
REPERCUSSIONS OCULAIRES DES HEMOPATHIES MALIGNES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2002
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Marie-Laure, Michèle CASTAING

Née, le 12 janvier 1975 à BORDEAUX (Gironde)

Directeur de thèse : M. le Professeur Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :
M. André MATHIS

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEUR :
M. Alain REGNIER
M. Jean-François GUELFI

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Partie 2/2

III- SIGNES OCULAIRES ASSOCIÉS AUX LYMPHOMES MALINS

Initialement, les répercussions oculaires des lymphosarcomes passaient pour plutôt rares, parce qu'elles étaient en fait peu recherchées. Puis lorsqu'elles ont été mises en évidence, ces lésions ont alors été attribuées à un simple phénomène inflammatoire ou infectieux, car les animaux atteints de lymphosarcome sont plus sensibles aux agents pathogènes que les animaux sains (121). Aujourd'hui, une réelle extension du processus tumoral est reconnue. Les répercussions oculaires associées aux lymphomes malins sont estimées à 33-37% des cas selon les études (21,81). Les signes oculaires apparaissent ainsi comme le deuxième symptôme en importance, caractéristique des lymphosarcomes après la lymphadénopathie.

Les lymphomes constituent les tumeurs intraoculaires secondaires les plus fréquentes, aussi bien chez le chat (26,121,137) que chez le chien (21,54,111, 113,121).

III-1- MECANISMES D'APPARITION DES SIGNES OCULAIRES :

III-1-1- La voie nerveuse :

L'œil n'est autre qu'une extension de l'ectoderme, couche cellulaire à l'origine du système nerveux, à l'issue de l'organogenèse. Cet organe est donc en étroite relation avec le cerveau. Ainsi, une tumeur originaire du cerveau peut s'étendre à l'œil via le nerf optique (130). Cette théorie est soutenue par de récentes études faites sur la souris (67). Une inoculation de cellules cancéreuses sur ces modèles a montré que la progression du processus tumoral se fait par le cerveau, puis arrive secondairement à l'œil via le nerf optique. Les cellules migrent vers la choroïde, les corps ciliaires et l'iris pour arriver dans la chambre antérieure. On peut aussi avoir mais plus rarement une infiltration du vitré et de la rétine.

III-1-2- La voie hématogène :

L'infiltration de l'orbite se fait par contre par une voie différente et indépendante de la voie nerveuse (67). Les cellules néoplasiques empruntent la voie hématogène. Ce passage est favorisé au niveau oculaire car le système vasculaire de l'œil est très riche par rapport à de nombreux autres tissus. De plus, la division vasculaire multiple au niveau de la rétine et de la choroïde en réseau capillaire ralentit le flux sanguin. Ceci permet un dépôt de cellules inflammatoires ou tumorales dans l'œil et donc une extension du processus tumoral (130).

III-2- MANIFESTATIONS EXTRA-OCULAIRES :

III-2-1- Dans l'orbite :

Le lymphosarcome est la première cause systémique d'exophtalmie chez le chien. Les cellules tumorales infiltrant l'espace orbitaire et repoussent ainsi le globe

vers l'avant (104). La rétropropulsion de l'œil affecté est alors impossible. On observe fréquemment une procidence de la membrane nictitante concernée (4,33,133), et dans certains cas une déviation du globe (4), une diminution des mouvements du globe, une kératite d'exposition, une cécité (63), ou un chémosis (95).

Il s'agit d'une manifestation maintenant couramment décrite chez le chien (4,7,18,54,91,120,133) mais qui, pourtant, jusque dans les années 80, paraissait inhabituelle car les lymphosarcomes étaient plutôt décrits pour leurs répercussions intraoculaires (91).

Chez le chat, le lymphosarcome orbitaire semble plus rare, mais les manifestations cliniques restent similaires en tout point à celles décrites chez le chien (72,121).

Il existe une manifestation extra-nodale particulière rencontrée chez le chat, qui est l'atteinte de toute la périorbite. Cette localisation a été décrite sur des chats infectés concomitamment par le FIV (76).

III-2-2- Sur la conjonctive :

La conjonctivite est un signe oculaire courant lors de lymphosarcome (6,113), mais l'infiltration par les cellules tumorales elles-mêmes n'est pas fréquente (81,111). Il s'agit plutôt d'une réaction inflammatoire provoquée par le processus tumoral. Ainsi, sur une série de 10 cas présentant tous une conjonctivite, un seul avait une conjonctivite due à une infiltration par les cellules tumorales (21).

La conjonctive est réactionnelle à différents degrés selon l'extension tumorale et l'inflammation (21,33,137). Elle peut donc être d'intensité plus ou moins modérée, s'accompagner ou non d'un chémosis (3,78), d'écoulements muqueux légers à purulents et entraîner un épaissement et une induration des tissus. Il est à noter que dans ces cas, la rougeur conjonctivale ne répond pas au traitement symptomatique classique d'une conjonctivite (33).

Cette manifestation commune est habituellement rarement décrite seule. Pourtant, une conjonctivite seule a trahi un cas de lymphome concernant un chat de 6 ans qui était atteint d'un lymphosarcome multicentrique et qui présentait pour seul signe oculaire, un œdème conjonctival bilatéral important, accompagné d'écoulements séro-muqueux (17). Ceci montre bien que, si habituellement d'autres signes oculaires sont souvent associés, une conjonctivite peut être le signe d'un lymphosarcome.

III-2-3- Sur la membrane nictitante :

La membrane nictitante peut aussi être le siège d'une manifestation d'un lymphome malin. C'est d'ailleurs le type tumoral le plus souvent rencontré à cette localisation (52). On observe alors une procidence bilatérale et un prolapsus des glandes lacrymales associées aux membranes nictitantes. Ces structures sont rouges, épaissies, indurées, hypertrophiées et revêtent un aspect granuleux. (18)

La procidence de la membrane nictitante résulte de l'infiltration lymphomateuse qui se produit dans la membrane nictitante elle-même (7,52,104,120,121) ou bien dans la glande lacrymale (52,110).

La procidence peut aussi être due chez le chien à un syndrome de Claude-Bernard-Horner, lorsque l'on a une infiltration du trajet du sympathique par des cellules néoplasiques ou des métastases, ou lorsque l'on a une infiltration de l'oreille moyenne (133). Des cas similaires ont aussi été décrits chez le chat, avec un cas de lymphome intestinal ayant une métastase le long du trajet cervical du nerf sympathique gauche (43).

Cette manifestation du lymphome semble tout de même assez rare puisqu'elle a lieu dans 3 à 20% des cas (81,121).

III-3- MANIFESTATIONS INTRA-OCULAIRES :

III-3-1- Sur la cornée et la sclère :

La cornée et la sclère peuvent être affectées lors de lymphosarcome, soit par envahissement direct du stroma par des cellules tumorales, soit par réaction inflammatoire de la tunique vasculaire (135). Ces phénomènes ne sont pas toujours visibles lors de l'examen oculaire, ce sont parfois des découvertes post-mortem, surtout en ce qui concerne la sclère (21,121).

Les anomalies cornéennes sont nombreuses : kératite, œdème, néovascularisation, hémorragie stromale, ulcération et précipité rétro-cornéen (26,56,104,113,137) :

- *la kératite ulcéreuse* semble apparaître dans des stades plus avancés. Un cas d'ulcération cornéenne au bout de 19 mois d'évolution d'un lymphome, sans aucune trace d'invasion tumorale de la cornée a été décrit (21).
- *les précipités cornéens* sont une trouvaille fréquente à l'examen biomicroscopique, alors qu'ils passent bien souvent inaperçus à l'examen clinique.
- *les hémorragies stromales* sont aussi un signe courant. Elles résultent de la néovascularisation fragile de la cornée qui se fait en réponse à l'inflammation (21).
- *des kératites d'exposition* sont aussi observées. Elles sont rencontrées dans les cas de lymphosarcome orbitaire compliqué d'exophtalmie (33) ou encore dans les cas de glaucome (123) avec hydrophthalmie. Elles s'accompagnent fréquemment d'une ulcération cornéenne.
- *la kératoconjonctivite sèche (KCS)* peut aussi être un symptôme de présentation d'un lymphosarcome. Certains auteurs la considèrent comme un symptôme paranéoplasique lorsque l'histologie ne permet pas la mise en évidence d'une infiltration néoplasique (66) Cette KCS

et les ulcérations qui en découlent, sont dues à la perte de sensibilité cornéenne consécutive à l'atteinte du nerf trijumeau. Le nerf V fait en effet partie de la voie afférente de l'arc réflexe de la production lacrymale et sans ce stimulus, les irritations conjonctivales et cornéennes n'entraînent pas de production de larmes. La section du nerf V entraîne aussi une augmentation de la perméabilité de l'épithélium cornéen et de la turgescence stromale, d'où un œdème cornéen et une dessiccation suivie d'une ulcération. Il se passe le même phénomène lors de compression nerveuse par une tumeur (122). On parle, dans ces cas, de kératite neutrophique.

- *l'infiltration néoplasique* de la cornée se produit plus tardivement alors que la cornée est déjà œdématiée et vascularisée. Cette kératopathie est caractérisée par une dense bande blanche qui s'agrandit progressivement à partir du limbe (21,137). Cet infiltrat est plus dense dans le tiers antérieur de la cornée et dans la région du limbe. Mais on peut tout de même trouver des lésions isolées (3,26). Ces kératites sont le plus souvent réfractaires au traitement symptomatique habituellement mis en place (121).

L'incidence des lésions tumorales cornéennes est comprise entre 20 et 26% des cas de lymphomes et l'incidence des lésions cornéennes non tumorales est d'environ 30% (26,121). Ceci nous amène à une incidence de près de 56% de kératites lors de lymphomes (une étude atteignant jusqu'à 80% (21)). Les lésions cornéennes sont donc un signe très fréquent.

III-3-2- Modifications pupillaires :

Une modification de la forme pupillaire peut être observée. Elle peut avoir plusieurs origines. Il s'agit soit :

- d'une mydriase aréflexive observée lors de décollement rétinien (31).
- de l'apparition de synéchies modifiant les réflexes pupillaires en gênant les mouvements de l'iris (16).
- d'une infiltration directe par des cellules cancéreuses.

L'envahissement tumoral peut se faire dans les corps ciliaires ou dans le stroma irien. La pupille peut prendre des formes très particulières. Un cas de pupille en forme de D pour l'œil droit et en forme de D inversé pour l'œil gauche, a été décrit chez un chat. Les cellules néoplasiques avait envahi majoritairement une partie de l'œil, ce qui explique la paralysie partielle de l'iris. Cette déformation n'a pas disparu après la mort de l'animal, ce qui confirme bien l'origine non neurogène de l'affection (pas d'atteinte des nerfs ciliaires courts) (106).

- d'une infiltration à distance des commandes nerveuses de l'iris.

L'envahissement tumoral peut se faire soit par une infiltration diffuse du ganglion ciliaire, du chiasma optique, des nerfs optiques ou du tractus parasymphatique, soit par une compression de ce même système par une masse tumorale au niveau

médiastinal. Selon la localisation, on peut avoir une atteinte unilatérale, qui se traduit dans ce cas par une anisocorie, ou bien une atteinte bilatérale qui se manifeste par une mydriase aréflexive des deux yeux et une cécité (5,91,137).

III-3-3- Dans la chambre antérieure :

La chambre antérieure est un milieu aqueux, optiquement vide, qui subit des modifications lors de phénomènes inflammatoires ou tumoraux.

L'humeur aqueuse peut être envahie :

- par de la fibrine et des cellules inflammatoires
- par un hyphéma
- par des cellules tumorales en suspension (110) car on a une exfoliation des cellules néoplasiques
- par des masses tumorales en provenance de l'iris dans 38% des cas (26,99,121). L'amas de cellules tumorales ressemble à un hypopion qui régresse lors de chimiothérapie (2).

Ainsi, une cytoponction d'humeur aqueuse peut être diagnostique lors d'infiltration lymphomateuse massive. On y trouve parfois des lymphocytes en nombre important (surtout des lymphoblastes) ou des lymphocytes anormaux (surtout lorsqu'il y a une lymphocytose sanguine).(54,113,129,137)

L'hyphéma est une manifestation courante lors de lymphomes malins. Plusieurs facteurs sont mis en cause pour l'expliquer : (39,80,81,110,129)

- en réponse locale à l'infiltration par les cellules tumorales
- en réponse à l'inflammation réactionnelle. L'iridocyclite est, par exemple, une cause d'hyphéma, puisqu'elle entraîne une destruction de la barrière hémato-aqueuse qui laisse passer, entre autre, les globules rouges (80).
- le résultat d'une thrombopénie, d'une CIVD ou autre coagulopathie. Les thrombopénies ne sont généralement pas suffisantes seules pour entraîner une perte sanguine. Elles sont associées à d'autres facteurs dans 75% des cas (81).
- le résultat de la néovascularisation du tissu uvéal et rétinien. Une tumeur d'une taille excédant 2 à 3 mm³ entraîne la formation de nouveaux vaisseaux par la fabrication de facteurs de croissance vasculaire, pour assurer son métabolisme. Les tumeurs primaires ou secondaires au niveau de l'uvée sont particulièrement vascularisées. Mais ces vaisseaux ne sont pas imperméables et leurs parois sont défectueuses car leur croissance a été trop rapide. Ils sont donc prédisposés à la rupture et à la perte de sang (80).

- secondaire à l'anémie et l'hypoxie qui en découle. L'hypoxie cause en effet des dommages directs sur les vaisseaux (dilatation et augmentation de la fragilité capillaire)(46). Elle stimule en plus la néovascularisation de petits vaisseaux fragiles qui se rompent (81).
- secondaire à l'ischémie consécutive à une hyperviscosité car l'ischémie est aussi une cause de néovascularisation.

Les manifestations dans la chambre antérieure ne sont pas à négliger car, en plus de l'aide diagnostique qu'elles peuvent nous apporter, elles constituent un signe d'appel décelable par le propriétaire car la fonction visuelle de son animal est mise en jeu. On peut en effet avoir une cécité, puisque l'hyphéma occupe un milieu habituellement transparent (15).

III-3-4- Dans l'uvée :

Parce qu'elle représente la tunique vasculaire de l'œil et constitue donc l'interface entre l'organisme et l'œil, l'uvée est un site de répercussion particulièrement important. Les uvéites et chorioretinites sont ainsi un symptôme classique des lymphosarcomes qui font partie des causes à ne pas oublier dans le diagnostic différentiel de ces affections (135).

L'iris peut présenter une altération de sa pigmentation (73) ou des anomalies de surface, soit de façon diffuse lors d'une infiltration stromale par les cellules lymphomateuses, soit de façon nodulaire lors d'infiltration localisée (18).

- La forme diffuse se traduit par un épaississement de l'iris (127).
- La forme nodulaire montre des masses rosées adhérentes à l'iris, pouvant s'étendre à la cornée et la sclère à travers la chambre antérieure (2,19) et à la choroïde et les corps ciliaires (121). Ces nodules sont en surélévation et peuvent être très volumineux. Ils peuvent aller jusqu'à occuper la moitié de la chambre antérieure (19,99). Les masses nodulaires au niveau de l'iris semblent n'être rencontrées que chez le chat car aucune publication ne fait état de telles manifestations chez le chien. Rencontrées dans 70% des cas, elles sont d'une fréquence nettement supérieure à l'infiltration diffuse de l'iris qui représente 20% des cas dans cette espèce (26,112).

L'uvéite est le symptôme le plus fréquent des lymphosarcomes chez le chat (102,106,137) et chez le chien (21,26,54,81,113). On retrouve donc comme signes cliniques, ceux qui accompagnent classiquement l'uvéite : une hypotonie, une modification de la couleur de l'iris, un hyphéma, un hypopion, des précipités rétro-cornéens, un myosis, des synéchies, un glaucome, un iris bombé...(3,16,12,27,31)

L'incidence des uvéites varie selon le site de l'uvéie (26,81,121). On a :

- de 24 à 70% d'uvéites antérieures seules
- de 9 à 25% d'uvéites postérieures seules
- de 14 à 100% de panuvéites

Les pourcentages varient beaucoup d'une étude à l'autre, car certaines études ne prennent en compte que l'examen clinique, alors que d'autres s'appuient sur une analyse histologique (26,69,81). Ils mettent cependant tous en évidence la part importante des uvéites, puisque 71% à 100% des lymphomes s'accompagnent d'une inflammation de la tunique uvéale de l'œil.

L'intensité de l'uvéite est, par contre, très variable. Il peut s'agir d'une simple inflammation comme d'une véritable destruction de l'iris et des corps ciliaires (121).

Une infiltration particulière rencontrée chez le chat, est celle de la zone du tapis qui peut apparaître plus grisée (2,99,121).

L'uvéite est un symptôme quasiment constant des lymphomes malins. Il peut en être un signe d'appel à ne pas négliger. Une étude a montré en effet que 34% des cas d'uvéites présentés à la consultation représentaient en fait le signe d'appel d'un lymphome malin (26).

III-3-5- Le glaucome :

Le glaucome est également une manifestation courante lors de lymphome malin (26,35,78,113,123). L'incidence varie entre 20 et 50% des cas selon les études (21,26,121). On constate dans le cadre des glaucomes aussi, que les découvertes histopathologiques sont supérieures aux découvertes faites lors de l'examen clinique.

Ces glaucomes sont fréquemment bilatéraux et réfractaires aux traitements habituellement mis en place (96). Ils apparaissent plutôt tardivement lors de lymphomes.

Leurs causes sont multiples. Ils sont dus :

- soit à des synéchies antérieures ou postérieures (113)
- soit à un défaut d'écoulement de l'humeur aqueuse par une infiltration de l'angle irido-cornéen par les cellules tumorales ou inflammatoires (21,112,121,123)
- soit à une destruction de l'angle par les cellules tumorales (26,47).

III-3-6- Modifications du cristallin :

Les conséquences au niveau du cristallin ne sont pas très significatives. On peut avoir une luxation du cristallin avec une rupture des fibres zonulaires et des dépôts sur la capsule antérieure (47).

III-3-7- Modifications de la rétine :

Les lésions au niveau de la rétine ont été très vite décrites dans la littérature (1).

On peut observer : (18,21,54,94,106,111,137)

- des hémorragies superficielles en forme de flamme ou des hémorragies circulaires profondes (cf. I-4-1-1-1)
- des vaisseaux tortueux et dilatés
- des oedèmes de la papille et une modification de la couleur du fond d'œil qui serait significative de l'invasion tumorale par rapport à une réaction inflammatoire (21)
- des dégénérescences rétinienne et des décollements rétinien qui se produisent plus tardivement. Le décollement rétinien peut être partiel ou total. Dans ce dernier cas, l'animal présente une cécité bilatérale brutale qui peut constituer le motif de la consultation (31). Le décollement peut être dû à l'infiltration de la choroïde ou bien à une infiltration de la rétine elle-même (121).

L'incidence des lésions rétinienne varie de 23 à 40%, mais elle est probablement sous-estimée, car des lésions sur d'autres structures oculaires masquent parfois le fond d'œil (21,26,81). Une étude histologique a montré en effet une incidence de 70% de lésions rétinienne. Toutefois, seulement 10% des lésions étaient dues à la présence de cellules néoplasiques dans la rétine elle-même (21). Il est plus fréquent de trouver des lésions rétinienne dues à la présence de cellules tumorales dans la choroïde sous-jacente : 14% des cas de décollements de rétine (21,26,112,121).

Les causes d'hémorragies rétinienne sont les mêmes que celles des hémorragies dans la chambre antérieure (cf.III-3-3).

Il existe un cas particulier de lymphosarcome appelé l'angioendothéliose maligne ou encore lymphome malin intravasculaire, qui se traduit par une prolifération de lymphocytes néoplasiques dans la lumière et la paroi de tout vaisseau avec une prédilection pour le système nerveux central. Deux cas d'atteinte oculaire ont cependant été décrits (31,78). L'occlusion progressive des vaisseaux conduit à un infarctus avec des signes d'hémorragies et de thrombose, ce qui se traduit au niveau oculaire par un décollement de rétine séreux partiel à total (nécrose de l'épithélium pigmentaire et hémorragies sous-rétinienne).

III-3-8- Modifications du vitré :

Les lésions du vitré ne sont pas une manifestation rare lors de lymphosarcomes puisque leur incidence est de 14% (26). On les rencontre aussi bien chez le chien que chez le chat (19,121). Il peut s'agir d'une infiltration tumorale (110,121) ou d'une réaction inflammatoire se traduisant par un trouble vitréen (16) ou une hémorragie vitréenne (21,110).

III-3-9- Modifications du disque optique :

Ces manifestations oculaires sont d'incidence plus rare. On les rencontre dans 6 à 30% des lymphomes oculaires (26,121).

Les modifications ont lieu :

- dans le nerf optique. La névrite est due, soit à une infiltration directe du nerf, soit à une choroïdite de contact (18,104,106). Le nerf optique peut se retrouver infiltré à différent niveau de son trajet jusqu'au chiasma (91). La cécité est alors le signe de présentation oculaire d'une telle atteinte. Mais cette manifestation peut aussi passer inaperçue, même lors de l'examen ophtalmoscopique alors que les cellules tumorales ont envahi le nerf optique. (33,123)
- dans le disque optique. Les lésions se traduisent alors par un œdème péripapillaire ou une hémorragie (26,106,110).

Les animaux peuvent présenter un signe isolé de la maladie comme tout un cortège de symptômes oculaires. Ceux-ci sont nombreux, plutôt unilatéraux chez le chat et plutôt bilatéraux chez le chien, allant de la simple conjonctivite, à la perte de vision totale (4,16,31,78).

Les signes les plus fréquents sont l'uvéite et les hémorragies intraoculaires.

Dans la plupart des cas, les manifestations systémiques sont présentes lors de la présentation de l'animal, mais les signes oculaires peuvent cependant être le motif de consultation (95). Nous avons vu en effet que, dans de nombreux cas, les symptômes oculaires constituaient le motif de consultation, soit associés à d'autres symptômes (4,19,33,52,110), soit isolés. Les signes oculaires peuvent donc représenter le seul signe d'appel d'un lymphosarcome (17,31,78,106).

IV- PRONOSTIC ET INTÉRÊT DE L'EXAMEN OCULAIRE :

IV-1- PRONOSTIC :

Sans traitement, la durée de survie des chiens atteints de lymphome malin n'est que de 4 à 6 semaines à partir du moment du diagnostic (135). Mais cette durée est significativement augmentée lors de chimiothérapie, puisqu'elle s'élève alors à 6 à 15 mois.

Pour le chat, la durée moyenne de survie est de 14 mois (117).

De nombreux auteurs ont cherché à évaluer quels étaient les facteurs influençant la durée de survie chez le chien et qui pourraient aider le clinicien à donner un meilleur pronostic. Pour cela, de nombreuses classifications ont été mises au point, mais leur but majeur qui consistait à ajuster le traitement et à donner un pronostic le plus juste possible, n'a pas été atteint.

IV-2- FACTEURS PRONOSTIQUES :

- *L'état général de l'animal*, l'existence de maladies intercurrentes, l'immunocompétence sont à prendre en compte car ils modifient l'application de traitement.
- *L'âge, la race et le sexe* semblent ne pas avoir d'influence sur le pronostic (88,107,134,135).
- *Le stade clinique* selon la classification de l'OMS, et le bilan d'extension associé font aussi partis des facteurs pronostiques. Cependant seul l'envahissement de la moelle osseuse et la présence de signes cliniques, donc l'appartenance à la sous-classe *b*, sont retenus comme critères pronostiques (107,135). En effet, beaucoup d'études n'ont pas réussi à mettre en évidence la corrélation entre le stade clinique et la réponse au traitement, sauf s'il s'agit d'un stade V.
- L'apparition d'un *syndrome paranéoplasique* est toujours néfaste pour l'animal. Ainsi l'hypercalcémie est de mauvais pronostic. (52)
- *Le type de lymphome* a son importance : par exemple les LB sont de meilleur augure que les LT, et les lymphomes folliculaires sont de meilleur pronostic que les lymphomes diffus. (135)
- *Les aberrations chromosomiques* représentent un facteur pronostique important, car on s'est rendu compte que certaines d'entre elles étaient associées à une durée de rémission et à une durée de survie plus élevées.(55) Pour le moment, ces anomalies ne semblent liées chez le chien à aucune autre information. Ces études génétiques pourraient devenir plus intéressante si comme c'est le cas chez l'homme, on pouvait

faire une analogie entre les anomalies chromosomiques et le type histopathologique et immunologique du lymphome.(55)

Tous ces facteurs peuvent donc nous aider à affiner notre pronostic, mais de par leur diversité, ils rendent la mise au point d'un système de classification difficile.

IV-3- INTERET DE L'EXAMEN OCULAIRE :

Les signes oculaires pourraient peut-être nous aider à affiner le pronostic. Dans son étude sur les souris, Hochman constate que celles ne présentant pas de signes oculaires ont une espérance de vie plus longue que celles dont l'œil est envahi par des cellules tumorales. Cette constatation semble pouvoir s'appliquer aussi à nos petits carnivores.(67)

En effet, un auteur montre dans son étude portant sur 96 cas, que lorsqu'il y a des signes oculaires associés à des signes généraux, on a affaire à un stade III à V, qui représentent des stades avancés du lymphome. Il constate aussi que lors d'uvéites associées à une hémorragie intraoculaire, on a affaire systématiquement à un stade V, stade reconnu pour être de plus mauvais pronostic (81) et que la durée de vie après chimiothérapie est diminuée pour les animaux présentant des signes d'atteinte oculaire.

Parallèlement, les anomalies sanguines et l'infiltration de la moelle osseuse sont plus fréquentes lors d'atteinte oculaire. Ceci est en accord avec le fait que l'infiltration de la moelle est un facteur de mauvais pronostic, car elle marque déjà une avancée de la maladie.(81,113)

De même, pour d'autres auteurs, les signes oculaires sont considérés comme des signes tardifs de la maladie, puisqu'ils apparaissent concomitamment ou postérieurement aux signes généraux. Ce sont des marqueurs de l'envahissement déjà avancé de l'organisme (121).

Cependant, quelques cas isolés ne vont pas dans le même sens. Ainsi, un chien présentant comme signe oculaire une cécité due à un hyphéma bilatéral et traité par chimiothérapie a survécu 10 mois avec une rémission de la cécité (16). Un autre, âgé de 11 ans atteint d'un lymphome orbitaire et traité par chimiothérapie a survécu pendant 6 mois et l'exophtalmie a régressé, alors qu'il présentait des signes généraux de la maladie. Il est par ailleurs à noter que la lésion orbitaire ponctionnée lors du premier examen clinique, ne fut pas retrouvée lors de l'examen nécropsique, ce qui signifie une réelle régression du phénomène tumoral(4). Deux autres cas de lymphomes centroblastiques avec des manifestations oculaires (uvéite et cécité) et traités par chimiothérapie ont eu une durée de survie de 25 et 26 semaines avec une rémission complète pour l'un des deux. La survie pour ces deux cas n'était pas plus faible que pour les animaux sans atteinte oculaire (13).

Cette diversité de résultats est due à la grande diversité de critères dont il faut tenir compte pour l'avenir de l'animal. Généralement, on s'accorde à dire que, lorsque l'on observe des signes oculaires associés lors de lymphome malin, le stade clinique est avancé.

CONCLUSION DE LA DEUXIÈME PARTIE

Les répercussions oculaires des lymphomes malins se rencontrent plutôt lors des formes multicentriques chez le chien et le chat, et plus rarement, lors de formes intestinales chez le chat.

Il s'agit en fréquence, du deuxième signe clinique mis en évidence, après la lymphadénopathie. L'examen oculaire apparaît donc également indispensable à réaliser dans la recherche du lymphosarcome, qui est la tumeur intraoculaire secondaire la plus fréquentes dans ces espèces. Cet examen oculaire apparaît d'autant plus important, qu'il peut même être diagnostique, puisqu'une cytoponction de l'humeur aqueuse peut mettre en évidence des cellules lymphomateuses néoplasiques.

Plutôt unilatérales chez le chat et plutôt bilatérales chez le chien, les manifestations oculaires sont très diverses. On peut rencontrer une exophtalmie, une conjonctivite, une procidence de la membrane nictitante, un hyphéma, une uvéite de forme plutôt nodulaire chez le chat et de forme plutôt diffuse chez le chien, une névrite, un glaucome, une rétinite. Les signes les plus fréquents sont les uvéites et les hémorragies intraoculaires.

Les manifestations oculaires des lymphosarcomes apparaissent ainsi d'une aide précieuse dans l'évaluation du stade clinique de la maladie, pris en compte dans la décision thérapeutique et dans l'évaluation du pronostic vital. Lorsqu'ils existent associés à des signes généraux de la maladie, les signes oculaires traduisent un stade avancé de la maladie (stade III minimum). S'il s'agit d'une uvéite associée à une hémorragies intraoculaire, on a alors affaire à un stade V. L'existence de répercussions oculaires lors de lymphosarcomes, assombrit le pronostic de l'animal, puisque son espérance de vie est diminuée et que sa durée de survie après chimiothérapie est plus courte.

CONCLUSION

Plus de 30% des hémopathies malignes présentent des signes oculaires. Ces manifestations oculaires sont très diverses, puisque chaque structure de l'œil peut être atteinte. Cependant, il existe un tableau lésionnel préférentiel, aussi bien pour les leucémies que pour les lymphomes malins.

L'atteinte prédominante lors de leucémie est constituée par des hémorragies chorio-rétiniennes associées à une dilatation des veines rétiniennes qui deviennent tortueuses. On observe ces manifestations oculaires lors de leucémies aiguës myéloïdes et lors de leucémies chroniques lymphoïdes.

Dans le cas des lymphomes malins, les signes oculaires sont rencontrés préférentiellement lors des formes multicentriques. Ils représentent le deuxième symptôme en importance après l'hypertrophie des nœuds lymphatiques. Les plus fréquemment rencontrés sont des hémorragies intra-oculaires associées à des uvéites. Ces manifestations sont plutôt unilatérales chez le chat et plutôt bilatérales chez le chien. Elles traduisent un état avancé de la maladie.

Les répercussions oculaires en cas de lymphome et de leucémies sont donc aujourd'hui bien connues. L'examen oculaire reste pourtant un examen encore trop délaissé lors de l'examen clinique de routine des maladies systémiques. Nombreuses sont les autres maladies systémiques qui se manifestent par des manifestations oculaires et dans de nombreux cas, ces signes sont aussi le motif principal de consultation. Ainsi tout examen ophtalmologique doit être rigoureusement accompagné d'un examen général complet et vice-versa.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, M. BONNES, Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Mlle Marie-Laure, Michèle CASTAING
a été admis(e) sur concours en : 1995
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 8 juillet 1999
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

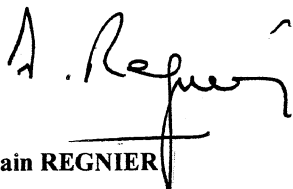
Je soussigné, Alain REGNIER, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle Marie-Laure, Michèle CASTAING

intitulée :

"Les manifestations oculaires des hémopathies malignes chez le chien et le chat"

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



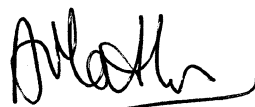
Professeur Alain REGNIER

**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



Docteur Pierre DESNOYERS

**Vu :
Le Président de la thèse :**

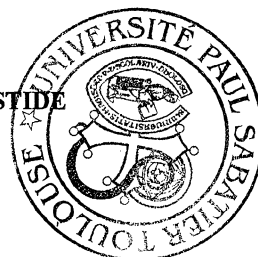


Professeur André MATHIS

**Vu le : 28 mai 2002
Le Président
de l'Université Paul Sabatier**



Professeur Raymond BASTIDE



BIBLIOGRAPHIE

1. AGUIRRE, G.D., et al.
Ocular manifestations of selected systemic diseases
Compend.Contin.Ed., 1980, **2**, 144-153
2. ALBERT, R.A.
Lesions of the ocular fundus associated with systemic disease
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1970, **157**, 1635-1639
3. ANDRADE, A.L., NOVAIS, A.A., LAUS, J.L., et al.
Ocular manifestation of malignant lymphoma in a dog
Ars Vet., 1994, **10**, 1-5
4. AQUINO, S.M., HAMOR, R.E., et al.
Progression of an orbital T-cell rich B-cell lymphoma to a B-cell lymphoma in a dog
Vet.Pathol., 2000, **37**, 465-469
5. BARKER, J., GREENWOOD, A.G.
Intracranial lymphoid tumour in a cat
J.Small Anim.Pract., 1973, **14**, 15-22
6. BJERKAS, E.
Ocular signs os systemic diseases in dogs
4th European FECAVA SCIVAC Congress
7. BLOOM, F., FLUSHING, L.I., MEYER, L.M.
Malignant lymphoma in dogs
Amer.J.Pathol., 1945, **21**, 683-705
8. BLOOM, F.
Unilateral exophthalmus associated with leukemia in a cat
Vet.Med., 1937, **32**, 29-30
9. BLUE, J.T., FRENCH, T.W., KRANZ, J.S.
Non-lymphoid hematopoietic neoplasia in cats : a retrospective study of 60 cases
Cornell Vet., 1988, **78**, 21-42
10. BOUNOUS, D.I. et al
Acute myeloid leukemia with basophilic differentiation (AML, M-2B) in a cat
Vet.Clin.Pathol., 1994, **23**, 15-18
11. BRAUND, K.G., EVERETT, R.M., ALBERT, R.A.
Neurologic manifestations of monoclonal IgM gammopathy associated with lymphocytic leukaemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1978, **172**, 1407-1410

12. BRAZ, M.B.
Estudo da relação entre a ontogenese dos globos oculares, o seu sistema reticulo-histiocitario e as suas localizações leucocíticas
Rev.Cienc.Vet. (Lisboa), 1953, **48**, 65-75
13. BRICAIRE, P.
Lymphomes malins et leucémies lymphoïdes de l' homme et du chien.
Th. : Med. Vet., Lyon : 1996, n° 51
14. BRIGHTMAN, A.H., MACY, D.W., GOSSELIN, Y.
Pupillary abnormalities associated with the feline leukaemia complex
Feline Pract., 1977, **5**, 23-27
15. BUCHET, B.
Les lymphomes malins du chien : histologie et cytologie. Revue bibliographique et observations personnelles.
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1988-TOU 3, 4057
16. BUTTERWORTH, S.J.
Resolution of lymphosarcoma associated blindness in a dog following chemotherapy
Vet.Rec., 1989, **125**, p.305
17. BUXBAUM, A., KIRTZ, G., LEIDINGER, E.
Multizentrisches malignes Lymphom mit konjunktivaler Manifestation bei einer Katze
Kleintierpraxis, 2000, **45**, 699-705
18. CAMPBELL, L.H., SCHIESSL, M.M.
Ocular manifestations of toxoplasmosis, infectious peritonitis, and lymphosarcoma in cats
Mod.Vet.Pract., 1978, **59**, 761-764
19. CARLTON, W.W.
Intraocular lymphosarcoma : two cases in Siamese cats
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1976, **12**, 83-87
20. CARPENTER, J.L., KING, N.W., ABRAMS, K.L.
Bilateral trigeminal nerve paralysis and Horner's syndrome associated with myelomonocytic neoplasia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1997, **191**, 1594-1596
21. CELLO, R.M., HUTCHERSON, B.
Ocular changes in malignant lymphoma of dogs
Cornell Vet., 1962, **52**, 492-523
22. CENTER, S.A., SMITH, J.F.
Ocular lesions in a dog with serum hyperviscosity secondary to an IgA myeloma
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1982, **182**, 811-813

23. CHRISTOPHER, M.M., METZ, A.L., et al.
Acute myelomonocytic leukaemia with neurologic manifestations in the dog
Vet.Pathol., 1986, **23**, 140-147
24. CLERC, B.
Le fond d'oeil pathologique
In : Ophthalmologie du chien
Prat.Méd.Chir.Anim.Comp., Paris, 1997 suppl.4, 219-224
25. COBALTZKY, F., HERMANNNS, W.
Acute megakaryoblastic leukaemia in one cat and two dogs
Vet.Pathol., 1993, **30**, 186-194
26. CORCORAN, K.A., PEIFFER, R.L., KOCH, S.A.
Histopathologic features of feline ocular lymphosarcoma : 49 cases (1978-1992)
Vet.Comp.Ophthalmol., 1995, **5**, 35-41
27. COTCHIN, E.
Further observations on neoplasms in dogs with particular reference to site of origin and malignancy. Part II
Brit.Vet.J., 1954, **110**, 274-286
28. COTTER, S.M., HARDY, W.D., ESSEX, M.
Association of Feline Leukaemia Virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1975, **166**, 449-454
29. COUTO, C.G.
Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1985, **186**, 681-685
30. COUTO, C.G., RUEHL, W., MUIR, S.
Plasma cell leukaemia and monoclonal IgG gammopathy in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1984, **184**, 90-92
31. CULLEN, C.L., CASWELL, J.L., GRAHN, B.H.
Intravascular lymphoma presenting as bilateral panophthalmitis and retinal detachment in a dog
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 2000, **36**, 337-342
32. DAVIDSON, M.G., et al.
Feline anterior uveitis : a study of 53 cases
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1991, **27**, 77-83
33. DEYKIN, A.R., SMITH, J.S.
Orbital neoplasia in a dog
Aus.Vet.J., 1997, **75**, 638-640

34. DILLIE, L.
Leucémies aigües et œil
Rapport CES ophtalmologie 1998
35. DUBIELZIG, R.R.
Ocular neoplasia in small animals
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1990, **20**, 847-848
36. DUNCAN, J.R.
The lymph nodes
In : Diagnostic cytology and haematology of the dog and cat. 2° edition.
Ed. By COWELL, R.L., TYLER, R.D., MEINKOTH, J.H., St Louis, Mosby, 2° ed.,
1999, 338 p.
37. DUNN, J.K., JEFFERIES, A.R., EVANS, R.J., HERRTAGE, M.E.
Chronic granulocytic leukaemia in a dog with associated bacterial endocarditis,
thrombocytopenia and preretinal and retinal haemorrhages
J.Small Anim.Pract., 1987, **28**, 1079-1086
38. EVANS, R.J., GORMAN, N.T.
Myeloproliferative disease in the dog and cat : definition, aetiology and
classification
Vet.Rec., 1987, **121**, 437-443
39. FISCHER, C.A.
Retinopathy in anemic cats
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1970, **156**, 1415-1427
40. FORRESTER, S.D. , et al.
Serum hyperviscosité syndrome associated with multiple myeloma in two cats.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1992, **200**, 79-82
41. FOURNEL, C., GUELFY, J.F., MAGNOL, J.P.
Leucémies et myélodysplasies dans l' espèce canine
In : L' encyclopédie vétérinaire
Ed. by LAFORGE, H., Paris, 1992, 1-14
42. FOURNEL-FLEURY, C., MAGNOL, J.P., GUELFY, J.F.
Ganglion lymphatique
In : Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat
Paris : PMCAC, 1994, 221-242
43. FOX, J.G., GUTNIK, M.J.
Horner's syndrome and brachial paralysis due to lymphosarcoma in a cat
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1972, **160**, 977-980
44. FOX, L.E.
The paraneoplastic disorders
In : Current veterinary therapy XII Small Animal Practice
Ed. By BONAGURA, J.D., W.B.Saunders Co, Philadelphia, 1995, 530-542

45. GIRAUDEL, J.
Les gammopathies monoclonales chez le chien : étude à partir de vingt observations personnelles
Th. : Med. Vet. : Toulouse : 1999-TOU 3, 4053.
46. GLACET-BERNARD, A., ROUSSELIE, F.
Œil et maladies du sang
In : Encycl.Méd.Chir., ophtalmologie, Paris, France, 1986, 1-3
47. GOODHEAD, A.D.
Uveitis in dogs and cats : guidelines for the practitioner
J.S.Afr.Vet.Assoc., 1996, **67**, 12-19
48. GORMAN, N.T., EVANS, R.J.
Myeloproliferative disease in the dog and cat : clinical presentations, diagnosis and treatment
Vet.Rec., 1987, **121**, 490-496
49. GRAVES, T.K., SWENSON, C.L., SCOTT, M.A.
A potentially misleading presentation and course of acute myelomonocytic leukemia in a dog
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1997, **33**, 37-41
50. GRINDEM, C.B., STEVENS, J.B., PERMAN, V.P.
Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1985, **21**, 219-226
51. GRINDEM, C.B., STEVENS, J.B., PERMAN, V.P.
Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukaemia in 10 cats
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1985, **21**, 227-236
52. GUAGUERE-LUCAS, J., GUAGUERE, E., VANDEKERCKHOVE, A., et al.
Localisation à la membrane et à la glande nictitantes d' un lymphome lymphoblastique
Prat.Méd.Chir.Anim.Comp., 1993, **28**, 479-480
53. GUELFY, J.F.
Les aspects cliniques des plasmocytomes et de la macroglobulinémie chez le chien et le chat
In : Cours C.E.S. d' hématologie-biochimie, Toulouse, 1999-2000
54. GWIN,R.M., GELATT, K.N., WILLIAMS, L.W.
Ophtalmic neoplasms in the dog
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1982, **18**, 853-866

55. HAHN, K.A., et al.
Diagnostic and pronostic importance of chromosomal aberrations identified in 61 dogs with lymphosarcoma
Vet.Pathol., 1994, **31**, 528-540
56. HAMILTON, T.A.
The leukemias
In : Cancer in dogs and cats Medical and surgical management
Ed By MORRISSON, W.B., Williams&Wilkins, 1998, 721-729
57. HAMLIN, R.H., DUNCAN, R.C.
Acute non-lymphocytic leukaemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1990, **196**, 110-112
58. HAMMER, A.S., COUTO, C.G.
Complications of multiple myeloma
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1994, **30**, 9-14
59. HAMOR, R.E., HINCKLE, K.M.
Ocular neoplasia
In : Current Therapy XIII Small Animal Practice
Ed. By BONAGURA, J.D., WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, 1094-1097
60. HARDY, W.D.
Hematopoietic tumors of cats
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1981, **17**, 921-940
61. HARVEY, J.W., et al
Well-differentiated lymphocytic leukaemia in a dog : long-term survival without therapy
Vet.Pathol., 1981, **18**, 37-47
62. HAWKINS, E.C., et al.
Immunoglobulin A myeloma in a cat with pleural effusion and serum hyperviscosity
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1986, **188**, 876-878
63. HELPER, L.C.
Ocular manifestations of systemic disease
In : Magrane' s canine ophthalmology
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, 4° ed., 264-273
64. HENDRIX, D.V., et al.
Ophthalmic disease as the presenting complaint in five dogs with multiple myeloma
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1998, **34**, 121-128
65. HRIBERNIK, T.N., et al.
Serum hyperviscosity syndrome associated with IgG myeloma in a cat
J.Am.Med.Vet.Assoc., 1982, **181**, 169-170

66. HOBBS LANGLEY, S., COBB, M.A.
A cranial neuropathy associated with multicentric lymphosarcoma in a dog
Vet.Rec., 1990, **127**, 525-526
67. HOCHMAN, J., et al.
Entry routes of malignant lymphoma into the brain and eyes in a mouse model
Cancer Res., 2001, **61**, 5242-5247
68. HODGKINS, E.M., ZINKL, J.G., MADEWELL, B.R.
Chronic lymphocytic leukaemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1980, **177**, 704-707
69. HOENIG, M.
Multiple myeloma associated with the heavy chains of immunoglobulin A in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1987, **190**, 1191-1192
70. HOHENHAUS, A.E.
Syndromes of hyperglobulinemia : diagnosis and therapy
In : Current Therapy XII Small Animal Practice
Ed. By BONAGURA, J.D., WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, 523-530
71. HOLMBERG, C.A.
Classification of hematopoietic system neoplasia in the dog
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1985, **15**, 697-707
72. HOLZWORTH, J.
Leukemia in the cat
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1960, **136**, 47-69
73. HOPPER, C., CRISPIN, S.
Differential diagnosis of uveitis in cats
In Pract., 1992, **14**, 289-297
74. HURVITZ, A.I., HASKINS, S.C., FISCHER, C.A.
Macroglobulinemia with hyperviscosity syndrome in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1970, **157**, 455-460
75. HURVITZ, A.I., MacEWEN, E.G., MIDDAUGH, C.R., LITMAN, G.W.
Monoclonal cryoglobulinemia with macroglobulinemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1977, **170**, 511-513
76. HUTSON, C.A., RIDEOUT, B.A., PEDERSEN, N.C.
Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of Southern California
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1991, **199**, 1357-1362
77. JAIN, N.C., MADEWELL, B.R., WELLER, R.E., GEISLER, M.C.
Clinical-pathological findings and cytochemical characterization of myelomonocytic leukaemia in 5 dogs
J.Comp.Pathol., 1981, **91**, 17-31

78. KILRAIN, C.G., SAIK, J.E., JEGLUM, K.A.
Malignant angioendotheliomatosis with retinal detachments in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1994, **204**, 918-921
79. KIRSCHNER, S.E., NIYO, Y., HILL, B.L., BETTS, D.M.
Blindness in a dog with IgA-forming myeloma
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1988, **193**, 349-350
80. KOMAROMY, A.M., et al.
Hyphema Part I : Pathophysiologic considerations
Compend.Contin.Educ.Pract.Vet., 1999, **21**, 1064-1070
81. KROHNE, S.G., HENDERSEN, N.M., RICHARDSON, R.C., VESTRE, W.A.
Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma :
prospective evaluation of 94 cases
Vet. Comp.Ophthalmol., 1994, **4**, 127-135
82. LANE, I.F., ROBERTS, S.M., LAPPIN, M.R.
Ocular manifestations of vascular disease : hypertension, hyperviscosity, and
hyperlipidemia
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1993, **29**, 28-36
83. LEIFER, C.E., MATUS, R.E., PATNAIK, A.K., MacEWEN, E.G.
Chronic myelogenous leukaemia in the dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1983, **183**, 686-689
84. LEIFER, C.E., MATUS, R.E.
Lymphoid leukemia in the dog
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1985, **15**, 723-737
85. LEIFER, C.E., MATUS, R.E.
Chronic lymphocytic leukemia in the dog : 22 cases (1974-1984)
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1986, **189**, 214-217
86. MacEWEN, E.G., HURVITZ, A.I., HAYES, A.
Hyperviscosity syndrome associated with lymphocytic leukaemia in three dogs
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1977, **170**, 1309-1312
87. MacEWEN, E.G., HURVITZ, A.I.
Diagnosis and management of monoclonal gammopathies
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1977, **7**, 119-132
88. MacEWEN, E.G., et al.
Evaluation of some pronostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in
the dog : 147 cases (1978-1982)
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1987, **190**, 564-567

89. MacEWEN, E.G., YOUNG, K.M.
Hematopoietic tumors-canine lymphoma and lymphoid leukemias
In : Small animal clinical oncology
Ed. By WITHROW, S.J., MacEWEN, E.G., WB Saunders Co, Philadelphia, 1996,
2°ed. 451-479
90. MACI, D.W.
Hematopoietic tumors-Feline retrovirus
In : Small animal clinical oncology
Ed. By WITHROW, S.J., MacEWEN, E.G., WB Saunders Co, Philadelphia, 1996,
2°ed. 432-451
91. MacLAUGHLIN, S., BRIGHTMAN, A.H., PARKER, A.J.
Orbital and intracranial lymphosarcoma in a dog
Canine Pract., 1983, **10**, 46-53
92. MADEWELL, B.R.
Canine lymphoma
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1985, **15**, 709-722
93. MAGNOL, J.P., et al.
Les hémopathies malignes
In : Cancérologie clinique du chien, 1998, 37-70
94. MARTIN, C.L.
Ocular signs of systemic diseases
Mod.Vet.Pract., 1982b, **63**, 935-940
95. MARTIN, C.L.
Ocular manifestations of systemic disease-The dog
In : Veterinary ophthalmology
Ed. By GELATT, K.N., Lippincott Williams et Wilkins, 1999, 3° ed, 1428-1448
96. MATUS, R.E., LEIFER, C.E., MacEWEN, E.G.
Acute lymphoblastic leukemia in the dog : a review of 30 cases
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1983, **183**, 859-862
97. MATUS, R.E., et al.
Pronostic factors for multiple myeloma in the dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1986, **188**, 1288-1292
98. MEARS, E.A., RASKIN, R.E., LEGENDRE, A.M.
Basophilic leukaemia in a dog
J.Vet.Intern.Med., 1997, **11**, 92-94
99. MEINCKE, J.E.
Reticuloendothelial malignancies with intraocular involvement in the cat
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1966, **15**, 157-161

100. MIYAMOTO, T., HACHIMURA, H., AMIMOTO, A.
A case of megakaryoblastic leukaemia in a dog
J.Vet.Med.Sci., 1996, **58**, 177-179
101. MILLER, C., FISH, M.B., DANELSKI, T.F.
IgA multiple myeloma with multi-system manifestations in the dog : a case report
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1982, **18**, 53-56
102. MILLER, W.W., JOHNSON, B.C.
How ocular signs reveal systemic disease in cats
Vet.Med., 1989, **84**, 782-788
103. MOONEY, S., et al.
Renal lymphoma in cats : 28 cases (1977-1984)
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1987, **191**, 1473-1477
104. MOORE, C.P.
Ocular manifestations of systemic diseases
In : Textbook of veterinary internal medicine.
Ed. By ETTINGER S.J., WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, 5° edition, **2**, 984-986
105. NELL, B., WALDE, I.
Ocular manifestations of systemic disease in the dog
EJCAP, 1987, **7**, 83-102
106. NELL, B., SUCHY, A.
'D-shaped' and 'reverse-D-shaped' pupil in a cat with lymphosarcoma
Vet.Ophthalmol., 1998, **1**, 53-56
107. OGILVIE, G.K., MOORE, A.S., traduit par Le Sueur-Almosni, F.
Le lymphome-Les tumeurs de la moelle osseuse
In : Manuel pratique de cancérologie vétérinaire
Paris : Masson-Le point vétérinaire, 1997, 249-279
108. OSBORNE, C.A., SAUTTER, J.H., HANLON, G.F.
Multiple myeloma in the dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1968, **153**, 1300-1318
109. PAGES, J.P.
Intérêt de l' examen du fond d' œil dans le diagnostic des néphropathies
Prat.Méd.Chir.Anim.Comp., 2000, **35**, 49-58
110. PEIFFER, R.L., MEHLHOFF, T., JERAJ, K., O'LEARY, T.P.
Lymphosarcoma : small lymphocyte type with ocular manifestations in a dog
Canine Pract., 1976, **3**, 50-54
111. PEIFFER, R.L.
Secondary intraocular tumors in the dog- Part. II
Mod.Vet.Pract., 1979, **60**, 459-462

112. PEIFFER, R.L., WILCOCK, B.P.
Histopathologic study of uveitis in cats : 139 cases (1978-1988)
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1991, **198**, 135-138
113. PELLETIER, R., CARRIER, M. , BRETON, L.
Un cas de lymphome canin avec atteintes oculaires
Méd.Vét.Qué, 1995, **25**, 18-21
114. PUCHEU-HASTON, C.M., et al.
Megakaryoblastic leukemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1995, **207**, 194-196
115. QUINN, A., J.
Ocular manifestations of systemic diseases of the cat
Comp.Anim.Pract., sept.1987, 11-19
116. REED, C., FOX, J.G., CAMPBELL, L.H.
Leukaemia in a cat with concurrent Cladosporium infection
J.Small Anim.Pract., 1974, **15**, 55-62
117. REGNIER, A.
Oeil et maladies générales
In : Cours du C.E.S. d' ophtalmologie, Toulouse, 2000-2001
118. ROHRIG, K.E.
Acute myelomonocytic leukemia in a dog
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1983, **182**, 137-141
119. SANSOM, J.
Diseases involving the anterior chamber of the dog and cat
In Pract., 2000, **22**, 58-65
120. SANSOM, J., DUNN, J.K.
Ocular manifestations of a plasma cell myeloma
J.Small Anim.Pract., 1993, **34**, 282-287
121. SAUNDERS, L.Z., BARRON, C.N.
Intraocular tumors in animals. IV-Lymphosarcoma
Brit.Vet.J., 1964, **120**, 25-34
122. SCOTT, D.W., BISTNER, S.I.
Neurotrophic keratitis in a dog
Vet.Med.Small Anim.Clin., 1973, **68**, 1120-1122
123. SHELTON, G.H., McKIM, K.D., COOLEY, P.L., et al.
Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in a cat with lymphoma
J.Am.Vet.Med.Assoc., 1989, **194**, 249-252

124. SHITAKA, H., SAWASHIMA, K., AWAKURA, T., MAEDA, H.
Ocular histopathology in canine and feline cases with systemic diseases
J.Jpn.Vet.Med.Assoc., 1995, **48**, 495-497
125. SHULL, R.M., et al.
Serum hyperviscosity syndrome associated with IgA multiple myeloma in two dogs
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1978, **14**, 58-70
126. SLATTER, D.H., TAYLOR, R.F., BROBST, D.F.
Ocular manifestations of myeloproliferative disease in a cat
Aust.Vet.J., 1974, **50**, 164-168
127. SLATTER, D.H., CHAMBERS, E.
Systemic diseases
In : Fundamentals of veterinary ophthalmology
Ed. By SLATTER, D., WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, 2nd ed., 512-536
128. STEVENS, A., LOWE, J. traduit par COPIN, H. et al.
Système immunitaire
In : Histologie
Paris, PRADEL, 1993, p.81-89
129. STILES, J.
Ocular manifestations of systemic disease-The cat
In : Veterinary ophthalmology
Ed. By GELATT, K.N., Lippincott Williams et Wilkins, 1999, 3^e ed, 1448-1473
130. SWANSON, J.F.
Ocular manifestations of systemic disease in the dog and cat
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1990, **20**, 849-867
131. SWENSON, C.L., CAROTHERS, M.A., WELLMAN, M.L., KOCIBA, G.J.
Eosinophilic leukaemia in a cat with naturally acquired Feline Leukaemia Virus infection
J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1993, **29**, 497-499
132. THRALL, M.A.
Plasma cell myeloma
Vet.Clin.North Am.Small Anim.Pract., 1981, **11**, 332-346
133. TORRANCE, A.G., LAMB, C.R.
What is your diagnosis ?
J.Small Anim.Pract., 1994, **35**, p516 et p535
134. VAIL, D.M.
Treatment and prognosis of canine malignant lymphoma
In : Current Veterinary Therapy XII
Ed. By BONAGURA, J.D., WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, 494-497

135. VAIL, D.M.

Hematopoïetic tumors

In : Textbook of veterinary internal medicine

Ed. By ETTINGER, S.J., WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, 5^{ed.}, 1, 507-523

136. VONDERHAAR, M.A., MORRISON, W.

Lymphosarcoma

In : Cancer in dogs and cats Medical and surgical management

Ed. By MORRISON, W.,B., Williams & Wilkins, 1998, 667-695

137. WILLIAMS, L.W., GELATT, K.N., GWIN, R.M.

Ophtalmic neoplasms in the cat

J.Am.Anim.Hosp.Assoc., 1981, 17, 999-1008

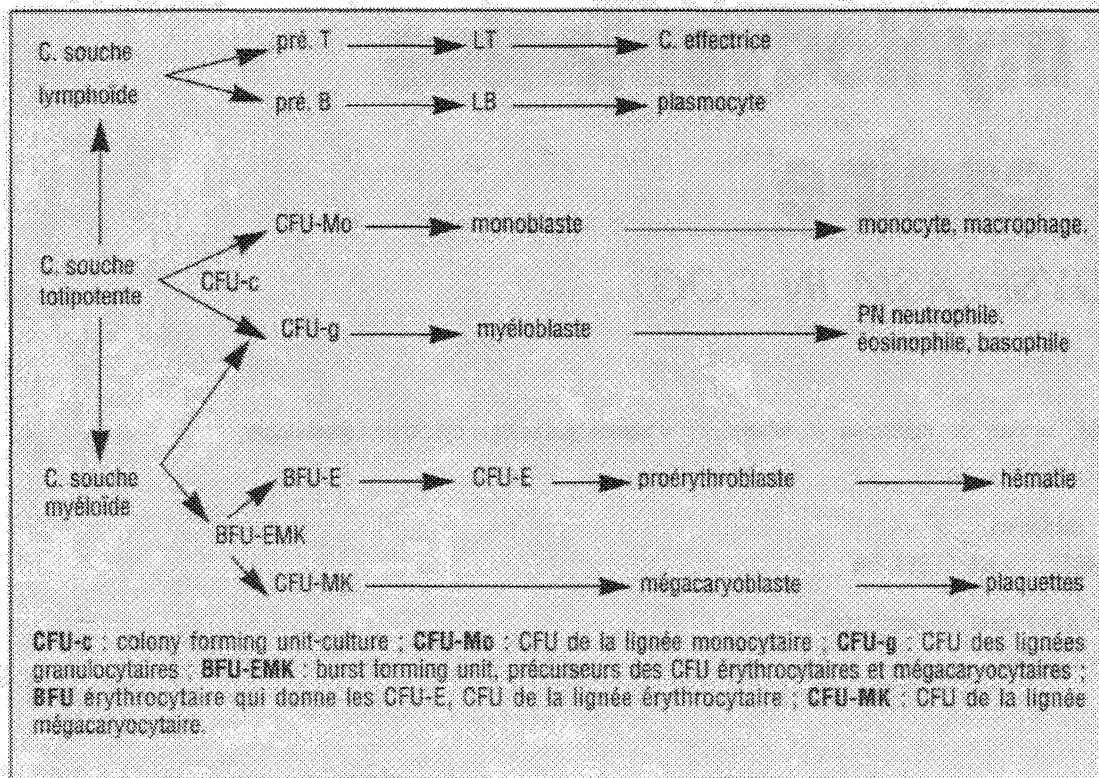
138. World Health Organization

Clinical stages of canine lymphosarcoma

In : TNM classification of tumours in domestic animals

Geneva, 1980, 46-47

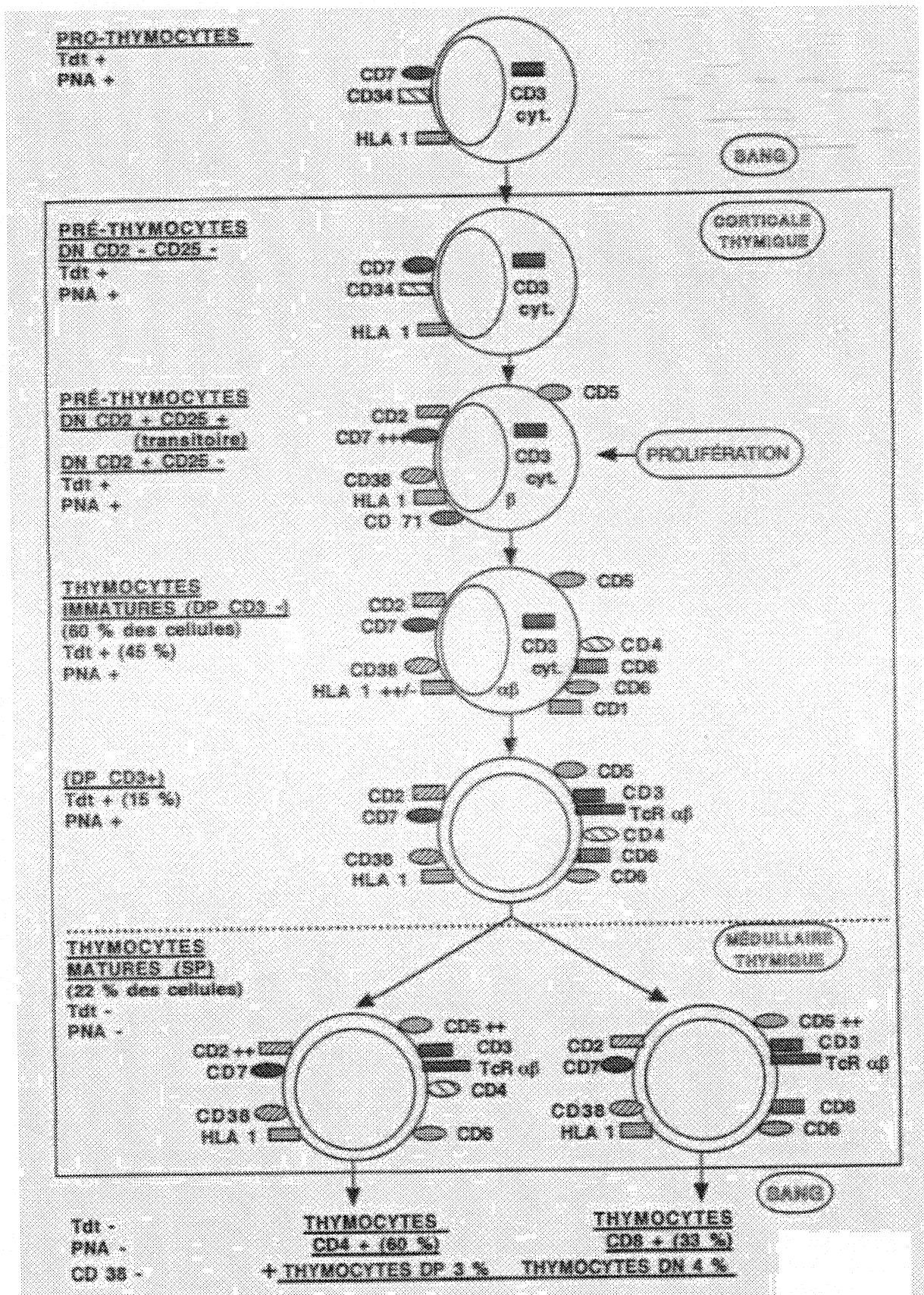
ANNEXE N°1 : MATURATION DES CELLULES SANGUINES (41)



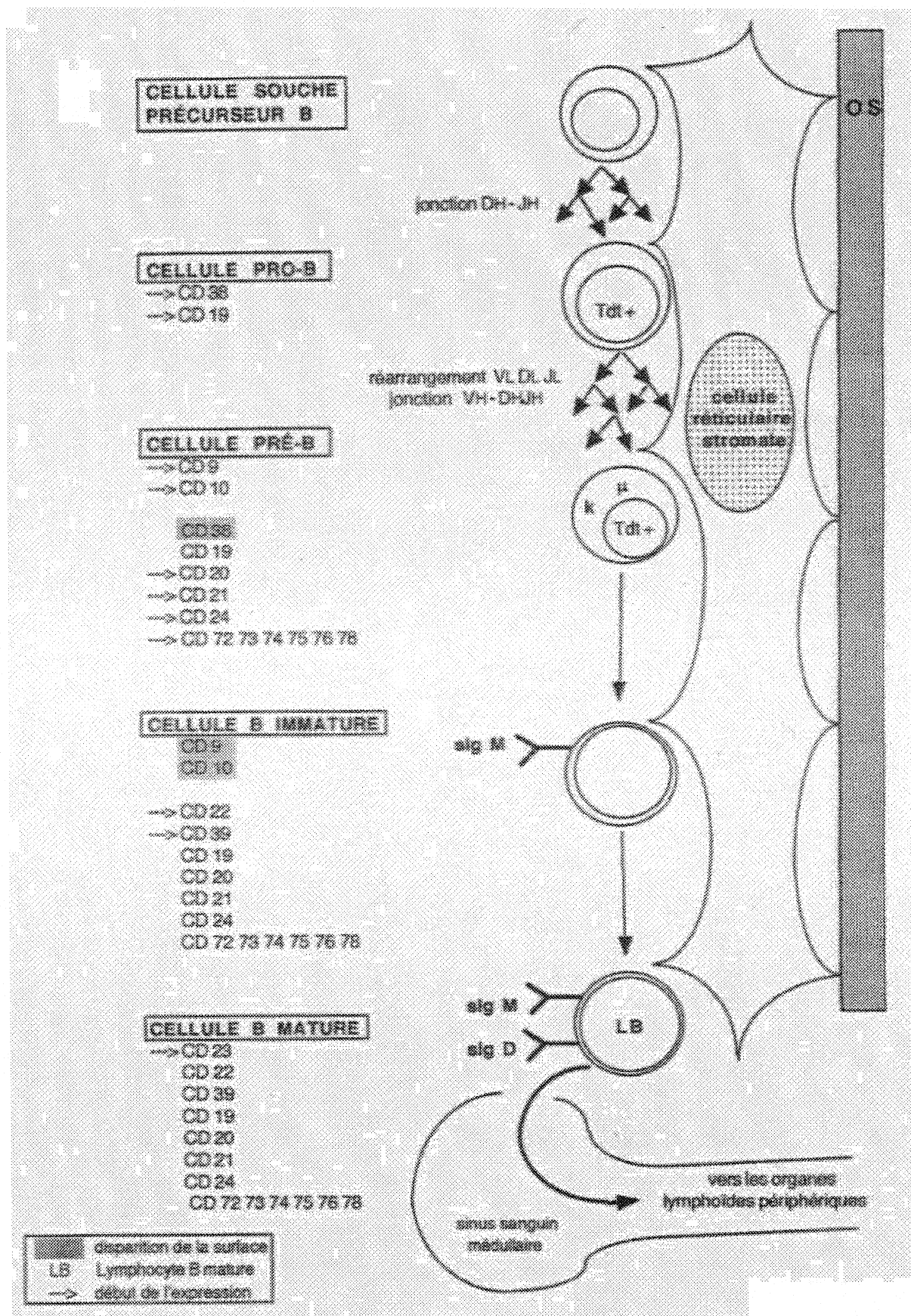
ANNEXE N°2 : CLASSIFICATION DES LEUCÉMIES (41)

	Dénomination française	Dénomination anglaise
SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS		
<p style="text-align: center;">LAL: Leucémies aiguës lymphoïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> • à petites cellules • à grandes cellules • à cellule de Burkitt 	<ul style="list-style-type: none"> • LAL1 • LAL2 • LAL3 	<p>Acute lymphoblastic leukemia</p> <p style="text-align: center;">Id. Id. Id.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • LLC : <p>Leucémies lymphoïdes chroniques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myélome multiple • Maladie de Waldenström 	<ul style="list-style-type: none"> • LLC • Id. • Id. 	<p>Chronic lymphocytic leukemia</p> <p style="text-align: center;">Id. Id.</p>
SYNDROMES MYELOPROLIFÉRATIFS		
<p style="text-align: center;">LAM : leucémies aiguës myéloïdes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LAM1-3 : granulocytaires • LAM4 : myélomonocytaire • LAM5 : monocytaire • LAM6 : myélose érythémique • LAM7 : mégacaryoblastique 	<p>Acute myeloblastic=myelocytic leukemia</p> <p>Acute myelomonocytic leukemia</p> <p>Acute monocytic leukemia</p> <p>Acute erythroblastic leukemia</p> <p>Acute megakaryocytic=megacaryoblastic leukaemia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • LMC : <p>leucémies myéloïdes chroniques</p> <p>Polyglobulie vraie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde • Leucémie éosinophilique • Leucémie basophile • Id. 	<p>Chronic myelogenous leukemia</p> <p>Chronic eosinophilic leukemia</p> <p>Chronic basophilic leukemia</p> <p>Polycythemia vera</p>

ANNEXE N° 3 : MATURATION DES CELLULES T CHEZ L'HOMME (15)



ANNEXE 4 : LYMPHOPOÏÈSE B ET MATURATION DES CELLULES DANS LA MOELLE OSSEUSE (15)



ANNEXE 5 : COMPOSITION CELLULAIRE DES NŒUDS LYMPHATIQUES
(36,42,128)

I- CELLULES DE LA LIGNEE LYMPHOÏDE

1) LES PETITS LYMPHOCYTES

On rencontre tout d'abord des cellules de petite taille (8 à 10 µm), dont le noyau est rond, sans nucléole visible, avec une chromatine dense mais non homogène, et un cytoplasme clair, très réduit. Ces cellules sont des petits lymphocytes. Ce sont eux qui constituent la majorité de la population cellulaire. Lymphocytes T et lymphocytes B sont morphologiquement indiscernables.

2) LES CENTROCYTES

C'est une cellule de taille moyenne (un peu plus grande que le petit lymphocyte), dont le noyau est clivé avec une chromatine dense, dispersée. Son cytoplasme est peu abondant.

3) LES CENTROBLASTES

C'est une grande cellule au noyau décondensé, contenant plusieurs nucléoles. Son cytoplasme est modérément abondant. C'est une cellule que l'on trouve très souvent en mitose.

4) LES PLASMOCYTES

Les structures lymphoïdes contiennent aussi en faible nombre des plasmocytes, qui sont une forme différenciée des LB. Ce sont eux qui sécrètent les immunoglobulines. Ce sont des cellules de taille moyenne (10 à 15 µm) à petit noyau rond ou ovale excentré dont la chromatine forme de petites mottes très compactes régulièrement disposées en rayons de roue. Leur cytoplasme est très basophile, abondant et contient un appareil de Golgi visible que l'on appelle l' archoplasme.

5) LES IMMUNOBLASTES

Ce sont de grandes cellules à noyau décondensé pourvu d'un nucléole central volumineux avec un cytoplasme étendu très basophile présentant parfois des petites vacuoles transparentes.

II- CELLULES NON LYMPHOÏDES

1) LES MACROPHAGES

Ce sont des cellules appartenant au système des phagocytes mononucléés. Son noyau est arrondi, à chromatine fine, régulière, comportant un ou deux nucléoles. Caractérisés par un cytoplasme abondant légèrement acidophile, ce sont de volumineuses cellules pouvant contenir des vacuoles et des débris cellulaires ou même nucléaires lors de lymphopoièse importante.

2) LES CELLULES DENDRITIQUES FOLLICULAIRES ET INTERDIGITANTES

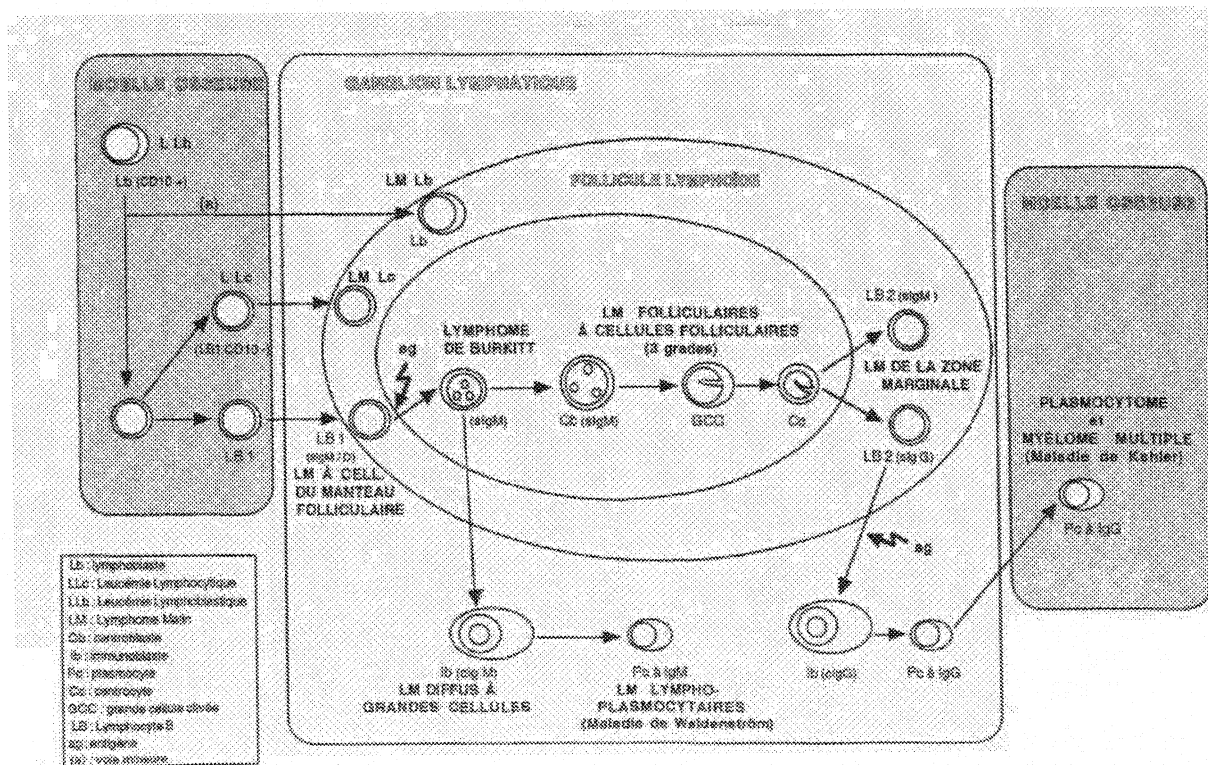
Leurs cytoplasmes pâles présentent des expansions à limites imprécises vers les structures adjacentes. Leur noyau a une chromatine fine et claire avec des contours irréguliers.

On observe aussi des neutrophiles, des éosinophiles, des mastocytes, ainsi que des corps lymphoglandulaires (= fragments cytoplasmiques ronds, homogènes et basophiles de la taille des plaquettes) et des noyaux nus uniformément rosés, morceaux de lymphocytes détruits par la technique de prélèvement par aspiration.

III- COMPOSITION CELLULAIRE NORMALE : (42)

- 3) 85 à 95% de petits lymphocytes
- 4) <5% de plasmocytes
- 5) 0 à 5% de blastes
- 6) très rares cellules inflammatoires à l'exception des mastocytes chez le chat

ANNEXE 6 : REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DE LA CYTOGENÈSE DES LYMPHOMES (15)



ANNEXE 7 : CLASSIFICATION DES LYMPHOMES MALINS CHEZ LE CHIEN (42)

FORMULATION DE KIEL	CARTER & VALLI (1996) 286 cas (31) %	GREENLEE (1997) 176 cas (86) %	TESKE (1994) 116 cas (228) %
LM lymphocytaires	4,9	6,8	
LM lymphoplasmocytaires		3,4	
LM centrocytaires folliculaire	0	-	12,1
LM centrocyto-centroblastique folliculaire à petites cellules	0,4	1,1	4,3
LM centrocyto-centroblastique folliculaire à grandes cellules	0,4	3,4	31
LM centrocytique diffus	5,9	3,4	8,6
LM centroblastique centrocytique diffus à petites cellules	2,1	5,1	5,2
LM centrocytique diffus à grandes cellules	-	-	
LM centroblastique monomorphe	20	48,3	30,2
LM centroblastique polymorphe			
LM immunoblastique	24,9	28,6	6
LM lymphoblastique - à noyau concavité ou non	17,2	0,8	
- type Burkitt/Burkitt like	24,2	3,2	

FORMULATION CYTOLOGIQUE DES LM CANINS DE FOURNEL & MAGNOL (1994) (72)	MAGNOL & coll.(146) (1995) 88 cas %
LM lymphocytaires	19
LM lymphoplasmocytaires	
LM centrocytaires et centrocytiques	
LM à moyennes cellules macrocytaires	9
LM centroblastiques monomorphes	5,7
LM polymorphe à composante centroblastique et variantes	56,8
LM immunoblastiques (B et T)	9
LM lymphoblastiques (B et T)	-

Toulouse, 2002

NOM : CASTAING

PRÉNOM : Marie-Laure

TITRE : RÉPERCUSSIONS OCULAIRES DES HÉMOPATHIES MALIGNES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSUMÉ :

Les hémopathies malignes sont des cancers issus de la transformation néoplasique des cellules constituant les organes hémolymphopoïétiques. On distingue, d'une part, les leucémies, à point de départ médullaire, et d'autre part les lymphomes malins, tumeurs originaires des tissus hémolymphopoïétiques autre que la moelle osseuse.

Les signes oculaires des leucémies sont très divers, puisque toutes les structures de l'œil peuvent être touchées. Cependant, l'atteinte du fond d'œil prédomine nettement lors de cette affection, avec des hémorragies chorio-rétiniennes et des veines rétiniennes tortueuses et dilatées. Tous les types de leucémies ne sont toutefois pas concernés. Seules les leucémies chroniques lymphoïdes et les leucémies aiguës myéloïdes peuvent présenter des signes oculaires.

Les répercussions oculaires, plutôt unilatérales chez le chat et bilatérales chez le chien, des lymphomes malins multicentriques peuvent aussi se manifester dans toutes les structures de l'œil, mais les uvéites et les hémorragies intra-oculaires sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés. Ils traduisent un stade avancé du lymphome.

L'incidence de lésions oculaires lors d'hémopathies malignes est comprise entre 30 et 40% des cas. Les signes oculaires apparaissent comme un signe clinique important, car il peut s'agir de signes isolés, alors seuls révélateurs de ces maladies systémiques. Leur utilité réside aussi dans l'évaluation du pronostic, puisqu'il apparaît à ce jour, que leur présence lors de lymphomes malins assombrit le pronostic vital de l'animal. Leur intérêt certain dans le suivi des animaux reste maintenant à développer.

MOTS CLÉS : HEMOPATHIES MALIGNES, LEUCEMIE, LYMPHOME, REPERCUSSIONS OCULAIRES, ŒIL, CHIEN, CHAT.

ENGLISH TITLE : OCULAR INVOLVEMENT IN DOG AND CAT WITH MALIGNANT HEMOPATHIES

ABSTRACT :

Malignant hemopathies are cancers stemming from the neoplastic transformation of hemolymphopoietics cells. Leukemias are tumors beginning in medullary compartment and malignant lymphoma are neoplasms of hemolymphopoietic tissues other than the bone marrow.

The ocular clinical signs of leukemias are very different because all the structures of the eye can be affected. However, ocular fundus lesions prevail sharply during this affection with choroidal and retinal hemorrhages and tortuous and dilated retinal vessels. However, all types of leukemias are not concerned. Ocular signs are only present in chronic lymphocytic leukemias and acute myeloid leukemias.

All the structures of the eye can be affected in multicentric lymphoma, but uveitis and intraocular hemorrhages are the most frequently met symptoms, unilaterally in cat and bilaterally in dog.

Ocular features are present in 30 to 40% of malignant hemopathies. This signs are also important since they can be isolated. They also are important to assess since their presence darkens the vital prognosis of malignant lymphoma. Their interest in the follow-up of animals remains to de developed.

KEY-WORDS : MALIGNANT HEMOPATHIES, LEUKEMIA, LYMPHOMA, OCULAR INVOLVEMENT,EYE, DOG, CAT.