

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 40

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES  
DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

REVUE DE LA LITTERATURE

A PROPOS D'UN CAS

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mlle. Maroua BOUTKHIL

*Née le 25 juin 1990 à Marrakech*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Leucémie aigue lymphoblastique - Rechute ophtalmique leucémique – Chimiothérapie -  
Radiothérapie oculaire.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mme. R. DAOUDI

Professeur d'Ophtalmologie

Mme. M. LAGHMARI

Professeur d'Ophtalmologie

Mme. M. EL KABABRI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

PRESIDENT &  
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

<b>1962 – 1969</b>	<b>: Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

#### **ADMINISTRATION :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général</b>	: Mr. El Hassane AHALLAT

#### **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

##### **PROFESSEURS :**

###### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

###### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

###### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

###### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

###### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

###### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
---------------	------------

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*

Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie

*(mise en disponibilité)*

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie Générale

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar\*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali\*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le*

*Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Dédicaces*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE LATIFA,*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*A une personne qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.*

*Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je t'aime maman...*

*A MON TRÈS CHER PÈRE MOHAMMED,*

*A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.*

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,  
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail,  
de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien  
tout au long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités  
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect,  
ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin  
que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses  
et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre.*

*J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as  
offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins  
que ce mémoire y contribuera en partie...*

*A MES CHERS ET ADORABLES FRÈRE ET SŒUR,*

*Youssef l'aimable et au cœur si grand  
et ma petite sœur Maryame que j'adore,  
En témoignage de mon affection fraternelle,  
de ma profonde tendresse et reconnaissance,  
je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu,  
le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A MES GRANDS PARENTS MATERNELS LHAJ  
BENJELLOUL ET LMIMA FATIMA,*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude d'estime  
et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé,  
longue vie et prospérité.*

*A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE  
ET MA GRAND MERE PATERNELS, A MA TANTE AICHA,  
A MON COUSIN AISSAM*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents.  
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*

*A MON TRÈS CHER ONCLE MOHAMMED BELMEKKI  
ET SON EPOUSE SIHAM,*

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et  
l'estime que je vous dois. Je vous dédie ce travail en terme de  
reconnaissance pour tout l'encouragement, le soutien moral et en  
témoignage de gratitude et d'attachement.*

*A MES TRÈS CHERES TANTES KHADIJA, BATOUL,  
FATIMA, MALIKA, ZOUBIDA, ET LEURS PETITES  
FAMILLES AINSI QUE MA NOURRICE KHALTI  
LYACOUT,*

*Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. Je ne  
trouverais les mots pour vous exprimez mon affection et mon estime. Je  
vous souhaite toutes bonheur, santé et prospérité.*

*A MON ONCLE ABDELTIF ET SON EPOUSE MERYEME,  
A MON ONCLE TAREK, A MON ONCLE ABDELKRIM ET  
SON EPOUSE, A MON ONCLE MOUSTAFA ET KHALTI  
FATIHA, A MON ONCLE ABDEREHMAN,*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus  
profond et mon affection la plus sincère.*

*A MA TRÈS CHÈRE COUSINE LAMIA*

*Ton aide, ta générosité, ton soutien m'ont permis de réaliser ce travail.*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace à t'exprimer toute mon  
affection et respect.*

*A TOUTES MES COUSINES ET COUSINS*

*Je vous souhaite beaucoup de réussites et de bonheur et de prospérité.*

*A MON AMIE IMANE*

*Pour ton aide immense, ton amour tout aussi grand et tout ce qui  
n'appartient qu'à nous.*

*A TOUS MES TRÈS CHERS AMIS,  
ALI, IKRAM, SOUKAINA, FATIHA, SARA, SOUHAIL,  
OTHMAN, ZAKARIA , MOUNIA*

*A TOUS MES AMIS,*

*A TOUS MES COLLEGUES,*

*Qui font parties de ces personnes rares  
par leur gentillesse et leur tendresse.*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour  
et toute ma reconnaissance pour leur infatigable soutien.*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de bonheur  
et de prospérité*

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ  
À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL  
À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER*



*Remerciements*

*A NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT  
ET RAPPORTEUR DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. KHETTAB  
PROFESSEUR DE PÉDIATRIE*

*Je vous remercie pour la gentillesse avec laquelle  
vous avez dirigé ce travail.*

*Vous m'avez accordé votre attention, et guidé de vos conseils  
pour réaliser ce travail, en me consacrant avec beaucoup  
d'amabilité une partie de votre précieux temps.*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant  
de présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression  
de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR R. DAOUDI  
PROFESSEUR D'OPHTALMOLOGIE*

*Vous me faites l'honneur de cette thèse.*

*C'est un immense privilège que vous m'accordez  
en me permettant de poursuivre ma formation à vos côtés.*

*Je mesure tout l'honneur*

*qui m'est fait en travaillant dans votre service.*

*J'espère ne jamais décevoir la confiance que vous m'avez accordée.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma  
reconnaissance et de ma très grande admiration.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MADAME LE PROFESSEUR M. LGHMARI*  
*PROFESSEUR D'OPHTALMOLOGIE*

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Votre présence m'apporte une grande fierté.*

*Durant ma formation, j'espère profiter de vos enseignements. Vos qualités humaines, de chirurgien et de chercheur, ainsi que votre dévouement pour la spécialité font de vous un exemple dont j'espère profiter longtemps. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma très grande admiration.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*A MADAME LE PROFESSEUR M EL KABABRI*  
*PROFESSEUR AGREGÉ DE PEDIATRIE*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration, ainsi que l'expression de ma respectueuse gratitude.*

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

<b>Figure 1</b> : Angiographie à la fluorescéine (OG) au moment de la rechute oculaire.....	11
<b>Figure 2</b> : OCT maculaire OG au moment de la rechute.....	12
<b>Figure 3</b> : Echographie oculaire gauche au moment de la rechute oculaire .....	13
<b>Figure 4</b> : IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale).....	14
<b>Figure 5</b> : IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale et coronale) .....	15
<b>Figure 6</b> : IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale) .....	16
<b>Figure 7</b> : OCT maculaire OG de contrôle.....	17
<b>Figure 8</b> : Coupe anatomique sagittale du globe oculaire.....	20
<b>Figure 9</b> : Jonction serrée entre deux cellules de l'épithélium pigmenté .....	25
<b>Figure 10</b> : Coupe histologique du corps ciliaire .....	28
<b>Figure 11</b> : Aspect histologique de l'iris près du bord pupillaire.....	30
<b>Figure 12</b> : Coupe histologique de la rétine .....	42
<b>Figure 13</b> :Pseudohypopion chez un patient souffrant de LAL .....	66
<b>Figure 14</b> : précipités cornéens d'une uvéite secondaire de LAL.....	66
<b>Figure 15</b> : Nodules cotonneux chez un patient souffrant de LAL. ....	69
<b>Figure 16</b> : Occlusion de la veine centrale de la rétine chez un patient souffrant de LAL.....	69
<b>Figure 17</b> : Décollement séreux de la rétine du pole postérieur.....	71
<b>Figure 18</b> : Œdème papillaire chez un patient souffrant de LAL.....	77
<b>Figure 19</b> : ectropion sur sécheresse oculaire sévère.....	80
<b>Figure 20</b> : infection opportuniste au cytomégalovirus chez un patient immunodéprimé. ....	82
<b>Figure 21</b> : hyalite causée par une infection au candida albicans. ....	83
<b>Figure 22</b> : Coupes comparant les différentes générations d'OCT depuis les premières générations dites « time-domain » jusqu'à l'OCT « spectral domain ». ....	91
<b>Figure 23</b> : Coupe d'OCT avec et sans mode EDI montrant l'excellente visibilité du vitré en mode sans EDI et de la choroïde en mode EDI. ....	92

<b>Tableau 1:</b> Classification OMS 2008- Néoplasies à précurseurs lymphoïdes .....	54
<b>Tableau 2:</b> Classification OMS 2008- Leucémies aigües de lignée ambiguë .....	54
<b>Tableau 3:</b> Classification OMS 2008- Leucémie aigüe de phénotype mixte .....	55

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AINS</b>	: anti inflammatoire non stéroïdien
<b>BHA</b>	: barrière hémato aqueuse
<b>BHO</b>	: barrière hémato oculaire
<b>BHR</b>	: barrière hémato rétinienne
<b>CIVD</b>	: coagulation intra vasculaire disséminée
<b>CSH</b>	: cellule souche hématopoïétique
<b>DSR</b>	: décollement séreux de rétine
<b>EGIL</b>	: classification immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques selon L'EUROPEAN GROUP FOR IMMUNOLOGY OF LEUKEMIA
<b>FAB</b>	: classification FRANCO-AMERICANO BRITANNIQUE
<b>GB</b>	: globules blancs
<b>HSHC</b>	: hémisuccinate d'hydrocortisone
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>ITK</b>	: inhibiteur de la tyrosine kinase
<b>JS</b>	: jonction serrée
<b>LAL</b>	: leucémie aigue lymphoblastique

<b>LAL Ph+</b>	: leucémie aigue lymphoblastique avec chromosome de PHILADELPHIE
<b>LCR</b>	: liquide céphalorachidien
<b>LDH</b>	: lactate déshydrogénase
<b>MO</b>	: moelle osseuse
<b>MRD</b>	: minimal residual disease (maladie résiduelle minime)
<b>MTX</b>	: methotrexate
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>NK</b>	: natural killer
<b>OCT</b>	: tomographie par cohérence magnétique
<b>OG</b>	: œil gauche
<b>OMS:</b>	organisation mondiale de la sante
<b>PCR</b>	: polymerase chain reaction (réaction en chaine par polymérase)
<b>PIO</b>	: pression intra oculaire
<b>RC</b>	: rémission complète
<b>SNC</b>	: système nerveux central
<b>VN</b>	: valeur normale

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE 1: ETUDE ANALYTIQUE D'UN CAS TEMOIN</b> .....	5
A. OBSERVATION MEDICALE.....	6
B. IMAGERIE OCULAIRE.....	11
<b>CHAPITRE 2 : RAPPELS ANATOMOPHYSIOLOGIQUES</b> .....	19
A. GENERALITES.....	20
B. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES BARRIERES HEMATO OCULAIRES (BHO): RAPPELS [1b, 1c, 2, 3, 4, 5].....	24
I. Barriere hémato aqueuse .....	26
II. Barrière hémato rétinienne .....	37
<b>CHAPITRE 3 : CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGÛES LYMPHOBLASTIQUES</b> .....	46
<b>CHAPITRE 4 : EPIDEMIOLOGIE DES LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT</b> .....	56
<b>CHAPITRE 5 : MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DANS LA LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE</b> .....	61
A. LES MANIFESTATIONS PRIMAIRES.....	64
B. LES MANIFESTATIONS SECONDAIRES .....	78
<b>CHAPITRE 6 : PLACE DE L'IMAGERIE OCULAIRE DANS LES LOCALISATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES LAL</b> .....	86
<b>CHAPITRE 7 : PRONOSTIC</b> .....	94
A. FACTEURS PRONOSTIQUES DES LAL .....	95
B. LE PRONOSTIC DE LA LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE EN CAS D'ATTEINTE OCULAIRE CHEZ L'ENFANT.....	99

<b>CHAPITRE 8 : LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LES LEUCEMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES .....</b>	<b>103</b>
A. TRAITEMENT DE LA LAL .....	105
B. PREVENTION DES ATTEINTES NEUROMENINGEES.....	109
C. TRAITEMENT DES LAL EN RECHUTE.....	111
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>117</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>120</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>124</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>140</b>



*Introduction*

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des hémopathies malignes, développées à partir des cellules immatures lymphoïdes B ou T.

Chez l'enfant et l'adolescent, elles sont très majoritairement à prédominance de la lignée B et plus fréquentes chez les garçons que chez les filles.

Plusieurs progrès ont été notés concernant les méthodes d'étude clinique, biologique, et thérapeutique, ayant permis non seulement d'améliorer considérablement le taux de survie des malades, mais aussi d'identifier les formes sensibles et les formes sévères, très résistantes et de mauvais pronostic.

L'amélioration de la survie des patients souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique a augmenté le risque de développer des rechutes de la maladie, quelques semaines ou mois plus tard. Le pronostic vital est alors plus ou moins réservé selon la nature et l'intervalle de rechute.

Le taux de rechute est encore de l'ordre de 20%, dont 70% des rechutes sont médullaires (isolées et combinées), et 30% des rechutes sont extra médullaires isolées représentées essentiellement par les rechutes du SNC dans 20% des cas et testiculaires dans 5,3% des cas. Les autres rechutes extra médullaires sont rares de l'ordre de 3%, à savoir les localisations cutanées, ovariennes, médiastinales, osseuses, et oculaires [107].

L'atteinte oculaire est considérée comme une rechute extra médullaire exceptionnelle, pouvant survenir au moment du diagnostic ou au cours du traitement, ou apparaître comme le premier signe de rechute après le traitement, permettant ainsi de les classer en[107]:

- Rechute très précoce: apparait dans moins de 18 mois du diagnostic.
- Rechute précoce: apparait après 18 mois du diagnostic et moins de six mois de l'arrêt du traitement.
- Rechute tardive: apparait après six mois de l'arrêt du traitement.

Les rechutes oculaires peuvent être isolées ou combinées à des rechutes médullaires.

Le pronostic général de la LAL en cas de rechute oculaire dépend de la présence des facteurs pronostiques défavorables –en particulier l'atteinte du SNC, une rechute médullaire associée, le délai de la rechute, l'immunophénotypage, ... En général le pronostic d'une rechute oculaire isolée tardive reste bon grâce à un traitement de rattrapage comportant obligatoirement la chimiothérapie, la radiothérapie localisée et éventuellement une intensification par la greffe de cellules souches hématopoïétiques.


Les manifestations oculaires lors d'une rechute de LAL sont nombreuses, car toutes les structures de l'œil et ses annexes peuvent être affectées. Cependant, l'atteinte oculaire est souvent asymptomatique et sera diagnostiquée après un examen ophtalmologique de routine. Le diagnostic de cette atteinte ophtalmologique se fait tardivement dans la plupart des temps, ce qui va engager en plus du pronostic visuel et le pronostic vital du malade.

Ce travail porte sur l'étude du cas d'un adolescent de 22ans en rémission complète d'une leucémie aigue lymphoblastique T depuis quatre ans et demi, qui a présenté une rechute oculaire isolée tardive

Le choix de ce sujet a été motivé par l'importance de cette localisation en matière de diagnostic précoce, ainsi que le pronostic vital et fonctionnel mis en jeu.

Ce travail a pour objectif de montrer :

- Les différentes localisations ophtalmologiques de la LAL.
- L'importance du diagnostic précoce des rechutes extra médullaires à localisation ophtalmologique.
- La gravité du pronostic de la LAL en cas d'atteinte ophtalmologique.
- Les différentes modalités thérapeutiques des LAL, en cas d'atteinte ophtalmologique



*Chapitre 1:  
Etude analytique  
d'un cas témoin*

## A. OBSERVATION MEDICALE

Nous rapportons dans cette étude le cas d'un adolescent de 18 ans, troisième d'une fratrie de quatre, qui a été admis à l'Hôpital pour pâleur cutanéomuqueuse, fièvre, amygdales hypertrophiées et adénopathies latéro-cervicales de 2cm/2cm.

Une numération formule sanguine réalisée a objectivé une anémie à 7.5g/dl d'Hb normochrome normocytaire (VN : 13 à 18), une hyperleucocytose à 63.600/mm<sup>3</sup> (VN : 4000 à 10000) et une thrombopénie modérée à 117.000 /mm<sup>3</sup> (VN : 150.000 à 450.000). Le frottis sanguin a objectivé la présence de 63% de blastes. Le médullogramme a montré 85% de blastes non granuleux, myéloperoxydase négative, et a conclu à une **leucémie aigüe lymphoblastique LAL de type L1 selon la classification FAB**.

L'immunophénotypage de moelle osseuse a révélé un aspect compatible avec des blastes de nature lymphoïde T. Il s'agissait donc d'une LAL1 type T :

**CD3 intracytoplasmique : 97% ; CD3 : 14% ; CD5 : 88% ; CD7 : 99% ;**

CD10 : 0% ; CD79a intracytoplasmique : 0% ; CD19 : 0% ; CD22 : 0% ;  
CD117 : 1% ; CD33 : 15% ; CD13 : 0% ; CD11c : 0% ; CD14 : 0% ;  
CD36 : 16% ; MPO intracytoplasmique : 0%

HLA-DR : 2% ; CD34 : 65%

Le caryotype hématologique (la cytogénétique) a montré un aspect très instable des mitoses avec des anomalies chromosomiques clonales de nombre et de structure. Ce résultat était considéré comme un facteur de très mauvais pronostic. : 45 à 47 chromosomes ; -5, +11, -15, -17, plusieurs délétions et autres anomalies non spécifiques.

Le bilan a été complété par une radiographie de thorax normale, une échographie abdominale objectivant des adénopathies de l'ostium de l'artère mésentérique supérieure. L'échocardiographie a été normale (FEVG 65%).

Le reste du bilan biochimique a été normal.

Le patient a été traité selon le protocole national du MAROC MARALL 2006 (Annexe 1). Groupe de risque élevé (en raison de l'âge, l'hyperleucocytose > 50.000/mm<sup>3</sup> et le phénotype T). Le protocole a consisté en 8 jours de corticothérapie initiale (Prednisolone 60mg/m<sup>2</sup>/j, IV). Cependant, malgré l'initiation de la corticothérapie, le taux de GB initial n'a pas baissé. Et ce n'est qu'après le début de l'induction que l'amélioration de son statut hématologique a été amélioré. Le traitement d'induction a comporté, Prednisone, Vincristine, Daunorubicine, L-asparginase, et une chimiothérapie intrathécale triple (HSHC, Methotrexate et Aracytine).

Après avoir reçu l'induction durant 1 mois et demi, la numération formule sanguine et le myélogramme de j45 ont été normaux. Cette rémission complète a été suivie par une cure de consolidation, une cure de première intensification, une interphase, une cure de deuxième intensification, des réinductions mensuelles et un traitement d'entretien pendant deux ans. La durée totale du traitement reçu a été de trois ans.

Une fois la chimiothérapie arrêtée, le malade a bénéficié d'un suivi, par des consultations externes tous les deux mois pendant 18 mois.

A quatre ans et demi du diagnostic de la LAL et de la rémission complète, **le patient a présenté de façon rapidement progressive, en 2 semaines, des problèmes de vision de type brouillard visuel, puis une baisse rapide de l'acuité visuelle de l'œil gauche.** Le reste de l'examen clinique - à savoir l'examen cutané, testiculaire, et du SNC - était strictement normal.

L'examen ophtalmologique a montré:

OD : L'examen est strictement normal avec une acuité visuelle à 10/10 et un segment antérieur et postérieur normal.

**OG : Acuité visuelle : Il compte à peine les doigts, non améliorable.** L'oculomotricité a été normale. Les annexes ont été normales. L'examen à la lampe à fente a objectivé une cornée claire ; un iris de trame et de coloration normales ; une chambre antérieure claire et de bonne profondeur ; un réflexe protomoteur direct et consensuel normal avec un tonus oculaire normal à 15mm. **Le fond d'œil a montré un vitré clair avec un décollement séreux rétinien du pôle postérieur, incluant la macula avec quelques hémorragies en flammèches intra rétiniennes.**

**L'OCT et l'échographie oculaire, réalisées ont objectivé la présence d'un décollement séreux du neuroépithelium de l'OG.**

**L'angiographie a confirmé les données cliniques, avec la présence d'une hémorragie rétinienne superficielle.**

L'IRM orbito-cérébrale réalisée à la recherche des signes d'extension orbitaire et cérébrale n'a pas objectivé d'anomalies. La ponction lombaire a été normale. La NFS et le myélogramme étaient sans particularités.

Le diagnostic retenu a été la rechute ophtalmologique isolée au niveau de la choroïde de l'œil gauche. Il s'agissait du diagnostic le plus évident, malgré la rareté de cette atteinte et l'absence de preuve. Celle-ci nécessiterait une ponction et/ou une biopsie, que le patient et sa famille ont refusées pour des raisons techniques (risques et coût).

Le protocole de rechute COOPRALL 2007 GROUPE S1 (Annexe 2) (rechute extra médullaire isolée) a été adopté. Les cures de 5 jours ont été programmées toutes les 3 à 4 semaines (F1, F2, VANDA, R2, R1, ...etc). Après la deuxième cure, le patient n'a plus eu de problèmes visuels (Acuité visuelle normale ; absence de flou visuel). De plus, il y a eu une régression totale des lésions ophtalmologiques.

Néanmoins, deux mois après la rechute ophtalmique, la NFS a été suspecte du fait de l'hyperleucocytose à 37.000 GB/mm<sup>3</sup>, la neutropénie profonde à 8% (2960 PNN/mm<sup>3</sup>) et la thrombopénie à 45.000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. L'examen clinique a été normal. Cette suspicion de rechute médullaire sur la NFS a été confirmée par le médullogramme qui a montré un envahissement blastique de la moelle osseuse à 52%. Le LCR a été normal sans blastes.

La chimiothérapie a été poursuivie et intensifiée en switchant du groupe 1 au groupe 2 (rechute médullaire combinée) sans intention de greffe de moelle osseuse.

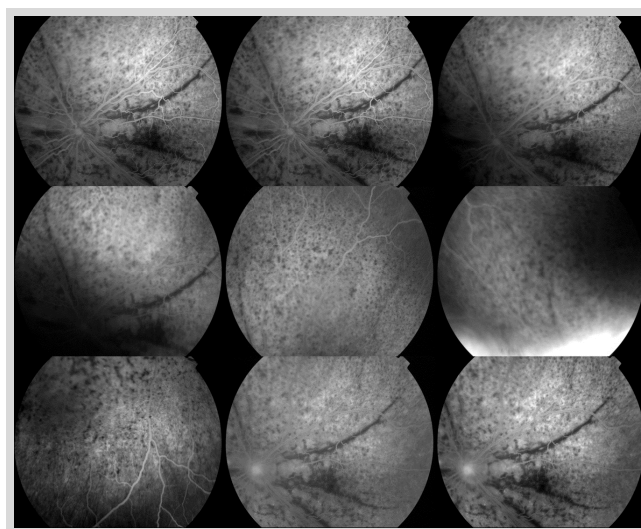
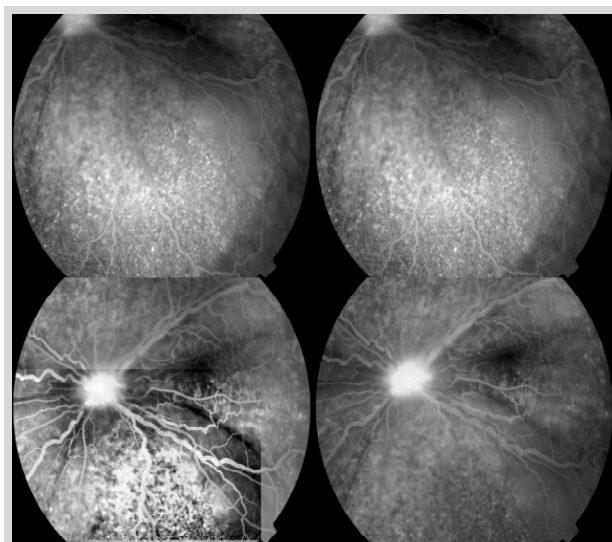
Par la suite, il a été mis en 2<sup>ème</sup> rémission complète médullaire après 3 cures.

Au décours d'une cure R2, le patient a présenté une complication sévère lors de la neutropénie fébrile, sous forme d'une arthrite du genou droit qui a nécessité une antibiothérapie pendant trois mois et une chirurgie du genou droit pour évacuation de la collection purulente.

A 17 mois après la rechute ophtalmologique et 15 mois de la rechute médullaire, le patient est actuellement en 2<sup>ème</sup> rémission complète. L'examen ophtalmique retrouve une acuité visuelle à 10/10, un fond d'œil normal et une OCT sans anomalie. La radiothérapie ophtalmologique et la greffe de moelle osseuse n'ont pas pu être faites, en raison de la situation économique et sociale précaire du patient.

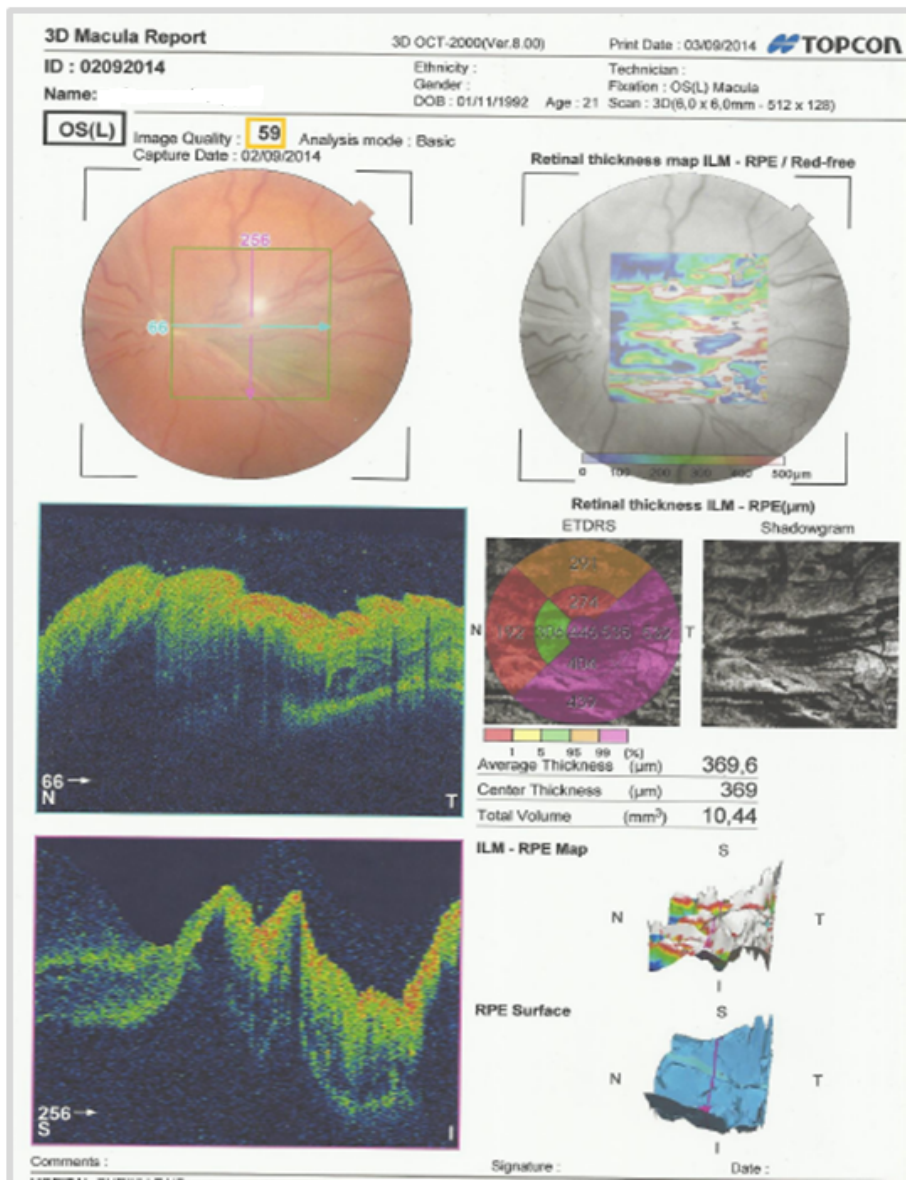
## B. IMAGERIE OCULAIRE

### I. Angiographie a la fluoresceine



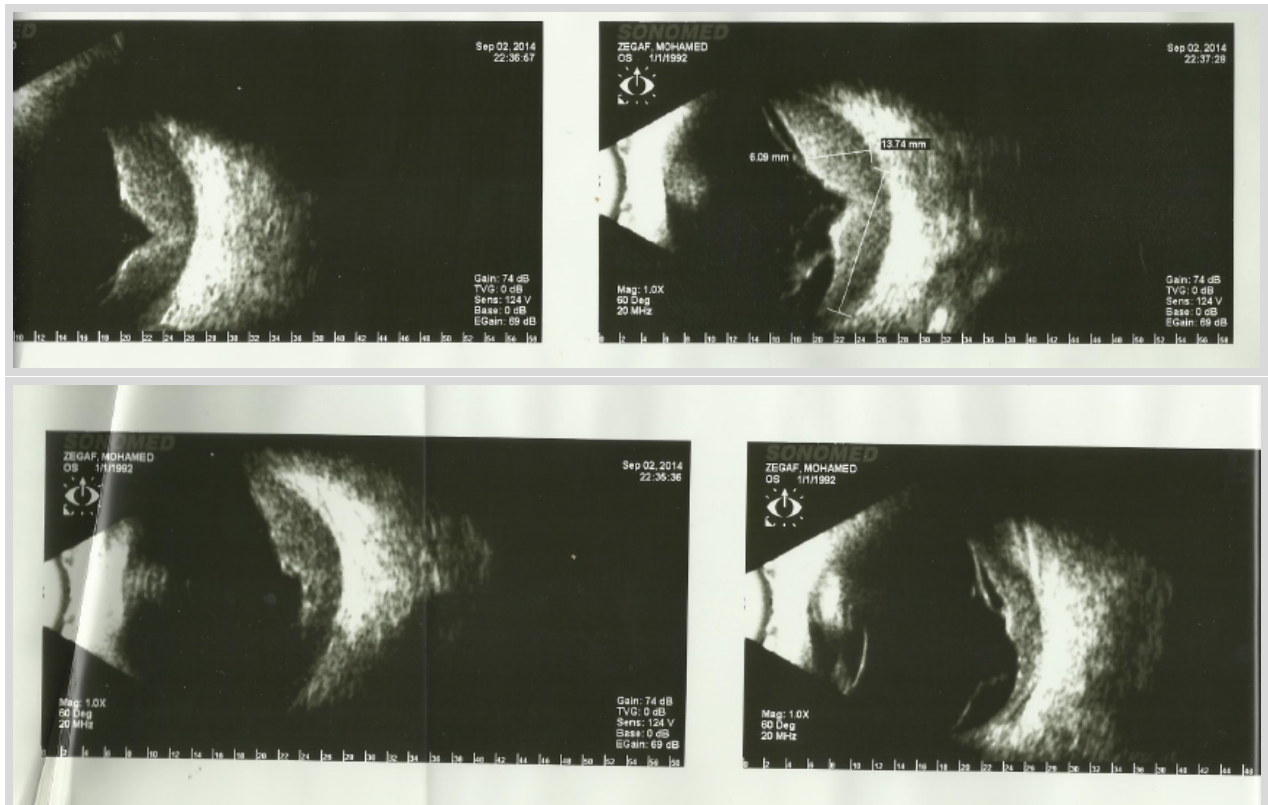
**Figure 1** : Angiographie à la fluorescéine (OG) au moment de la rechute oculaire 4 ans et demi après le diagnostic de la maladie et 18 mois de l'arrêt du traitement (off therapy), montrant une hémorragie rétinienne superficielle, avec des micro anévrysmes rétiniens.(Source : dossier du malade).

## II. Tomographie par cohérence optique (OCT)



**Figure 2 :** OCT maculaire OG au moment de la rechute 4 ans et demi du diagnostic et 18 mois de l'arrêt du traitement montrant un décollement sévère rétinien de la région maculaire. (Source : dossier du malade).

### III. Echo oculaire gauche

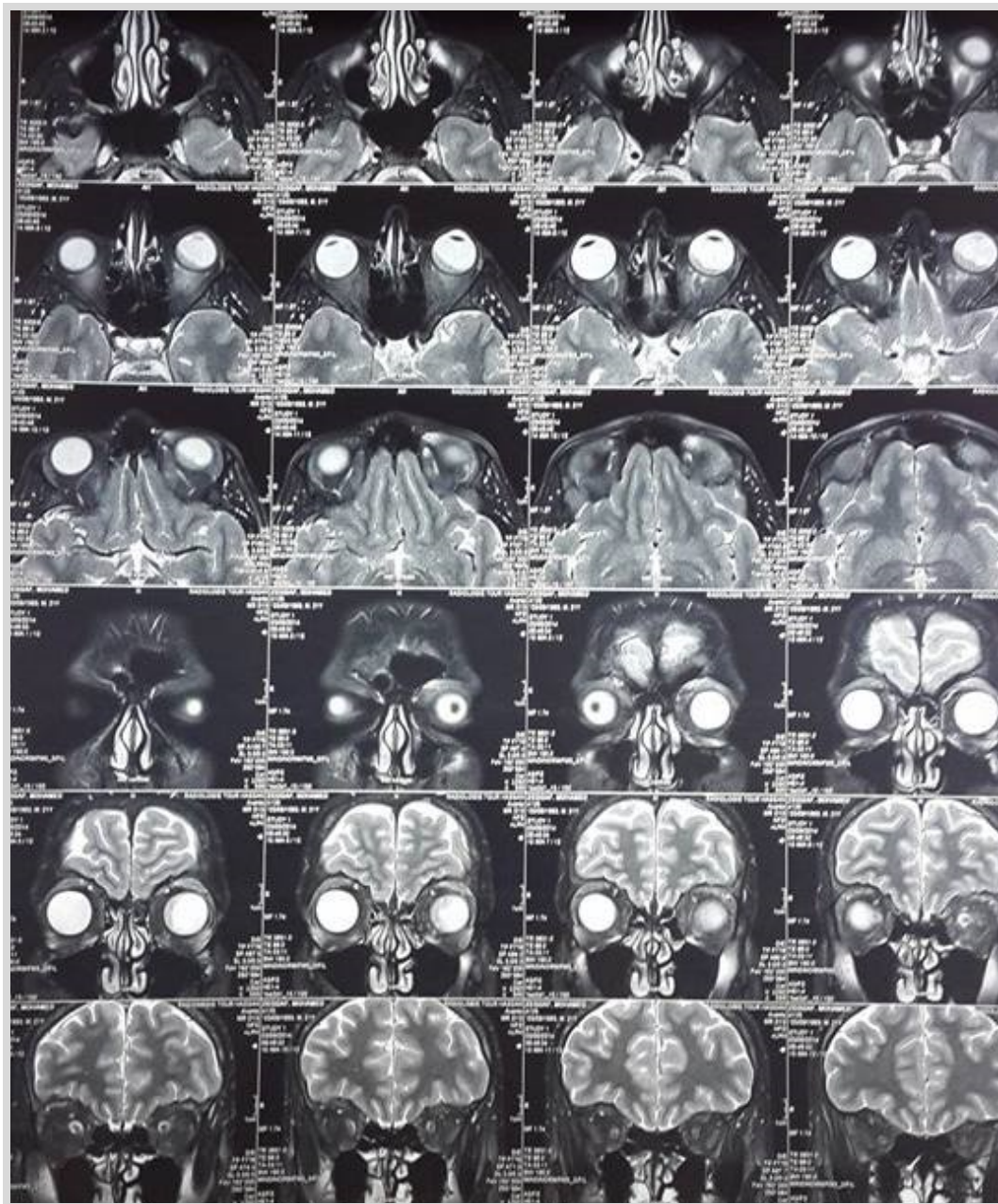


**Figure 3 :** Echographie oculaire gauche au moment de la rechute oculaire 4 ans et demi du diagnostic de la maladie et 18 mois de l'arrêt du traitement, montrant un décollement séreux de la rétine en V. (Source : dossier du malade).

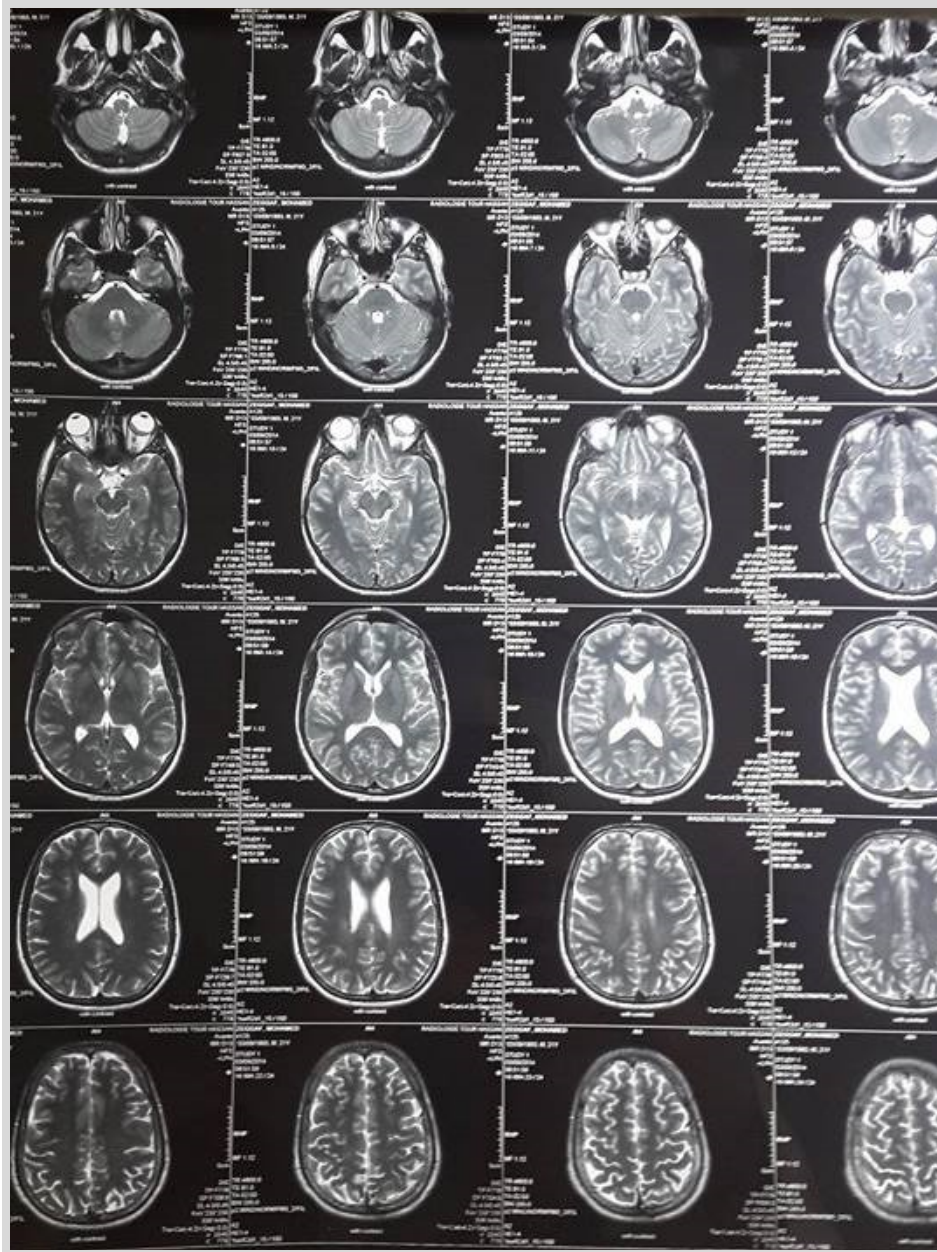
#### IV. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cerebro orbitaire



**Figure 4:** IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale) 4 ans et demi du diagnostic de la maladie et 18 mois de l'arrêt du traitement, ne montrant pas de lésions d'extension cérébrale. (Source: dossier du malade).

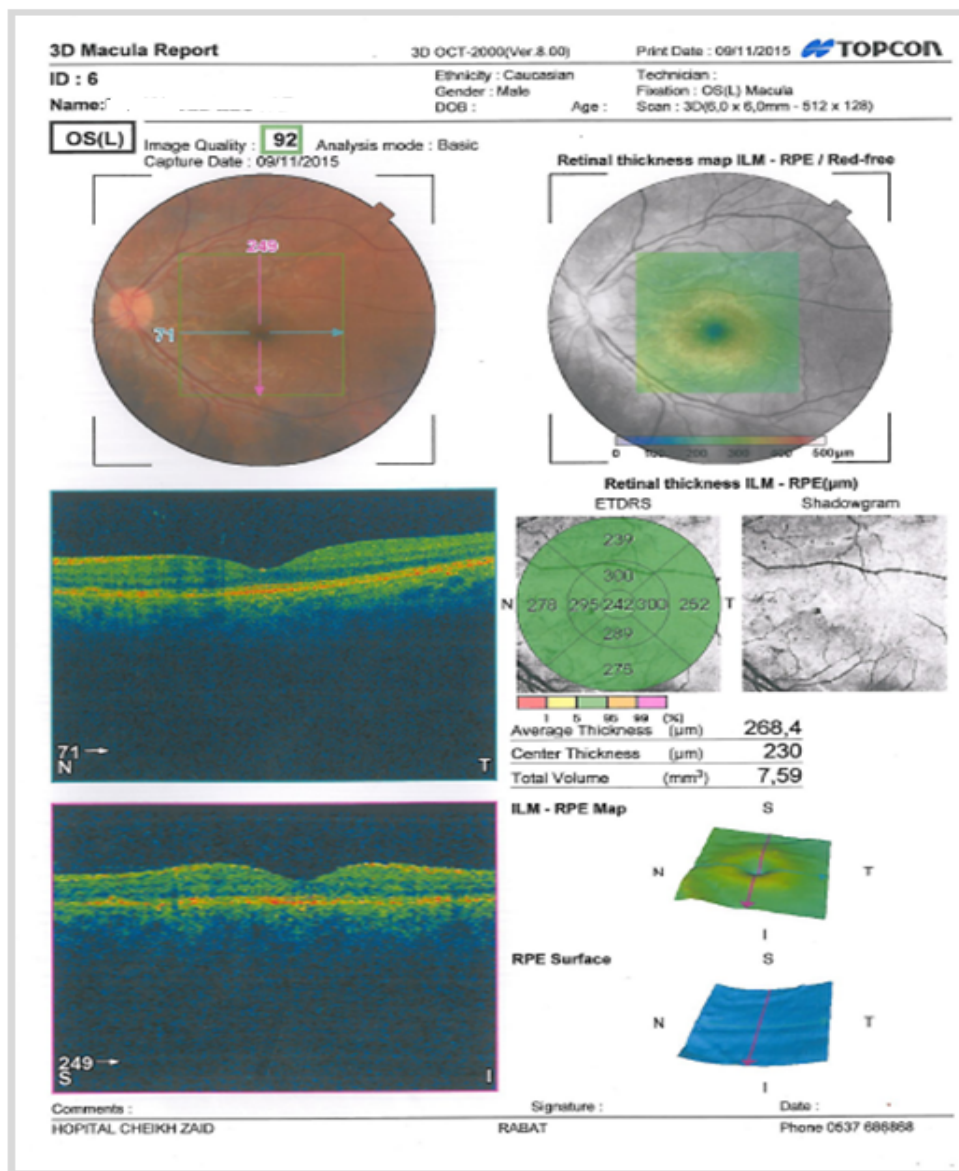


**Figure 5:** IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale et coronale) 4 ans et demi du diagnostic de la maladie et 18 mois de l'arrêt du traitement, ne montrant pas de lésions d'extension cérébrale. (Source : dossier du malade).



**Figure 6:** IRM cérébro-orbitaire au moment de la rechute oculaire (coupe transversale) 4 ans et demi du diagnostic de la maladie et 18 mois de l'arrêt du traitement ne montrant pas de lésions d'extension cérébrale. (Source : dossier du malade).

## V. Tomographie par cohérence optique (OCT) gauche de contrôle 9/11/2015)



**Figure 7** : OCT maculaire OG de contrôle 14 mois après la rechute ophtalmologique. Régression importante des lésions ophtalmologiques. (Source : dossier du malade).

**En résumé,** le cas étudié est celui d'un adolescent de 18 ans, qui a présenté une LAL type T et a été traité par le protocole MARALL 2006 (Groupe Risque élevé). Il a été mis en première rémission complète dès les premiers mois, et le traitement a été terminé au bout de trois ans. 18 mois après l'arrêt du traitement, il a présenté une rechute ophtalmologique gauche isolée, compliquée un mois plus tard d'une rechute médullaire. Le protocole COOPRALL 2007 a permis d'obtenir une deuxième rémission complète et une nette amélioration de l'acuité visuelle.

La radiothérapie ophtalmologique et la greffe de moelle osseuse n'ont pas pu être faites par manque de moyens.



*Chapitre 2 :*  
*Rappels anatomophysiologiques*

## A. GENERALITES

Le globe oculaire se compose d'une paroi et d'un contenu. La paroi est constituée de trois membranes concentriques (voir Figure 8).

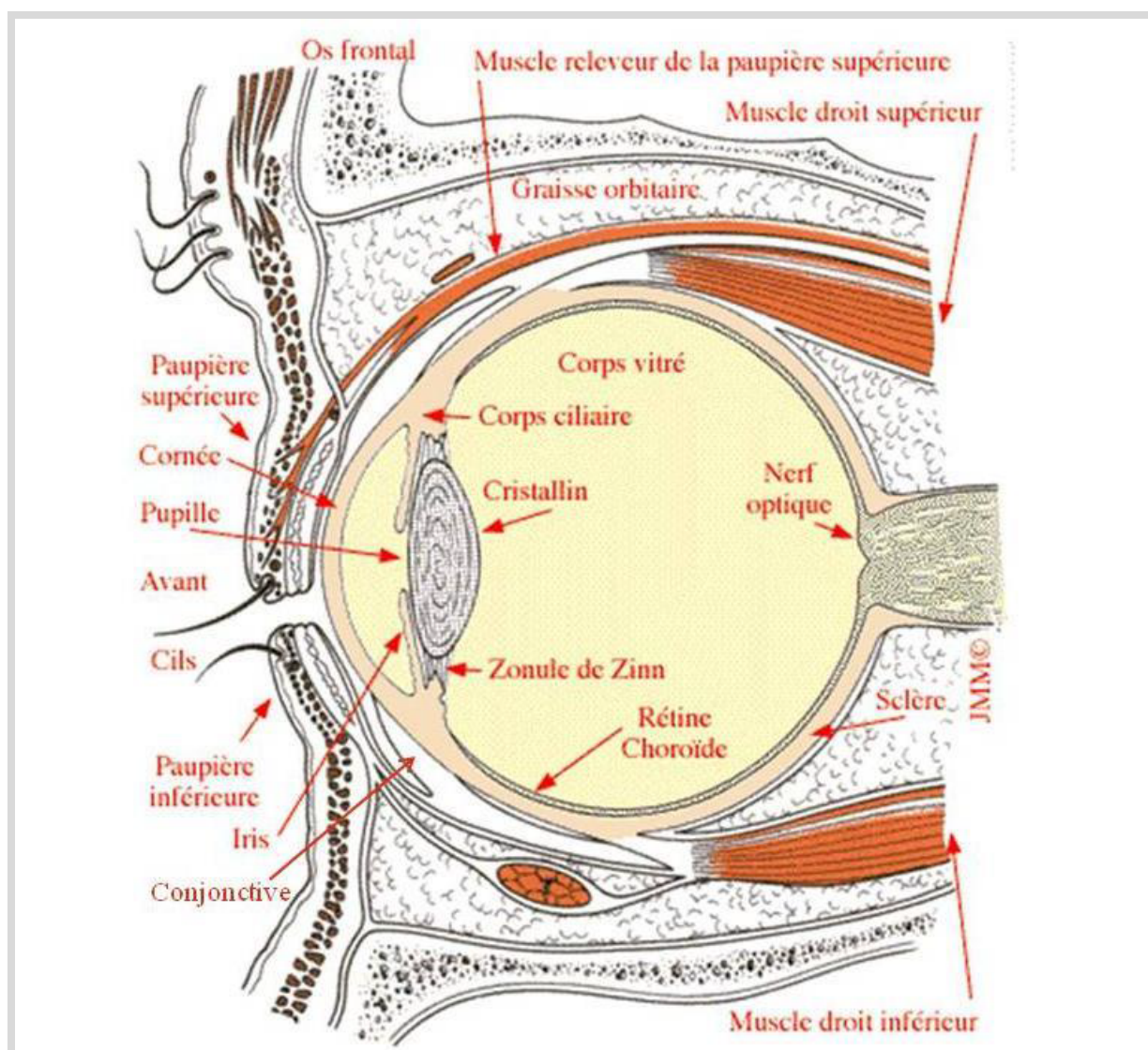


Figure 8 : Coupe anatomique sagittale du globe oculaire [1a].

Une membrane externe constituée par:

- La sclère opaque, résistante, inextensible, lisse et blanche. Elle constitue les 5/6<sup>ème</sup> postérieurs de la membrane externe du globe oculaire. Elle a un rôle de support et de protection.
- La cornée arrondie et parfaitement transparente. Elle fait saillie sur la partie antérieure du globe oculaire avec un segment de sphère de plus petit rayon que celui de la sclère. La cornée est reliée à la sclère par le limbe scléro-cornéen, zone de transition entre la sclère opaque et la cornée transparente.
- La conjonctive qui est une membrane muqueuse vascularisée couvrant la surface antérieure du globe, en dehors de la cornée et de la face postérieure des paupières supérieures et inférieures. La conjonctive s'arrête au niveau du limbe scléro-cornéen.
- Une membrane moyenne musculo-vasculaire, ou uvée, constituée:
  - En arrière, de la choroïde, membrane très richement vascularisée.
  - En avant, du corps ciliaire formé de deux parties distinctes: le muscle ciliaire, participant à l'accommodation et les procès ciliaires, épithélium sécrétoire responsable de la sécrétion d'HA.
- De l'iris placé comme un diaphragme vertical, circulaire, dans le prolongement du corps ciliaire, en avant du cristallin. Son centre est percé d'un orifice appelé pupille.

Une membrane interne et nerveuse:

- la rétine est un tissu neurosensoriel, capable de capter les rayons lumineux et de transmettre les informations visuelles au système nerveux central par l'intermédiaire du nerf optique.
- Le contenu de l'œil, souvent appelé 'milieux transparents de l'œil', comprend:
  - Le cristallin, placé en arrière de l'iris, est une lentille biconvexe, avasculaire et transparente. Élastique, il est responsable de l'accommodation. Il est maintenu en place par des fibres élastiques et transparentes qui vont de la face interne du corps ciliaire à la périphérie du cristallin (les fibres zonulaires).
  - L'humeur aqueuse (HA), qui est un liquide incolore, limpide, remplissant l'espace compris entre la cornée et le cristallin. Espace séparé par l'iris en deux chambres, l'une antérieure, l'autre postérieure. Ces chambres communiquent entre elles par l'orifice pupillaire.
  - Le vitré qui, ayant la consistance d'un gel, est situé en arrière du cristallin jusqu'à la rétine, soit les 2/3 du volume du globe oculaire. Par sa rigidité, il contribue au maintien de la forme du globe. Par son élasticité, il absorbe les chocs. Et par sa transparence, il transmet 99% de la lumière.

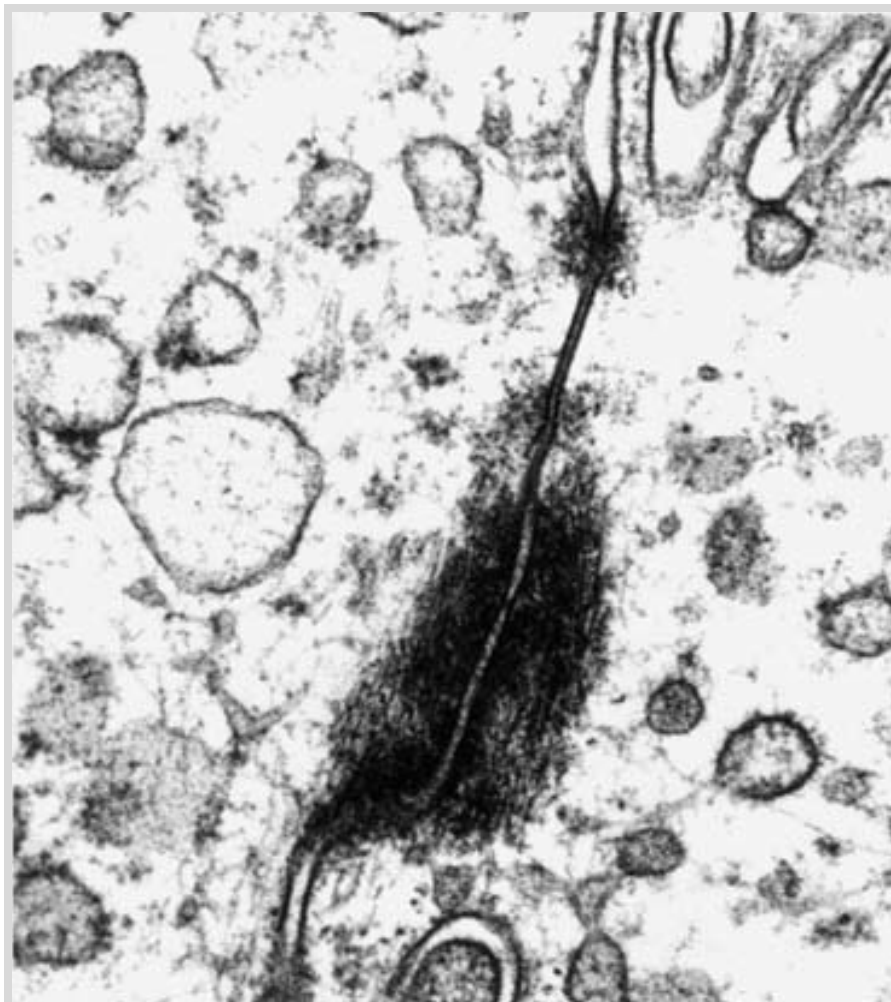
On individualise deux segments dans l'œil:

- Le segment antérieur formé de la conjonctive, de la cornée, de l'iris, de l'angle iridocornéen, du corps ciliaire et du cristallin. Au sein du segment antérieur sont également individualisés:
  - ✓ La chambre antérieure, correspond à l'espace compris entre la face postérieure de la cornée en avant et la face antérieure de l'iris en arrière.
  - ✓ La chambre postérieure, correspond à l'espace compris entre la face antérieure du cristallin et la face postérieure de l'iris.
- Le segment postérieur est formé par la sclère, la choroïde, le vitré et la rétine.

## **B. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES BARRIERES HEMATO OCULAIRES (BHO): RAPPELS [1b, 1c, 2, 3, 4, 5]**

Les BHO sont des barrières de perméabilité, elles jouent un rôle physiologique fondamental, en assurant le maintien des fonctions visuelles et en protégeant le globe oculaire. Leur rôle de protection est si efficace qu'il empêche la pénétration oculaire des médicaments, obligeant ainsi le recours aux injections intraoculaires. Les BHO se répartissent entre barrières hémato aqueuses et barrières hémato rétiniennes.

Les jonctions cellulaires serrées constituent le support morphologique de ces barrières. Elles sont situées sur les membranes cellulaires des cellules endothéliales et épithéliales des segments antérieur et postérieur du globe.



**Figure 9:** Jonction serrée entre deux cellules de l'épithélium pigmenté [4].  
Microscopie électronique. Grossissement  $\times 20\ 000$ . Les jonctions serrées sont composées de faisceaux de fibrilles anastomosées de 10 nm qui encerclent complètement la région apicale de la cellule. L'espace intercellulaire est occlus par la soudure des membranes cytoplasmiques  
(photo Pr. B. Kantelip)

Elles interdisent le passage intercellulaire des fluides et des solutés. La structure des jonctions serrées est faite d'un réseau de brins ramifiés qui encerclent la partie apicale de chaque cellule épithéliale ou endothéliale. Ces brins sont composés de protéines d'adhérence cellulaire : les occludines, les claudines et les molécules d'adhérence fonctionnelle. Ce scellement empêche le mouvement des molécules, même de petite taille, d'un coté de feuillet à un autre, entraînant ainsi la polarisation cellulaire.

La régulation des jonctions serrées est en relation avec l'activité cellulaire et sa structure. Toute altération des composants cellulaires crée un trouble structurel et fonctionnel des jonctions serrées et donc une modification cellulaire. Elle peut aussi résulter de stimuli extracellulaires qui influent sur les fonctions des jonctions serrées en modifiant l'expression de leurs protéines. Les mécanismes d'action exacte demeurent incertains. Ils sont complexes et encore mal compris, car ces stimuli peuvent agir directement sur les protéines structurales des jonctions serrées ou indirectement par altération du cytosquelette.

## **I. Barrière hémato aqueuse**

La présence de cette barrière a été mise en évidence par Davson en 1947 à travers une comparaison des concentrations des substances entre le plasma et l'humeur aqueuse, après injection intraveineuse d'un produit et son maintien constant dans le sang. Le taux obtenu dans l'humeur aqueuse était bien inférieur à ceux mesurés dans les autres tissus.

La BHA a pour rôle la régulation du débit et la composition de l'humeur aqueuse. Elle a aussi une importante fonction d'épuration par transport actif hors du globe, ce qui rend compte de la faible efficacité oculaire pour certains médicaments administrés par voie générale.

La barrière hémato aqueuse siège au niveau de l'iris et du corps ciliaire.

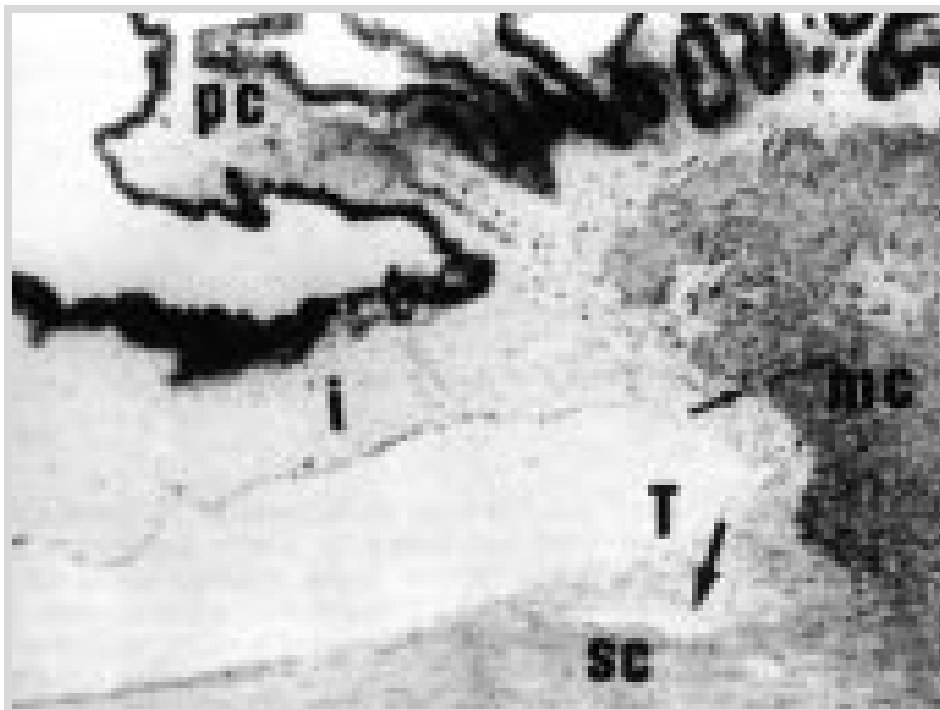
## 1) Constituants de la BHA

### a. Corps ciliaire

C'est le segment intermédiaire entre la choroïde en arrière et l'iris en avant, au niveau duquel la rétine et la choroïde, nettement différenciées au pôle postérieur, fusionnent. Il est grossièrement triangulaire à la coupe, avec une base, une pointe et deux faces :

- La face antéro externe. Il s'agit de la face qui est en contact avec la sclérotique.
- La face postéro interne qui possède deux portions :
  - ✓ La pars plana : surface brune lisse, large de 4mm. Se continue par l'ora serrata, limite périphérique de la rétine.
  - ✓ Les procès ciliaires : sont au nombre de 70 à 80, entre lesquels se trouvent les vallées ciliaires. Leurs rapports se font avec le vitré, le cristallin par le biais des fibres zonulaires qui partent de l'équateur vers les procès ciliaires et la pars plana.

- La base du corps ciliaire est la partie la plus antérieure du corps ciliaire. Elle reçoit l'insertion de l'iris (qui la divise en deux parties: antérieure qui participe à la formation de l'angle iridocornéen et postérieure qui forme l'angle iridociliaire).
- Le sommet, région la plus postérieure et la plus mince du corps ciliaire. Il correspond à l'ora serrata.



**Figure 10** : Coupe histologique du corps ciliaire [5].

Voies d'excrétion de l'humeur aqueuse : voie trabéculocanaliculaire (→) et voie uvéosclérale (→→) ; pc : processus ciliaire ; mc : muscle ciliaire ; i : iris ; T : trabéculum ; SC : canal de Schlemm. Coupe semi-fine de l'angle iridocornéen (x 60). (Pr. P. Stoebner, laboratoire de pathologie cellulaire, CHU de Grenoble)

Sur le plan microscopique on décrit au corps ciliaire (voir Figure 10) :

- La supra ciliaire : prolonge la supra choroïde. Elle est faite de fibres conjonctives et élastiques.
- La couche conjonctive musculo-vasculaire, composée du :
  - ✓ Stroma ciliaire : fait d'un tissu conjonctif lâche qui fait suite au stroma de la choroïde. Il sépare l'épithélium ciliaire du muscle ciliaire.
  - ✓ Muscle ciliaire qui est un muscle lisse enchâssé dans le corps ciliaire. Il est formé de deux portions :
    - Le muscle de Brucke-Wallace, constitué de fibres longitudinales. Il s'étend de l'éperon scléral à la supraciliaire ou suprachoroïde.
    - Le muscle de Rouget-Muller, constitué de fibres circulaires formant un véritable sphincter intervenant dans l'accommodation.
  - ✓ Des procès ciliaires : structure essentiellement vasculaire. Chaque procès est centré d'une artériole branche du grand cercle artériel de l'iris. Cette structure permet la sécrétion de l'humeur aqueuse.
  - ✓ De l'épithélium ciliaire : comporte deux couches cellulaires réunies par leur pôle apical :
    - Une couche externe pigmentée reposant sur une membrane basale : la limitante externe faite de cellules richement pigmentées.
    - Une couche interne claire : faite de cellules cylindriques claires unies entre elles par des jonctions étanches (barrière hémato aqueuse). Elle repose sur une membrane basale appelée limitante interne où s'insèrent les fibres zonulaires.

### **b. Iris**

Partie la plus antérieure de l'uvée, faisant suite au corps ciliaire, l'iris est une membrane en forme de disque perforé en son centre d'un orifice circulaire, la pupille.



**Figure 11** : Aspect histologique de l'iris près du bord [5].

On peut noter la présence en arrière du muscle dilatateur (astérix) et un peu plus en avant du muscle sphincter (x). (Cliché du Pr Pluot, laboratoire d'anatomie et d'histopathologie du CHR de Reims).

#### *En macroscopie :*

L'iris présente, à décrire, deux faces (antérieure et postérieure) et deux bords, l'un externe périphérique qui s'insère sur le corps ciliaire, l'autre interne central délimitant la pupille :

- La face antérieure de l'iris : Bien visible, en particulier en biomicroscopie, elle présente un relief très irrégulier avec deux zones, une interne pupillaire et une externe périphérique ou ciliaire, séparées par la collerette irienne.
- La face postérieure de l'iris : Uniformément noire.
- Le bord pupillaire de l'iris : Il limite la pupille.
- Le bord périphérique ou ciliaire : Mince, il forme la racine de l'iris inséré sur le corps ciliaire. La continuité entre ces deux structures est liée à la continuité des deux stromas et des deux épithéliums postérieurs, ainsi qu'aux vaisseaux issus du grand cercle artériel de l'iris. Ce bord périphérique entre dans la constitution en avant de l'angle iridocornéen, dont il forme avec le muscle ciliaire la paroi postéromédiale, de l'angle iridociliaire.

*En microscopie :*

- Le stroma : Nappe de tissu conjonctif vascularisé. Le stroma est recouvert en avant d'une couche cellulaire antérieure et possède dans sa partie postérieure le muscle sphincter :

- ✓ *La couche cellulaire antérieure* : Cette couche cellulaire est composée de fibroblastes et de mélanocytes. Les fibroblastes forment une couche unicellulaire tapissant toute la face antérieure de l'iris. Les mélanocytes sont disposés en une ou plusieurs couches cellulaires, également parallèles à la surface de l'iris. Ils sont plus ou moins abondants selon les iris et pour chaque iris se répartissent de façon souvent irrégulière.

- ✓ *Le stroma irien proprement dit* : Il est constitué d'une substance conjonctive collagène au sein de laquelle se trouvent des cellules de différents types, de nombreux vaisseaux et des nerfs. Le tissu conjonctif intercellulaire est fait de fibrilles de collagène plus ou moins enchevêtrées. L'agencement fibrillaire est lâche permettant à l'humeur aqueuse d'y circuler sans difficulté. Les éléments cellulaires sont : Les fibroblastes, les mélanocytes, les mastocytes, les chromatophores (Leur aspect les apparente aux fibroblastes. Elles contiennent des granulations pigmentaires jaunes ou brunes, de dimension variable, réparties dans le cytoplasme du corps cellulaire et des prolongements).
- ✓ *Le sphincter de l'iris* : C'est un muscle annulaire plat occupant sur une coupe sagittale la partie postérieure et interne de l'iris. Il est placé à la jonction stroma-épithélium postérieur près du bord pupillaire. Sa face postérieure vient au contact de l'épithélium dans sa partie interne. Elle s'en éloigne dans sa partie externe. Le sphincter est formé de cellules musculuses lisses, regroupées en faisceaux concentriques au bord pupillaire. Ces cellules possèdent des myofilaments, parallèles au grand axe cellulaire. Des fibres nerveuses, le plus souvent myélinisées, sont trouvées dans le conjonctif séparant les unités musculaires.
- *L'épithélium irien* : Il est constitué de deux couches, une couche antérieure musculuse et une couche postérieure unicellulaire très pigmentée.

- ✓ La couche antérieure : occupée par le muscle dilatateur de l'iris. Ce muscle s'étend du bord périphérique de l'iris jusqu'au sphincter sans atteindre le bord pupillaire. Au niveau du sphincter, une couche de tissu conjonctif contenant du pigment et des vaisseaux unit le dilatateur et le sphincter.
- ✓ La couche postérieure est formée d'une seule couche de cellules très pigmentées. Elle tapisse toute la face postérieure de l'iris de la périphérie au bord pupillaire, qu'elle dépasse pour former le liseré pigmentaire. Les cellules qui la constituent sont cubiques, à noyau petit et cytoplasme rempli de grains de pigments. Elles sont unies par des desmosomes et des zonula adhérens et occludens.

*La vascularisation de l'iris :*

L'iris est une structure très vascularisée. La vascularisation est assurée par le grand cercle artériel de l'iris, formé des branches terminales supérieure et inférieure des artères ciliaires longues, issues le plus souvent directement de l'artère ophtalmique. Les artères ciliaires antérieures, issues de branches musculaires près de l'insertion antérieure des quatre muscles droits de l'œil, participent également à la constitution de ce cercle anastomotique.

Ces artères donnent des capillaires non fenêtrés, qui se disposent en trois plexus: un à la périphérie de l'iris, un au niveau du sphincter et un au niveau du dilatateur.

## 2) Fonctionnement de la barrière hémato aqueuse

Au niveau de corps ciliaire, les capillaires ciliaires sont très fenêtrés et sont hautement perméables. C'est donc l'épithélium ciliaire qui est le siège de la barrière hémato oculaire. Au niveau de l'Iris, la BHA est représentée par l'épithélium postérieur de l'Iris et les capillaires iriens.

L'humeur aqueuse n'est pas un simple filtrat de plasma; mais il y a l'absence d'éléments figurés, et une grande pauvreté en protéine. D'autres molécules, comme l'acide ascorbique, y sont en concentration supérieure à celle du sang.

En effet, les grosses molécules, comme les protéines plasmatiques, sont en concentration inférieure à 0,5% de celle retrouvée dans le plasma. Ceci indique des phénomènes de transport actif au niveau de la barrière.

Les dernières études faites ont montré que les protéines présentes dans l'humeur aqueuse parviennent directement dans la chambre antérieure à partir du stroma du corps ciliaire via la racine de l'iris. Une fois diffusée dans la chambre antérieure, l'épithélium de l'iris et le flux unidirectionnel de l'humeur aqueuse les empêchent de pénétrer dans la chambre postérieure. Ainsi, la barrière HA sépare le plasma de l'humeur aqueuse, mais aussi les constituants du plasma des tissus situés derrière l'iris. Les autres molécules : liposolubles, les petites molécules (glucose,...), l'eau pénètrent facilement.

La formation de l'humeur aqueuse passe par deux étapes : d'abord du sang capillaire ciliaire fenêtré vers le stroma ; ensuite, ce fluide stromal se présente à l'épithélium ciliaire. Dans les capillaires ciliaires, les échanges s'effectuent par des processus passifs : diffusion et ultrafiltration selon les lois de Donnan.

Au niveau de l'épithélium ciliaire, il existe des pompes métaboliques, ce qui explique un taux élevé en ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  qui créent une différence de potentiel entre l'humeur aqueuse et le stroma ciliaire. C'est le cas également pour l'acide ascorbique dont la quantité est 18 fois celle du sang. Ces transports actifs créent des mouvements passifs de l'eau pour maintenir la neutralité osmotique. Certains catalyseurs, comme l'anhydrase carbonique, favorisent le fonctionnement de la pompe de  $\text{Na}^+$ ATPase dépendante. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent réduire la sécrétion de l'humeur aqueuse à 60% sans modifier sa composition.

Des échanges ont lieu également entre l'humeur aqueuse et le sang des capillaires de l'iris. Mais la contribution des échanges liquidiens, à travers les capillaires iriens, à la formation de cette humeur est inférieure à 10%.

### **3) Rupture de la BHA**

Une fois rompue il y a production de l'humeur aqueuse secondaire plus riche en protéines. Il s'agit de l'effet Tyndall. Toute sa composition change et commence à ressembler à celle plasma. D'autres substances normalement retenues font rapidement leur apparition, telles que la fluorescéine.

Le point de départ peut concerner les cellules claires de l'épithélium ciliaire où l'on peut avoir un élargissement intercellulaire ou une vasodilatation des capillaires iriens, qui entraînerait une altération des JS. Le trait en commun de ces agressions est la prostaglandine. Un prétraitement par indométacine ou par AINS prévient la rupture de cette barrière.

#### **4) Rôle de la BHA**

##### **a. Production d'humeur aqueuse**

Il s'agit du système de régulation du débit et de la composition de l'humeur aqueuse. Cette dernière joue un rôle dans le maintien du tonus oculaire. Elle est le déterminant le plus important de la PIO. Elle assure également le transport de l'oxygène et des substances nutritives pour le cristallin, la face postérieure de la cornée et du vitré.

##### **b. Fonction d'épuration**

Le corps ciliaire, via son épithélium, est capable de retirer activement certaines substances de l'humeur aqueuse vers le sang grâce à des transports actifs. Ces transports actifs hors du globe rendent également compte de la faible efficacité oculaire de certains médicaments administrés par voie générale.

## II. Barrière hémato rétinienne

Représentée par les cellules endothéliales des capillaires rétiniens et les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire de la rétine. C'est une barrière qui assure la protection de l'homéostasie de la rétine et du vitré.

### 1) Constituants de la BHR : la rétine

Tissu neurosensoriel, tapissant la surface interne du globe oculaire.

#### a. Couches de rétine et physiologie

Du point de vue histologique, elle présente dix couches de l'extérieur vers l'intérieur. On trouve :

- L'épithélium pigmentaire
- La couche des photorécepteurs
- La membrane limitante externe
- La couche nucléaire externe
- La couche plexiforme externe
- La couche nucléaire interne
- La couche plexiforme interne
- La couche des cellules ganglionnaires
- La couche des fibres optiques
- La membrane limitante interne

Pour des raisons embryologiques, on peut différencier deux parties dans la rétine :

- L'épithélium pigmentaire, issu du feuillet externe de la cupule optique;
- Le neuro-épithélium ou rétine sensorielle, issu de feuillet interne de la cupule, qui a subi une maturation et une stratification importantes.

### L'épithélium pigmentaire

La couche la plus externe de la rétine, s'étend de la papille à l'OrraSerrata.

Il forme une couche uni stratifiée, pigmentée, constituée de cellules épithéliales reposant sur une membrane basale.

Les cellules épithéliales sont au nombre de 4 à 6 millions pour l'ensemble de la rétine. Leur nombre est proportionnel à celui des photorécepteurs et la pigmentation est plus importante au pôle postérieur.

Elles présentent deux pôles : un pôle basal externe en regard de la membrane basale (membrane de BRUCH) et un pôle apical qui s'insinue avec les articles externes des photorécepteurs, ainsi que des faces latérales dotées d'un système jonctionnel qui les solidarisent les unes aux autres. Du pôle basal vers le pôle apical, on retrouve :

- des 'gap junction' discontinues et perméables;

- des 'zonulae occludens' : véritables zones de fusion des deux membranes, imperméables, s'opposant à tout transport intercellulaire de la choriocapillaire vers les photorécepteurs, véritable siège de la barrière hémato rétinienne ;
- des 'zonula adherens', perméables.

Cet ensemble donne à l'épithélium pigmentaire une grande cohérence et impose un transfert transcellulaire de la choriocapillaire vers les photorécepteurs et réciproquement.

L'épithélium pigmentaire a principalement 4 rôles :

- Ecran
- Siège d'échanges : hydro-électrolytiques et oxygène, son rôle est important, car la rétine externe, et notamment les photorécepteurs, sont sous la dépendance de la choriocapillaire
- Stockage de la vitamine A.
- Enfin, la phagocytose des articles externes des photorécepteurs, permettant leur régénération.

#### La couche des photorécepteurs

Elle est formée par la partie externe ou expansion externe des cellules photo réceptrices. En effet, la cellule photo réceptrice présente deux parties : expansion externe et expansion interne, séparées par la membrane limitante externe.

*Bâtonnets :*

- Article externe : à son niveau s'effectue la photo réception. Il est constitué d'un empilement de 600 à 1000 disques. Chaque disque est entouré par la membrane cellulaire constituée d'une couche lipidique et protéique qui supporte un élément chimique réagissant à la lumière : LA RHODOPSINE.
- Cil connecteur : microtubules qui prennent naissance sur un corpuscule basal de l'ellipsoïde de l'article interne.
- Article interne : mitochondries.

*Cônes :*

Ressemblent aux bâtonnets mais subissent des variations en fonction de leur situation.

La membrane limitante externe

La couche nucléaire externe

Formée par les expansions internes des photorécepteurs et les cellules de Muller.

Les expansions internes de photorécepteurs sont constituées de : fibre externe, corps cellulaire et fibre interne (axone).

La couche plexiforme externe

Formée par les synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires.

Cette couche est située dans la jonction des deux systèmes artériels qui vascularisent la rétine : la partie externe assurée par la choriocapillaire et la partie interne assurée par le réseau capillaire rétinien.

Les cônes et les bâtonnets reçoivent des dendrites issues des cellules bipolaires et horizontales.

#### La couche nucléaire interne

Formée par les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et cellules de Muller.

Les cellules bipolaires assurent la transmission de l'influx nerveux issu des photorécepteurs vers les cellules ganglionnaires.

Les autres cellules sont des cellules d'associations et contiennent des neurotransmetteurs : acide glutamique, tyrosine et sérotonine.

Les cellules de Muller sont des cellules gliales qui assurent le rôle des soutiens et de cohérence.

#### La couche plexiforme interne

Elle est également une zone de synapses entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires.

#### La couche des cellules ganglionnaires

La cellule ganglionnaire est un neurone qui présente des dendrites - s'étendant dans la couche plexiforme interne-, un corps cellulaire et un axone très long qui va former la couche des fibres optiques.

1,2millions de fibres optiques vont constituer le nerf optique. Ces fibres transportent les influx nerveux nés de 110 à 130 millions de bâtonnets et 4 à 7 millions de cônes. Il existe à ce niveau une véritable concentration de l'information visuelle.

### La membrane limitante interne

Très épaisse, formée par les pieds de Muller très jointifs, elle est en rapport avec la base du vitréen avant et la membrane hyaloïde postérieure en arrière.

La base du vitré représente une des adhérences les plus importantes du vitré.

La hyaloïde contient des fibrilles vitréennes qui adhèrent à la limitante interne, la traversent et viennent en contact des cellules de Muller.

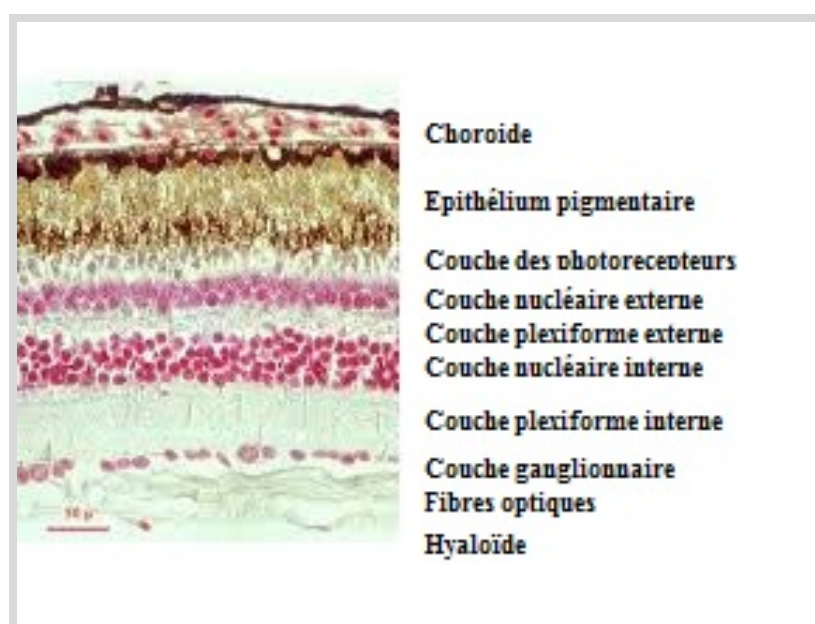


Figure 12 : Coupe histologique de la rétine [1c].

## **b. Vascularisation rétinienne**

### La vascularisation artérielle

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système.

- *La choriocapillaire* vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.
- *Un système d'artères intra rétiniennes*, branches de l'artère centrale de la rétine, prend en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine.

A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères cilio-rétiniennes.

### La vascularisation des couches externes

La choriocapillaire assure, par diffusion à travers la membrane de Bruch, l'apport artériel à l'épithélium pigmentaire et aux photorécepteurs. Son territoire s'étend en partie à la couche plexiforme externe.

Ces capillaires sont limités par un endothélium uni stratifié continu, présentant néanmoins des pores.

Cet aspect de capillaire fenêtré, facilite les transferts vers l'épithélium pigmentaire, à l'opposé aux capillaires rétiniens de type continu sans pores.

### La vascularisation des couches internes

L'artère centrale de la rétine branche de l'artère ophtalmique se divise en deux branches (supérieure et inférieure) et se redivisent très vite pour donner quatre branches temporales et nasales supérieures et inférieures.

Les capillaires rétiniens sont formés par un endothélium qui limite la lumière vasculaire et sépare le milieu sanguin du tissu rétinien, formant la barrière hémato rétinienne interne. Les cellules endothéliales jointives, au moyen de zonulae occludens, ne présentent pas de pores.

### La vascularisation veineuse

Se fait principalement par la veine centrale de la rétine.

## **2) Fonctionnement de la BHR**

### **a. Le transport passif**

La diffusion passive est très limitée au niveau de la barrière HR, elle intervient essentiellement pour le passage de l'eau et O<sub>2</sub>, et les substances liposolubles directement liées au coefficient de solubilité.

### **b. Le transport actif**

Joue un rôle important dans la rétine. Il assure le passage du magnésium, du potassium et de certaines chaînes d'acides aminés.

### 3) Rupture de la barrière hémato rétinienne

La BHR est assez résistante aux stimuli modérés comme la paracentèse et l'histamine, mais des agressions sévères peuvent conduire à l'ouverture des jonctions cellulaires des vaisseaux de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

### 4) Rôle de la BHR

Elle sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine grâce aux échanges, soit par diffusion passive ou par transport sélectif par des transporteurs. La rétine ne possède pas de système lymphatique de drainage. Le mouvement est unidirectionnel de la rétine vers le sang dans la choroïde, car elle n'a pas d'autres moyens pour éliminer les dérivés du catabolisme.

**En conclusion,** les BHO sont des systèmes de filtration et de transport actif. Leurs supports morphologiques sont la membrane cytoplasmique et les jonctions cellulaires, spécialement les jonctions serrées. Leur nature liposoluble permet aux substances liposolubles de les franchir aisément. Elles assurent le transport unidirectionnel, elles participent à la synthèse et à la dégradation des substances variées et protègent les tissus oculaires des substances toxiques.



*Chapitre 3 :*  
*Classification des leucémies*  
*aigües lymphoblastiques*

La leucémie aigüe lymphoblastique est une prolifération clonale médullaire de cellules malignes d'origine lymphoblastique [21].

Lors du diagnostic, on retrouve les signes d'insuffisance médullaire (syndrome anémique, hémorragique, et infectieux) et les signes tumoraux (splénomégalie, dans 70% des cas, hépatomégalie dans 50% des cas, adénopathies périphériques dans 60 à 80% des cas surtout cervicales), des douleurs osseuses ou articulaires, une tumeur thymique dans 10% des cas, rarement une atteinte rénale, glandulaire testiculaire ou parotidienne, et enfin une atteinte neuroméningée retrouvée dans 5% des cas [21].

Le diagnostic de la maladie se fait par l'hémogramme qui va montrer une anémie normochrome normocytaire arégénérative dans 90% des cas, une thrombopénie fréquente souvent inférieure à  $50000/\text{mm}^3$ , et une hyperleucocytose dans 50% des cas, entre 10000 et  $50000/\text{mm}^3$  dans 30% des cas, et supérieure à  $50000/\text{mm}^3$  dans 20% de cas. La neutropénie est constante et souvent profonde. La lymphoblastose est une variable absente dans 50% des cas [21].

Une ponction lombaire permet de rechercher l'envahissement blastique médullaire [21].

L'étude génétique est systématique car elle permet de retrouver les modifications du contenu en ADN et les anomalies de structure qui ont un intérêt pronostique et pathogénique [21].

La classification des leucémies aigües proposée par l'OMS intègre des données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes. Le classement des leucémies aigües est basé sur l'appartenance des blastes à une lignée lymphoïde ou myéloïde. Les leucémies aigües lymphoïdes sont divisées en leucémies aigües lymphoïdes à précurseurs B ou à précurseurs T [6].

Le but de la classification de l'OMS des leucémies aigües est d'intégrer aux données morphologiques et immunophénotypiques proposées par la classification FAB et EGIL, des données génétiques et cliniques [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Le diagnostic des leucémies aigües lymphoblastiques était basé sur la morphologie des blastes et la négativation de la myéloperoxydase : cytologie et cytochimie (Classification FAB). Elle a permis de définir trois classes de leucémies aigües lymphoblastiques: L1, L2, L3 [6,7].

Les critères cytologiques (ou morphologiques) des blastes sont :

- La taille des cellules
- Le rapport nucléo cytoplasmique
- La forme du noyau et l'aspect de la chromatine
- La présence, la taille, et le nombre des nucléoles
- La présence des vacuoles intra cytoplasmiques
- La basophilie du cytoplasme

La mise en évidence des marqueurs cellulaires membranaires et intracytoplasmiques a permis d'affirmer l'origine lymphoïde des blastes et d'identifier les sous-groupes. Ces constatations constituent la base de la classification immunophénotypiques de l'EGIL[6,12].

Au sein de la LAL B, quatre sous-groupes sont reconnus. Les CD19+/CD79+/CD22+ y sont toujours présents :

- B1
- B2 : CD10+
- B3 : chaîne mue
- B4 : chaîne kappa ou lambda

Au sein des LAL T, quatre sous-groupes sont reconnus. CD3+ y est toujours présent :

- T1 : CD7+ pro T
- T2 : CD2+/CD5+/CD8+ pré T
- T3 : CD1A+ T cortical
- T4 : CD3+/CD1A- T mature

Les LAL sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes, dont 75% des cas rapportés sont retrouvés chez des enfants de moins de 18ans, avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans. Les LAL B représentent 75%et les LAL T 25% chez les enfants. Chez l'adulte, les LAL T sont encore plus faibles et représentent 15% [6].

Pour la classification des LAL, les recommandations d'ordre général sont préalables aux nouvelles propositions de l'OMS pour les leucémies aigües lymphoblastiques, et ne font que formaliser des données admises aujourd'hui.

La distinction morphologique entre L1 et L2 est supprimée puisque sa valeur prédictive par rapport à l'immunophénotypage ou à certaines anomalies génétiques a été supprimée.

Le terme de lymphome lymphoblastique B ou T, est utilisé chez des patients qui se présentent avec une atteinte médullaire minime ou modérée (<25% de blastose médullaire. En général, ce sont des lymphomes non hodgkiniens avec un enhahissement médullaire partiel.

Les LAL de type Burkitt sont considérées comme une phase leucémique du lymphome de Burkitt chez les patients présentant une forte masse tumorale. De rares patients qui ont une présentation leucémique seule, avec atteinte purement leucémique et sanguine, peuvent être considérés comme des leucémies aigües au sens strict [6].Elles représentent 1% à 3% des LAL et prédominent chez les adultes. Elles sont caractérisées par la morphologie des cellules, la présence d'immunoglobulines monotypiques à la surface des cellules blastiques et par des translocations impliquant le proto-oncogène *c-myc* situé en 8q24 habituellement le t(8;14), plus rarement le t(2; 8) ou le t(8;22).Elles sont classées LAL3 si le taux de blastes médullaire est supérieur à 25%,s'il n'existe pas de masse extra médullaire et lorsque des signes d'insuffisance médullaire sont présents au moment du diagnostic. Les atteintes du système nerveux central sont très fréquentes, soit au moment du diagnostic, soit très tôt au cours de l'évolution si aucun traitement préventif intensif n'est entrepris [78,79].

Les protocoles conventionnels de LAL3 donnent des résultats très défavorables, avec des médianes de survie qui n'excèdent pas quelques mois et presque tous les patients décèdent. Cependant, le traitement très intensif permet désormais d'envisager la guérison dans les 2/3 des cas [78,79].

L'OMS 2008 propose alors pour une classification des LAL, selon leur nature définie par l'immunophénotypage B ou T et en tenant compte, pour les LAL B, d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes [14].

## **A. LES LEUCEMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES B**

Pour les LAL B, il existe différentes entités individualisées sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :

- La LAL B avec t(9,22) (p34; q11.2)

La leucémie aigue lymphoblastique avec anomalie cytogénétique t(9,22)(p34; q11.2), ou encore chromosome de Philadelphie, résulte d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 et 22. Le point de cassure fusionnant le gène BCR et ABL, forme ainsi un transcrit de fusion BCR-ABL. La protéine produite a une activité tyrosine kinase augmentée qui engendre une activation constitutionnelle des voies promouvant la prolifération cellulaire et apportant un avantage de survie à la cellule. Cette LAL était associée à un pronostic extrêmement péjoratif. Actuellement, la disponibilité d'une thérapie ciblant cette oncoprotéine a profondément modifié le pronostic de ces patients.

Cette forme est fréquente chez l'adulte (dans environ 30% de cas), alors que chez l'enfant, elle est beaucoup plus rare [6,13].

- La LAL B avec t(v; 11q23) ou le réarrangement MLL

Elle résulte de la fusion du gène MLL du long bras du chromosome 11 et du gène AF4 sur le long bras du chromosome 9. Chez l'enfant, sa fréquence est estimée entre 2-3% alors qu'elle se voit chez 60% des enfants de moins d'un an. Chez l'adulte, sa fréquence est de l'ordre de 6% [6].

- La LAL B avec t(12;21)(p13;q22)

Cette translocation résulte de la fusion du gène TEL du bras court du chromosome 12 avec le gène AML1 du bras long du chromosome 21. Cette anomalie n'est pas détectée par la cytogénétique conventionnelle mais par des techniques d'analyse moléculaire. Cette forme est fréquente chez l'enfant dans 16% à 29% de cas dans les LAL B. De rares cas ont été rapportés chez l'adulte [6].

- La LAL B avec hyperdiploïdie

Entre 50 et 65 chromosomes. Anomalie de bon pronostic.

- La LAL B avec hypodiploïdie

Anomalie de mauvais pronostic [12].

- La LAL B avec t(5;14)(q31;q32)

- La LAL B avec t(1; 19)(q23;p13.3)

Anomalie de mauvais pronostic [12].

## **B. LES LEUCEMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES T**

Pour les LAL T, on identifie dans le 1/3 des cas des translocations résultant de la fusion des gènes codant pour les récepteurs des cellules T à l'antigène. Ces translocations n'étant pas corrélées à des entités ou profils immunophénotypiques particuliers, il n'est pas possible actuellement de dégager d'entités précises au sein des LAL T [6,14].

## **C. LES LEUCEMIES DE PHENOTYPE AMBIGU**

L'élément important par rapport à la classification précédente EGIL des leucémies aigues biphénotypiques est la présence de myéloperoxydase comme critère unique d'appartenance à la lignée myéloïde. Les marqueurs CD3, CD19 restent les plus importants pour caractériser l'appartenance à la lignée T et B respectivement [12,14].

**Tableau 1:** Classification OMS 2008- Néoplasies à précurseurs lymphoïdes [14]

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Leucémie aigüe/lymphome lymphoblastique B (sans autre précision)</li><li>▪ Leucémie aigüe/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes<ul style="list-style-type: none"><li>✓ t(9;22)(q34;q11.2)</li><li>✓ t(v;11q23);réarrangement MLL</li><li>✓ t(12;21)(p13; q22);TEL-AML1(ETV6-RUNX1)</li><li>✓ avec hyper diploïdie</li><li>✓ avec hypo diploïdie</li><li>✓ t(5;14) (q13; 32);IL3-IGH</li><li>✓ t(1;19)(q23; p13.3);E2A-PBX1</li></ul></li><li>▪ Leucémie aigüe /lymphome lymphoblastique T</li></ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

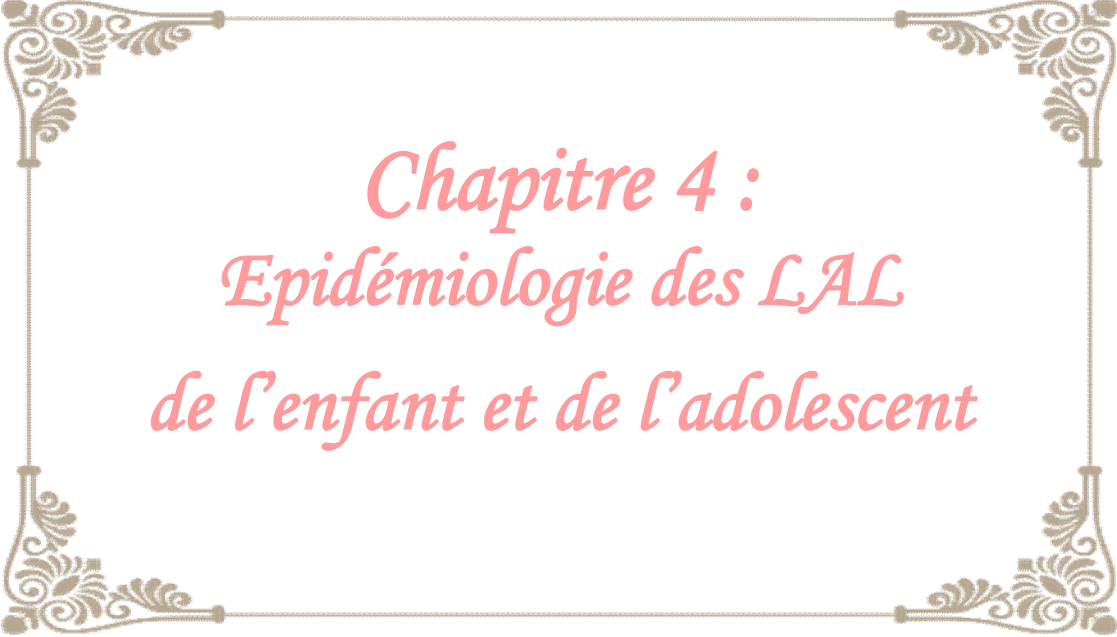
**Tableau 2:** Classification OMS 2008- Leucémies aigües de lignée ambiguë [14]

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Leucémie aigüe différenciée</li><li>▪ Leucémie aigüe de phénotype mixte avec t(9;22)ou BCR-ABL.</li><li>▪ Leucémie aigüe de phénotype mixte avec t(v;11q23) ou réarrangementMLL</li><li>▪ LA de phénotype mixte, B/myéloïde</li><li>▪ LA de phénotype mixte T/myéloïde</li><li>▪ LA de phénotype mixte, autres</li><li>▪ LA de lignée ambiguë, autres</li></ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tableau 3:** Classification OMS 2008- Leucémie aigüe de phénotype mixte [14]

Critères pour assigner une population blastique a plus d'une lignée

- Lignée myéloïde :
  - ✓ Myéloperoxydase(cytochimie, cryométrie en flux, immunohistochimie)
  - ✓ Ou différenciation monocyttaire (au moins deux critères suivants : estérases non spécifiques, CD11c, CD14, CD64, lysozyme).
- Lignée lymphoïde T :
  - ✓ CD3 cytoplasmique
  - ✓ ou CD3 de surface (rare dans les LA de phénotype mixte).
- Lignée lymphoïde B :
  - ✓ CD 19 fort avec au moins une des molécules suivantes exprimée fortement : CD79a, CD22cy, CD10
  - ✓ ou CD19faible avec au moins deux des molécules suivantes exprimées fortement : CD79a, CD22cy, CD10



*Chapitre 4 :  
Epidémiologie des LAL  
de l'enfant et de l'adolescent*

Les cancers les plus fréquentes sont respectivement les leucémies aiguës, les lymphomes, les tumeurs du système nerveux central, les sarcomes osseux et des tissus mous, les tumeurs germinales, ...etc [15, 16, 17].

Les leucémies aiguës représentent 44% de tous les cancers (33% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et 11% pour les leucémies aiguës myéloblastiques, Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont de loin plus fréquentes que les leucémies aiguës myéloblastiques. Elles représentent 80% des leucémies aiguës de l'enfant. 75% des LAL sont de type B, tandis que les LAL T représentent 15% [38]. Le pic se voit à l'âge de 2 ans et à 7 ans. Il est plus marqué chez les garçons que les filles (sex-ratio:1,2) [38].

L'introduction de l'immunophénotypage, de la cytogénétique et de la génétique moléculaire ont permis de déterminer les facteurs pronostics péjoratifs dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Il s'agit notamment de la présence du chromosome de Philadelphie, du phénotype T, et de l'hypodiploïdie.

La survie à 5 ans des adolescents atteints de leucémie aiguë lymphoblastique est de 66% pour les 15 à 19 ans et de 83,9% pour les moins de 14ans, alors que la survie est beaucoup plus faible pour la leucémie aiguë myéloïde.

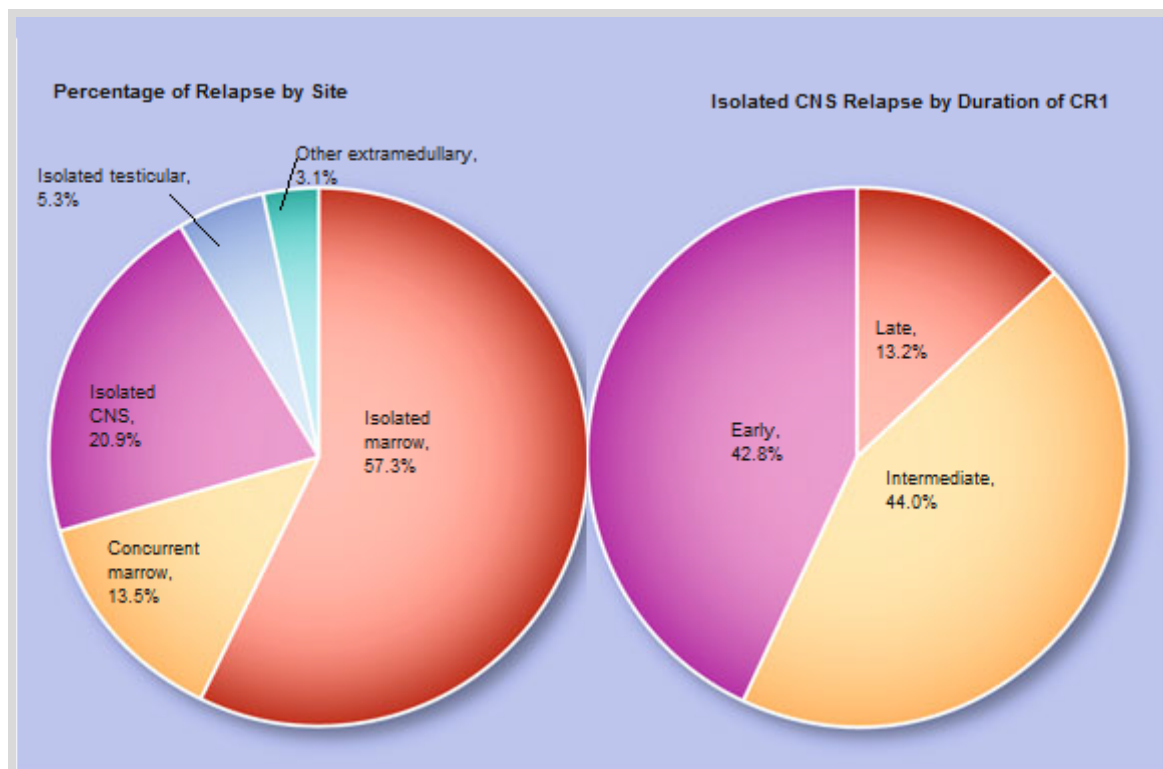
Plusieurs raisons peuvent être évoquées expliquant cette différence de survie [19,20] :

- Le manque d'inclusion dans les essais thérapeutiques: le taux passe de 60% chez l'enfant à 5% chez l'adulte.

- Le manque de protocole commun enfant/adulte.
- Le choix du traitement : il semble que le protocole pédiatrique est plus bénéfique chez l'adolescent concernant les leucémies aigües lymphoblastiques.
- Les différences biologiques selon l'âge pour une même pathologie.
- Les caractéristiques psychosociales des adolescents : les délais de prise en charge thérapeutique, et l'observance thérapeutique.

Alors que la majorité des malades atteignent la rémission complète avec les protocoles actuels de chimiothérapie modernes (> 95%), un nombre acceptable de malades souffrent toujours du problème de rechute. Le délai et le site de rechute est important pour le pronostic de la maladie [107].

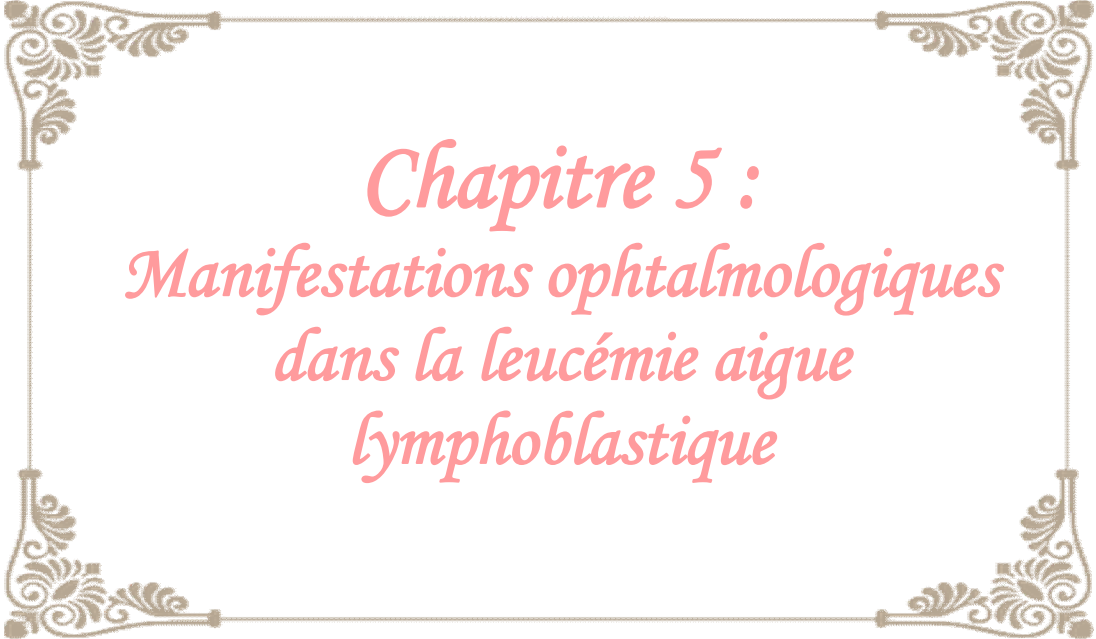
En effet, 20% à 25% des malades vont avoir une expérience de rechute. Ainsi, la LAL en rechute est devenue un des cancers les plus communs de l'enfant. Dans une étude récente sur 9000 malades pédiatriques avec LAL B ou T, 20% font des rechutes sur tous les sites, qu'elles soient isolées ou combinées. Cette cohorte a inclu les malades avec tous les types de facteurs de risques. 25% de ces rechutes sont extra médullaires isolées, 20,9% représente la rechute du SNC isolée, et 5,3% la rechute testiculaire isolée, 3,1% la rechute au niveau des autres sites [107, 108].



**Figure 13** : Pourcentage des rechutes des LAL de l'enfant en 1<sup>ère</sup> RC, selon le délai et le site de rechute. (Data from Nguyen et al. [108])

- Rechute précoce : survient moins de 18 mois après la RC
- Rechute intermédiaire : survient entre 18 et 35 mois après la RC
- Rechute tardive : survient au-delà de 36 mois après la RC

La rechute médullaire, survient souvent après la rechute extra médullaire isolée .Des théories anciennes supposent qu'il existe des populations de blastes qui détruisent ces sites extra médullaires et s'évadent pour coloniser la moelle osseuse. D'autres études par contre plus récentes ont montré que les atteintes isolées de ces sanctuaires pharmacologiques sont une manifestation précoce de la rechute systémique qui n'est pas encore apparue [107, 109]. Cette théorie a été réconfortée par les données de la maladie résiduelle minime. En effet dans une étude, 91% des malades avaient une atteinte de la moelle osseuse, avec MRD+ (en utilisant PCR à la recherche de blastes) au moment qu'ils manifestaient la rechute extra médullaire - isolée -.La rechute extra médullaire est donc un marqueur de l'atteinte systémique [107, 110].



*Chapitre 5 :  
Manifestations ophtalmologiques  
dans la leucémie aigue  
lymphoblastique*

Les signes ophtalmologiques des patients souffrant de la leucémie aigüe lymphoblastique étaient décrits la première fois par Liebreich en 1863 comme rétinopathie leucémique [32].

L'atteinte oculaire ou orbitaire a été notée chez 11,5% patients atteints de LAL, elle est plus élevée dans la LAL avec des facteurs pronostiques péjoratifs, notamment un taux de GB supérieur à 50.000/mm<sup>3</sup> selon RUSSO et al. [27,31]. Par contre, des études autopsiques des patients décédés de leucémie, rapportent une incidence de 28% à 80% [32,54]. En effet la leucémie aigüe lymphoblastique se révèle rarement par les symptômes ophtalmologiques, mais l'atteinte oculaire est commune dans l'évolution de la maladie [32]. Elle se voit plus souvent en cas de rechute médullaire ou atteinte du SNC [27, 31, 32].

L'amélioration de la survie des patients souffrant de la leucémie aigüe lymphoblastique a augmenté l'incidence de développer des manifestations oculaires. Ceci est expliqué par la rechute de la maladie avec atteinte du système nerveux central, ou rechute médullaire, quelques semaines ou mois après la rémission. Le pronostic vital est alors mauvais et le taux de survie est bas [32].

L'atteinte oculaire est la troisième localisation extra médullaire après l'atteinte du SNC et l'atteinte testiculaire. Plusieurs lésions restent asymptomatiques et seront diagnostiquées après un examen ophtalmologique de routine par un ophtalmologiste. Des fois, cette atteinte est difficile à maîtriser, engageant ainsi le pronostic vital et fonctionnel du malade. D'où l'importance cruciale de l'examen ophtalmologique complet avec fond d'œil pour tout malade diagnostiqué d'une LAL, et dans le suivi de sa maladie, surtout pour ceux présentant des facteurs pronostiques défavorables.

Toutes les structures de l'œil ainsi que les annexes peuvent être concernées par la leucémie aigüe lymphoblastique. Les manifestations ophtalmologiques peuvent être classées en deux catégories :

- Une infiltration leucémique directe ou primaire des structures ophtalmiques [32]. Elle survient à partir du SNC, lui-même atteint par voie sanguine ou par contigüité à partir de l'os de voisinage. Cependant, l'atteinte oculaire isolée évoque une colonisation de l'œil par voie hématogène [21].
- Une atteinte secondaire ou indirecte, due aux anomalies hématologiques à savoir l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie, l'hyperviscosité, des infections opportunistes dues à l'immunosuppression en particulier virale, protozoaire, fongique, et les atteintes secondaires au traitement, à savoir la maladie de greffon, la toxicité due à la chimiothérapie et à la radiothérapie [32,37].

## **A. LES MANIFESTATIONS PRIMAIRES**

### **I. Orbite et paupière**

Toutes les structures de l'orbite, y compris les glandes lacrymales, les paupières, les muscles extra oculaires, peuvent être atteintes au cours de la leucémie aigüe lymphoblastique. En effet, une masse orbitaire peut être la cause d'une exophtalmie ou d'une diplopie. Tous les types de leucémies peuvent affecter l'orbite, mais cette atteinte est plus fréquente dans la leucémie aigüe lymphoblastique. Les symptômes ne sont pas différents de ceux causés par les autres masses orbitaires. C'est pourquoi le diagnostic sera fait par la biopsie de la masse tumorale et l'examen anatomopathologique.

Quand l'atteinte des paupières est associée, elle se traduit par un œdème inflammatoire, un chemosis et une douleur [32, 37, 38,39].

### **II. Conjonctive**

Les manifestations primaires de l'atteinte conjonctivale dans la leucémie aigüe lymphoblastique sont dues à l'infiltration directe par les cellules blastiques. L'hyperémie et l'œdème de la conjonctive palpébrale inférieure sont rarement un signe initial de la leucémie aigüe lymphoblastique. Les infiltrats se forment préférentiellement autour des vaisseaux ou sous forme d'une masse conjonctivale [32].

L'hémorragie sous conjonctivale peut rarement révéler une LAL. Elle témoigne habituellement d'une pathologie oculaire ou systémique bénigne (HTA mal équilibrée, conjonctivite). Dans la LAL, elle serait essentiellement

due à la thrombopénie [60,61]. La recherche d'un trouble hématologique en cas d'hémorragie sous conjonctivale doit être systématique puisqu'elle peut témoigner d'une pathologie grave et ce d'autant plus si elle est spontanée, étendue et bilatérale ou récidivante et à fortiori si elle s'associe à d'autres signes oculaires ou extra oculaires [60, 62, 63].

### **III. sclere**

L'infiltration sclérale est commune durant la LAL. Elle se fait autour des vaisseaux et la plupart du temps asymptomatique et peut être découverte dans l'autopsie. Parfois, l'infiltration sclérale simule une sclérite. L'épisclérite

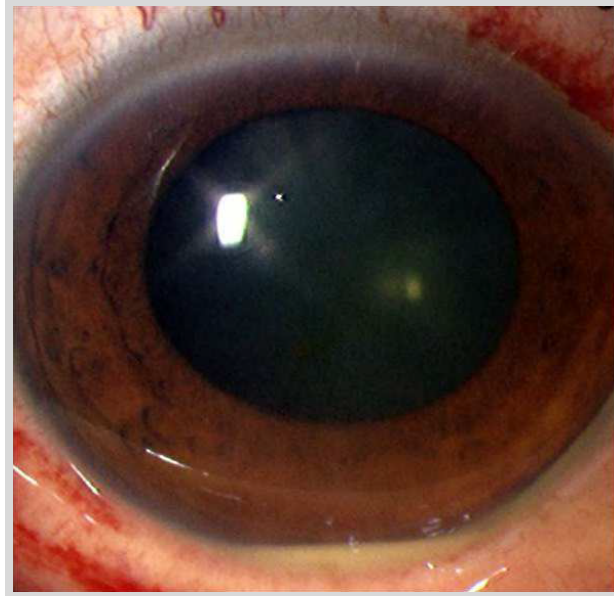
### **IV. Cornée**

A cause de sa structure avasculaire, il est difficile qu'elle soit affectée par infiltration leucémique directe. Occasionnellement, on peut noter des ulcères cornéens, infiltration limbique et ulcères périphériques.

### **V. Chambre antérieure et angle iridocorneen**

L'atteinte de l'uvéa se voit plus fréquemment chez les patients leucémiques que les patients atteints de lymphomes systémiques [32, 64].

L'espace entre la cornée et le cristallin peut être affecté sous la forme d'uvéite antérieure, pseudohypopion, ou hyphema spontané [32].



**Figure 14:** Pseudohypopyon chez un patient souffrant de LAL [32].

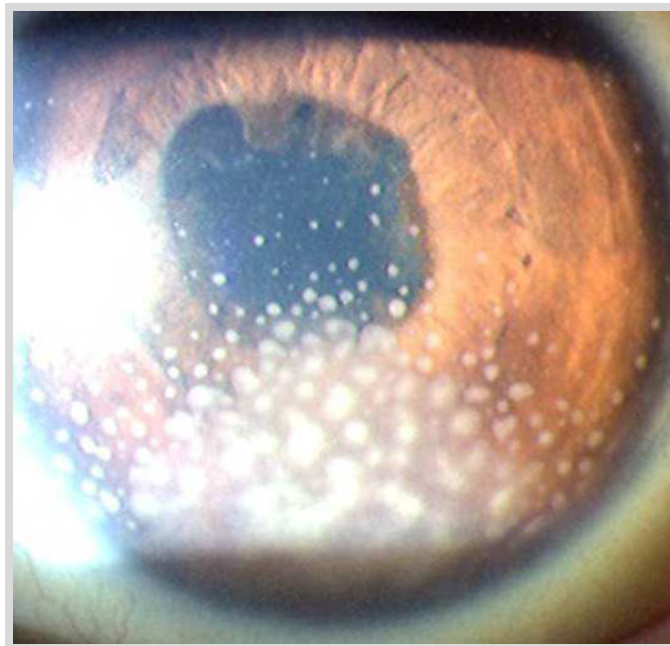


Figure 15 : précipités cornéens d'une uvéite secondaire de LAL [32].

Cliniquement, l'infiltration leucémique de l'iris n'est pas commune. Dans la série de Kincaid et Green, l'infiltration leucémique de l'iris se voit dans 2% des yeux des post mortem [64,65]. Elle est souvent associée à l'atteinte de la choroïde et du corps ciliaire [32,64]. Cette infiltration se traduit par un changement de sa couleur avec un pseudohypopion jaune ou gris [32].

Dans la leucémie aigüe lymphoblastique, l'hypopion se voit dans 2.5% à 18% des cas en rechutes [32, 40, 41, 42, 64]. L'estimation dépend du stade de la maladie.

L'atteinte de la chambre antérieure en cas de rechute d'une LAL est typiquement bilatérale. Le mécanisme par lequel les cellules migrent dans la chambre antérieure n'est pas clair [32,40]. L'hypothèse suppose que les cellules blastiques sont séquestrées dans le corps ciliaire postérieur et passent dans la chambre antérieure à travers les vaisseaux iriens [66].

Un hyphema spontané est aussi l'une des représentations de la leucémie aigüe lymphoblastique.

Le tonus oculaire peut augmenter jusqu'à causer les signes d'un glaucome aigu avec une profondeur de chambre antérieure normale. L'augmentation de la pression intraoculaire est probablement due à l'infiltration du trabéculum [32].

Le segment antérieur et l'iris peuvent être atteints, formant un tableau classique de pseudo iridocyclite leucémique au maximum : infiltration irienne, hypertension oculaire, hyphema ou hypopion avec la présence de blastes dans le liquide de ponction de chambre antérieure [37].

Même si toutes les investigations systémiques montrent une rémission complète, il est important d'examiner certains appareils connus pour être affectés par la leucémie. **Un examen ophtalmologique complet et un fond d'œil périodique doivent être faits de manière rigoureuse chez les patients leucémiques. Le but étant de détecter précocement les rechutes extra médullaires afin d'entamer un traitement adapté le plus vite possible [32,66].**

## **VI. Retine**

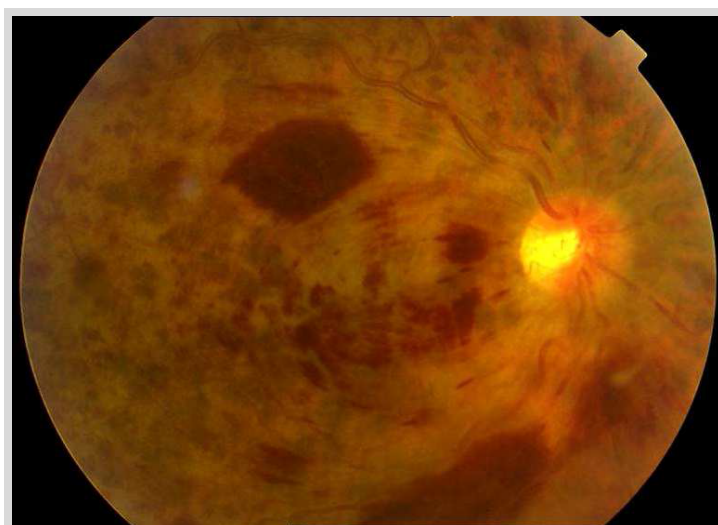
La rétine est très couramment atteinte. On estime que plus de 70% des patients leucémiques présentent des anomalies rétiniennes au cours de la rechute oculaire. Les manifestations rétiniennes précoces sont les dilatations veineuses et les tortuosités [32].

L'atteinte vasculaire de la rétine est responsable de ces manifestations oculaires: les hémorragies superficielles de rétine, les hémorragies intra rétiniennes et les nodules cotonneux. Toutes ces lésions oculaires sont dues à une atteinte indirecte liée à une vasculopathie rétinienne, secondaire à l'insuffisance médullaire (anémie, thrombopénie, hyperviscosité). Ces lésions rentrent donc dans le cadre de la rétinopathie leucémique.



**Figure 16:** Nodules cotonneux chez un patient souffrant de LAL [32].

Les occlusions vasculaires peuvent aussi être observées, avec des foyers de dégénérescence ischémique des fibres rétiniennes [32, 67, 68].



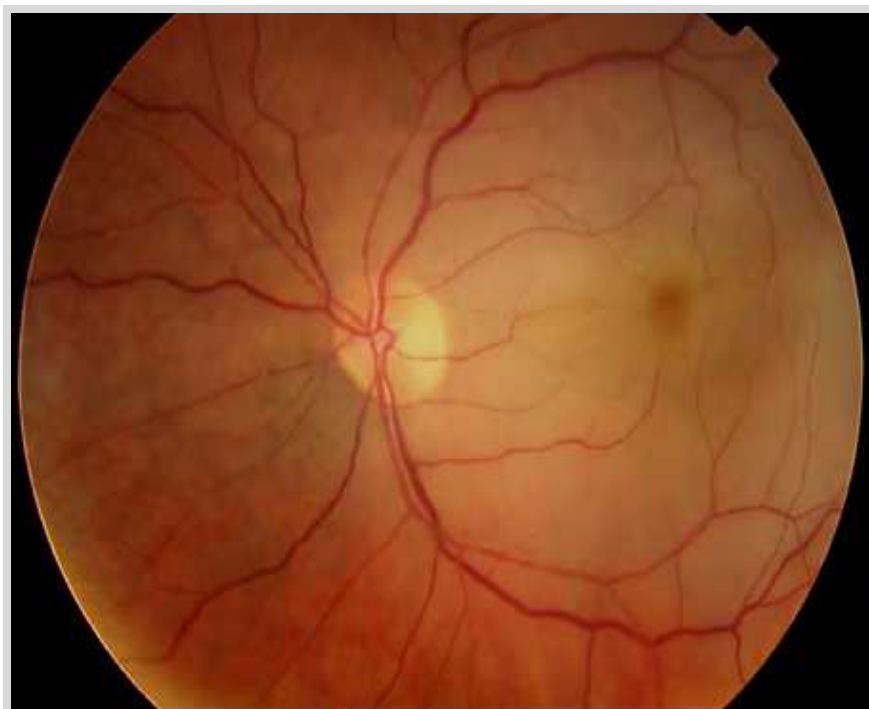
**Figure 17:** Occlusion de la veine centrale de la rétine chez un patient souffrant de LAL [32].

Les micro-anévrysmes sont des manifestations fréquentes et ont tendance à être périphériques. Leur présence est en rapport avec l'hyperviscosité et l'augmentation des cellules blastiques [32].

L'hémorragie rétinienne est souvent située au niveau du pôle postérieur, mais peut intéresser toute la surface de la rétine. Elle peut prendre la forme ronde ou en flammèche et est souvent à centre blanc (on l'appelle alors tâches de Roth). Cette hémorragie à centre blanc correspond à des débris cellulaires, des agrégats plaquettes –fibrines et embolus septiques [32, 38, 67]. Elle constitue un signe de mauvais pronostic dans l'évolution de la maladie leucémique [32, 67, 68,69].

L'atteinte directe est caractérisée par des lésions spécifiques liées à l'infiltration leucémique de l'œil, ou de son pôle postérieur. L'envahissement oculaire se fait par contiguïté à partir du système nerveux central par le biais des espaces sous arachnoïdiens. Cependant, l'atteinte oculaire est isolée et évoque une colonisation de l'œil par voie sanguine [67, 71, 74, 75].

Les infiltrats de petite taille ont tendance à être périvasculaires, et les infiltrats sous rétiens sont considérés comme un hypopion.



**Figure 18 :** Décollement séreux de la rétine du pôle postérieur [32].

Moins fréquemment, le décollement séreux de la rétine peut se voir en cas de LAL [22, 23, 24, 31, 32] et spécialement comme signe de maladie ou de rechute. C'est une complication ophtalmologique rare. La plupart des cas rapportés de leucémie aigüe lymphoblastique avec décollement séreux de la rétine touchent les jeunes patients et touchent préférentiellement le pôle postérieur de la rétine [32].

L'infiltration leucémique large peut entraîner un décollement total de la rétine et peut être le seul signe en cas de rechute de la LAL.

Le mécanisme du décollement de la rétine dans la LAL est expliqué par l'infiltration des cellules leucémiques dans la choroïde et par là une diminution du flux de sang dans les choriocapillaires, entraînant ainsi une ischémie de l'épithélium pigmentaire de rétine et une rupture des jonctions cellulaires de la barrière hémato rétinienne, à l'origine de diffusion sous le neuroépithélium, et de la formation d'un détachement séreux exsudatif de la rétine [23, 31, 74].

Ou bien, il est dû à une atteinte directe de l'épithélium pigmentaire avec altération de ses jonctions intercellulaires et par conséquent un décollement séreux du neuroépithélium [32, 74].

L'invasion rétinienne en cas de décollement séreux rétinien (DSR) est diagnostiquée par une imagerie à savoir l'OCT oculaire, l'échographie oculaire. Le diagnostic étiologique du DSR lorsqu'il est associé à une atteinte du SNC, est révélé par une PL. Beaucoup plus simplement, la résorption du décollement obtenue après chimiothérapie peut faire le diagnostic. On peut éventuellement faire une aspiration de l'humeur aqueuse, une vitrectomie; ou une aspiration du liquide sous rétinien à la recherche de cellules leucémiques [24, 28, 29, 31].

Dans notre cas, le détachement séreux de la rétine est apparu chez le patient en rémission hématologique. Ceci peut être expliqué par l'infiltration leucémique de la choroïde avant les effets de la chimiothérapie. Et comme on pense que les agents chimio thérapeutiques atteignent difficilement l'œil en raison de la barrière hémato rétinienne [32, 34, 35, 36], les cellules leucémiques se sont multipliées après la rémission thérapeutique.

On peut aussi avoir des manifestations oculaires simultanément à la chimiothérapie. Ceci peut être expliqué par la présence de clones chimio résistants qui survivent en sous rétinien [31].

Le diagnostic différentiel se fait avec la maladie de Vogt KoyanagiHarada, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la chorioretinopathie séreuse centrale, les métastases néoplasiques, l'hémangiome choroidal, le syndrome d'effusion uvéal.

En effet, la chimiothérapie, qui entraîne une rémission rapide du décollement séreux de rétine, suppose que le décollement soit dû à l'infiltration cellulaire leucémique .Le traitement précoce et approprié peut résoudre le décollement séreux de rétine, avec une acuité visuelle qui redevient normale [31].

Il est important de performer la chimiothérapie première. En cas d'échec de la chimiothérapie systémique, l'irradiation oculaire à dose supérieure à 10 Gy est aussi recommandée. Certains physiciens recommandent une dose de 30 Gy pour éviter les rechutes [24, 25, 30,31].

L'atteinte vitrénne de la LAL a été rarement rapportée dans la littérature, car on pense que la membrane interne limitante agit comme une barrière anti leucémique. Probablement, l'atteinte se fait à partir du nerf optique. Elle se traduit par une hyperdensité vitrénne et entrainer une baisse d'acuité visuelle, nécessitant ainsi une vitrectomie [32,43].

Cependant, un cas d'infiltration vitrénne liée à une LAL a été décrit par Swartz et confirmé par l'examen cytologique de la ponction du vitré [56]. Cette atteinte vitrénne était unilatérale et était associée à une atteinte méningée. Elle avait par ailleurs régressé sous chimio radiothérapie.

Il existe deux hypothèses pour expliquer cette atteinte :

- Soit les cellules gagnent le vitré par l'envahissement du nerf optique [32, 43, 71]
- Soit, comme la théorie de Ridgway l'indique, l'œil représente un sanctuaire pharmacologique non accessible à la chimiothérapie. Dans ce cas, l'atteinte ne serait pas associée à une atteinte cérébro-méningée, ni du nerf optique. Toutefois, certains produits semblent avoir un meilleur passage oculaire que d'autres, comme la cytarabine qui a été utilisée par Swartz en association avec la radiothérapie pour traiter avec succès le cas rapporté [71, 72, 73].

L'infiltration cellulaire du vitré peut nécessiter une vitrectomie en cas d'infiltration dense et bilatérale ou résistante à la chimiothérapie [32, 43, 55].

L'hémorragie vitrénne provenant du saignement de la rétine, peut aussi se voir [32].

## VII. Choroïde

Elle est le tissu oculaire le plus communément affecté. L'atteinte choroïdienne n'est cliniquement pas parlante. Cependant, elle se traduit par des altérations de rétine qui peuvent se voir, à savoir l'atrophie de l'épithélium pigmentaire et le détachement séreux de rétine, souvent au niveau du pôle postérieur. L'angiographie donne un aspect similaire que celui observé dans l'occlusion choriocapillaire [32, 44].

L'infiltration de la choroïde provoque un aspect en peau de léopard [67, 76].

## VIII. NERF OPTIQUE

L'atteinte du nerf optique se voit en cas d'atteinte du système nerveux central (13 % à 18% des cas). L'atteinte du système nerveux central devient de plus en plus fréquente. Ceci est dû aux traitements actuels qui ont permis l'augmentation du taux de survie des malades souffrant de la leucémie aigüe lymphoblastique [32, 45, 46]. Les symptômes de l'atteinte du système nerveux central dépendent de l'augmentation de la pression intracrânienne et de l'affection du nerf optique et des nerfs crâniens. Cette atteinte peut se traduire par des nausées, des vomissements, des signes oculaires comme le flou visuel, une baisse de l'acuité visuelle ou une diplopie, si les nerfs crâniens III, IV, VI sont atteints. Parfois, l'atteinte du nerf optique est asymptomatique et seul l'œdème papillaire peut être retrouvé [32, 34, 37, 47, 48].

L'œdème papillaire est le plus souvent le signe d'atteinte du nerf optique. Il est dû à une infiltration directe du nerf optique par les cellules leucémiques, ou indirecte due à une invasion leucémique rétro laminaire.

Néanmoins, le nerf optique peut être atteint sans présence d'œdème papillaire [32].

L'infiltration de la tête du nerf optique survient dans 1,4 % des cas pédiatriques mais elle est exceptionnelle chez l'adulte. L'œdème papillaire peut se compliquer d'occlusion vasculaire rétinienne, probablement en raison d'une infiltration des parois des vaisseaux. Si l'occlusion est incomplète, une récupération visuelle partielle est possible sous traitement associant chimiothérapie, corticothérapie et éventuellement radiothérapie oculaire. Le pronostic général de la maladie reste particulièrement sombre.

L'œdème papillaire est le plus souvent asymétrique. Il doit être différencié d'un œdème papillaire relatif à une hypertension intracrânienne. Une diminution de l'acuité visuelle, une infiltration périvasculaire et para papillaire rétinienne, une atteinte asymétrique et l'absence de signes cliniques d'hypertension intracrânienne ou de méningite plaident en faveur d'une infiltration blastique du nerf optique [76, 77].

L'atteinte du nerf optique se voit au cours de l'évolution de la maladie, mais peut aussi se voir comme premier signe de la leucémie aigüe lymphoblastique ou au cours d'une rechute extra médullaire après la rémission. Elle traduit le mauvais pronostic de la maladie, surtout quand le malade reçoit encore le traitement.

L'attitude thérapeutique du traitement du nerf optique est difficile du fait qu'il est relativement difficile à l'atteindre par la chimiothérapie systémique et est donc considéré comme un sanctuaire de la leucémie aigüe lymphoblastique. Le traitement associe la chimiothérapie intrathécale et la radiothérapie en cas de son atteinte.



**Figure 19:** Œdème papillaire chez un patient souffrant de LAL [32].

## **B. LES MANIFESTATIONS SECONDAIRES**

### **I. Orbite et paupières**

Les structures de l'orbite peuvent être affectées suite à une chimiothérapie, radiothérapie, ou suite à une greffe de moelle osseuse. Ces malades sont en déficit immunitaire et sont susceptibles aux infections opportunistes.

Les glandes lacrymales sont souvent atteintes suite à ce traitement agressif. Cette atteinte se manifeste par une dysfonction lacrymale et une sécheresse oculaire, qui entraînent des problèmes de cornée, à savoir une kératoconjonctivite, un ulcère cornéen voire même une perforation cornéenne et une endophtalmie. D'autres manifestations infectieuses peuvent se voir, comme la cellulite pré septale et la dacryocystite aigüe. Le traitement antibiotique doit être rapidement administré, le but étant d'éviter les complications [32, 37].

### **II. Conjonctive**

La plupart des atteintes conjonctivales sont dues à la sécheresse oculaire. Les patients traités par la transplantation de moelle osseuse sont prédisposés à développer la maladie du greffon. L'incidence atteint 81.5% des cas selon les séries et cette atteinte oculaire est considérée de mauvais pronostic car la kératoconjonctivite secondaire à la maladie de greffon est difficile à maîtriser. Il existe quatre stades aigus de la maladie selon le degré de sévérité : l'hyperhémie, le chémosis, les pseudomembranes et la perte de l'épithélium conjonctival et enfin une perte de l'épithélium cornéen. La dysfonction des glandes meibomiennes est une autre complication de la maladie de la greffe de

moelle osseuse. Il est estimé que plus que la moitié des patients ayant reçu la transplantation vont développer une sècheresse oculaire dans les six mois qui suivent.

Les signes pathognomoniques de la chronicité sont les lignes fibrineuses de la conjonctive tarsale. La sévérité de la sécheresse oculaire et la kératinisation superficielle évoluent vers la formation d'un ectropion, la lagophtalmie cicatricielle et la lichenification palpébrale. L'impact sera l'émergence d'ulcères cornéens érosifs sévères et récurrents qui vont se compliquer par une greffe infectieuse.

Les autres manifestations secondaires sont dues au traitement anti leucémique, et les infections oculaires opportunistes. Le Methotrexate entraîne une toxicité directe de la cornée et la conjonctive et donne une kératoconjunctivite.

L'immunosuppression due à la leucémie et secondairement à la chimiothérapie favorise les infections par différents microorganismes [32, 49, 50,51].



**Figure 20** : ectropion sur sécheresse oculaire sévère [32].

### **III. Sclère**

Occasionnellement atteinte, sous forme de sclérite.

### **IV. Cornée**

Certaines drogues de chimiothérapie peuvent produire une toxicité cornéenne. C'est le cas de la cytarabine qui entraîne une toxicité cornéenne en interférant avec l'ADN de l'épithélium cornéen, se manifestant ainsi par des kératites et des ulcères cornéens.

La kératoconjonctivite sèche est la manifestation la plus commune de la maladie du greffon. Dans certains cas sévères, on peut avoir des kératites, des ulcères cornéens, et une dégénérescence cornéenne calcifiante chez des patients

souffrant d'une sécheresse oculaire. Dans ces cas, le calcium se dépose au niveau de stries cornéennes. Vu la fréquence et la sévérité de ces altérations de la surface oculaire, il est important de faire le suivi des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse.

Suite à l'immunosuppression, on peut assister à des infections opportunistes comme l'herpès ou les infections fongiques occasionnant des kératites, des ulcères cornéens ou encore une perforation cornéenne [32, 49,50].

## **V. Chambre antérieure et angle iridocornéen**

L'ischémie du segment antérieur est secondaire à l'anémie et l'hyperviscosité. Elle peut entraîner un œdème cornéen, un chémosis conjonctival, une uvéite antérieure, une augmentation du tonus oculaire, une cataracte, une douleur oculaire.

Les cataractes peuvent aussi être l'effet indésirable de l'usage des corticoïdes, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie, ou après une ischémie due à l'anémie et à l'hyperviscosité [32,37].

## **VI. Rétine**

Les patients ayant une leucémie aigüe lymphoblastique sont susceptibles aux infections opportunistes qui peuvent atteindre la rétine, surtout durant la période de la neutropénie. Celle-ci résulte de la pathologie elle-même et de la chimiothérapie. En effet, ces patients sont susceptibles à de larges variétés d'infections virales : cytomégalovirus, herpès, fongiques : candida, aspergillus protozoaires et bactériennes [32,52].



**Figure 21:**infection opportuniste au cytomégalovirus chez un patient immunodéprimé [32].

L'infection au cytomégalovirus est parmi les infections virales des immunodéprimés. Pourtant, sa prévalence chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne est inconnue. On pense qu'elle est basse [32, 52].

Les virus envahissent la rétine causant ainsi des hémorragies, des nécroses, un décollement exsudatif ou rhégmato-gène de la rétine [32, 53]. D'autres virus sont aussi concernés par la nécrose rétinienne : zona varicelle, virus des oreillons. Ce dernier devrait être responsable d'uvéite granulomateuse [32, 54].



**Figure 22** : hyalite causée par une infection au candida albicans [32].

Pour les infections fongiques, le candida albicans est de loin le plus fréquent chez ces malades. Lorsqu' il atteint la rétine, il apparaît typiquement en foyers sous forme de lésions blanchâtres uniques ou multiples. Il peut s'étendre jusqu'au niveau du vitré et donner un aspect typique de ballons cotonneux. En effet, le risque de développer une chorioretinite chez les patients avec candidémie a baissé avec l'introduction rapide du traitement antifongique [32, 55, 56].

L'infection à aspergillus est aussi commune chez les patients leucémiques.

## VI. Choroïde

L'atteinte secondaire de la choroïde est très peu fréquente par rapport à l'atteinte primaire. L'infarctus retinochoroidal peut être détecté au cours du traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique [32,57].

## VII. NERF OPTIQUE

L'atteinte secondaire est liée à la toxicité de la chimiothérapie, aux antibiotiques, à la radiothérapie, ou est due à l'ischémie causée par l'anémie et par l'hyperviscosité ou aux infections opportunistes dues à l'immunosuppression [32, 58, 59].


**En conclusion**, les manifestations ophtalmologiques sont très fréquentes durant les leucémies aigües et les transplantations de cellules souches hématopoïétiques dans les cancers, dues à l'amélioration de la survie des malades grâce aux nouveaux protocoles efficaces de traitement, qui donnent des résultats favorables pour plus de 80% des sujets atteints.

Ces manifestations apparaissent souvent durant l'évolution de la maladie et sont souvent un premier signe de rechute après rémission.

L'atteinte oculaire peut être causée directement par l'infiltration des cellules leucémiques ou secondairement à l'anémie, l'hyperviscosité, la thrombopénie, la leucopénie ou les infections opportunistes. Toutes les structures de l'œil peuvent être concernées.

Le traitement des manifestations oculaires est difficile car la chimiothérapie diffuse mal à ce niveau. La radiothérapie oculaire est donc utilisée dans ce cas.

Et enfin, tout malade souffrant d'une leucémie aigüe lymphoblastique doit bénéficier d'un examen ophtalmologique régulier pour détecter et traiter rapidement les rechutes oculaires le plus tôt possible. Car plus le traitement est instauré précocement, plus les pronostics vital et fonctionnel sont meilleurs.



*Chapitre 6 :  
Place de l'imagerie oculaire  
dans les localisations  
ophtalmologiques  
des LAL*

Les manifestations ophtalmologiques dans les LAL peuvent être symptomatiques ou de découverte totalement fortuite. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique des tissus. Les techniques d'imagerie représentent, dans cette indication, un formidable outil de dépistage, d'aide au diagnostic et de suivi évolutif après traitement chimiothérapique. Chaque appareil doit être utilisé pour ses propriétés intrinsèques tout en tenant compte de ses limites. L'imagerie vient en complément et ne remplace nullement l'examen clinique complet (lampe à fente, gonioscopie, fond d'œil dilaté, examen de l'œil controlatéral).

Les examens les plus utiles sont les photographies couleurs, ces clichés sont utilement complétés par des images en coupe qui peuvent être obtenues par échographie et par OCT avec un avantage en pénétration aux ultrasons. L'exploration angiographique apporte l'analyse de la composante vasculaire rétinienne et choroïdienne [100].

## **A. PHOTOGRAPHIE COULEUR ET FILTREE**

Il s'agit d'un véritable document iconographique précis, à réaliser systématiquement, qui permettra de suivre l'évolution de l'atteinte leucémique dans le temps et d'objectiver une croissance tumorale ou de s'assurer du contrôle local de la tumeur après traitement. La technique photographique doit permettre d'obtenir un document net, contrasté pour distinguer la texture et la coloration avec une bonne visibilité des contours et des limites de la lésion. Les photographies servent de référence et pourront être comparées à tout moment à l'examen clinique. Les rétino-graphes peuvent être mydriatiques ou non

mydriatiques. Leur champ assure classiquement un angle de 50 à 60° avec possibilité de composition de différents clichés, mais de nouvelles générations dites «grand champ» permettent de couvrir, en une prise, un champ pouvant aller jusqu'à plus de 200°. Il existe cependant une limitation d'accès à l'extrême périphérie rétinienne et au corps ciliaire, mais aussi une limitation en cas de perte de transparence des milieux[100].

## **B.ÉCHOGRAPHIE OCULAIRE**

L'échographie oculaire est l'examen complémentaire le plus important pour l'évaluation et le diagnostic des localisations ophtalmologiques des LAL. L'échographie permet d'analyser le segment antérieur (mode haute ou très haute fréquence à focale courte appelé aussi UBM pour Ultrasound Biomicroscopy) mais également le segment postérieur (focale longue, sonde de 10 ou 20 MHz).

L'examen échographique permet d'explorer les structures orbitaires à la recherche d'une extension. L'avantage de l'échographie est de pouvoir imager toutes les lésions malgré un trouble des milieux transparents, et de pouvoir accéder à toutes les structures oculaires comme le corps ciliaire ou la pars plana difficilement accessibles à l'examen à la lampe à fente et inaccessibles aux rétinographes et aux appareils OCT [99, 100].

## **C. ANGIOGRAPHIE RETINIENNE**

L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence l'arbre vasculaire rétinien et choroïdien avec ses modifications, ses anomalies et troubles rhéologiques.

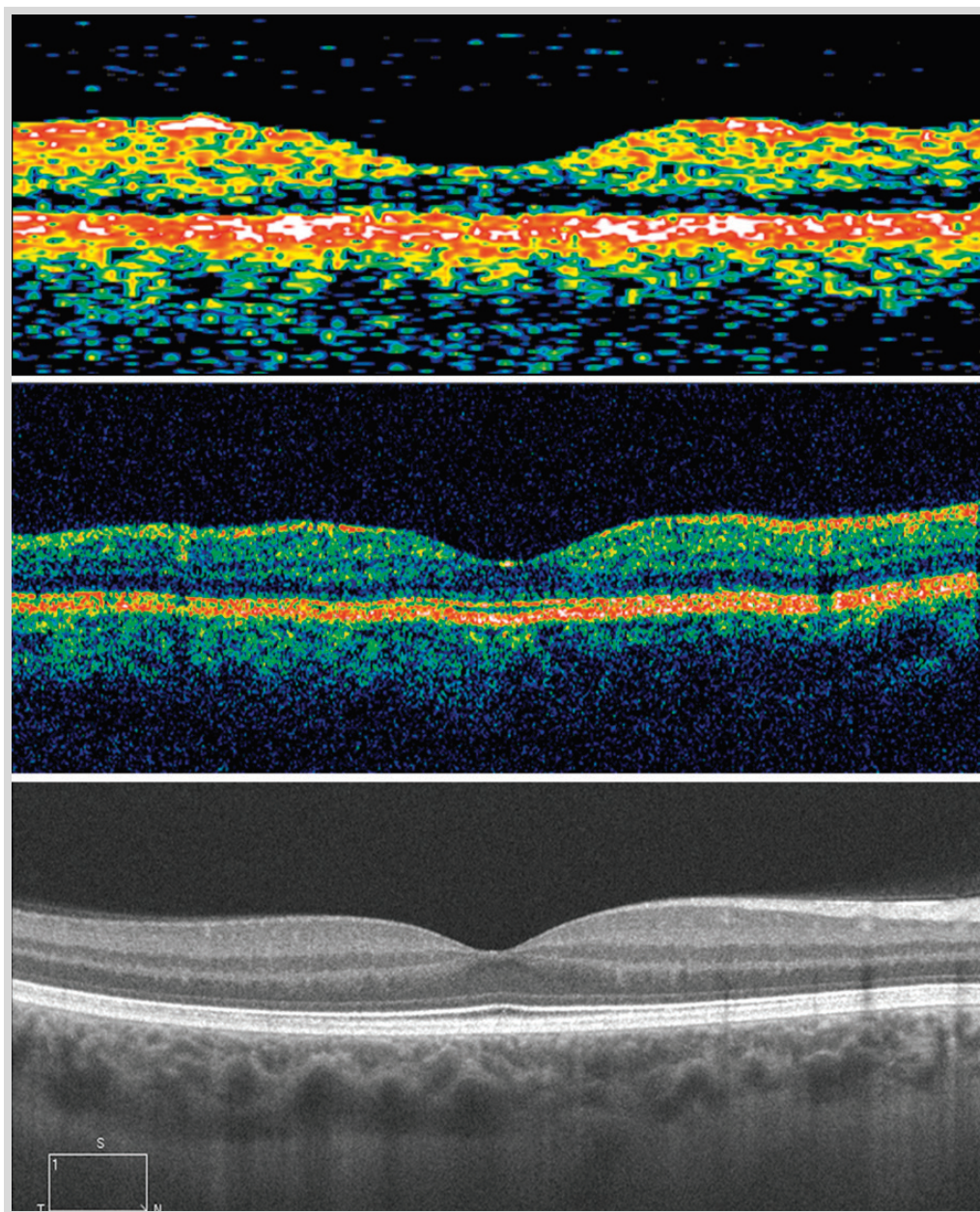
L'angiographie au Vert d'indocyanine, en comparaison à la fluorescéine, présente deux avantages : ce colorant se lie presque entièrement (98 %) aux protéines sanguines et n'est donc pas extravasé par la circulation choroïdienne et les bandes d'absorption et d'émission sont situés dans l'infrarouge proche de la fluorescéine. Ainsi, les vaisseaux de gros et moyen calibres de la choroïde sont clairement visualisés [100].

## **D. TOMOGRAPHIE EN COHERENCE OPTIQUE (OCT)**

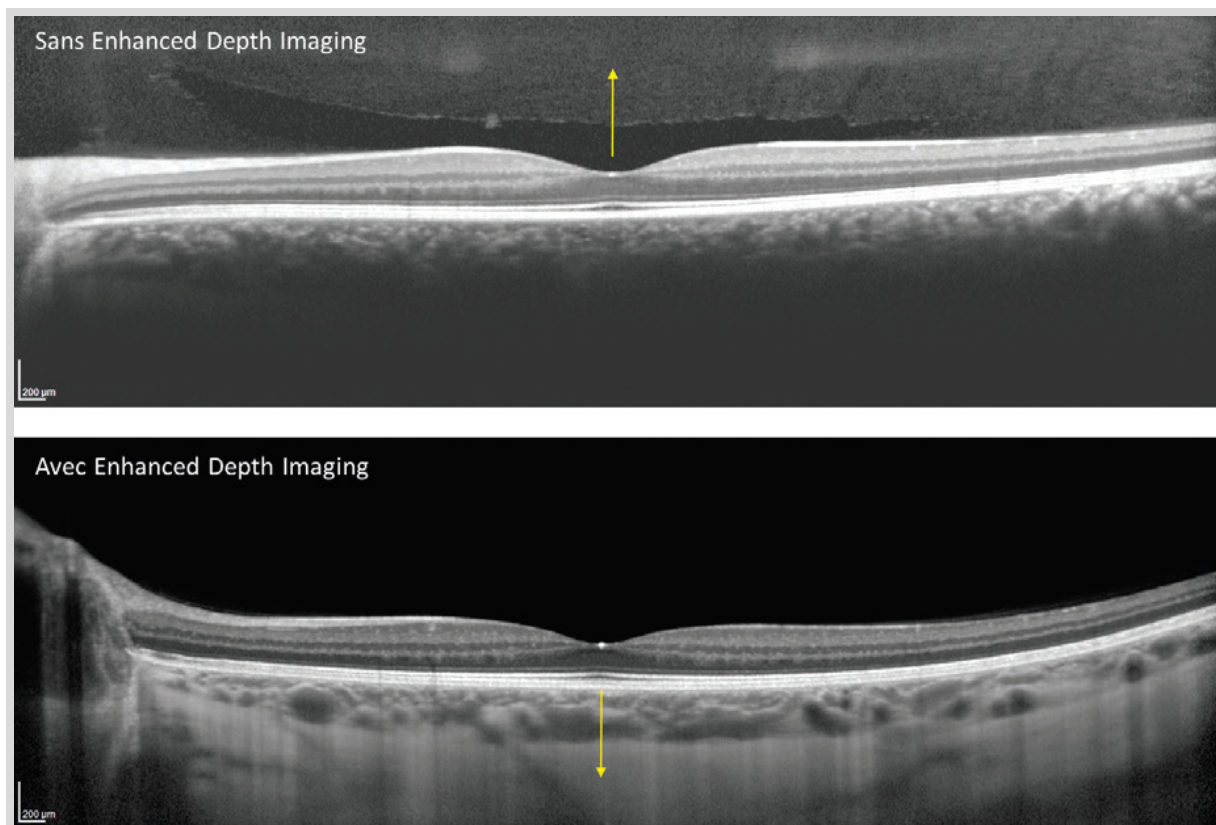
L'examen par OCT est devenu un des examens complémentaires les plus pratiqués en ophtalmologie. Il s'agit d'un examen d'imagerie en coupe, non contact, rapide, fiable et reproductible permettant d'analyser les signes associés aux LAL (œdème, DSR, logettes, DEP...).

Récemment, on note une évolution de cette technologie passant de la génération des OCT «time domain» à la génération des OCT «spectral domain». Cette évolution s'accompagne d'une nette augmentation du nombre de coupes à la seconde offrant ainsi une meilleure résolution (5-10 µm). Il existe également à ce jour un appareil dit «swept source» offrant un nombre de coupes encore plus élevé avec une longueur d'onde légèrement différente et donc une pénétration plus importante pouvant être utile pour les tumeurs choroïdiennes. À noter également deux évolutions de l'OCT tout à fait intéressantes dont l'utilisation est vouée à se développer dans les années à venir : l'«OCT en face» qui est une reconstruction des coupes d'OCT selon un plan de segmentation offrant ainsi une vue «en face» et le mode EDI (Enhance Depth Imaging) qui est une technique de défocalisation du signal permettant une excellente visualisation

des structures de la choroïde . Une autre évolution des appareils se fait vers un élargissement des fenêtres d'acquisition mais l'examen par OCT est cependant limité au pôle postérieur sans pouvoir accéder aux lésions périphériques. De plus, l'exploration par OCT étant basée sur l'utilisation d'un faisceau de lumière infrarouge, l'acquisition peut être limitée par les troubles des milieux transparents [95, 96, 99].



**Figure 23** : Coupes comparant les différentes générations d'OCT depuis les premières générations dites « time-domain » jusqu'à l'OCT « spectral domain » [95].



**Figure 24** : Coupe d'OCT avec et sans mode EDI montrant l'excellente visibilité du vitré en mode sans EDI et de la choroïde en mode EDI [96, 100].

Ainsi pour les localisations oculaires des LAL affectant le segment antérieur, l'imagerie associe des photographies soit par l'utilisation d'un rétinographe focalisé sur le segment antérieur, soit par une lampe à fente photographique. Il est possible d'utiliser les différents filtres connus et de pratiquer une angiographie à la fluorescéine focalisée sur le plan irien. Ces informations sont utilement complétées par des images en coupe obtenues soit par OCT du segment antérieur (OCT de segment antérieur ou OCT de segment postérieur focalisé sur le segment antérieur), soit par échographie de haute et de très haute fréquence à focale courte en mode UBM (ultrasound biomicroscopy).

Pour les localisations oculaires des LAL affectant le segment postérieur l'imagerie de la lésion localisée au segment postérieur doit associer des rétinographies couleurs et filtrées, éventuellement une angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine, une échographie en mode B et parfois en mode doppler couleur et un OCT. L'IRM est indiquée lorsque l'on suspecte une extension extrasclérale ou au nerf optique [100].



*Chapitre 7 :*  
*Pronostic*

Les LAL ont un taux de guérison supérieur à 80% dans les pays développés. Les patients ayant une cytogénétique défavorable et les plus âgés ont un pronostic défavorable [78].

## **A. FACTEURS PRONOSTIQUES DES LAL**

### **I. Facteurs préthérapeutiques**

#### **1) Age**

Un âge supérieur à 60ans est péjoratif. Le taux de rémission complète est de 60 % à 70%. Les plus jeunes - moins de 30 ans- ont un taux de RC supérieur à 90% -95% [78]. Ceci peut être expliqué en partie par le fait que les patients les plus âgés présentent une grande vulnérabilité face à la toxicité des chimiothérapies intensives [80, 81].

#### **2) Caractéristiques immunophénotypiques**

Certaines caractéristiques immunophénotypiques sont également associées à un pronostic péjoratif. On différencie classiquement les LAL B et LAL T [80].

Au sein des LAL B, les phénotypes pro B CD10 négatifs sont de risque défavorable, surtout lorsqu'ils sont associés à la translocation t(4,11). L'expression de CD20 dans les LAL à précurseur B a une signification controversée chez l'enfant. Chez l'adulte, dans l'analyse GRAAL 2003 (Group For Research For Adult Lymphoblastic Leukemia), les patients hyper leucocytaires au diagnostic et présentant de façon concomitante une expression

CD20 supérieure à 20% avaient un taux de rémission complète semblable aux autres patients. En revanche, l'incidence cumulée de rechute était augmentée.

A partir de ces observations, l'intérêt d'utilisation du RITUXIMAB pour ce sous-groupe s'est posé et a été évalué dans le GRAAL 2005 dont les résultats sont en cours d'étude[80, 82,83].

Dans les LAL T, le pronostic est plus péjoratif pour les sous types pro, pré et matures que pour les phénotypes CD1a+et CD56+ [80].

### **3) Cytogénétique**

Les anomalies clonales acquises sont retrouvées dans 60% à 75% des cas. Les anomalies caryotypiques de pronostic défavorable sont de grande fréquence chez l'adulte. Ce qui rend compte des taux de survie sensiblement inférieurs, en comparaison avec les enfants (environ 80% de guérison) [78].

Les LAL t(9;22) ou à chromosome Philadelphie sont des LAL pré B avec une translocation t(9;22) et sont rares chez l'enfant (taux inférieur à 5%)[78].L'incidence augmente avec l'âge, 40% chez l'adulte. Leur pronostic péjoratif a été amélioré par STI (GLIVEC), inhibiteur spécifique de la protéine de fusion BCR-ABL [78].

Les LAL t(4,11), pour lesquels l'allogreffe est le traitement de choix, sont également de très mauvais pronostic [78, 80, 84].

Le réarrangement MLL, les anomalies de ploïdie et monosomie 7 sont un groupe de mauvais pronostic avec un risque de rechute à 5 ans de l'ordre de 25% [80].

Il existe d'autres caractéristiques cytogénétiques de risque défavorable mises en évidence chez l'enfant à savoir :

- la délétion intra génique d'IKZF1 et les réarrangements de MLL pour LAL B\
- et l'absence de mutation NOTCH1/FBXW7 et /ou la mutation N/K-RAS et /ou les altérations du gène PTEN chez les patients atteints de LAL T [80,85].

Ces caractéristiques sont associées à un risque d'incidence cumulée de rechute augmentée, une survie sans progression diminuée, et une survie globale diminuée [85].

Ces facteurs de risques ressortent comme plus prédictifs que la notion de précocité de réponse au traitement utilisée jusqu'alors [85].

#### **4) Taux de leucocytes initial**

Il reflète une masse tumorale plus importante et un taux de prolifération des cellules blastiques plus élevé[80].

Les patients ayant un taux de leucocytes initial supérieur à 30.000/mm<sup>3</sup> sont considérés comme hyper leucocytaires [3] et ont une durée de RC significativement inférieure pour les LAL de lignage B [78].

#### **5) Autres facteurs**

- L'atteinte du système nerveux central est un facteur pronostique très important [78].
- Le fort pourcentage des blastes médullaires et /ou circulaire.
- Les LDH élevées.

## II. La réponse au traitement

La cinétique de réponse au traitement est un élément pronostique important [78].

Lors du traitement d'induction, une corticorésistance et /ou l'obtention d'une rémission complète en plus de 4 à 6 semaines sont des éléments péjoratifs [78].

La cortico sensibilité est définie par des Blastes inférieurs à 1 G/L, à J7 du début de la corticothérapie, et la chimio sensibilité est définie par la présence de moins de 5% de blastes à J14 / J21 de la chimiothérapie d'induction, mis en évidence sur le medullogramme [80].

Actuellement, la notion de maladie résiduelle minime ou encore MRD (Minimal Residual Disease) ressort comme un facteur prédictif. Ce terme correspond à la présence de cellules leucémiques résiduelles non mises en évidence chez les patients en rémission cytologique (moins de 5% de blastes au médullogramme et reconstitution hématopoïétique sur hémogramme) [80].

L'évaluation de la maladie résiduelle avec PCR est un nouveau facteur pronostique. Une maladie résiduelle avec PCR montrant un taux supérieur à 1% sur 200.000 cellules mononuclées médullaires à l'issue du traitement d'induction prédit une rechute [78], c'est-à-dire une incidence cumulée de rechute élevée.

## **B. LE PRONOSTIC DE LA LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE EN CAS D'ATTEINTE OCULAIRE CHEZ L'ENFANT**

Très peu d'études ont été faites, pour montrer le pronostic de la maladie en cas de manifestations ophtalmologiques.

En 1976, Ridgway et al ont rapporté que 80% des enfants décédaient 10 mois après les complications ophtalmologiques dans la leucémie aigüe [73].

En 1989, LO Curto et al ont rapporté que 6/38 (15%) des patients ayant une localisation ophtalmologique ont atteint la rémission complète [71].

Ces deux études ne permettaient pas d'indiquer le pronostic, parce que la période d'observation était courte et pas assez claire.

Dans une 3<sup>ème</sup> étude menée en 1992, K.ohkoshi et W G Tsiaras ont montré que 96%des enfants avec une LAL sont décédés après moins de 28 mois de la découverte des manifestations oculaires. Il y avait très peu de chances d'atteindre une guérison complète, même avec les méthodes de traitement les plus développées. Par contre, LO Curto et al ont rapporté un taux de rémission complète supérieur à 78 mois chez les patients leucémiques avec atteinte ophtalmologique isolée. Il y avait donc possibilité pour ces patients d'atteindre la guérison.

K.ohkoshi et W G Tsiaras, ont également démontré que le taux de survie à 5 ans des malades ayant une localisation ophtalmologique était plus faible que celui de ceux qui en manquaient. Ceci suppose que la présence de ces manifestations ophtalmologiques est probablement un facteur qui réduit la survie.

En effet, il existe deux causes de cette atteinte ophtalmologique :

- L'infiltration tissulaire des cellules leucémiques
- La dysfonction de la moelle osseuse (anémie, thrombopénie)

La plupart des malades de K.ohkoshi et W GTsiaras avec atteinte ophtalmologique, avaient une atteinte leucémique du SNC associée (82,4%). L'incidence de l'atteinte ophtalmologique associée à celle du SNC était beaucoup plus élevée que celle de l'atteinte ophtalmologique isolée. Sachant que l'atteinte du SNC est l'une des complications qui mènent à un mauvais pronostic. La période de rémission hématologique est réduite par l'atteinte du SNC, qui sera inévitablement suivie d'une rechute au niveau de la MO [86, 88].

La forte incidence de la localisation neurologique dans l'étude menée par K. ohkoshi et W. G. Tsiaras explique le taux de survie qui est bas.

La dysfonction de la moelle osseuse est une autre cause de l'atteinte ophtalmologique. Cette dysfonction se voit surtout lorsqu'il s'agit d'une rechute médullaire. La rechute au niveau de la moelle osseuse est donc un autre facteur de mauvais pronostic qui réduit le taux de survie. Dans cette étude (K. ohkoshi et W. G. Tsiaras, 1992), tous les malades avec atteinte ophtalmologique avaient soit une rechute au niveau de la moelle osseuse, soit une atteinte du SNC associée. Ce qui suppose que la période de survie était plutôt influencée par ces deux problèmes et non par l'atteinte ophtalmologique.

Parmi les manifestations ophtalmologiques, l'atteinte du nerf optique est considérée partiellement comme une atteinte du système nerveux central. Toutefois, bien que l'atteinte du nerf optique et l'atteinte du SNC aient la même pathogénie, ces deux désordres ont un pronostic différent. La période moyenne de survie est meilleure pour la première. Ceci suppose que l'atteinte du système nerveux central est en rapport avec une atteinte systémique plus importante que l'atteinte du nerf optique.

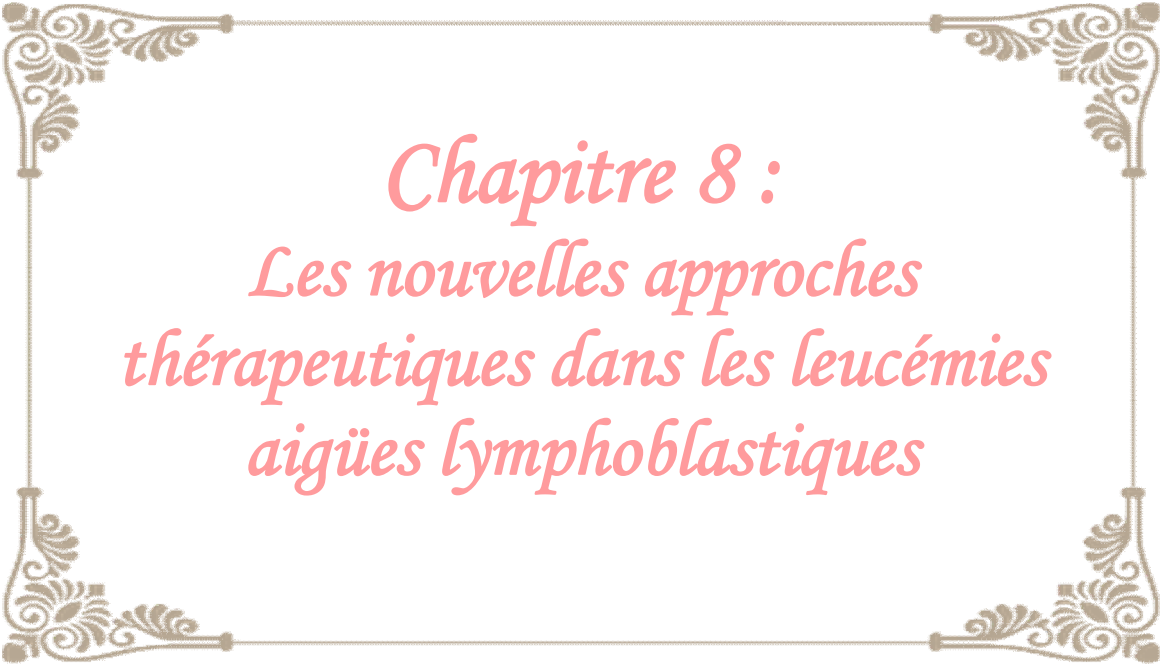
Cette étude a permis de démontrer que le pronostic des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique avec une localisation oculaire, était en rapport avec la présence de ces facteurs de risque, à savoir l'atteinte du système nerveux central, ou la rechute de la moelle osseuse.

Les manifestations ophtalmologiques et les signes neuro ophtalmiques sont en rapport avec un mauvais pronostic, s'ils sont vus en période de rechute médullaire ou du SNC. C'est pourquoi l'examen ophtalmologique en cas de rechute est d'une valeur prédictive de la survie.

Children's Oncology Group (COG) a mené une étude sur les facteurs pronostiques à la rechute, dont les résultats montrent que ces facteurs pronostiques restent inchangés quels que soient les protocoles thérapeutiques et les années de prise en charge [101]. Dans cette étude, sur 9 585 enfants atteints de LAL inclus entre 1988 et 2002, 1 961 rechutes (20,5%) ont été enregistrées. Le délai de rechute apparaît comme le facteur pronostique principal avec une survie globale à 5 ans de 21 % en cas de délai de rechute inférieur à 18 mois. L'analyse multi variée, après stratification selon le délai et le site de la rechute,

fait apparaître l'âge au diagnostic (supérieur à 10 ans), le sexe masculin, le phénotype T, et l'atteinte du système nerveux central, au diagnostic comme les facteurs de mauvais pronostic à la rechute, alors que l'intensité et la période de réalisation du traitement de première ligne ne semblent pas significatives.

Certains facteurs de mauvais pronostic à la rechute sont connus depuis quelques années et validés par toutes les équipes : rechute précoce (moins de 18 mois après la rémission complète), rechute médullaire (versus extra médullaire) et phénotype T. Ainsi, la survie sans événement (EFS) à 5 ans est de 25 % en cas de rechute précoce versus 55 % en cas de rechute tardive [102].



*Chapitre 8 :  
Les nouvelles approches  
thérapeutiques dans les leucémies  
aigües lymphoblastiques*

La leucémie aigüe lymphoblastique englobe des entités très hétérogènes qui se distinguent par leurs caractéristiques immunophénotypiques, caryotypiques et moléculaires. Cette caractérisation permet d'une part d'apprécier le pronostic de la leucémie et d'autre part de guider la stratégie thérapeutique.

Les progrès récents dans l'adaptation du traitement chez l'enfant ont permis d'obtenir une survie à 5 ans sans complications dans 80% des cas et un taux de survie à 5 ans dans 90% des cas [93].

Le traitement d'induction des LAL repose actuellement sur la chimiothérapie intensive. Suite à l'induction, l'enjeu est d'orienter les patients vers l'intensification thérapeutique ou vers une consolidation prolongée par de la chimiothérapie. Le choix est basé sur les caractéristiques initiales de la maladie mais aussi sur l'évaluation de la maladie résiduelle suite à l'induction.

L'avènement des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge de certains patients, notamment ceux présentant une LAL avec le chromosome de Philadelphie. Ils reçoivent une combinaison de chimiothérapie et d'inhibiteur de la tyrosine kinase. Ceci a permis d'augmenter les taux de réponse tout en limitant la toxicité [80].

## A. TRAITEMENT DE LA LAL

L'initiation du traitement pour un patient atteint de LAL est une urgence thérapeutique, qui doit être instaurée dans un milieu spécialisé, et qui nécessite une surveillance clinique et biologique cruciale puisqu'elle peut décompenser un syndrome de lyse, une CIVD...Le traitement repose en premier lieu sur l'administration de corticoïdes puis sur une chimiothérapie d'induction [80].

Le but de l'induction est d'éradiquer plus de 99% de la masse tumorale initiale et de restaurer une hématopoïèse efficace tout en engendrant une toxicité acceptable [80].

### I. Protocole d'induction

La survie des enfants et adolescents atteints de LAL s'est considérablement améliorée ces vingt dernières années, et ce grâce à la mise en place de protocoles de chimiothérapies stratifiés sur le risque lié à la maladie (anomalies cytogénétiques,.....)en employant des schémas de poly chimiothérapies séquentielles.Actuellement, le taux de rémission complète est passé à 99% grâce à la chimiothérapie actuelle.

Le schéma d'induction repose sur une préphase de corticoïdes (prednisone60mg/m<sup>2</sup>/j, la prednisolone, dexamethasone10mg/m<sup>2</sup>/j). Des études faites ont montré que l'usage de la dexamethasone 60mg/m<sup>2</sup>/j à la place de la prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/j, donne un meilleur résultat, mais son usage reste encore à discuter en raison des effets secondaires(hyperglycémie, HTA, infections,ostéonecrose ...etc).A cette pré-phase de corticoïdes, succède une

induction séquentielle de chimiothérapie associant la vincristine et l'Asparginase. Les patients avec des facteurs de risques élevés reçoivent en plus une intensification par les anthracyclines et le Cyclophosphamide. Cette intensification est en rapport avec un risque de morbidité, mortalité, car les anthracyclines peuvent entraîner la cardiomyopathie, et d'autres anomalies cardiaques. L'association avec la Dexrazoxane peut diminuer la cardiotoxicité sans affecter l'activité anti leucémique de cette dernière. Mais en général, l'usage des anthracyclines est limité, même pour les patients avec des facteurs de risques élevés [93].

Après avoir obtenu une rémission complète objectivée sur le medullogramme et l'hémogramme, les patients sont orientés vers deux axes de traitement[80] : Les patients appartenant au groupe à haut risque sont dirigés vers l'intensification thérapeutique sous forme d'allogreffe de moelle osseuse. Les patients appartenant au groupe de risque standard suivent un programme de chimiothérapie de consolidation intensive.

## **II. Traitement de consolidation**

Les schémas de consolidation comportent entre 6 et 9 cures de chimiothérapies qui alternent de fortes doses de Methotrexate (1 à 5g/m<sup>2</sup>), de cytarabine (1 à 3g/m<sup>2</sup>) de L-asparginase et un ou deux cycles de réinduction[80].

### **III. Traitement d'entretien**

Ce traitement suit la phase de consolidation. Il repose sur la chimiothérapie orale par la prise quotidienne de Purinethol et hebdomadaire du Methotrexate, pendant au moins deux ans. Il a été démontré que l'absence de traitement d'entretien augmentait l'incidence de rechute dans les LAL à précurseurs B essentiellement. L'impact de ce traitement prolongé est moins clair pour les LAL T ou pour les LALB matures[80].

### **IV. Intensification thérapeutique et greffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'allogreffe des CSH est une stratégie curative de la LAL. Toutefois, la toxicité de la procédure doit être prise en compte dans la décision thérapeutique. En effet, le gain de survie sans progression est contrebalancé par les risques inhérents au traitement et qui sont [80]:

- la mortalité liée au traitement.
- l'altération de la qualité de vie suite à la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte chronique.
- la survenue d'infections bactériennes, virales, fongiques...durant la période de reconstitution immunitaire, soit dans les deux ans suivant l'allogreffe.

Il est donc important d'évaluer la balance bénéfice –risque mis en jeu.

Il convient d'évaluer le risque de rechute de la maladie du patient. Une stratégie en cours d'évaluation est de réserver l'allogreffe aux patients les moins chimio sensibles, ou ceux qui gardent une MRD détectable en fin d'induction ou après deux cures de consolidation. Après, il faut évaluer aussi les comorbidités, identifier la source de CSH disponible et choisir le conditionnement adéquat précédant l'allogreffe.

### **1) Les différents types de donneurs**

La probabilité d'avoir un donneur HLA compatible intrafamilial n'est que de 25%. On envisage donc la réalisation d'allogreffe avec d'autres sources cellulaires. En premier lieu, on recherche un donneur volontaire présent sur le fichier international de don de moelle osseuse compatible, avec le receveur à une compatibilité 10/10 ou 9/10 acceptée entre le donneur et le receveur en fonction du typage HLA [80].

Le sang placentaire constitue aussi une source cellulaire intéressante du fait de l'immaturation des cellules greffées qui permet d'accepter un plus grand nombre de disparités HLA. Mais le risque infectieux est important [80].

Les greffes haplo identiques sont des greffes effectuées entre deux membres de la famille partageant un haplo type commun. Elles reposent sur l'immunité médiée par les lymphocytes NK. Bien que prometteuses, elles restent pour l'instant expérimentales [80].

### **2) Le conditionnement**

Il précède l'allogreffe. Il est un point crucial de la réussite ou de l'échec thérapeutique. Il repose sur l'association du cyclophosphamide à haute dose et une irradiation corporelle totale de 12 grays [80]. Il est important aussi d'évaluer la MDR avant l'allogreffe, car elle semble fortement liée au risque de rechute post allo greffe, ce qui suggère l'importance d'optimiser les protocoles de chimiothérapies [80].

## **B. PREVENTION DES ATTEINTES NEUROMENINGEES**

Les atteintes neuroméningées peuvent être asymptomatiques, révélées par un examen systématique de la cytologie du LCR, ou se manifester par des signes cliniques d'origine centrale. Le risque d'atteinte neuroméningée est augmenté chez les patients présentant une hyperleucocytose au diagnostic, dans les LAL B ou dans les LAL à précurseurs T. En absence d'atteinte neuroméningée, les patients reçoivent de façon systématique une prophylaxie cérébrale dont le but est de réduire la rechute méningée de moins de 2 %. Cette prophylaxie comprend : des ponctions lombaires hebdomadaires avec une injection intrathécale de corticoïdes plus ou moins associée à de la chimiothérapie (MTX, Cytarabine), de la Cytarabine et le MTX et Dexaméthasone à forte dose par voie systémique. Des études récentes ont montré que le traitement systémique et intrathécal ont remplacé l'irradiation crânio encéphalique prophylactique, afin de limiter la toxicité neurologique et améliorer la qualité de vie des survivants de LAL. En effet, l'irradiation crânio encéphalique entraîne plusieurs effets indésirables occasionnant parfois des complications fatales, à savoir : des cancers secondaires, des déficits neurologiques, des pathologies endocriniennes qui peuvent amener à l'obésité, au retard staturo pondéral, à la puberté précoce et à l'ostéoporose. En plus, plusieurs études montrent le risque similaire de rechute avec ou sans irradiation encéphalique [91, 93].

La présence de blastes dans le système nerveux central constitue un facteur de mauvais pronostic amenant à considérer ces patients dans le groupe de risque dit défavorable .Ces patients sont donc éligibles à une allogreffe de CSH.

Actuellement, on note l'étude de la cytarabine ribosomale en intrathécale dont le profil de toxicité paraît bon, mais dont l'efficacité reste à valider [80].

Par contre, les patients présentant une atteinte neuroméningée reçoivent des injections intrathécales deux fois par semaine jusqu'à négativation du LCR, et une irradiation cranio encéphalique [80].

## C. TRAITEMENT DES LAL EN RECHUTE

On appelle les rechutes combinées celles qui touchent à la fois la MO et une localisation extra médullaire associée, et qui sont de pronostic plus péjoratif que les rechutes extra médullaires isolées.

Les rechutes peuvent survenir pendant le traitement de la première poussée de LAL ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement (On Therapy) ou bien encore tardivement après l'arrêt du traitement (Off Therapy). Cette distinction a un impact important sur le pronostic des rechutes. ceci est expliqué par l'hétérogénéité des mécanismes de rechutes.

En effet, et parallèlement aux progrès apportés par la MRD dans l'évaluation du pronostic, des efforts sont réalisés pour comprendre le mécanisme et l'hétérogénéité des rechutes. L'avancée des connaissances dans ce domaine provient en partie des études cas-témoins ou sur des échantillons appariés comparant les caractéristiques au diagnostic, à la rechute et en rémission. L'utilisation de différentes méthodes dont la MTT (test de cytotoxicité in vitro du 3-tetrazolium bromide sur les blastes d'échantillons appariés), la cytométrie de flux et l'étude pangénomique appliquées à la maladie résiduelle ont suggéré des mécanismes différents entre les rechutes précoces et tardives [103].

Pour les rechutes précoces, l'étude des marqueurs spécifiques du clone leucémique montre qu'il s'agit de l'émergence d'un clone déjà présent au diagnostic, sélectionné en raison de sa résistance à la chimiothérapie. Ce clone peut être sujet à des modifications phénotypiques dans 38 à 70 % des cas, des modifications des marqueurs moléculaires ou de l'expression génique avec acquisition ou perte de l'expression de certains gènes.

A l'inverse, dans les rechutes tardives, il est proposé qu'un nouveau clone porteur d'un nouvel événement oncogénique soit en cause. Compte tenu de sa fréquence dans les LAL de l'enfant, la translocation TEL-AML1 a servi de modèle d'étude de la cinétique des événements leucémogènes. Les études sur le sang de cordon ont montré que la translocation TEL-AML1 survient in utero mais n'est pas suffisante pour induire la leucémie. Une deuxième mutation, souvent la délétion du 2<sup>e</sup> allèle de TEL, est nécessaire. Ainsi, la rémission peut s'accompagner de la persistance du clone préleucémique TEL-AML1 qui peut être sujet de seconds épisodes oncogéniques distincts et entraîner des épisodes de leucémies différentes [93,104].

Ces différences dans la pathogenèse des rechutes précoces et tardives expliquent les disparités de pronostics et suggèrent des modalités thérapeutiques différentes. Les études MTT sur les échantillons appariés au diagnostic et à la rechute ont mis en évidence une résistance accrue des échantillons de rechute aux glucocorticoïdes, à l'asparaginase, aux anthracyclines et aux thiopurines. L'exposition des cellules leucémiques aux chimiothérapies induit des modifications des expressions géniques et l'acquisition de résistances aux traitements expliquant la nécessité d'utiliser d'autres associations pour traiter les rechutes.

L'allogreffe des CSH est la seule option potentiellement curative, et donc les protocoles de rechute ont pour but de mettre les patients en RC et les amener à l'allogreffe dans de bonnes conditions. Les protocoles de rattrapage reposent soit sur la chimiothérapie conventionnelle, soit sur des thérapies ciblées en association ou non à la chimiothérapie conventionnelle. Le but étant d'amener les patients à l'allogreffe en rémission complète.

## I. La place de l'allogreffe dans l'arsenal thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des rechutes médullaires précoces des LAL de l'enfant s'articule essentiellement autour de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, considérée à ce jour comme le traitement de choix des rechutes à haut risque. Malgré sa toxicité, l'allogreffe à partir de donneur apparenté, garde son bénéfice dans les rechutes à haut risque, alors que pour les autres cas (rechutes tardives, rechutes extra médullaires), son intérêt reste controversé. Ainsi, sur la cohorte de patients inclus dans les protocoles COG entre 1991 et 1997, 188 patients en rechute traités par chimiothérapie seule ont été comparés à 186 patients traités par allogreffe géno-identique. Pour les patients en rechute précoce (inférieure à 36 mois). Le rattrapage par chimiothérapie seule permet une survie sans leucémie à 8 ans de 23 % contre 41% en cas d'allogreffe. Pour les patients en rechute tardive (> 36 mois), ces chiffres sont respectivement de 59 et 60 %, privilégiant l'intérêt de l'allogreffe aux rechutes précoces [106]. Dans cette étude, quel que soit le délai de rechute, les résultats des conditionnements avec irradiation corporelle totale (TBI) sont significativement supérieurs à ceux sans TBI, suggérant ainsi le bénéfice de ce type de conditionnement.

Le moment optimal de réalisation de l'allogreffe est aussi une décision importante et la prise en compte de la MRD est potentiellement utile dans ce choix. L'intérêt de l'évaluation de la MRD en pré greffe a été étudié sur une cohorte prospective de 91 enfants inclus dans le protocole ALL-REZ 96 ou 2002 du BFM et stratifiés en 4 groupes pronostiques (S1, S2, S3, S4) selon

l'immunophénotypage, le site et le délai de rechute [105]. Tous groupes de patients confondus, l'EFS et le risque cumulé de rechute sont respectivement de 27 et 57% lorsque la MRD est  $\geq 10^{-4}$ , contre 60 % et 13 % respectivement en cas de MRD  $< 10^{-4}$ . Dans le groupe à risque intermédiaire, l'EFS à 5 ans est de 68 % en cas de MRD  $< 10^{-4}$  versus 20 % en cas de MRD  $\geq 10^{-4}$ , ce qui suggère qu'une MRD positive après la chimiothérapie de rattrapage pourrait faire reconsidérer l'indication d'allogreffe, même dans ce groupe de malades. Dans le groupe de rechute de haut risque, l'écart pronostique reste présent avec une EFS à 5 ans de 53 et 30 % respectivement. En analyse multi variée, la MRD est le seul facteur pronostique indépendant, ce qui souligne sa valeur potentiellement décisionnelle.

Bien que la standardisation des techniques et des seuils de MRD fasse encore débat, les résultats de cette étude suggèrent que la chimiothérapie de rattrapage doit avoir pour objectif l'atteinte d'une MRD  $< 10^{-4}$ . Le bénéfice de l'atteinte de ce seuil versus le prix de la toxicité cumulée reste cependant l'objet du débat actuel. L'intérêt du monitoring de la MRD en post greffe, la fréquence de surveillance et le seuil d'alarme, notamment pour les rechutes à haut risque, font aussi partie des questions à résoudre.

## II. Les thérapies ciblées

Actuellement, le traitement de choix de la LAL Ph+ repose sur la thérapie ciblée. Il s'agit de l'IMATINIB ou inhibiteur de la tyrosine kinase ITK de 1ère génération, son efficacité et son excellent profil de tolérance en font une thérapie ciblée de choix dans la prise charge des LAL Ph+. L'adjonction de l'Imatinib à

de la chimiothérapie conventionnelle a permis d'améliorer les taux de rémission complète en fin d'induction RC>95%, ainsi que la survie sans rechute. Cette association est aussi liée à une toxicité acceptable [89].

L'arrivée des ITK de deuxième génération a permis non seulement de corroborer ces résultats mais de les améliorer. Ainsi, une induction comprenant des corticoïdes et du Dasatinib permet d'obtenir un taux de rémission de 100%, une survie globale meilleure et une toxicité nettement faible. Après, les malades ont soit une intensification thérapeutique pour une éventuelle allogreffe ou une autogreffe de cellule souche hématopoïétique, ou des cycles de consolidation seuls. Et dans ces deux cas, ils sont suivis d'une phase de maintenance qui consiste à la prise d'ITK pendant deux ans en continu [90].

D'autres nouvelles molécules pour le traitement des LAL sont représentées par :

- La Clofarabine qui est un analogue des purines, et qui a montré une efficacité importante chez l'enfant en monothérapie. Sa toxicité est essentiellement hépatique. On a démontré la présence d'une action synergique entre la Cytarabine et la Clofarabine in vitro, et qui n'a pas été mise en évidence in vivo.

- La Nelarabine est un analogue de nucléoside métabolisé par un enzyme présente à la surface de la lignée (purienucleosidephosphorylase). Il est donc utilisé dans le traitement de rattrapage réservé aux LAL T réfractaires, métabolisé par l'enzyme, il s'accumule dans la cellule causant ainsi sa mort. La toxicité est essentiellement hématologique et neurologique.

Il existe également des thérapies ciblées qui ciblent des antigènes de surface exprimés sur les blastes lymphoblastiques :

▪ L'Epratuzumab : anticorps monoclonal humanisé ayant pour cible le CD22. Le CD22 est une glycoprotéine de la famille des immunoglobulines présent à la surface des lymphocytes B et près de 93% des lymphoblastes, antiCD22 est internalisé après fixation et agit en modifiant l'activation cellulaire et via l'ADCC. Il est actuellement en cours d'évaluation en association avec de la chimiothérapie conventionnelle dans des essais cliniques de phase II avec des premiers résultats encourageants.

▪ Le Binatumomab: anticorps bispécifique activateur de lymphocyte T ciblant le CD19 et CD3. Le CD 19 est un marqueur de différenciation des lymphocytes B qui est également exprimé sur les cellules leucémiques. Une fois le CD19 est fixé sur la cellule, il y a activation T, ce qui permet d'avoir une activité lytique spécifique. Actuellement, il est en cours d'évaluation dans des essais cliniques en phase I et II avec des résultats extrêmement encourageants [80].



*Conclusion*

Notre patient sans antécédents pathologiques particuliers a présenté à l'âge de 18 ans, une leucémie aigue lymphoblastique de phénotype T, de mauvais pronostic. Une chimiothérapie conventionnelle durant 3 ans a permis de le mettre en rémission complète dès le premier mois. Après 4 ans et demi de rémission complète continue, il a présenté brutalement une rechute ophtalmologique isolée inaugurale d'une rechute médullaire par la suite. Le diagnostic de la rechute ophtalmique a été confirmé à postériori par la rémission complète sous chimiothérapie anti-leucémique. Sans avoir recours à la radiothérapie ophtalmique et la greffe de moelle osseuse, par manque de moyens, le patient est en seconde rémission complète continue depuis 15 mois.

Actuellement, les progrès des protocoles thérapeutiques des LAL ont permis d'améliorer le taux de survie des patients à plus de 80% des cas. Néanmoins, les rechutes demeurent observées dans 20 à 30% des cas et représentent un défi préventif et curatif.

Les manifestations ophtalmologiques peuvent se voir durant le traitement de la maladie ou apparaître après la fin du traitement.

Les localisations ophtalmologiques d'une LAL sont polymorphes. Elles sont dues à une atteinte directe ou indirecte de l'hémopathie ou parfois dues à une thérapeutique trop intensive (Transplantation de moelle osseuse).

Toutes les structures de l'œil peuvent être affectées, y compris l'orbite et les glandes lacrymales. L'atteinte chorioretinienne au cours des leucémies aigues lymphoblastiques est la plus fréquente.

Le dépistage précoce des lésions ophtalmologiques infra cliniques est d'une importance capitale aussi bien pour le pronostic fonctionnel que pour le pronostic vital. L'examen ophtalmologique doit être systématique, complété au besoin par des examens para cliniques. Il est encore beaucoup plus important chez les patients en rémission complète, le but étant de détecter les rechutes le plus tôt possible, car un traitement précoce peut améliorer le pronostic vital du malade.

De même, la MRD émerge comme un point clé dans le dépistage et le suivi du malade. Une MRD négative reflète la chimio sensibilité de la tumeur et permet d'adapter une stratégie thérapeutique à chacun. C'est un nouvel indicateur vers l'allogreffe ou non de la moelle osseuse.

Le traitement des rechutes oculaires, même en intrathécale, est difficile, car l'œil est un sanctuaire pharmacologique. La radiothérapie oculaire est actuellement recommandée pour le traitement [32, 34, 35, 36].

Le but du traitement des rechutes extra médullaires n'est pas seulement d'assurer une rémission complète durable, mais surtout de décroître l'usage de l'irradiation –voir l'éliminer- afin de limiter les morbidités et les complications associées.

Le but ultime est de prévenir les rechutes extra médullaires. L'avenir devrait voir se développer la notion de traitement à la carte, dont le choix va reposer sur les nouveaux outils d'analyse d'expression génétique et protéique.



*Résumés*

## RESUME

**Titre : Manifestations ophtalmologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques. Revue de la littérature à propos d'un cas.**

**Auteur : BOUTKHIL Maroua**

**Mots clés : Leucémie aigue lymphoblastique, Rechute ophtalmique leucémique, Chimiothérapie, Radiothérapie oculaire.**

Les manifestations ophtalmologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) peuvent passer inaperçues. Elles peuvent varier d'un flou visuel à une baisse de l'acuité visuelle. La rétine est cliniquement la structure intraoculaire la plus communément affectée.

Un homme de 22ans en rémission complète d'une LAL depuis quatre ans et demi, a présenté de façon aigue un flou visuel avec une diminution progressive de l'acuité visuelle de l'œil gauche. Le diagnostic d'une rechute ophtalmique d'une LAL a été le plus probable. Une chimiothérapie intensive a permis de corriger les problèmes oculaires avec une restitution adintegrum.

La rétinopathie leucémique est le résultat de désordres hématologiques, à savoir l'anémie, l'hyperviscosité, et/ou la thrombopénie. Elle est caractérisée par des hémorragies intra rétiniennes, des exsudats, des nodules cotonneux et des hémorragies à centres blancs appelés les taches de Roth. L'infiltration leucémique apparait sous forme de dépôts intra rétiniens et sous rétiniens. Le détachement séreux de la rétine peut être aussi une complication.

Toutes les autres structures peuvent être concernées. La prise en charge ophtalmologique est une urgence afin de préserver le pronostic fonctionnel. la chimiothérapie intrathécale et la chimiothérapie systémique avec l'irradiation de l'œil sont le traitement de base. Le pronostic visuel dépend de l'extension des lésions oculaires.

Le bilan ophtalmique au diagnostic d'une LAL doit être systématique. Le contrôle ophtalmologique doit être périodique au cours et au décours du traitement de toute LAL. Ainsi les rechutes peuvent être minimisées et le pronostic général amélioré.

## SUMMARY

**Thesis: Ocular involvement with acute lymphoblastic leukemia. Literature review, about a case.**

**Author: BOUTKHIL Maroua**

**Keywords: acute lymphoblastic leukemia, leukemic retinopathy, chemotherapy, eye radiation.**

Ocular involvement in acute lymphoblastic leukemia may not be obvious. They may complain of blurred or decreased vision. Clinically the retina is the most commonly affected intraocular structure.

A 22-year-old-man with acute lymphoblastic leukemia, presented a significant left vision loss after four years and half of continuous complete remission. The diagnosis of ophthalmologic relapse was made. Intensive chemotherapy resolved all eye problems and the patient became in a second complete remission.

Leukemic retinopathy is usually the result of associated anemia, hyperviscosity, and/or thrombocytopenia. It is characterized by intraretinal and subhyaloidal hemorrhages, hard exudates, cotton-wool spots, and white centered retinal hemorrhage (pseudo-Roth spots). Leukemic infiltrates appear as yellow deposits in the retina and sub retinal space. Serous retinal detachment may also be a complication.

All the other structures can be affected, and are ophthalmic emergencies that require immediate treatment to preserve as much vision as possible. Systemic and intrathecal combination chemotherapy is needed with eye radiation. The prognosis for vision depends on the extent of ocular involvements.

Eye examination should be a part of initial diagnosis in patients with ALL. Ophthalmologic control must be periodic during treatment and for long time after the end of therapy. Then relapses can be minimized and general prognosis improved.

## الملخص

العنوان: إصابة العين خلال سرطان الدم اللمفاوي ، دراسة أدبية بصدد حالة مرضية وحيدة.

من طرف: مروى بوتخيل

الكلمات الأساسية: سرطان الدم اللمفاوي ، اعتلال الشبكية اللوكيمي ، التسلل اللوكيمي ، العلاج الكيميائي ، العلاج الإشعاعي .

تتفاوت درجة إصابة العين خلال سرطان الدم اللمفاوي الحاد اد تتراوح من عدم وضوح الرؤية إلى ضعف في البصر. وتعتبر شبكية العين الجزء الأكثر تعرضا للإصابة .

نعرض حالة مريض في 22 من عمره أصيب بضعف تدريجي للبصر على مستوى العين اليسرى و ذلك بعد أربع سنوات و نصف من شفائه التام من المرض و قد تم تشخيصه على أساس اعتلال العين بنفس المرض و هو التشخيص الأكثر احتمالا و قد تم تصحيحه بفضل العلاج الكيميائي.

ومن أهم العوامل التي تؤدي إلى إصابة العين اعتلال الشبكية اللوكيمي الناتج عن فقر الدم، اللزوجة العالية و قلة الصفائح علاوة على التسلل اللوكيمي الذي يكون داخل الشبكية وكذلك في المحيط تحت الشبكي.

كل مكونات العين الأخرى قد تتعرض للإصابة و هي حالة مستعجلة للتشخيص و العلاج حفاظا على وظيفة البصر.

العلاج يتم بواسطة العلاج الكيماوي عن طريق الوريد و النخاع الشوكي إضافة إلى العلاج الإشعاعي، النتيجة تتوقف على مدى توسع الإصابة.

فحص العين ضروري عند تشخيص المرض. المراقبة الطبية الدورية خلال العلاج و بعده تسمح بتقليل احتمال عودة السرطان و كذا تحسين التقييم الطبي للمرض.



## **Annexe 1: PROTOCOLE MARALL 2006**

### **Protocole national de traitement des**

### **Leucémies Aiguës Lymphoblastiques de l'Enfant et de l'Adolescent**

#### **CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

##### **1- Critères d'inclusion**

LAL de novo

Age : 1-20 ans

##### **2- Critères d'exclusion**

- Age < 1 an et > 20 ans
- LAL de Burkitt (type FAB L3)
- Trisomie 21
- LAL secondaires
- Chimiothérapie antinéoplasique préalable.
- Enfants présentant des antécédents ou une pathologie chronique ne permettant pas l'administration du traitement prévu par le protocole.
- Enfants dont les parents refusent le traitement et le suivi du protocole.

**N.B.**: La non faisabilité ou l'échec de l'immunophénotypage, n'est pas un critère d'exclusion.

### CRITERES DIAGNOSTIQUES

- NFS
- Frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa
- Myélogramme coloré au May-Grünwald-Giemsa et Myéloperoxydases
- Immunophénotypage
- Caryotype sur Moelle osseuse et/ou sang périphérique en cas d'hyperleucocytose et blastose périphérique

### GROUPES PRONOSTIQUES

Critères au Diagnostic	Risque Standard *	Risque Elevé**
Age	> 1 an et < 10 ans	≥ 10 ans
GB	< 50.000/mm <sup>3</sup>	≥ 50.000/mm <sup>3</sup>
Immunophénotype	Lignée B	Lignée T
SNC	Non atteint	Atteint

\* **Groupe Risque Standard:** Les 4 critères doivent être réunis. Cependant les patients initialement classés dans le groupe Risque Standard, mais corticorésistants (Blastes périphériques  $\geq 1000/\text{mm}^3$  à J8 de l'induction) et /ou chimiorésistants (Blastes médullaires  $\geq 25\%$  à J21 de l'induction) et les patients non mis en rémission complète en fin d'induction passent dans le groupe Risque Elevé.

\*\* **Groupe Risque Elevé:** un seul critère est suffisant

### **BILAN INITIAL**

- Examen clinique, taille, poids, surface corporelle
- Taille du foie et de la rate en cm sous le rebord costal
- NFS + Plaquettes (+NFS à J8 : nombre de blastes circulants / mm<sup>3</sup>)
- Myélogramme avec :
  - 1- Cytologie et Cytochimie (myéloperoxydases). Classification FAB
  - 2- Immunophénotype
  - 3- Caryotype
- PL lors de la première IT, avec réalisation systématique d'un CYTOSPIN et analyse cytologique du LCR
- LDH
- Hémostase : TQ, TCA, Fibrinogène
- Groupe Sanguin, Phénotype Erythrocytaire, Agglutinines Irrégulières
- Ionogramme Sanguin, Urée; Créatinine, Glycémie
- Calcémie, Phosphorémie, Uricémie, Albuminémie
- SGOT, SGPT, PAL, Gamma GT, Bilirubine
- Bilan Viral : Hépatites B et C, HIV
- Rx Thorax
- Echographie abdominale
- Echocardiographie : avant la première injection d'anthracyclines

### **BILAN DE FIN DE TRAITEMENT**

- NFS, Plaquettes avec analyse du frottis
- Myélogramme
- PL (sans injection)
- Bilan Hépatique: SGOT, SGPT,  $\gamma$ GT, Bilirubine
- Bilan Viral : Hépatites B et C, HIV
- Echocardiographie

Protocole MARALL 2006

**PHASES DU TRAITEMENT**

<b>RISQUE STANDARD</b>	<b>RISQUE ELEVE</b>
<p><b>PREPHASE = 1 semaine</b>                      -Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/j en <u>2 fois</u> (per os ou IV) de J1 à J7                      -IT triple : J1</p>	<p><b>PREPHASE = 1 semaine</b>                      -Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/j en <u>2 fois</u> (per os ou IV) de J1 à J7                      -IT triple : J1 ou J4 au plus tard</p>
<p><b>INDUCTION = 6 semaines</b>                      -Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/j (en 3 prises, per os ou IV) : J8 à J21. Décroissance à partir de J22 et arrêt à J29                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J8, J15, J22, J29                      -L-Asparaginase 6.000 UI/m<sup>2</sup> (IM) : <u>9</u> injections entre J22 et J38 (1 jour sur 2)                      -Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 60mn) : J8, J15                      -IT Triple : J15</p>	<p><b>INDUCTION = 6 semaines</b>                      -Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/j (en 3 prises, per os ou IV) : J8 à J21. Décroissance à partir de J22 et arrêt à J29                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J8, J15, J22, J29                      -L-Asparaginase 6.000 UI/m<sup>2</sup> (IM) : <u>9</u> injections entre J22 et J38 (1 jour sur 2)                      -Daunorubicine 40 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 60mn) : J8, J15, J22                      -IT Triple : J8, J15 (et J22 si SNC+)</p>
<p><b>CONSOLIDATION = 3 mois</b>                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J1, J8, J29, J36, J57, J64                      -Dexaméthasone 6 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33 / J57 à J61                      -6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J1 à J77                      -Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/j (IM) : J8, J15, J22, J36, J43, J50, J64, J71, J78                      -IT triple : J1, J29, J57</p>	<p><b>CONSOLIDATION = 2 mois</b>                      -6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/j : J1-J21                      -Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>/j (IVL 30mn) : J1 et J15                      -Aracytine 30 mg/m<sup>2</sup>/injection : x 2/j (SC) : J1-J2, J8-J9, J15-J16                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 1 mn) : J29 et J43                      -Prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os ou IV) : J29 à J35                      -Méthotrexate 25 mg/m<sup>2</sup>/prise : J36                      -Méthotrexate 5000 mg/m<sup>2</sup>/j (Perfusion en 3H) : J29 et J43. L'acide folinique est à débiter à H24                      -IT Triple : J1, J29, J43</p>
<p><b>INTENSIFICATION 1 = 2 mois</b>                      -Dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup>/j SANS DEPASSER 10mg/j (per os, en 3 fois) : J1 à J15 puis décroissance à partir de J15 et arrêt à J21                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J1, J8, J15                      -L-Asparaginase 6.000 UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : <u>6</u> injections entre J3, J5, J8, J10, J12, J15                      -Adriamycine 25 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 60mn) : J1, J8, J15</p>	<p><b>INTENSIFICATION 1 = 2 mois</b>                      -Dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup>/j (sans dépasser 10mg) : J1 à J15 en 3 prises PO ou IV. Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21                      -Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1 mn) : J1, J8, J15                      -L-Asparaginase 6.000 UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : J3, J5, J8, J10, J12, J15                      -Adriamycine : 25 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL à 60mn) : J1, J8, J15</p>

<p>-6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J29 à J49  <b>-Cyclophosphamide</b> 750 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 1h) : J29, J49  <b>-Aracytine</b> 30 mg/m<sup>2</sup>/injection SC x 2/j : J29-J30, J36-J37, J43-J44  <b>-IT triple</b> : J1 et J29</p>	<p>-6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/j : J29 à J49  <b>-Cyclophosphamide</b> 750 mg/m<sup>2</sup>/j (IVL à 60mn) : J29 et J43  <b>-Aracytine</b> : 30 mg/m<sup>2</sup>/injection : x 2/j (SC) : J29-J30, J36-J37, J43-J44  <b>-IT Triple</b> : J1, J15, J29, (J43 si irradié)</p>
<p><b>INTERPHASE = 2 mois</b>  <b>- Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 1mn) : J1, J29  <b>- Dexaméthasone</b> 6 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : J1 à J5 / J29 à J33  -6-MP 75 mg/m<sup>2</sup>/j (per os) : J1 à J49  <b>-Méthotrexate</b> 25 mg/m<sup>2</sup>/prise : J8, J15, J22, J36, J43, J50  <b>-IT triple</b> : J1, J29</p>	<p><b>INTERPHASE = 2 mois</b>  <b>-Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J1, J15, J29, (J43 si non irradié)  <b>-Prednisone</b> 40 mg/m<sup>2</sup>/j (3 prises per os) : J1 à J7 / J29 à J36  -6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>/j : J1 à J49  <b>-Méthotrexate</b> 25 mg/m<sup>2</sup>/prise : J8, J15, J22, J36  <b>-Méthotrexate</b> 5000 mg /m<sup>2</sup>/j (IVL 3H) : J1, J29, (J43 si T et non irradié). L'acide folinique est à débiter à H24  <b>-IT Triple</b> : J1, J15, J29, (J43 si non irradié)</p>
<p><b>INTENSIFICATION N°2 = 1 mois</b>  <b>-Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J1, J10, J20, J30  <b>-Méthotrexate</b> (dose intermédiaire) 100mg/m<sup>2</sup>/injection (IVL 15mn) : J1, J10, J20, J30  <b>-L-Asparaginase</b> 10.000 UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : J1, J10, J20, J30  <b>IT triple</b> : J1</p>	<p><b>INTENSIFICATION N°2 = 2 mois</b>  <b>-Prednisone</b> 40 mg/m<sup>2</sup>/j (en 3 prises per os) : J1 à J15. Décroissance à partir de J15 et arrêt à J21  <b>-Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup>/injection (IVD 1mn) : J1, J8, J15  <b>-L-Asparaginase</b> 6.000 UI/m<sup>2</sup>/injection (IM) : J3, J5, J8, J10, J12, J15  <b>-Daunorubicine</b> 30 mg /m<sup>2</sup>/injection (IVL 60mn) : J1, J8, J15  -6-MP : 50 mg /m<sup>2</sup>/j : J29 à J49  <b>-Cyclophosphamide</b> 1000 mg /m<sup>2</sup>/injection (IVL 30mn) : J29  <b>-Aracytine</b> 30 mg /m<sup>2</sup>/injection x 2/j (SC) : J29-J30, J36-J37, J43-J44  <b>-IT Triple</b> (si non irradié) : J1, J29</p>
<p><b>REINDUCTIONS + MAINTENANCE = 24 mois</b>  <b>-Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup> par injection à J1 / mois x 12 mois  <b>-Dexaméthasone</b> 6 mg/m<sup>2</sup>/j en 3 prises per os de J1 à J5 / mois x 12 mois  -6-MP 75 mg/m<sup>2</sup>/j sans arrêt lors des réinductions.   <b>-Méthotrexate</b> 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine (arrêt la semaine de la Réinduction) en per os le matin à jeun ou en IM  <b>-IT triple</b> tous les 3 mois à J1 des Réinductions N°1, 4, 7, 10 + 4 IT supplémentaires après la fin des Réinductions</p>	<p><b>REINDUCTIONS + MAINTENANCE = 24 mois</b>  <b>-Vincristine</b> 1,5 mg/m<sup>2</sup> par injection à J1 / mois x 12 mois  <b>-Dexaméthasone</b> 6 mg/m<sup>2</sup>/j en 3 prises per os de J1 à J5 / mois x 12 mois  -6-MP 75 mg/m<sup>2</sup>/j sans arrêt lors des réinductions.   <b>-Méthotrexate</b> 25 mg/m<sup>2</sup>/semaine (arrêt la semaine de la Réinduction) en per os le matin à jeun ou en IM  <b>-IT triple</b> tous les 3 mois à J1 des Réinductions N° 3, 6, 9 (si non irradié)</p>

## REINDUCTIONS ET MAINTENANCE

### Modalités d'adaptation

**OBJECTIF** : maintenir les PNN entre **800 et 1200/mm<sup>3</sup>**

SANS LYMPHOPENIE < 500 /mm<sup>3</sup> NI CYTOLYSE sévère (SGPT > 10N)

**SURVEILLANCE** : faire systématiquement 1 fois par mois juste avant la réinduction : NFS – Plaquettes + SGPT.

		SGPT		
		< 5N	Entre 5 et 10N	> 10N
PNN	< 500/mm <sup>3</sup>	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>
	Entre 500 et 800	Baisser d'1/3 6-MP et MTX	Baisser d'1/3 le 6-MP et arrêter le MTX en cas d'hépatite clinique	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>
	Entre 800 et 1200	Ne pas modifier le TTT	Ne pas modifier le TTT	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>
	> 1200/mm <sup>3</sup>	Augmenter d'1/4 6-MP et MTX	Diminuer le MTX d'1/3 en cas d'hépatite clinique	<b>ARRET du TTT (1 semaine)</b>

## POSOLOGIES DES INJECTIONS INTRATHECALES

Toutes le IT du protocole sont des IT triples (MTX + Ara-C + Hydrocortisone)

Age	Médicaments	Posologie
1 à 2 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	8 mg 8 mg 15 mg
2 à 3 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	10 mg 10 mg 20 mg
3 à 10 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	12 mg 12 mg 25 mg
> 10 ans	Hydrocortisone Méthotrexate Aracytine	15 mg 15 mg 30 mg

## Annexe 2: PROTOCOLE COOPRALL 2007

### RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DES 1<sup>ères</sup> RECHUTES DE LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT

Recommandations conjointes pour l'amélioration du pronostic par un traitement adapté au risque et à la réponse après l'induction éditées par les comités rechutes de :

- La Société Française contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et l'Adolescent (SFCE)
- La Société Pédiatrique Belge d'Hémo-Oncologie (BSPHO)
- La Société Pédiatrique Portugaise d'Hémo-Oncologie

#### DEFINITION DES DELAIS DE RECHUTE

- **« rechute très précoce »** qui surviennent avec un délai de moins de 18 mois par rapport au **diagnostic initial**
- **« rechute précoce »** survenant 18 mois ou plus après le diagnostic initial et moins de 6 mois après l'arrêt du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.
- **« rechute tardive »** survenant 6 mois ou plus après l'arrêt de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

## STRATIFICATION PAR GROUPE THERAPEUTIQUE

### GROUPE S1

Il comporte toutes les rechutes extra-médullaires isolées (SNC compris) survenant 6 mois ou plus après l'arrêt du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne quel que soit l'immunophénotype T ou non T.

### GROUPE S2

- Toutes les rechutes médullaires de LAL non T survenant 6 mois ou plus après l'arrêt de traitement de première ligne.
  - Toutes les rechutes combinées de LAL non T survenant 18 mois ou plus après le diagnostic initial.
  - Les rechutes extra-médullaires isolées précoces survenant durant le traitement ou moins de 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

### GROUPE S3-S4

- Toutes les 1<sup>ères</sup> rechutes médullaires isolées de LAL non T survenant moins de 18 mois après le diagnostic initial (S4) ou plus de 18 mois après le diagnostic initial et moins de 6 mois après l'arrêt de traitement (S3).
- Toutes les 1<sup>ères</sup> rechutes médullaires combinées de LAL non T survenant moins de 18 mois après le diagnostic initial. (S4)
- Toutes les rechutes médullaires ou combinées de LAL T ou de lymphome T quelle que soit la durée de RC1. (S4)

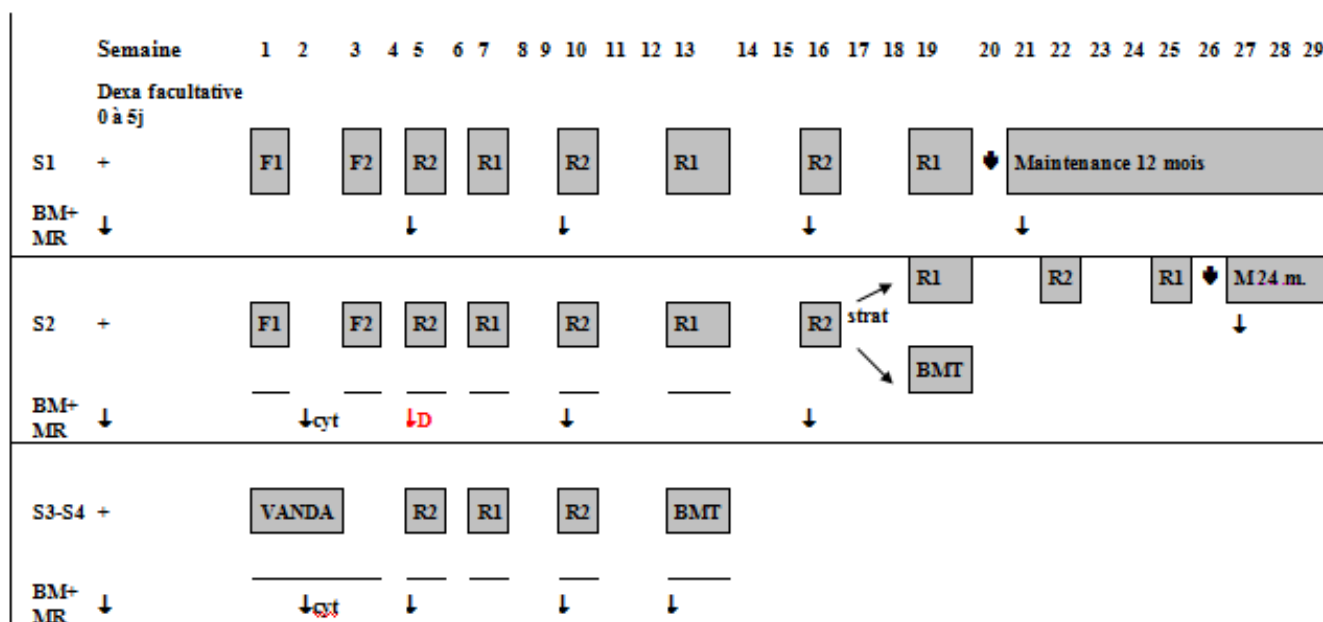
Toutes les rechutes de LAL Phi+ ou avec réarrangement de MLL (S4)

Il est classique de distinguer les rechutes de leucémies de la lignée T et non T

	Immunophénotype: non-T			Immunophénotype: T		
	Extra-médullaire isolée	Combinée	Moelle	Extra-médullaire isolée	Combinée	Moelle
<b>Très Précoce</b>	S2	S4	S4	S2	S4	S4
<b>Précoce</b>	S2	S2	S3	S2	S4	S4
<b>Tardive</b>	S1	S2	S2	S1	S4	S4

## VI TRAITEMENT GÉNÉRAL DES DIFFÉRENTS GROUPES

Le schéma général de traitement est donné ci-dessous



M = Traitement d'entretien ; 12/24 mois = durée du TT entretien. ↓ : radiothérapie locale (SNC ; Testis, etc...)

BM+MR : myélogramme + mala die résiduelle.

BMT : allogreffe de moelle (indication : Cf. détails dans le texte) ; Vanda, F1, F2, R1, R2 : blocs de chimiothérapie, voir texte et tableaux). ↓D : MR décisionnelle. Strat = stratification en fonction de la MR. ↓cyt : myélogramme à J15 avec étude cytologique seule

### 2007 Recommandations thérapeutiques

## CHIMIOTHÉRAPIES INTRATHÉCALES

Dosages selon l'âge.

<u>Age</u>	<u>Methotrexate</u> (mg)	<u>Cytarabine</u> (mg)	<u>Prednisolone</u> (mg)
<1an	6	16	4
1-2 ans	8	20	6
2-3 ans	10	26	8
≥ 3 ans	12	30	10

### BLOC F1

Préphase : 2 à 5 jours : Dexamethasone 6 mg/m<sup>2</sup>/j

Injection intrathécale triple au J1 de la préphase

<u>Medicament</u>	<u>Voie</u> <u>d'administrati</u> <u>on</u>	<u>Dosage</u>	<u>Jour</u>						
			1	2	3	4	5	6	7
Dexamethasone	Per os	20 mg/m <sup>2</sup> /j en 2 prises	1	2	3	4	5		
Vincristine	IVD(max 2mg)	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /j	1					6	
Methotrexate	IV-36h	1 g/ m <sup>2</sup>	1						
PEGAsparaginase*	IM	2500 UI/ m <sup>2</sup>				4			
Methotrexate	IT	Selon âge		2					7 §
Cytarabine	IT	Selon âge		2					7 §
Prednisolone	IT	Selon âge		2					7 §

**BLOC F2 : à débiter au J15 du début du bloc F1**

Médicament	Voie d'administration	Dosage	Jour				
			1	2	3	4	5
Dexaméthasone	Per os	20 mg/ m <sup>2</sup> /j en deux prises	1	2	3	4	5
Vincristine	IVD (max 2mg)	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /j	1				
Cytarabine	IV sur 3h	2x3g/ m <sup>2</sup> /j	1	2			
Peg-Asparaginase*	IM	2500 UI/ m <sup>2</sup> /j				4	
Méthotrexate	IT	Selon âge					5
Cytarabine	IT	Selon âge					5
Prednisolone	IT	Selon âge					5

**VANDA**

**Préphase : 2 à 5 jours : Dexaméthasone 6 mg/m<sup>2</sup>/j**

**Injection intrathécale triple au J1 de la préphase**

Médicament	Voie d'administration	Dosage	Jour						
			1	2	3	4	5	½ dose	
Dexaméthasone	Per os	20 mg/ m <sup>2</sup> /j en deux prises	1	2	3	4	5	½ dose	
Aracytine	IV sur 3 heures	2x2 g / m <sup>2</sup> /j	1	2					
Mitoxantrone	IV sur 2 h	8mg/ m <sup>2</sup> /j			3	4			
VP16	IV sur 1h	150 mg/m <sup>2</sup> /j			3	4	5		
Peg-Asparaginase*	IM	2500 UI/m <sup>2</sup>						6	
Cytarabine	IT	Selon âge					5		
Prednisolone Méthotrexate	IT IT	Selon âge Selon âge					5 5		

**BLOC R2**

Médicament	Voie d'administration	Dose	Jour					
			1	2	3	4	5	1/2 dose
Dexaméthasone	Per os	20 mg/ m <sup>2</sup> /j en deux prises	1	2	3	4	5	1/2 dose
Thioguanine	Per os	100 mg/ m <sup>2</sup> /j	1	2	3	4	5	
Vindesine	IV (max 4mg)	3 mg/ m <sup>2</sup> /j	1					
Méthotrexate	IV en 36h	1 g/ m <sup>2</sup>	1					
Ifosfamide	IV en 1h	400 mg/ m <sup>2</sup> /j	1	2	3	4	5	
Daunorubicine	IV en 2h	35 mg/ m <sup>2</sup>					5	
PEG-Asparaginase*	IM	2500 UI/ m <sup>2</sup>						6
Méthotrexate	IT	Selon âge		2				6§
Cytarabine	IT	Selon âge		2				6§
Prednisolone	IT	Selon âge		2				6§

**BLOC R1**

<u>Médicament</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Dosage</u>	<u>Jour</u>					
			1	2	3	4	5	1/2dose
Dexaméthasone	Per os en 2x	20 mg/m <sup>2</sup> /j	1	2	3	4	5	1/2dose
Mercaptopurine	Per os	100 mg/ m <sup>2</sup> /j	1	2	3	4	5	
Vincristine	IVD(max 2mg)	1.5 mg/ m <sup>2</sup> /j	1					6
Méthotrexate	IV en 36h	1 g/ m <sup>2</sup>	1					
Cytarabine	IV en 3 h	2x2 g/ m <sup>2</sup>					5	
PEG-Asparaginase*	IM	2500 UI/ m <sup>2</sup>						6
Méthotrexate	IT	Selon âge		2				
Cytarabine	IT	Selon âge		2				
Prednisolone	IT	Selon âge		2				



*Références*

- [1] **a- Images Kamina P.** Anatomie, Tête et Cou, Tome 2. Editions Maloine, Paris, 1996
- b- A Ducasse, A Segal,** Anatomie De La Rétine, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie [21-003-C-40] (1985).
- c- P. Clairambault.** Anatomie comparée et évolution du système visuel primaire des Vertébrés. Biologie et Multimédia - Université Pierre et Marie Curie - UFR de Biologie  
[http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/PetitBuffon/clair.html](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/PetitBuffon/clairambault/clair.html)
- [2] **A GAUDRIC, G COSCAS,** Physiologie De La Choroïde, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie [21-026-D-20] (1985).
- [3] **M Mouillon, MM Bru.** Anatomie De L'angle Iridocornéen. , EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie [21-003-C-10] (1985).
- [4] **Patte M., Sillaire I., Pauchard E., Coulangeon L.M., Kantelip B., Bacin F.** Barrières Hémato-Oculaires. Physiologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-020-D-20, 2006.
- [5] **Romanet JP et Noel C.** Humeur Aqueuse et Pression Intraoculaire. Encyclopédie MédicoChirurgicale EMC (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-020-D-10, 1998, 8 p.
- [6] **Francoise Valensi.** Classification Des Leucémies Aigues .Nouvelles Propositions De l'OMS. Revue Française des Laboratoires, 2002, N° 344

- [7] **Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H.R., Sultan C.** Proposals for the Classification of Acute Leukaemias, French-American-British (FAB) Cooperative Group, British Journal of Hematology. 33 (1976) 451-458.
- [8] **Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H.R., Sultan C.**, Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid leukemia, A Report of the French-American-British (FAB) Cooperative Group, Annals International Medicine. 103 (1985) 620-625.
- [9] **European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL), Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., Van'tVeer M.B.**, Proposals For The Classification Of Acute Leukemias, Leukemia. 9 (1995) 1783-1786.
- [10] **Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.H., Bloomfield C.D.**, World Health Organization Classification of Neoplastic Disease of Haematopoietic and Lymphoid Tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997, Journal of Clinical Oncology 17 (1999) 3835-3849.
- [11] **Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W.**, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO (World health organization classification of tumors), IARC Press (International agency for research of cancer), Lyon, 2001.

- [12] **Bene Mc, Castoldi G, Knapp W, Ludwig Wd, Matutes E**, Et coll. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, 9: 1783-1786.
- [13] **BALDI, I.** Hémopathies malignes. INSERCANCER ENVIR 2008. [http://lara.inist.fr/bitstream/handle/2332/1427/INSERM\\_cancerenvir2008\\_chap4-6.pdf?sequence=3](http://lara.inist.fr/bitstream/handle/2332/1427/INSERM_cancerenvir2008_chap4-6.pdf?sequence=3)
- [14] **Michèle Imberta, Orianne Wagner-Ballona**, Place Du Biologiste Dans La Prise En Charge Des Leucémies Aiguës : De L'hémogramme à La Classification OMS .Revue Francophone Des Laboratoires - Avril 2015 - N°471// 83.
- [15] Epidémiologie Des Cancers De L'adolescent. *Revue D'oncologie Hématologie Pédiatrique* (2013) 1 :15-20
- [16] **Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Desandes E, Clavel.** Incidence of Childhood Cancer in FRANCE: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *European Journal cancer Prevention.* 2010; 19:173-81
- [17] **Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al.** Cancer Incidence and Survival in Adolescents and Young Adults in FRANCE, 2000-2008. *Pediatric Hematology and Oncology* 2013; 30:291-306

- [18] **Yoeh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R** et al. Classification, Subtype Discovery, and Prediction of Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia by Gene Expression Profiling. *Cancer Cell* 2002; 1:133-43
- [19] **Desandes E, Lacour B, Sommelet D, White –Koning M, Velten M, Tretarre B, et al.** Pathway in FRANCE between 1988 and 1997. *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11:74-81
- [20] Desandes E. Survival from Adolescent Cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33:609-15
- [21] **O.Vangheluwe, Q. Ducasse, B. Culioli, F. Hui Tse Kwong, A. Segal.** Manifestations Maculaires d'une Leucémie Aigüe Lymphoblastique à Propos de 1 Cas. *Bulletin de la Société Française d'Ophthalmologie*, 1990, 6-7, XC.
- [22] **Reddy SC., Jackson N.,** Retinopathy in Acute Leukemia at Initial Diagnosis: Correlation of Fundus Lesions and Hematological Parameters. *Acta Ophthalmology Scandinavica foundation*. 2004; 82(1):81–5.
- [23] **Stewart MW, Gitter KA, Cohen G.** Acute Leukemia Presenting as a Unilateral Exudative Retinal Detachment. *Retina*. 1989; 9(2):110–4.
- [24] **Miyamoto K, Kashii S, Honda Y.** Serous Retinal Detachment Caused By Leukemic Choroidal Infiltration During Complete Remission. *British Journal of Ophthalmology*. 2000; 84(11):1318–9.

- [25] **Primack JD, Smith ME, Tychsen L.** Retinal Detachment In A Child As The First Sign Of Leukemic Relapse: Histopathology, MRI Findings, Treatment, And Tumor-Free Follow Up .The Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 1995; 32(4):253–6.
- [26] **Schachat AP, Markowitz JA, Guyer, Burke PJ, Karp JE, Graham ML.** Ophthalmic Manifestations of Leukemia. Archives Ophthalmology 1989; 107(5):697–700.
- [27] **Russo V, Scott IU, Querques G, Stella A, Barone A, DelleNoci N.** Orbital and Ocular Manifestations of Acute Childhood Leukemia: Clinical and Statistical Analysis of 180 Patients. European Journal of Ophthalmology. 2008; 18(4):619–623.
- [28] **Yoshida A, Kawano Y, Eto T, Muta T, Yoshida S, Ishibashi T, et al.** Serous Retinal Detachment in an Elderly Patient with Philadelphia-Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. American Journal of Ophthalmology. 2005; 139(2):348–9.
- [29] **Birinci H, Albayrak D, Oge I, Kaman A.** Ocular Involvement in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2001; 38(4):242–4.
- [30] **Curto ML, Zingone A, Acquaviva A, Bagnulo S, Calculli L, Cristiani L, et al.** Leukemic Infiltration of the Eye: Results of therapy in a **Retrospective** Multicentric Study. Medical and Pediatric Oncology. 1989; 17(2):134–9.

- [31] **Kenichi Yoshida , Daisuke Hasegawa , Ayako Takusagawa , Itaru Kato , Chitose Ogawa , Nariaki Echizen , Kishiko Ohkoshi , Tatsuo Yamaguchi , Ryota Hosoya , Atsushi Manabe .** Bullous Exudative Retinal Detachment Due to Infiltration of Leukemic Cells in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. The Japanese Society of Hematology 2010, 92:535-537.
- [32] **Javier Mateo, Fransisco J. Ascaso, Esther Nunez, Carlos Peiro, Gonzales and José A. Cristobal (2011).** Ophthalmological Manifestations in Acute Lymphoblastic Leukemia. Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia, Dr Stefan Faderi ISBN 978-653-307-753-6,
- [33] **Ohkoshi K, Tsiaras WG,.** Prognostic Importance of Ophthalmic Manifestations In childhood Leukaemia. British Journal of Ophthalmology, 1992, 76: 651–655.
- [34] **Ribera JM, Ortega JJ.(2003).** Acute Lymphoblastic Leukemia . In: Hematología. García-Conde J, SanMiguel JF, Sierra J, Urbano-Ispizua A, Vicente V, Vives JL. pp 1029-1042. Aran, ISBN 84-95913-23-2 Madrid.
- [35] **Ortega JJ.(2006) .** Children Acute Leukemias In: Hematología clínica 5ª ed. Sans-SabrafenS, Besses C, Vives JL. 437-450. Elsevier, ISBN 84-8174-779-3 Madrid.

- [36] **Ribera JM** (2006). Traitement De Leucémie Aigue Lymphoblastique De L'adulte In: Hematología clínica 5<sup>a</sup> ed. Sans-Sabrafen S, Besses C, Vives JL. 451-460. Elsevier, ISBN 84-8174-779-3 Madrid.
- [37] **Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI**. Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemias: The Ophthalmologist's Role. Eye. 2004, 18:663-672,
- [38] **Abdelouahed K, Laghmari M, Tachfouti S, Cherkaoui W, Khorassani M, M'Seffer FA, Mohcine Z**. Leucémie Aigue Lymphoblastique T/Lymphome Lymphoblastique Orbitaire chez L'Enfant. Journal Français d'Ophthalmologie. 2005; 28(2):197-200.
- [39] **Cardone S, Yen MT, Chévez-Barríos P, Foroózan R, Yen KG**. Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting in the Lacrimal Gland. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery; 2006, 22(1):56-57.
- [40] **Yi DH, Rashid S, Cibas ES, Arrigg PG, Dana MR**. Acute Unilateral Leukemic Hypopyon in an Adult with Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia. American Journal of Ophthalmology, 2005; 139:719-721.
- [41] **Wetzler M, Lincoff N** (2000). Unusual Manifestation of Acute Leukemia. Case 3 –Unilateral Leukemic Hypopyon. Journal of Clinical Oncology, 18: 3439-3440.
- [42] **Ramsay A, Lightman S** (2001). Hypopyon Uveitis. Survey Ophthalmology, 46:1-18.

- [43] **Zhioua R, Boussen I, Malek I, Ouertani A (2001).** Acute Lymphoblastic Leukemia and Vitreous Infiltration. A Case Study. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 24:180–182.
- [44] **De Laey JJ, De Gersem R (1989).** Clinical aspects of leukemic infiltration of the choroid and the optic nerve. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 12(11):819-825.
- [45] **Arruga J (2000).** Lésions Métastatiques et Paranéoplasiques du Nerf Optique *Revue Neurologique* 31:1256-1258.
- [46] **Nikaido H, Mishima H, Ono H, Choshi K, Dohy H (1988).** Leukaemic Involvement of the Optic Nerve. *American Journal of Ophthalmology*. 105:294-298.
- [47] **Lin YC, Wang AG, Yen MY, Hsu WM (2004).** Leukaemic Infiltration of the Optic Nerve as the Initial Manifestation of Leukemic Relapse. *Eye* 18:546-550.
- [48] **Mayo GL, Carter JE, McKinnon SJ (2002).** Bilateral Optic Disk Edema and Blindness as Initial Presentation of Acute Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Ophthalmology* 134:141-142.
- [49] **Uchino M, Ogawa Y, Kawai M, Shimada H, Kameyama K, Okamoto S, Dogru M, Tsubota K (2006).** Ocular Complications in a Child with Acute Graft-Versus-Host Disease Following Cord Blood Stem Cell Transplantation: Therapeutic Challenges. *Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation*, 84(4):545-548.

- [50] **Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R** (1989). The Eye in Bone Marrow Transplantation III. Conjunctival Graft-Versus-Host Disease. *Archives of Ophthalmology*, 107:1343-1348.
- [51] **Sanders JE** (2002). Chronic Graft-Versus-Host Disease and Late Effect after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Hematology*, 76:15-28, ISSN 0925-5710.
- [52] **Taha R, Al Hijji I, El Omri H, Al-Laftah F, Negm R, Yassin M, El Ayoubi H** (2010). Two Ocular Infections during Conventional Chemotherapy in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, 3(2):234-239.
- [53] **Meredith TA, Aaberg TM, Reeser FH** (1979). Rhegmatogenous Retinal Detachment Complicating CMV Retinitis. *American Journal of Ophthalmology* 87: 793–796.
- [54] **Al-Rashid RA, Cress C** (1977). Mumps Uveitis complicating the course of leukaemia. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 14:100–102, ISSN 0022-345X.
- [55] **Cogan DG** (1977). Immunosuppression and Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*, 83:777–788.
- [56] **Ninane J, Taylor D, Day S** (1979). Leukaemic Hypopyon in Acute Lymphoblastic Leukaemia after Interruption of Treatment. *Archives of Disease of Childhood* 54:73–74.

- [57] **Kato Y, Takano Y, Kobayashi M, Ito F, Hara T, Yanagisawa T, Hoshi Y, Eto Y (2006).**Retinochoroidal Infarction During The Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatrics International*, 48(5):495-497.
- [58] **Bhatt UK, Gregory ME, Madi MS, Fraser M, Woodruff HA (2008).**Sequential Leukemic Infiltration And Human Herpes Virus Optic Neuropathy In Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 12:200-202.
- [59] **Cleveland KO, Gelfand MS (2009).**Optic Neuropathy Following Linezolid Use in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia. *Clinical Infectious Diseases* 49(4):645-646. ISSN 1537-6591.
- [60] **I. Taamallah-Malek□, A. Chebbi, M. Bouladi, L. Nacef,H. Bouguila, S. Ayed .**Hémorragie Sous-Conjonctivale Bilatérale Massive Révélatrice D'une Leucémie Aiguë Lymphoblastique. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2013 ; 36 :e45-e48.
- [61] **Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI.** Ophthalmic Manifestations of Acute Leukaemias: The Ophthalmologist's Role. *Eye*2004;18 :663—72.
- [62] **Mimura T, Usui T, Yamagami S, Funatsu H, Noma H, Honda N,et al.** Recent Causes of Subconjunctival Hemorrhage. *Ophthalmologica* 2010; 224:1337.

- [63] **Pong JC, Lam DK, Lai JS.** Spontaneous Subconjunctival Haemorrhage Secondary to Carotid-Cavernous Fistula. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; 36:90—1.
- [64] **J. Stewart O’Keefe, MD, Brian D. Sippy, MD, PhD, Daniel F. Martin, MD, Jeannine T. Holden, MD, Hans E. Grossniklaus, MD.** Anterior Chamber Infiltrates Associated with Systemic Lymphoma Report of Two Cases and Review of the Literature. *Ophthalmology* 2002; 109:253–257.
- [65] **Kincaid MC, Green WR.** Ocular and Orbital Involvement in Leukemia. *Survey of Ophthalmology* 1983; 27:211–32.
- [66] **Neeraj Waldhwa, MD, FRCS;Rajpal Vohra, MD; Dinsh Shrey,MD;V K Iyer, MD;Saptalgarg , MD .** Unilateral Hypopion in a Child as First and Sole Presentation in Relapsing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Journal Ophthalmology* 2007;55:223-4.
- [67] **Dahreddine,A.Karim, H .Moussaif, N.HEssakali, Z.Mohcine.** Hémorragie Rétinienne à Centre Blanc Révélant une Leucémie Aigue Lymphoblastique. A Propos de Deux Cas .*Journal Français d’ Ophthalmologie.* 2004; 27 : 5,506-509.
- [68] **Reddy SC, Quah SH, Low HC, Jackson N.** Prognostic Significance of Retinopathy at Presentation in Adult Acute Leukemia .*Annals of Hematology*,1998;76:15-8.

- [69] **Tornqvist G, Martenson PA.** Retinal White-Entered Hemorrhages in Infectious Mononucleosis. Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation, 1997; 75:99-100.
- [70] **Leonardi NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK.** Analysis of 125 Autopsies for Ocular Involvement in Leukemia. American Journal of Ophthalmology, 1990; 109:436-440.
- [71] **R.Zhioua, I.Boussen, I.Malek, A.Ouertani .**Leucémie Aigue Lymphoblastique Et Atteinte Vitréenne. A Propos d'un CAS .Journal Français d'Ophthalmologie .2001; 24, 2:180-182.
- [72] **Swartz M, Schumann B.** Acute Infiltration of the Vitreous Diagnosed by Pars Plana. American Journal of Ophthalmology. 1980, 90:3 26-30.
- [73] **Ridgeway EW, Jaffe N, Walton DS.** Leukemic Ophthalmopathy in Children .Cancer, 1976,38:1744.
- [74] **E. Abdallah, Z. Hajji, Z .Mellal, M .Belmekki, F.Benchrifa, A.Berraho .**Décollement Séreux Maculaire Révélateur D'une Leucémie Aigue Lymphoblastique . Journal Français d'Ophthalmologie .2005, 28 :39-44.
- [75] **Berthou C, Roncin S, Abgrall JF, .**Localisation Oculaire Des Leucémies Aigues .Journal Français d' Ophthalmologie, 1996, 19 :470-478.
- [76] **H Merle, R Richer, A Donnio, A jean –charles.** Infiltration Leucémique Du Nerf Optique. Journal Français d' Ophthalmologie .2006, 29:e25

- [77] **Schocket L, Massaro–Giordano M, Volpe N, Galetta S**, Bilateral Optic Nerve Infiltration in Central Nervous System Leukemia. *American Journal of Ophthalmology* ,2003 ;135 :94-96.
- [78] **S de Botton,PFenaux, B Quesnel**.Facteurs Pronostiques des Leucémies Aigües et des Lymphomes .*Réanimation* 2002 ; 11 :306-316.
- [79] **P Fenaux,JH Bourhis,V Ribrag**. Burkitt's Acute Lymphocytic Leukemia (L3ALL) In Adults. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2001 ; 15 :34-50.
- [80] **Florence Beckericha**, Nouvelles Approches Thérapeutiques dans Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques. *Revue Francophone Des Laboratoires* - Avril 2015 - N°471
- [81] **Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al**. Prognostic Factors in a Multicenter Study For Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia In Adults. *Blood*1988; 71:123-31.
- [82] **Bassan R, Hoelzer D**. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Ophthalmology*. 2011; 29(5):532-43.
- [83] **Maury S, Huguet F, Leguay T, et al**. GroupFor Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adverse Prognostic Significance of CD20expression in Adults with Philadelphia Chromosome-Negative B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* 2010; 95(2):324-8.

- [84] **Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al.** Group For Research On Adult Acute Lymphoblasticleukemia (GRAALL).Oncogenetics And Minimal Residual Disease Are Independent Outcome Predictors In Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2014; 123(24):3739-49.
- [85] **Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al.** Toward aNOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN–Based Oncogenetic Risk Classification Of Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia : A Group For Research In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:4333-42.
- [86] **KishikoOhkoshi, William G Tsiaras.** Prognostic Importance of Ophthalmic Manifestations in Childhood Leukaemia. *British Journal of Ophthalmology* 1992; 76: 651-655
- [87] **Curto MLo, Zingone A, Acquarviva, BagnuloS, Calculli S , Cristiani L ,et al .**Leukemic Infiltration Of The Eye :Results Of Therapy In A Retrospective Multicentric Study. *Medical and Pediatric Oncology* 1989.17/134-139.
- [88] **Bleyer WA.** Central Nervous System Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1989; 17:789-811.

- [89] **De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al.** Imatinib Combined With Induction or Consolidation Chemotherapy In Patients With De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results Of The GRAAPH-2003 Study. *Blood* 2007; 109:1408-13.
- [90] **Foa R, Vitale A, Guarini A, et al.** Dasatinib As First-Line Treatment For adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2008; 112:119 (abstract 305).
- [91] **Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al.** Central Nervous System Recurrence In Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Frequency and Prog- nosis in 467 Patients without Cranial Irradiation for Prophylaxis. *Cancer* 2006; 106:2540-6.
- [92] **Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al.** Long-Term Follow-Up. Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2004; 101:2788-801.
- [93] **Ching-Hon Pui.** Recent Research Advances in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Formosan Medical Association* 2010; 109(11):777-787.

- [94] **Joshi L, Taylor SRJ, Large O, Yacoub S, Lightman S** (2009). A Case Of Optic Neuropathy After Short-Term Linezolid Use in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia. *Clinical Infectious Diseases* 48:73-74.
- [95] **Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM**. Direct Comparison of Spectral Domain and Swept-Source OCT in the Measurement of Choroidal Thickness in Normal Eyes. *British Journal of Ophthalmology* 2014; 98: 334–8.
- [96] **Demirci H, Cullen A, Sundstrom JM**. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Of Choroidal Metastasis. *Retina* 2013; Epub ahead of print.
- [97] **Heimann H, Jmor F, Damato B**. Imaging of Retinal and Choroidal Vascular Tumours. *Eye (London)* 2013; 27: 208–16.
- [98] **Ramos JL, Li Y, Huang D**. Clinical and Research Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography - a Review. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009; 37: 81–9.
- [99] **Silverman RH**. High-Resolution Ultrasound Imaging of the Eye - a Review. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology* 2009; 37: 54–67.
- [100] **M. Streho, L. Desjardins**. *Imagerie Des Tumeurs Oculaires* 2014, pages 425-455.

- [101] **Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.** Factors Influencing Survival after Relapse from Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Leukemia* 2008; 22: 2142-50.
- [102] **Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, et al.** Long-Term Outcome of Initially Homogenously Treated and Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia in Austria--A Population-Based Report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group. *British Journal of Haematology* 2009; 144: 559-70.
- [103] **Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ.** Bone-Marrow Relapse in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet Oncology* 2008; 9: 873-83.
- [104] **Zuna J, Ford AM, Peham M, et al.** TEL Deletion Analysis Supports a Novel View of Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 5355-60.
- [105] **Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al.** Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification before allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 377-84.

- [106] **Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al.** Outcomes after HLA Matched Sibling Transplantation or Chemotherapy in Children with B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Second Remission: a Collaborative Study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006; 107: 4961-7.
- [107] **James E. Jacobs,** Caroline Hastings Isolated Extramedullary Relapse in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2010; 5:185–191.
- [108] **Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.:** Factors Influencing Survival after Relapse from Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Leukemia* 2008, 22(12):2142–2150.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## إصابة العين خلال سرطان الدم اللمفاوي

دراسة أدبية بصدد حالة مرضية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: مروى بوتخيل**

المزودة في 25 يونيو 1990 بمراكش

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

**الكلمات الأساسية:** سرطان الدم اللمفاوي - اعتلال الشبكية اللوكيمي - التسلل اللوكيمي -  
العلاج الكيميائي - العلاج الإشعاعي .

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: محمد الخطاب  
أستاذ في طب الأطفال  
السيدة: رجاء الداودي  
أستاذة في طب العيون  
السيدة: مينة لغماري  
أستاذة في طب العيون  
السيدة: ماري الكبابري  
أستاذة مبرزة في طب الأطفال