volume moyen (mL)	28,4 +/- 33,7	32,3 +/- 34,4	1
	Cellularité faible	2 (25%)	2 (28,6%)	0
	Lyse cellulaire/dont importante	5 (62,5%) / 1 (20%)	5 (71,4%) / 1 (20%)	1 (100%) / 0
	Eléments atypiques/lymphoïdes	4 (50%)	4 (57,1%)	0
	Cellules lymphomateuses	4 (50%)	3 (42,9%)	1 (100%)
	<u>Contributif :</u>			
	Oui	4 (50%)	3 (42,9%)	1 (100%)
	Partiellement	3 (37,5%)	3 (42,9%)	0
	Non	1 (12,5%)	1 (14,3%)	0
Immunophénotypage	<u>Contributif :</u>			
	Oui	9 (47,4%)	5 (41,7%)	4 (57,1%)
	Partiellement	2 (10,5%)	2 (16,7%)	0
	Non	8 (42,1%)	5 (41,7%)	3 (42,9%)
Vitrectomie	<u>Contributive :</u>			
	Oui	12 (63,2%)	7 (58,3%)	5 (71,4%)
	Partiellement	3 (15,8%)	3 (25%)	0
	Non	4 (21,1%)	2 (16,7%)	2 (28,6%)

Tableau 6 - Résultats de la vitrectomie

Dans la très grande majorité des cas (63,2%), la vitrectomie a été réalisée dans les suites d'une PCA anormale, avec un rapport ISOLD suggestif de lymphome oculaire. Dans 26,3% des cas, PCA et vitrectomie ont été réalisées dans le même temps opératoire et donc seule la clinique a orienté les prélèvements. Pour 2 yeux, la PCA s'est avérée non contributive conduisant à la réalisation de la vitrectomie devant une clinique très évocatrice.

La vitrectomie s'est composée dans 100% des cas de vitré pur, complétée par du vitré dilué dans seulement 42,1% des cas.

Concernant le vitré pur, le volume moyen prélevé était de 1,1 mL +/- 0,8 avec une faible teneur en cellules dans 63,2% des cas et une lyse cellulaire présente dans plus de la moitié des échantillons (52,6%) dont 4 (40%) avec une lyse importante. 8 des 19 prélèvements (42,1%) se sont avérés contributifs au diagnostic en mettant en évidence des cellules lymphomateuses, dans 26,3% des cas le prélèvement était composé de liquides inflammatoires polymorphes sans éléments suspects de malignité et enfin dans 31,6% des cas, l'analyse cytologique retrouvait des éléments atypiques de nature probablement lymphoïde sans permettre pour autant d'affirmer la nature lymphomateuse des cellules.

Concernant le vitré dilué, le volume moyen était de 28,4 mL +/- 33,7 mL avec une cellularité importante dans 75% des cas mais néanmoins une lyse non négligeable retrouvée dans 62,5% des prélèvements.

Des cellules lymphomateuses ont été objectivées dans 50% des échantillons, le prélèvement a été non contributif dans le cas d'un échantillon (12,5%) et des cellules atypiques ont été retrouvées dans 3 prélèvements (37,5%).

IV.3.3.3 Association des méthodes diagnostiques

Dans l'ensemble des situations, sauf en cas de lymphome cérébral pur où seule une biopsie stéréotaxique est réalisée, les prélèvements oculaires (PCA et vitrectomie) sont le plus souvent associés sauf pour un patient (94,4%). Néanmoins, leurs résultats ne sont pas toujours en adéquation.

En effet, dans seulement 33,3% des cas les 2 méthodes diagnostiques étaient positives de façon certaine (avec un score ISOLD > +4,6 et la mise en évidence de cellules lymphomateuses à la vitrectomie).

Dans le même pourcentage de cas (soit 33,3% des cas), la PCA était positive avec une vitrectomie soit douteuse (présence de cellules lymphoïdes atypiques mais pas de cellules lymphomateuses) soit négative (éléments inflammatoires).

Enfin, dans 16,7% des cas, le score ISOLD était douteux (entre -4,6 et +4,6) ou < -4,6 avec une vitrectomie positive.

Ces données sont résumées dans le **tableau 7**.

	PCA positive	PCA négative
Vitrectomie positive	6/18 (33,3%)	3/18 (16,7%)
Vitrectomie négative	6/18 (33,3%)	-

Tableau 7 - Tableau de contingence

IV.3.4 Suivi et évolution diagnostique

L'évolution de l'atteinte oculaire et cérébrale des patients au cours du suivi a été représentée dans la **figure 17**.

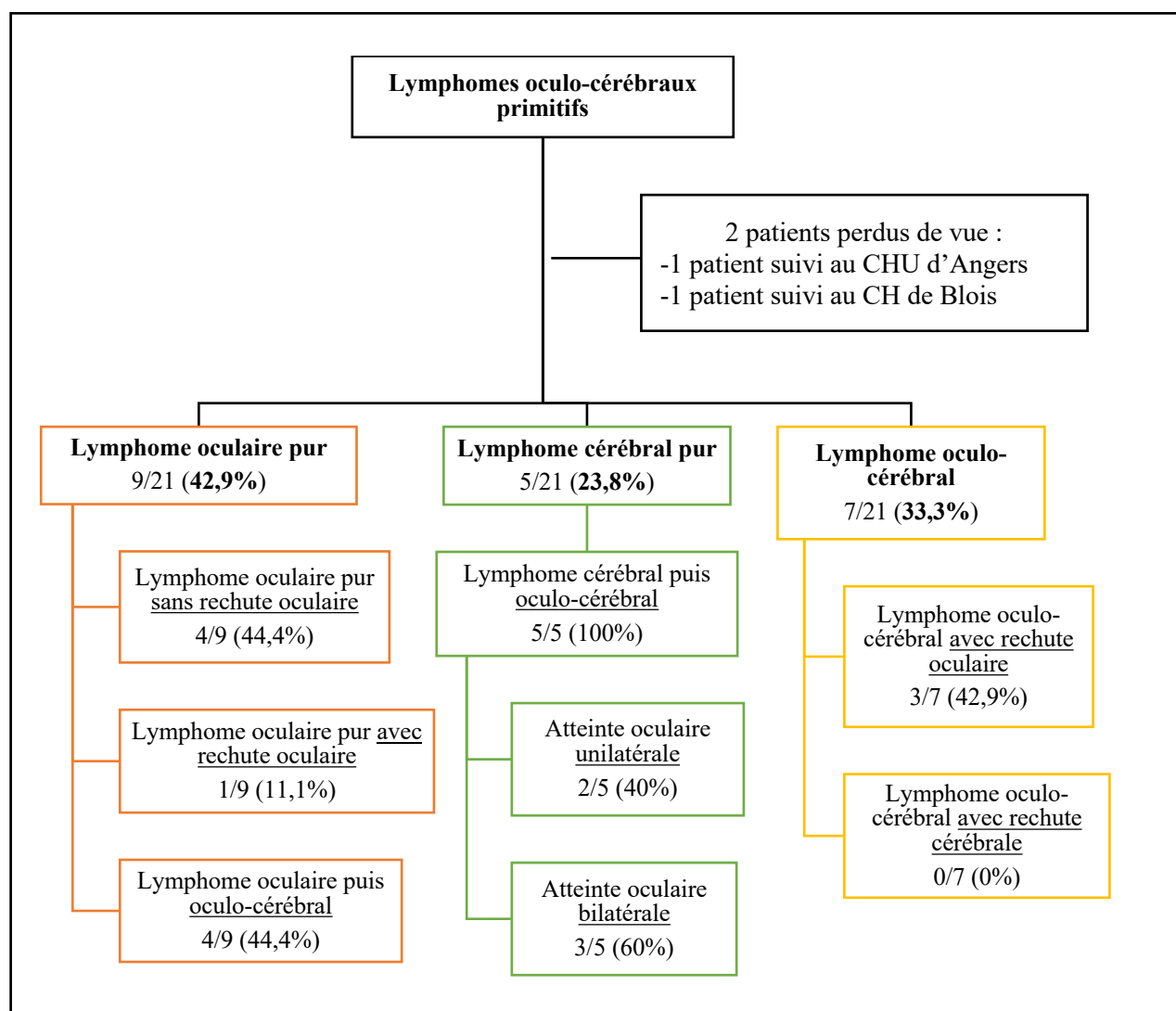


Figure 17 - Évolution diagnostique au cours du suivi

Seuls 21 patients ont été inclus dans cette partie de l'étude car 2 patients ont été perdus de vue : 1 patient a été suivi au CHU d'Angers et 1 patient au CH de Blois.

Parmi les patients présentant initialement un lymphome oculaire pur, 4 patients n'ont pas présenté de rechute oculaire (44,4%), 1 patient a présenté une rechute oculaire (11,1%) et 4 patients ont évolué vers une atteinte oculo-cérébrale (44,4%).

Trois des 7 patients suivis pour lymphome oculo-cérébral ont présenté une rechute oculaire (42,9%) et aucun n'a présenté une rechute cérébrale.

Parmi les patients présentant une atteinte oculaire initiale, qu'elle soit isolée ou associée à une atteinte cérébrale, 7 ont présenté une rechute oculaire (33,3%), dont 4 une rechute de l'œil initialement atteint (57,1%) et 5 une rechute controlatérale (71,4%).

100% des patients suivis dans le service d'ophtalmologie pour lymphome cérébral ont développé une atteinte oculaire au cours du suivi : 2 patients ont présenté une atteinte oculaire unilatérale (40%) et 3 une atteinte bilatérale (60%).

Les caractéristiques des rechutes et les méthodes diagnostiques employées sont résumées dans le **tableau 8**.

Sur les 21 patients suivis sur le long terme, au total 14 patients ont présenté une rechute (oculaire et/ou cérébrale) (66,7%). 50% des patients ont rechuté uniquement au niveau oculaire.

2 des 14 patients ont présenté une atteinte cérébrale (14,3%) et 5 patients (35,7%) ont rechuté à la fois au niveau oculaire et au niveau cérébral. La **figure 18** illustre ces propos.

En cas de rechute oculaire, l'atteinte a été unilatérale dans 58,3% des cas et bilatérale dans 41,7% des cas. 3 patients ont rechuté de multiples fois au niveau oculaire (25%).

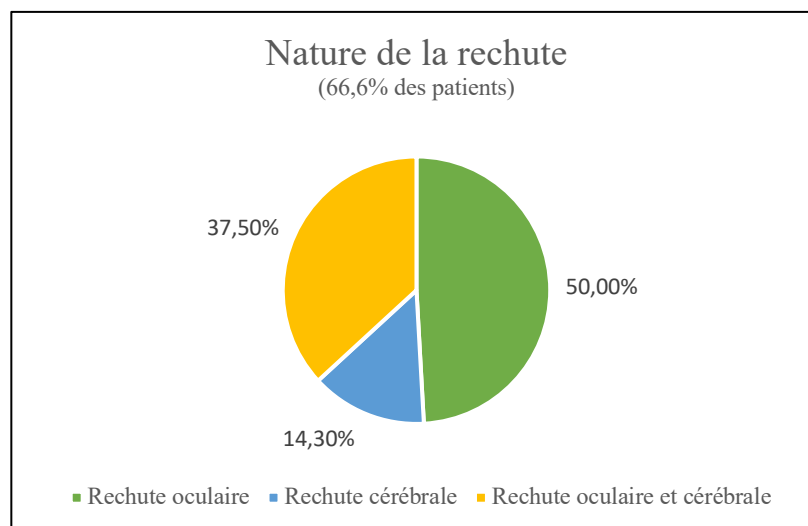


Figure 18 - Nature de la rechute

L'âge moyen à la rechute était de 73,8 ans +/- 7,4 ans, avec des extrêmes de 58 et 85,5 ans.

Le délai moyen à la rechute oculaire était de 3,1 ans +/- 3,9 ans avec un délai plus long à la rechute cérébrale de 5,7 ans +/- 4,6 ans.

La PCA a été réalisée chez 10 des 12 patients ayant présenté une rechute oculaire (83,3%) tandis que la vitrectomie n'a été réalisée que chez 3 de ces patients (25%).

L'association PCA/vitrectomie a été retrouvée chez 3 patients (25%).

Caractéristiques de la rechute		Population étudiée (n =21)
Diagnostic final – n (%)	Lymphome oculaire pur sans rechute oculaire Lymphome oculaire pur avec rechute oculaire Lymphome oculaire puis oculo-cérébral Lymphome cérébral puis oculo-cérébral Lymphome oculo-cérébral avec rechute oculaire Lymphome oculo-cérébral avec rechute cérébrale	4/9 (44,4%) 1/9 (11,1%) 4/9 (44,4%) 5/5 (100%) 3/7 (42,9%) 0/7 (0%)
Nature de la rechute – n (%)	Rechute (oculaire et/ou cérébrale) Oculaire Cérébrale Oculaire et cérébrale Oculaire (et/ou cérébrale) • Unilatérale • Bilatérale • Multiple	14/21 (66,7%) 7/14 (50%) 2/14 (14,3%) 5/14 (35,7%) 7/12 (58,3%) 5/12 (41,7%) 3/12 (25%)
Age à la 1^{ère} rechute (années)	Moyenne +/- écart-type Étendue min-max	73,8 ans +/- 7,4 58 – 85,5 ans
Délai à la rechute (années)	Oculaire • Moyenne +/- écart-type • Étendue Cérébrale • Moyenne +/- écart-type • Étendue	3,1 +/- 3,9 ans 5 mois – 12 ans 5,7 +/- 4,6 ans 1 an – 12 ans
Méthodes diagnostiques – n (%)	PCA Vitrectomie Aucun prélèvement	10/12 (83,3%) 3/12 (25%) 4/14 (28,6%)
Association des méthodes diagnostiques – n (%)	PCA + vitrectomie	3/12 (25%)

Tableau 8 - Caractéristiques de la rechute

Les données des prélèvements oculaires sont rapportées dans les **tableaux 9 et 10**.

Données de la PCA	Ensemble des yeux (17)
Réalisée	13/17 (76,5%)
Score ISOLD < -4,6 (P < 1%)	1/13 (7,7%)
Entre -4,6 et +4,6 (score douteux)	0/13 (0%)
> + 4,6 (P > 99%)	12/13 (92,3%)

Tableau 9 - Résultats de la PCA en cas de rechute

La PCA a été réalisée sur 13 des 17 yeux atteints (76,5%) et donc de façon bilatérale chez 3 des patients ayant rechuté. Elle s'est avérée négative dans 1 cas seulement (7,7%), jamais douteuse et positive dans 92,3% des cas soit 12 des 13 yeux prélevés.

Données de la vitrectomie		Ensemble des yeux (17)
Réalisée		3/17 (17,6%)
Contributive	Oui	0/3 (0%)
	Partiellement	2/3 (66,7%)
	Non	1/3 (33,3%)

Tableau 10 - Résultats de la vitrectomie en cas de rechute

La vitrectomie, quant à elle, a été réalisée sur seulement 3 des 17 yeux atteints (17,6%). Elle n'a dans aucun cas permis de mettre en évidence des cellules lymphomateuses, partiellement contributive avec des doutes sur la présence de cellules lymphoïdes atypiques dans 66,7% des prélèvements soit 2 des 3 cas et non contributive pour 1 prélèvement soit 33,3% des cas.

IV.3.5 Analyse statistique de comparaison des différents groupes

Nous avons mené des études statistiques comparatives entre les différents groupes de patients. D'une part entre le groupe « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral concomitant » et d'autre part entre le groupe « lymphome oculaire pur » et « lymphome cérébral pur ».

Les résultats de ces analyses sont résumés dans les **tableaux 11 et 12**.

Caractéristiques générales des patients		Patients avec un lymphome oculaire pur (10)	Patients avec un lymphome oculo-cérébral concomitant (8)	p-value
Sexe – n (%)	Hommes	2 (20%)	2 (25%)	0,799
	Femmes	8 (80%)	6 (75%)	
Age au diagnostic (années)	Moyenne +/- écart-type	73,8 +/- 8,7	74,6 +/- 9,5	0,896
	Étendue	60,9-85,2	59,3-88,8	
Délai au diagnostic (mois)	Moyen +/- écart-type	10,7 +/- 10,5	4,4 +/- 6,2	0,063
	Étendue	1-33	1-18	
Atteinte oculaire – n (%)	Unilatérale	4 (40%)	5 (62,5%)	0,343
	Bilatérale	6 (60%)	3 (37,5%)	
Age à la 1 ^{ère} rechute (années)	Moyenne +/- écart-type	73,6 ans +/- 7	78,8 +/- 5,6	0,286
	Étendue	69 – 85,5 ans	71,5 – 82,6	

Tableau 11 - Comparaison entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral concomitant »

Caractéristiques générales des patients		Patients avec un lymphome oculaire pur (10)	Patients avec un lymphome cérébral pur (5)	p-value
Sexe – n (%)	Hommes	2 (20%)	3 (60%)	0,121
	Femmes	8 (80%)	2 (40%)	
Age au diagnostic (années)	Moyenne +/- écart-type	73,8 +/- 8,7	64,1 +/- 11,9	0,206
	Étendue	60,9-85,2	46-79,4	
Délai au diagnostic (mois)	Moyen +/- écart-type	10,7 +/- 10,5	1 +/- 0	0,005
	Étendue	1-33	1-1	
Age à la 1 ^{ère} rechute (années)	Moyenne +/- écart-type	73,6 ans +/- 7	69,9 ans +/- 8,1	0,420
	Étendue	69 – 85,5 ans	58 – 80 ans	

Tableau 12 - Comparaison entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome cérébral pur »

L'analyse statistique des différents groupes n'a permis de mettre en évidence qu'une seule différence statistiquement significative, celle d'un délai au diagnostic beaucoup plus long dans le cas des patients présentant une atteinte oculaire pure (10,7 mois +/- 10,5 mois) comparativement aux patients avec une atteinte cérébrale isolée (1 mois) puisque la p-value était de 0,05.

Les autres comparaisons ne sont pas statistiquement significatives, néanmoins on peut souligner un âge au diagnostic globalement plus jeune chez les patients présentant une atteinte cérébrale avec une rechute également plus précoce.

L'objectif principal de ce travail de thèse était de s'intéresser aux différentes méthodes diagnostiques.

Dans un premier temps, des analyses statistiques ont été menées afin de comparer la positivité de la PCA et de la vitrectomie selon si l'atteinte oculaire était associée ou non à une atteinte cérébrale.

Les données de ces analyses sont reportées dans le **tableau 13**.

Méthodes diagnostiques		Lymphome oculaire pur (16)	Lymphome oculo-cérébral (11)	p-value
PCA : analyse du score ISOLD	< -4,6 (P < 1%)	1/12 (8,3%)	1/8 (12,5%)	0,535
	Entre -4,6 et +4,6 (score douteux)	1/12 (8,3%)	2/8 (25%)	
	> + 4,6 (P > 99%)	10/12 (83,3%)	5/8 (62,5%)	
Vitrectomie : contributive	Oui	7 (58,3%)	5 (71,4%)	0,338
	Partiellement	3 (25%)	0 (0%)	
	Non	2 (16,7%)	2 (28,6%)	

Tableau 13 - Comparaison des prélèvements oculaires entre les groupes « lymphome oculaire pur » et « lymphome oculo-cérébral »

Les résultats de la PCA et de la vitrectomie ne sont pas statistiquement différents qu'il y ait ou non une atteinte cérébrale associée à une atteinte oculaire, avec une p-value > 0,05 pour les 2 méthodes diagnostiques.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs influençant le résultat, positif ou négatif, de la PCA et de la vitrectomie en fonction de leur présence ou non. Les facteurs étudiés sont la présence ou l'absence d'une hyalite, d'infiltrats sous-rétiniens ainsi que la normalité ou non de l'OCT maculaire.

Les résultats de ces analyses sont résumés dans les **tableaux 14 et 15**.

		PCA positive	PCA douteuse ou négative	p-value
Hyalite	Présente	15	4	0,076
	Absente	0	1	
Infiltrats sous-rétiniens	Présents	7	2	0,795
	Absents	8	3	
OCT maculaire	Normal	4	4	0,083
	Anormal	4	0	

Tableau 14 - Étude des facteurs influençant les résultats de la PCA

		Vitrectomie positive	Vitrectomie négative ou douteuse	p-value
Hyalite	Présente	12	6	0,658
	Absente	0	0	
Infiltrats sous-rétiniens	Présents	6	4	0,914
	Absents	5	3	
OCT maculaire	Normal	5	2	0,880
	Anormal	2	1	

Tableau 15 - Étude des facteurs influençant les résultats de la vitrectomie

Les différents facteurs étudiés ne semblent pas influencer de façon statistiquement significative la positivité des 2 méthodes diagnostiques puisque la p-value est dans tous les cas supérieure à 0,05.

Cependant, avec une p-value à 0,076, la présence d'une hyalite semble influencer de manière notable, mais non statistiquement significative, les résultats de la PCA.

IV.4 Discussion

Dans un premier temps, nous nous attacherons à comparer les résultats obtenus aux données de la littérature ; puis dans un deuxième temps, nous proposerons un protocole type visant à améliorer les résultats des analyses réalisées sur les prélèvements oculaires.

IV.4.1 Caractéristiques générales de la population

L'âge moyen au diagnostic dans notre cohorte de patients était de 72 ans avec des extrêmes allant de 46 à 88,8 ans, avec un âge au diagnostic globalement supérieur aux autres études où l'âge médian au diagnostic est de 60 ans, variant entre 36 et 90 ans (12).

Dans notre étude, le sexe-ratio est quasiment de 2 femmes pour 1 homme (69,6% de femmes pour 30,4% d'hommes), ce qui est en accord avec les études les plus récentes où un tel ratio est également décrit (12).

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic cytologique est de 6,4 mois +/- 8,6 mois avec des extrêmes allant de 1 à 33 mois, semblant moins long que celui rapporté dans les études récentes où le délai moyen est supérieur à 1 an (46,47). Cette différence peut laisser sous-entendre une certaine vigilance des cliniciens aux symptômes et signes cliniques pouvant suggérer un lymphome oculaire.

Les patients présentant un lymphome oculaire isolé ou associé à une atteinte cérébrale, se plaignent d'une baisse d'acuité visuelle dans 100% des cas et rapportent également des myodésopsies dans 41,2% des cas, ce qui est légèrement supérieur à ce qui a été décrit dans la littérature avec une baisse de vision rapportée dans 25-30% des cas et des myodésopsies dans 20-25% des cas (1).

Le délai moyen entre l'atteinte oculaire et l'atteinte cérébrale dans notre étude était de 44,3 mois +/- 36,7 mois (extrêmes de 1 an à 8 ans), légèrement supérieur à celui retrouvé dans une large étude rétrospective, dans laquelle il est évalué à 21,7 mois (12).

Lors du diagnostic initial, 34,8% des patients présentaient une atteinte à la fois oculaire et cérébrale, ce qui concorde avec les données de la littérature où chez 16 à 34% des patients avec un lymphome vitréo-rétinien primitif, il est retrouvé un lymphome cérébral associé (12).

Dans notre cohorte, 85,7% des patients avec une atteinte oculaire initiale développent une atteinte cérébrale concomitante ou au cours de l'évolution, correspondant bien aux 50-90% d'évolution rapportés dans les autres études (12).

IV.4.2 Caractéristiques cliniques et paracliniques des yeux atteints

Dans notre série, 50% des atteintes oculaires étaient bilatérales, avec une incidence légèrement inférieure aux 64-83% rapportés dans les autres études cliniques (1,5).

Lors de l'examen initial, l'inflammation vitréenne ou hyalite a été retrouvée chez 92,6% des yeux atteints. Plusieurs auteurs suggèrent que la hyalite est le signe clé, quasi pathognomonique

de l'atteinte oculaire, devant faire évoquer le diagnostic de lymphome chez tout patient âgé de plus de 50 ans (3,13,48).

L'OCT maculaire n'a pas été réalisé dans près d'un tiers des cas, principalement pour les patients chez qui le diagnostic a été porté avant 2015, ce qui peut probablement s'expliquer par une moins bonne connaissance des lésions pouvant être observées à l'OCT maculaire dans le cadre d'un PVRL et une moins grande habitude des praticiens à la réalisation de cet examen.

Une anomalie rétinienne sous la forme de lésions hyperréflexives fusiformes, de lésions drusénoïdes ou de DSR est retrouvée dans 42,1% des cas.

L'OCT maculaire est d'une grande aide au diagnostic de PVRL et devrait être systématiquement réalisé, comme le suggère l'étude de Carbonelle et al. en 2021 qui établit une liste de recommandations pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien (49).

Cette étude recommande également la réalisation systématique d'un cliché en autofluorescence et d'une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

Dans notre cohorte, l'angiographie n'a été réalisée que pour 37% des patients. Cette faible incidence peut s'expliquer par le caractère invasif de l'examen non dénué de risques ainsi que par un intérêt limité à sa réalisation du fait de la présence dans la quasi-totalité des cas d'une hyalite pouvant gêner à l'interprétation (49).

IV.4.3 Prélèvements oculaires diagnostiques

Dans notre étude, 100% des patients présentant une atteinte oculaire seule ou associée à une atteinte cérébrale, ont bénéficié d'une PCA diagnostique avec un dosage de l'IL-6, IL-10, un calcul du rapport IL-10/IL-6 et un calcul du score ISOLD.

D'après les données issues de l'étude de Cassoux et al., il semblerait qu'un seuil de 50 pg/mL d'IL10 dans l'humeur aqueuse serait acceptable avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 93% (23). De même, selon Whitcup et al., un rapport IL-10/IL-6 > 1 serait en faveur d'un PVRL avec une sensibilité de 74,3% et une spécificité de 75% (24).

80% de nos patients avaient un taux d'IL-10 > 50 pg/mL et 90% un rapport IL-10/IL-6 > 1.

De plus, le score ISOLD qui présente une sensibilité et une spécificité plus élevées, respectivement de 93-94% et de 95-100% était positif pour 75% de nos patients et formellement négatif dans 10% des cas.

Le dosage des cytokines dans l'humeur aqueuse constitue une importante aide au diagnostic, et ce d'autant plus récemment avec l'utilisation du score ISOLD.

Néanmoins, l'utilisation de cette analyse est limitée par plusieurs facteurs.

Le premier étant qu'elle n'est réalisée que dans certains centres en France, dont l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon.

De plus, l'acheminement au laboratoire doit se faire dans des conditions très strictes et les prélèvements doivent arriver congelés.

Enfin, la production d'interleukines peut être influencée par la prise antérieure de corticoïdes ou de thérapies immunosuppressives, et par certaines pathologies systémiques.

Tout ceci justifie donc la nécessité d'un prélèvement vitréen complémentaire en cas de positivité ou d'une biopsie cérébrale en cas d'atteinte cérébrale concomitante.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié uniquement d'une PCA dans le cadre d'un lymphome oculo-cérébral concomittant, du fait d'une AEG importante rendant la réalisation d'examens supplémentaires impossible.

Sur les 27 yeux atteints, 19 ont bénéficié d'une vitrectomie soit 70,4% de la totalité des yeux. En cas d'atteinte bilatérale, les prélèvements ont été réalisés dans les 2 yeux pour seulement 2 patients, en raison d'un premier prélèvement négatif et non contributif face à une clinique très évocatrice.

L'analyse cytologique s'est avérée positive dans 63,2% des cas avec mise en évidence de cellules lymphomateuses, partiellement contributive dans 15,8% des cas et faussement négative dans 21,1% des cas. Nous pouvons donc considérer qu'elle a été contributive au diagnostic dans 79% des cas.

Il est important de souligner que bien que l'analyse cytologique du vitré soit considérée comme le gold-standard nécessaire à la confirmation du diagnostic de PVRL (sauf dans les cas où le diagnostic a été obtenu après biopsie cérébrale ou ponction lombaire en cas de lymphome cérébral concomittant), sa rentabilité diagnostique varie suivant les études entre 25 et 95%.

Selon les données de la littérature, le taux de faux négatifs s'élèverait à environ 30% après l'examen d'un premier échantillon vitréen, avec ainsi un taux légèrement supérieur à celui retrouvé dans notre étude (24).

La rentabilité diagnostique de la vitrectomie dépend non seulement de la technique de réalisation du prélèvement mais également de la méthode de réalisation de l'analyse anatomopathologique.

Nous avons souhaité comparer les conditions de réalisation de la vitrectomie et de l'analyse cytologique du CHRU de Tours à celles employées par un centre de référence, tel que l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Ces informations ont été recueillies auprès du Dr TOUHAMI Sara de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et auprès du Dr ARSENE Sophie du CHRU de Tours.

Les données comparatives sont reportées dans le **tableau 16**.

		Hôpital de la Pitié-Salpêtrière	CHU de Tours
Technique de la vitrectomie	Voies d'abord	3 voies	3 voies
	Quantité de vitré	1 mL de vitré pur 8 mL de vitré dilué	0,1 mL de vitré pur 0,3 mL de vitré dilué
	Vitréotome	25 G	25 G
	Vitesse de coupe	Entre 3000 et 5000 coupes/minute	Entre 1200 et 3000 coupes/minute
Précautions	Temps d'acheminement	Une dizaine de minutes	Une dizaine de minutes
	Précautions particulières	Tubes Eppendorf secs, tubes transfix Ne pas laisser attendre le prélèvement	Diminuer la vitesse de coupe
	Fenêtre thérapeutique en cas de traitement par corticoïdes par voie générale	15 jours	?
Analyse cytologique	Anatomopathologistes	Expérimentés	Expérimentés
	Délais de rendu des premiers résultats	Dans la journée	Dans la journée

Tableau 16 - Comparaison des modalités de la vitrectomie entre un centre de référence (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière) et le CHRU de Tours

Les principales différences constatées concernent la quantité de vitré prélevée, 10 fois supérieure pour le vitré pur et 26 fois supérieure pour le vitré dilué à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Néanmoins, dans notre étude portant sur les cas de lymphomes du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2023, le volume moyen de vitré dilué est estimé à 28,4 mL. La différence constatée entre les pratiques actuelles au CHRU de Tours consistant à prélever 0,3 mL de vitré dilué et le volume calculé dans notre étude s'explique par l'évolution des pratiques au fil des ans puisqu'initialement la cassette de vitrectomie était également envoyée en analyse, mais cette procédure n'est plus recommandée.

De même, la vitesse de coupe employée est plus rapide dans le centre de référence.

Il est habituellement préconisé de diminuer la vitesse de coupe afin de ne pas abîmer les cellules. Cependant, le laboratoire de la Pitié-Salpêtrière étant très efficace, il est possible d'avoir une vitesse de coupe de 3000-4000 sans enfoncer la pédale de vitrectomie au maximum.

Afin d'homogénéiser les pratiques, plusieurs études ont montré l'intérêt d'employer la méthode suivante (4,26,27) :

- Réalisation d'une vitrectomie avec un abord à 3 voies
- Prélèvement de 1 à 3 cm³ de vitré pur par une seringue reliée au vitréotome puis un prélèvement de 20 cm³ de vitré dilué et de la cassette de vitrectomie
- Utilisation d'un vitréotome 20, 23 ou 25 gauges
- Diminuer la vitesse de coupe au cours de la vitrectomie. Jiang et al. recommandent une vitesse de coupe inférieure ou égale à 600 cpm suite à la mise en évidence d'une diminution de la viabilité cellulaire au-dessus de 600 cpm lors d'expérimentations in vitro (28).
- Assurer un temps de cheminement entre la salle d'opération et le laboratoire d'anatomopathologie inférieur à 1 heure avec une analyse immédiate après réception
- Éviter si possible l'utilisation de corticoïdes préalables, retardant le diagnostic mais surtout induisant des changements dégénératifs des cellules (29)

L'analyse cytologique est systématiquement complétée par un immunophénotypage pouvant permettre de redresser le diagnostic.

Dans notre étude, l'immunophénotypage a permis de mettre en évidence des cellules lymphomateuses B pour 3 des prélèvements avec une analyse cytologique négative.

Au CHRU de Tours, la mise en évidence des cellules lymphomateuses par immunophénotypage repose sur une recherche large avec les antigènes membranaires suivants :

- Lymphocytes B : CD19, CD20, chaînes légères Kappa et Lambda
- Lymphocytes T : CD3, CD5, CD4 et CD8
- Lymphocytes NK : CD56
- Anomalies d'expression : CD10
- Facteur pronostique : CD38
- Marqueur pan leucocytaire CD45 (afin d'individualiser les différentes populations).

Sont reportées en annexe, deux analyses immunophénotypiques dont l'une (**annexe 1**) permet de mettre en évidence des cellules B monotypiques Lambda⁺ et l'autre (**annexe 2**) est négative révélant de rares cellules lymphoïdes T avec une expression normale des marqueurs membranaires CD3, CD4, CD5 et CD8.

Néanmoins, qu'il s'agisse de l'analyse cytologique ou de l'immunophénotypage, leur réalisation peut être fortement limitée par certains paramètres dont voici la liste :

- Un échantillon vitréen de volume limité
- Un nombre peu important de cellules lymphomateuses, difficiles à isoler des cellules inflammatoires, macrophages ou autres débris cellulaires (dans 100% des prélèvements réalisés dans notre étude, des cellules inflammatoires autres que des lymphocytes sont retrouvées)
- Une mauvaise manipulation des échantillons vitréens favorisant une lyse cellulaire rapide du fait de la grande fragilité des cellules lymphomateuses (dans notre série, une lyse cellulaire est retrouvée dans plus de la moitié des prélèvements d'une importance variable)
- Une dégénérescence cellulaire favorisée par l'utilisation préalable de corticoïdes

Afin d'augmenter les chances diagnostiques, plusieurs analyses complémentaires sont en cours d'exploration comme notamment la recherche de mutations et la quantification des microARNs. Cependant ces méthodes diagnostiques sont actuellement réalisées uniquement dans des centres référents ou en cours d'exploration.

IV.4.4 Suivi et évolution diagnostique

Dans notre étude, le traitement de 1^{ère} ligne est très largement prédominé par la chimiothérapie intra-veineuse. Celle-ci est employée seule pour 18 patients (85,7%), associée à des IVT de Méthotrexate pour 1 patient (4,8%) et associée à une irradiation oculaire pour 1 patient (4,8%). 1 seul patient a bénéficié d'un traitement par IVT seules de Méthotrexate.

Il n'y a pas à ce jour, de réel consensus sur la démarche à suivre en cas d'atteinte oculaire isolée. Il est possible de réaliser une chimiothérapie locale seule sous forme d'IVT, garantissant un bon contrôle de la maladie sans complications ; ou de traiter par une association de chimiothérapie locale et systémique permettant ainsi de traiter les atteintes cérébrales infra-cliniques. Dans ce cas, la survie globale des patients semble améliorée (85% à 4 ans), au prix d'une qualité de vie fortement altérée par les effets indésirables des traitements systémiques (50).

Au cours du suivi, 14 des 21 patients (66,7%) ont présenté une rechute. Celle-ci était ophtalmologique pure pour 7 patients (50%), cérébrale pure pour 2 patients (14,2%) et conjointement ophtalmologique et cérébrale pour 5 patients (35,7%).

Au niveau national, le taux de rechute oculaire est évalué à 10%, nettement inférieur à celui objectivé dans notre étude (51). Cette différence peut être expliquée par la petite taille de notre cohorte mais également par la probable présence d'un biais de mesure, signifiant qu'en cas d'atteinte oculaire, il existe un suivi ophtalmologique rapproché permettant de détecter plus facilement et plus précocement une récurrence.

Le délai moyen à la rechute oculaire est évalué à 37,2 mois, concordant avec les données issues des études antérieures (52).

L'étude récente de Shixue et al. a permis de mettre en évidence que le risque de rechute oculaire était associé à un âge jeune au diagnostic, un PVRL isolé et l'absence de réalisation d'IVT de chimiothérapie (52).

La PCA a été réalisée sur 13 des 17 yeux présentant une rechute. Le taux moyen d'IL-10 était de 823,7 pg/mL. Le score ISOLD était $> +4,6$ dans 92,3% des cas et la PCA ne s'est avérée négative que dans un cas.

Une vitrectomie a été associée à la PCA uniquement pour 3 yeux. Elle n'a pas permis de mettre en évidence de cellules lymphomateuses dans un seul des prélèvements mais a été partiellement contributive pour 2 des prélèvements.

Il est donc à noter qu'en cas de suspicion de récurrence oculaire, la réalisation d'une PCA semble à fortement privilégier.

Une étude récente menée au CH de la Croix-Rousse à Lyon, a cherché à évaluer les changements de concentration de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse tout au long du traitement et du suivi des patients atteints de PVRL. Les patients ont bénéficié d'une PCA de contrôle à chaque consultation de suivi permettant ainsi de suivre les fluctuations du taux d'IL-10 au cours du temps.

Dans un premier temps, il a été mis en évidence une diminution significative du taux moyen d'IL-10 dans l'humeur aqueuse lors de la première visite de contrôle post-traitement. De plus, les patients avec un taux d'IL-10 indétectable en post-induction semblent moins à risque de faire une récurrence oculaire.

Dans un second temps, cette étude a objectivé une nouvelle augmentation du taux d'IL-10 sur un œil cliniquement quiescent en moyenne 4 mois avant la récurrence clinique.

Par conséquent, il semblerait qu'un dosage régulier de l'IL-10 dans l'humeur aqueuse, à chaque visite de contrôle, idéalement tous les 3 mois pendant 2 ans permette une détection très précoce de la récurrence oculaire avant même l'apparition des signes cliniques.

Nous pouvons néanmoins souligner quelques limites à la réalisation aussi fréquente d'un tel dosage. En effet la PCA reste un acte invasif non dénué de risques pour le patient, nécessitant du temps et une salle adaptée à sa réalisation. De plus, à ce jour, seuls certains centres réalisent le dosage de cytokines dans l'humeur aqueuse et l'acheminement vers le centre d'analyse doit respecter des conditions strictes (53).

IV.4.5 Protocole de prise en charge des patients atteints de PVRL au CHU de Tours

Comme il a été montré dans cette étude et comme le prouvent les données de la littérature, le lymphome vitréo-rétinien primitif est une pathologie rare mais grave au tableau clinique pouvant mimer de nombreuses pathologies oculaires rendant son diagnostic difficile.

Afin de réduire le délai au diagnostic et d'améliorer le pronostic de ces patients au CHRU de Tours, un protocole standardisé de prise en charge pourrait être proposé.

2 cas de figure sont possibles :

1. Patient adressé par le service d'hématologie ou de neurologie pour suspicion de lymphome cérébral

- Actuellement, le patient est examiné par un interne plus ou moins expérimenté sur les créneaux d'urgence ou sur des plages de consultation disponibles rapidement. Ce type de prise en charge peut favoriser les erreurs ou retards au diagnostic.
- L'organisation optimale pourrait être résumée comme suit :
 - Patient pris en charge par un médecin sénior référent pour cette pathologie (permettant ainsi au patient de bénéficier de l'expérience du médecin et facilitant les échanges entre spécialistes)

- Examen ophtalmologique de référence :
 - Acuité visuelle
 - Tension oculaire
 - Examen à la lampe à fente
 - Fond d'œil et clichés en autofluorescence
 - OCT maculaire
 - +/- complété par une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine comme préconisé dans certaines études mais dont l'intérêt reste limité par la présence d'une hyalite
- Privilégier un examen en début de semaine afin de pouvoir réaliser rapidement une PCA avec dosage de l'IL-6, IL-10 et calcul du score ISOLD. En effet, ceci faciliterait l'acheminement vers les laboratoires référents qui ne pratiquent ce genre d'analyses que les jours de semaine et non le week-end.

2. Patient consultant aux urgences pour symptômes ophtalmologiques (myodésopsies, baisse d'acuité visuelle...)

- Dans ce cas de figure, l'organisation optimale pourrait être celle-ci :
 - Patient pris en charge par l'interne de garde qui réalise l'examen ophtalmologique de référence tel que préconisé précédemment
 - Faire sénioriser le dossier par un médecin référent
 - Envisager une hospitalisation pour réalisation d'une IRM cérébrale et PL

Dans les 2 cas, la suspicion clinique de PVRL doit être confirmée par une analyse cytologique permettant un diagnostic de certitude.

Plusieurs situations sont possibles :

- En cas de suspicion clinique de lymphome oculo-cérébral concomitant :
 - Selon l'accessibilité de la lésion tumorale : réalisation d'une biopsie cérébrale ou d'une PCA et d'une vitrectomie dans le même temps opératoire
 - Réalisation, en cas de prélèvement cérébral (ou oculaire) négatif, d'un prélèvement oculaire (ou cérébral)
- En cas de suspicion clinique de lymphome oculaire isolé :
 - **Réalisation d'une PCA chez tout patient de > 50 ans présentant une hyalite** (voire désormais chez tout patient de > 40 ans)
 - Réalisation dans le même temps opératoire d'une PCA et d'une vitrectomie en cas de forte présomption clinique de lymphome
 - Réalisation dans un 1^{er} temps d'une PCA puis en fonction des résultats de la PCA, réalisation d'une vitrectomie, en cas de tableau clinique incomplet

Concernant le prélèvement de chambre antérieure, un guide de prélèvements de l'IL-6 et IL-10 regroupant toutes les informations nécessaires aux bonnes conditions de recueil et d'acheminement pourrait être rédigé (**annexe 3**).

Concernant la technique chirurgicale, une procédure standardisée pourrait permettre de limiter les faux négatifs. Nous pouvons proposer la procédure suivante, inspirée des données obtenues auprès des ophtalmologistes de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, centre de référence :

- Vitrectomie avec 3 voies d'abord (infusion, endolumière, instruments)
- Utilisation d'un vitréotome 25 gauges
- Prélèvement de 1 mL de vitré pur et de 8 mL de vitré dilué
- Vitesse de coupe la plus basse possible (à adapter aux performances du laboratoire d'analyses)
- Temps d'acheminement au laboratoire d'analyses aux alentours d'une dizaine de minutes
- Réalisation de l'analyse par des anatomopathologistes expérimentés

Un protocole a également été rédigé (**annexe 4**).

Concernant le suivi des patients atteints de PVRL, il n'y a pas de consensus.

Comme précédemment évoqué, l'étude récente menée à l'hôpital de la Croix-Rousse de Lyon, préconise la réalisation d'une PCA et le dosage de l'IL-10 tous les 3 mois pendant 2 ans afin de détecter précocement une rechute. Néanmoins une telle surveillance paraît non réalisable actuellement.

Nous préconisons donc comme rythme de surveillance :

- Pendant la **durée du traitement** :
 - En cas de traitement par chimiothérapie systémique : une surveillance tous mois puis tous les 3 mois
 - En cas de traitement par chimiothérapie locale : contrôle avant chaque IVT
- Dans les 2 **premières années** :
 - En cas d'atteinte oculaire : un contrôle ophtalmologique tous les 6 mois
 - En cas d'atteinte cérébrale isolée : un contrôle ophtalmologique annuel
- Au **long terme** :
 - En cas d'atteinte oculaire : un contrôle ophtalmologique annuel
 - En cas d'atteinte cérébrale isolée : un contrôle ophtalmologique annuel

Cette surveillance doit comporter un fond d'œil dilaté et un OCT maculaire.

En cas de doute sur la récurrence d'une hyalite, une PCA avec dosage de l'IL-6, IL-10 et calcul du score ISOLD doit être réalisée.

Afin de minimiser les déplacements, il est intéressant de faire correspondre les rendez-vous chez l'ophtalmologiste et l'oncologue.

Le parcours patient est résumé de façon schématique dans les **annexes 5 et 6**.

Une fiche d'information devrait être remise au patient qu'il présente initialement ou non une atteinte oculaire afin de le sensibiliser aux signes fonctionnels devant le faire consulter en urgence. Ce document pourrait s'inspirer du guide d'information patient du réseau LOC (Réseau Expert National pour les Lymphomes Oculo-Cérébraux).

Un exemple a été rédigé en **annexe 7**.

IV.4.6 Les limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers, papiers et informatiques, ce qui a pu introduire un biais par manque de données pour certains patients.

De plus, il s'agit d'une étude monocentrique concernant une pathologie rare responsable d'un faible nombre de patients inclus, limitant ainsi la généralisation de nos résultats.

D'autre part, l'approche dans notre étude s'est faite d'un point de vue ophtalmologique, en ne retraçant que l'histoire des patients suivis dans le service d'ophtalmologie, ainsi responsable d'un biais de sélection en excluant de manière involontaire les patients présentant uniquement un lymphome cérébral et dont la surveillance ophtalmologique n'est pas réalisée au CHRU de Tours.

Néanmoins, notre étude présente certaines forces.

Dans un premier temps, il s'agit d'une étude descriptive ayant permis de faire un état des lieux des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de lymphome oculo-cérébral suivis au CHRU de Tours.

Grâce à cette étude, nous mettons en évidence la nécessité d'une collaboration étroite entre les ophtalmologistes et les neurologues, puisque cette pathologie concerne ces 2 organes, chacun devant assurer une surveillance régulière des patients.

Enfin, cette étude aura permis la rédaction de plusieurs documents pouvant être utiles à la fois aux praticiens et aux patients. Les guides de prélèvement de l'IL-6 et IL-10 ainsi que de l'humeur vitrée fournissent une démarche standardisée à suivre afin de limiter le risque d'erreurs ; tandis que la fiche d'information au patient est un document qu'il pourra lire à tête reposée lui permettant de mieux comprendre sa pathologie et de consulter rapidement en cas de nouveaux symptômes pouvant évoquer une rechute oculaire ou cérébrale.

V. Conclusion

Cette étude a permis de confirmer que le lymphome oculo-cérébral est une pathologie rare aux pronostics vital et visuel sombres, requérant un diagnostic rapide et efficace. A ce titre, une collaboration étroite entre neurologues, ophtalmologistes et anatomopathologistes est indispensable afin de limiter les retards et erreurs diagnostiques.

La rechute, oculaire ou cérébrale, est fréquente, parfois très à distance du diagnostic initial nécessitant une surveillance neurologique et ophtalmologique régulière.

Se pose aujourd'hui la question de l'indication à un dosage régulier de l'IL-6 et IL-10 dans l'humeur aqueuse afin de déceler les signes biologiques de rechute avant les manifestations cliniques.

REFERENCES

1. Venkatesh R, Bavaharan B, Mahendradas P, Yadav NK. Primary vitreoretinal lymphoma: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019;13:353-64.
2. Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A, Elaraoud I, Ch'ng SW, Zikou A, et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;33(1):66-80.
3. Chan C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist*. 1 nov 2011;16(11):1589-99.
4. Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, Soheilian M, Dryja TP, Jakobiec FA, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology*. sept 1999;106(9):1805-10.
5. Mulay K, Narula R, Honavar SG. Primary vitreoretinal lymphoma. *Indian J Ophthalmol*. mars 2015;63(3):180-6.
6. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, Bodaghi B, Miléa D, Gerber S, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. déc 2000;8(4):243-50.
7. Berenbom A, Davila RM, Lin HS, Harbour JW. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye Lond Engl*. sept 2007;21(9):1198-201.
8. Verbraeken H, Hanssens M, Priem H, Lafaut B, De Laey JJ. Ocular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study of nine cases. *Br J Ophthalmol*. janv 1997;81(1):31-6.
9. Chan CC, Shen D, Hackett JJ, Buggage RR, Tuailon N. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 1 févr 2003;110(2):421-6.
10. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 28 oct 2021;138(17):1519-34.
11. Walker J, Ober RR, Khan A, Yuen D, Rao NA. Intraocular lymphoma developing in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol*. 1994 1993;17(6):331-6.
12. Sobolewska B, Chee SP, Zaguia F, Goldstein DA, Smith JR, Fend F, et al. Vitreoretinal Lymphoma. *Cancers*. 4 août 2021;13(16):3921.
13. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(6):564-78

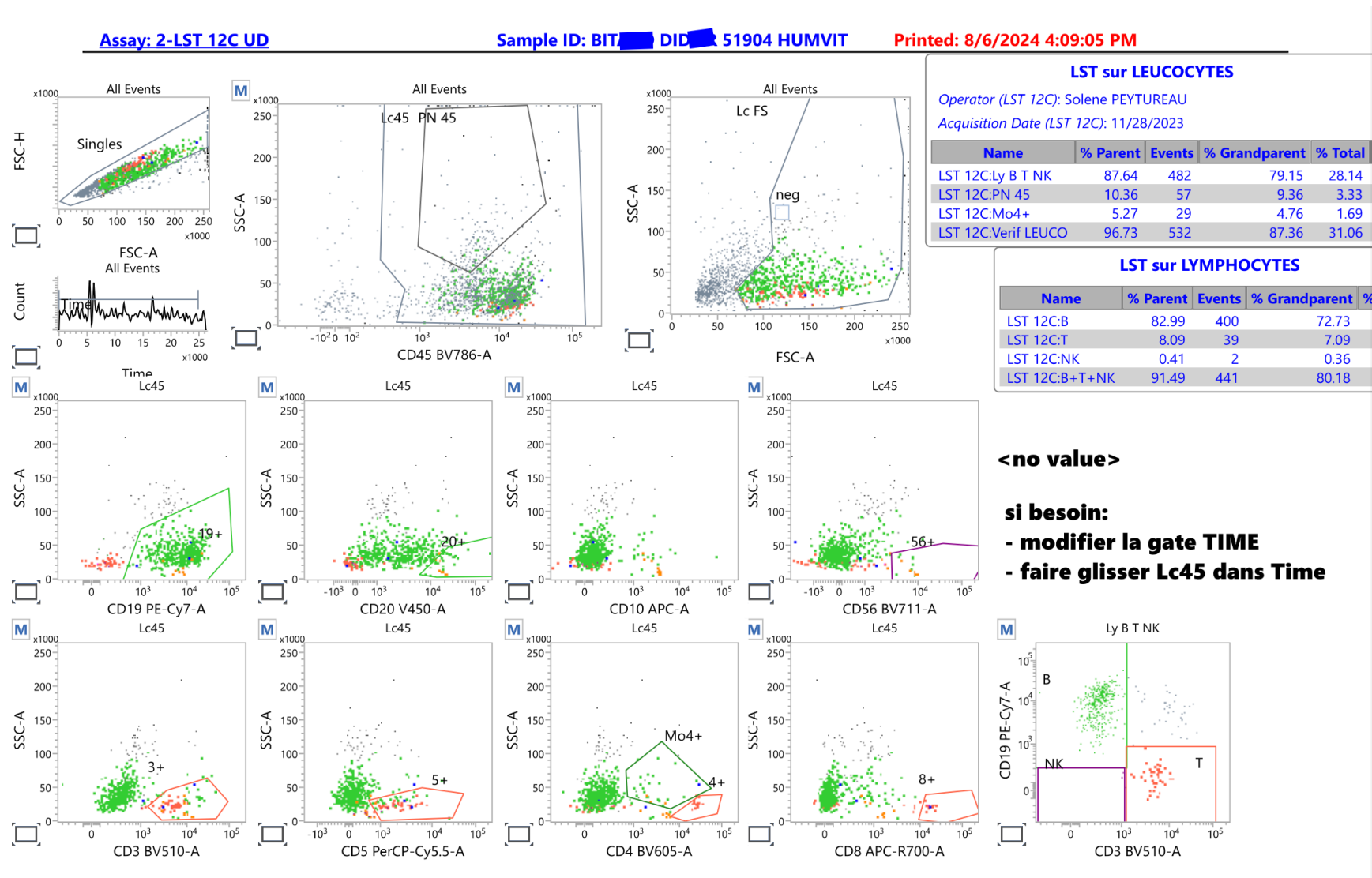
14. AlQahtani A, Touitou V, Cassoux N, Akin C, Merle-Beral H, Bodaghi B, et al. More Than a Masquerade Syndrome: Atypical Presentations of Vitreoretinal Lymphomas. *Ocul Immunol Inflamm.* 1 juin 2014;22(3):189-96.
15. Zhou M, Xu G. Recent progress in the diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 1 déc 2016;6(4):170-6.
16. Marchese A, Miserocchi E, Giuffrè C, Cicinelli MV, Querques G, Bandello F, et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreoretinal lymphoma: patterns of vitreous haze. *Br J Ophthalmol.* nov 2019;103(11):1656-9.
17. Rajagopal R, Harbour JW. Diagnostic testing and treatment choices in primary vitreoretinal lymphoma. *Retina Phila Pa.* mars 2011;31(3):435-40.
18. Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol.* déc 2002;13(6):411-8.
19. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, Nussenblatt R, Chan CC, Sen HN. FUNDUS AUTOFLUORESCENCE PATTERNS IN PRIMARY INTRAOCULAR LYMPHOMA. RETINA. févr 2014;34(2):366.
20. Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH, Deangelis LM, Daly SW, Coleman DJ. Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina Phila Pa.* 1997;17(2):118-23.
21. Chan CC, Wallace DJ. Intraocular Lymphoma: Update on Diagnosis and Management. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2004;11(5):285-95.
22. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 1 nov 2007;18(11):1851-5.
23. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran THC, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 Measurement in Aqueous Humor for Screening Patients with Suspicion of Primary Intraocular Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juill 2007;48(7):3253-9.
24. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology.* sept 1993;100(9):1399-406.
25. Akpek EK, Maca SM, Christen WG, Foster CS. Elevated vitreous interleukin-10 level is not diagnostic of intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology.* déc 1999;106(12):2291-5.
26. Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A review. *Semin Ophthalmol.* 2006;21(3):125-33.

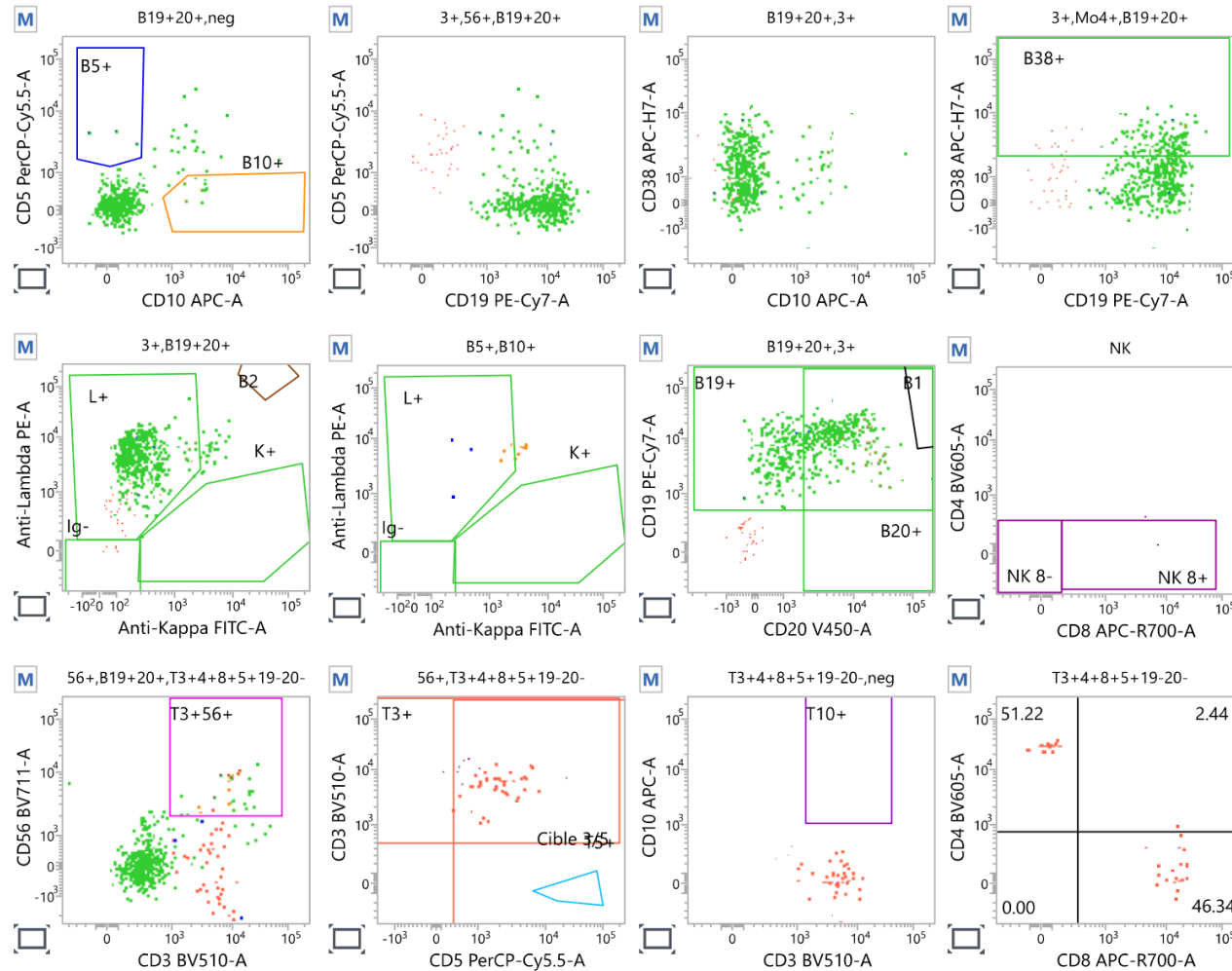
27. Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, Hochman J, Gottesman M. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: Recommendations for the Future. *Ocul Immunol Inflamm.* juin 2006;14(3):139-44.
28. Jiang T, Zhao Z, Chang Q. Evaluation of Cytologic Specimens Obtained during Experimental Vitreous Biopsy Using B-Cell Lymphoma Line. *Eur J Ophthalmol.* 1 nov 2014;24(6):911-7.
29. Melli B, Gentile P, Nicoli D, Farnetti E, Croci S, Gozzi F, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Current Diagnostic Laboratory Tests and New Emerging Molecular Tools. *Curr Oncol Tor Ont.* 24 sept 2022;29(10):6908-21.
30. Char DH, Ljung BM, Deschênes J, Miller TR. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *Br J Ophthalmol.* déc 1988;72(12):905-11.
31. Blumenkranz MS, Ward T, Murphy S, Mieler W, Williams GA, Long J. Applications and limitations of vitreoretinal biopsy techniques in intraocular large cell lymphoma. *Retina Phila Pa.* 1992;12(3 Suppl):S64-70.
32. Gündüz K, Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Diniz W, Mercado G, et al. Transscleral choroidal biopsy in the diagnosis of choroidal lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(6):551-5.
33. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(2):81-124.
34. Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol.* sept 1997;124(3):362-72.
35. Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T. Primary Intraocular Lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) Diagnosis and Management. *Ophthalmology.* 1 mai 1988;95(5):625-30.
36. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/126/1/76/34357/High-frequency-of-MYD88-mutations-in-vitreoretinal>
37. Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol.* août 2007;27(4):241-50.
38. Tuo J, Shen D, Yang HH, Chan CC. Distinct microRNA-155 expression in the vitreous of patients with primary vitreoretinal lymphoma and uveitis. *Am J Ophthalmol.* mars 2014;157(3):728-34.
39. Vitreous microRNA levels as diagnostic biomarkers for vitreoretinal lymphoma | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/129/23/3130/36038/Vitreous-microRNA-levels-as-diagnostic-biomarkers>

40. JCM | Free Full-Text | High-Throughput MicroRNA Profiling of Vitreoretinal Lymphoma: Vitreous and Serum MicroRNA Profiles Distinct from Uveitis [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1844>
41. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol*. mars 2008;92(3):383-8.
42. Hashida N, Nakai K, Saitoh N, Nishida K. Association between ocular findings and preventive therapy with onset of central nervous system involvement in patients with primary vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. avr 2014;252(4):687-93.
43. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. mai 2016;3(5):e217-227.
44. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye*. févr 2013;27(2):153-62.
45. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VML, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 1 sept 2014;59(5):503-16.
46. Takhar J, Doan T, Gonzales JA. Vitreoretinal Lymphoma: A Literature Review and Introduction of a New Diagnostic Method. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 1 janv 2021;10(1):93-8.
47. Menean M, Giuffrè C, Cicinelli MV, Marchese A, Modorati G, Bandello F, et al. A comprehensive overview of diagnosis, imaging and treatment of vitreoretinal lymphoma. *Eur J Ophthalmol*. 13 nov 2023;11206721231211931.
48. Fend F, Ferreri AJM, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. juin 2016;173(5):680-92.
49. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, Sobolewska B, Agrawal R, Bülow T, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 3 avr 2021;29(3):507-20.
50. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, Sobolewska B, Missotten T, Baarsma S, et al. Treatment Strategies in Primary Vitreoretinal Lymphoma: A 17-Center European Collaborative Study. *JAMA Ophthalmol*. 1 févr 2015;133(2):191-7.
51. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Soubeyran P, Chinot O, Taillandier L, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology*. 10 mars 2020;94(10):e1027-39.
52. Liu S, Jiang T, Gu J, Zhou X, Chen W, Ping B, et al. Prognosis, Risk Factors, and Clinical Features of Intraocular Recurrence in Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Ophthalmol Retina*. 1 avr 2024;8(4):317-24.

53. Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen AM, Ohanessian R, Ghesquières H, Sève P, et al. USE OF A THRESHOLD OF INTERLEUKIN-10 AND IL-10/IL-6 RATIO IN OCULAR SAMPLES FOR THE SCREENING OF VITREORETINAL LYMPHOMA. *Retina Phila Pa.* avr 2018;38(4):773-81.

Annexe 1 - Immunophénotypage positif : lymphocytes B monotypiques lambda





Sur LyB (Parents) - Sur GB Totaux (Grandpa

Name	% Parent	Events	% Grandparent
LST 12C:B19+	100.0	441	80.2
LST 12C:B20+	59.9	264	48.0
LST 12C:Ig-	0.0	0	0.0
LST 12C:K+	0.0	0	0.0
LST 12C:L+	93.4	412	74.9
LST 12C:B5+	0.7	3	0.5
LST 12C:B10+	2.0	9	1.6
LST 12C:B38+	29.5	130	23.6
LST 12C:B5+K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B5+L+	0.7	3	0.5
LST 12C:B10+K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B10+L+	0.7	3	0.5
LST 12C:B1	0.0	0	0.0
LST 12C:B1 AND K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B1 AND L+	0.0	0	0.0
LST 12C:B2	0.0	0	0.0
LST 12C:B2 AND K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B2 AND L+	0.0	0	0.0

Sur LyT (Parents) - Sur GB Totaux (Grandpa

Rapport: T4/T8 = 1.1

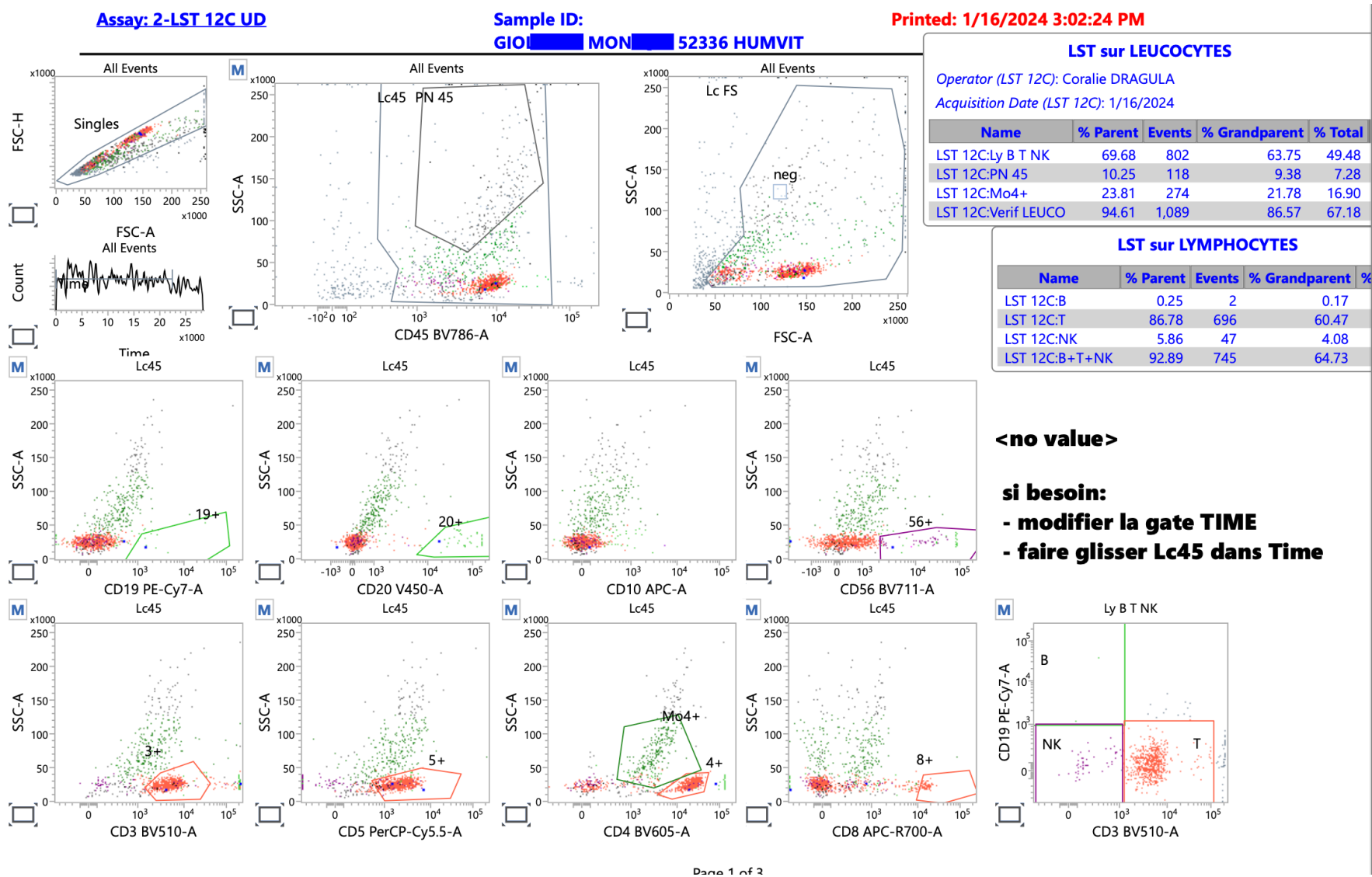
Name	% Parent	Events	% Grandparent
LST 12C:T3+	100.0	41	7.5
LST 12C:T5+	100.0	41	7.5
LST 12C:4+8-	51.2	21	3.8
LST 12C:4+8+	2.4	1	0.2
LST 12C:4-8-	0.0	0	0.0
LST 12C:4-8+	46.3	19	3.5
LST 12C:T3+56+	2.4	1	0.2
LST 12C:T10+	0.0	0	0.0
LST 12C:Cible 3/5	0.0	0	0.0

Sur NK (Parents) - Sur LyTotaux (Grandparen

Rapport: T4/T8 = 1.1

Name	% Parent	Events	% Grandparent	% T
LST 12C:NK 8+	50.0	1	0.2	
LST 12C:NK 8-	0.0	0	0.0	

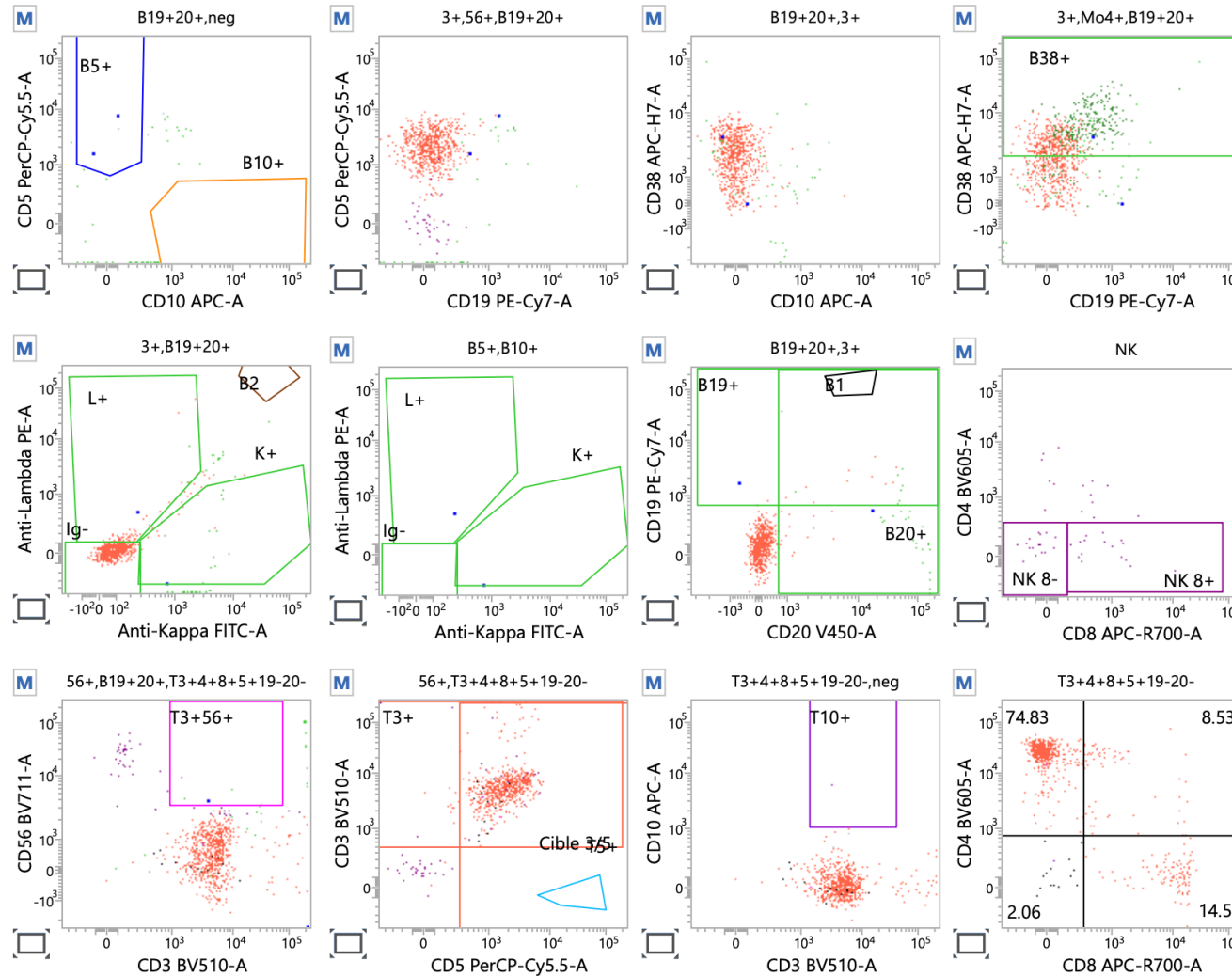
Annexe 2 – Immunophénotypage négatif : rares cellules lymphoïdes T



Assay: 2-LST 12C UD

Sample ID:
GIO MON 52336 HUMVIT

Printed: 1/16/2024 3:02:24 PM



Sur LyB (Parents) - Sur GB Totaux (Grandpa)

Name	% Parent	Events	% Grandparent
LST 12C:B19+	37.2	16	1.4
LST 12C:B20+	86.0	37	3.2
LST 12C:Ig-	0.0	0	0.0
LST 12C:K+	25.6	11	1.0
LST 12C:L+	7.0	3	0.3
LST 12C:B5+	4.7	2	0.2
LST 12C:B10+	0.0	0	0.0
LST 12C:B38+	34.9	15	1.3
LST 12C:B5+K+	2.3	1	0.1
LST 12C:B5+L+	2.3	1	0.1
LST 12C:B10+K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B10+L+	0.0	0	0.0
LST 12C:B1	0.0	0	0.0
LST 12C:B1 AND K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B1 AND L+	0.0	0	0.0
LST 12C:B2	0.0	0	0.0
LST 12C:B2 AND K+	0.0	0	0.0
LST 12C:B2 AND L+	0.0	0	0.0

Sur LyT (Parents) - Sur GB Totaux (Grandpa)

Rapport: T4/T8 = 5.1

Name	% Parent	Events	% Grandparent
LST 12C:T3+	99.7	725	63.0
LST 12C:T5+	97.4	708	61.5
LST 12C:4+8-	74.8	544	47.3
LST 12C:4+8+	8.5	62	5.4
LST 12C:4-8-	2.1	15	1.3
LST 12C:4-8+	14.6	106	9.2
LST 12C:T3+56+	0.1	1	0.1
LST 12C:T10+	0.1	1	0.1
LST 12C:Cible 3/5	0.0	0	0.0

Sur NK (Parents) - Sur LyTotaux (Grandparen

Rapport: T4/T8 = 5.1

Name	% Parent	Events	% Grandparent	% T
LST 12C:NK 8+	34.0	16	2.0	
LST 12C:NK 8-	34.0	16	2.0	

Annexe 3 – Guide de prélèvement de l'IL-6 et IL-10

Personnels concernés

- Biologistes et techniciens du laboratoire d'immunologie 1^{er} étage du bâtiment B2A
- Chirurgiens et personnels du service d'ophtalmologie

Matériel nécessaire à la congélation du produit

- Microtube spécial pour congélation (**Cryotube 2 mL**)
- Sac de transport d'échantillon SAC RAYE ROUGE



Méthodologie

1. Dans le service d'ophtalmologie :
 - Après relecture du dossier ou examen du patient par un médecin sénior, convenir avec les secrétaires de programmation d'une **date d'intervention** (*en privilégiant une intervention en début de semaine et au mieux en début de matinée pour garantir une prise en charge optimale du prélèvement car les analyses ne sont réalisées ni en urgence ni en garde, réception du prélèvement uniquement du lundi au vendredi de 9h à 16h*)
2. Au bloc opératoire :
 - Réalisation du geste opératoire sous anesthésie locale, le plus souvent par un interne formé
 - Dans les suites immédiates du prélèvement (actes réalisés par une IBODE) :
 - Identifier la seringue de prélèvement avec une « étiquette patient »
 - Remplir les feuilles de renseignements « **Dosage des cytokines IL-6 et IL-10** » et un **bon d'immunologie**
 - Assurer l'acheminement du prélèvement au laboratoire dans un délai maximal de **4 heures**, à une température comprise entre **+15°C et +25°C**
3. Dans le laboratoire d'immunologie :
 - Dès la réception du prélèvement à température ambiante :
 - Assurer une congélation à -80°C, réalisée sous hotte
 - Transférer le prélèvement dans un cryotube de 2 mL
 - Identifier le tube et les différentes feuilles de demande avec un numéro de travail (étiquette avec code barre)
 - Puis transmettre le prélèvement au service d'envoi
 - Dans le service d'envoi :
 - Réceptionner et conditionner le prélèvement pour l'envoi à la température de **- 20°C**
 - Mettre le microtube dans un sac de transport adapté
 - Puis envoyer le prélèvement à l'hôpital de Lyon



Précautions particulières

- Congeler le prélèvement le plus rapidement possible, dans un **délai maximal de 4h**
- A transmettre congelé au laboratoire réalisant cet examen à la température de **-20°C**.

Annexe 4 - Guide de prélèvement de l'humeur vitrée



Personnels concernés

- Biologistes et techniciens du laboratoire d'hématologie 1^{ère} étage du bâtiment B2A
- Chirurgiens et personnels du service d'ophtalmologie

Matériel nécessaire au transport du prélèvement :

- Seringue avec bouchon (pour le vitré pur et pour le vitré dilué)
- Sac de transport

Méthodologie

1. Dans le service d'ophtalmologie :
 - Après relecture du dossier ou examen du patient par un médecin sénior, convenir avec les secrétaires de programmation d'une date d'intervention
2. Au bloc opératoire :
 - Le jour de l'intervention, contacter le laboratoire d'hématologie afin de s'assurer de la disponibilité d'un anatomopathologiste expérimenté
 - Réalisation du geste opératoire par un rétinologue
 - Dans les suites immédiates du prélèvement :
 - Appeler l'anatomopathologiste pour l'informer de l'arrivée du prélèvement
 - Identifier le prélèvement à l'aide d'une « étiquette patient »
 - Remplir la feuille de renseignements
 - Assurer l'acheminement du prélèvement au laboratoire par un coursier en une **dizaine de minutes**
3. Au laboratoire d'hématologie :
 - Dès la réception du prélèvement, prévenir le pathologiste responsable en raison d'une lyse très rapide des cellules tumorales
 - a. Enregistrement :
 - Enregistrer le prélèvement sous le code « CAUTRES » puis « HUMEUR VITREE »
 - b. Types de prélèvement
 - Humeur vitrée pure (en seringue)
 - Humeur vitrée diluée par le liquide d'irrigation (en seringue)
 - c. Technique
 - Déposer 1 ou 2 gouttes de liquide dans un seul puits du cytofunnel
 - Cytocentrifuger 8 min à 500 tours/min
 - Par prélèvement, réaliser 1 coloration de MGG
 - Les liquides en attente doivent être conservés à +4°C
 - Cas particulier de l'humeur vitrée diluée :
 - Concentrer au préalable le liquide par centrifugation, retirer et conserver les 9/10^{ème} du surnageant
 - La centrifugation s'effectue à 2400 tours/min pendant 10 minutes

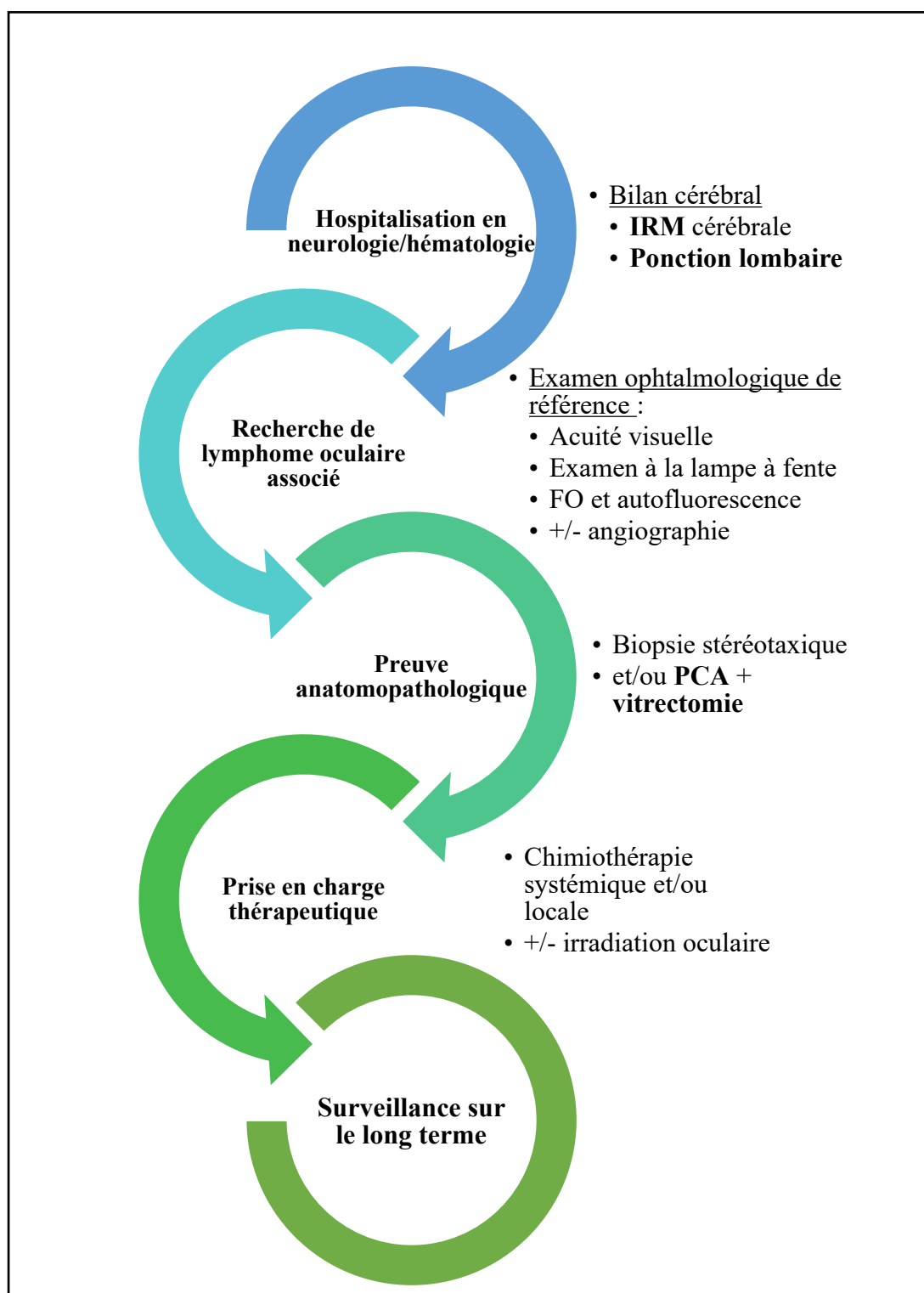
- Apporter au fur et à mesure de leur réalisation la ou les lames colorées au pathologiste, afin de valider la transmission rapide des liquides restants au Laboratoire d'Hématologie pour immunophénotypage



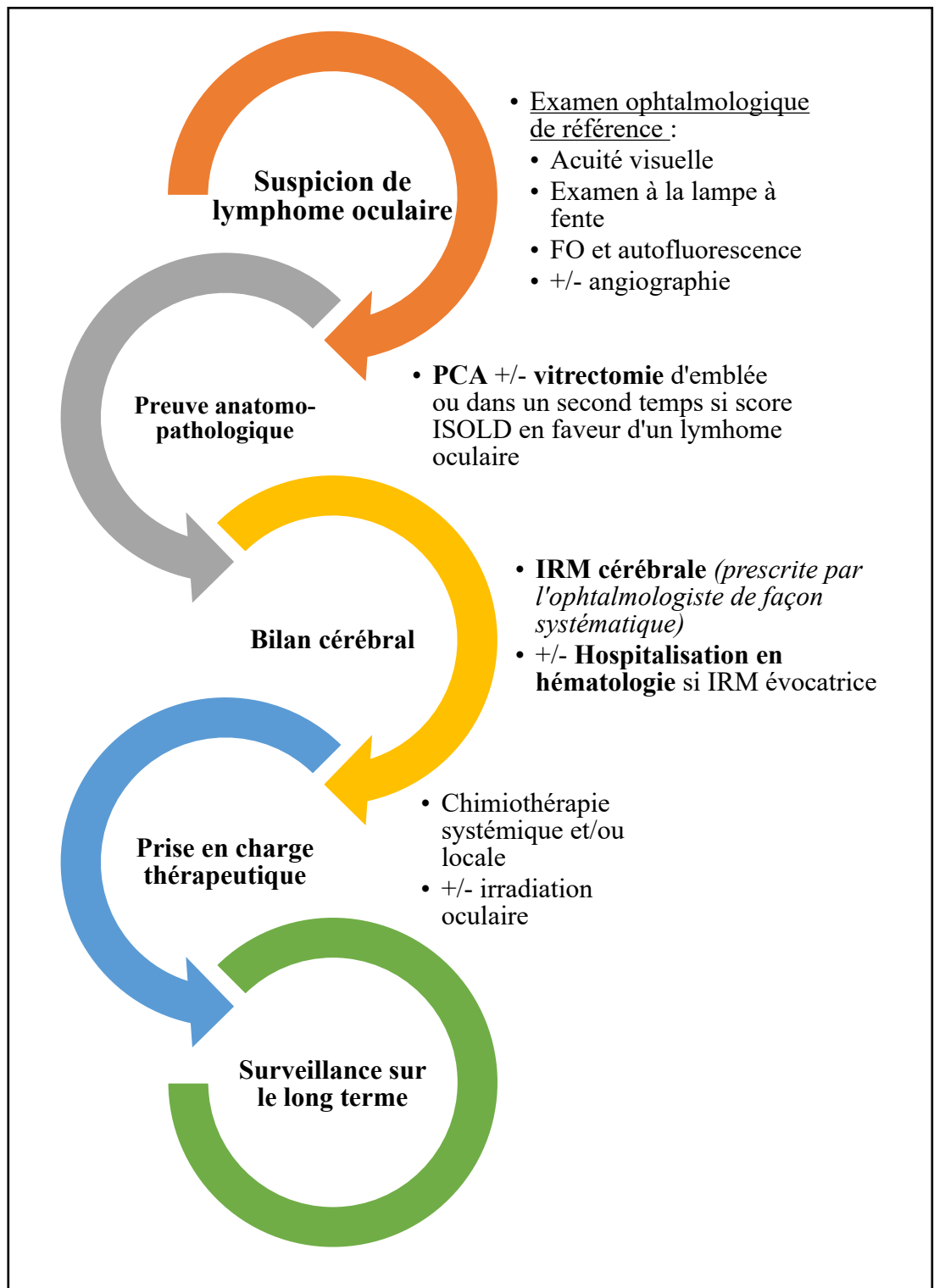
Précautions particulières

- Assurer l'acheminement du prélèvement au laboratoire en seulement une **dizaine de minutes**

Annexe 5 - Parcours patient : patient hospitalisé pour lymphome cérébral



Annexe 6 - Parcours patient : patient consultant pour symptômes ophtalmologiques



Annexe 7 – Fiche d'information patient

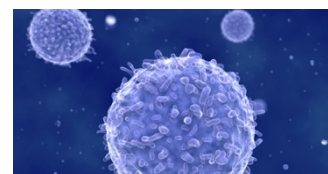
Madame, Monsieur,

A la suite des examens ophtalmologiques réalisés et en confrontation avec l'ensemble des examens complémentaires jugés nécessaires au bilan général, le diagnostic de lymphome oculo-cérébral a été porté.

■ Qu'est-ce qu'un lymphome ?

Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des lymphocytes, cellules sanguines constituant une sous-population de globules blancs.

Les lymphomes sont eux-mêmes divisés en de nombreux sous-groupes, de gravité variable et pouvant se développer aux dépens de divers organes (par exemple, dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse ou encore la rate).



■ Qu'est-ce qu'un lymphome primitif du système nerveux central ?

L'atteinte du système nerveux central (comprenant le cerveau, la moelle épinière, les méninges et les yeux) est beaucoup plus rare, environ 300 nouveaux cas sont rapportés en France chaque année.

Il n'y a pas dans ce cas-là de localisation de la maladie en dehors du système nerveux central, et le cerveau est le site le plus communément atteint.

Cette maladie n'est ni héréditaire ni transmissible, et reste le plus souvent de cause inconnue.

■ Comment la maladie se manifeste-t-elle ?

La maladie peut survenir à n'importe quel âge, avec un pic de fréquence vers l'âge de 65 ans.

Les symptômes se développent de manière rapidement progressive en quelques jours à quelques semaines et ne sont en rien spécifiques du lymphome.

Parmi ces symptômes, nous pouvons citer :

- **Maux de tête** avec nausées
- **Troubles intellectuels** et de la parole
- **Troubles de la marche** et de l'équilibre
- **Faiblesse musculaire**, crises d'épilepsies
- **Troubles visuels**

Des manifestations oculaires sont présentes dans 15-20% des cas de lymphome oculo-cérébral.

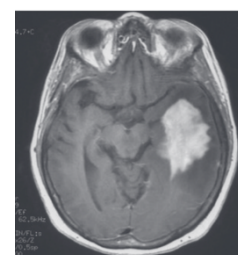
Certains signes fonctionnels doivent faire évoquer une atteinte oculaire :

- **Flou visuel**
- **Baisse d'acuité visuelle**
- **Présence de corps flottants**

■ Comment fait-on le diagnostic ?

Au niveau cérébral, une IRM permet d'orienter le diagnostic, qui sera par la suite confirmé par une biopsie cérébrale réalisée par un neurochirurgien.

Au niveau ophtalmologique, le diagnostic pourra être suspecté suite aux données du fond d'œil, de l'OCT maculaire ou autres examens complémentaires jugés nécessaires ; puis il sera par la suite confirmé par une biopsie vitréenne (aussi appelée, vitrectomie) réalisée par l'ophtalmologiste.



▪ Quel est le traitement de la maladie ?

Le traitement repose sur une chimiothérapie d'induction à base de METHOTREXATE, administrée sous forme de perfusions intraveineuses nécessitant des hospitalisations répétées.

En cas d'atteinte oculaire, des injections intra-vitréennes de METHOTREXATE peuvent être indiquées.

Ces traitements sont contraignants et exposent à des risques non négligeables d'effets indésirables.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre des professionnels médicaux et para-médicaux.



▪ Quelle est l'évolution de la maladie sous traitement ?

Le lymphome oculo-cérébral est une maladie grave mais habituellement sensible aux traitements ayant pour objectif une « rémission complète », c'est-à-dire une disparition de tout signe de tumeur active.

Néanmoins, une fois la rémission obtenue, une surveillance est nécessaire pendant plusieurs années afin de dépister d'éventuelles rechutes.

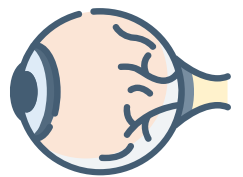
▪ Pourquoi une surveillance ophtalmologique ?

La maladie peut rechuter au niveau cérébral mais également au niveau des yeux. Cette rechute au niveau oculaire peut survenir même chez les patients n'ayant pas eu d'atteinte ophtalmologique initialement.

▪ Quel est le rythme de la surveillance ophtalmologique ?

Pour les patients présentant une atteinte oculaire, une surveillance tous les 3 mois est nécessaire pendant la durée du traitement puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis de façon annuelle.

Pour les patients présentant initialement une simple atteinte cérébrale sans atteinte oculaire, une consultation ophtalmologique de surveillance sera nécessaire de façon annuelle.



▪ Quels sont les signes devant faire consulter l'ophtalmologiste en urgence ?

Une atteinte ophtalmologique peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie (de manière précoce ou au contraire tardive, plusieurs années après l'atteinte initiale, y compris si celle-ci était purement cérébrale).

Les symptômes devant faire consulter le patient en urgence sont :

- **Flou visuel** ou **baisse de vision**
- Présence de **corps flottants** inhabituels (majoration des corps flottants si le patient en a déjà)
- Rougeur oculaire

Si ces symptômes surviennent, appeler le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours pour être mis en relation avec un médecin de garde qui définira la conduite à tenir, ou consulter directement au service d'urgences ophtalmologiques en semaine entre 8h30 et 18h.

Pour de plus amples informations, le patient peut se rendre sur le site du réseau LOC (réseau expert national pour les Lymphomes Oculo-Cérébraux).

Vu, le Directeur de Thèse

Le 19 décembre 2024, Docteur **Marie-Laure LE LEZ**

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' and 'L' followed by a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DARTHOUX LASSARRE Estelle

87 pages - 16 tableaux - 18 figures – 7 annexes

RESUME

OBJECTIF : décrire et analyser les différentes méthodes employées pour le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien pur ou associé à une atteinte cérébrale au CHRU de Tours

MATERIELS ET METHODES : Etude rétrospective des dossiers médicaux des patients suivis dans le service d'ophtalmologie pour lymphome vitréo-rétinien pur ou associé à un lymphome cérébral du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2023. Pour chaque patient, les données cliniques et paracliniques ont été recueillies.

RESULTATS : 23 patients ont été inclus. L'âge médian était de 72 ans. 69,6% étaient des femmes. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 6,4 mois. Une atteinte oculaire était présente au diagnostic dans 78,3% des cas, de façon bilatérale dans la moitié des cas. Une atteinte cérébrale était associée dans 34,8% des cas. 65,2% des patients ont bénéficié d'une PCA et d'une vitrectomie. Le score ISOLD était $> +4,6$ dans 75% des cas et la vitrectomie a été contributive dans 63,2% des cas de façon formelle et de manière partielle dans 15,8% des cas. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la positivité des prélèvements oculaires en cas d'atteinte oculaire pure ou d'atteinte oculo-cérébrale concomitante. 66,7% des patients ont présenté une rechute, de nature oculaire pour 50% des patients, cérébrale pour 14,2% des patients et oculo-cérébrale pour 35,7% des patients. Une PCA a été réalisée sur 13 des 17 yeux ayant rechuté, soit 83,3% des yeux.

CONCLUSION : Le diagnostic de lymphome vitréo-rétinien nécessite aujourd'hui encore une preuve cytologique, parfois difficile à obtenir du fait d'une grande fragilité des cellules lymphomateuses. La rédaction de protocoles standardisés ainsi que la collaboration étroite entre les anatomopathologistes et les ophtalmologistes pourraient aider à augmenter la rentabilité diagnostique de ces méthodes.

MOTS-CLES : lymphome vitréo-rétinien primitif – lymphome oculo-cérébral – ponction de chambre antérieure – vitrectomie

Jury :

Président du jury : Professeur Pierre-Jean PISELLA

Directeur de thèse : Docteur Marie-Laure LE LEZ

Membres du jury : Docteur Flavie ARBION
Docteur Sophie ARSENE
Professeur Emmanuel GYAN

Date de soutenance : 26 février 2025