



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



## INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LA READAPTATION

Directeur Professeur Jacques LUAUTE

L'IMAGERIE MULTIMODALE  
DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU MELANOME CHOROIDIEN

MEMOIRE présenté pour l'obtention du

## CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPTISTE

par

SAIDI Sara  
LUTZ Gabrielle

Autorisation de reproduction

LYON, le 17/06/2025

Professeur Ph. DENIS  
Responsable de l'Enseignement  
Mme E. LAGEDAMONT  
Directrice des Etudes

N° 2025/10

Président  
**Pr Bruno LINA**

Vice-président CFVU  
**Mme Julie-Anne CHEMELLE**

Vice-président CA  
**Mme Sandrine CHARLES**

Vice-président Commission de Recherche  
**M. Arnaud BRIOUDE**

Directeur Général des Services par intérim  
**M. Gaël ASTIER**

## Secteur Santé

U.F.R. de Médecine Lyon Est  
Directeur  
**Pr. RODE Gilles**

U.F.R d'Odontologie  
Directeur  
**Pr. MAURIN Jean-Christophe**

U.F.R de Médecine Lyon-Sud Charles  
Mérieux  
Directeur  
**Pr PAPAREL Philippe**

Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques  
Directeur  
**Pr DUSSART Claude**

Comité de Coordination des  
Études Médicales (CCEM)  
**Pr PAPAREL Philippe**

Institut des Sciences et Techniques de  
Réadaptation  
Directeur  
**Pr LUAUTE Jacques**

U.F.R. Des Sciences et Techniques  
des Activités Physiques et Sportives  
(S.T.A.P.S.)  
Directeur  
**M. BODET Guillaume**

## Secteur Sciences et Technologies

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (I.S.F.A.)

**M. ROBERT Christian**

Institut National Supérieur du Professorat et de l'éducation (INSPé)

Directeur

**M. CHAREYRON Pierre**

UFR de Sciences

Directeur

**M. DEZLUS Olivier**

POLYTECH LYON

Directeur

**Pr PERRIN Emmanuel**

IUT LYON 1

Directeur

**M. MASSENZIO Michel**

Observatoire astronomique de Lyon

Directeur

**M. GUIDERDONI Bruno**

UFR Biosciences

Directrice

**Mme GIESELER Kathrin**

Département Génie Électrique et des procédés (GEP)

Directrice

**Mme CAVASSILA Sophie**

Département informatique

Directrice

**Mme BOUAKAZ BRONDEL Saida**

Département Mécanique

Directeur

**M. BUFFAT Marc**



## Remerciements

Nous souhaitons tout d'abord exprimer notre profonde gratitude au Dr Justine Bontemps et au Professeur Thibaud Mathis, sans qui l'élaboration de ce mémoire n'aurait pas eu lieu. Au-delà de leurs grandes qualités professionnelles, ce sont leurs qualités humaines qui nous ont particulièrement touchées. Pédagogue et bienveillante, le Docteur Bontemps a su nous guider avec patience mais aussi clarté tout au long de la rédaction de notre mémoire. Nous sommes très fières de l'avoir eue comme directrice de mémoire et la remercions sincèrement pour le temps qu'elle nous a consacré.

Nous tenons ensuite à remercier l'ensemble des équipes pédagogiques de l'Université Claude Bernard Lyon I, ainsi que les professionnels intervenant dans notre formation. Leur enseignement rigoureux et leur investissement auprès de nous ont largement contribué à enrichir notre parcours. Nous adressons notre reconnaissance au Professeur Denis, au Professeur Kodjikian, à Mme Lagedamont, directrice des études et enseignante impliquée, et à chacun de nos professeurs : Mme Ponton, Mr Goutagny, Mme Raffin-Keller, Mme Deroque, Mme Perraud-Poncet, Mr Chave, Mme Prost-Lefebvre, Mme Zimmerlinkat, Mme Laurent Es-Sabri, Mme Stalder et Mme Leluyer.

Nos stages ont été des expériences précieuses, rendues possibles grâce à l'implication des médecins, internes et orthoptistes que nous avons rencontrés. Leur disponibilité, leur bienveillance et leur enthousiasme ont permis un apprentissage de notre métier dans les meilleures conditions possibles. Nous saluons également les infirmiers, aides-soignants et secrétaires des Hospices Civils de Lyon pour leur accueil, leur gentillesse et la qualité de leur travail au quotidien.

Nous n'oubliions certainement pas notre promotion, à laquelle nous adressons une pensée toute particulière. Nous avons eu la chance de faire partie d'un groupe soudé, bienveillant et dynamique, au sein duquel l'entraide et la bonne humeur ont toujours été au rendez-vous. L'esprit de cohésion et la richesse de nos échanges ont contribué à rendre ces années d'études mémorables.

Nos remerciements les plus sincères vont à nos familles, qui ont été d'un soutien indéfectible depuis le début de cette belle aventure. Merci à nos parents tout particulièrement, véritables piliers de notre réussite durant ces trois années. Merci à nos frères et sœurs pour leur amour inconditionnel.

Un merci tout particulier à Céline Rey, orthoptiste au Pôle Vision de la Clinique du Val d'Ouest, qui nous a fait découvrir la protonthérapie au début de notre deuxième année d'études, en nous expliquant avec passion et précision tout le déroulé de cette thérapie.

À toutes et à tous, merci du fond du cœur, nous vous devons beaucoup !

# Table des matières

<u>Introduction</u>	<b>2</b>
<b>I. Théorie</b>	<b>3</b>
<b>1. Rappels anatomiques</b>	<b>3</b>
<u>1.A. La membrane externe</u>	3
<u>1.B. La membrane intermédiaire</u>	5
<u>1.C. La membrane interne</u>	7
<u>1.D. Les milieux transparents et les éléments annexes</u>	9
<u>1.D.1 Les milieux transparents</u>	9
<u>1.D.2 Les éléments annexes</u>	9
<b>2. Mélanome uvéal</b>	<b>11</b>
<u>2.A. Les tumeurs</u>	11
<u>2.A.1 Définition</u>	11
<u>2.A.2 Classification des tumeurs</u>	11
<u>2.B. Les mélanomes iriens, du corps ciliaire et de la choroïde</u>	12
<u>2.B.1. Le mélanome irien</u>	12
<u>2.B.2 Le mélanome du corps ciliaire</u>	13
<u>2.B.3. Le mélanome choroïdien</u>	15
<u>2.C. Épidémiologie</u>	18
<u>2.D. Facteurs de risque</u>	19
<u>2.E. Diagnostic</u>	20
<u>2.F. Pronostic</u>	22
<u>2.G. Traitements</u>	23
<b>3. Les examens d'imagerie des mélanomes choroïdiens</b>	<b>24</b>
<u>3.A. Examen clinique initial</u>	24
<u>3.A.1. Examen du fond d'œil</u>	25
<u>3.A.2. Photographie du fond d'œil</u>	25
<u>3.B. Imagerie du mélanome choroïdien</u>	25
<u>3.B.1. Echographie oculaire bidimensionnelle (échographie en mode B)</u>	25
<u>3.B.2. IRM</u>	26
<u>3.B.3 OCT</u>	26
<u>3.B.4. Angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF) et angiographie au vert d'indocyanine (ICG)</u>	27
<u>3.B.5. Transillumination</u>	28
<b>4. La protonthérapie</b>	<b>29</b>
<u>4.A. Introduction à la protonthérapie</u>	29

<u>4.B. Mécanisme d'action des protons</u>	30
<u>4.C. Indications dans le mélanome choroïdien</u>	31
<i>4.C.1. Critères de sélection des patients pour la protonthérapie</i>	31
<i>4.C.2. Types de mélanomes choroïdiens traités par protonthérapie : primaires et récidivants</i>	31
<i>4.C.3. Comparaison avec d'autres traitements (chirurgie, thermothérapie, brachythérapie)</i>	32
<u>4.D. Réalisation pratique du traitement par protonthérapie</u>	32
<u>4.E. Résultats cliniques de la protonthérapie dans le traitement du mélanome choroïdien</u>	35
<u>4.F. Complications et limites de la protonthérapie pour le mélanome choroïdien</u>	36
<u>4.G. Bilan de l'approche multimodale</u>	37
 <b>II.     <u>Partie pratique</u></b>	<b>38</b>
<b>1.     Introduction</b>	<b>38</b>
<b>2.     Patients, matériels et méthodes</b>	<b>38</b>
<u>2.A. Sélection des patients</u>	38
<u>2.B. Collecte des données</u>	39
<u>2.C. Méthode d'analyse statistique</u>	41
<b>3.     Résultats</b>	<b>41</b>
<b>4.     Discussion</b>	<b>46</b>
<b>5.     Conclusion</b>	<b>47</b>
 <b>III.    <u>Bibliographie</u></b>	<b>48</b>



## Introduction

Les innovations technologiques jouent aujourd’hui un rôle déterminant dans l’amélioration des diagnostics et des traitements. Les mélanomes uvéaux constituent une préoccupation majeure en ophtalmologie en raison de leurs répercussions potentielles sur la vision et sur le pronostic vital des patients. L’évolution des techniques d’imagerie multimodale ouvre des perspectives inédites, permettant d’affiner le diagnostic, d’optimiser les stratégies thérapeutiques et de réduire les risques de récidive.

Parmi ces pathologies, le mélanome choroïdien, la forme la plus fréquente des mélanomes uvéaux, représente un défi complexe pour les cliniciens en raison de sa localisation particulière et des risques élevés de récidive. Son identification repose sur l’utilisation d’outils d’imagerie avancés capables de distinguer précisément les caractéristiques tumorales.

Ce mémoire a pour principaux objectifs d’évaluer l’efficacité des techniques d’imagerie multimodale dans le diagnostic et le suivi du mélanome choroïdien, ainsi que d’analyser leur contribution à la réduction des marges de sécurité lors des traitements par protonthérapie. Une attention spécifique est portée à l’angiographie au vert d’indocyanine (ICG), qui pourrait s’imposer selon notre hypothèse, comme la méthode la plus précise pour localiser la tumeur tout en préservant les structures saines de l’œil, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Le choix de ce sujet s’inscrit dans une volonté d’améliorer encore la prise en charge clinique des patients atteints du mélanome de la choroïde. À travers une étude observationnelle, rétrospective et transversale, ce travail vise à démontrer les apports spécifiques des techniques d’imagerie dans la gestion des mélanomes choroïdiens, avec pour objectif final d’optimiser les résultats thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires. La protonthérapie, associée à des outils d’imagerie de pointe, constitue un levier essentiel pour relever les défis liés à cette pathologie. En explorant les bénéfices de l’angiographie ICG, ce mémoire tente de contribuer au développement de protocoles thérapeutiques encore plus performants.

Ce mémoire est structuré en quatre parties. La première propose une synthèse théorique de l’anatomie de l’œil. La deuxième s’attarde sur les caractéristiques des mélanomes uvéaux, la troisième analyse l’intérêt des techniques d’imagerie multimodale, notamment dans le cadre de la prise en charge des mélanomes choroïdiens. Enfin, la quatrième partie explore les principes et applications de la protonthérapie.

## I. Théorie

### 1. Rappels anatomiques

Le globe oculaire se présente sous la forme d'une structure sphérique composée de trois membranes concentriques : une externe, une intermédiaire et une interne. Il contient également des milieux transparents qui assurent la transmission des rayons lumineux, ainsi que divers éléments annexes.

Il convient de rappeler que l'œil est l'organe responsable de la vision. Il mesure en moyenne 23 mm de longueur et son volume est d'environ 6,5 cm<sup>3</sup>. (1)

#### 1.A. La membrane externe

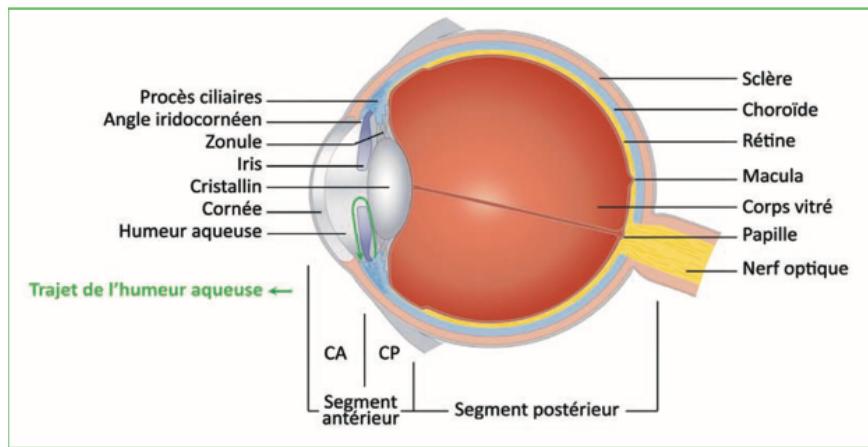


Figure 1 : Représentation schématique du globe oculaire (2)

La membrane externe, aussi connue sous le nom de coque cornéo-sclérale, contient :

➤ **La cornée :**

Située à l'avant du globe oculaire, la cornée est un tissu transparent dépourvu de vaisseaux sanguins, mais richement innervé. Elle remplit une fonction cruciale en agissant comme lentille convergente, avec une puissance optique d'environ 43,5 dioptres, ce qui représente environ deux tiers de la capacité réfractive de l'œil.

Elle est protégée par le film lacrymal (3), et est constituée de cinq couches distinctes, disposées de l'extérieur vers l'intérieur : L'épithélium, la couche de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium. (4)

- L'épithélium cornéen est recouvert par un film lacrymal qui joue un rôle protecteur contre les agressions extérieures.
- La couche de Bowman est acellulaire et constitue une fine membrane sur laquelle repose l'épithélium, séparant ce dernier du stroma cornéen.
- Le stroma représente environ 90% de l'épaisseur de la cornée et joue un rôle majeur dans sa transparence. Il est composé d'une structure résistante, amorphe et élastique, servant de base à l'endothélium.

- L'endothélium, situé à la face postérieure de la cornée, est en contact direct avec l'humeur aqueuse. Il est responsable de l'hydratation de la cornée et forme une barrière entre l'humeur aqueuse et la cornée. (4)

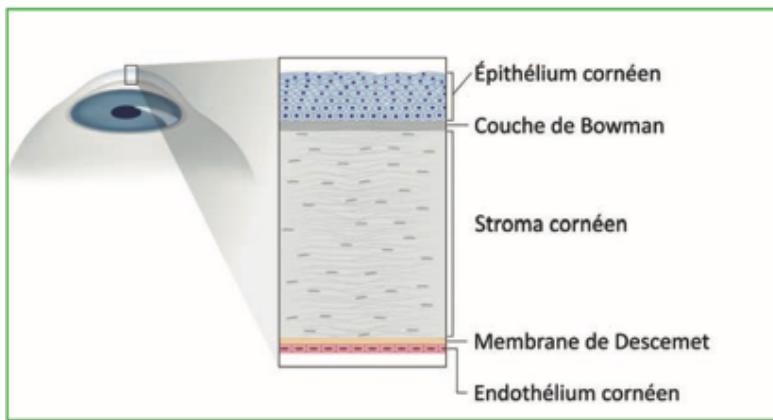


Figure 2 : Représentation schématique de l'histologie cornéenne (2)

➤ **Le limbe :**

Le limbe scléro-cornéen représente la zone de transition entre la périphérie transparente de la cornée à l'avant et la sclère opaque à l'arrière. (4)

Dans cette région, plusieurs structures permettent l'évacuation de l'humeur aqueuse vers la chambre antérieure :

- L'éperon scléral
- Le canal de Schlemm
- Les vaisseaux episcléraux
- Le trabéculum (5)

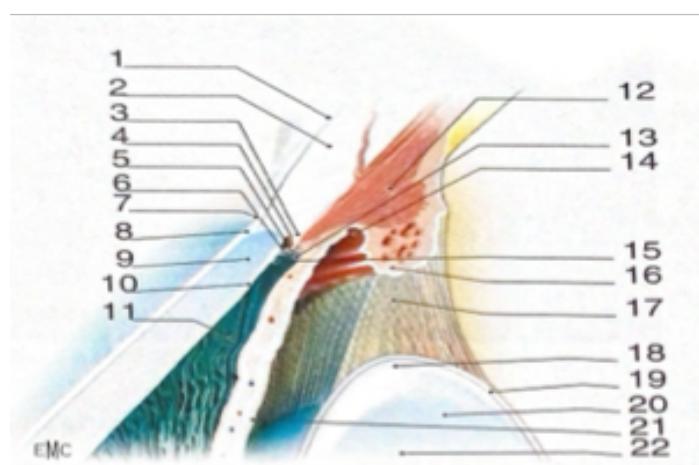


Figure 3 : Coupe sagittale de l'angle iridocornéen  
3 : Éperon scléral ; 4 : Canal de Schlemm ; 5 : Trabéculum uvéal ; 7 : Limbe (5)

➤ **La sclérotique :**

La sclère, qui constitue la couche la plus externe du globe oculaire, est une structure robuste et résistante, mais relativement pauvre en cellules. Elle est formée principalement de fibres de collagène. Sa fonction principale est de protéger les milieux intraoculaires des traumatismes, tout en soutenant le globe oculaire et en maintenant le tonus oculaire. D'un point de vue anatomique, elle sert de support à l'insertion des muscles oculomoteurs. Son diamètre varie entre 23 et 24 mm. Chez l'adulte, la sclère est d'une couleur blanc nacré, tandis que chez l'enfant, elle présente une teinte légèrement bleutée en raison de la finesse de sa structure et de la choroïde sous-jacente, qui est bleutée en raison de sa forte vascularisation. Enfin, chez les personnes âgées, la sclère peut prendre une teinte jaunâtre, souvent accompagnée de dépôts lipidiques. (6) La portion postérieure de la sclère présente un orifice par lequel s'insère l'origine du nerf optique, appelé tête du nerf optique ou papille. (2)

### 1.B. La membrane intermédiaire

Également appelée uvée, elle est constituée à l'avant par l'iris et à l'arrière par le corps ciliaire et la choroïde.

➤ **L'iris :**

Situé à l'avant de l'uvée, l'iris est une membrane circulaire, pigmentée et capable de se contracter. Il est percé en son centre par la pupille et sépare la chambre antérieure de la chambre postérieure de l'œil. L'iris peut ajuster la taille de sa pupille afin de permettre à l'œil de s'adapter aux variations de lumière. Ce processus est contrôlé par deux muscles opposés :

- Le muscle sphincter pupillaire, qui réduit le diamètre de la pupille (myosis) sous l'influence du système parasympathique ;
- Le muscle dilatateur pupillaire, qui augmente le diamètre de la pupille (mydriase) grâce au système sympathique. (2)

Avec sa partie postérieure, l'iris contribue également à la formation de l'angle irido-cornéen.

Le diamètre de l'iris varie de 10 à 13 mm. Son épaisseur est faible au niveau de la périphérie (0,1 mm), augmente au niveau de la collerette (0,6 mm), puis diminue à nouveau vers la pupille. (7)

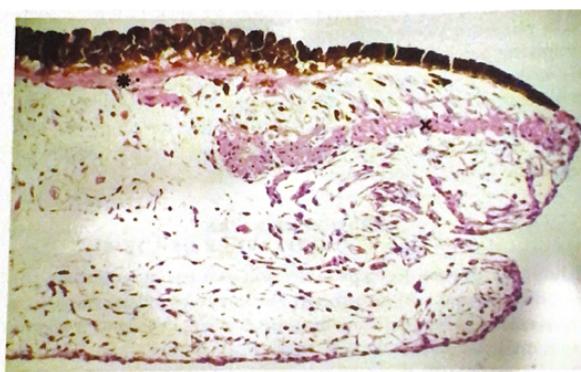


Figure 5 : Aspect histologique de l'iris près du bord pupillaire  
On peut noter la présence en arrière du muscle dilatateur (\*) et un peu plus en avant du muscle sphincter (x). (7)

➤ **Le corps ciliaire :**

Le corps ciliaire, partie intermédiaire de l'uvée, est une structure circulaire située entre la choroïde à l'arrière et l'iris à l'avant. Il se compose de deux éléments principaux :

- Le muscle ciliaire, qui intervient dans l'accommodation en modifiant la courbure du cristallin grâce aux tensions exercées par la zonule.
- Les procès ciliaires, également appelés pars plicata, riches en vaisseaux sanguins, responsables de la sécrétion de l'humeur aqueuse qui s'écoule dans la chambre antérieure. Ils servent aussi de point d'ancre pour la zonule, le ligament suspenseur du cristallin. (8)

Le corps ciliaire est innervé par des terminaisons nerveuses issues des systèmes sympathique et parasympathique. (9)

➤ **La choroïde :**

La choroïde est un tissu conjonctif, vasculaire et nerveux situé entre la rétine et la sclère. Elle remplit plusieurs fonctions essentielles, notamment la vascularisation externe de la rétine, la régulation thermique, les échanges liquidiens et métaboliques, le maintien de l'adhérence rétinienne, ainsi qu'un rôle immunitaire. Elle contribue également à la nutrition de l'épithélium pigmentaire.

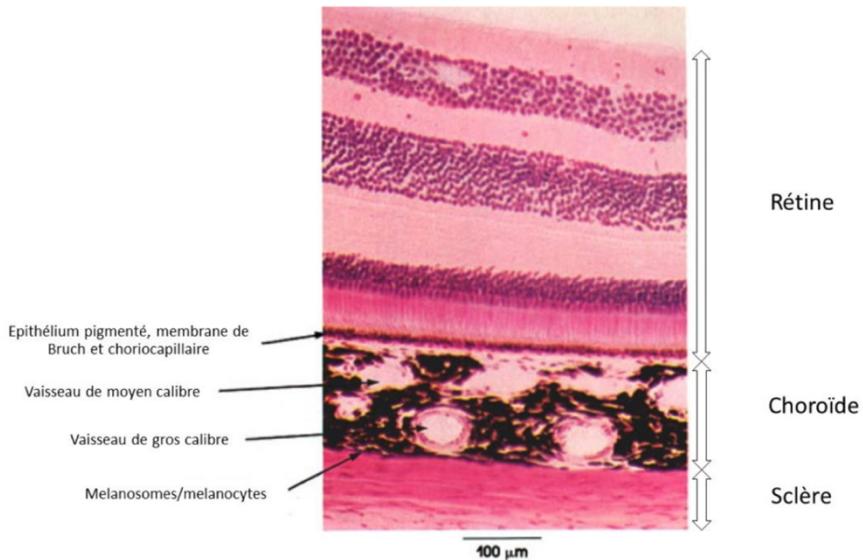
Comme la rétine, la choroïde est alimentée par des branches de l'artère ophtalmique et est irriguée par plusieurs artères ciliaires, ce qui aide à maintenir une température constante dans l'œil et joue un rôle mineur dans la régulation de la pression intraoculaire. Ce feuillet brun foncé, fusionné avec la sclère dans sa partie externe, s'étend de l'ora serrata jusqu'au nerf optique.

La choroïde se divise en quatre couches principales, de l'extérieur vers l'intérieur :

- La suprachoroïde, en contact direct avec la sclère, contient des fibres élastiques et de collagène, des fibroblastes et des mélanocytes. Elle est traversée par les veines vortex, ainsi que par les artères et nerfs ciliaires.
- La couche vasculaire, également appelée stroma choroïdien, est un tissu conjonctif lâche (constitué de collagène, de fibrilline et de réticuline qui abrite les vaisseaux sanguins artériels et veineux, avec une prédominance des veines). Les artères rétrécissent à mesure qu'elles se rapprochent de la couche choriocapillaire. Cette couche se divise en trois régions distinctes :
  - La couche de Haller, la plus externe, contenant les vaisseaux de grand diamètre, principalement des veines
  - La couche de Sattler, médiane, composée de vaisseaux de plus petite taille, notamment des artéries et de petites veines.
  - La couche des vaisseaux, qui inclut les hémangiomes caverneux bénins de la choroïde.
- La couche choriocapillaire est formée d'une monocouche de capillaires organisés en structures lobulaires autour d'artéries nourricières issues du stroma choroïdien. Elle assure l'apport d'oxygène et de glucose aux couches externes de la rétine, grâce à des nutriments qui traversent les jonctions fenestrées des cellules endothéliales. Les choriocapillaires possèdent l'un des diamètres les plus larges de tous les capillaires du corps humain.

- La membrane de Bruch, la couche la plus interne de la choroïde, se situe juste au-dessus de l'épithélium pigmentaire. Mince et élastique, cette structure pentagonal lamellaire, dépourvue de cellules, s'étend du nerf optique jusqu'à l'ora serrata. Elle sépare l'EP des choriocapillaires et joue un rôle essentiel dans la régulation des échanges de nutriments, d'oxygène, de déchets métaboliques et de biomolécules entre la circulation sanguine choroïdienne et la rétine.

La choroïde et l'épithélium pigmentaire sont riches en pigments et contiennent une forte concentration de mélanine.(10)



*Figure 3 : Coupe histologique de la choroïde (11)*

### 1.C. La membrane interne

#### ➤ **La rétine :**

Membrane nerveuse photosensible, elle se divise en deux sections : la rétine sensorielle à l'arrière et la portion cilio-rétinienne à l'avant. (12)

La rétine tapisse l'ensemble du globe oculaire, s'étendant de la papille (ou tête du nerf optique) jusqu'à l'ora serrata. À son extrémité antérieure, elle se prolonge sur le corps ciliaire et l'iris.

Cette membrane fine, d'un ton rosé, est transparente, richement vascularisée et a pour rôle de capter les rayons lumineux avant de transmettre les informations visuelles au système nerveux central.

La rétine centrale, localisée au pôle postérieur de l'œil, se divise en trois zones distinctes :

- La macula, également connue sous le nom de tache jaune, constitue la région centrale de la rétine.
- La fovéa, une dépression de 300 mm de diamètre contenant la foveola en son centre, est la zone la plus dense en cône et permet la vision la plus fine et la plus précise.
- La papille optique, formée de fibres optiques provenant des cellules ganglionnaires, marque l'émergence du nerf optique. Cette zone, dépourvue de photorécepteurs, est surnommée « tache aveugle » ou tache de Mariotte, et se trouve à environ 4 mm de la macula. (13)

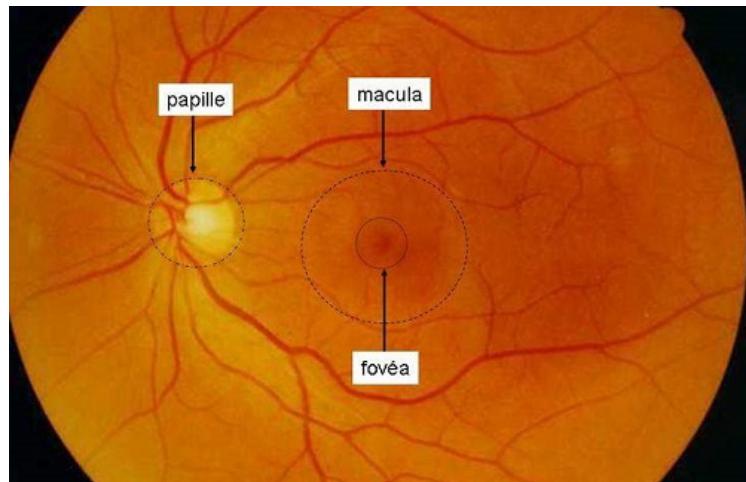


Figure 6 : Photo du fond d'œil et de ses trois zones distinctes : papille, macula, fovea (14)

Sur le plan histologique, la rétine se compose de 10 couches cellulaires. Disposées de l'extérieur vers l'intérieur, on retrouve :

1. L'épithélium pigmentaire
2. La couche des photorécepteurs (incluant les cônes, responsables de la vision centrale et des couleurs, et les bâtonnets, responsables de la vision périphérique et nocturne).
3. La membrane limitante externe
4. La couche nucléaire externe
5. La couche plexiforme externe
6. La couche nucléaire interne
7. La couche plexiforme interne
8. La couche des cellules ganglionnaires
9. La couche des fibres optiques
10. La membrane limitante interne (13)

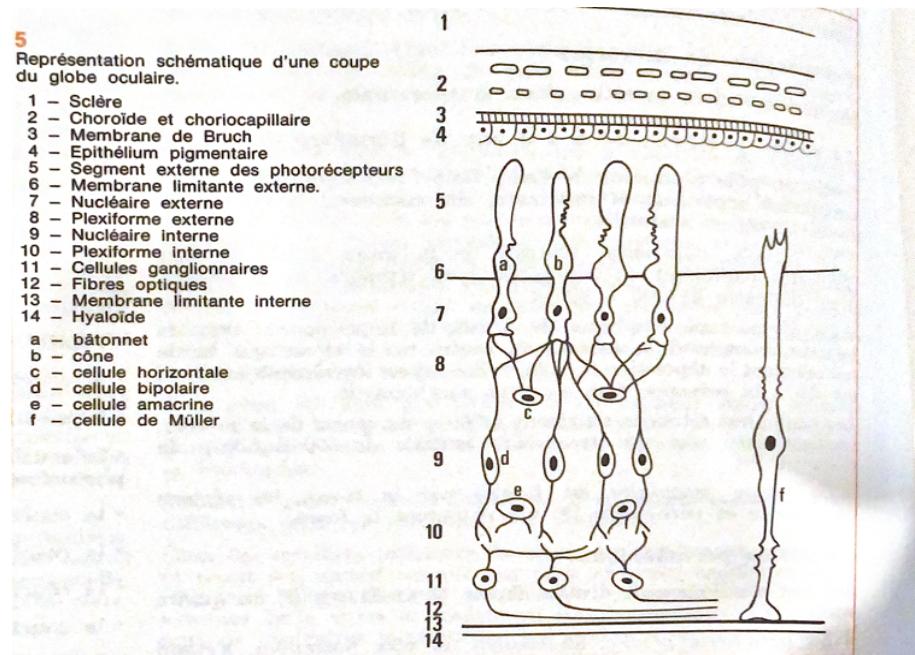


Figure 4 : Représentation schématique d'une coupe du globe oculaire (13)

## 1.D. Les milieux transparents et les éléments annexes

### 1.D.1 Les milieux transparents

Les milieux transparents de l'œil, qui sont cruciaux pour permettre une bonne acuité visuelle, comprennent l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. (12)

➤ **L'humeur aqueuse :**

Elle se forme au niveau des processus ciliaires à partir du plasma. Elle est sécrétée dans la chambre postérieure et traverse la pupille pour atteindre la chambre antérieure.

Outre son rôle dans la régulation de la pression intraoculaire, l'humeur aqueuse assure également une fonction métabolique et nutritionnelle pour le cristallin, la cornée et le trabéculum. (15)

➤ **Le cristallin :**

Le cristallin, situé derrière l'iris et devant le corps vitré, est maintenu en place par les fibrilles de la zonule. Il s'agit d'une lentille biconvexe, transparente et élastique.

Avec un pouvoir réfractif d'environ 19 dioptries, il peut ajuster sa courbure grâce aux muscles ciliaires, permettant ainsi l'accommodation et la focalisation des rayons lumineux sur la rétine.

En vieillissant, le cristallin perd son élasticité, ce qui réduit sa capacité d'accommodation et entraîne l'apparition de la presbytie. (16)

➤ **Le corps vitré :**

Le corps vitré, qui représente le tissu le plus volumineux de l'œil, est constitué d'une substance gélatineuse au centre et fibreuse en périphérie. Transparent, il remplit la cavité du globe oculaire, se situant derrière le cristallin et devant la rétine. Il est entouré d'une membrane fine, appelée membrane hyaloïde.

Le corps vitré est composé à 98% d'eau. (17)

Au cours de sa vie, sa structure se modifie, entraînant une liquéfaction du vitré, ce qui entraîne le décollement postérieur du vitré, pouvant même se compliquer de déhiscences rétinien puis de décollement de la rétine. (2)

### 1.D.2 Les éléments annexes

Les éléments annexes du globe oculaire sont constitués :

➤ **Des paupières**

➤ **Des muscles oculomoteurs :**

La mobilité du globe oculaire est assurée par six muscles oculomoteurs. Les muscles droits supérieur et inférieur contrôlent les mouvements verticaux, tandis que les muscles droits médial et latéral régissent les mouvements

horizontaux. Les muscles obliques supérieur et inférieur sont responsables des mouvements de torsion. La motricité des paupières est quant à elle assurée principalement par le muscle releveur de la paupière supérieure. (18) Les muscles releveur de la paupière supérieure, droit supérieur, droit médial, droit inférieur et oblique inférieur sont innervés par le nerf oculomoteur (III). Le nerf abducens (VI) innervé le droit latéral, et le nerf trochléaire (IV) innervé l'oblique supérieur.

La motilité oculaire est régie par deux lois :

- La loi de Sherrington, qui stipule que « lorsque l'agoniste se contracte, l'antagoniste se relâche et inversement».
- La loi de Hering, qui affirme que « dans tout mouvement binoculaire, l'influx nerveux est envoyé en quantité égale aux muscles des deux yeux impliqués dans ce mouvement » (12)

➤ **Des voies optiques :**

Les voies optiques, qui permettent la transmission des informations lumineuses de la rétine vers les centres corticaux de la vision, comprennent entre autres le nerf optique qui traverse l'orbite et pénètre dans le crâne par les canaux optiques.

Les deux nerfs optiques se croisent partiellement au niveau du chiasma optique, où a lieu une décussation partielle des fibres optiques. Les bandes optiques qui en résultent contiennent les fibres provenant des hémirétines regardant dans la même direction. Les fibres passent ensuite par les corps genouillés externes et continuent sous forme de radiations optiques, constituées par le troisième neurone des voies optiques. Ces radiations se dirigent vers le cortex visuel, situé sur la face interne du lobe occipital, et se séparent en deux faisceaux : un faisceau supérieur et un faisceau inférieur. (19)

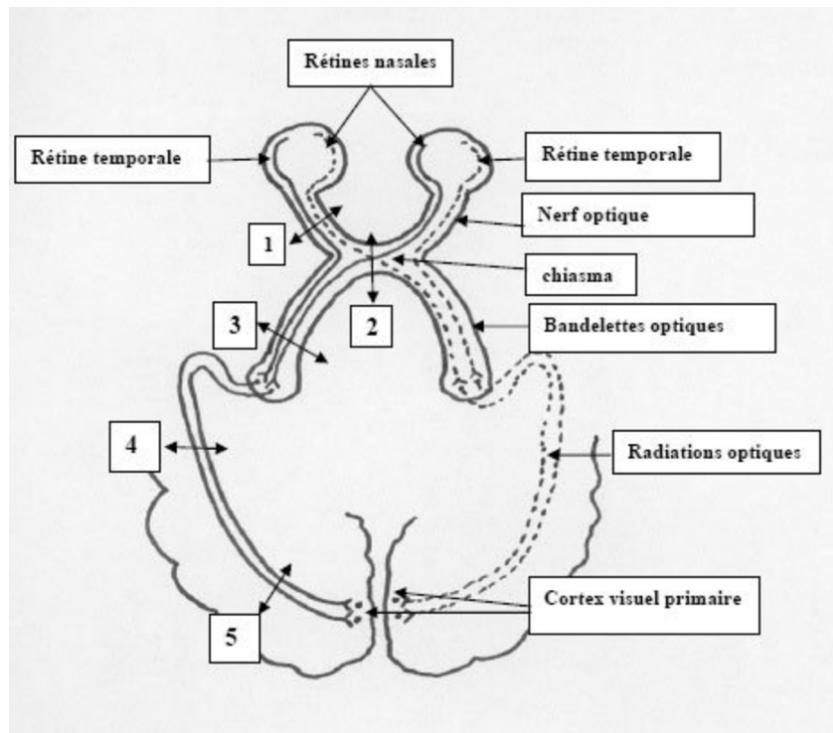


Figure 4 : Schéma des voies optiques (20)

## 2. Mélanome uvéal

### 2.A. Les tumeurs

#### 2.A.1 Définition

Une tumeur est une masse plus ou moins volumineuse résultant d'une prolifération excessive de cellules normales ou anormales. Il s'agit d'une augmentation du volume d'un tissu, sans précision quant à sa cause. Cette néoformation tissulaire, appelée également néoplasie, survient suite à un dérèglement de la croissance cellulaire. Une néoplasie peut affecter tout type de tissu. Selon la localisation de la tumeur et la fonction du tissu concerné, elle peut entraîner un dysfonctionnement des organes, perturber l'ensemble de l'organisme, voire, dans certains cas, entraîner la mort. (21,22)

#### 2.A.2 Classification des tumeurs

On distingue deux types de tumeurs, les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes :

- Les tumeurs bénignes (comme les grains de beauté ou les verrues) sont généralement des masses sans gravité qui se développent lentement. Elles résultent d'une prolifération cellulaire anormale, mais ces cellules n'ont ni la capacité d'envahir les tissus voisins ni celle d'induire l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins). Leur croissance reste localisée et elles ne mettent pas en danger le pronostic vital. Toutefois, certaines tumeurs bénignes, notamment celles de la peau peuvent être considérées comme inesthétiques et nécessiter une ablation. Bien que bénignes, elles peuvent parfois entraîner des complications sérieuses (compression, inflammation) en raison de leur effet mécanique. Dans certains cas, une tumeur bénigne peut évoluer et se transformer en tumeur maligne.
- Les tumeurs malignes, souvent appelées cancers, sont caractérisées par une prolifération rapide de cellules anormales capables d'envahir les tissus environnants. Ces cellules peuvent également former des tumeurs filles, appelées métastases, qui se propagent via la circulation sanguine ou lymphatique. Contrairement aux tumeurs bénignes, elles sont généralement mal délimitées, peuvent atteindre un volume important et présentent un risque élevé de récidive après ablation. Parmi les tumeurs malignes, on distingue les tumeurs primitives, qui se développent à partir du site d'origine, et les tumeurs secondaires, qui correspondent aux métastases. (21,22)

Il existe une spécificité de tumeur maligne appelée mélanome qui peut être dermique ou oculaire.

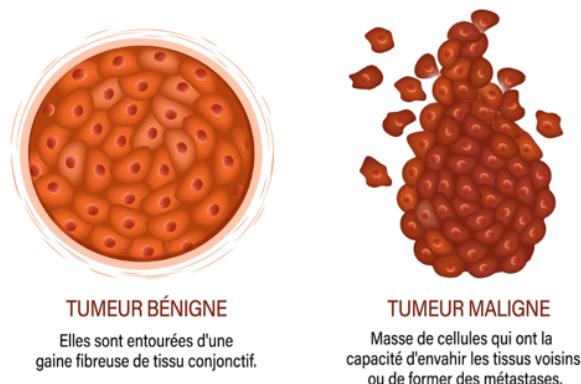


Figure 6 : Représentation des tumeurs bénigne et maligne. (23)

## 2.B. Les mélanomes iriens, du corps ciliaire et de la choroïde

Le mélanome uvéal est une tumeur maligne qui se développe au niveau de l'uvée, la membrane pigmentaire de l'œil (constituée de la choroïde, de l'iris et du corps ciliaire). Il représente la tumeur intraoculaire primitive la plus fréquente chez l'adulte.

Ce cancer provient de la transformation des mélanocytes de l'uvée en cellules cancéreuses, qui se multiplient et prolifèrent de manière rapide et incontrôlée. Le mélanome uvéal peut affecter différentes zones de l'uvée :

- Mélanome choroïdien (dans 90% des cas)
- Mélanome du corps ciliaire (dans 7% des cas)
- Mélanome de l'iris (dans 3% des cas) (24)(25)(26)

### 2.B.1. Le mélanome irien

Le mélanome de l'iris est une tumeur oculaire de faible malignité, caractérisée par un potentiel évolutif limité. Le pronostic est généralement favorable, car seulement 5% des patients développent des métastases. (27)

➤ **Les signes cliniques :**

Le mélanome de l'iris peut présenter différentes manifestations caractéristiques observables lors d'un examen ophtalmologique :

- Nodules pigmentés ou non : nodule situé sur la moitié inférieure de l'iris, parfois associé à des vaisseaux sanguins en surface (signe clinique évocateur)
- Déformation pupillaire : la tumeur provoque une irrégularité de la pupille
- Ectropion uvéal : éversion du bord pigmentaire interne de l'iris
- Cataracte localisée : apparition d'une opacité du cristallin dans la zone adjacente à la tumeur, traduisant une évolution locale. (27)



Figure 7 : Mélanome irien avec nodule (27)



Figure 8 : Ectropion de l'uvée et opacité cristallinienne modérée (27)

➤ **Les formes cliniques :**

- Mélanome circonscrit de l'iris (masse irienne bien délimitée et mesurable (90% des cas))
- Mélanome diffus de l'iris, forme moins fréquente mais plus insidieuse, car présentant une apparence atypique (10% des cas) (28)

➤ **Le bilan diagnostique :**

Pour aider le diagnostic et évaluer l'extension de la tumeur, plusieurs examens sont réalisés :

- Photographies du segment antérieur et de l'angle irido-cornéen : documentent l'évolution de la tumeur.
- Échographie haute fréquence (50 MHz), UBM (= Ultrasound BioMicroscopy) : examen de référence permettant d'évaluer la taille, la profondeur et l'extension tumorale.
- OCT du segment antérieur et angio-OCT : Technique d'imagerie permettant une visualisation détaillée des structures iriennes et des vaisseaux, apportant des informations complémentaires pour un bilan précis (28)

➤ **Les traitements :**

Le choix thérapeutique dépend de la taille et de la localisation de la tumeur :

- Pour les petites tumeurs bien circonscrites, une iridectomie est généralement réalisée. Cette intervention consiste à retirer chirurgicalement la partie de l'iris affectée par la tumeur
- En cas d'invasion de l'angle irido-cornéen, la procédure indiquée est une iridocyclectomie qui implique l'ablation conjointe d'une portion de l'iris et du corps ciliaire adjacent
- Pour les tumeurs diffuses ou très étendues, des traitements plus lourds sont envisagés, notamment la radiothérapie pour détruire les cellules tumorales ou, dans les cas les plus sévères, une énucléation (27)

➤ **Diagnostic différentiel :**

Plusieurs pathologies peuvent mimer un mélanome de l'iris :

- Naevus irien de grande taille avec déformation pupillaire
- Adénome (tumeur bénigne)
- Léiomyome (tumeur bénigne du muscle lisse)
- Kyste irien primitif (29)

**2.B.2 Le mélanome du corps ciliaire (27,29)**

Les mélanomes du corps ciliaire sont souvent de découverte fortuite en raison de leur localisation profonde et de l'absence de symptômes précoces évidents.

➤ **Les signes cliniques :**

Les manifestations de ces signes varient en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur :

- Vaisseaux sentinelles : présence de vaisseaux dilatés dans le quadrant correspondant à la tumeur.
- Érosion à travers la racine irienne : invasion progressive de la structure irienne adjacente.
- Extension extra-oculaire : propagation tumorale au-delà du globe oculaire.

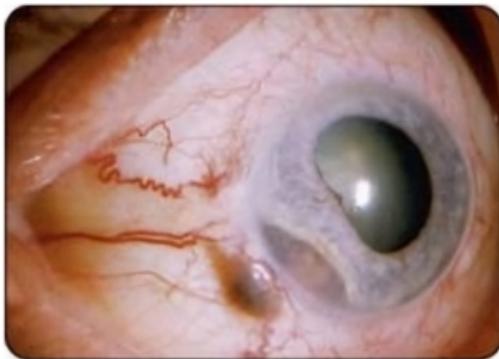


Figure 9 : Vaisseaux sentinelles, érosion à travers la racine de l'iris et début d'extension extra-oculaire (27)

- Subluxation du cristallin : déplacement partiel du cristallin en raison d'une compression ou d'une atteinte des structures de soutien.

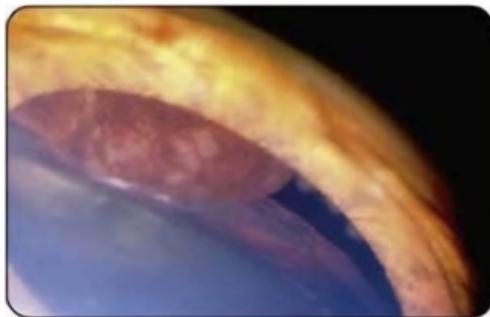


Figure 10 : Pression sur le cristallin (27)

- Décollement rétinien exsudatif : accumulation de liquide sous la rétine, résultant de l'extension postérieure de la tumeur.

➤ **Les traitements :**

La prise en charge dépend elle aussi de la taille de la tumeur ainsi que des complications associées :

- Petites à moyennes tumeurs : iridocyclectomies, ablation chirurgicale de l'iris et du corps ciliaire affectés.
- Radiothérapie par brachythérapie : (application locale d'une plaque radioactive pour cibler les cellules tumorales, technique de moins en moins utilisée pour le traitement des tumeurs)

- Radiothérapie par protonthérapie (irradiation par des faisceaux de protons pour traiter les tumeurs tout en préservant les tissus sains adjacents, technique la plus utilisée à ce jour)
- Tumeurs de grande taille ou compliquées d'un glaucome secondaire : énucléation (ablation complète du globe oculaire)

➤ **Diagnostic différentiel :**

Pour éviter une confusion diagnostique, il est essentiel d'évoquer :

- Le syndrome d'effusion uvéale : accumulation de liquide dans l'uvée, pouvant simuler une tumeur
- Le kyste iridociliaire épithélial congénital : cette lésion bénigne peut causer un déplacement du cristallin, mimant certains signes des mélanomes ciliaires.

### 2.B.3. Le mélanome choroïdien (27,29)

➤ **Les types cellulaires :**

Les mélanomes choroïdiens présentent différents types cellulaires :

- Cellules fusiformes : Ces cellules se regroupent en faisceaux serrés formant une structure dense. Leurs parois cellulaires sont floues, créant une impression de continuité entre les cellules. Le cytoplasme est généralement fibrillaire ou finement granulaire. Les noyaux varient en taille, certains affichent des nucléoles visibles, tandis que d'autres en sont dépourvus, ce qui témoigne de l'hétérogénéité de la tumeur.
- Cellules épithélioïdes : Ces cellules sont grandes et de forme irrégulière, souvent polyédriques. Elles présentent un cytoplasme abondant, généralement éosinophile, et leurs parois cellulaires sont bien définies, facilitant leur identification. Les noyaux sont volumineux, avec une chromatine plus épaisse et des nucléoles bien visibles.

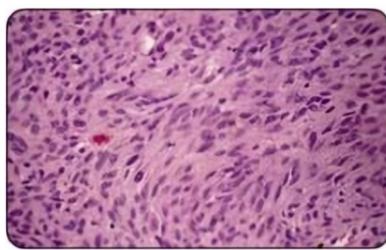


Figure 11 : Cellules fusiformes (27)

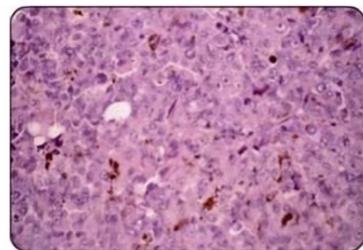


Figure 12 : Cellules épithélioïdes (27)

➤ **Les aspects de l'extension tumorale :**

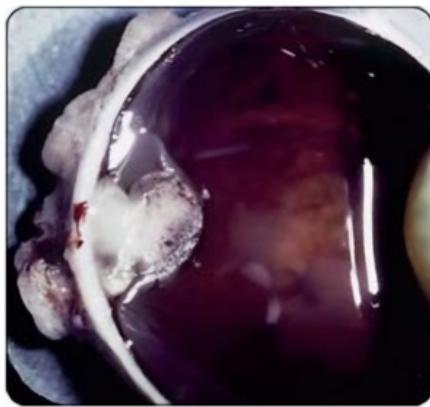
Le mélanome choroïdien a la capacité de se propager au-delà de son site d'origine par divers mécanismes :

- À travers la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire : La tumeur peut s'infiltrer dans ces structures et former une hernie sous-rétinienne, parfois décrite sous l'aspect typique d'un « bouton de chemise ».

- Invasion sclérale : Lorsque la tumeur envahit la sclère, elle suit les canaux sanguins et nerveux, facilitant son extension vers l'orbite.
- Invasion des veines vortiqueuses : La tumeur peut également envahir ces vaisseaux spécifiques, ce qui contribue à la propagation locale et systémique.
- Métastases : le foie est l'organe le plus fréquemment touché par les métastases, bien que d'autres organes puissent également être affectés.

➤ **Les signes cliniques :**

- Symptômes courants :
  - Une baisse progressive de l'acuité visuelle
  - Des métamorphopsies (distorsion des images)
  - Une perte du champ visuel périphérique
  - Des myodésopsies (corps flottants) et/ou des phosphènes
- Signes cliniques observables :
  - Une masse sous-rétinienne en forme de dôme, souvent pigmentée (marron ou grise), parfois dépourvue de pigments (achromatique), et parfois accompagnée de dépôts de pigments oranges.
  - Un aspect en champignon ou "en bouton de chemise", lié à l'extension tumorale à travers la membrane de Bruch
  - Un décollement rétinien exsudatif, initialement localisé à la région tumorale pouvant se propager et prendre une forme bulbeuse.



*Figure 13 : Mélanome en bouton de chemise (27)*

➤ **Facteurs pronostiques défavorables :**

Certains facteurs peuvent aggraver le pronostic du mélanome choroïdien :

- Au niveau histologique : La prédominance de cellules épithélioïdes est associée à un pronostic défavorable. La présence de boucles vasculaires fermées et d'une infiltration lymphocytaire indique également un mauvais pronostic.
- Au niveau génétique : La perte du chromosome 3 et le gain du chromosome 8 sont des marqueurs génétiques indiquant un risque élevé de métastases.

- Au niveau clinique : les tumeurs volumineuses ou celles avec une extension extra-sclérale ont un pronostic plus grave. De plus, une localisation antérieure ou une récidive après traitement initial constitue un facteur défavorable.

➤ **Les options thérapeutiques :**

Le traitement du mélanome choroïdien dépend de plusieurs facteurs, notamment la taille et la localisation de la tumeur, ainsi que l'état général du patient :

- Par brachythérapie : Indiquée pour les tumeurs inférieures à 10 mm d'épaisseur et inférieur à 20 mm de diamètre.
- Par exérèse locale : Pour les tumeurs trop épaisses pour être traitées par radiothérapie mais inférieure à 16 mm de diamètre.
- Par radiochirurgie stéréotaxique (protonthérapie) : Alternative à la radiothérapie externe ou à l'énucléation, surtout pour les tumeurs de grande taille.
- Par énucléation : Indiquée pour les tumeurs volumineuses (épaisseur supérieure à 10 mm), en particulier lorsque la vision est irrémédiablement altérée.
- Par traitement palliatif : Pour les métastases, des traitements comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie peuvent être envisagés pour ralentir la progression.

Le traitement par protonthérapie est aujourd'hui le traitement de première intention.

➤ **Diagnostic différentiel :**

Le mélanome choroïdien doit être distingué d'autres pathologies présentant des caractéristiques similaires :

- Un naevus
- Une métastase provenant d'une autre tumeur primitive
- Un hémangiome choroïdien circonscrit
- Des maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose ou la tuberculose pouvant se manifester par des granulomes choroïdiens
- Une sclérite postérieure, qui peut également mimer une masse intraoculaire visible au fond d'oeil

➤ **Risque de croissance d'un naevus choroïdien :**

Les signes identifiant un naevus comme suspect ne permettent pas de confirmer sa malignité, mais ils sont considérés comme des facteurs de risque de progression future en mélanome. L'équipe d'onco-ophtalmologie de Philadelphie, dirigée par Jerry et Carol Shields, a élaboré un moyen mnémotechnique pour faciliter leur identification : "To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily", simplifié récemment en "To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging". Selon le nombre de facteurs présents, le risque de transformation en mélanome à 5 ans a été estimé par les auteurs à environ 10% pour un facteur isolé et jusqu'à 50% pour cinq facteurs cumulés. (30)

Mnémo-technique	Terme anglais	Terme français	Imagerie
To	Thickness	Épaisseur > 2 mm	Échographie
Find	Fluid	DSR en OCT	OCT
Small	Symptom	Symptômes visuels	-
Ocular	Orange pigment	Pigment orange	Autofluorescence
Melanoma	Melanoma hollowness	Hypoéchogénicité (échographie)	Échographie
Doing Imaging	Diameter	Diamètre > 5 mm	Rétino-photographie

Figure 14 : Tableau des critères de risque de croissance d'un naevus choroïdien et moyen mnémotechnique “To Find Small Ocular Melanoma Doing Imaging”, critères de Shields (30)

## 2.C. Épidémiologie

### ➤ Caractéristiques démographiques et facteurs de risque :

Le mélanome uvéal touche principalement les populations d'origine européenne, et plusieurs facteurs de risque sont identifiés, tels que :

- L'âge : la maladie survient fréquemment chez les personnes âgées de 50 à 60 ans.
- Les caractéristiques physiques : Les individus ayant la peau claire et des yeux clairs présentent un risque plus élevé de développer cette pathologie.
- Le sexe masculin. (25)

### ➤ Incidence :

L'incidence du mélanome uvéal varie en fonction des régions géographiques :

- Incidence mondiale : Dans les pays occidentaux, elle se situe généralement entre 4 et 7 cas par million d'habitants. (31)
- En France, on estime qu'il y a environ 0,73 cas de mélanome uvéal pour 100 000 habitants chaque année, ce qui correspondrait à environ 600 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (32) (33)
- L'incidence varie à travers l'Europe : En Espagne et dans le sud de l'Italie, elle est de 2 cas par million d'habitants alors qu'en Norvège et au Danemark, l'incidence est plus élevée, atteignant jusqu'à 8 cas par million. (31)

Elle varie également en fonction de l'âge :

- Chez les adultes :
  - Chez les hommes de 40-44 ans, l'incidence est de 3,9 cas par million contre 2,4 cas par million chez les femmes.
  - Chez les hommes de 70-74 ans, l'incidence atteint 24,5 cas par million, tandis que chez les femmes, elle est de 17,8 cas par million.
- Chez l'enfant : Les formes de mélanome uvéal chez les enfants sont extrêmement rares, représentant environ 1 cas pour 1000 adultes. (34)

## 2.D. Facteurs de risque

À ce jour, aucun facteur environnemental direct n'a été clairement associé au développement du mélanome uvéal.

### ➤ **Les mutations génétiques :**

Bien que la majorité des mélanomes uvéaux soient de nature sporadique, environ 1% des cas ont une origine familiale.

Deux mutations génétiques ont été identifiées comme prédisposant au développement de cette pathologie :

- La mutation du gène BAP2 :
  - Ce gène est impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation cellulaire et la réparation des dommages à l'ADN.
  - La mutation du gène BAP1 peut être de type somatique (présente uniquement dans la tumeur) ou germinale (héritaire).
- La mutation du gène MBD4 : Cette mutation, bien moins fréquente, est également impliquée dans la susceptibilité au mélanome uvéal.

Les mutations somatiques sont souvent associées à un pronostic défavorable. Les mutations germinales, bien que rares, augmentent le risque de développer plusieurs types de cancers, tels que le mélanome uvéal mais aussi le mésothéliome, le mélanome cutané et les cancers rénaux ainsi que d'autres tumeurs.

Cependant, les mutations génétiques (BAP1 et MBD4) restent rares, représentant seulement 2% des cas de mélanomes uvéaux. Le risque de transmission héréditaire à la descendance demeure donc très faible. (34)

### ➤ **Les facteurs de risques individuels :**

- La couleur des yeux : Les personnes ayant les yeux clairs, sont plus susceptibles de développer cette pathologie
- La couleur de peau : les individus à la peau claire présentent un risque accru.
- L'âge avancé : L'incidence du mélanome uvéal augmente avec l'âge, l'âge médian au moment du diagnostic étant d'environ 55 à 60 ans
- Les origines ethniques : Le mélanome touche principalement les populations occidentales d'origine européenne. Il est beaucoup plus rare chez les populations asiatiques et presque inexistant chez les personnes à peau noire. (25)

## 2.E. Diagnostic

### ➤ **Caractère insidieux et découverte fortuite :**

Le mélanome uvéal évolue souvent de manière silencieuse, restant longtemps asymptomatique. Environ un tiers des patients ne présentent aucun symptôme, et la tumeur est fréquemment découverte de manière fortuite lors d'un examen ophtalmologique, comme un fond d'œil réalisé lors d'un contrôle de routine. Cela souligne l'importance d'une surveillance régulière du fond d'œil, surtout après 50 ans. (34)

### ➤ **Symptômes visuels fréquents :**

Lorsque des symptômes apparaissent, ils sont principalement visuels et sont souvent liés à un décollement de la rétine ou à une atteinte de la macula. Les signes les plus courants sont :

- Baisse de l'acuité visuelle : Cela se produit lorsque la tumeur se développe sous la macula ou en cas de décollement séreux rétinien affectant cette zone. Il est essentiel de ne pas attribuer ce symptôme à une cataracte sans avoir réalisé un fond d'œil complet.
- Phosphènes (éclairs lumineux) : Leur apparition nécessite un examen approfondi du fond d'œil, après dilatation pupillaire, pour éliminer la possibilité d'un mélanome.
- Myodésopsies (corps flottants) : Ces symptômes sont souvent associés à un décollement postérieur du vitré ou à une hémorragie vitrénne, surtout si la tumeur dépasse 4 mm d'épaisseur.
- Scotomes (taches sombres dans le champ visuel) : Elles sont liées à l'interruption du fonctionnement rétinien local.

### ➤ **Signes observables selon la localisation de la tumeur :**

#### 1. Tumeur du corps ciliaire :

- Les signes sont souvent tardifs en raison de sa localisation périphérique.
- La dilatation des vaisseaux épiscléraux dans la zone concernée constitue un signe pathognomonique.
- Une amputation progressive du champ visuel peut être observée, ce qui indique une lésion avancée.

#### 2. Tumeur de l'iris :

- Croissance anormale de l'iris, accompagnée d'une décoloration ou d'une présence de taches sombres.
- Changements dans la taille ou la forme de la pupille.

#### 3. Symptômes tardifs et rares :

- Douleur oculaire : Elle survient dans les formes avancées avec glaucome néovasculaire, hypertonie ou inflammation sévère.
- Rougeur oculaire : Elle peut se manifester en cas de complications locales. (34)

➤ **Examens complémentaires pour le diagnostic :**

Pour confirmer le diagnostic, évaluer l'extension de la tumeur et rechercher d'éventuels signes de propagation, plusieurs examens sont nécessaires :

1. Échographie oculaire en mode B : Elle utilise des ondes ultrasonores pour déterminer la taille, la forme et la localisation de la tumeur.
  2. Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine : Cette technique permet de visualiser la circulation sanguine rétinienne grâce à l'injection d'un colorant fluorescent, et d'évaluer les vaisseaux sanguins de l'œil pour détecter des anomalies. Elle permet également la mise en évidence d'une double vascularisation tumorale.
  3. Techniques modernes d'imagerie : La tomographie par cohérence optique (OCT), l'angiographie, la photographie infrarouge du fond d'œil et l'autofluorescence permettent d'analyser des changements subtils au niveau de la tumeur et des structures voisines.
  4. Analyses de sang : Elles permettent de rechercher des signes de métastases, notamment au niveau hépatique.
  5. Imagerie radiologique : La tomodensitométrie (scanner) en 3D permet de visualiser des extensions tumorales.
- (35)

Tumeurs	Imagerie	Meilleur examen
Mélanome du segment postérieur	Rétinographie et filtre rouge, échographie en mode B, OCT et angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.	Échographie en mode B 10 et 20 Mhz

*Figure 15 : Tableau des techniques d'imagerie à réaliser (35)*

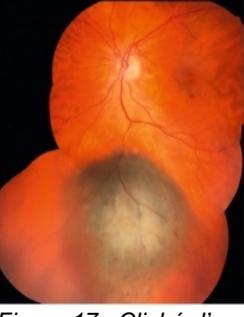
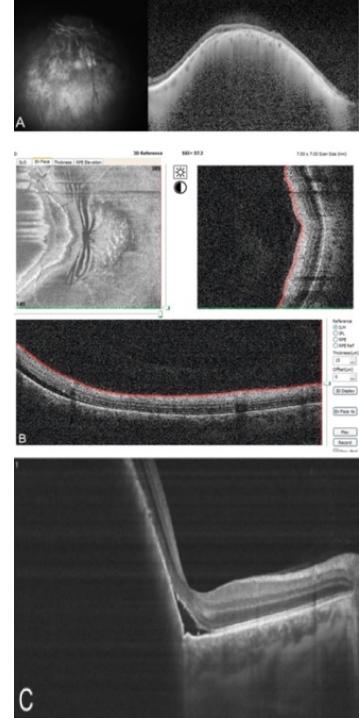
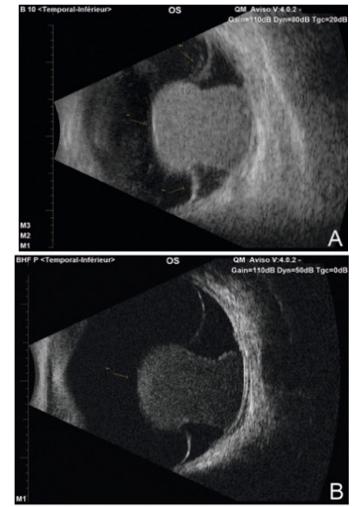
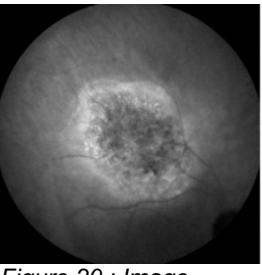
Tumeurs	OCT	Échographie	Angiographie	Photos
Mélanome du segment postérieur	<p>Pas de visualisation de la face postérieure par absorption du signal. Phénomènes exsudatifs.</p> 	<p>En dôme ou en champignon. Hypoéchogène avec excavation choroïdienne.</p> 	<p>Pin points Vascularisation tumorale</p> 	<p>Lésion pigmentée, irrégulière. Pigments oranges</p>  <p>Figure 20 : Image angiographique au vert d'indocyanine d'un mélanome choroïdien</p>  <p>Figure 21 : Image angiographique à la fluorescéine d'un mélanome choroïdien</p>

Figure 16 : Tableau des signes paracliniques du mélanome du segment postérieur (35)

## 2.F. Pronostic (26,36)

Le pronostic d'un mélanome uvéal correspond à l'évaluation du médecin concernant l'issue probable de la maladie et les chances de survie du patient après le diagnostic. Un « mauvais pronostic » ou « pronostic sombre » indique généralement des chances faibles de guérison, tandis qu'un pronostic favorable signale de meilleures perspectives de survie.

Dans la majorité des cas (> 90%), le traitement de la tumeur oculaire est couronné de succès. Toutefois, certains facteurs pronostiques, détaillés ci-dessous, influencent la probabilité de survenue de métastases :

- La taille de la tumeur : L'un des pronostics majeurs. Plus la base et la hauteur de la tumeur sont grandes, plus le pronostic devient défavorable. Les mélanomes sont classés selon leur taille :
  - Petits mélanomes : Moins de 2,5 mm d'épaisseur
  - Moyens mélanomes : Entre 2,5 mm et 10 mm.
  - Grands mélanomes : Plus de 10 mm. Ces tumeurs présentent un risque élevé de perte de vision grave, de glaucome néovasculaire, ainsi que des complications dues à la radiothérapie.

Cette évaluation est réalisée lors du fond d'œil en utilisant le diamètre papillaire (environ 1,5 mm)

- Le siège de la tumeur : Le pronostic peut également varier en fonction de l'emplacement de la tumeur
  - Les mélanomes de l'iris ont généralement un meilleur pronostic que ceux du corps ciliaire
  - Les mélanomes choroïdiens présentent un pronostic intermédiaire
- L'invasion tumorale : Si la tumeur envahit la paroi oculaire ou se propage à d'autres parties du corps (métastases), le pronostic devient plus grave.
- Les récidives : Bien que rare, la récidive de la tumeur après traitement constitue un facteur défavorable. Cela peut suggérer que la tumeur ne répond plus au traitement et qu'il existe un risque élevé de propagation.
- Les facteurs génétiques : Les anomalies génétiques jouent un rôle clé dans le pronostic. Les tests génétiques permettent de détecter des modifications de l'ADN de la tumeur, influençant ainsi les chances de survie. Une biopsie (prélèvement d'un échantillon de la tumeur) est nécessaire pour ces tests.
- L'état du patient : L'âge, l'état général de santé du patient, ainsi que la présence d'autres pathologies peuvent également influencer le pronostic.

En résumé, divers facteurs, tels que la taille et l'emplacement de la tumeur, les altérations génétiques et l'état général du patient, influencent l'évolution et les chances de survie d'un mélanome uvéal.

## 2.G. Traitements (25,26,32)

Le traitement du mélanome intraoculaire dépend de la taille, de l'emplacement de la tumeur et de la possibilité de préserver la vision.

### ➤ **La brachythérapie :**

Ce traitement consiste à appliquer une source radioactive (souvent de l'iode 125) directement au contact de la tumeur. Il est particulièrement efficace pour les petites tumeurs situées dans la partie antérieure de l'œil et permet un contrôle local de la tumeur dans environ 95% des cas. La brachythérapie, également appelée curiethérapie peut aussi traiter les tumeurs de grande taille. Il s'agit d'un traitement conservateur pour préserver la vue qui vise à détruire ou à enlever la tumeur tout en préservant l'intégrité du globe oculaire.

Cette technique n'est quasiment voire plus réalisée en France.

➤ **La protonthérapie :**

Cette technique consiste à irradier la tumeur avec des protons, offrant une grande précision dans le ciblage de la tumeur tout en préservant les tissus sains environnants. Comme la brachythérapie, il s'agit d'un traitement local et conservateur.

Il s'agit du traitement de référence et de première intention aujourd'hui.

➤ **L'énucléation :**

Lorsque la protonthérapie n'est pas possible en raison de la taille de la tumeur ou que le suivi n'est pas envisageable, l'ablation de l'œil peut être envisagée.

Dans le cas où la tumeur est trop grande, récidive, ou en cas de complication majeure, une énucléation peut être nécessaire. Après l'ablation, une prothèse est généralement placée pour soutenir les muscles oculaires et remplacer l'œil en termes de forme et de fonction.

➤ **Facteurs influençant la vision après traitement :**

- Taille de la tumeur : plus la tumeur est grande, plus le risque de perte de vision est élevé
- Emplacement de la tumeur : les tumeurs proches du disque optique ou de la macula ont un risque plus élevé de nuire à la vision
- Autres affections médicales : des maladies comme le diabète ou l'hypertension mal contrôlée peuvent augmenter le risque de perte de vision

La protonthérapie a progressivement remplacé le traitement par brachythérapie ou l'énucléation systématique dans le traitement du mélanome choroïdien. Cette thérapie est devenue le nouveau "gold standard" dans la prise en charge de ces tumeurs choroïdiennes (37,38)

### **3. Les examens d'imagerie des mélanomes choroïdiens**

#### 3.A. Examen clinique initial

Lorsque le diagnostic d'un mélanome uvéal est suspecté, il est nécessaire de réaliser un examen du fond d'œil ainsi qu'une échographie en mode B pour confirmer la suspicion. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) peut être indiquée en cas d'opacité des milieux, de présence d'envahissement de la papille optique ou encore en cas de suspicion d'extension extrasclérale. Le diagnostic différentiel entre un naevus suspect et un petit mélanome peut être complexe et requérir l'utilisation de l'angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF) et/ou à l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), ou encore la tomographie par cohérence optique (OCT).

Lorsqu'on planifie un traitement par protonthérapie, il est également nécessaire d'effectuer une biométrie. Le prélèvement histologique est difficilement réalisable en raison de la fragilité des tissus atteints et n'est pas nécessaire si le diagnostic est suffisamment étayé par les examens d'imagerie. (32)

### 3.A.1. Examen du fond d'œil

L'ophtalmologue observe le fond d'œil, à la recherche d'éventuelles lésions secondaires au mélanome choroïdien : à l'aide de lentilles grand champ, l'ophtalmologue peut examiner les lésions du fond d'œil avec un fort grossissement. Il peut alors constater un décollement rétinien exsudatif, la présence de pigments orange, une rupture de la membrane de Bruch, une invasion intrarétinienne par la tumeur, une atteinte du vitré...

Avec le verre à trois miroirs, il peut observer la rétine périphérique et donc y détecter les tumeurs les plus éloignées. L'examen du fond d'œil peut donc fournir de précieux indices pour un premier diagnostic et une prise en charge appropriée. Les deux yeux sont examinés, de préférence après instillation de collyres mydiatiques. (39)

### 3.A.2. Photographie du fond d'œil

« Il est recommandé de réaliser une photographie de la tumeur, constituant un document iconographique de base pouvant servir à identifier une éventuelle croissance tumorale » (40)

La photographie du fond d'œil, de grand champ ou non, permet d'élargir la base de données de l'imagerie multimodale concernant le mélanome choroïdien d'un patient et donc de documenter l'évolution du mélanome post-traitement. Elle permet également la mesure du diamètre tumoral, à des fins pronostiques (puisque corrélé au risque vital) mais aussi thérapeutique, puisque au-delà de 20mm de diamètre, les risques de complications des traitements proposés sont importants (36)

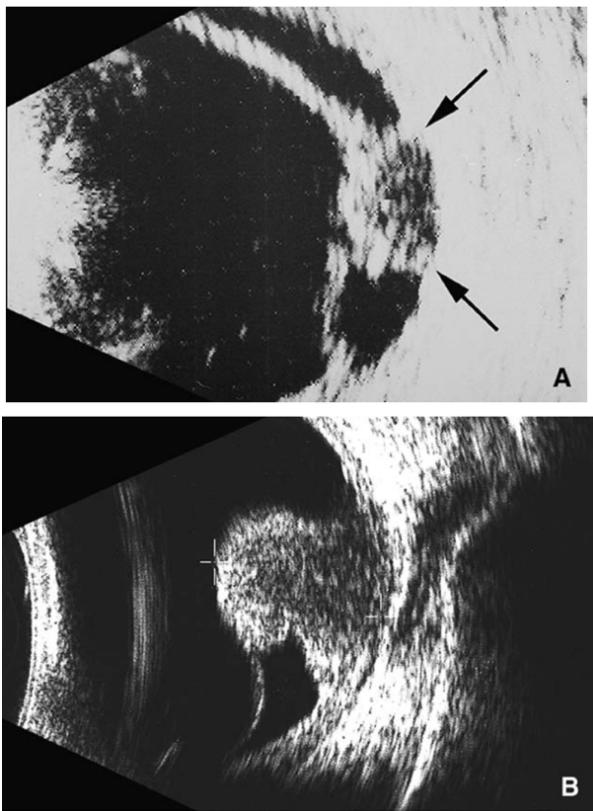
## 3.B. Imagerie du mélanome choroïdien

### 3.B.1. Echographie oculaire bidimensionnelle (échographie en mode B)

L'échographie en mode B utilise des ultrasons pour mesurer la taille et la profondeur de la tumeur (épaisseur, diamètre basal). C'est un examen rapide, non invasif, fiable pour mesurer le diamètre du mélanome (pigmenté ou achrome) et son épaisseur.

Elle permet d'orienter le diagnostic évoqué lors de l'examen du fond d'œil et d'estimer au mieux les dimensions de la tumeur grâce à l'ajustement de l'orientation de la sonde, selon différents axes. Le mélanome choroïdien, étant un tissu qui atténue fortement les ultrasons, présente à sa base une zone hypoéchogène et un aspect typique d'excavation choroïdienne. L'échographie en mode B peut par ailleurs révéler une éventuelle extension extra-sclérale se manifestant par un nodule hypoéchogène entouré de tissus orbitaires hyperéchogènes. (34)

Elle permet une mesure fiable et surtout reproductible de l'épaisseur du mélanome, donnée clé dans l'évaluation du pronostic vital du patient, puisque le taux de survie est corrélé à l'épaisseur tumorale. (36)



*Figure 29 : Échographie en mode B de mélanomes choroïdiens, (A) Tumeur en dôme avec excavation choroïdienne et décollement bulleux de la rétine, (B) Tumeur en champignon avec décollement de rétine sectoriel (41)*

### 3.B.2. IRM

Il ne s'agit pas d'un examen obligatoire dans le diagnostic à proprement dit du mélanome de la choroïde, mais l'IRM orbitaire permet d'étudier l'intégrité de la sclère ainsi qu'une possible invasion du nerf optique par les cellules tumorales, ce dont les protothérapeutes doivent tenir compte avant irradiation si un traitement conservateur est prévu. (36) L'IRM orbitaire permet d'obtenir une excellente résolution des structures profondes, utile pour l'évaluation du risque d'invasion des structures adjacentes. En effet, en cas d'envahissement de la papille optique, en cas d'opacité des milieux ou en cas de d'extension extrasclérale suspectée à l'échographie en mode B, on réalisera une IRM orbitaire, afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et la taille du mélanome, tout en vérifiant l'intégrité du nerf optique et d'évaluer le risque d'une possible extension extrasclérale. (36)

### 3.B.3 OCT (40)

L'OCT est une technique d'imagerie en coupe transversale non invasive qui permet d'observer la rétine et la choroïde. Elle ne sert pas au diagnostic du mélanome choroïdien mais plutôt à observer les répercussions de ce dernier sur les structures visibles à l'OCT. Son but est de documenter la présence ou l'absence de liquide sous-rétinien en bordure de la tumeur.

Elle permet donc d'évaluer l'impact de la tumeur sur la rétine (œdème maculaire, décollements) et décrire l'extension tumorale dans les couches superficielles, et de ce fait, participe au diagnostic différentiel entre naevus suspect et petit mélanome.

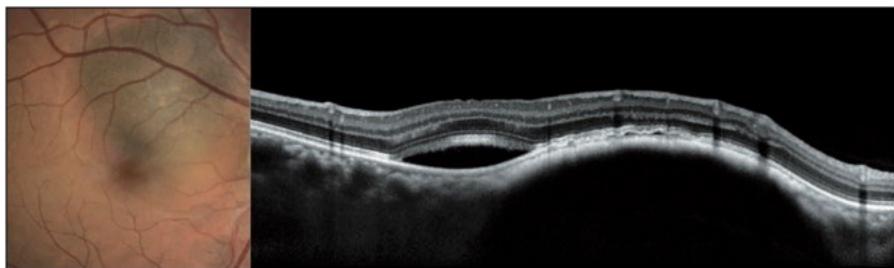


Figure 30 : Naevus choroïdien suspect avec pigment orange et décollement séreux rétinien. (42)

#### 3.B.4. Angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF) et angiographie au vert d'indocyanine (ICG) (40)

Les deux examens font partie des investigations standards pour les tumeurs mélanocytaires situées dans la choroïde. L'angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF) consiste en l'injection d'un colorant fluorescent pour évaluer la vascularisation tumorale. Elle permet de distinguer les mélanomes des autres types de lésions oculaires en analysant les anomalies de perfusion : Lors de l'angiographie fluorescéinique, les mélanomes apparaissent hyperfluorescents à toutes les étapes de l'examen. Dans le cas où la tumeur ne présente que peu de pigmentation, il est possible parfois de visualiser dans les séquences veineuses le réseau vasculaire tumoral. Les altérations de l'épithélium pigmentaire au sommet de la tumeur étant fréquentes, il n'est pas rare de constater des phénomènes de diffusion et de rétention du produit de contraste. Une série de points fluorescents appelés « pin points » se forme souvent autour du bord de la tumeur. Dans les phases tardives de l'examen, le produit de contraste se diffuse dans le décollement rétinien séreux, générant une image hyperfluorescente le long de la tumeur et à sa surface.

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est particulièrement utile dans le cadre de notre sujet pour l'étude des tumeurs choroïdiennes, puisqu'elle permet de déterminer précisément l'étendue de la tumeur, sa vascularisation et l'état fonctionnel de l'épithélium pigmentaire en surface. Les mélanomes présentent généralement une vascularisation intra tumorale désorganisée contrairement aux tumeurs bénignes pigmentées qui montrent une vascularisation régulière. Les veines entourant la tumeur peuvent être dilatées et parfois déplacées par la masse tumorale. L'angiographie ICG permettra alors de mettre en évidence cette vascularisation tumorale, appelée « double-vascularisation » et pourra encore apporter un argument dans le diagnostic du mélanome. Dans les clichés tardifs, des phénomènes de diffusion et de rétention du produit de contraste peuvent être observés en fonction de l'état métabolique de l'épithélium pigmentaire. Il s'agit d'un examen complémentaire à l'angiographie à la fluorescéine.

- Examen du fond d'oeil
  - Clichés monochromatiques
  - Rétinographies couleurs
  - OCT
- Information liée aux pigments et au relief
- 
- Autofluorescence
- Information liée au métabolisme de l'EP
- 
- Angiographie à la fluorescéine
  - ICG
- Information liée aux pigments et aux barrières HR, Informations dynamiques

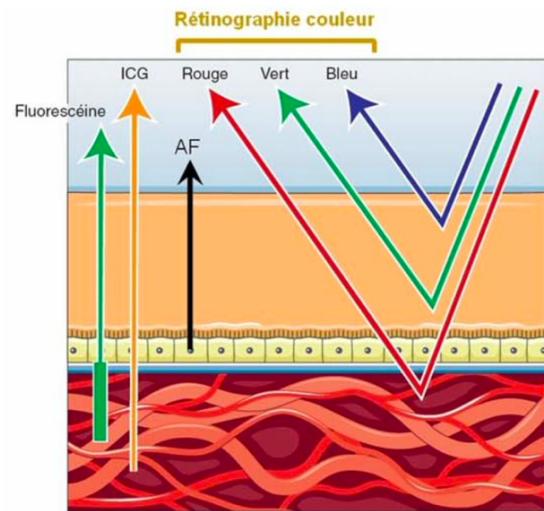


Figure 31 : Schématisation des apports des différents moyens d'imagerie de la rétine et de la choroïde (hormis l'échographie en mode B). La fluorescence rétroépithéliale de l'angiographie ICG traverse l'épithélium. (43)

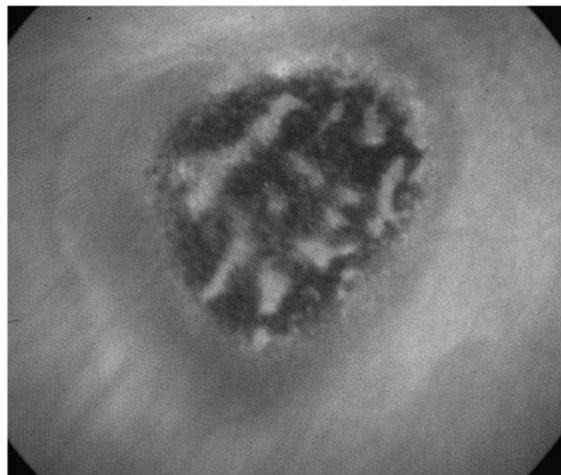


Figure 32 : Séquence tardive d'une angiographie au vert d'indocyanine sur mélanome de la choroïde. Imprégnation par le produit de contraste des cellules de l'épithélium pigmentaire au métabolisme altéré. Diffusion au-delà des limites de la tumeur (41)

### 3.B.5. Transillumination (40)

La transillumination est une méthode qui consiste à projeter une lumière froide sur la paroi du globe oculaire afin d'en examiner l'intérieur. Elle peut être réalisée de manière directe, en observant la disparition du reflet pupillaire lorsque la source lumineuse est placée derrière la tumeur, ou de manière indirecte en mettant en évidence l'ombre projetée par la tumeur sur la paroi sclérale à travers la pupille.

Cette technique permet de différencier les tumeurs opaques comme les mélanomes des tumeurs plus transparentes telles que les hémangiomes ou les métastases. Elle est surtout utile en peropératoire lors d'une intervention chirurgicale pour délimiter précisément les contours de la tumeur, ce qui en fait une étape essentielle pour le traitement conservateur des mélanomes.

## 4. La protonthérapie

### 4.A. Introduction à la protonthérapie

#### ➤ Définition :

La protonthérapie est une forme de radiothérapie utilisant les protons, des particules chargées positivement, afin de traiter des cancers chez l'adulte et chez l'enfant. Cette technique a recours à des faisceaux de protons, contrairement à la radiothérapie classique qui utilise les photons pour irradier et détruire les cellules tumorales. L'utilisation des protons a deux avantages : ils traversent le corps pour déposer la quasi-totalité de leur énergie à une profondeur choisie, sans se diffuser au-delà, et ils suivent une trajectoire droite avec une faible diffusion latérale.

Ces deux caractéristiques permettent donc de provoquer un pic d'irradiation très important directement sur la tumeur, tandis que les tissus sains en amont, en aval, et autour de la tumeur sont épargnés. La protonthérapie est utilisée dans le cas de tumeurs localisées près de tissus particulièrement sensibles, car elle permet une plus grande précision de ciblage ainsi qu'une réduction des effets secondaires. (44)

#### ➤ Principes biophysiques :

Les protons présentent une caractéristique physique particulièrement avantageuse pour la radiothérapie : leur distribution de dose en profondeur. Contrairement aux rayonnements classiques tels que ceux produits avec photons ou électrons, les protons déposent leur énergie de manière non linéaire : ce phénomène, connu sous le nom de « pic de Bragg », permet la concentration de dose maximale précisément dans la masse ciblée, tout en épargnant les tissus environnants.

De plus, la dose avant ce fameux pic de Bragg est sensiblement réduite, contrastant ainsi avec la distribution de dose observée avec les rayonnements classiques.

La grande précision avec laquelle le pic de Bragg peut être ciblé permet de traiter les tumeurs situées près de structures sensibles du pôle postérieur de l'œil (papille, macula) tout en préservant ces zones. (45)

Pour être utilisés en protonthérapie, les protons doivent être accélérés à des vitesses proches de celle de la lumière à l'aide de machines spécialisées comme les cyclotrons, synchrotrons, ou encore les synchro cyclotrons. Dans un cyclotron, l'accélération des particules est obtenue en les faisant tourner sous l'effet d'un champ magnétique dont la polarité change fréquemment, couplée à des passages répétés dans un champ électrique. Cette trajectoire centrifuge permet l'accélération des particules. Une fois les protons produits à l'énergie voulue, ils sont dirigés vers le patient à l'aide d'électroaimants qui contrôlent leur trajectoire dans un environnement presque sans air. (46)

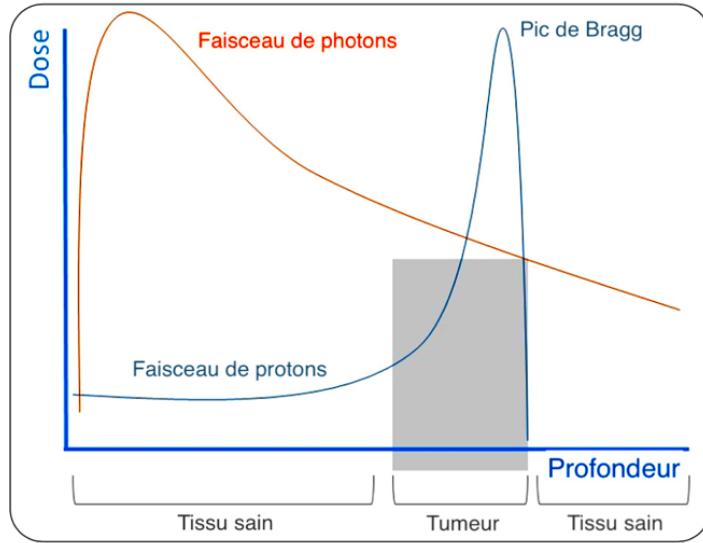


Figure 22 : Densité d'ionisation des hadrons, des photons et des électrons en fonction de leur profondeur dans la matière. La sélectivité physique des protons permet de réduire la dose en aval de manière drastique (47)

#### 4.B. Mécanisme d'action des protons (47)

L'interaction des protons avec les tissus est fondée sur des principes physiques spécifiques liés à leur charge et à leur masse. Quand un faisceau de protons est dirigé vers une tumeur, les protons interagissent avec les électrons des atomes des tissus rencontrés, ce qui entraîne le processus d'ionisation décrit plus tôt.

Dans le cas du mélanome choroïdien, tumeur localisée dans l'uvée, couche intermédiaire du globe oculaire, située en avant de la sclère et en arrière de la rétine, la capacité des protons à libérer leur énergie au niveau du pic de Bragg est avantageuse : la tumeur étant souvent profondément implantée dans l'œil, cette caractéristique unique des protons permet d'éviter de trop irradier la cornée, le cristallin et la rétine, structures sensibles à la radiothérapie classique.

En irradiant la tumeur, les protons provoquent des lésions au niveau des cellules tumorales et des vaisseaux sanguins tumoraux, entraînant une rétraction de la tumeur, de l'ischémie et une altération de la structure vasculaire. Ces effets sont responsables de la réduction de la taille de la tumeur mais peuvent également causer des effets secondaires dans les tissus sains voisins, notamment dans la rétine et le nerf optique.

Cependant, contrairement aux rayonnements à faible TEL<sup>1</sup>, les protons ont l'avantage de créer des lésions beaucoup plus localisées et plus difficiles à réparer dans les cellules tumorales, ce qui augmente considérablement l'efficacité du traitement tout en limitant les dommages collatéraux aux tissus sains.

Dans le cas du mélanome choroïdien, la technique de la protonthérapie permet de cibler précisément la tumeur située à l'intérieur de l'œil, tout en préservant les structures délicates comme la rétine, le nerf optique et la macula. Les effets secondaires potentiels, tels que la rétinopathie radique, la maculopathie radique, le glaucome néovasculaire ou la neuropathie optique sont moins fréquents et moins graves qu'avec d'autres formes de radiothérapie, en raison de la précision accrue du faisceau de protons.

<sup>1</sup> TEL = Transfert d'Energie Linéique

#### 4.C. Indications dans le mélanome choroïdien

##### 4.C.1. Critères de sélection des patients pour la protonthérapie (48)

Le choix de la protonthérapie comme traitement pour un mélanome choroïdien dépend de plusieurs critères cliniques, anatomiques et radiologiques, déterminant la faisabilité et l'efficacité de cette approche thérapeutique :

1. Localisation et taille de la tumeur : Particulièrement indiquée pour les tumeurs localisées dans la choroïde (couche vasculaire entre la sclère et la rétine), la protonthérapie est surtout bénéfique pour les mélanomes de taille intermédiaire à grande, où la précision du faisceau de protons permet un ciblage efficace de la tumeur, tout en limitant l'exposition aux structures sensibles telles que la rétine, le nerf optique et la macula
2. Profondeur de la tumeur : La protonthérapie permet de concentrer la radiation au niveau de la tumeur sans endommager les tissus traversés : cela est particulièrement pertinent pour les mélanomes choroïdiens, pouvant se situer à une profondeur inaccessible aux techniques de radiothérapie classique ou à la chirurgie.
3. Présence de structures critiques à préserver : cette thérapie est souvent choisie lorsque la tumeur est située près de structures vitales telles que le nerf optique, la rétine ou encore la macula. La protonthérapie permet de délivrer une dose de radiation concentrée sur la tumeur, minimisant l'irradiation des tissus sains, ce qui permet de préserver ces structures cruciales pour la vision.
4. Absence de métastases : Principalement utilisée pour des mélanomes choroïdiens localisés, la protonthérapie n'est pas indiquée pour les patients présentant des mélanomes avancés avec métastases. N'étant donc pas éligible à ce traitement, les patients se verront proposer d'autres options thérapeutiques telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie systémique.

##### 4.C.2. Types de mélanomes choroïdiens traités par protonthérapie : primaires et récidivants

La protonthérapie est indiquée à la fois pour les mélanomes primaires et à la fois pour les mélanomes récidivants dans la choroïde, bien que les indications et les résultats fluctuent en fonction du type de tumeur :

- Mélanomes primaires : Ils sont la forme la plus courante de tumeur intraoculaire maligne. Cette thérapie est particulièrement efficace car elle permet une irradiation ciblée avec une déposition minimale de radiation dans les tissus environnants. La protonthérapie offre des taux de contrôle local élevés et de préservation de la fonction visuelle (49)
- Mélanomes récidivants : Après traitement initial, la protonthérapie peut offrir une seconde chance de traitement efficace. Les récidives peuvent survenir après une première irradiation ou après un traitement chirurgical, notamment dans des cas où la tumeur était située près de structures critiques, ou dans des cas où les marges de sécurité étaient trop réduites dans un traitement par protonthérapie. L'efficacité de la protonthérapie pour traiter les récidives de mélanomes choroïdiens a été démontrée par des études montrant des taux de contrôle local de 80% à 95,5% (50)

#### 4.C.3. Comparaison avec d'autres traitements (chirurgie, thermothérapie, brachythérapie)

Le traitement du mélanome choroïdien repose sur plusieurs approches, parmi lesquelles la protonthérapie occupe une place de plus en plus importante, toujours grâce à sa précision. Toutefois, elle doit être comparée à d'autres options thérapeutiques telles que la chirurgie, la thermothérapie et la brachythérapie, chacune ayant ses avantages et limitations en fonction de la taille, de la localisation et de la nature de la tumeur.

➤ **Chirurgie :**

Elle peut inclure l'énucléation (ablation de l'œil) ou la résection locale. La chirurgie reste une option dans les cas de mélanomes avancés ou non résécables par radiothérapie. Toutefois, cette approche entraîne souvent une perte de vision et n'est envisagée que lorsque d'autres traitements échouent. En revanche, la protonthérapie permet la conservation de l'œil et de sa fonction visuelle dans une grande majorité des cas. Elle est donc souvent préférée pour les mélanomes localisés et pour les patients souhaitant préserver leur vue. (51)

➤ **Thermothérapie :**

Elle inclut la laser-thérapie et la cryothérapie. La thermothérapie est plus fréquemment utilisée pour traiter les petites tumeurs oculaires. Ces méthodes sont moins invasives mais leur efficacité est limitée pour les mélanomes de taille intermédiaire à grande ou pour les tumeurs profondes. Par rapport à la protonthérapie, qui permet de cibler avec précision les tumeurs profondes tout en épargnant les tissus sains, la thermothérapie peut induire des dommages collatéraux aux structures oculaires sensibles telles que la rétine et le cristallin. (52)

➤ **Brachythérapie :**

Elle consiste en l'implantation de sources radioactives directement au sein de la tumeur et est particulièrement efficace pour les mélanomes de taille petite à moyenne. Cependant, elle présente des risques de complications à long terme, notamment les risques de complications radio-induites dans les tissus voisins. Contrairement à la protonthérapie qui permet une irradiation plus précise grâce au pic de Bragg, la brachythérapie délivre une dose d'irradiation plus diffuse, ce qui peut à terme nuire aux tissus sains environnants. La brachythérapie reste néanmoins moins coûteuse et plus accessible, mais son efficacité est souvent inférieure à celle de la protonthérapie pour les tumeurs plus volumineuses ou situées en profondeur. (40)

La protonthérapie se distingue donc par sa capacité à délivrer une dose de radiation concentrée sur la tumeur, tout en minimisant les dommages aux tissus sains environnants, ce qui en fait un choix optimal pour les mélanomes choroïdiens localisés, notamment les tumeurs profondes ou volumineuses. Elle offre de meilleurs taux de préservation de la fonction visuelle tout en réduisant les risques de complications sévères.

#### 4.D. Réalisation pratique du traitement par protonthérapie

La protonthérapie repose sur des techniques de pointe, combinant des avancées en imagerie, dosimétrie et technologie des machines. Ces innovations permettent une irradiation extrêmement précise des tumeurs tout en épargnant les tissus sains, ce qui est essentiel pour le traitement des mélanomes choroïdiens.

En France, seuls trois sites proposent cette option thérapeutique : L'Institut Curie à Orsay, l'Institut Méditerranéen de Protonthérapie à Nice, et le centre François Baclesse à Caen. Ces mêmes centres sont coordonnés en termes

d'adressage via le portail Protonshare, placé sous l'autorité de la SFRO (Société française de radiothérapie oncologique). (41)

La protonthérapie présentant une excellente efficacité avec un taux de contrôle local atteignant environ 95%, peut être utilisée dans un éventail d'indications plus large que la brachythérapie. Concernant la protonthérapie ou les mélanomes uvéaux en général, la survie globale à 5 ans est d'environ 80%. (53)

➤ **Préparation du patient pour le traitement :**

Le positionnement précis du patient est crucial pour garantir l'alignement optimal du faisceau de protons avec la tumeur à chaque séance de traitement.

La mise en place des patients est submillimétrique pour une application ophtalmologique : Sur le plan pratique, le traitement par protonthérapie d'un mélanome uvéal nécessite des étapes préparatoires, notamment la mise en place de 4 ou 5 clips de Tantalium sous anesthésie locorégionale ou générale. Ces clips sont placés sur la surface externe de la sclère, en regard de la base tumorale, localisée grâce à la transillumination (qui permet de visualiser l'ombre projetée par la mélanine contenue dans la tumeur). Ces clips ont plusieurs objectifs : délimiter les bords latéraux de la tumeur, intégrer des marqueurs stéréotaxiques pour optimiser la fixation de l'œil et éviter que le faisceau de protons n'atteigne des structures sensibles comme le nerf optique ou la macula, et enfin, servir de repères radio-opaques pour assurer un positionnement correct lors du traitement.

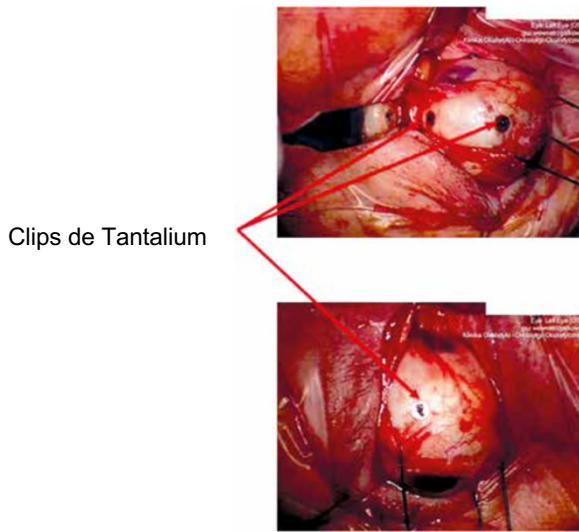


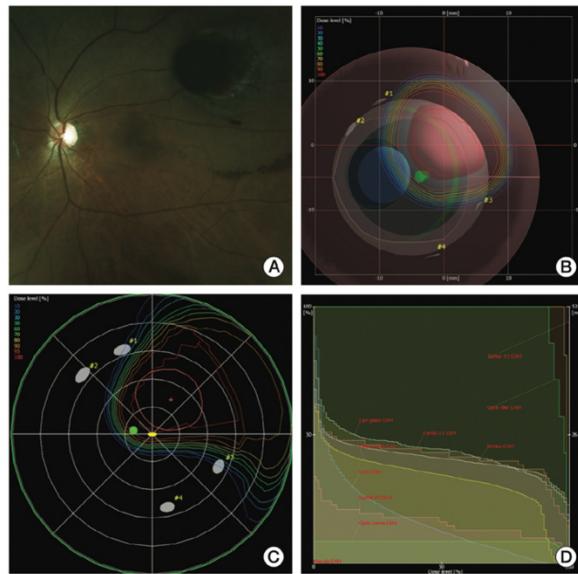
Figure 23 : Exemple de clips de Tantalium fixés sur la sclère du globe oculaire (50)

➤ **Planification du traitement :**

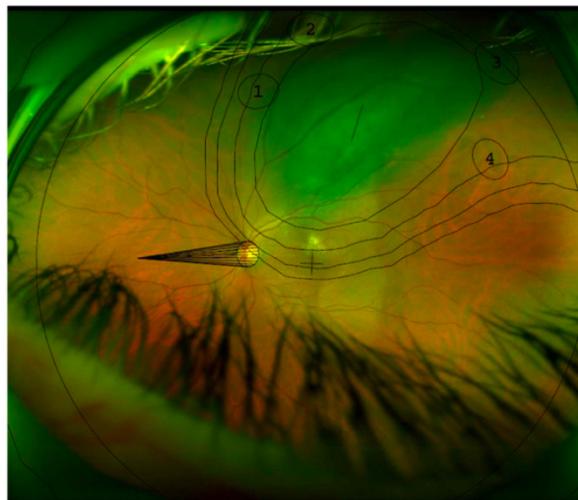
Elle repose sur la modélisation 3D de l'œil du patient, utilisant un scanner de planification de radiothérapie ainsi que des images du fond d'œil (rétinographies ou angiographies), avec un contour précis de la tumeur et des structures oculaires associées. La protonthérapie est généralement administrée à une dose totale comprise entre 50 Gy et 60 Gy<sup>2</sup> (EBR)<sup>3</sup>, répartie sur 4 à 5 séances réalisées sur une à deux semaines, avec des doses par séance variant entre 10 et 15 Gy (EBR). (32)

<sup>2</sup> Gray : mesure de la dose d'énergie absorbée par une matière (1 Gy = 1J/kg)

<sup>3</sup> EBR : Efficacité Biologique Relative des faisceaux de protons énergétiques



*Figure 24 : Cas de planification de protonthérapie d'un patient atteint de mélanome choroïdien (A) Les résultats du fond d'œil montrent que la tumeur est située à près de 2 diamètres discaux de la macula, (B) Vue via faisceaux oculaires, (C) Distribution de la dose de protons en fonction du fond d'œil, (D) Histogramme du volume de la dose distribuée (54)*



*Figure 25 : Plan de traitement par protonthérapie d'un mélanome choroïdien (34)*

Les données nécessaires à la planification de la protonthérapie incluent les distances entre les clips, entre la tumeur et les clips, entre les clips et le limbe, ainsi qu'entre la tumeur, la papille et la macula. Des mesures doivent également être prises concernant la longueur axiale de l'œil, le diamètre cornéen, et l'épaisseur et le diamètre de la tumeur, ces dernières étant évaluées par échographie en mode B. (45)

Pour l'irradiation de ces mélanomes choroïdiens, les champs de traitement sont très réduits, avec un diamètre typique de 1 à 1,5 cm. De plus, les structures normales de l'œil, en particulier la fovéa et la papille, peuvent être situées à seulement 3 mm du volume tumoral. Cela nécessite un système d'immobilisation très rigide, capable de limiter les mouvements à moins de 1mm, afin de maintenir la marge entre le volume cible et le volume de traitement aussi petite que nécessaire. (55)

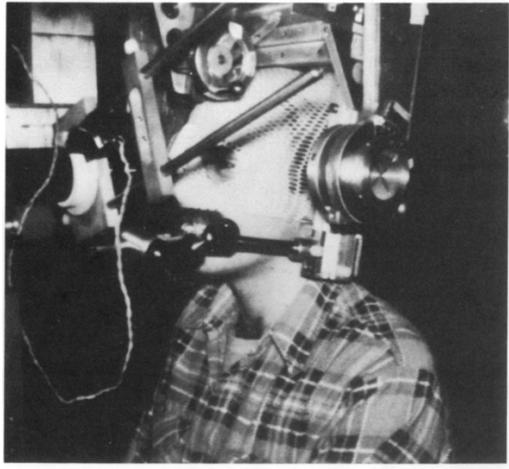


Figure 26 : Un patient en position pour l'irradiation de son mélanome choroïdien. Le masque thermoplastique est utilisé uniquement pour l'orientation approximative du patient. L'immobilisation primaire est faite à partir d'un bloc à mordre rigide, 1982 (55)



Figure 27 : Séance de protonthérapie à l'Institut Paul Scherrer en Suisse , © Scanderbeg Sauer Photography (56)

#### 4.E. Résultats cliniques de la protonthérapie dans le traitement du mélanome choroïdien (38)

La protonthérapie pour le mélanome choroïdien montre un excellent contrôle local à 5 ans, supérieur à 95%, avec une survie globale à 5 ans d'environ 80%. Les taux de contrôle local à 15 ans restent élevés à 95% et la survie globale selon la taille de la tumeur : 98% pour les petites, 86% pour les moyennes et 58% pour les grandes. L'énucléation à 5 ans est d'environ 10%, avec des taux variant encore une fois selon la taille de la tumeur, selon la survenue d'un glaucome néovasculaire post-protonthérapie ou non, selon les récidives locales. Après 15 ans, ce taux passe à 15%.

Une étude du Paul Scherrer Institute montre un contrôle local de 96% à 5 ans, mais un taux plus élevé de défaillance locale (29%) en cas de marges de sécurité réduites. Une étude comparant des doses de 50 et 70 Gy en 5 fractions n'a montré aucune différence significative sur le contrôle local ou la toxicité. Une méta-analyse indique que la protonthérapie présente un meilleur contrôle local (4,2% de défaillance locale contre 9,5% pour ce qui est de la brachythérapie), malgré des tumeurs plus grandes. Une étude randomisée a également démontré de meilleurs résultats à long terme avec les particules d'hélium. Le taux d'énucléation après protonthérapie est généralement de 10% et la préservation de la vision utile à 3 ans varie de 40% à 65%, selon la taille de la tumeur et l'acuité visuelle initiale du patient. Enfin, la protonthérapie est plus rentable que la brachythérapie, en raison de moins d'interventions chirurgicales nécessaires et de coûts hospitaliers réduits.

#### 4.F. Complications et limites de la protonthérapie pour le mélanome choroïdien

➤ **Complications post-protonthérapie :**

Le glaucome néovasculaire (GNV) est une des complications les plus fréquentes, avec un risque plus élevé chez les patients dont la tumeur est proche de la papille ou de la macula, ou qui présentent une hémorragie intravitréenne ou une récidive locale. En cas de GNV, certains patients devront subir une énucléation.

Les principaux facteurs de risque d'énucléation incluent la récidive locale, l'apparition d'un GNV, des décollements rétiniens ainsi que l'épaisseur tumorale initiale.

D'autres complications post-protonthérapie courantes comprennent la cataracte radique, la rétinopathie radique, la neuropathie radique et l'hémorragie intravitréenne. (57)

Complications	Taux à 10 ans
Décollement rétinien	9,75 ± 3,2
Glaucome	24,3 ± 4,1
Cataracte	64,45 ± 4,4
Kéратite	11,4 ± 3,15
Hémorragie intravitréenne	10,9 ± 2,6
Inflammation	28,9 ± 3,85
Maculopathie	72,9 ± 5,3
Neuropathie	28,1 ± 5,5

Figure 28 : Complications après traitement par faisceau de protons (58)

➤ **Limites :**

Le traitement par protonthérapie des mélanomes choroïdiens rencontre plusieurs limites liées aux incertitudes de positionnement du patient et à la précision de la dose délivrée :

- Incertitudes de positionnement : les erreurs de position du patient, entre l'acquisition des images pour la planification et la mise en place pour le traitement entraînent des variations dans la distribution de la dose d'irradiation. Cela nécessite l'ajout de marge de sécurité, mais elles doivent être minimisées pour éviter l'irradiations de tissus sains adjacents.

- Portée de protons et erreurs de calcul : Des marges supplémentaires sont appliquées pour tenir compte des incertitudes sur la portée des protons, qui peuvent être influencées par des erreurs dans la délivrance de la dose. Ces erreurs sont particulièrement problématiques pour les petites tumeurs proches d'organes sensibles ou de structures sensibles, dans notre cas le nerf optique ou la macula.
- Impacts des erreurs de positionnement : Les variations de position peuvent induire des changements significatifs dans la portée des protons, affectant ainsi la dose délivrée. L'utilisation de marqueurs fiduciaires permet de réduire ces erreurs par rapport à des méthodes basées uniquement sur des repères anatomiques.
- Hétérogénéité des tissus : Les différences de densité des tissus traversés par les protons peuvent également affecter la portée et la distribution de la dose, d'où la nécessité d'optimiser les angles de faisceaux pour chaque patient, particulièrement pour les petites tumeurs. (59)

Un des principaux obstacles au développement de la protonthérapie à l'échelle mondiale reste le coût élevé d'installation d'une machine spécialisée (cyclotron, synchrotron ou synchrocyclotron), limitant son accès dans les pays à faible protection sociale. Bien que la protonthérapie offre des avantages plus que théoriques en termes de radioprotection des tissus sains, des études révèlent des taux de complications post-radiques élevés. En 2014, à 5 ans, le taux de cataracte atteint 61,8% dans la série de mélanomes traités à l'Institut Curie. De plus, la prévalence du glaucome néovasculaire, principale cause d'énucléation secondaire, varie de 11,7% à 28,6%. (37)

#### 4.G. Bilan de l'approche multimodale (60)

Le bilan de l'approche multimodale dans le traitement par protonthérapie du mélanome choroïdien met en évidence plusieurs leviers pour améliorer la précision des modèles de réponse au traitement. Parmi ces leviers, la réduction de l'incertitude concernant les distributions de doses biologiquement efficaces réellement administrées est cruciale. L'intégration d'imageries plus fréquentes et leur utilisation dans l'adaptation dynamique du traitement permettront d'affiner la précision des données. L'imagerie multimodale permet une estimation plus précise de la réponse au traitement par protonthérapie, et en ce sens, a encore besoin d'études cliniques l'incluant afin de mieux adapter les stratégies de traitement. Elle représente un axe majeur pour prédire plus précisément encore le risque de toxicité ou d'échec thérapeutique.

## **II. Partie pratique**

### **1. Introduction**

Les mélanomes de l'uvée représentent les tumeurs oculaires malignes primitives les plus fréquentes chez l'adulte, avec une incidence estimée entre 4 et 7 cas par million d'habitants dans les pays occidentaux.

La protonthérapie est particulièrement bénéfique pour le traitement des mélanomes choroïdiens situés à proximité de structures oculaires sensibles comme la fovéa ou la papille optique. Pour garantir cette précision, et limiter au maximum les risques de rétinopathie radique ou de maculopathie radique, une localisation tumorale rigoureuse est indispensable, reposant sur une imagerie multimodale combinant rétinophotographie, angiographies (à la fluorescéine et au vert d'indocyanine) et échographie en mode B. Ces examens permettent d'obtenir des mesures bidimensionnelles et tridimensionnelles de la tumeur, nécessaires à une planification thérapeutique optimale. Leur but est de permettre une localisation tumorale la plus précise possible afin de ne pas envoyer de rayons sur les tissus et structures adjacents. Il n'existe toutefois pas de consensus sur la modalité d'imagerie la plus fiable pour guider cette planification. Cette incertitude soulève un enjeu clinique majeur : comment utiliser l'imagerie multimodale afin de mieux traiter les mélanomes choroïdiens et limiter les récidives ?

Dans le cadre de ce mémoire et de cette problématique, nous avons participé à une étude menée par le Dr Justine Bontemps et le Professeur Mathis. Cette étude vise à comparer la reproductibilité des mesures tumorales entre plusieurs techniques d'imagerie.

Nous formulons l'hypothèse que l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) constitue l'examen complémentaire le plus fiable pour obtenir des mesures précises et reproductibles, et qu'elle pourrait ainsi améliorer la qualité de la planification, limiter les effets secondaires de la protonthérapie, et contribuer à la réduction du risque de récidive.

Tous les tableaux, images présents dans cette partie sont issus de l'étude du Dr Justine Bontemps.

### **2. Patients, matériels et méthodes**

#### 2.A. Sélection des patients

L'étude a été menée par le Dr Justine Bontemps, et il s'agissait d'une étude rétrospective incluant tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'une pose de clips en tantale entre janvier 2019 et janvier 2025 dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, France. Les patients ont été exclus si l'indication de la protonthérapie concernait un hémangiome choroïdien, un mélanome de l'iris, un mélanome conjonctival ou un mélanome cilio-choroïdien non visible au fond d'œil. Un total de 163 patients a été inclus dans l'analyse.

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant (Comité d'éthique de la Société Française d'Ophtalmologie), dans le respect des principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

## 2.B. Collecte des données

Les données de la population étudiée ont été extraites des dossiers médicaux numériques, recueil de données auquel nous avons participé :

- Nom, Prénom
- Date de naissance
- Sexe
- Âge
- Âge du patient au moment du diagnostic
- Côté atteint (œil droit ou œil gauche)
- Date de diagnostic
- Symptômes liés à la tumeur au moment du diagnostic
- Transformation d'un naevus déjà suivi ou découverte fortuite
- Délai de transformation (si transformation il y avait)
- Épaisseur et diamètre du mélanome
- Atteinte du corps ciliaire ou non
- Longueur axiale de l'œil atteint
- Acuité visuelle de départ de l'œil atteint
- Présence de cataracte ou non sur l'œil atteint
- Présence d'un décollement rétinien ou liquide sous-rétinien sur l'œil atteint
- Présence d'une rupture de la membrane de Bruch ou non sur l'œil atteint
- Présence de pigments jaunes orangés ou non sur le mélanome
- Excavation choroïdienne associée au mélanome ou non

### ➤ CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DES YEUX ÉTUDIÉS

	Yeux (N=163)
Âge moyen, en années (ET)	77,5 (13.7)
Sexe, masculin, n (%)	75 (46.0)
Côté, gauche, n (%)	85 (52.1)
Longueur axiale moyenne, en mm (ET)	23.2 (1.3)
Meilleure AV corrigée préopératoire moyenne, logMAR (ET)	0.3 (0.5)
Epaisseur moyenne, en mm (ET)	5,5 (2.4)
Diamètre moyen, en mm (ET)	11,6 (3.2)
Symptômes	117 (71.8)
Tumeurs atteignant le corps ciliaire, n (%)	24 (14.7)
Transformation d'un naevus, n (%)	22 (13.5)
Cataracte associée, n (%)	64 (39.3)
Décollement séreux de la rétine associé, n (%)	135 (82,8)
Rupture de la membrane de Bruch, n (%)	28 (17.2)
Excavation choroïdienne à l'échographie, n (%)	119 (73.0)
Tumeur atteignant le pôle postérieur, n (%)	96 (58.9)

Les médecins quant à eux recueillaient les mesures de la distance entre le nerf optique et la tumeur, entre la macula et la tumeur, mais aussi la surface tumorale pour chaque patient, à partir des différents examens d'imagerie :

- Angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF), HRA (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Germany)
- Angiographie au vert d'indocyanine (ICG), HRA (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Germany)
- Image infrarouge (IR), HRA (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Germany)
- Image en autofluorescence (AF), HRA (Spectralis HRA, Heidelberg Engineering, Germany)
- Rétinophotographie grand champ (UWF Ultra-wide-field), Optos (Optos, Dunfermline, Scotland)

Les images en infrarouge et en autofluorescence ont été exclues des analyses comparatives entre modalités, car seules des images du pôle postérieur étaient disponibles pour ces techniques. Leur inclusion aurait introduit un biais de mesure, les distances tumeur-nerf optique et tumeur-macula étant plus courtes en raison du champ de vision limité (ce qui aurait pu entraîner une sous-estimation des valeurs moyennes par rapport aux modalités grand champ).



Figure 29 : Détourage de l'aire en  $\text{mm}^2$  d'un mélanome de la choroïde sur une rétinophotographie

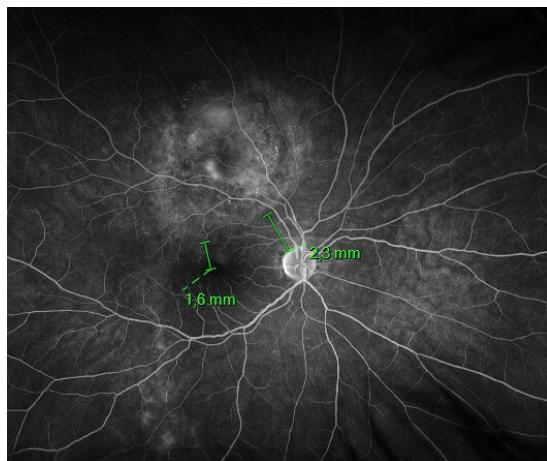


Figure 30 : Exemple de mesure de distance tumeur-macula et tumeur-nerf optique sur un cliché d'angiographie à la fluorescéine

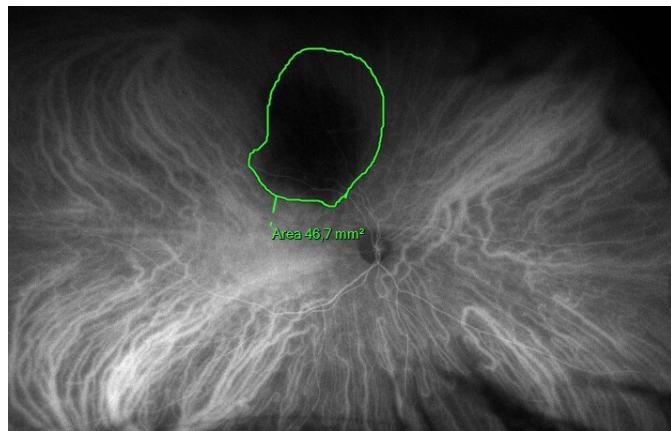


Figure 31 : Détourage de l'aire en  $\text{mm}^2$  d'un mélanome de la choroïde sur une angiographie au vert d'indocyanine

## 2.C. Méthode d'analyse statistique

Afin d'évaluer la reproductibilité inter-observateur des mesures de distance entre la tumeur et les repères anatomiques oculaires (nerf optique et macula), le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé pour chaque modalité d'imagerie. Ce coefficient permet de quantifier le degré d'accord linéaire entre deux observateurs indépendants, une valeur proche de 1 indiquant une reproductibilité élevée.

En complément de cette analyse inter-observateur, le Dr Justine Bontemps et le Dr Benjamin Simond ont comparé les mesures absolues de distance obtenues à partir des différentes modalités d'imagerie. Nous avons calculé des statistiques descriptives (moyenne, écart-type, médiane) pour décrire la distribution des valeurs pour chaque modalité. Des comparaisons par paires ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney U, afin d'identifier les modalités d'imagerie présentant des différences significatives entre elles.

## **3. Résultats**

Un total de 163 patients a été inclus dans l'analyse. Les mesures de distances entre la tumeur et les structures anatomiques de l'œil (nerf optique et macula) ont été réalisées sur 5 modalités d'imagerie. L'analyse de la reproductibilité inter-observateur, évaluée par le coefficient de corrélation de Pearson, a montré une excellente concordance pour la photographie grand champ (UWF), avec un coefficient de 0,96 (IC 95% : 0,95-0,97,  $p<0,0001$ ). Les angiographies à la fluorescéine (FA ou AGF) et au vert d'indocyanine (ICG) ont également présenté une très bonne reproductibilité, avec des coefficients de 0,95 (IC 95% : 0,94-0,96,  $p<0,0001$ ) pour les deux techniques. L'imagerie infrarouge (IR) et l'autofluorescence (AF) ont montré des niveaux de concordance plus modestes, avec des coefficients respectifs de 0,88 (IC 95% : 0,84-0,90) et 0,86 (IC 95% : 0,81-0,89) (tous  $p<0,0001$ ).

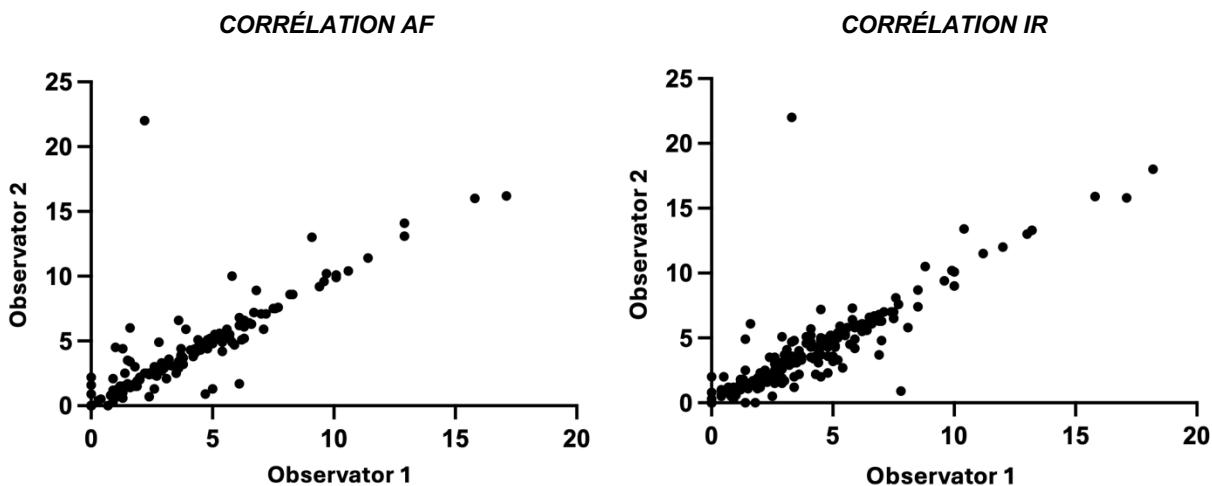
➤ REPRODUCTIBILITÉ  
INTER-OBSERVATEUR

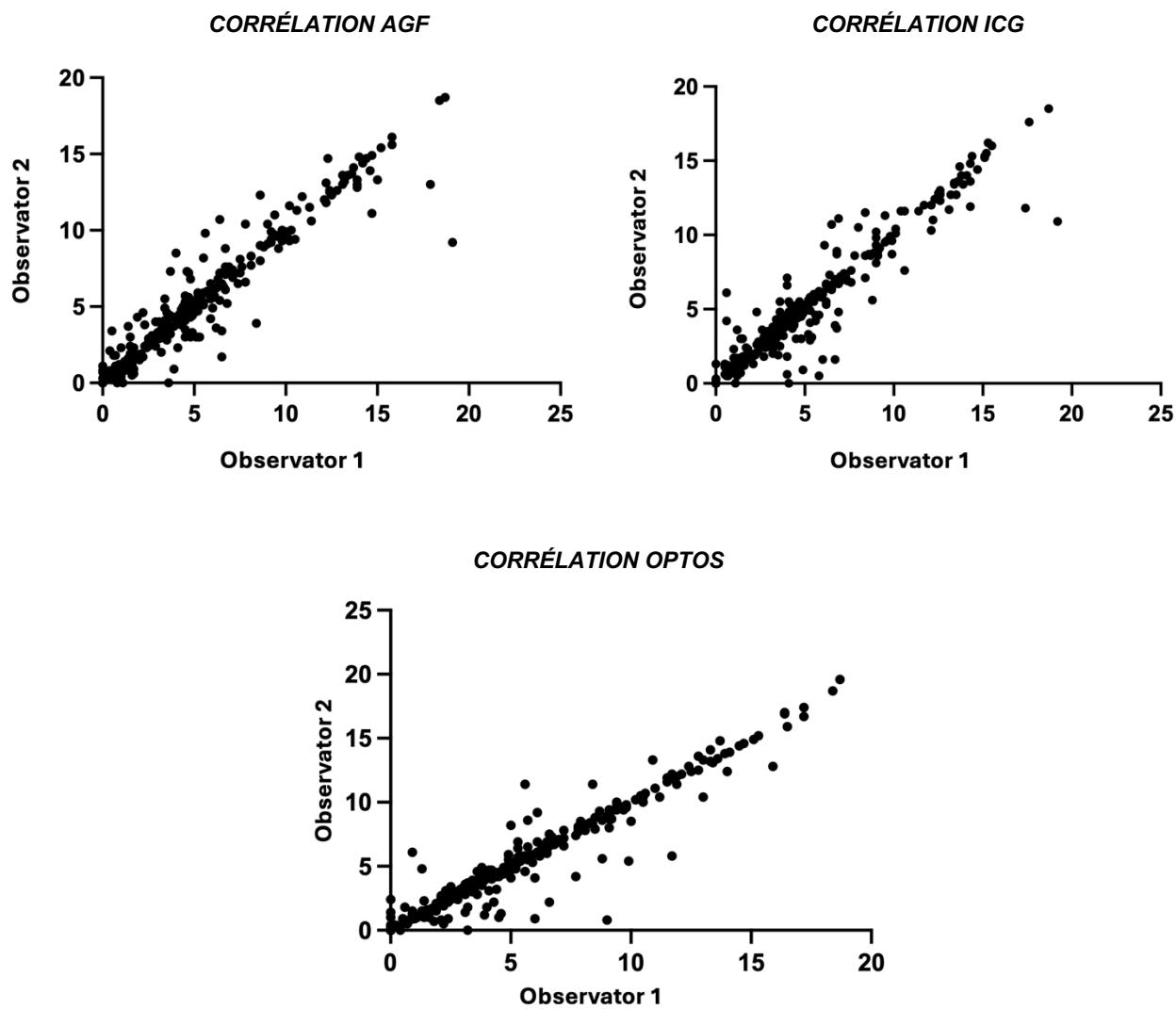
Coefficient de Pearson r	Signification
0,9 à 1	Corrélation très forte
0,7 à 0,9	Corrélation forte
0,5 à 0,7	Corrélation modérée
0,3 à 0,5	Corrélation faible
0 à 0,3	Corrélation très faible

	Pearson r	Intervalle de confiance à 95%	p-value
Images en autofluorescence (AF)	0,86	0.81-0.89	<0.0001
Images infrarouge (IR)	0,88	0.84-0.90	<0.0001
Angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF)	0,95	0.94-0.96	<0.0001
Angiographie au vert d'indocyanine (ICG)	0,95	0.94-0.96	<0.0001
Rétinophotographie grand-champ (UWF)	0,96	0.95-0.97	<0,0001

*Coefficient de Pearson pour chaque technique d'imagerie.  
Une valeur de p < 0.05 était considérée comme statistiquement significative.*

➤ CORRÉLATIONS INTER-OBSERVATEUR POUR CHAQUE TECHNIQUE D'IMAGERIE





En raison de la limitation du champ d'acquisition pour les images IR et AF (pôle postérieur uniquement), les deux modalités ont été exclues des comparaisons inter-modèles afin d'éviter un biais systématique lié à des mesures de distance plus courtes.

Les comparaisons entre FA, ICG et UWF ont porté sur les distances tumeur-nerf optique, tumeur-macula, ainsi que sur les aires tumorales. Pour les distances tumeur-nerf optique, les moyennes étaient très proches entre les trois modalités : 5,02mm pour AGF, 4,88mm pour ICG et 5,01mm pour UWF. Le test de comparaison par paires de Mann-Whitney n'a pas révélé de différence significative entre ces modalités).

➤ COMPARAISON DES DIFFERENTS EXAMENS POUR LA DISTANCE TUMEUR – NO

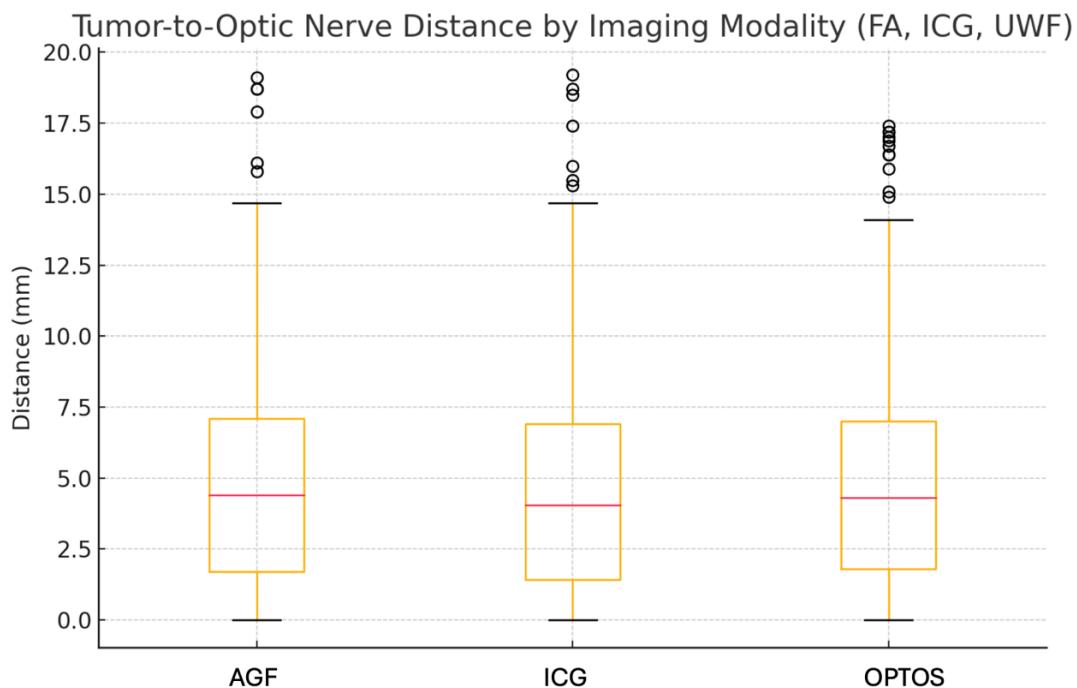
*NO = Nerf optique*

	Moyenne (mm)	ET
AGF	5.0	4.2
ICG	4.9	4.3
UWF	5.0	4.3

*Moyenne des mesures de distance tumeur – NO et écart-type (ET)*

	Distance moyenne tumeur-NO (en mm)	p
AGF / ICG	5.0 / 4.9	0.4
AGF / UWF	5.0 / 5.0	0.8
ICG / UWF	4.9 / 5.0	0.7

*Comparaison par paires utilisant le test de Mann-Whitney U.  
Une valeur de p < 0.05 était considérée comme statistiquement significative.*



*Box-plot montrant la distribution des distances mesurées entre la tumeur et le nerf optique selon les modalités d'imagerie*

De même, pour les distances tumeur-macula, aucune différence significative n'a été retrouvée entre AGF (5,30mm), ICG (5,24mm) et UWF (5,41mm), avec un test de comparaison par paires de Mann-Whitney non significatif.

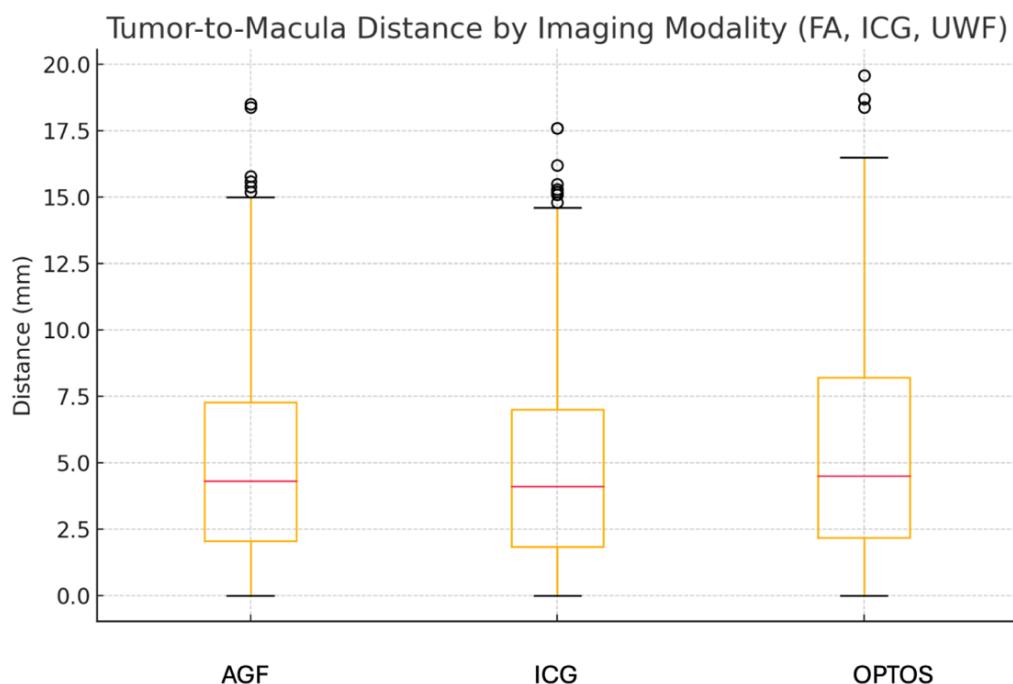
#### ➤ COMPARAISON DES DIFFERENTS EXAMENS POUR LA DISTANCE TUMEUR – MACULA

	Moyenne (mm)	ET
<b>AGF</b>	5.3	4.2
<b>ICG</b>	5.2	4.3
<b>UWF</b>	5.4	4.2

*Moyenne des mesures de distance tumeur – macula et écart-type (ET)*

	Distance moyenne tumeur-macula (en mm)	p
<b>AGF / ICG</b>	5.3 / 5.2	0.7
<b>AGF / UWF</b>	5.3 / 5.4	0.7
<b>ICG / UWF</b>	5.2 / 5.4	0.5

*Comparaison par paires utilisant le test de Mann-Whitney U.  
Une valeur de p < 0.05 était considérée comme statistiquement significative.*



*Box-plot montrant la distribution des distances mesurées entre la tumeur et la macula selon les modalités d'imagerie*

## 4. Discussion

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la reproductibilité et la précision de différentes modalités d'imagerie (rétinophotographie grand champ (UWF), angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF), angiographie au vert d'indocyanine (ICG), imagerie infrarouge (IR) et autofluorescence (AF)) dans la mesure des distances tumorales par rapport aux structures oculaires critiques dans la prise en charge du mélanome choroïdien.

Les résultats montrent une excellente concordance inter-observateur pour l'UWF, l'AGF et l'ICG, avec des coefficients de corrélation de Pearson respectifs de 0,96, 0,95 et 0,95. Ces données confirment la fiabilité de ces techniques en pratique clinique (61). À l'inverse, l'IR et l'AF ont présenté une reproductibilité légèrement inférieure, probablement en raison d'un champ de vision plus restreint et d'une moins bonne visualisation des lésions périphériques (un facteur limitant pour les tumeurs étendues).

La comparaison des distances entre la tumeur et des structures clés comme le nerf optique et la macula n'a pas mis en évidence de différence significative entre les modalités UWF, AGF et ICG, suggérant que chacune d'elles peut être utilisée de manière fiable pour une localisation tumorale précise dans le cadre de la planification de la protonthérapie. Cependant, les mesures de surface tumorale ont révélé des écarts notables, avec des valeurs systématiquement plus élevées en UWF. Ce biais s'explique par le phénomène dit de l'effet Groenland, une distorsion géométrique due à la projection d'une surface courbe (la rétine) sur un plan, entraînant une surestimation des dimensions tumorales périphériques. (62)

Pour compenser ces limitations, l'intégration de l'échographie en mode B apparaît pertinente, cette technique étant moins sujette aux erreurs de projection et permettant une évaluation précise de la profondeur et de la taille tumorale. Par ailleurs, des techniques émergentes comme l'OCT-A (angiographie par tomographie par cohérence optique) ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude des structures vasculaires tumorales. (63)

Enfin, l'approche multimodale reste essentielle. La combinaison de plusieurs techniques d'imagerie améliore significativement la caractérisation des mélanomes choroïdiens, en particulier dans les cas complexes ou atypiques. (64)

### Limites de l'étude :

- Dans un souci d'amélioration de la reproductibilité, l'ajout de mesures intra-observateur aurait également été judicieux afin d'évaluer la stabilité des mesures pour un même examinateur.
- L'étude nécessiterait pour un résultat encore plus fiable un plus grand nombre d'examinateurs.
- L'effet Groenland, cité plus haut. (62)
- En UWF, les mesures peuvent être considérées comme moins précises puisqu'une seule décimale après la virgule est utilisée, contrairement aux autres modalités d'imagerie.

En conclusion, la rétinophotographie grand champ (UWF), l'angiographie à la fluorescéine (FA ou AGF) et l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) sont des techniques fiables pour mesurer les distances entre tumeur et structures oculaires. En revanche, les mesures de surface avec l'UWF doivent être interprétées avec prudence à cause des déformations qu'elles peuvent provoquer. Associer une imagerie grand champ en deux dimensions à une imagerie tridimensionnelle permettrait d'obtenir une évaluation plus précise et complète des tumeurs. Par ailleurs, cette étude met en évidence que le clinicien est libre dans le choix des examens complémentaires à réaliser pour apprécier les rapports anatomiques d'une tumeur choroïdienne. Ce choix reste adapté au contexte clinique et aux ressources disponibles, sans compromettre la qualité du diagnostic ni celle de la prise en charge du patient.

## 5. Conclusion

Cette étude a permis d'explorer de manière approfondie l'apport de l'imagerie multimodale dans la planification thérapeutique des mélanomes choroïdiens traités par protonthérapie. À travers une analyse comparative de cinq modalités d'imagerie – la rétinophotographie grand champ (UWF), l'angiographie à la fluorescéine (AGF ou FA), l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), l'imagerie infrarouge (IR) et l'autofluorescence (AF) – nous avons pu évaluer leur fiabilité respective dans la mesure des distances tumorales par rapport aux structures oculaires critiques (macula et nerf optique).

Nos résultats soutiennent en partie notre hypothèse selon laquelle l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) constitue l'examen complémentaire le plus fiable pour obtenir des mesures précises et reproductibles : en effet, cette étude démontre que les techniques UWF, AGF et ICG présentent une excellente concordance inter-observateur. Cette robustesse statistique témoigne de leur fiabilité en contexte clinique, confirmant qu'elles peuvent être utilisées de manière interchangeable pour la mesure des distances entre la tumeur et le nerf optique ou la tumeur et la macula. L'angiographie à la fluorescéine (AGF) ainsi que la photographie grand champ (UWF) sont donc des outils tout aussi robustes que l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) pour une utilisation en pratique clinique.

Nos résultats soulignent aussi un risque de surestimation des aires tumorales avec l'UWF, en raison des distorsions géométriques connues sous le nom d'« effet Groenland ». Ces distorsions, liées à la projection plane d'une surface courbe, soulignent les limites de cette technique lorsqu'elle est utilisée seule pour l'évaluation de la taille tumorale.

Les modalités d'imagerie telle que l'imagerie infrarouge (IR) et l'autofluorescence (AF) se sont quant à elles révélées moins fiables dans le contexte de notre étude. Leur champ de vision restreint au pôle postérieur et leur moindre capacité à visualiser les lésions périphériques limitent leur utilité pour une évaluation complète des tumeurs étendues. De plus, elles tendent à sous-estimer les distances tumorales, ce qui pourrait compromettre la précision de la planification en protonthérapie si elles étaient utilisées de manière isolée.

L'intégration d'une imagerie tridimensionnelle notamment par l'échographie en mode B, apparaît donc comme un complément indispensable à l'imagerie bidimensionnelle grand champ. Cette combinaison de modalités d'imagerie offre une visualisation plus complète des dimensions et de la profondeur tumorales, contribuant à une localisation plus fiable de la tumeur, notamment dans le cadre du traitement des tumeurs périphériques. L'intérêt croissant pour les technologies émergentes telles que l'OCT-A (angiographie par tomographie à cohérence optique) laisse entrevoir de nouvelles perspectives pour la caractérisation vasculaire des tumeurs, en particulier dans les cas complexes.

Une autre observation importante de cette étude concerne le rôle du clinicien, qui demeure central dans le choix des modalités d'imagerie à employer. Ce choix doit s'adapter aux spécificités de chaque patient, à la localisation de la tumeur, aux ressources disponibles et à l'expérience du praticien. Plusieurs techniques offrent une fiabilité équivalente, permettant ainsi une flexibilité dans la pratique clinique sans pour autant nuire à la qualité du diagnostic. Les orthoptistes, par leur implication dans la collecte et l'analyse de données fiables, s'imposent comme des acteurs-clés dans le processus de décision thérapeutique.

En définitive, cette étude souligne la nécessité d'une approche multimodale combinant imagerie grand champ et techniques tridimensionnelles pour optimiser la prise en charge des mélanomes choroïdiens. Cette stratégie, centrée sur une meilleure caractérisation anatomique de la tumeur, permettrait non seulement d'améliorer la précision de la protonthérapie, mais aussi de limiter les effets secondaires, de réduire les marges de sécurité et potentiellement, de diminuer le risque de récidive. Cette démarche s'inscrit donc pleinement dans une logique de médecine personnalisée, où l'exactitude des données d'imagerie devient un levier déterminant pour la qualité des soins prodigués à un patient.

### III. Bibliographie

1. HABERER J, OBSTLER C, DEVEAUX A, ZAHWA A. Anesthésie en ophtalmologie. Encycl Méd Chir Elsevier Paris. 1999;(21-780-A-10):18.
2. Robert P, Robert PY, Rocher M. Anatomie et physiologie de l'œil. Actual Pharm. nov 2022;61(620):16-20.
3. RATEAUX M, NICOL C, BATTÉ É. Kit de strabologie. EDIMARK SANTE; 2023.
4. RAYNAUD C, BONICEL P, RIGAL D, KANTELIP B. Anatomie de la cornée. Encycl Méd Chir Elsevier Paris. 1996;1(21-003-A-10).
5. MOUILLON M, ROMANET JP. Anatomie de l'angle irido-cornéen. Encycl Méd Chir Paris. 4 nov 2004;1(21003 A50).
6. HULLO A. Anatomie de la sclérotique. Encycl Méd Chir Elsevier Paris - Ed Sci Médicales [Internet]. 2001 [cité 25 déc 2024];1(21-003-A-30). Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246034301000612>
7. DUCASSE A. Anatomie et physiologie de l'iris. Encycl Méd Chir Elsevier Paris - Ed Sci Médicales. 1(21-024-A-10).
8. Berthélémy S. Anatomie de l'œil et de ses annexes. Actual Pharm. 1 févr 2009;48(482):10-1.
9. APTEL F. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert. [cité 25 déc 2024]. Mécanismes de l'écoulement de l'humeur aqueuse, chapitre 7. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100018.html#](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100018.html#)
10. GAUDRIC A, COSCAS G. Physiologie de la choroïde. Encycl Méd Chir Paris. 1(21026 D20).
11. Chan G. Évolution de l'épaisseur choroïdienne sous fovéolaire en population générale âgée en fonction des facteurs oculaires et cardiovasculaires: l'étude ALIENOR.
12. JEANROT N, DUCRET V, JEANROT F. Manuel de Strabologie. 4<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2018.
13. DUCASSE A, SEGAL A. Anatomie de la rétine. Encycl Méd Chir Paris. 4 déc 2010;1(21003 C40).
14. Bishou. Le fond d'oeil éclairé à l'ophtalmoscope [Internet]. Ophtalmologie. 2014 [cité 22 mars 2025]. Disponible sur: <https://ophtalmologie.pro/le-fond-doeil-eclaire-lophthalmoscope/>
15. ROMANET JP, NOEL C. Humeur aqueuse et pression intraoculaire. Encycl Méd Chir Elsevier Paris. 1998;1(21-020-D-10).
16. HOCKWIN O, ECKERSKORN U, OHROLLOFF C. Physiologie du cristallin. Encycl Méd Chir Paris. avr 1986;1(21024 B10).
17. SEBAG J. Anatomie et physiologie du corps vitré. Encycl Méd Chir Paris - Ed Tech. 1995;1(21-020-E-10).
18. Heran F, Leclerc A, Berges O. Points-clés sur les paralysies oculomotrices : stratégies diagnostiques, étiologies, résultats. J Imag Diagn Interv. 1 sept 2020;3(4):231-5.
19. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Sémiologie Oculaire. Elsevier Masson; 2017.
20. Sémiologie des voies optiques | [www.cen-neurologie.fr](http://www.cen-neurologie.fr) [Internet]. [cité 22 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/semiologie-des-voies-optiques>
21. Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 25 déc 2024]. Définition tumeur. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur>

22. ALEXANDRE J. Processus tumoraux. 2ème. Elsevier Masson; 2012.
23. Yelouassi E. Tumeur maligne et tumeur bénigne : quelles différences ? - [Internet]. Information hospitalière : Lexique et actualité du milieu médical. 2022 [cité 25 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.informationhospitaliere.com/tumeur-maligne-et-tumeur-benigne-quelles-differences>
24. Diwo E, Merle H. Mélanome du corps ciliaire révélé par une uvéite chez un sujet mélanoderme, à propos d'un cas et revue de la littérature. *J Fr Ophtalmol*. 1 déc 2013;36(10):e191-5.
25. Institut Curie [Internet]. [cité 25 déc 2024]. Qu'est-ce que le mélanome uvéal ? Disponible sur: <https://curie.fr/melanome-uveal#content>
26. Mélanome Canada. LIVRET D'INFORMATION SUR LE MÉLANOME DE L'UVÉE MÉLANOME DE L'ŒIL [Internet]. Disponible sur: <https://melanomacanada.ca/wp-content/uploads/2024/01/Melanome-Canada-Melanome-de-Luvee-1.pdf>
27. KANSKI JJ. Précis d'ophtalmologie clinique. 2ème. Elsevier Masson; 2012. (HORS COLLECTION MASSON).
28. MATET A. Rapport SFO: Oncologie Oculaire. [cité 25 déc 2024]. Tumeurs de l'iris, chapitre 12. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/files/rapports-sfo/2022/sforender/B9782294765940000129.html>
29. KANSKI JJ. Précis d'ophtalmologie clinique. 1ère. Elsevier Masson; 2005.
30. MATET A, MALAISE D. Naevus et mélanome choroïdiens. Cah Ophtalmol [Internet]. 01-2022 2021;(252:34-6). Disponible sur: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/img/9ce/cdo250-dossier-tumeurs-a-matet.pdf>
31. Gensburger M, Kodjikian L, Devouassoux-Shisheboran M, Grange JD. Mélanome malin choroïdien. À propos d'un cas suivi 35 ans avant l'énucléation. *J Fr Ophtalmol*. 1 mars 2006;29(3):307-11.
32. Mathis T, Cassoux N, Tardy M, Piperno S, Gastaud L, Dendale R, et al. Prise en charge des mélanomes oculaires, le minimum pour les oncologues. *Bull Cancer (Paris)*. 1 oct 2018;105(10):967-80.
33. SNOF [Internet]. 2012 [cité 22 mars 2025]. Mélanome oculaire. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/m%C3%A9lanome-oculaire>
34. DESJARDINS L. Rapport SFO. [cité 25 déc 2024]. Tumeurs de l'uvée, chapitre 13. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/files/rapports-sfo/2022/sforender/B9782294765940000130.html>
35. PUECH M, STREHO M, DESJARDINS L. Imagerie des tumeurs oculaire. In: Imagerie en ophtalmologie. 1ère. Elsevier Masson; 2014.
36. LUMBROSO-LE ROUC L, TICK S, COHEN SY. Tumeurs choroïdiennes et rétinienne. Lavoisier; 2014.
37. SAVARY P. Comparaison des résultats fonctionnels des mélanomes choroïdiens traités par protonthérapie versus protonthérapie + endorésection. UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1 FACULTE DE MEDECINE LYON EST; 2014.
38. Mishra KK, Daftari IK. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors. *Chin Clin Oncol*. août 2016;5(4):50.
39. Pelayes DE, Folgar AM, Singh AD. Examination Techniques. 31 mars 2016 [cité 25 déc 2024];7. Disponible sur: <https://karger.com/books/book/158/chapter/5096407/Examination-Techniques>
40. Zografos L, Uffer S. Tumeurs de l'uvée postérieure. *EMC - Ophtalmol*. 1 mai 2004;1(2):39-61.
41. Dendale R, Thariat J, Doyen J, Balosso J, Stefan D, Bolle S, et al. État des lieux de la protonthérapie en France en 2019. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2019;23(6):617-24.
42. 9284b838cb12b826172242ad8f9ba5fc.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/media/9284b838cb12b826172242ad8f9ba5fc.pdf>

43. Desmettre T, Cohen SY, Devoisselle JM, Gaudric A. Intérêt et indications actuelles de l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG). *J Fr Ophtalmol.* 1 oct 2011;34(8):568-82.
44. Institut Curie [Internet]. [cité 25 déc 2024]. La protonthérapie à l’Institut Curie. Disponible sur: <https://curie.fr/la-protontherapie-linstitut-curie>
45. Sauerwein W, Gérard JP. Radiothérapie des tumeurs intraoculaires. *Cancer/Radiothérapie.* 1 nov 1999;3:102s-6s.
46. DAISNE J, ISEBAERT S, GEETS X, DONNAY L, STERPIN E. Revue Médicale de Liège. [cité 25 déc 2024]. La protonthérapie : principes, avantages, limitations, indications, perspectives...et quelques histoires belges. Disponible sur: <https://rmlg.uliege.be/article/3894>
47. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye Lond Engl.* févr 2013;27(2):163-71.
48. Damato B. Ocular treatment of choroidal melanoma in relation to the prevention of metastatic death – A personal view. *Prog Retin Eye Res.* 1 sept 2018;66:187-99.
49. Sas-Korczyńska B, Markiewicz A, Romanowska-Dixon B, Pluta E. Preliminary results of proton radiotherapy for choroidal melanoma - the Kraków experience. *Contemp Oncol Poznan Pol.* 2014;18(5):359-66.
50. Kodjikian L, Roy P, Roubert F, Garweg JG, Chauvel P, Manon L, et al. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol.* 1 juin 2004;137(6):1002-10.
51. LEMAITRE S, CASSOUX N. Mélanome choroïdien : techniques chirurgicales actuelles et indications. *Cah Ophtalmol.* févr 2016;(197:23-6).
52. Forte R, Cennamo G. La thermothérapie transpupillaire des mélanomes choroïdiens. *J Fr Ophtalmol.* 1 mars 2008;31(3):279-81.
53. Dendale R, Rouic LLL, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2006;65(3):780-7.
54. Kim TW, Choi E, Park J, Shin D ho, Jung SK, Seok S, et al. Clinical Outcomes of Proton Beam Therapy for Choroidal Melanoma at a Single Institute in Korea. *Cancer Res Treat.* 15 avr 2018;50(2):335-44.
55. VERHEY LynnJ, GOITEIN M, MCNULTY P, MUNZENRIDER, JohnE, SUIT HermanD. Precise positioning of patients for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Mol Phys.* 1982;8:289-94.
56. Traitement des tumeurs oculaires | Centre de protonthérapie (CPT) | Paul Scherrer Institut (PSI) [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.psi.ch/fr/protontherapy/traitement-des-tumeurs-oculaires>
57. BENSOUSSAN SCHOUPER E. Résultats après protonthérapie des mélanomes choroidiens de grande taille chez 492 patients. UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOlis FACULTE DE MEDECINE DE NICE; 2016.
58. Hamrouni Z, Levy C, Lumbroso L, D'Hermies F, Frau E, Mazal A, et al. Résultats du traitement du mélanome malin de l’uvée par faisceau de protons : 10 ans de recul. *J Fr Ophtalmol.* 1 oct 2005;28(8):833-9.
59. Liebl J, Paganetti H, Zhu M, Winey BA. The influence of patient positioning uncertainties in proton radiotherapy on proton range and dose distributions. *Med Phys.* sept 2014;41(9):091711.
60. Mohan R. A Review of Proton Therapy - Current Status and Future Directions. *Precis Radiat Oncol.* juin 2022;6(2):164-76.
61. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophtalmol.* 2012;49:41-57.
62. Mathis T, Espensen CA, Caujolle JP, Herault J, Fog LS, Maschi C, et al. Ultra-widefield fundus photography for radiation therapy planning of ocular tumours. *Acta Ophtalmol (Copenh).* mars 2020;98(2):e191-6.

63. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, Velotti N, Reibaldi M, de Crecchio G, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. Eye Lond Engl. juin 2017;31(6):906-15.
64. Shields CL, Say EAT, Samara WA, Khoo CTL, Mashayekhi A, Shields JA. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF THE MACULA AFTER PLAQUE RADIOTHERAPY OF CHOROIDAL MELANOMA: Comparison of Irradiated Versus Nonirradiated Eyes in 65 Patients. Retina Phila Pa. août 2016;36(8):1493-505.