

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Coupe anatomique sagittale du globe oculaire .....	5
<b>Figure 2:</b> Translocation chromosomique responsable d'un gène de fusion .....	10
<b>Figure 3:</b> Précipités cornéens d'une uvéite secondaire à une LAL .....	12
<b>Figure 4:</b> Pseudohypopion chez un patient souffrant de LAL .....	12
<b>Figure 5:</b> Photographies du fond d'œil chez un patient souffrant de LAL révélant un œdème papillaire, des hémorragies diffuses superficielles et profondes avec quelques tâches de Roth. a : œil droit, b : œil gauche .....	13
<b>Figure 6:</b> Décollement séreux de la rétine du pole postérieur chez un patient souffrant de LAL.....	14
<b>Figure 7:</b> Occlusion de la veine centrale de la rétine chez un patient souffrant de LAL .....	14
<b>Figure 8:</b> La lame A montre une photographie de cellules de moelle osseuse saines en développement. La lame B montre une photographie de cellules de moelle osseuse d'un patient atteint de LAL .....	18
<b>Figure 9:</b> La figure ci-dessus fournit des renseignements généraux les bases du traitement de la LAL .....	21
<b>Figure 10:</b> OCT maculaire OG montrant un décollement séreux rétinien de la région maculaire.....	26
<b>Figure 11:</b> Taux d'incidence selon l'âge .....	28
<b>Figure 12:</b> Répartition des différents cancers chez l'enfant.....	28
<b>Figure 13:</b> Importante bulle de décollement séreux du neuroépithélium maculaire avec hémorragie rétinienne chez un patient atteint de LAL .....	37
<b>Figure 14:</b> Différents types d'œdèmes maculaires .....	38

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Classification FAB des LAL .....	19
<b>Tableau II:</b> Classification EGIL des LAL .....	20
<b>Tableau III:</b> Classification OMS des LAL .....	20
<b>Tableau IV:</b> Facteurs de mauvais pronostic reconnus.....	39

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	4
<b>I.RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES</b> .....	5
1.Généralités sur l'anatomie de l'œil .....	5
2.Anatomie et physiologie des barrières hémato-oculaires .....	8
<b>II.LA LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE</b> .....	9
1.Définition .....	9
2.Phyiopathologie des LAL .....	9
3.Phyiopathologie de l'atteinte oculaire au cours des LAL .....	10
4.Signes cliniques des LAL .....	10
5.Signes ophtalmologiques au cours des LAL .....	11
5.1. Les manifestations directes ou primaires .....	11
5.2. Les manifestations indirectes ou secondaires.....	15
6.Diagnostic biologique.....	17
6.1.L'hémogramme .....	17
6.2.Frottis sanguin périphérique .....	18
6.3.Myélogramme .....	18
6.4.Techniques cytochimiques .....	18
7.Classification des leucémies aiguës .....	19
8.Traitement et surveillance .....	21
8.1.Traitement .....	21
8.2.Surveillance.....	21
<b>DEUXIEME PARTIE</b> .....	23
<b>I-OBSERVATION MEDICALE</b> .....	24
<b>II-DISCUSSION</b> .....	27
1.Données épidémiologiques.....	27
1.1.L'incidence .....	27
1.2.La répartition géographique .....	27
1.3.L'âge .....	27
1.4.Le sexe .....	29

1.5.Le type .....	29
1.6.Le pronostic .....	29
2.Facteurs de risques .....	29
3.Les manifestations ophtalmologiques dans la leucémie aigüe lymphoblastique	31
4.Place de l'imagerie oculaire dans les localisations ophtalmologiques des LAL	36
5.Pronostic .....	39
5.1.Facteurs pronostiques des LAL .....	39
5.2.Le pronostic de la leucémie aigüe lymphoblastique en cas d'atteinte oculaire	39
<b>CONCLUSION</b> .....	42
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	45

# **INTRODUCTION**

La Leucémie Aiguë (LA) est une hémopathie maligne avec une infiltration et une prolifération dans la moelle osseuse, le sang et les tissus, de cellules hématopoïétiques immatures que l'on appelle les blastes.

Deux types de LA sont distingués selon l'origine des blastes : la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) lorsque les blastes proviennent de la lignée myéloïde, et la Leucémie Aiguë Lymphoïde (LAL) lorsqu'ils proviennent de la lignée lymphoïde.

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique, et peuvent engager rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.

Parmi les atteintes extra-médullaires des leucémies aiguës, les infiltrations oculo-orbitaires sont très fréquentes et se situent au troisième rang après les localisations méningées et testiculaires [2].

L'envahissement oculo-orbitaire par les cellules leucémiques peut apparaître à différents stades de l'évolution de la maladie [2].

Toutes les structures de l'œil peuvent être affectées, y compris l'orbite et les glandes lacrymales, en rapport avec la vasculopathie et/ou les désordres hémorhéologiques [12]. L'atteinte chorio-rétinienne au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques est la plus fréquente.

L'atteinte chorio-rétinienne au cours des leucémies aiguës est rarement inaugurale : elle est généralement découverte au décours de l'examen systématique. Elle est due soit à un envahissement par contiguïté à travers les espaces sous-arachnoïdiens, signifiant une atteinte du système nerveux central [2], soit plus rarement, à une colonisation de l'œil par voie sanguine.

La prise en charge des leucémies aiguës doit être multidisciplinaire. La place de l'ophtalmologiste est importante au moment du diagnostic, dans l'évolution et lors de la surveillance post-thérapeutique.

L'atteinte oculaire est traitée comme une atteinte du système nerveux central, il est donc important d'en faire le diagnostic afin d'orienter la thérapeutique.

Nous rapportons l'observation d'un homme présentant un décollement séreux du neuroépithélium maculaire de l'œil gauche révélateur d'une leucémie aigüe lymphoblastique.

Nous discuterons les différentes manifestations ophtalmologiques pouvant rentrer dans le cadre d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

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.

Rapport-Gratuit.com

# **PREMIERE PARTIE**



## I. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

### 1. Généralités sur l'anatomie de l'œil [26].

L'œil est l'organe de la vision. Il est composé du globe oculaire et de ses annexes. Il est contenu dans l'orbite et relié au cerveau par le nerf optique (Figure 1).

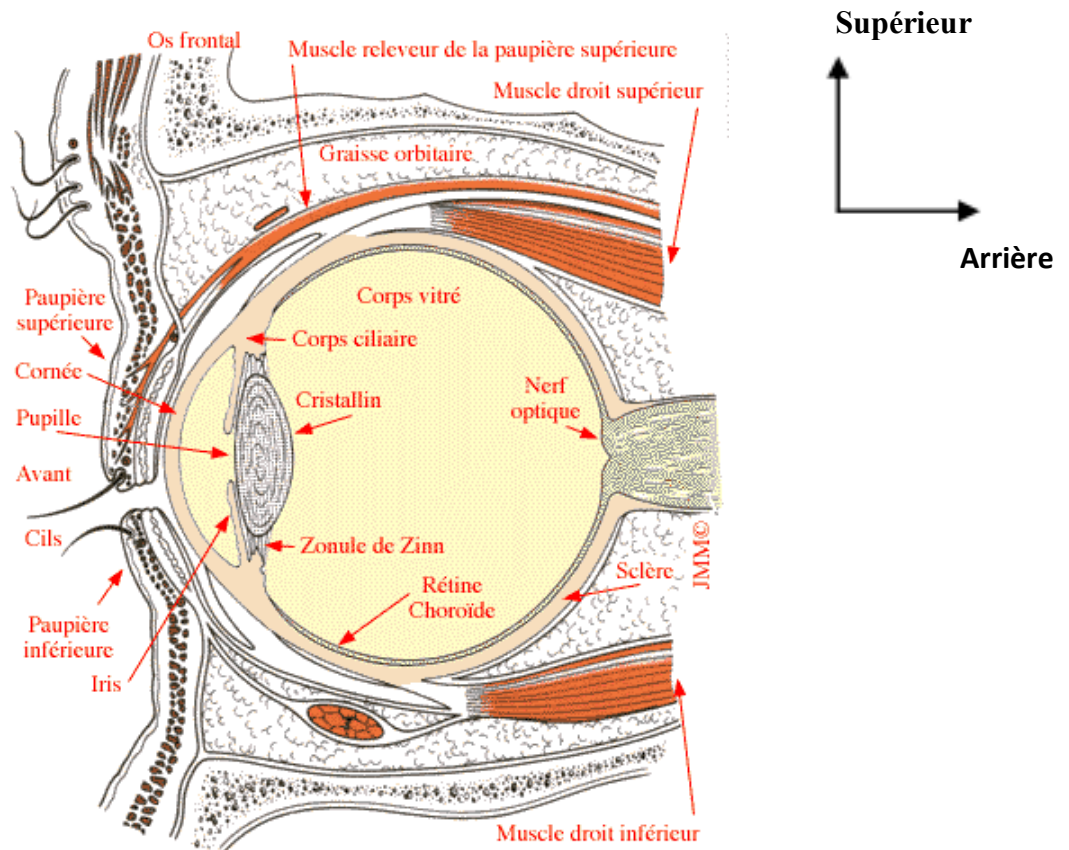


Figure 1: Coupe anatomique sagittale du globe oculaire [26]

#### 1.a. Le globe oculaire

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

##### Les parois

##### - Une membrane externe

Elle est constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, prolongée en avant par la cornée transparente ; sur la sclère viennent s'insérer les

muscles oculomoteurs ; la jonction entre sclère et cornée est dénommée limbe sclérocornéen. La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive. La sclère présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, dénommée tête du nerf optique ou papille.

#### **- Une membrane moyenne ou uvée**

Elle est musculo-vasculaire et constituée :

- en arrière : de la choroïde, membrane très richement vascularisée ;
- en avant : du corps ciliaire formé de deux parties distinctes que sont le muscle ciliaire (participant à l'accommodation) et les procès ciliaires (épithélium sécrétoire responsable de la sécrétion d'HA) ;
- et 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**

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**

Il correspond aux milieux transparents de l'œil, et 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 irido-cornéen, du corps ciliaire et du cristallin. Il est subdivisé en chambre antérieure (espace compris entre la face postérieure de la cornée en avant et la face antérieure de l'iris en arrière) et en chambre postérieure (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.

### **1.b. Les annexes**

#### **Le système oculomoteur**

L'œil peut être mobilisé dans différentes directions grâce à six muscles striés (quatre muscles droits et deux muscles obliques), sous l'influence de l'innervation des nerfs oculomoteurs :

- le III ou nerf moteur oculaire commun qui est responsable de l'innervation des muscles droit supérieur, droit médial, droit inférieur et oblique inférieur, il assure de plus le réflexe photomoteur et l'accommodation ainsi que l'innervation du muscle releveur de la paupière supérieure ;

- le IV ou nerf trochléaire qui innerve le muscle oblique supérieur ;

- le VI ou nerf abducens qui assure l'innervation du muscle droit externe.

#### **L'appareil de protection du globe oculaire**

Il comprend :

- les paupières qui sont formées par une charpente fibreuse rigide (le tarse) et un muscle (l'orbiculaire), qui permet l'occlusion palpébrale sous la dépendance du nerf facial. Le clignement physiologique permet un étalement du film lacrymal à la surface de la cornée ;

- la conjonctive qui recouvre la face interne des paupières (conjonctive palpébrale ou tarsale) et la portion antérieure du globe oculaire (conjonctive bulbaire) jusqu'au limbe sclérocornéen ;
- le film lacrymal qui assure l'humidification permanente de la cornée ; il est sécrété par la glande lacrymale principale située de chaque côté à la partie supéro-externe de l'orbite, et par les glandes lacrymales accessoires situées dans les paupières et la conjonctive ; il est évacué par les voies lacrymales qui communiquent avec les fosses nasales par le canal lacrymo-nasal.

## **2. Anatomie et physiologie des barrières hémato-oculaires (BHO) [25]**

Les barrières hémato-oculaires comprennent la barrière hémato aqueuse et la barrière hémato rétinienne, cette dernière est formée par la BHR interne situé entre l'endothélium des capillaires rétinien et les cellules gliales de la rétine et par la BHR externe situé au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Leur siège anatomique est situé dans les cellules endothéliales des capillaires de l'iris et de la rétine, ainsi que dans les cellules épithéliales claires du corps ciliaire, les cellules épithéliales postérieures de l'iris et les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine. La microscopie électronique a isolé les jonctions intercellulaires serrées (zonula occludens) comme les composantes les plus importantes de ces barrières. Elles empêchent les substances extracellulaires de circuler entre les cellules et les obligent à traverser la membrane cytoplasmique selon des mécanismes actifs et passifs très sélectifs. La biologie moléculaire a montré que les jonctions serrées étaient composées de protéines dont les plus importantes sont les occludines dont la teneur est proportionnelle aux propriétés de perméabilité cellulaire. La régulation des jonctions serrées est régie par de nombreuses molécules au premier rang desquelles se trouvent les facteurs de croissance comme le vascular endothelium growth factor (VEGF). La barrière hémato aqueuse est un système de régulation du débit et de la composition de l'humeur aqueuse. Elle a une importante

fonction d'épuration. La barrière hémato rétinienne sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine et du vitré.

## **II. LA LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE**

### **1. Définition**

La Leucémie Aiguë (LA) est une hémopathie maligne avec une infiltration et une prolifération dans la moelle osseuse, le sang et les tissus, de cellules hématopoïétiques immatures que l'on appelle les blastes [37].

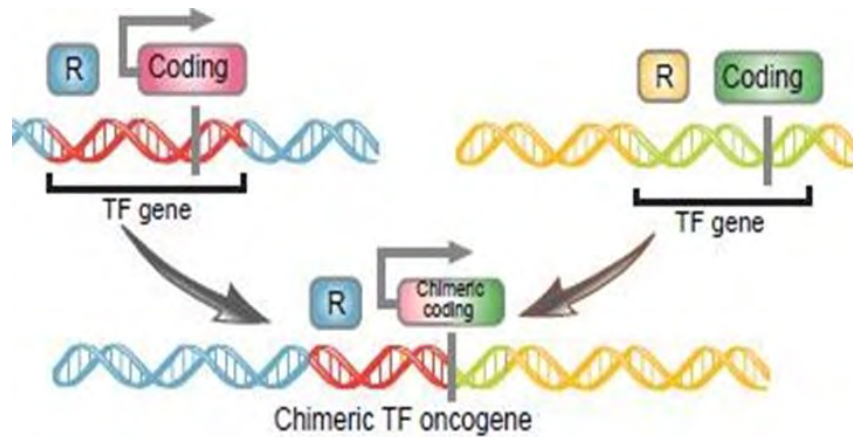
### **2. Physiopathologie des LAL**

Les processus leucémiques sont encore mal connus. Un modèle proposé de leucogenèse fait intervenir une succession d'événements géniques responsables, d'une part de l'arrêt de la différenciation et d'autre part d'un défaut d'apoptose et d'un excès de prolifération.

Ces événements géniques sont dus à des oncogènes qui sont des gènes capables d'induire des tumeurs. Ils existent dans l'organisme à l'état latent sous forme de proto-oncogènes.

Leur activation peut résulter d'une :

- une mutation de la séquence (délétion d'une séquence régulatrice non codante) ou une multiplication du nombre de copies du proto-oncogène.
- une juxtaposition d'une séquence d'activation en amont du proto-oncogène.
- une translocation chromosomique : c'est un accident somatique de cassure et de recombinaison chromosomique. C'est le phénomène le plus fréquent (Figure 2).



**Figure 2: Translocation chromosomique responsable d'un gène de fusion**

### **3. Physiopathologie de l'atteinte oculaire au cours des LAL**

Toutes les structures de l'œil ainsi que les annexes peuvent être concernées par la leucémie aigüe lymphoblastique. Les manifestations ophtalmologiques s'expliquent à travers les deux mécanismes suivants :

- une infiltration leucémique directe ou primaire des structures ophtalmiques [6]. 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 [18] ;
- 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 [6,7].

### **4. Signes cliniques des LAL**

Ils résultent de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes (syndrome tumoral).

- Insuffisance médullaire

Elle associe un syndrome anémique, infectieux et hémorragique (saignement, épistaxis, pétéchies) [24].

## - Syndrome tumoral

Les infiltrations blastiques sont responsables du syndrome tumoral. Il peut se manifester par des polyadénopathies superficielles ou profondes, une hépatomégalie, une splénomégalie, des douleurs osseuses. Il est possible de retrouver une atteinte des testicules, du SNC ou une atteinte cutanée [3].

## **5. Signes ophtalmologiques au cours des LAL**

### **5.1. Les manifestations directes ou primaires**

#### **- L'orbite, les paupières et les muscles oculomoteurs**

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.

Quand l'atteinte des paupières est associée, elle se traduit par un œdème inflammatoire, un chemosis et une douleur [18,31].

#### **- La Conjonctive**

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 [18].

#### **- La sclère**

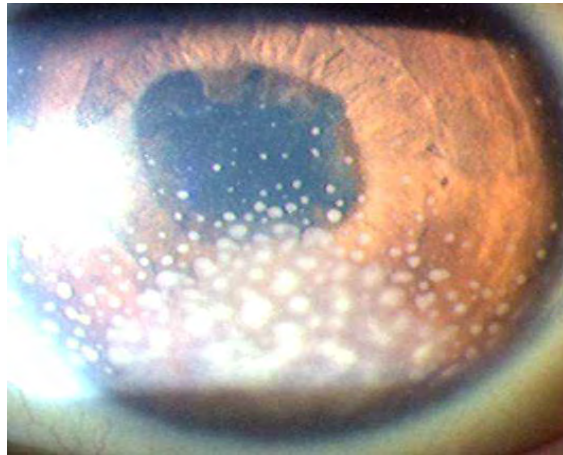
L'infiltration sclérale simule une sclérite.

#### **- La cornée**

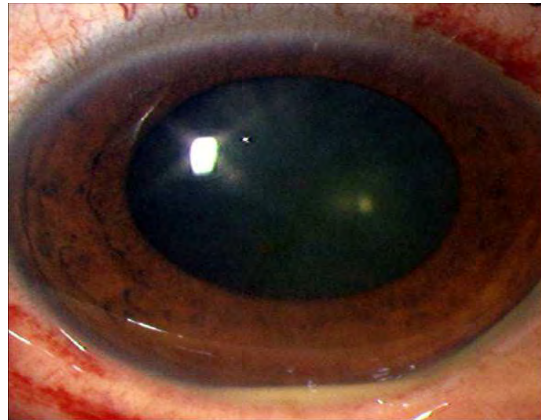
A cause de sa structure avasculaire, il est difficile qu'elle soit affectée par infiltration leucémique directe. Occasionnellement, on peut noter des ulcères cornéens, une infiltration limbique et des ulcères périphériques.

#### **- la chambre antérieure et l'angle iridocornéen**

L'espace entre la cornée et le cristallin peut être affecté sous la forme d'uvéite antérieure, pseudohypopion, ou hyphema spontané [18].



**Figure 3: Précipités cornéens d'une uvéite secondaire à une LAL [18].**



**Figure 4: Pseudohypopion chez un patient souffrant de LAL [18].**

Le tonus oculaire peut augmenter jusqu'à donner un aspect de glaucome aigu avec une profondeur de chambre antérieure normale.

#### **- Le vitré**

L'atteinte vitréenne de la LAL se traduit par une hyperdensité vitréenne et entrainer une baisse d'acuité visuelle.

L'HIV provenant du saignement de la rétine, peut aussi se voir [18].

#### **- La rétine**

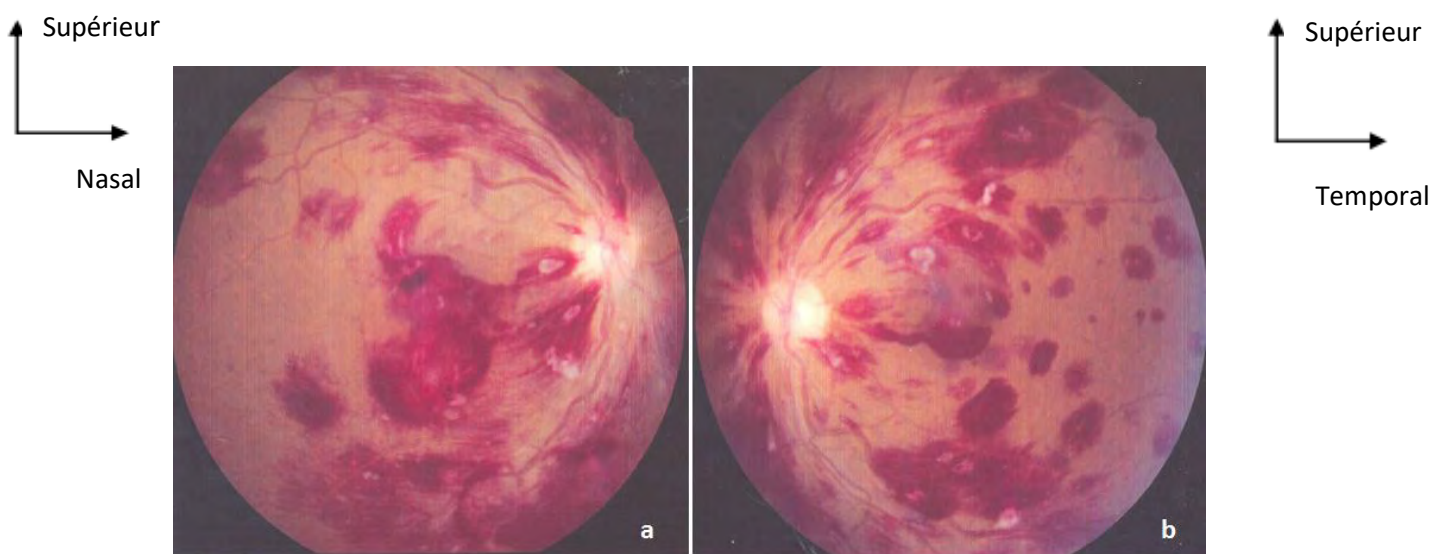
La rétine est très couramment atteinte, les manifestations rétiniennes précoces sont les dilatations veineuses et les tortuosités [18].



L'atteinte vasculaire de la rétine est responsable de plusieurs manifestations oculaires à savoir : les hémorragies superficielles de rétine, les hémorragies intra-rétiniennes et les nodules cotonneux.

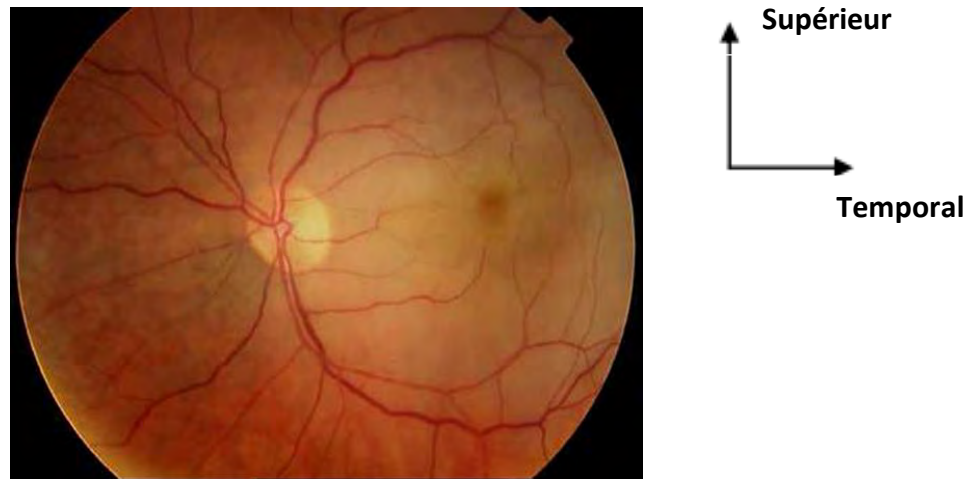
L'hémorragie rétinienne est souvent située au niveau du pôle postérieur, mais peut intéresser toute la surface de la rétine. Elle peut prendre la forme ronde ou en flammèche et est souvent à centre blanc appelés les tâches de Roth (figure 5) [6,16].

Ces lésions rentrent donc dans le cadre de la rétinopathie leucémique.



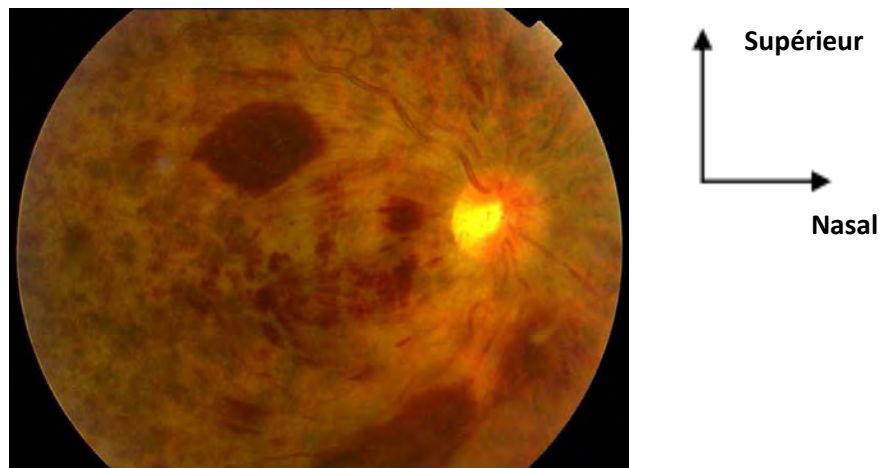
**Figure 5: Photographies du fond d'œil chez un patient souffrant de LAL révélant un œdème papillaire, des hémorragies diffuses superficielles et profondes avec quelques tâches de Roth. a : œil droit, b : œil gauche [16].**

Moins fréquemment, le décollement séreux de la rétine (figure 6) peut se voir en cas de LAL [16,18].



**Figure 6: Décollement séreux de la rétine du pole postérieur chez un patient souffrant de LAL [18]**

Les occlusions vasculaires peuvent aussi être observées, avec des foyers de dégénérescence ischémique des fibres rétinienne (figure 7) [16,18].



**Figure 7: Occlusion de la veine centrale de la rétine chez un patient souffrant de LAL [18]**

### **- La 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'infiltration de la choroïde provoque un aspect en peau de léopard [6,18,20].

### **- Le nerf optique**

L'atteinte du nerf optique se voit en cas d'atteinte du système nerveux central. 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 seule l'œdème papillaire peut être retrouvé [18,22,31].

L'œdème papillaire (figure 5) est le plus souvent le signe d'atteinte du nerf optique [18].

## **5.2. Les manifestations indirectes ou secondaires**

### **- L'orbite, les paupières et les muscles oculomoteurs**

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 complications cornéennes, 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 aiguë [18,31].

### **- La conjonctive**

La plupart des atteintes conjonctivales sont secondaires à la sécheresse oculaire et se manifestent par une kérato-conjonctivite.

Les autres manifestations secondaires sont dues au traitement anti leucémique, et les infections oculaires opportunistes [18].

### **- La sclère**

Occasionnellement atteinte, sous forme de sclérite.

### **- La 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.

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 [18].

### **- La chambre antérieure et l'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 résulter de l'usage des corticoïdes, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie, ou d'une ischémie due à l'anémie et à l'hyperviscosité [18,31].

### **- La rétine**

Les patients ayant une leucémie aigüe lymphoblastique sont susceptibles de faire des 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 [18,33].

### **- La 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 [18,31].

### **- Le nerf optique**

L'atteinte secondaire est liée à la toxicité de la chimiothérapie, 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 [18,31].

## **6. Diagnostic biologique**

### **6.1.L'hémogramme**

Son aspect est conditionné par l'insuffisance de l'hématopoïèse normale résiduelle et la présence éventuelle de cellules leucémiques circulantes. Il oriente le diagnostic avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative constante, d'intensité variable le plus souvent inférieure à 8g/dl, rarement isolée [11,24]. La leucocytose est variable de la cytopénie franche ( $< 1\text{G/L}$ , sans blastes) jusqu'à l'hyperleucocytose majeure ( $> 100\text{G/L}$ ) constituée essentiellement de blastes ; la neutropénie est fréquente, parfois sévère ( $< 0.3\text{G/L}$ ) nécessitant une démarche d'urgence [6]. La Thrombopénie est présente dans la majorité des cas, pouvant être majeure ( $< 10\text{G/L}$ ) [11,24].

## **6.2. Frottis sanguin périphérique :**

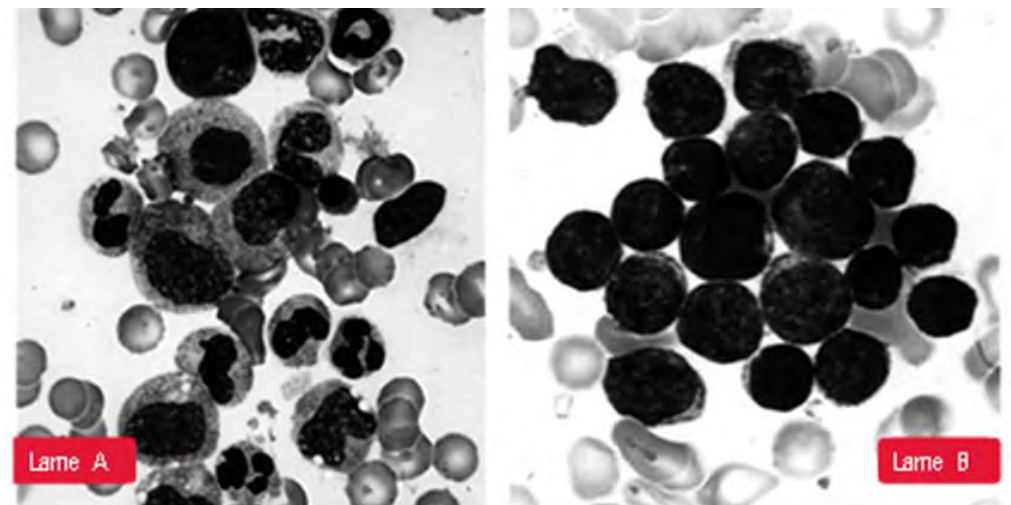
Il n'y a pas de dysmyélopoïèse dans les LAL et les blastes sont souvent présents dans le sang périphérique [11].

## **6.3. Myélogramme :**

Indispensable au diagnostic avant tout traitement, la moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient, par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %) [4,11].

## **6.4. Techniques cytochimiques :**

Les colorations cytochimiques permettent de préciser la classification en LAL ou LAM quand l'étude cytologique simple est insuffisante. Il existe plusieurs techniques cytochimiques ; en routine, la plus utilisée est la réaction des myéloperoxydases, elle est négative dans les LAL (Figure 8).



**Figure 8: La lame A montre une photographie de cellules de moelle osseuse saines en développement. La lame B montre une photographie de cellules de moelle osseuse d'un patient atteint de LAL [4,10].**

## 7. Classification des leucémies aiguës (LAL)

### 7.1. Classification FAB (Franco-Américano-Britannique) :

Elle est basée sur les données cytologiques (Tableau I) :

**Tableau I: Classification FAB des LAL [11]**

	<b>Petits lymphoblastes</b>	<b>Grands lymphoblastes</b>	<b>Lymphome de Burkitt disséminé</b>
<b>Taille des blastes</b>	<2 diamètres lymphocytaire	>2 diamètres lymphocytaire	Grande, homogène
<b>Chromatine</b>	Fine	Fine	Mottes, denses
<b>Nucléole</b>	Non visible	1 ou plus	2 à 5
<b>Rapport N/C</b>	>0,9	0,7 – 0,9	0,8 – 0,9
<b>Contour noyau</b>	Irrégulier	Irrégulier	Régulier
<b>Basophile cytopl.</b>	Modérée	Variable	Intense
<b>Vacuoles cytopl.</b>	Non	Non (ou rares)	Nombreuses
<b>Commentaires</b>	Surtout enfant	Surtout adulte	Rares
<b>Ancienne classification FAB</b>	LAL1	LAL2	LAL3

### 7.2. Classification EGIL (European Group for the Immunological characterization of Leukemia) :

Les LAL peuvent être divisées en différents sous-types selon la classification EGIL : précurseurs de la lignée B (LAL B) et précurseurs de la lignée T (LAL T) (Tableau II).

**Tableau II: Classification EGIL des LAL [11]****LAL de la lignée B**

	Cd79, CD19, c ou sCD22	CD10	μ cytoplasmique	Ig membranaires
<b>B-I</b>	+	-	-	-
<b>B-II</b>	+	+	-	-
<b>B-III</b>	+	+	+	-
<b>B-IV</b>	+	+	+	+

**LAL de la lignée T**

	CD3 cytoplasmique	CD7	CD2, CD8	CD5, CD1a	CD3+/CD1a-
<b>T-I</b>	+	+	-	-	-
<b>T-II</b>	+	+	+	-	-
<b>T-III</b>	+	+	+	+	-
<b>T-IV</b>	+	+	+	+	+

**7.3. Classification OMS (Organisation mondiale de la santé)**

Elle définit des entités immunogénétiques et non seulement cytologiques. Elle regroupe les LA définies par une blastose médullaire supérieure ou égale à 20%, et les lymphomes lymphoblastiques (LL) dominés par le syndrome tumoral avec blastose médullaire absente ou inférieure à 20 % (Tableau III).

**Tableau III: Classification OMS des LAL [11]****Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B****- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification****- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes :**

- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL (maintenant KMT2A) réarrangé
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5 ;14)(q31 ;q32) ; IL3-IGH
- . Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1 ;19)(q23 ;p13.3) ; TCF3 - PBX1

**Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T**



## 8. Traitement et surveillance

### 8.1. Traitement

Il commence par un traitement d'induction (corticoïdes, vincristine, asparaginase, parfois anthracyclines), avec une prophylaxie cérébro-méningée (méthotrexate), puis une intensification (mêmes médicaments que précédemment), et enfin un traitement d'entretien (figure 9) [10,11].

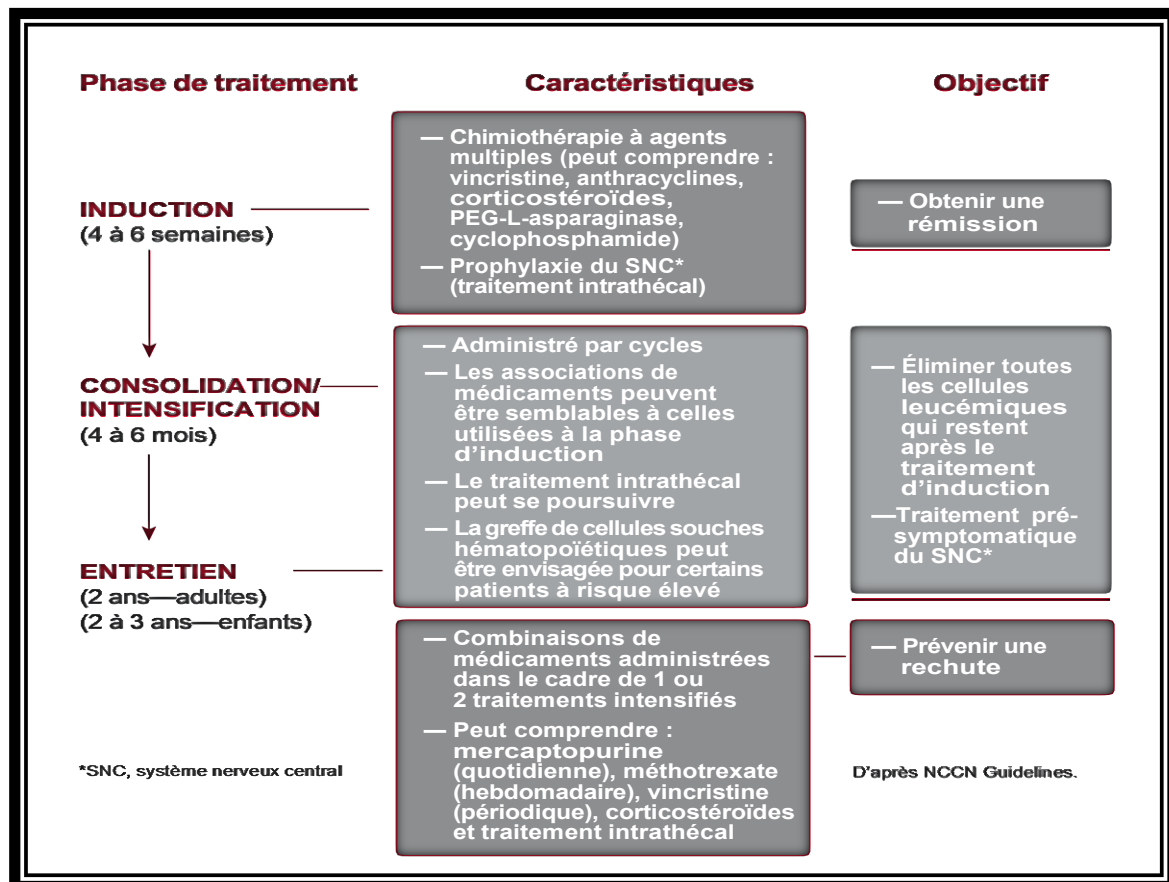


Figure 9: La figure ci-dessus fournit des renseignements généraux les bases du traitement de la LAL [10,11].

### 8.2. Surveillance

Les principaux facteurs de dévolution péjorative sont : un âge avancé, un chiffre élevé de GB au diagnostic, une LAL n'appartenant pas à la lignée T, la présence d'un chromosome Philadelphie et une lenteur de réponse au traitement [10].

La surveillance associe une numération des blastes sanguins à J8 d'un traitement avec corticoïdes, une étude du LCR, des hémogrammes réguliers et des myélogrammes qui seront réalisés après la cure d'induction, puis en fonction des schémas protocolaires [11].

## DEUXIEME PARTIE

## **I- OBSERVATION MEDICALE**

Nous rapportons dans cette étude, le cas d'un patient de 48 ans, de sexe masculin, nous n'avions observé aucun antécédent particulier ni de tares familiales. Il a été reçu aux urgences d'un centre de santé pour épistaxis et un syndrome pseudo-grippal évoluant depuis plusieurs semaines, associant une asthénie physique, une fièvre nocturne et des douleurs osseuses, le patient avait bénéficié d'un traitement symptomatique à base d'antibiotiques, d'antalgique et des suppléments de vitamines. Devant la persistance des symptômes et l'apparition d'un flou visuel, le patient avait consulté dans un autre centre de santé, qui avait retrouvé une notion de baisse brutale d'acuité visuelle à l'œil gauche. Devant ce tableau, il nous a été référé pour une meilleure prise en charge.

A l'interrogatoire, il rapportait une notion de scotome central relatif à l'œil gauche, associé à et des métamorphopsies et à une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, d'installation rapidement progressive sur un œil blanc et indolore.

L'examen général avait trouvé une altération sévère de l'état général et une pâleur cutanéomuqueuse.

L'autoréfractométrie avait objectivé une hypermétropie modérée aux deux yeux.

L'examen ophtalmologique complet, bilatéral et comparatif avait montré :

- à l'œil droit : une acuité visuelle de loin sans correction à 10/10 sur l'échelle de Monoyer, et une acuité visuelle de près à P4 sur l'échelle de Parinaud, des annexes saines, un segment antérieur normal, un tonus oculaire normal à 13mmHg, un vitré clair avec au fond d'œil quelques hémorragies rétinienne superficielles en flammèches, juxta papillaires en temporal supérieur ;

- à l'œil gauche : une acuité visuelle limitée à compte les doigts, non améliorable. L'oculomotricité était normale. Les annexes étaient sans particularité. L'examen à la lampe à fente avait objectivé un segment antérieur normal, un tonus oculaire à 11mmHg. Le fond d'œil avait montré un vitré clair, un décollement séreux rétinien du pôle postérieur avec une bulle maculaire encadrée en supérieur et en inférieur par deux bulles de taille plus réduite et des hémorragies en flammèches qui parsemaient le pôle postérieur.

L'OCT réalisé le même jour, avait confirmé le décollement séreux du neuroépithélium maculaire de l'œil gauche (figure 10).

Devant ce tableau, une NFS et un bilan inflammatoire ont été demandés.

Le bilan inflammatoire était positif avec une CRP à 108,7mg/l (VN : 0,0 à 5,0) et une VS à 110mm (VN : 15mm).

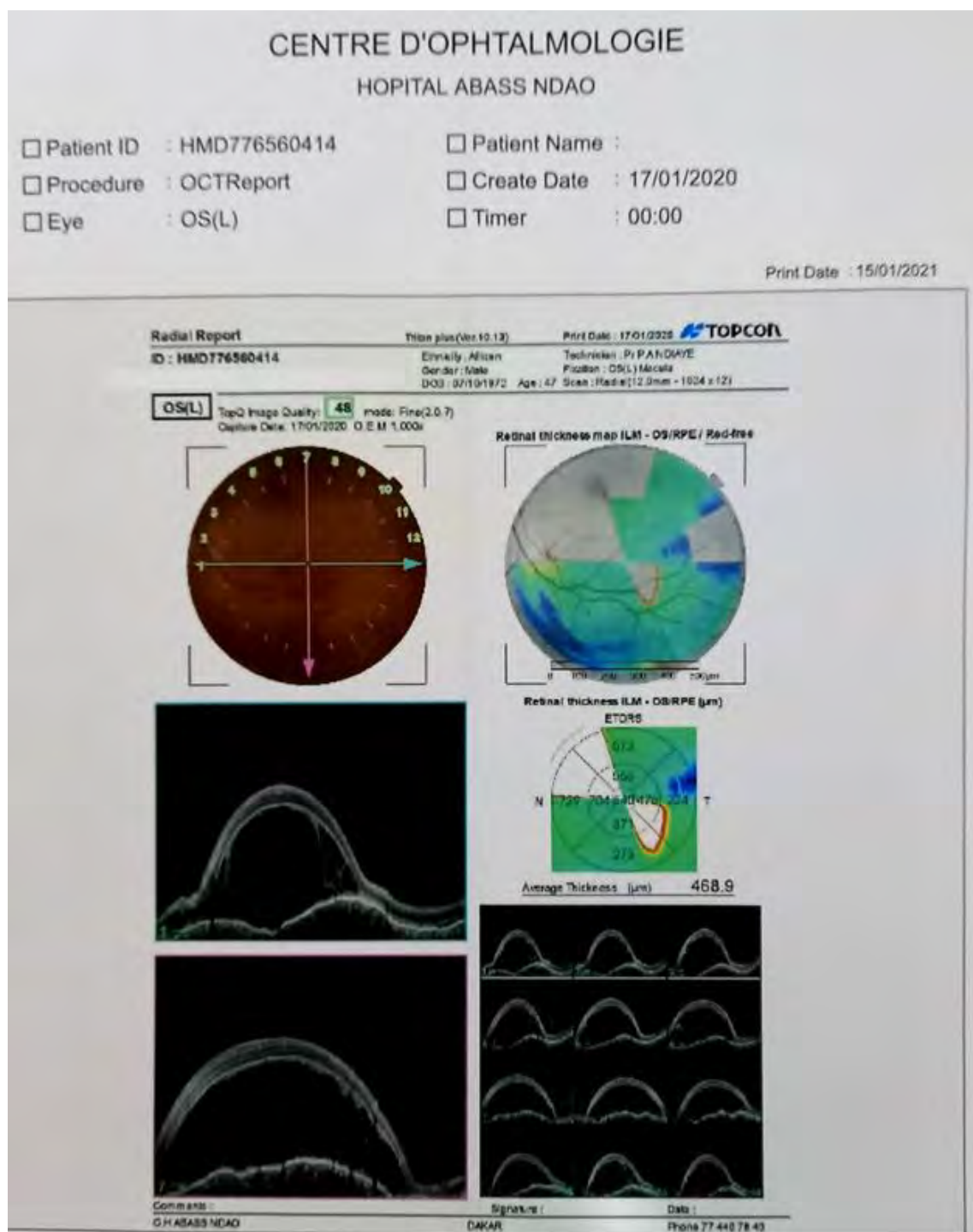
La numération formule sanguine avait objectivé une anémie à 8 g/dl d'Hémoglobine, normochrome normocytaire (VN : 13 à 17), une légère hyperleucocytose à 11200 / mm<sup>3</sup> (VN : 4000 à 10000) et une thrombopénie sévère à 22.000 /mm<sup>3</sup> (VN : 150.000 à 450.000).

Le frottis sanguin avait objectivé la présence de 6% de blastes circulants.

Le myélogramme avait montré 27% de blastes de grandes tailles, hétérogènes, non granuleux, myéloperoxydase négative, et avait conclu à une leucémie aigüe lymphoblastique de type L2 selon la classification FAB.

Le diagnostic retenu était un décollement séreux maculaire de l'œil gauche, secondaire à une leucémie aigüe lymphoblastique de type 2. Le patient a été adressé en urgence en milieu spécialisé d'oncohématologie pour une meilleure prise en charge.

Chez notre patient, l'évolution était létale en quelques semaines.



**Figure 10: OCT maculaire OG montrant un décollement séreux rétinien de la région maculaire. (Source : dossier du malade)**

## **II- DISCUSSION**

### **1. Données épidémiologiques**

#### **1.1. L'incidence [14]**

Les différents types de leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'adulte représentent entre 10 et 15 % des hémopathies malignes, ce sont des cancers rares selon la définition donnée par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), avec un taux d'incidence annuel standardisé à la population mondiale inférieur à 6 cas pour 100 000 habitants.

#### **1.2. La répartition géographique [9]**

La fréquence de cette maladie varie selon les pays. En Europe l'incidence est de 3,4 cas pour 100000 habitants. L'incidence la plus faible de la maladie est observée en Afrique Noire (1,18 pour 100000 habitants) et la plus élevée est observée dans les populations hispaniques (5 pour 100000 habitants).

Ce qui peut être expliqué par la croissance et le vieillissement de la population, l'urbanisation, les changements du mode de vie, ou un défaut de diagnostic qui vont induire une augmentation rapide de l'incidence, ou il pourrait s'agir d'un défaut de diagnostic.

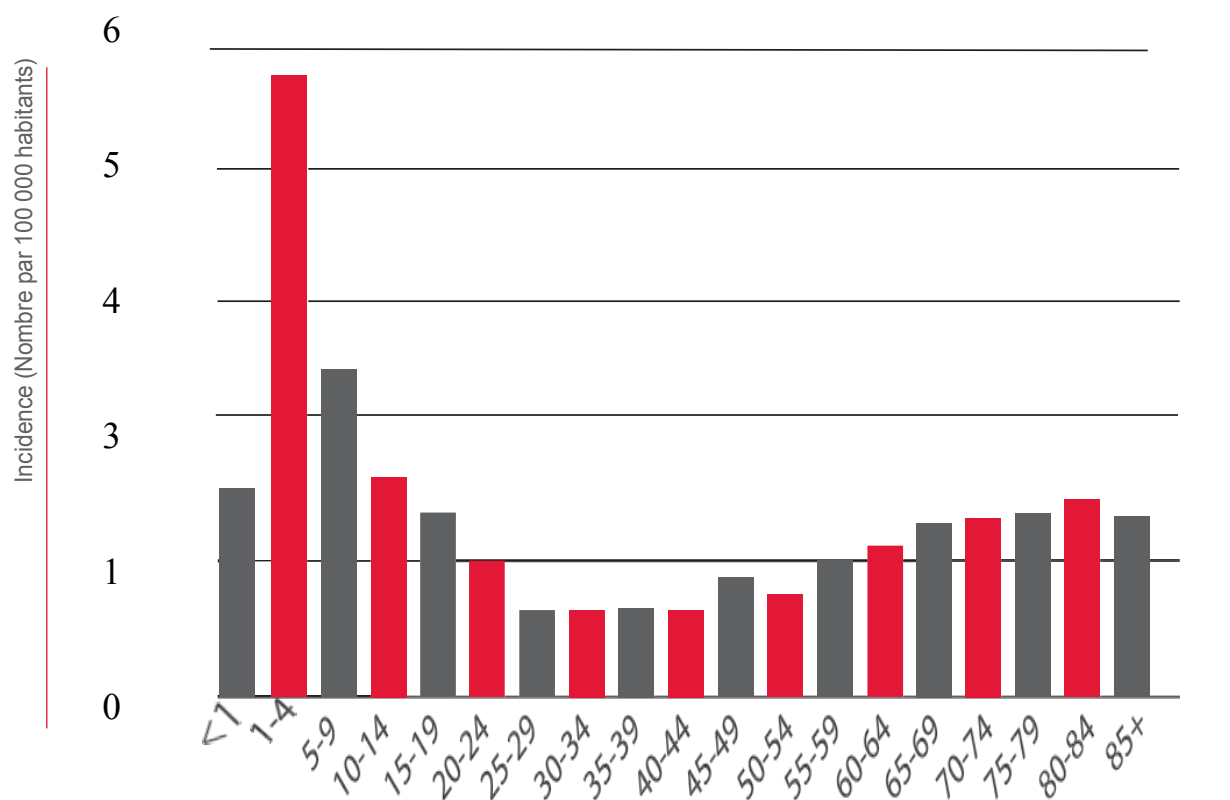
#### **1.3. L'âge [9,10]**

Les LAL sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte.

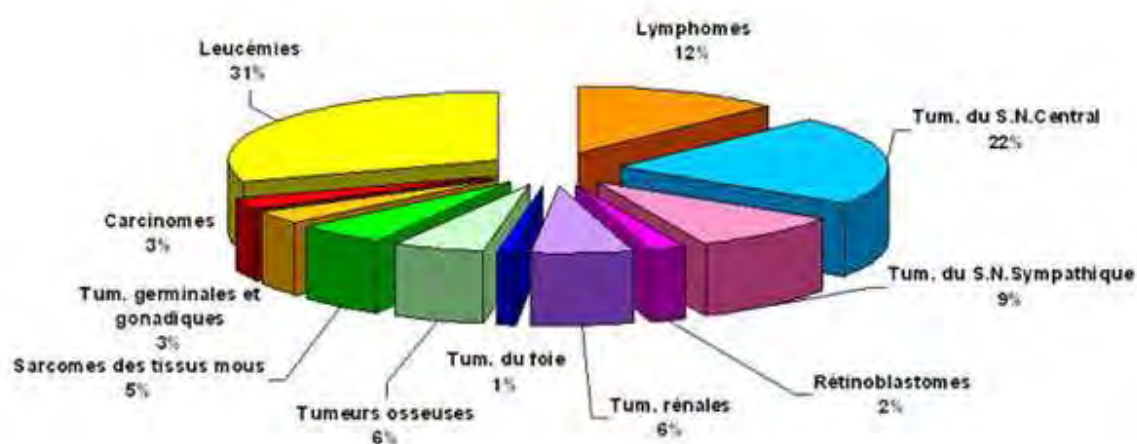
Chez l'adulte, environ 36 % des cas sont diagnostiqués chez des personnes âgées de 45 ans ou plus. Seuls 11 % des patients sont diagnostiqués entre l'âge de 20 et 44 ans pour les taux d'incidence selon l'âge (Figure 11).

Notre patient était âgé de 48ans.

La LAL reste la leucémie aiguë la plus fréquente chez les enfants. Elle représente environ 75 à 80 % des cas de leucémies aiguës infantiles. Il s'agit aussi du cancer le plus fréquent chez l'enfant (Figure 12). L'âge médian au moment du diagnostic est de 15 ans, et environ 52 % des patients reçoivent leur diagnostic avant l'âge de 20 ans.



**Figure 11: Taux d'incidence selon l'âge [10]**



**Figure 12: Répartition des différents cancers chez l'enfant [9]**



#### **1.4. Le sexe**

Les infiltrations oculo-orbitaires s'observent plus fréquemment chez l'homme que chez la femme [3,34].

Ce fut le cas de notre patient, et ceci peut être expliqué par l'exposition des hommes aux facteurs de risques professionnels plus que les femmes.

#### **1.5. Le type**

Selon la Classification FAB (tableau 1, page 18), la LAL type 2 est la plus fréquente chez le sujet adulte, ce qui a été retrouvé chez notre patient.

#### **1.6. Le pronostic**

En Afrique et en Asie, la mortalité due à la LAL est proportionnellement plus importante que dans les autres régions du monde, certainement à cause d'un moins bon accès au soin, mais aussi parce que l'incidence de cancers au pronostic plus défavorable y est plus importante [9].

Chez notre patient, l'évolution était létale en quelques semaines.

En effet, selon Gordon KB et Hoover LD, les infiltrats oculaires au cours des LAL constituent un signe de mauvais pronostic [12,13].

### **2. Facteurs de risques**

La cause exacte de la LLA n'est pas connue, mais quelques facteurs ont été associés à un risque accru de développer une LAL [28].

Il s'agit :

- d'une exposition aux rayonnements ;
- d'une exposition à la chimiothérapie ;
- et de certaines maladies génétiques.

L'exposition à de fortes doses de rayonnement (phénomène qui a été étudié attentivement chez les survivants des bombardements atomiques au Japon) est l'un des facteurs associés à l'apparition d'une LAL. Le risque de développer une LAL pourrait être légèrement plus élevé chez un enfant qui a passé de multiples radiographies, mais des recherches plus poussées s'imposent pour confirmer ces

constatations. Une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure pourrait causer une LAL chez les adultes.

Les taux d'incidence de la LAL varient selon les milieux. Les cas de leucémies sont plus nombreux dans les pays développés et les groupes socioéconomiques aisés. Ces observations, de même que d'autres constatations, ont conduit à l'hypothèse que la réduction de l'exposition des enfants aux infections bactériennes au cours de leur première année de vie a entraîné un risque accru de LAL infantile. D'autres effets bénéfiques d'une exposition restreinte à ce type d'infections ont été démontrés.

Les enfants qui naissent avec le syndrome de Down (aussi appelé trisomie 21) sont plus à risque (40 fois plus à risque entre la naissance et l'âge de 4 ans) de développer une leucémie aiguë. Bien que rares, certaines maladies génétiques, dont la neurofibromatose, le syndrome de Klinefelter, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Schwachman, le syndrome de Bloom et l'ataxie télangiectasie, sont aussi considérées comme des facteurs de risque de la LAL.

Les scientifiques continuent d'explorer les liens possibles entre la maladie et les habitudes de vie ou les facteurs environnementaux. Les recherches étayent la théorie selon laquelle un certain nombre de facteurs complexes entrent en jeu.

Certains cas de LAL sont causés par la mutation d'un lymphocyte qui se produit pendant la période prénatale (in utero). La leucémie est généralement diagnostiquée pendant la petite enfance ou dans les premières années de vie. Toutefois, dans certains cas, de nombreuses années peuvent s'écouler avant que la maladie apparaisse. En ce qui concerne la LAL, il semble que d'autres anomalies génétiques peuvent se produire après la naissance et permettre la croissance anarchique des cellules qui est à l'origine de la maladie, car il y a plus de mutations in utero que de cas de LAL infantile.

Aucun de ces facteurs de risque n'a été retrouvé chez notre patient.

### **3. Les manifestations ophtalmologiques dans la leucémie aigüe lymphoblastique**

Les signes ophtalmologiques des patients souffrant de la leucémie aigüe lymphoblastique étaient décrits la première fois par Liebreich en 1863 comme rétinopathie leucémique [18].

Toutes les autres 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 [18]. 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 [35] ;
- 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 [18,31].

L'atteinte oculaire ou orbitaire a été notée chez 11,5% des 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. [30,39]. Par contre, des études autopsiques des patients décédés de leucémie, rapportent une incidence de 28% à 80% [21,27]. 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 [18,30,39].

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 [18].

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 peuvent être affectées, y compris l'orbite et les glandes lacrymales. L'atteinte chorioretinienne au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques est la plus fréquente [18].

Chez notre patient, la seule manifestation ophtalmologique retrouvée était l'atteinte chorioretinienne.

L'atteinte chorioretinienne au décours des leucémies résulte de plusieurs mécanismes physiopathologiques pouvant être intriqués : anémie, favorisant l'hypoxie, hyperviscosité sanguine, thrombopénie responsable d'hémorragies, ou invasion pariétale par les cellules blastiques [12,17].

L'atteinte de la choroïde peut concerner aussi bien la choriocapillaire que l'épithélium pigmentaire. L'expression clinique peut être un décollement séreux du neuroépithélium situé au pôle postérieur, comme dans le cas clinique présenté. La revue de la littérature retrouve dix cas de décollement séreux du neuroépithélium au cours des leucoses depuis le premier cas décrit par Zimmerman en 1964 [13]. Sur le plan histopathologique, la choroïde est le tissu le plus fréquemment touché au cours des leucémies aiguës, selon une incidence estimée entre 43 à 93 % des autopsies. Dans 68 % des cas de localisation

leucémique méningée, il existe une atteinte blastique choroïdienne histologique [12,13].

L'atteinte résulterait d'un désordre circulatoire ou métabolique de la choriocapillaire, qui entraînerait une altération des jonctions intercellulaires de l'épithélium pigmentaire, à l'origine de diffusions sous le neuroépithélium [13]. L'atteinte de l'épithélium pigmentaire peut poser un problème de diagnostic différentiel surtout avec la chorioretinite séreuse centrale idiopathique [13] en particulier lorsque l'atteinte oculaire est isolée.

Les infiltrats chorioretiniens prennent la forme de nodules ou plages blanchâtres pré-rétiniens souvent associés à des hémorragies caractéristiques à centre blanc, dont le siège de prédilection est le pôle postérieur. Leur fréquence est estimée entre 13 et 30 %. Selon certains auteurs, ces infiltrats constituent un signe de mauvais pronostic [6,12,13].

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

#### **- l'orbite et les paupières**

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 [15].

#### **- la conjonctive**

Les manifestations primaires de l'atteinte conjonctivale dans la leucémie aigüe lymphoblastique sont dues à l'infiltration directe par les cellules blastiques. L'hémorragie sous conjonctivale a été notée chez 5% des patients atteints de

LAL, elle est plus élevée dans la LAL avec des facteurs pronostiques péjoratifs, notamment dans les thrombopénies sévères [32].

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 [32].

#### **- La sclère**

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 [15].

#### **- La cornée**

A cause de sa structure avasculaire, il est difficile qu'elle soit affectée par infiltration leucémique directe [15].

#### **- La chambre antérieure et l'angle irido-cornéen**

Selon RUSSO et al. [30], l'atteinte de l'uvéa a été notée chez 13,5% des patients atteints de LAL, et plus fréquemment chez les patients leucémiques que les patients atteints de lymphomes systémiques [18,22].

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. Elle est souvent associée à l'atteinte de la choroïde et du corps ciliaire [22].

Dans la leucémie aigüe lymphoblastique, l'hypopion se voit dans 2.5% à 9% des cas en rechute [18,22,38]. L'estimation dépend du stade de la maladie.

L'atteinte de la chambre antérieure est typiquement bilatérale. Le mécanisme par lequel les cellules migrent dans la chambre antérieure n'est pas clair [18,38].

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 [36].

L'augmentation de la pression intraoculaire est probablement due à l'infiltration du trabéculum [15,18].

### **- Le nerf optique**

L'atteinte du nerf optique se voit en cas d'atteinte du système nerveux central qui 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 [18,20].

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 réalisant une neuropathie optique compressive.

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'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 [20].

Elle traduit le mauvais pronostic de la maladie, surtout quand le malade reçoit encore le traitement [20].

L'attitude thérapeutique du traitement du nerf optique est difficile du fait qu'il est relativement difficile à l'atteindre par la chimiothérapie systémique est donc considéré comme un sanctuaire de la leucémie aigüe lymphoblastique.

#### **4. Place de l'imagerie oculaire dans les localisations ophtalmologiques des LAL [27]**

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.

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.

##### **- Photographie couleur et filtrée**

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. 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.

##### **- 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).

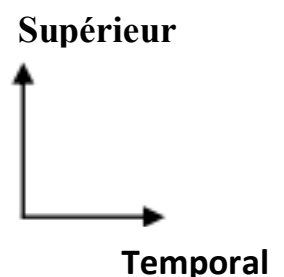
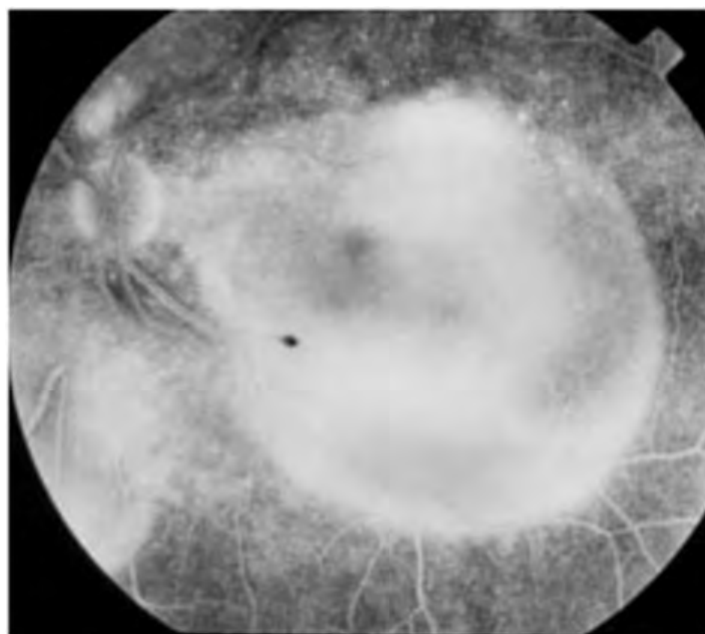


L'examen échographique permet d'explorer les structures orbitaires à la recherche d'une extension. L'avantage de l'échographie est de pouvoir imager toutes les lésions malgré un trouble des milieux transparents, et de pouvoir accéder à toutes les structures oculaires comme le corps ciliaire ou la pars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

#### **- Angiographie à la fluorescéine**

Il s'agit là d'un examen essentiel dans le diagnostic et la surveillance d'une chorioretinopathie séreuse centrale. La séquence sera assez longue, avec des clichés précoces et des clichés tardifs.

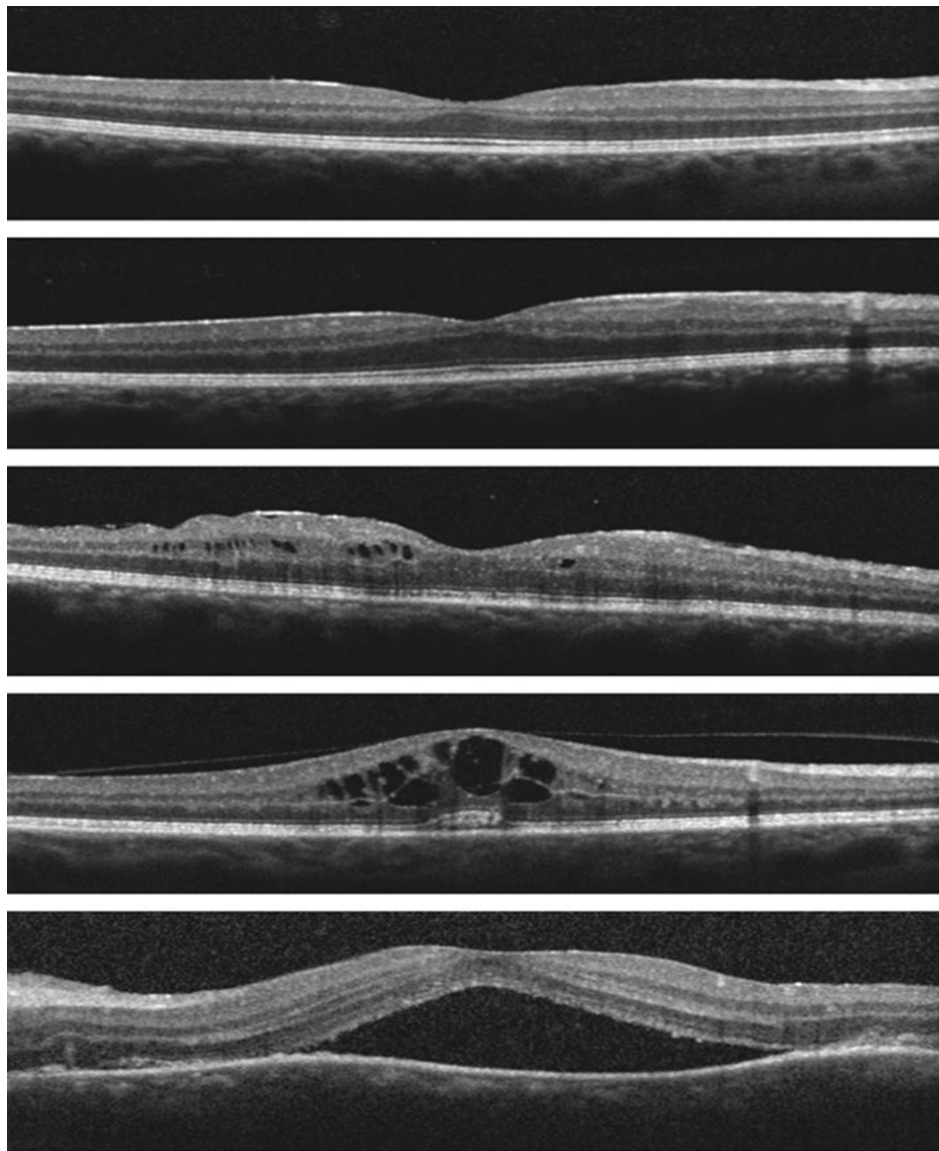
Elle permet de mettre en évidence l'arbre vasculaire rétinien et choroïdien avec ses modifications, ses anomalies et troubles rhéologiques, et d'éliminer une autre maladie et guider le traitement focal par laser lorsque celui-ci est envisagé en repérant le ou les points de fuite.



**Figure 13: Importante bulle de décollement séreux du neuroépithélium maculaire avec hémorragie rétinienne chez un patient atteint de LAL [1].**

### - Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'examen par OCT met en évidence la bulle de décollement séreux rétinien, permet surtout d'en suivre l'évolution au fil du temps et permet enfin de mesurer l'épaisseur de la choroïde qui est la couche vasculaire située sous la rétine. On note fréquemment une augmentation de l'épaisseur choroïdienne qui constitue un des facteurs favorisant la survenue d'une chorioretinopathie séreuse centrale.



a. Épaississement périfovéaire. b. Épaississement maculaire diffus. c. Œdème maculaire diffus. d. Œdème maculaire cystoïde. e. Décollement séreux

a  
b  
c  
d  
e

Figure 14: Différents types d'œdèmes maculaires [5]

## 5. Pronostic [7]

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.

### 5.1. Facteurs pronostiques des LAL

La classification des risques génétiques et moléculaires est devenue la clé principale pour guider les traitements des leucémies aiguës. Le caryotype en lui-même est le facteur prédictif le plus fort de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute, certaines anomalies génétiques pouvant être de bon pronostic et d'autres au contraire de mauvais pronostic (Tableau IV).

**Tableau IV: Facteurs de mauvais pronostic reconnus [7]**

<b>Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)</b>	
<b>Facteurs de mauvais pronostic initiaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Âge &gt; 60 ans</li><li>. Cytogénétique défavorable</li><li>. Atteinte méningée</li><li>. Score de performance OMS &gt; 2</li><li>. Comorbidités préexistantes : diabète, maladie coronarienne, BPCO</li><li>. Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)</li></ul>
<b>Facteurs de mauvais pronostic liés à la réponse aux traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Corticorésistance</li><li>. Chimiorésistance</li><li>. Absence d'obtention de la rémission complète en une cure</li><li>. Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes</li></ul>

### 5.2. Le pronostic de la leucémie aigüe lymphoblastique en cas d'atteinte oculaire

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 [29].

Cette étude ne permettait pas d'indiquer le pronostic, parce que la période d'observation était courte et pas assez claire.

Ohkoshi K et al. avaient 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 d'Ohkoshi K et al. 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 [40].

La forte incidence de la localisation neurologique dans l'étude menée par Ohkoshi K et al. 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 (Ohkoshi K et al.) 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 adultes 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.

## **CONCLUSION**

La leucémie est un néoplasme du système hématopoïétique; elle peut affecter la lignée lymphopoïétique ou myélopoïétique, ou atteindre d'autres organes.

Les infiltrations oculo-orbitaires au cours des LAL sont très fréquentes et se situent au troisième rang après les localisations méningées et testiculaires.

L'envahissement oculo-orbitaire par les cellules leucémiques peut apparaître à différents stades de l'évolution de la maladie.

Toutes les structures de l'œil ainsi que les annexes peuvent être concernées par la leucémie aigüe lymphoblastique.

L'atteinte chorioretinienne au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques est la plus fréquente.

Dans notre étude, nous avons rapporté l'observation d'un homme de 48 ans, présentant un décollement séreux du neuroépithélium maculaire de l'œil gauche. L'hémogramme avait objectivé une anémie à 8 g/dl, associée à une thrombopénie sévère à 22.000/mm<sup>3</sup>. Le frottis sanguin avait objectivé la présence de 6% de blastes circulants. Le myélogramme avait montré 27% de blastes de grandes tailles, hétérogènes, non granuleux, myéloperoxydase négative, et avait conclu à une leucémie aigüe lymphoblastique de type L2 selon la classification FAB.

Le diagnostic retenu a été un décollement séreux maculaire de l'œil gauche, secondaire à une leucémie aigüe lymphoblastique de type 2.

Chez notre patient, l'évolution était létale en quelques semaines.

Les manifestations ophtalmologiques peuvent être dues, soit à une infiltration leucémique directe ou primaire des structures ophtalmiques par voie hématogène, soit à une atteinte secondaire ou indirecte, due aux anomalies hématologiques, aux infections opportunistes dues à l'immunosuppression ou à une thérapeutique trop intensive.

Pour l'ophtalmologiste il est important de penser aux leucémies aiguës devant une exophtalmie uni- ou bilatérale rapidement progressive, un hypopion

bilatéral, des hémorragies rétiniennes avec nodules blancs, un œdème papillaire avec infiltrats cotonneux, un décollement séreux du neuroépithélium.

Il est aussi important de distinguer les lésions oculaires liées à l'infiltration leucémique des lésions oculaires secondaires aux complications ou à la chimiothérapie.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Abdallah E, Hajji Z, Mellal Z et al.** Macular serous detachment revealing acute lymphoblastic leukemia. J Fr Ophtalmol, 2005 ; 28(1) : 39-44.
2. **Berthou C, Roncin S, Colin J, et al.** Localisation oculaire des leucémies aiguës. J Fr Ophtalmol, 1996 ; 19(6-7) : 470-8.
3. **Camoin-JAU L.** Hématologie. Pharma-mémo 2013. Hématologie, 223p.
4. **Chiaretti S, Zini G, Bassan R.** Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014 ; 6(1) : e2014073.
5. **Creuzot-Garcher C.** Œdèmes maculaires. Rapport SFO 2016, 680p.
6. **Dahreddine M, Karim A, Moussaif H, et al.** Hémorragie rétinienne à centre blanc révélant une leucémie aigüe lymphoblastique. A propos de deux cas. J Fr Ophtalmol, 2004 ; 27(5) : 506-9.
7. **De Botton S, Fenaux P, Quesnel B.** Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes. Réanimation, 2002 ; 11(5) : 306-16.
8. **Doumbia M, Uwingabiye J, Bissan A, et al.** Aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques et immunophénotypiques des leucémies aiguës chez les enfants : expérience du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina. PAMJ, 2016 ; 23 : 258.

9. **Doval C.** La leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant : Physiopathologie, états actuels des traitements et perspectives d'avenir. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université de Picardie Jules Verne d'Amiens, 2015 ; n° 3095.
10. **Duggan MA.** The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program and pathology : towards strengthening the critical relationship. Am J Surg Pathol, 2016 ; 40 (12) : e94-102.
11. **Emadi A, Law JY.** Leucémie aiguë lymphoblastique. Manuel MSD, Mai 2020 ; 78p.
12. **Gordon KB, Rugo HS, Duncan JL, et al.** Ocular manifestations of leukemia : leukemic infiltration versus infectious process. Ophthalmology, 2001 ; 108(12) : 2293-300.
13. **Hoover LD, Smith LE, Turner SJ, et al.** Ophthalmic evaluation of survivors of acute lymphoblastic leukaemia. Ophthalmology, 1988 ; 95(2) : 151-5.
14. **InfoCancer.** Hémopathies malignes, cancers du sang, leucémies aiguës. Mise en ligne le 21 avril 2020 (consulté le 02 janvier 2021 à 20h00). Disponible sur «<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/avant-propos.html/>»
15. **Katherine ET, Garg RJ, Garg SJ.** Ophthalmic manifestations of leukemia. Curr Opin Ophthalmol, 2016 ; 27(6) : 545-51.

- 16. Khallouli A, Saidane R, Choura R, et al.** Ocular manifestations of malignant hemopathies : A case based pictorial review. JMR, 2020 ; 3(2) : 3-10.
- 17. MacLean H, Clarke MP, Strong MP, et al.** Primary ocular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. Eye, 1996 ; 10(6) : 719-22.
- 18. Mateo J, Fransisco J, Nunez E, et al.** Ophthalmological manifestations in acute lymphoblastic leukemia. Novel aspects in acute lymphoblastic leukemia, 2011 ; 53.
- 19. Maynadiéa M.** Épidémiologie des leucémies aiguës. Revue Francophone des laboratoires, 2015 ; 471 : 29-33.
- 20. Merle H, Richer R, Donnio A, et al.** Infiltration leucémique du nerf optique. J Fr Ophtalmol, 2006 ; 29(9) : e25.
- 21. Miyamoto K, Kashii S, Honda Y.** Serous retinal detachment caused by leukemic choroidal infiltration during complete remission. Br Jr Ophthalmol, 2000 ; 84(11) : 1318-9.
- 22. O’Keefe SJ, Sippy BD, Martin DF. et al** Anterior chamber infiltrates associated with systemic lymphoma report of two cases and review of the literature. Ophthalmology, 2002 ; 109 (2) : 253-7.
- 23. Ohkoshi K, Tsiaras WG.** Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. Br J Ophthalmol, 1992 ; 76(11) : 651-5.
- 24. Pasquer H, Jestin M.** Actualités dans la leucémie aigüe lymphoblastique. Hématologie, 2019 ; 25(6) : 316-27.

- 25. Patte M, Sillaire I, Pauchard E et al.** Barrières hémato-oculaires. Physiologie. Paris, E Masson, 2006 ; 0343(06) : 441-7.
- 26. Pouliquen Y.** Précis d'ophtalmologie 2<sup>e</sup> Ed. Paris, Elsevier Masson, 2001 ; 637p.
- 27. Puech M.** Imagerie en ophtalmologie 2<sup>e</sup> Ed. Paris, Elsevier Masson, 2019 ; 528p.
- 28. Raetz E.** La leucémie lymphoblastique aiguë. Mise en ligne en 2017 (consulté le 13 mai 2021 à 16h00) Disponible sur  
«[https://www.llscanada.org/sites/default/files/National/CANADA/Pdf/InfoBooklets/FR/PNT4497-PS33\\_ALL\\_Booklet\\_8\\_16\\_V7\\_LR.pdf](https://www.llscanada.org/sites/default/files/National/CANADA/Pdf/InfoBooklets/FR/PNT4497-PS33_ALL_Booklet_8_16_V7_LR.pdf)»
- 29. Ridgeway EW, Jaffe N, Walton DS.** Leukemic ophtalmopathy in children. Cancer, 1976 ; 38(4) : 1744-9.
- 30. Russo V, Scott IU, Querques G, et al.** Orbital and ocular manifestations of acute leukemia : clinical and statistical analysis of 180 patients. Eur J Ophthalmol, 2008 ; 18(4) : 619-23.
- 31. Sharma T, Grewal J, Gupta S, et al.** Ophthalmic manifestations of acute leukemias : The ophthalmologist's role. Eye, 2004 ; 18(7) : 663-72.
- 32. Taamallah-Malek I, Chebbi A, Bouladi M, et al.** Hémorragie sous-conjonctivale bilatérale massive révélatrice d'une leucémie aiguë lymphoblastique. J Fr Ophtalmol, 2013 ; 36 (3) : e45-8.

- 33. Taha R, Al Hijji I, El Omri H, et al.** Two ocular infections during conventional chemotherapy in a patient with acute lymphoblastic leukemia : A case report. *Case Rep Oncol*, 2010 ; 3(2) : 234-9.
- 34. Thomas X.** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Paris, Masson, Hématologie, 2007 ; 144-8.
- 35. Vangheluwe O, Ducasse A, Culioli B, et al.** Manifestations maculaires d'une leucémie aigüe lymphoblastique à propos d'un cas. *Bulletin SFO*, 1990 ; 90(6-7) : 677-82.
- 36. Waldhwa N, Vohra R, Shrey D, et al.** Unilateral hypopion in a child as first and sole presentation in relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Ophthalmol*, 2007 ; 55(3) : 223-4.
- 37. Wells R.** A cute lymphoblastic leukemia including lymphoblastic lymphoma. Mis en ligne en avril 2008 (consulté le 03 mars 2021 à 19h00) Disponible sur «[https://sunnybrook.ca/uploads/Acute\\_Lymphoblastic\\_Leukemia.pdf](https://sunnybrook.ca/uploads/Acute_Lymphoblastic_Leukemia.pdf)»
- 38. Yi DH, Rashid S, Cibas ES, et al.** Acute unilateral leukemic hypopyon in an adult with relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ophthalmol*, 2005 ; 139(4) : 719-21.
- 39. Yoshida K, Hasegawa D, Takusagawa A, et al.** Bullous exudative retinal detachment due to infiltration of leukemic cells in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*, 2010 ; 92(3) : 535-7.
- 40. Zhioua R, Boussen I, Malek I, et al.** Leucémie aigüe lymphoblastique et atteinte vitréenne. *J Fr Ophtalmol*, 2001 ; 24 (2) : 180-2.

## **MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES À PROPOS D'UN CAS AU CENTRE D'OPHTALMOLOGIE DE L'HOPITAL ABASS NDAO**

### **INTRODUCTION :**

Parmi les atteintes extra-médullaires des LAL, les infiltrations oculo-orbitaires se situent au troisième rang après les localisations méningées et testiculaires. Toutes les structures de l'œil peuvent être affectées, y compris l'orbite et les glandes lacrymales. L'atteinte chorioretinienne au cours des LAL est la plus fréquente. Ces atteintes sont traitées comme une atteinte du système nerveux central, il est donc important d'en faire le diagnostic afin d'orienter la thérapeutique.

### **OBSERVATION :**

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 48 ans, présentant un décollement séreux du neuroépithélium maculaire de l'œil gauche révélateur d'une leucémie aigüe lymphoblastique.

Le diagnostic a été porté sur les éléments du fond d'œil, de l'OCT, des données de l'hémogramme et du myélogramme.

Le patient a été adressé en urgence au milieu spécialisé d'oncohématologie pour une meilleure prise en charge.

L'évolution était létale en quelques semaines.

### **DISCUSSION :**

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

L'atteinte oculaire ou orbitaire a été notée chez 11,5% des 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.

Par contre, des études autopsiques des patients décédés de leucémie, rapportent une incidence de 28% à 80%.

L'atteinte chorioretinienne au cours des leucémies aigües lymphoblastiques est la plus fréquente.

Chez notre patient, la seule manifestation ophtalmologique retrouvée était l'atteinte chorioretinienne.

Les infiltrats chorioretiniens prennent la forme de nodules ou plages blanchâtres pré-rétiniens souvent associés à des hémorragies caractéristiques à centre blanc, dont le siège de prédilection est le pôle postérieur. Leur fréquence est estimée entre 13 et 30 %. Selon certains auteurs, ces infiltrats constituent un signe de mauvais pronostic

Le diagnostic différentiel de l'atteinte chorioretinienne se fait avec la maladie de VKH, la DMLA, la CRSC idiopathique, les métastases néoplasiques, l'hémangiome choroïdien, et le syndrome d'effusion uvéal.

Toutes les autres structures de l'œil ainsi que les annexes peuvent être concernées, les localisations ophtalmologiques d'une LAL sont polymorphes, Elles sont dues à une atteinte directe (infiltration leucémique des tissus oculaires) ou indirecte (en rapport avec les désordres hémorhéologiques, l'immunosuppression, ou le traitement anti leucémique)

L'atteinte oculaire au cours de la leucémie est considérée comme une atteinte du SNC. Elle impose, par conséquent, un traitement adéquat aussi bien curatif que préventif comprenant une corticothérapie, une chimiothérapie et une radiothérapie du système nerveux central.

### **CONCLUSION :**

Pour l'ophtalmologiste il est important de penser aux leucémies aiguës devant une exophtalmie uni- ou bilatérale rapidement progressive, un hypopion bilatéral, des hémorragies rétiniennes avec nodules blancs, un œdème papillaire avec infiltrats cotonneux, un décollement séreux du neuroépithélium. Il est aussi important de distinguer les lésions oculaires liées à l'infiltration leucémique des lésions oculaires secondaires aux complications ou à la chimiothérapie.