

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 163

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'ophtalmologie

Par

Caroline Le Jeune

Née le vingt deux février mille neuf cent quatre vingt sept à Chartres

Présentée et soutenue publiquement le *vingt quatre octobre deux mille seize*

*PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES INTRA OCULAIRES PRIMITIFS AU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES: ETUDE RETROSPECTIVE
A PROPOS DE 21 CAS*

Président: Monsieur le Professeur Weber Michel

Directeur de thèse : Madame le Dr Masse Hélène

Remerciements

Au Professeur Michel Weber,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre précieux enseignement tant sur le plan médical que chirurgical durant ces cinq années.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Dr Hélène Masse, ma directrice de thèse,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, merci pour l'intérêt que tu y as porté ainsi que pour ta disponibilité.

Au Professeur Steven Le Gouill,

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury et de l'enrichir de votre expertise.

Au Docteur Guylène Le Meur,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A toute l'équipe d'ophtalmologie du CHU de Nantes,

Merci pour votre enseignement durant ces cinq années d'internat.

A mes co-internes,

La formidable Valoche, Sonia et tous les autres pour ces moments partagés à l'hôpital et en dehors...

Aux Angevins, Julie, Marion, Anne Lucie, Maud, Sarah, Emma, Marike, Soazig, Agathe, Alban, Arnaud, Max, Julien, Antoine G et P,...

Pour toutes nos soirées, nos week-ends, nos vacances et j'espère qu'il y en aura encore...

A Pauline, Anne-Lyse et Virginie,

Les filles c'est avec vous que j'ai partagé ces études dans les amphis, à la cafet', à la BU, en stages, « en conf »...et aussi pendant nos virées entre filles et c'est avec vous que j'espère aussi partager ce qui va nous arriver dans les années futures...

A Virginie,

« Ma best friend... »

A Antoine,

Pour tous ces goûters partagés afin de rythmer nos révisions, et pour supporter nos interminables discussions familiales sur notre sujet fétiche : la médecine !

A mes parents,

Papa pour tes encouragements depuis l'apprentissage des tables de multiplication jusqu'aux conseils pour la réalisation d'un capsulorhexis, merci de m'avoir transmis ta passion pour l'ophtalmologie.

Maman pour ton soutien sans faille durant ces longues années d'études, pour tes appels quotidiens lors des périodes difficiles.

A Adrien,

Parce que ta présence à mes côtés m'apporte tellement...

Table des matières

PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES INTRA OCULAIRES PRIMITIFS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES: ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 21 CAS

<i>Introduction.....</i>	<i>5</i>
<i>Matériel et Méthodes.....</i>	<i>10</i>
<i>Résultats.....</i>	<i>12</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>27</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>38</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>41</i>
<i>Annexes.....</i>	<i>45</i>

Introduction

Le lymphome intra oculaire primitif (LIOP) est une entité rare appartenant aux lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC), le plus souvent non Hodgkinien B (LNHB) à grandes cellules. Le LPSNC regroupe les localisations lymphomateuses cérébrales, méningées ou intra oculaires, le LIOP et le lymphome cérébral primitif correspondent donc à la même maladie sans que l'un ou l'autre ne soit une évolution métastatique.

L'incidence des LPSNC avec une atteinte oculaire est imprécise mais semble en augmentation depuis les années 1970, elle est estimée à 1% des lymphomes non Hodgkiniens, 1% des tumeurs intra crâniennes et moins de 1% des tumeurs intra oculaires.(1)

Bien que sa physiopathologie exacte reste inconnue plusieurs hypothèses ont été suggérées, telle qu'une transformation maligne de lymphocytes B suite à une inflammation, une infection virale ou parasitaire du SNC par l'EBV, l'HHV-8 ou Toxoplasma Gondii.(2)(3) Le génome de ces agents infectieux ayant été identifié dans les lymphocytes de patients présentant un LPSNC par certains auteurs. Une autre possibilité est l'invasion par voie hématogène de cellules B malignes qui expriment de façon sélective des molécules d'adhésion, leur permettant de migrer vers les méninges, le cerveau et les structures intra oculaires.(4) De même l'expression de certaines chimiokines (CXCL 12 et 13) dans les structures oculaires favoriserait la migration des cellules B malignes de la choroïde vers l'épithélium pigmenté.(5) Enfin l'hypothèse d'une transformation maligne de cellules hématopoïétiques présentes dans la choroïde depuis la vie embryonnaire a aussi été soumise.

Le LIOP se manifeste sous forme d'une « pseudo uvéite » chez des patients immunocompétents d'âge moyen de 60 ans. Il survient de façon préalable, concomitante ou secondaire aux LPSCN: approximativement 15-25% des patients souffrants d'un LPSCN développent une atteinte oculaire et 65-90% des LIOP développent une atteinte du SNC. (6)(7) Le mécanisme de passage des cellules lymphomateuses entre l'œil et le SNC reste non élucidé, mais différentes hypothèses ont été évoquées : l'infiltration méningée, la dissémination systémique ou l'invasion directe du nerf optique. Peu de facteurs de risque d'évolution ont été mis en évidence jusqu'alors. Il a toutefois été établi grâce à une analyse du profil des biomarqueurs tumoraux, qu'un taux élevé supérieur à 80% de l'index de prolifération tumoral Ki-67 était un facteur de risque d'évolution de l'atteinte du SNC vers l'atteinte oculaire, suggérant que ces patients nécessiteraient un suivi ophtalmologique plus rapproché afin de diagnostiquer une atteinte oculaire précoce.(8)

Le diagnostic de LIOP est difficile et souvent retardé. Les signes fonctionnels oculaires apparaissent en moyenne 6 mois avant que le diagnostic ne soit posé.(9) Les signes fonctionnels sont en général non spécifiques à type de myodesopsies, flou visuel ou baisse de l'acuité visuelle mais peuvent aussi être absents dans 30% des cas.(10)

Cliniquement une panuvéite, une uvéite intermédiaire chronique ou « masquerade syndrome » cortico dépendant ou cortico résistant bilatéral chez un sujet de plus de 50 ans doivent faire évoquer le diagnostic. Aucun sexe de prédilection n'a pu être confirmé. L'atteinte du segment antérieur granulomateuse ou non, non synéchiante est en général peu marquée par rapport à une hyalite dense, cellulaire, présente dans 100% des cas, limitant l'accès au fond d'œil. Le Fond d'œil si il est visible peut

montrer des infiltrats sous rétiniens blanchâtres, ponctiformes, arrondis ou ovales, isolés ou multiples qui se groupent occasionnellement en décollement de l'épithélium pigmenté solide. Peuvent s'y associer des vascularites et un oedème papillaire. Les examens complémentaires ophtalmologiques sont en général peu contributifs car peu spécifiques et d'interprétation limitée par la hyalite. Toutefois Fardeau et *al.* ont montré que la présence de nodules hyper-réfectifs au niveau de l'épithélium pigmenté à l'OCT associé à des lésions ponctiformes hypofluorescentes précoces et tardives (aspect « peau de léopard ») à l'angiographie à la fluorescéine, et à de rares lésions hypofluorescentes à l'angiographie au vert d'Indocyanine avaient une valeur prédictive positive de 88,9% et une valeur prédictive négative de 85%. (11) Cette association clinique encourage la recherche d'une confirmation diagnostique par étapes : biologique puis cytologique.

Actuellement le meilleur test diagnostique de première intention devant toute suspicion de LIOP est le dosage des cytokines dans l'humeur aqueuse. Un taux élevé d'Interleukine 10 (IL10) est associé aux LIOP alors qu'en cas d'uvéite il reste faible et l'Interleukine 6 (IL6) s'élève.(12) On retient comme valeurs seuils d' IL10 50pg/ml dans l'humeur aqueuse et 400pg/ml dans le vitré, ainsi qu'un rapport IL10 /IL6 supérieur à 1 en faveur du LIOP.(13) Récemment le score ISOLD basé sur le dosage d'IL10 et d'IL6, intégrés dans une formule de calcul, a permis de donner une probabilité de LIOP en fonction de sa valeur et pourrait ainsi permettre d'affiner les candidats à une vitrectomie diagnostique. (14)

La confirmation diagnostique est effectivement basée sur l'analyse cytologique et la mise en évidence de cellules B malignes dans un échantillon vitréen prélevé lors d'une vitrectomie. L'analyse cytologique doit être réalisée dans l'heure suivant le prélèvement du fait de sa fragilité, les marquages immunohistochimiques sont

effectués par la suite. Les marqueurs couramment retrouvés sont les marqueurs B : CD19, CD20, CD 79a, PAX5 mais aussi BCL2, BCL6 et MUM1/IRF4.(7) La recherche d'une mutation du gène MYD88, récemment observée dans les cellules B des LIOP, pourrait aussi constituer une aide diagnostique lors de l'analyse du prélèvement vitréen.(15) Son incidence reste toutefois à déterminer avant que cela devienne un examen de routine.

Une fois le diagnostic confirmé, le bilan d'extension du LIOP est basé sur l'IRM cérébrale, le PET-TDM et la ponction lombaire (PL) à la recherche d'une atteinte méningée, cérébrale ou systémique associée.

Le pronostic des LIOP est sombre en raison du risque majeur d'évolution vers une atteinte du SNC. La médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale sont respectivement de 29 et 58 mois, ce qui fait de la prise en charge du LIOP un véritable challenge.(9)

Les traitements des LIOP avec ou sans atteinte cérébrale se classent en deux catégories : les traitements généraux et les traitements locaux. Les traitements généraux sont basés en première ligne sur les polychimiothérapies systématiques : 3 à 4 cures, le plus souvent, de Méthotrexate (MTX) haute dose (3g/m^2) et de Cytarabine haute dose (2g/m^2). Des perfusions de Rituximab peuvent s'y additionner. Une radiothérapie cérébrale de consolidation de 35 à 40 Gy fractionnée en 5 séances peut être proposée en fonction de la réponse à la chimiothérapie et de l'âge du patient. Les traitements généraux de seconde ligne reposent sur d'autres polychimiothérapies, puis en dernier lieu sur les autogreffes de cellules souches chez les sujets jeunes.(16) Les traitements locaux consistent en des injections intra vitréennes (IVT) de MTX (0,1ml soit 400 microgrammes) ou en de la radiothérapie oculaire, ils peuvent être proposés d'emblée en complément du traitement de

première ligne ou en cas de réponse insuffisante, de rechute ou encore de façon isolée.

Les indications de ces différentes options ne sont pas précisément définies. Le traitement des LIOP avec atteinte cérébrale est assez consensuel, proche de celui des lymphomes cérébraux isolés. En revanche en ce qui concerne le LIOP isolé les options thérapeutiques, ayant pour but d'éradiquer les cellules tumorales et de prévenir l'apparition d'une atteinte du SNC, sont encore débattues puisqu'aucune d'entre elle n'a prouvé sa supériorité.(17)(9)(18) A partir des données reposant sur des études de cas rétrospectives, il existe actuellement deux stratégies envisageables : soit un traitement agressif composé d'une chimiothérapie systémique par MTX haute dose, associé ou non à un traitement local par injection intra vitréenne de MTX et à de la radiothérapie oculaire ou cérébrale. La seconde stratégie est basée sur un traitement local seul par des IVT de MTX ou une radiothérapie oculaire.(19)(6)(20)

Devant l'absence de prise en charge consensuelle, nous proposons dans notre étude de décrire les modalités thérapeutiques dont ont bénéficié les 21 patients atteints de LIOP avec ou sans atteinte cérébrale, diagnostiqués entre 2008 et 2015 au CHU de Nantes. Nous tenterons d'établir au regard des données de cette étude et d'une revue de la littérature un protocole de prise en charge des LIOP mettant en jeu une étroite collaboration entre ophtalmologistes, hématologues, et radiothérapeutes.

Matériel et Méthodes

Notre étude rétrospective a inclus 21 patients immunocompétents, avec un diagnostic de LIOP associé ou non à une atteinte cérébrale, posé entre 2008 et 2015 au CHU de Nantes dans les services d'hématologie ou d'ophtalmologie.

Les patients souffrant d'un lymphome systémique concomitant ont été exclus de cette étude.

Le recueil des patients a été fait grâce au registre de la Pitié Salpêtrière des dosages d'IL10 dans l'humeur aqueuse réalisés sur cette période ; les dossiers de tous les patients ayant un taux significativement élevé d'IL10 ont été analysés afin d'identifier ceux pour lequel le diagnostic de LIOP a été confirmé cytologiquement. Nous avons confronté ces données aux données des patients traités pour un LPSNC dans le service d'hématologie du CHU de Nantes.

A partir de ces 21 patients inclus nous avons recueilli les données concernant les caractéristiques des patients (âge, sexe), le délai diagnostique, la latéralité de l'atteinte oculaire, les signes fonctionnels oculaires et neurologiques, l'acuité visuelle, les signes cliniques, les valeurs de l'IL10 dans l'humeur aqueuse et dans le vitré avant et après traitement, les résultats des examens complémentaires (OCT, angiographie à la fluorescéine, angiographie au vert d'Indocyanine, PL, IRM cérébrale), les résultats de l'analyse cytologique du vitré, les traitements généraux et locaux reçus ainsi que leurs effets secondaires et la survie globale de la date du diagnostic au 1^{er} mai 2016.

Les 21 patients ont été séparés en 2 groupes afin d'analyser les résultats : le groupe 1 concerne les LIOP isolés et le groupe 2 les LIOP avec une atteinte du SNC.

L'objectif principal de l'étude était de relever les différentes stratégies thérapeutiques adoptées dans ces 2 groupes. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du gain d'acuité visuelle après vitrectomie, le calcul du délai diagnostique de l'atteinte oculaire après le début des symptômes, la comparaison de la survie globale entre les 2 groupes ainsi que l'analyse des effets secondaires des traitements.

L'analyse statistique a été faite par une courbe de Kaplan–Meier avec un test du Log Rank et a permis de comparer la survie entre les 2 groupes de notre cohorte. Par ailleurs des tests t de Student et Wilcoxon ont permis la comparaison des moyennes d'âge et des acuités visuelles converties en Log MAR.

Résultats

Les 21 patients inclus étaient composés de 13 femmes (62%) et 8 hommes (38 %) dont l'âge moyen au diagnostic était de 70 ans (48 à 95 ans). Les patients ayant une atteinte cérébrale étaient significativement plus jeunes avec un âge moyen de 63 ans alors que l'âge moyen pour les LIOP isolés était de 76 ans ($p=0.01$).

L'atteinte oculaire était bilatérale dans 76% des cas.

Les signes fonctionnels initiaux étaient dominés par la baisse de l'acuité visuelle présente dans 67% des cas, les myodésopsies dans 24% et le flou visuel dans 14%.

La hyalite était présente à l'examen ophtalmologique initial dans 100% cas. On retrouvait dans 33% des cas des précipités retro desmétiques granulomateux et un tyndall de chambre antérieure dans 24% des cas.

Les caractéristiques des 21 patients sont résumées dans le *Tableau 1*

Cas	Sexe	Age (années)	Latéralité	Signes fonctionnels	Signes cliniques
1	F	95	B	BAV ODG	Tyndall ODG Hyalite ODG
2	F	92	U	BAV OG	Haze OG
3	H	63	B	BAD OD puis OG	Hyalite ODG
4	F	58	B	Myodesopsies ODG Flou ODG	Hyalite ODG
5	H	61	U	BAV OD	PRD granulomateux ODG Hyalite ODG
6	F	60	B	Myodesopsies ODG Flou ODG	PRD fin, Tyndall ODG Hyalite ODG
7	H	65	B	BAV ODG	Hyalite, Œufs de fourmis ODG
8	H	69	B	Flou ODG	Hyalite ODG
9	F	74	B	BAV OG	Hyalite ODG
10	F	80	U	BAV OD	Hyalite OD
11	F	83	B	Myodesopsies ODG Phosphènes	Hyalite, Haze ODG
12	F	78	B	Brouillard ODG	Hyalite ODG Foyer rétinien OG
13	F	76	B	BAV ODG	Tyndall ODG Hyalite ODG
14	F	64	B	BAV ODG	PRD granulomateux, Tyndall ODG Hyalite ODG, Papillite ODG Foyer juxta papillaire OG
15	F	72	B	BAV ODG	PRD, Tyndall ODG Hyalite ODG
16	F	67	B	Voile ODG Métamorphopsies	PRD granulomateux ODG Hyalite ODG
17	H	68	U	BAV OD	PRD granulomateux OD Hyalite OD DSR, Masse sous rétinienne OD
18	H	75	U	BAV OG	Hyalite OG
19	H	70	B	BAV Myodesopsies ODG	Hyalite ODG
20	H	48	B	Voile ODG	Hyalite ODG
21	F	52	B	BAV OG puis OD	PRD ODG Hyalite, tache blanches, hémorragies rétiniennes ODG

Tableau 1: Caractéristiques des 21 patients. H : Homme ; F: Femme; B : Bilatéral ; U : Unilatéral ; ODG : Oeil droit et gauche; BAV : baisse de l'acuité visuelle; PRD : Précipités rétro desmétiques.

Les valeurs du dosage de l'IL10 dans l'humeur aqueuse et/ou dans le vitré mettaient en évidence des taux élevés dans 20 cas (inconnue pour 1 cas) avec un rapport IL10 /IL6 supérieur à 1.

Les 21 cas ont été confirmés comme étant des LIOP avec ou sans atteinte du SNC ; il s'agissait de LNHB de haut grade dans 100% des cas, dont la confirmation cytologique a été obtenue à partir d'un échantillon vitréen pour 18 cas et sur une biopsie cérébrale pour 3 cas.

Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes oculaires et la confirmation anatomocytologique était de 5,6 mois (1 à 15 mois).

En fonction des résultats du bilan d'extension (IRM et PL) nous avons distingué 2 groupes : le groupe 1 correspondant aux LIOP isolés (11 cas) et le groupe 2 correspondant aux LIOP associés à une atteinte cérébrale (10 cas). Dans ce groupe les atteintes oculaires et cérébrales étaient concomitantes chez 7 patients et l'atteinte cérébrale était primitive chez 3 patients.

Les résultats des examens permettant le diagnostic, le bilan d'extension et la classification des LIOP sont présentés dans le *Tableau 2*.

Cas	OCT	IL10 HA (pg/ml)	IL10 Vitré (pg/ml)	Cytologie Vitréenne	IRM cérébrale	Délai diagnostique (mois)
1	Pas OM	>5000 OD = 3463 OG	>5000 ODG	LNHB haut grade	Contre-indiquée LIOP	10
2	MER, OIR	NC	= 2266 OG	LNHB haut grade	NC LIOP	7
3	DSR	= 361 OD	= 4423 OD	LNHB haut grade	Normale LIOP	8
4	Normal	= 236 OD	= 793 OD	LNHB haut grade	Anormale LIOP/ LPSNC	6
5	Impossible	= 1112 OD	= 2534 OD	LNHB haut grade	Anormale LPSNC puis LIOP	15
6	Pas OM	NC	= 1498 OG	LNHB haut grade	Normale LIOP	7
7	OIR	NC	= 2040 OG	LNHB haut grade	Normale PL : anormale LIOP/LPSNC	5
8	OM	NC	NC	LNHB haut grade	Anormale LPSNC puis LIOP	NC
9	Pas OM	= 173 OG	= 3435 OG >5000 OD	LNHB haut grade	Normale LIOP	2
10	Pas OM	= 229 OD	= 517 OD	LNHB haut grade	Normale LIOP	3
11	MER, pas OM	= 399 OD	= 2533 OG	LNHB haut grade	Normale LIOP	4
12	Pas OM Remaniements EP	= 129 OD	= 417 OD	LNHB haut grade	Normale LIOP	4
13	Pas OM	= 193 OG	>5000 OG	LNHB haut grade	Normale LIOP	1
14	DSR	= 584 OG	= 1091 OG	LNHB haut grade	Anormale LIOP/ LPSNC	8
15	MER, pas OM	= 633 OD	>5000 OD	LNHB haut grade	Anormale LIOP/ LPSNC	3
16	MER, DEP Remaniements EP	= 69 OG	= 657 OG	LNHB haut grade	Normale LIOP	6
17	NC	= 2500 OD	NC	LNHB haut grade	Normale LIOP	4
18	NC	NC	= 336 OG	LNHB haut grade (sur biopsie cérébrale)	Anormale LIOP/ LPSNC	7
19	Pas OM	NC	= 148 OD	LNHB haut grade	Anormale LIOP/LPSNC	4
20	NC	= 360 OG	NC	LNHB haut grade (sur biopsie cérébrale)	Anormale LPSNC puis LIOP	6
21	NC	>1000 OG = 61 OD	NC	LNHB haut grade (sur biopsie cérébrale)	Anormale LPSNC puis LIOP	2

Tableau 2 : Résultats des examens diagnostiques et du bilan d'extension. HA: humeur aqueuse; OM : oedème maculaire; OIR : oedème intra rétinien; MER: membrane épirétinienne; EP : épithélium pigmenté; NC: non connu; DSR : décollement séreux rétinien; DEP : décollement EP; LIOP isolés en grisé.

Dans notre cohorte 19 patients, sur 21, ont bénéficié d'une vitrectomie dont 7 bilatérales, soit 26 yeux vitrectomisés. Pour 20 yeux les données d'acuité visuelle étaient disponibles avant et après l'intervention. Il existait un gain d'acuité visuelle de loin post vitrectomie pour 11 yeux, alors que pour 9 yeux il n'y avait pas de gain d'acuité visuelle de loin.

Il existe une amélioration significative de l'acuité visuelle de loin, convertie en Log MAR, après vitrectomie ($p=0,0384$).

Les données sont disponibles dans le *Tableau 3*.

Cas	AV avant Vitrectomie: De loin échelle Monoyer De près échelle Parinaud	AV avant Vitrectomie : De loin en LogMAR	AV après Vitrectomie: De loin échelle Monoyer De près échelle Parinaud	AV après Vitrectomie : De loin en LogMAR
Cas 1 OD	2/10 P6	0,7	10/10 P4	0
Cas 1 OG	CLD	1,7	6/10 P5	0,2
Cas 3 OD	4 /10 P4	0,4	8/10 P5	0,1
Cas 3 OG	6/10 P4	0,2	10/10 P2	0
Cas 4 OD	10/10	0	10/10	0
Cas 5 OD	0,4/10 P28	1,4	8/10 P2	0,1
Cas 6 OG	0,1/10 NC	2	4/10 P5	0,4
Cas 7 OG	4/10	0,4	7/10	0,1
Cas 8 OG	2 /10 P10	0,7	5 /10 P4	0,3
Cas 8 OD	4 /10 P6	0,4	4/10 P4	0,4
Cas 12 OD	10/10 P2	0	10/10 P2	0
Cas 12 OG	10 /10 P2	0	10/10 P2	0
Cas 13 OG	3/10 P10	0,5	8/10 P3	0,1
Cas 13 OD	5/10 P2	0,3	9/10 P3	0
Cas 14 OG	PL	4	PL	4
Cas 15 OD	5/10 P14	0,3	5/10 P3	0,3
Cas 15 OG	2/10 P10	0,7	7/10 P3	0,1
Cas 16 OG	10/10 P2	0	10/10 P2	0
Cas 17 OD	VBLM	2,3	VBLM	2,3
Cas 19 OD	10/10 P2	0	10 /10 P2	0

Tableau 3: Evolution de l'acuité visuelle de 20 yeux vitrectomisés. OD: oeil droit; OG: oeil gauche; P: Parinaud ; AV: acuité visuelle; PL : perception lumineuse ; VBLM : Voit bouger la main ; CLD : compte les doigts.

Parmi les 8 cas de LIOP sur 11 traités (1 refus de traitement et 2 cas palliatifs) 7 ont bénéficié d'un traitement systémique avec une première ligne de chimiothérapie par 2 à 6 cures de MTX haute dose +/- Cytarabine. Un seul cas n'a pas reçu de traitement général mais un traitement local seul du fait de ses comorbidités. Dans 4 cas un traitement local a été associé en première ligne : 3 cas par des IVT de MTX et 1 cas par de la radiothérapie oculaire de consolidation.

A l'issue de ces traitements de première ligne la maladie a été jugée comme contrôlée sur les dosages de l'IL10 dans l'humeur aqueuse (1 cas avait été traité par IVT de MTX seules, 1 cas par chimiothérapie systémique associé à des IVT de MTX et 1 cas par chimiothérapie systémique et radiothérapie oculaire de consolidation). Les 5 autres patients ont bénéficié d'une seconde ligne de traitement : soit une 2^{ème} ligne de traitement systémique: MTX, Aracytine, Rituximab-Ifosfamide-Carboplatine-Etoposide (R-ICE) ou Ibrutinib soit des IVT de MTX, soit de la radiothérapie oculaire associée à de la radiothérapie cérébrale prophylactique.

Suite à cette 2^{ème} ligne de traitement un seul cas resta non contrôlé après 2 lignes de chimiothérapie associées à de la radiothérapie encéphalique et orbitaire et a bénéficié d'une 3^{ème} ligne de traitement par des IVT de MTX.

Les détails et le résumé des traitements des LIOP isolés sont présentés dans le *Tableau 4 et la Figure 1*.

Cas	Traitement 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne	Traitement de 3 ^{ème} ligne	Durée de suivi (mois)	PCA de contrôle avec dosage IL10 (pg /ml)
Cas 3	4 cures de MTX 5 IVT MTX OD	Rechute : Cures de MTX + Aracytine Radiothérapie oculaire + cérébrale prophylactique 30Gy	0	28	à 24 mois <2,5
Cas 6	4 cures de MTX + 2 cures Aracytine	Non contrôlée : R-ICE Radiothérapie oculaire + cérébrale prophylactique 30gy	Non contrôlée : 8 IVT MTX OD 9 IVT MTX OG	36	à 33 mois < 2,5 puis tous les 6 mois
Cas 9	2 cures de R- MVBP 9 IVT MTX OG 4 IVT MTX OD	0	0	48	à 26 mois < 2,5 puis tous les 4 à 6 mois 2 ans
Cas 11	13 IVT MTX ODG	0	0	14	à 6 mois < 2,5 puis tous les 6 mois 1 an
Cas 12	6 cures MTX + Aracytine	Non contrôlée : Ibrutinib	0	19	NC
Cas 13	2 cures MTX + Aracytine	Non contrôlée : 20 IVT MTX OG 19 IVT MTX OD	0	36	à 26 mois =26 OG, =13 OD tous les 3 mois
Cas 16	4 cures de MTX Radiothérapie oculaire de consolidation 30 Gy	0	0	11	NC
Cas 17	4 cures de R- CHOP + MTX 7 IVT MTX OD	Non contrôlée : Radiothérapie oculaire + cérébrale prophylactique 18Gy	0	54	NC

Tableau 4: Détails des traitements des 8 cas du groupe 1: LIOP isolés. R-MVBP: Rituximab-MTX-VP16-BCNU-Prednisone, R-CHOP: Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxyadriamycine-Oncovin Vincristine-Prednisone OD: oeil droit; OG: oeil gauche.

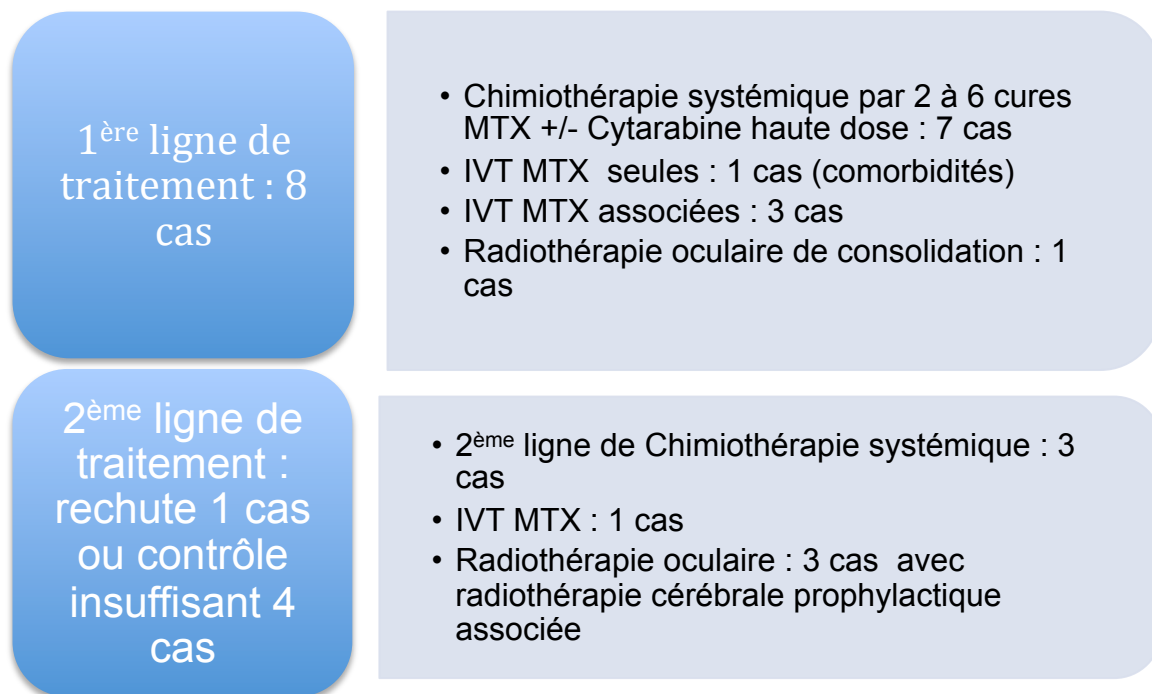


Figure 1: Résumé des traitements du groupe 1: 8 cas de LIOP isolés.

Chacun des 10 patients atteints de LIOP associé a une atteinte cérébrale a bénéficié en première ligne d'une chimiothérapie systémique par 2 à 4 cures de MTX +/- Cytarabine haute dose, associée à de la radiothérapie cérébrale de consolidation pour 8 d'entre eux. Dans 3 cas un traitement local a été associé en première ligne : 1 par des IVT de MTX et 2 par de la radiothérapie oculaire. Suite à ces traitements 7 patients ont reçu une deuxième ligne de traitement : par une 2^{ème} ligne de chimiothérapie (4 cas), des IVT de MTX (4 cas), de la radiothérapie oculaire (2 cas) ou cérébrale (1 cas) ou une allogreffe de moelle (1 cas). Ces traitements ont été proposés seuls ou en association.

Le détail et le résumé des traitements des LIOP associés à une atteinte du SNC sont présentés dans le *Tableau 5 et la Figure 2*.

Cas	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Traitement de 2 ^{ème} ligne	Traitement de 3 ^{ème} ligne	Durée de suivi (mois)	PCA de contrôle avec dosage IL10 (pg /ml)
Cas 4	2 cures MTX + Aracytine Radiothérapie cérébrale	Rechute : R-ICE Auto-Greffe cellules souches	0	30	NC
Cas 5	3 cures de R-MVBP + 1 cure Aracytine	Rechute oculaire : R-ICE IVT MTX	Rechute testicule : R-CHOP Cures MTX Radiothérapie cérébrale	48	à 22 mois =18
Cas 7	3 cures MTX + 2 cures Aracytine Autogreffe cellules souches	Rechute oculaire : Radiothérapie oculaire 8 IVT MTX Chimiothérapie intrathécale	0	60	NC
Cas 8	Cures MTX + R-Aracytine Radiothérapie cérébrale	Rechute oculaire : 9 IVT MTX ODG	0	60	à 41 < 2, 5 tous les 6 mois 2 ans
Cas 14	2 cures R-MVBP + 2 cures R-Aracytine Radiothérapie cérébrale 6 IVT MTX OD	0	0	24	NC
Cas 15	4 cures de MTX Radiothérapie cérébrale + oculaire 30Gy	Réponse oculaire insuffisante : 4 IVT de MTX ODG	0	7	NC
Cas 18	1 cure MTX + Aracytine Radiothérapie cérébrale + oculaire 30 Gy	0	0	11	NC
Cas 19	4 cures R-MTX + Aracytine Radiothérapie cérébrale	0	0	7	à 7 mois =5
Cas 20	3 cures MVBP Radiothérapie cérébrale 36 Gy	Rechute oculaire : 3 cures Aracytine Radiothérapie oculaire	2 ^{ème} rechute oculaire : non traitée à 4 ans	82	à 4 ans =280
Cas 21	2 cures MVBP Radiothérapie cérébrale	Rechute oculaire : Cure MVBP	2 ^{ème} rechute oculaire : 6 Cures MTX	60	<8

Tableau 5 Détails des traitements des 10 cas du groupe 2 : LIOP avec atteinte du SNC ; R-ICE : Rituximab-Ilfosamide-Carboplatine-Etoposide.

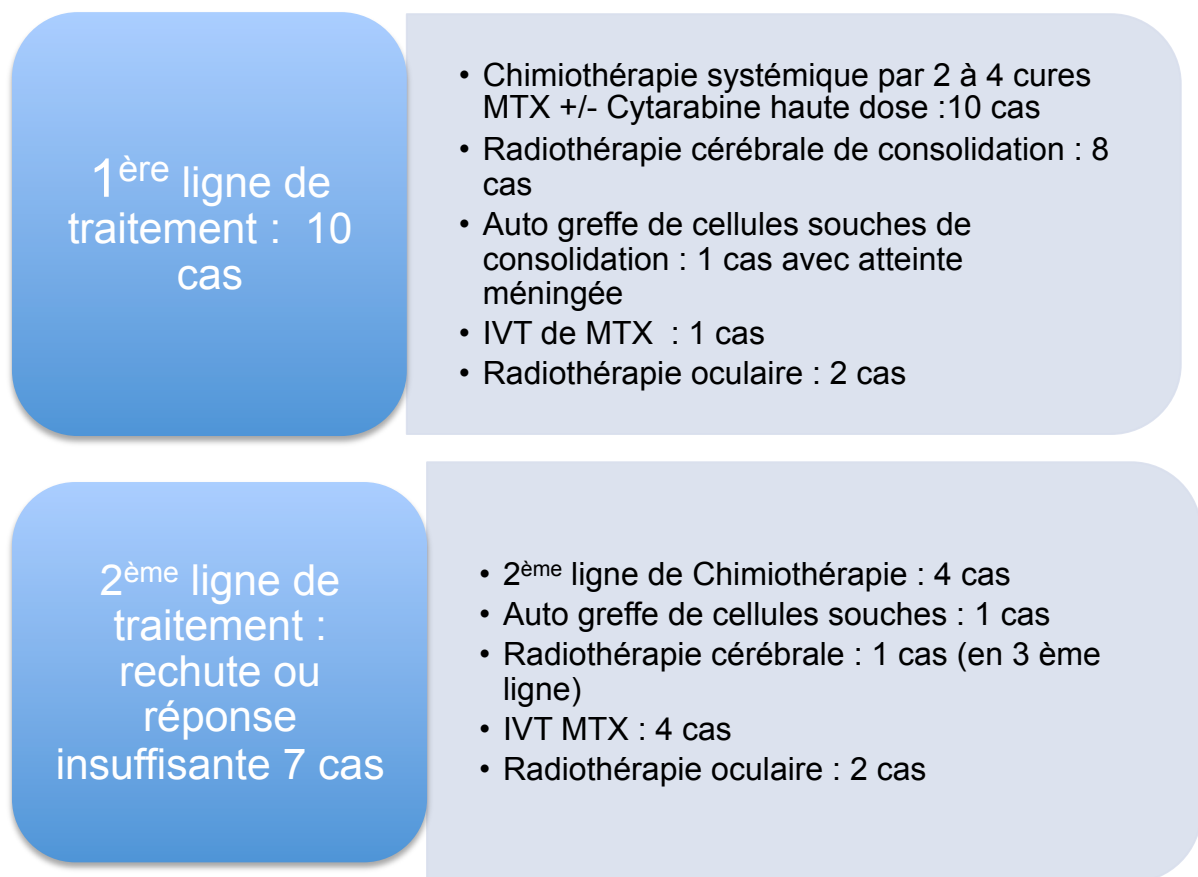


Figure 2: Résumé des traitements du groupe 2: 10 cas de LIOP avec atteinte SNC

Sur l'ensemble des 2 groupes, 11 patients, soit 17 yeux, ont été traités par des IVT de MTX avec un nombre d'injection allant de 4 à 20 IVT par œil. Le nombre moyen d'IVT de MTX était de 9 IVT par œil. Les principaux effets secondaires détectés suite aux injections étaient les troubles de surface, d'autant plus important que le nombre d'injection l'était.

Le nombre d'IVT par œil est présenté dans le *Tableau 6*.

Cas	Nombre IVT MTX
Cas 3 OD	5
Cas 5 OD	NC
Cas 6 OD	8
Cas 6 OG	9
Cas 7 OG	8
Cas 8 OD	9
Cas 8 OG	9
Cas 9 OD	4
Cas 9 OG	9
Cas 11 OD	13
Cas 11 OG	13
Cas 13 OD	19
Cas 13 OG	20
Cas 14 OD	6
Cas 15 OD	4
Cas 15 OG	4
Cas 17 OD	7

Tableau 6: Nombres d'IVT de MTX pour chacun des 17 yeux injectés. LIOP isolés en grisé.

Par ailleurs 8 patients ont quant à eux bénéficiés de radiothérapie oculaire, 4 dans chacun des groupes. Les différents effets secondaires de la radiothérapie oculaire ainsi que leur fréquence sont énumérés dans le *Tableau 7*.

Effets secondaires de la radiothérapie oculaire	Nombre de cas
OMC	4
Syndrome sec	2
Glaucome néovasculaire	1
Cataracte	2
Rétinopathie radique	2

Tableau 1: Fréquence des effets secondaires des 8 cas traités par radiothérapie oculaire

La durée de suivi des patients des 2 groupes avec ou sans progression s'étendait entre 2 et 82 mois avec une médiane de 26 mois. A la fin de notre suivi 6 patients étaient décédés dans notre cohorte, 3 dans chaque groupe. Les courbes de survie globale en fonction du groupe ne montraient pas de différence significative $p=0,233$ entre les LIOP isolés et les LIOP avec atteinte du SNC au 1^{er} mai 2016. *Figure 3*

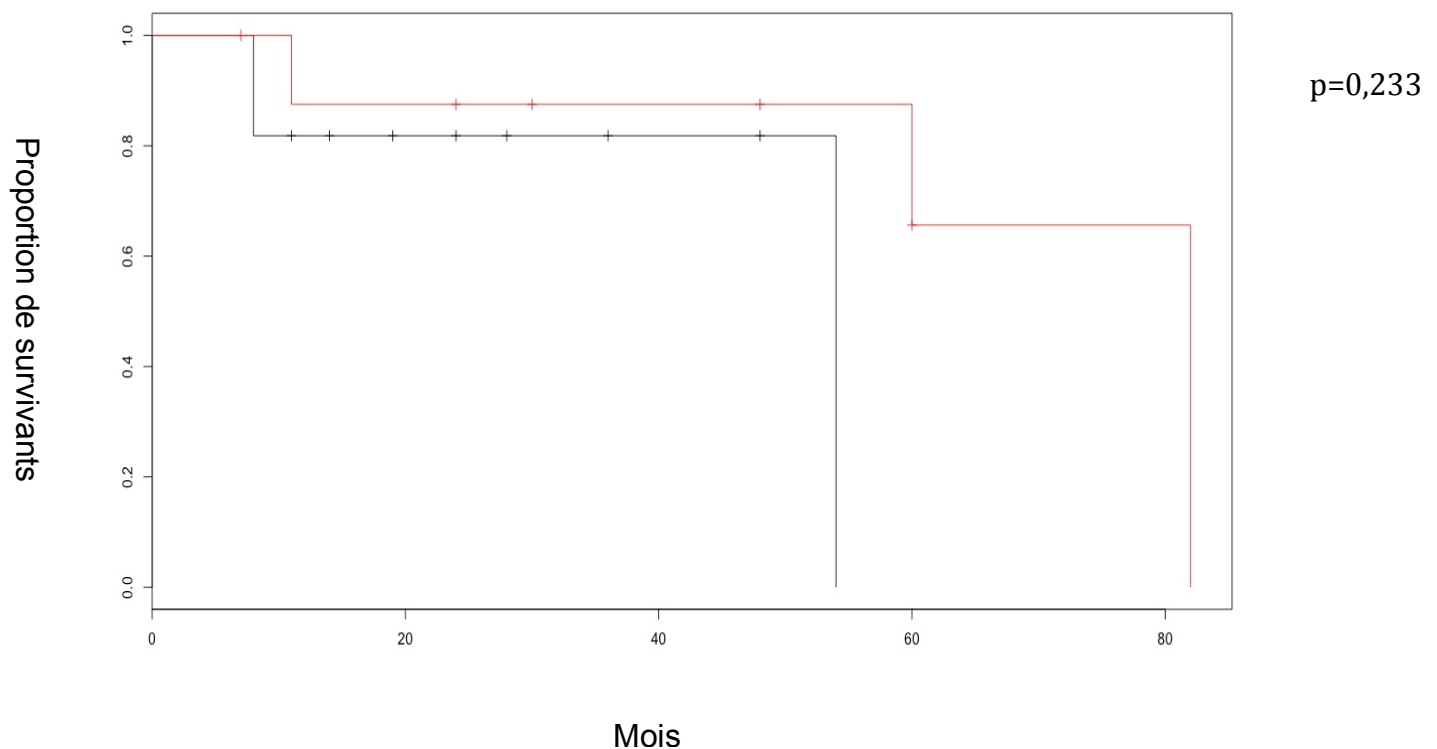


Figure 3 Courbes de Kaplan Meier représentant le pourcentage de survivants en fonction de la durée du suivi pour 2 variables ; courbe noire : groupe 1 LIOP isolé et courbe rouge : groupe 2 LIOP avec atteinte du SNC.

Discussion

La prise en charge des LIOP avec atteinte ou non du SNC reste aujourd'hui encore très controversée. Les résultats de notre étude sont le reflet de la difficulté à uniformiser nos pratiques dans ce contexte de pathologie rare, de diagnostic difficile, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.

Ils mettent toutefois en évidence des traitements systémiques semblables puisque la quasi totalité des patients ont été traités en première ligne par une chimiothérapie systémique reposant sur du MTX (3g/m^2) et de la Cytarabine (2g/m^2) hautes doses qu'ils aient un LIOP isolé ou avec une atteinte du SNC. Les patients avec une atteinte du SNC ont de plus, pour la majorité d'entre eux, bénéficié d'une radiothérapie cérébrale de consolidation en première ligne.

En revanche les indications des traitements locaux adjuvants sont beaucoup plus hétérogènes dans notre cohorte tant sur leur nature (IVT de MTX ou Radiothérapie oculaire) que sur leur survenue dans la stratégie thérapeutique : en première ligne ou deuxième ligne dans un contexte de contrôle insuffisant de la maladie ou de rechute oculaire.

Bien que la littérature regroupe de nombreuses études rétrospectives, les indications des traitements systémiques et locaux restent toujours débattues.

Au vu des résultats de diverses études rétrospectives et prospectives la société Européenne de Neuro Oncology a tenté d'en extraire des guidelines.

Les perfusions intraveineuses de haute dose de MTX apparaissent comme le traitement systémique le plus efficace et donc de référence pour les LPSNC avec atteinte cérébrale.

La notion de passage du MTX à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) est connue depuis les années 1970 et a été confirmée depuis par de multiples études qui établissent que la concentration de MTX dans le liquide cérébro-rachidien (LCR) est corrélée à sa concentration plasmatique.(21)(22)(23)(24) G. Vassal a montré dans son étude qu'après une perfusion de MTX de 3g/m^2 en 3 heures, 1 heure après la fin de la perfusion 100% des patients avaient un taux de MTX dans le LCR supérieur à 10^{-6}M , taux définit par de précédentes études comme cytotoxique pour les cellules lymphomateuses. 24 heures après la perfusion le MTX était toujours détectable dans le LCR.(22) Le protocole recommandé et actuellement utilisé de MTX intraveineux haute dose de 3g/m^2 en 3 heures est basé sur ces données. Le nombre idéal de perfusion reste incertain, il se situe entre 4 et 6 perfusions espacées de 2 à 3 semaines mais peut être augmenté en cas de réponse insuffisante.(16) L'efficacité du MTX intra veineux dans le traitement du LCP est augmentée avec la combinaison d'une autre chimiothérapie systémique passant la BHE. La meilleure association retrouvée est celle du MTX haute dose $3,5\text{g/m}^2$ avec de la Cytarabine 2g/m^2 , puisque qu'elle augmente significativement le taux de réponse globale ainsi que la survie sans progression par rapport au MTX seul.(25)

D'autre part comme nous l'avons observé dans nos résultats, l'anticorps Anti CD20 (Rituximab) a été utilisé chez certains de nos patients conjointement aux polychimiothérapies, son efficacité a été suggérée par plusieurs études puisque son ajout augmente la réponse complète et la survie globale.(26)

Il n'existe à ce jour pas de recommandations sur l'intérêt de la chimiothérapie intrathécale, qui peut toutefois être discutée en association avec le MTX intra veineux en cas d'atteinte méningée.(16)

La radiothérapie cérébrale de consolidation (25 à 45 Gy), pratiquée sur la plupart de nos patients, reste controversée surtout chez les patients ayant une réponse complète à la chimiothérapie et chez les patients âgés en raison de ses effets secondaires neurotoxiques. Certaines études montrent toutefois qu'elle permet d'augmenter la survie globale et le pourcentage de survivants à long terme lorsqu'elle est associée à des hautes doses de MTX IV, malgré sa toxicité.(27)(16) En revanche l'étude de Thiel et *al*/ publiée en 2010, concernant 551 patients, n'a pas retrouvé de différence significative sur la survie globale en l'absence de radiothérapie cérébrale associée à la chimiothérapie.(28)

Récemment une nouvelle stratégie basée sur de la radiothérapie cérébrale à dose réduite a été étudiée avec des résultats encourageants. Ferreri a montré en 2011 grâce à une cohorte rétrospective de 33 patients atteints de LPSNC que le contrôle de la maladie n'était significativement pas meilleur pour des doses supérieures à 40 Gy par rapport à des doses de 30 à 36 Gy.(29)

A ce jour il n'existe pas de recommandations en terme de chimiothérapie ou radiothérapie en fonction de l'immunomarquage des cellules lymphomateuses B, seule la détection d'un lymphome T et non d'un lymphome B pourrait orienter vers une prise en charge différente.

Bien qu'il persiste certaines incertitudes quant à la prise en charge systémique des LPSNC avec atteinte cérébrale, elle semble systématisée, ce qui est en accord avec nos résultats. Cette prise en charge systémique est similaire dans le cadre de LIOP avec une atteinte du SNC.

Les interrogations qui demeurent concernent essentiellement le traitement local, que ce soit pour un LIOP associé à une atteinte du SNC ou pour un LIOP isolé.

Dans le cas du LIOP isolé certains auteurs se sont interrogés sur la faculté du traitement systémique à contrôler la maladie oculaire et sur son efficacité par rapport à un traitement local seul.

Les résultats de notre étude montrent effectivement que les 3 cas de LIOP contrôlés après la première ligne de traitement ont bénéficié d'un traitement local adjuvant au traitement systémique d'emblée ; par IVT de MTX pour les cas 9 et 11 (IVT seules) et par radiothérapie cérébrales pour le cas 16. Les 3 patients (cas 6, 12 et 13) traités par chimiothérapie systémique seule en première ligne ont nécessité un traitement de 2^{ème} ligne pour contrôler la maladie oculaire. Bien que cela concerne un petit nombre de patients les interrogations citées ci dessus sont mises en avant par ces résultats.

A ce propos le passage du MTX dans le vitré et dans l'humeur aqueuse suite à une perfusion intraveineuse été étudié et démontré dès 1996.(30) Il a par ailleurs été établi en 2003 par T.Batchelor que suite à une perfusion de MTV intra veineux haute dose (8g/m^2) chez 8 patients, on mesurait dans 100% des cas une concentration de MTX dans l'humeur aqueuse et dans le vitré 4 heures après la perfusion supérieure à 1microM, valeur considérée comme cytotoxique pour les cellules lymphomateuses.(31) Toutefois la valeur de 8g/m^2 ne correspond pas au 3g/m^2 recommandés et utilisés en pratique clinique, pour être cytotoxique pour les cellules lymphomateuses avec un minimum d'effets secondaires généraux. Il semblerait donc intéressant de réévaluer ce passage intraoculaire avec les doses de chimiothérapie systémique utilisées dans les protocoles de traitement (3 à 4g/m^2). De plus il serait intéressant de réévaluer cette concentration à plus de 4 heures de la perfusion, puisqu'une des hypothèses des auteurs pour expliquer que 2 des 9 patients de leur étude ne répondent pas aux hautes doses de MTX intra veineux, malgré des

concentrations cytotoxiques atteintes dans l'œil, était que la durée d'exposition à cette dose était trop courte pour éradiquer les cellules lymphomateuses.

Dans la littérature il existe actuellement 2 sortes de Guidelines pour la prise en charge des LIOP isolés.

D'une part les pratiques européennes, proches des pratiques relevées dans notre étude, basé sur les Guidelines publiée en 2013 par la British Neuro-Oncology society. Elles préconisent une chimiothérapie systémique par MTX haute dose en première intention associée ou non à de la radiothérapie oculaire incluant les 2 globes chez les patients souffrants de LIOP isolé.(16) La justification d'une telle approche étant que celle-ci traiterait l'atteinte oculaire par le passage intra oculaire du MTX ainsi que les atteintes du SNC infra clinique et diminuerait ainsi les risques d'évolution vers une atteinte cérébrale engageant le pronostic vital.(31) Ces guidelines limitent le traitement local seul aux patients ayant des contre indications à la chimiothérapie systémique ou aux patients âgés avec une rechute oculaire.

D'autre part il existe les guidelines de l'International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group de 2011 qui recommandent dans un contexte de LIOP isolé unilatéral un traitement local par IVT de MTX ou Radiothérapie oculaire entre 30 et 35 Gy associé à un suivi rapproché.(6) Si les 2 yeux sont atteints ils suggèrent cette même stratégie sans toutefois exclure la chimiothérapie systémique en association. Ces recommandations sont basées sur la série de 83 LIOP de Grimm en 2007 qui ne retrouve pas de différence significative sur le taux de rechute, la survie globale ou sans progression en fonction d'un traitement par chimiothérapie systémique ou d'un traitement local par irradiation ou IVT.(9) Ce point de vue est renforcé par l'étude rétrospective de Riemens en 2015 qui compare la survie sans

progression et la survie globale de 78 LIOP traités soit par chimiothérapie systémique soit par traitement local ou les 2 et ne peut conclure à la supériorité de l'une des stratégies puisque les résultats sont similaires dans les 3 groupes.(17) Néanmoins l'analyse de la survie montre une tendance en faveur du groupe ayant reçu un traitement systémique et les auteurs concluent qu'une plus large série pourrait aller à l'encontre de leurs conclusions.

Diverses plus petites études ont corroboré l'efficacité des traitements locaux dans le traitement des LIOP. Une étude rétrospective de 18 cas de LIOP a montré un excellent contrôle de la maladie après radiothérapie oculaire et un taux de rechute similaire avec l'association à la chimiothérapie systémique.(32)

De même une étude a montré que des IVT de MTX de 400 microgrammes semblaient contrôler efficacement les atteintes oculaires avec un protocole de 2 IVT par semaine pendant 4 semaines puis 1 IVT par semaine pendant 8 semaines et enfin 1 IVT par mois pendant 9 mois soit 25 IVT, avec toutefois une kératite systématique au début du protocole qui tend à diminuer quand les injections sont espacées.(19) L'étude de JR Smith a elle montré que chez 100% des 26 yeux traités pour un LIOP, après 12 IVT de MTX seules on ne retrouvait plus de signes cliniques de présence de cellules malignes.(33)

A contrario il a été montré dans certaines études que la radiothérapie oculaire seule entraînait certes une rémission initiale dans 87 à 100% avec un parfait contrôle de la maladie mais avait un taux de rechute de 7 à 56% avec une impossibilité de réitérer le traitement. (34)(35)(36)

De même avec les IVT de MTX seules, pour lesquelles une bonne réponse initiale est suivie d'une rechute avec atteinte du SNC dans 60 à 85% des cas. Par ailleurs une étude rétrospective Japonaise récente sur 26 LIOP a montré que même si le

traitement par MTX haute dose ne modifie pas le taux d'évolution vers une atteinte du SNC il rallonge son délai de survenue (42,8 vs 10,2 mois) par rapport au traitement local isolé.(18)

Au final aucune étude n'a clairement démontré la supériorité de l'une ou l'autre des stratégies et le caractère rétrospectif de la majorité d'entre elles ne permet pas d'en tirer des conclusions. Toutefois la bonne tolérance, une fois les cytopénies et l'insuffisance rénale prévenue, de la chimiothérapie systémique par haute dose de MTX a 3g/m^2 expliquent les pratiques européennes qui privilégient un traitement systémique de première intention associé ou non à un traitement local. (37)(31)(38)

La seconde interrogation fréquemment abordée dans la littérature concerne l'association ou non d'un traitement local une fois le traitement général administré, que ce soit pour les LIOP isolés ou associés à une atteinte du SNC.

Effectivement comme nous l'avons déjà évoqué le contrôle de la maladie oculaire par le traitement systémique peut s'avérer insuffisant. Afin de le monitorer, des dosages répétés du taux d'IL10 dans l'humeur aqueuse semblent la meilleure option. Ce taux initialement élevé est corrélé à la présence de cellules lymphomateuses en intra oculaire, il diminue rapidement après des IVT de MTX jusqu'à devenir inférieur à $2,5\text{ pg/ml}$ en cas de rémissions et augmente en cas de rechute oculaire.(12)(39) Il n'existe pas de consensus sur la fréquence de la répétition des dosages, un dosage mensuel est proposé dans l'étude de M.Saleh tout en indiquant que celui ci pourrait être rallongé. Le cas n°15 illustre la problématique du contrôle oculaire insuffisant puisque cette patiente atteinte d'un LIOP avec atteinte du SNC a bénéficié d'une chimiothérapie systémique avec radiothérapie cérébrale et oculaire de consolidation. La réponse de l'atteinte cérébrale a été complète avec une disparition des lésions à

l'imagerie, mais la réponse oculaire a été partielle puisqu'un taux d'IL10 élevé persiste malgré ces différentes thérapeutiques.

L'adjonction d'un traitement local est fréquemment requise que soit pour la prise en charge des LIOP isolés ou avec atteinte du SNC.

Son indication en première ligne est néanmoins discutée, Grimm en 2008 a montré grâce à son impressionnante cohorte rétrospective de 221 LIOP avec atteinte du SNC que l'ajout d'un traitement local (radiothérapie oculaire, IVT de MTX ou les 2) n'augmentait pas la survie globale mais améliorait le contrôle de la maladie oculaire.(10) De cette étude rétrospective nous ne pouvons pas conclure à des recommandations mais elle suggère que les patients souffrants d'une dissémination oculaire ont besoin d'un traitement spécifique reconnu efficace sur l'éradication locale des cellules lymphomateuses.

Ces différentes considérations exposent d'une part une probable insuffisance du traitement général à contrôler localement la maladie oculaire, en raison de ses difficultés à passer la barrière intra oculaire. La conséquence étant le maintien d'un réservoir de cellules lymphomateuses en intra oculaire et ainsi une augmentation du risque de rechute et de dissémination. D'autre part, elles mettent en avant le fait que le traitement local ne prévient pas de l'évolution d'une lésion cérébrale infra clinique vers une atteinte du SNC et ne raccourcit donc pas sa survenue. Or nous savons que le pronostic vital du LIOP est conditionné par l'atteinte du SNC. Bien que cela n'est pas été mis en évidence dans notre étude probablement du fait d'un suivi trop court, il a été montré que la survie globale avait tendance à être supérieure dans un LIOP isolé à celle dans d'un LIOP avec atteinte du SNC (respectivement 43,4 versus 30,3 mois).(40)

Ainsi face à cette pathologie létale pour laquelle aucun consensus n'existe il est parfois légitime d'associer les différentes stratégies thérapeutiques existantes si leurs tolérances sont acceptables. Une étude prospective récente s'est proposée d'étudier la combinaison d'IVT de MTX à du MTX Intraveineux haute dose ($3,5\text{g/m}^2$) et a mis en évidence un contrôle rapide de l'atteinte oculaire avec une diminution de la concentration d'IL10 ainsi qu'une survie sans progression plus longue que les patients traités par IVT seules.(38) Des résultats probants de l'association MTX haute dose intraveineux (+/- Cytarabine) et radiothérapie oculaire ont aussi été mis en évidence dans des études rétrospectives.(41) En avril 2016 l'une d'entre elles concernant 11 LIOP traités par polychimiothérapies (MTX, Procarbazine, Vincristine, Cytarabine) et radiothérapie binoculaire (36 Gy) a retrouvé une réponse complète dans 91% des cas, une médiane de survie sans progression de 3, 8 ans et 75% de survie globale à 4 ans.(42)

Se pose alors la question du choix de ce traitement local associé au traitement général qu'il y ait ou non une atteinte du SNC.

Il n'existe à ce jour aucune étude comparant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie oculaire par rapport aux IVT de MTX. Il ne semble toutefois pas apparaître de différence significative dans le contrôle tumoral ou la toxicité oculaire dans les différentes cohortes ayant bénéficié de l'une ou l'autre de ces approches. En ce qui concerne la radiothérapie oculaire elle est appliquée sur les 2 globes à une dose compris entre 30 et 50 Gy, en général 35 ou 40 Gy fractionnés en 1,5 à 2 Gy. Ses effets secondaires relevés dans les diverses études sont dominés par les conjonctivites, le syndrome sec, l'érythème péri-orbitaire chez la plupart des patients et la cataracte chez les phakes dans 100% des cas.(32)(43) Viennent ensuite les kératites et enfin de façon beaucoup plus rare la rétinopathie radique, les

hémorragies intra vitréennes (HIV), l'atrophie optique et le glaucome néovasculaire (GNV). Leurs pourcentages d'apparition sont variables d'une étude à l'autre, néanmoins les complications sévères engageant le pronostic visuel restent rares dans l'ensemble des études et semblent corrélées à la présence de comorbidités telle que la présence d'une rétinopathie diabétique préexistante.(42)(32)

La rétinopathie radique, relevée dans 5% des cas environ apparaît entre 18 et 36 mois après l'irradiation, sa fréquence est faible ce qui peut en partie être expliqué par un taux de survie des patients faible à ce délai ne permettant pas à la maladie de se développer.(44)

En ce qui concerne les IVT de MTX le protocole initialement proposé avec une phase d'induction puis de consolidation (25 IVT dans l'année) a tendance à être revu à la baisse du fait des ses effets secondaires sur la surface oculaire. Les complications oculaires survenant durant la période de traitement par IVT de MTX incluent la cataracte (73%), les kératites épithéliales (58%), la maculopathie (42 %), l'HIV (8%), l'atrophie optique (4%) et l'endophtalmie.(33) Bien qu'il y ait un taux élevé de maculopathie, elle n'est pas responsable d'une baisse d'acuité visuelle irréversible dans la majorité des cas.

Par ailleurs certaines études montrent aussi une bonne tolérance des IVT de MTX puisque sur les 16 cas de Hardwig traités par IVT de MTX en 2006, 12 ont augmenté ou stabilisé leur acuité visuelle ce qui implique l'absence de toxicité sévère. Pour les 4 autres cas il n'a pas pu être déterminé si la perte de vision était due à l'évolution de la maladie ou aux IVT de MTX.(45) Il est en effet parfois difficile de faire la part des choses entre les complication dues aux traitements et celle dues à la pathologie en elle même.

Actuellement certains praticiens préfèrent la radiothérapie alors que d'autres privilégient les IVT de MTX. Les données de la littérature ne comparent pas leur efficacité et ne donnent pas de réel argument pour privilégier l'un ou l'autre en terme de toxicité. Les praticiens privilégient l'une ou l'autre des stratégies en fonction du patient, de la latéralité et de leur expérience personnelle avec ces deux options.

Les avantages mis en avant pour privilégier les IVT de MTX, en dehors des preuves de son efficacité, sont les effets secondaires acceptables et transitoires, la possibilité de traiter une atteinte unilatérale et la possibilité de retraiter en cas de rechute.

Les avantages mis en évidence par ceux qui privilégient la radiothérapie oculaire sont d'une part un traitement moins contraignant pour le patient et d'autre part une tolérance acceptable.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre évidence que la prise en charge des LIOP avec ou sans atteinte du SNC au CHU de Nantes n'était pas consensuelle.

Lorsqu'il existe une atteinte du SNC associée au LIOP le traitement est toutefois peu controversé puisque le patient bénéficie systématiquement d'une chimiothérapie systémique, le plus souvent suivie d'une radiothérapie cérébrale.

Les interrogations sont essentiellement portées sur la prise en charge de l'atteinte oculaire, qu'elle soit isolée ou associée à une atteinte cérébrale.

La revue de la littérature réalisée explique cette hétérogénéité puisqu'il n'existe pas de recommandations thérapeutiques. La plupart des données sont basées sur des études rétrospectives, avec un petit nombre de patients, dont il est difficile de tirer des conclusions.

Le traitement optimal des LIOP devrait toutefois au vue des informations en notre possession être celui qui d'une part éradique l'atteinte oculaire et d'autre part prévient ou traite si nécessaire l'atteinte cérébrale. La combinaison d'un traitement systémique bien toléré, sans effets secondaires majeurs, et d'un traitement local à l'origine d'un contrôle de la maladie oculaire serait donc légitime pour cette pathologie dont la médiane de survie est de 58 mois.

Ainsi des traitements simultanés ou très rapprochés généraux et locaux même en cas d'atteinte oculaire isolée pourraient être proposés afin de diminuer le risque d'évolution vers une atteinte du SNC (65 à 90% actuellement) qui conditionne le pronostic vital.

En ce qui concerne le traitement systémique le MTX haute dose (3g/m^2) intra veineux associé à de la Cytarabine haute dose (2g/m^2) ont fait preuve de leur efficacité, bien qu'il serait intéressant de réévaluer la concentration intra oculaire de MTX suite à cette dose intraveineuse.

Le choix du traitement local reste à déterminer puisqu'il n'existe pas d'étude comparative entre la radiothérapie oculaire et les IVT de MTX.

Une étude prospective incluant des patients souffrant d'un LPSNC : LIOP avec ou sans atteinte cérébrale, permettrait d'évaluer l'efficacité des 2 stratégies locales, associées au traitement systémique, et pourrait apporter des réponses à ces interrogations.

Les patients inclus pourraient être traités initialement par hautes doses de MTX + Cytarabine, avec un nombre de cures à déterminer par les hématologues, associé ou non à de la radiothérapie cérébrale par la suite en cas d'atteinte cérébrale.

Un monitoring rapproché de l'IL10 dans l'humeur aqueuse serait réalisé à la suite du traitement systémique, par exemple avec une PCA un mois après la fin de la chimiothérapie.

En cas de réponse favorable, avec une IL10 ayant nettement diminué, on pourrait envisager un suivi rapproché avec des dosages répétés de l'IL10 dans l'humeur aqueuse jusqu'à négativation de celle-ci. Il ne semblerait dans ce cas pas légitime de proposer un traitement local si la maladie oculaire est contrôlée au regard des effets secondaires de ces traitements.

En cas d'absence ou d'insuffisance de réponse oculaire avec une IL10 toujours élevée on proposerait d'emblée un traitement local associé : une radiothérapie oculaire 35 à 40 Gy lorsque qu'une radiothérapie cérébrale est effectuée et des IVT de MTX dans les autres cas. Le protocole d'IVT de MTX reposerait sur un traitement

d'attaque : 2 IVT par semaine pendant 4 semaines puis 1 IVT par semaine pendant 8 semaines puis un traitement d'entretien dont la fréquence serait adaptée à la cinétique de l'IL10 dans l'humeur aqueuse.

Un tel protocole est proposé dans la *Figure 4*.

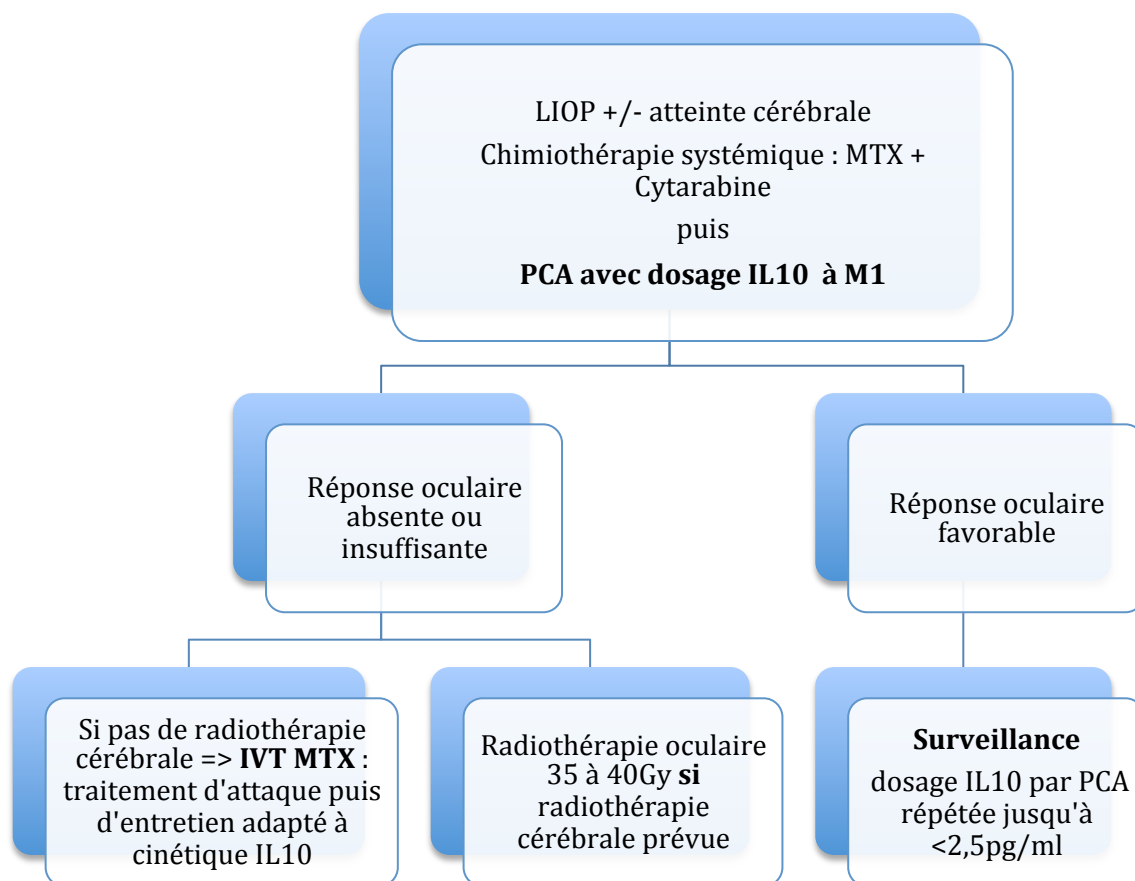


Figure 5: Proposition d'un protocole pour une étude prospective sur la prise en charge des LPSNC : LIOP avec ou sans atteinte du SNC; M1 : 1 mois.

Bibliographie

1. Bardenstein null. Intraocular Lymphoma. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. juill 1998;5(4):317-25.
2. Chan CC, Shen DF, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Detection of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus DNA in primary intraocular lymphomas. Blood. 15 avr 1999;93(8):2749-51.
3. Sauer TC, Meyers SM, Shen D, Vegh S, Vygantas C, Chan C-C. Primary intraocular (retinal) lymphoma after ocular toxoplasmosis. Retin Cases Brief Rep. 2010;4(2):160-3.
4. McCann KJ, Ashton-Key M, Smith K, Stevenson FK, Ottensmeier CH. Primary central nervous system lymphoma: tumor-related clones exist in the blood and bone marrow with evidence for separate development. Blood. 7 mai 2009;113(19):4677-80.
5. Smith JR, Braziel RM, Paoletti S, Lipp M, Ugucioni M, Rosenbaum JT. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. Blood. 1 févr 2003;101(3):815-21.
6. Chan C-C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. The Oncologist. 2011;16(11):1589-99.
7. Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. nov 2004;242(11):901-13.
8. Cho B-J, Yu HG. Risk factors for intraocular involvement in patients with primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. déc 2014;120(3):523-9.
9. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. nov 2007;18(11):1851-5.
10. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP, Ferreri AJM, Blay J-Y, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. Neurology. 21 oct 2008;71(17):1355-60.
11. Fardeau C, Lee CPL, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. Am J Ophthalmol. mai 2009;147(5):886-94, 894.e1.
12. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran THC, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. juill 2007;48(7):3253-9.
13. Kuiper J, Ten Dam-van Loon N, Domanian A, Schellekens P, Nierkens S, Radstake T, et al. Correlation between measurement of IL-10 and IL-6 in paired aqueous humour and vitreous fluid in primary vitreoretinal lymphoma. Acta Ophthalmol (Copenh). déc 2015;93(8):e680-1.
14. Costopoulos M, Touitou V, Golmard J-L, Darugar A, Fisson S, Bonnemye P, et al. ISOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis. Ophthalmology. juill 2016;123(7):1626-8.

15. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, Süsskind D, Zierhut M, Waizel M, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood*. 2 juill 2015;126(1):76-9.
16. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):e322-32.
17. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, Sobolewska B, Missotten T, Baarsma S, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol*. févr 2015;133(2):191-7.
18. Hashida N, Nakai K, Saitoh N, Nishida K. Association between ocular findings and preventive therapy with onset of central nervous system involvement in patients with primary vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. avr 2014;252(4):687-93.
19. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol*. mars 2008;92(3):383-8.
20. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2012;1(3):1.
21. Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med*. 24 juill 1975;293(4):161-6.
22. Vassal G, Valteau D, Bonnay M, Patte C, Aubier F, Lemerle J. Cerebrospinal fluid and plasma methotrexate levels following high-dose regimen given as a 3-hour intravenous infusion in children with nonHodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 1990;7(1):71-7.
23. Csordas K, Hegyi M, Eipel OT, Muller J, Erdelyi DJ, Kovacs GT. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs*. févr 2013;24(2):189-97.
24. Jönsson P, Höglund P, Wiebe T, Schrøder H, Seidel H, Skärby T. Methotrexate concentrations in cerebrospinal fluid and serum, and the risk of central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer Drugs*. sept 2007;18(8):941-8.
25. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 31 oct 2009;374(9700):1512-20.
26. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan K-L, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro-Oncol*. août 2013;15(8):1068-73.
27. Poortmans PMP, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2003;21(24):4483-8.
28. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-

- PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* nov 2010;11(11):1036-47.
29. Ferreri AJM, Verona C, Politi LS, Chiara A, Perna L, Villa E, et al. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2011;80(1):169-75.
 30. de Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler DR, Smith J, Wittes R, Nussenblatt RB. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am J Ophthalmol.* avr 1996;121(4):442-4.
 31. Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* févr 2003;9(2):711-5.
 32. Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. *Leuk Lymphoma.* avr 2014;55(4):795-801.
 33. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology.* sept 2002;109(9):1709-16.
 34. Berenbom A, Davila RM, Lin H-S, Harbour JW. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye Lond Engl.* sept 2007;21(9):1198-201.
 35. Isobe K, Ejima Y, Tokumaru S, Shikama N, Suzuki G, Takemoto M, et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with radiation therapy: a multi-institutional survey in Japan. *Leuk Lymphoma.* sept 2006;47(9):1800-5.
 36. Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye Lond Engl.* mai 2003;17(4):513-21.
 37. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist.* 5 août 2016;
 38. Akiyama H, Takase H, Kubo F, Miki T, Yamamoto M, Tomita M, et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci.* 14 juill 2016;
 39. Saleh M, Nikolitch K, Bourcier T, Speeg C, Gaucher D. Repeated IL-10 measurement in aqueous humor and OCT imaging are valuable tools to monitor intraocular lymphoma treated with intravitreal injections of methotrexate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* mai 2012;250(5):761-4.
 40. Kim MM, Dabaja BS, Medeiros J, Kim S, Allen P, Chevez-Barrios P, et al. Survival Outcomes of Primary Intraocular Lymphoma: A Single-institution Experience. *Am J Clin Oncol.* avr 2016;39(2):109-13.
 41. Stefanovic A, Davis J, Murray T, Markoe A, Lossos IS. Treatment of isolated primary intraocular lymphoma with high-dose methotrexate-based chemotherapy and binocular radiation therapy: a single-institution experience. *Br J Haematol.* oct 2010;151(1):103-6.
 42. Cheah CY, Milgrom S, Chihara D, Gombos DS, Pinnix CC, Dabaja BS, et al. Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro-Oncol.* avr 2016;18(4):575-81.
 43. Milgrom SA, Cheah CY, Pinnix CC, Smith GL, Dabaja BS, Horace P, et al. Acute and late toxicity of bilateral orbital irradiation in the management of primary intraocular lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 13 avr 2016;1-7.

44. Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* oct 2009;17(5):299-306.
45. Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC, Baratz KH, Buettner H. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol.* nov 2006;142(5):883-5.

Annexes

Fiches de suivi des patients inclus dans le protocole LIOP proposé :

PROTOCOLE LIOP : 1^{ère} consultation

Données administratives

Nom :

Prénom :

IPP :

Date de Naissance :

Age :

Ophtalmologiste référent :

Hématologue référent :

Antécédents/ Traitements :

Familiaux :

Chirurgicaux :

Médicaux :

Traitements :

Examen ophtalmologique :

Latéralité :

	Œil Droit	Œil Gauche
Signes fonctionnels (SF)		
Date de début des SF		
AV • De loin • De près		
Segment antérieur		
FO		
OCT		
Angiographie • Fluorescéine • Indocyanine		
PCA (pg/ml) • IL10 • IL6		
Vitrectomie • IL10 • Cytologie • Immunomarquage		

Bilan extension :

IRM cérébrale :

PL :

PET TDM :

Conclusion multidisciplinaire: LPSNC /LNHB

LIOP :

Atteinte cérébrale :

Traitement de première ligne :

- Chimiothérapie systémique
- Radiothérapie cérébrale (en Gy)
- IVT de MTX
- Radiothérapie oculaire (en Gy)

PROTOCOLE LIOP : consultations de suivi

Traitements systémiques reçus :

Traitements locaux reçus :

Distance de la fin du traitement :

Suivi ophtalmologique (efficacité et tolérance) :

	Œil Droit	Œil Gauche
Signes fonctionnels (SF)		
AV • De loin • De près		
PIO		
Segment antérieur		
FO		
OCT		
Angiographie • Fluorescéine • Indocyanine		
PCA • Délai (mois) • IL10 (pg/ml)		

Conduite à tenir :

Prochain contrôle :

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM: LE JEUNE

PRENOM: CAROLINE

Titre de Thèse: *PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES INTRA OCULAIRES PRIMITIFS AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES: ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 21 CAS*

RESUME

Objectif: Le lymphome intra oculaire primitif (LIOP) est une forme rare de lymphome B à grandes cellules, évoluant dans 65 à 90% des cas vers un lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC). Il n'existe actuellement pas de consensus pour la stratégie thérapeutique des LIOP isolés ou avec une atteinte du SNC. L'objectif de cette étude était d'évaluer les différentes prises en charge au CHU de Nantes et à l'aide d'une revue de la littérature de tenter d'uniformiser notre pratique en proposant un protocole de traitement.

Matériel et Méthodes: Etude rétrospective monocentrique incluant, entre 2008 et 2015, 21 patients avec un LIOP isolé (N=11) ou avec atteinte du SNC (N=10). Une analyse des stratégies diagnostiques, thérapeutiques ainsi que de la survie a été réalisée.

Résultats: Le traitement systémique est similaire pour tous les patients, basé en première ligne par une chimiothérapie reposant sur du MTX (3g/m^2) et de la Cytarabine (2g/m^2) hautes doses qu'il ait un LIOP isolé ou avec une atteinte du SNC. Le traitement local associé est quant à lui variable, il repose soit sur les IVT de MTX (400 microgrammes) soit sur la radiothérapie oculaire (35 à 40 Gy) en première ligne ou en cas de rechute. La revue de la littérature n'a permis de mettre en évidence d'indication thérapeutique consensuelle pour le traitement local. Il n'existe par ailleurs aucune étude comparant l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie oculaire par rapport aux IVT de MTX.

Conclusion: Notre étude ainsi que la revue de la littérature réalisée suggèrent que le traitement optimal du LIOP avec ou sans atteinte du SNC devrait reposer sur la combinaison d'un traitement systémique bien toléré et d'un traitement local à l'origine d'un contrôle de la maladie oculaire. Nous proposons ainsi une étude prospective évaluant l'efficacité des 2 stratégies locales disponibles, associées au traitement systémique, basée sur la cinétique de l'IL10 dans l'humeur aqueuse.

MOTS-CLES

Lymphome intra oculaire primitif – Lymphome primitif du système nerveux central- Interleukine 10 – Pseudo uvéite – Methotrexate- Radiothérapie oculaire- Injection intra vitréenne