



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 231/16

LE RÉTINOBLASTOME: EXPÉRIENCE DE L'UNITE
D'HEMTO-ONCOLOGIE DU chu HASSAN II -FES
(à propos 23 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/11/2016

PAR

M. Zaid HAMIDI

Né le 10/07/1989 à Rich

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rétine – oeil – Rétinoblastomes

JURY

M. HIDA MUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur d'enseignement supérieur de pédiatrie	
M . BENMILOUD SARRA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de pédiatrie	
M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRISSE.....	JUGES
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	
M. BOUBOU MERYEM.....	
Professeur agrégé de radiologie	
M. CHABANI LAYLA.....	JUGES
Professeur agrégé d'Anatomopathologie	
M. BOUHABA TOURIA.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	

PLAN

PLAN.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION.....	14
RAPPEL ANATOMIQUE.....	17
I. LE GLOBE OCULAIRE	18
II. LES ANNEXES DU GLOBE OCULAIRE	27
GENETIQUE	29
I. TUMEURS NON LIEES A UNE PREDISPOSITION GENETIQUE.....	30
II. TUMEURS LIEES A UNE PREDISPOSITION GENETIQUE	30
III. GENE RB 1	32
IV. STRUCTURE ET FONCTION DE LA PROTEINE DU RETINOBLASTOME	32
CLASSIFICATION.....	35
I. LA CLASSIFICATION DE REESE-ELLSWORTH	38
II. LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU RETINOBLASTOME INTRA-OCULAIRE.	38
III. LA CLASSIFICATION TNM CLINIQUE ET PATHOLOGIQUE	44
PATIENTS ET METHODES.....	48
I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE	49
II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE	49
III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	51
IV. COLLECTE DES DONNEES	52
V. Analyse statistique	51
VI. Aspect éthique	51
FICHE D'EXPLOITATION	52
RESULTATS	60

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	61
1. Fréquence du rétinoblastome	61
2. Age des patients.....	62
3. Sexe	63
4. Niveau socio-économique et couverture sociale	63
5. Origine géographique des patients	64
II. ETUDE CLINIQUE.....	67
1. Délai de diagnostic	67
2. Antécédents personnels et familiaux	67
3. Circonstances de découverte	69
4. Examen clinique	72
5. Formes cliniques	73
6. Stade de Reese-Ellsworth	75
III. EXPLORATION RADIOLOGIQUE	78
1. L'échographie oculaire.....	78
2. Le scanner cérébro-orbitaire	79
3. L'imagerie par résonance magnétique cérébro-orbitaire (IRM)	82
IV. BILAN D'EXTENSION	84
V. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE	86
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	88
1. Délai entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique	88
2. Chimiothérapie néo-adjuvante	88
3. Traitement chirurgicale	89
4. Chimiothérapie post-opératoire	88
5. Traitement conservateur	89
6. Radiothérapie	92

7. Traitement palliatif	92
VII. EVOLUTION	93
VIII. COMPLICATIONS	95
IX. TABLEAU RECAPITULATIF	96
DISCUSSION	103
I. EPIDEMIOLOGIE.....	104
1. La Fréquence	104
2. L'âge	106
3. Le sexe	107
4. La répartition géographique et socio-économique des patients	108
II. PRESENTATION CLINIQUE.....	110
1. Antécédents pathologiques des patients atteints de rétinoblastome	110
2. Circonstances de découverte	110
3. Examen du fond d'œil	115
III. EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES	118
1. Echographie oculaire	118
2. TDM cérébro- orbitaire	120
3. IRM cérébro-orbitaire	125
IV. FORMES CLINIQUES	130
1. Formes unilatérales et bilatérales	132
2. Formes évolutives	134
3. Forme infiltrante diffuse	136
4. Forme bénigne du rétinoblastome	137
5. Rétinoblastome Trilatéral	138
6. Formes avec délétion 13q	139
V. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	140

1. La maladie de Coats	140
2. La persistance et l'hyperplasie du vitré primitif (PHVP)	141
3. La toxocarose oculaire.....	142
4. Le colobome	143
5. L'hamartome astrocytaire	143
VI. LE BILAN D'EXTENSION	144
1. Voies de dissémination	144
2. Bilan d'extension intra-oculaire	144
3. Bilan d'extension à distance	145
VII. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUE	148
1. Etude anatomo-pathologique	148
a. Le rétinoblastome différencié	149
b. Les rétinoblastomes indifférenciés	150
c. Les Rétinoblastomes diffuses	151
d. Les facteurs histo-pronostiques.....	151
e. Les groupes de risque	152
2. Etude immuno-histochimique	152
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU RETINOBLASTOME	154
1. Objectifs du traitement	154
2. Moyens thérapeutiques et indications	154
a. Traitement chirurgical	154
b. Chimiothérapie	159
2.C. Le traitement conservateur	163
2. d. Radiothérapie	167
3. Nouvelles techniques thérapeutiques	171
4. Prise en charge thérapeutique du rétinoblastome extra-oculaire	176

5. Traitement palliatif	177
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC	178
1. Les facteurs de survie	178
2. Le pronostic visuel	182
X. SURVEILLANCE ET SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE RETINOBLASTOME	184
XI. CONSEIL GENETIQUE	187
1. Consultation génétique	187
2. Etude cytogénétique et moléculaire	187
3. Interprétation des résultats de l'étude génétique	188
CONCLUSION	190
RESUMES.....	193
BIBLIOGRAPHIE.....	200

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC : Apparent diffusion coefficient.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AG : Anesthésie générale.

CARBO : Carboplatine .

CHU : Centre hospitalier universitaire.

Classification IRCI : Classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire.

Classification TNM : Classification par stade Tumeur Ganglion métastase.

CADO : Combinaison vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine.

CNSS : La caisse nationale de sécurité sociale.

Del 13q : Délétion du bras long du chromosome 13.

DP : Diamètre de plaque (dimension du disque optique).

FAR : La mutuelle des forces armées royales.

FO : Fond d'œil.

FW : Rosette Flexner–Wintersteiner.

HA : Hydroxypatite.

Hsv1 : Virus herpes simplex type 1.

IAC : Chimiothérapie intra-artérielle.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IPC : Injection du produit de contraste.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IVT : Chimiothérapie intra-vitréenne.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LXCXE : Leucine_X_cysteine_glutamine, où X représente n'importe quel acide amine.

TDM : Tomodensitométrie.

MDM2 : Murine double minute 2

NSE : Neurone spécifique enolase.

PNET : Primitive neuro-ectodermal tumor.

RAMED : Régime d'assistance médicale.

RB : Rétinoblastome.

SNC : Système nerveux central.

Tk : Thymidine kinase.

UHOP : Unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie.

UICC : Union internationale contre le cancer.

VP16 : Etoposide.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les différentes parties de l'uvée : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde

Figure 2 : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.

Figure 3 : schéma montrant les 3 portions du nerf optique.

Figure 4 : anatomie des voies lacrymales.

Figure 5 : schéma montrant mécanisme d'action de la pRB

Figure 6 : répartition des patients selon l'âge de diagnostic du rétinoblastome.

Figure 7 : répartition des patients selon le sexe.

Figure 8 : niveau socio-économique des patients.

Figure 9 : répartition des patients selon l'origine géographique.

Figure 10 : antécédents de consanguinité chez les patients.

Figure 11 : circonstances de découverte du rétinoblastome chez les patients.

Figure 12 : répartition des patients selon l'unilatéralité ou la bilatéralité de l'atteinte oculaire.

Figure 13 : répartition des patients selon l'œil atteint dans les formes unilatérales.

Figure 14 : échographie oculaire montrant un volumineux processus tumoral tissulaire hyperéchogène avec des calcifications sans décollement de la rétine.

Figure 15 : processus tissulaire isodense réhaussé de façon modérée après injection du produit de contraste avec envahissement de la glande lacrymale, et du sinus maxillaire gauche

Figure 16 : TDM abdominale montrant un foie discrètement augmenté de taille avec des multiples lésions hypodensées réhaussées de façon modérée après injection du produit de contraste.

Figure 17 : montrant un contrôle scannographique chez un patient suivi pour rétinoblastome bilatérale mis sous chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole Rb 2008.

Figure 18 : répartition des pathologies suivie au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique en 2015.

Figure 19 : photo montrant une leucocorie révélant un rétinoblastome.

Figure 20 : rétinoblastome endophytique de pôle postérieur de l'œil.

Figure 21: échographie oculaire montrant une masse hyperéchogène de pôle postérieur vascularisé au doppler.

Figure 22: échographie oculaire avec doppler montrant en coupe axiale un rétinoblastome endophytique.

Figure 23: TDM cérébro-orbitaire avant (A) et après (B) injection de PDC montrant un processus intra-oculaire contenant des macro-calcifications (fiche rouge) et une portion tissulaire et un rehaussement modéré après injection du produit de contraste sans extension extra-oculaire.

Figure 24 : TDM cérébro-orbitaire montrant un processus occupant la totalité du globe oculaire avec des calcifications et faible rehaussement après injection du produit de contraste.

Figure 25 : TDM cérébro-orbitaire montrant un processus au niveau du pôle postérieure de l'œil gauche calcifié hyperdense avec une portion tissulaire iso-dense.

Figure 26 : IRM cérébro-orbitaire faite chez un nourrisson de 1 mois et demi qui présente une leucocorie avec buphtalmie et au FO présence d'une masse blanchâtre.

Figure 27 : IRM en séquence axiale diffusion (a), et ADC (b) objectivant un discret hypersignal de diffusion et hyposignal ADC montrant le caractère restrictif du processus intra-oculaire.

Figure 28: IRM en séquence coronale T2 (a) et axiale T1C+ (b) montrant un rétinoblastome bilatérale.

Figure 29: IRM en séquence axiales T2 (a), et T1C+ (b) montrant un envahissement du nerf optique.

Figure 30 : IRM en séquence coronale et axiale T2 (a, b), et axiale T1 C+(c) montrant un envahissement du nerf optique.

Figure 31: IRM en séquences axiales FLAIR (a) et T1C+ (b,c) montrant un rétinoblastome de l'œil droit, avec une petite extension sclérale du côté droit externe, sans extension à la graisse intra- ou extra-conique.

Figure 32 : enfant ayant un rétinoblastome extra-oculaire.

Figure 33: échographie oculaire avec doppler montrant une persistance du vitré primitif.

Figure 34 : Rosette Homer-Wright.

Figure 35 : rosette de Flexner-Wintersteiner.

Figure 36: indications thérapeutiques en cas de rétinoblastome unilatérale et indications de la chimiothérapie adjuvant après énucléation.

Figure 37 : Recommandations de surveillance avant toute étude génétique en fonction du risque.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : classification de Reese–Ellsworth.

Tableau 2 : classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire.

Tableau 3 : Stadification clinique TNM.

Tableau 4 : stadification pathologique pTNM.

Tableau 5 : nombre des cas du rétinoblastome par année d'étude.

Tableau 6 : répartition des patients selon la couverture sociale.

Tableau 7 : principaux signes cliniques identifiés chez les patients.

Tableau 8: répartition des cas de rétinoblastomes unilatérale selon la classification de Reese.

Tableau 9 : répartition des cas du rétinoblastome bilatéral selon la classification de Reese.

Tableau 10 : aspect du rétinoblastome à l'imagerie par tomodensitométries.

Tableau 11 : aspect du rétinoblastome à l'imagerie par résonance magnétique.

Tableau12 : les groupes à risque métastatique en cas de rétinoblastome.

Tableau13 : répartitions des patients sous chimiothérapie post-opératoire selon l'indication.

Tableau 14 : évolution des patients inclus dans notre étude.

Tableau 15 : répartition des patients atteints de rétinoblastome selon le sexe et l'âge moyen au diagnostic.

Tableau16 : différence de répartition des cancers de l'enfant.

Tableau17 : principaux signes cliniques révélateurs du rétinoblastome selon les études.

Tableau 18 : répartition des cas du rétinoblastome en fonction de la forme uni ou bilatérale.

Tableau 19 : internationale rétinoblastome staging système.

Tableau 20: montrant les groupes à risque métastatique.

Tableau 21 : protocole de chimiothérapie post-opératoire.

Tableau 22 : taux de survie du rétinoblastome.

INTRODUCTION

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez les nourrissons et le jeune enfant. Malgré sa rareté, c'est la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence mondiale moyenne est de 1 cas pour 18000 naissances, et elle représente 30% des tumeurs oculaires et 2% des tumeurs malignes de l'enfant. La tumeur est unilatérale dans 2/3 des cas et bilatérale dans 1/3 des cas. Toutes les formes bilatérales et unilatérales multifocales sont héréditaires et constituent un syndrome de prédisposition génétique aux cancers.

Le rétinoblastome nécessite une prise en charge multidisciplinaire, vue sa complexité, et pour garantir aux patients de meilleurs résultats, ainsi qu'un suivi spécialisé à long terme. Les plus grandes avancées thérapeutiques concernent les traitements conservateurs proposés pour au moins un œil dans la plupart des formes bilatérales : chimiothérapie, thermo-chimiothérapie, cryothérapie, disque d'iode. Récemment, le développement de nouvelles techniques de traitement à visée conservatrice comme la perfusion sélective intra-artérielle de chimiothérapie, et chimiothérapie intra-vitréenne ont pour but de tenter de préserver la vision de ces enfants et de diminuer le recours à l'énucléation et à l'irradiation externe.

Le pronostic est actuellement excellent dans les pays industrialisés, mais la survie à long terme des patients atteints de forme héréditaire reste menacée par le risque de survenue de tumeurs secondaires. Le pronostic vital dans les pays en voie de développement est encore engagé et représente un problème majeur du fait de la fréquence de diagnostic à un stade avancé avec une extension orbitaire voire une forme métastatique.

Dans ce travail, nous rapportons l'expérience de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 5 ans entre Novembre 2010 et Novembre 2015.

L'objectif de notre travail est de :

- Rapporter notre expérience en matière de prise en charge du rétinoblastome,
- Etudier le profil épidémiologique des enfants atteints de rétinoblastome dans notre contexte,
- Etudier les différentes caractéristiques cliniques et paracliniques,
- Evaluer les différentes modalités thérapeutiques utilisées et soulever les difficultés de prise en charge.

RAPPEL ANATOMIQUE

L'anatomie de l'œil se divise en deux : celle du globe oculaire et celle de ses annexes (les muscles extra-oculaires, les nerfs, la paupière, le système lacrymal et l'orbite).

I. LE GLOBE OCULAIRE [14]

Peut-être décomposé en quatre parties principales :

- La couche protectrice : cornée et sclère.
- La couche vasculaire (aussi nommée uvée) : Iris, corps ciliaire et choroïde.
- La couche visuelle : rétine et nerf optique.
- Le contenu de la cavité interne : humeur aqueuse, cristallin et corps vitré.

A l'avant de l'œil on délimite 2 zones principales :

- La chambre antérieure qui se situe entre la cornée et l'iris et qui est remplie par l'humeur aqueuse.
- La chambre postérieure entre l'iris et le cristallin.

1. La couche protectrice :

a. La cornée :

La cornée est la partie antérieure transparente du globe oculaire. Elle couvre environ un cinquième de la surface de l'œil. C'est le premier dioptré du système optique oculaire, et sert de fenêtre qui laisse pénétrer la lumière dans l'œil.

Sur le plan histologique la cornée est composée de 5 couches parallèles entre elles :

- L'épithélium: Il est directement en contact avec le film lacrymal. Il représente 10% de l'épaisseur de la cornée, et est formé de plusieurs couches cellulaires.
- La membrane de Bowman: Elle est formée de fibres de collagène et est acellulaire.

- Le stroma: Il représente les 9/10 de la cornée. Il est constitué de fibrocytes spécialisés, de fibres de collagène parallèles et de substance fondamentale.
- La membrane de Descemet: Elle est amorphe et acellulaire.
- L'endothélium: Il est constitué d'une couche de cellules plates et hexagonales. Elles sont directement en contact avec l'humeur aqueuse.

b. La sclère :

La sclérotique ou sclère, est la plus externe des tuniques du globe oculaire. Elle entoure les 4/5ème postérieurs du globe. Fibreuse et inextensible, c'est la plus solide et la plus résistante des membranes de l'œil, auquel elle assure ainsi la protection. Elle donne insertion aux muscles oculomoteurs et se continue en avant par la cornée.

2. La couche vascularisée (ou couche moyenne) :

Elle est aussi appelée « l'uvée », elle comprend trois parties : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. C'est la partie la plus vascularisée du globe oculaire. C'est la partie colorée en bleu foncé sur notre figure en bas.

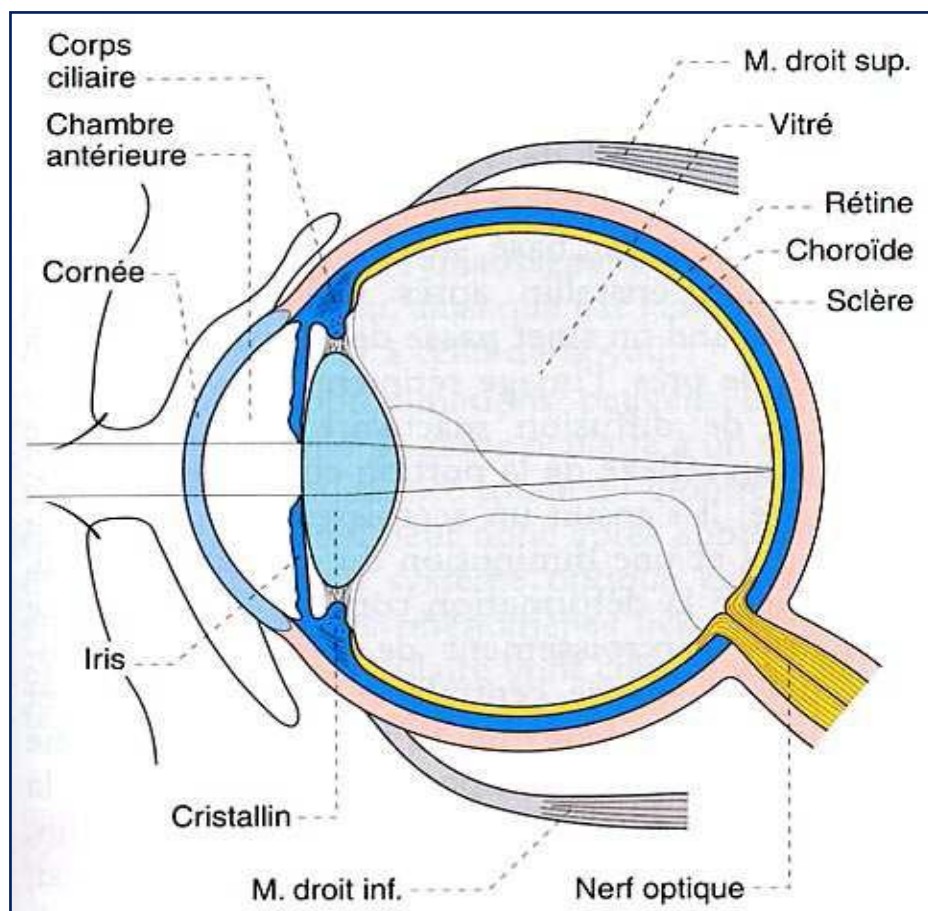


Figure 1 : les différentes parties de l'uvée : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde.

a. L'iris :

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

- Des épithéliums pigmentés qui vont donner sa couleur.
- Des cellules musculaires lisses : certaines disposées en rayon (qui constituent le muscle dilatateur de la pupille) et d'autres en cercle (qui constituent le muscle sphincter de la pupille).

b. Le corps ciliaire :

Partie intermédiaire de l'uvée, sous forme d'un anneau saillant à l'intérieure de l'œil. Il joue un rôle fondamental dans l'accommodation et la sécrétion de l'humeur aqueuse.

c. La choroïde :

La choroïde fait partie de l'uvée postérieur, riche en vaisseaux et nerfs, elle occupe les 2/3 postérieurs du globe situé entre la sclère et la rétine. Elle se continue en avant avec le stroma du corps ciliaire au niveau de l'ora serrata. En arrière, elle adhère à la papille qu'elle entoure. La supra choroïde est un espace virtuel situé entre la choroïde et la sclère. La choroïde adhère à la rétine par l'intermédiaire de la **membrane de Bruch** ou lame vitrée qui marque la limite interne de la choroïde et siège sous l'épithélium pigmenté de la rétine.

3. La couche visuelle (ou couche interne)

C'est la couche la plus interne des couches qui constituent le globe oculaire. Elle comprend la rétine et le nerf optique.

a. La rétine :

La rétine est une membrane nerveuse hypersensible qui tapisse le fond de l'œil. C'est une pellicule formée de 10 couches de cellules. Elle est très vascularisée. Elle est composée de centaines de millions de cellules nerveuses : les cônes et les bâtonnets.

Les cônes et les bâtonnets sont des cellules photoréceptrices. On a beaucoup plus de bâtonnets (130 millions) que de cônes (6-7 millions). Les cônes ont besoin de plus de lumière que les bâtonnets pour être excités. Ils réagissent plus en éclairages diurnes qu'en éclairage nocturne. Les bâtonnets ont besoin de beaucoup moins de lumière pour produire un potentiel récepteur, ils assurent la vision nocturne.

Il existe 3 sortes de cônes qui réagissent à des longueurs d'onde différentes : bleu, vert, rouge. Les cônes sont donc responsables de la vision des couleurs. Les bâtonnets ne participent pas à la vision des couleurs.

C'est un tissu sensible et fragile. Elle a comme épaisseur de 0.1 à 0.4 mm.

✓ **L'histologie**

La rétine humaine présente du point de vue histologique 10 couches (figures 2).

De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve :

- L'épithélium pigmentaire ;
- La couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets ;
- La membrane limitante externe ;
- La couche nucléaire externe ;
- La couche plexiforme externe ;
- La couche nucléaire interne ;
- La couche plexiforme interne ;
- La couche des cellules ganglionnaires ;
- La couche des fibres optiques ;
- La membrane limitante interne.

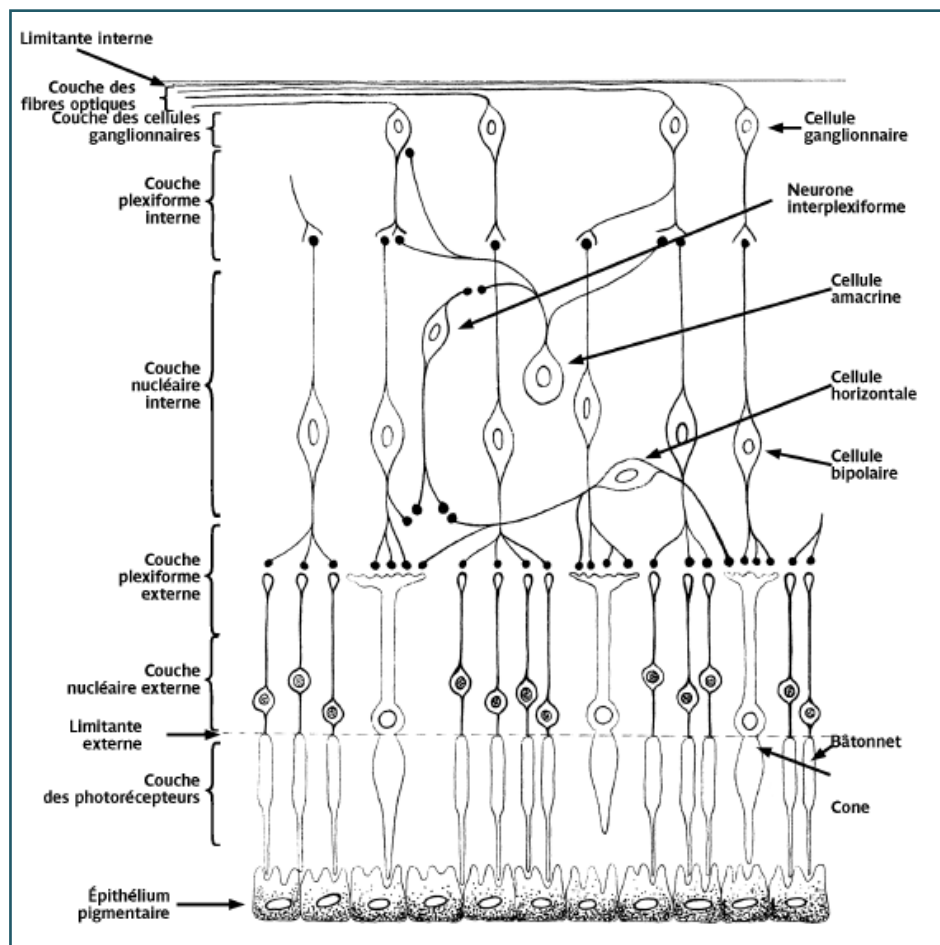


Figure 2 : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.

✓ La rétine centrale

Elle mesure 5 à 6 mm de diamètre. Elle est située au pôle postérieur de l'œil, dans l'écartement des artères temporales (l'artère supérieure et l'artère inférieure). Elle comprend la fovéole, la fovéa, et la région maculaire.

■ La fovéola

C'est une dépression centrale de la fovéa, située à 2 diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille. Elle a un diamètre de 150 µm.

- **La macula**

C'est une zone elliptique de 1,5 mm de largeur pour 1 mm de hauteur. Elle comprend la fovéale au centre et le clivus qui borde latéralement la dépression fovéolaire. Son aspect légèrement jaunâtre est dû à la présence d'un pigment xanthophylle.

Les capillaires rétiens s'arrêtent à 200 μ m du centre de la fovéole, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 400 μ m de diamètre.

- **La région maculaire**

Elle est formée par la fovéa, les régions para-fovéale et péri-fovéale qui entourent la fovéa.

- ✓ **La rétine périphérique :**

Elle est classiquement divisée depuis Duke-Elder en 4 zones.

- *La périphérie proche* : au contact du pôle postérieur, elle s'étend sur 1,5 mm.
- *La périphérie moyenne* : Elle mesure 3 mm.
- *La périphérie éloignée* : Elle s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal.
- *L'ora serrata* ou extrême périphérie

- b. Le nerf optique :**

La transmission des informations vers le cerveau est opérée par le nerf optique. Toutes les fibres optiques issues des cellules visuelles convergent vers un point précis de la rétine : la papille. Celle-ci ne contient pas des cellules visuelles mais seulement des fibres nerveuses. La papille est donc un point de l'œil qui ne voit pas. On l'appelle aussi la tache aveugle. En ce point débouchent aussi les réseaux veineux et artériels de la rétine. Les fibres optiques se rejoignent toutes pour former le nerf optique.

Le nerf optique proprement dit est oblique en arrière et en dedans, on lui décrit 3 parties :

✓ **La portion intra-orbitaire**

Elle se divise en 2 :

- **La partie intra-oculaire** : Elle est représentée par la portion rétro-laminaire de la papille.
- **La portion orbitaire proprement dite** : Elle est longue de 2,5 cm, où le nerf optique est l'axe du cône musculo-aponévrotique. Il dessine 2 flexuosités : antérieure à convexité interne, et postérieure à convexité externe.

✓ **La portion intra-canalair** :

Elle est longue de 0,6 cm et est située dans le canal optique.

✓ **La portion intra-crânienne** :

Elle est longue d'environ 1 cm et représente le tiers postérieur du nerf. Le nerf optique gagne l'angle antérolatéral du chiasma au niveau duquel il se termine. Ainsi à ce niveau il est situé dans l'espace sous-arachnoïdien. On se localisant dans l'étage moyen de la base du crâne.

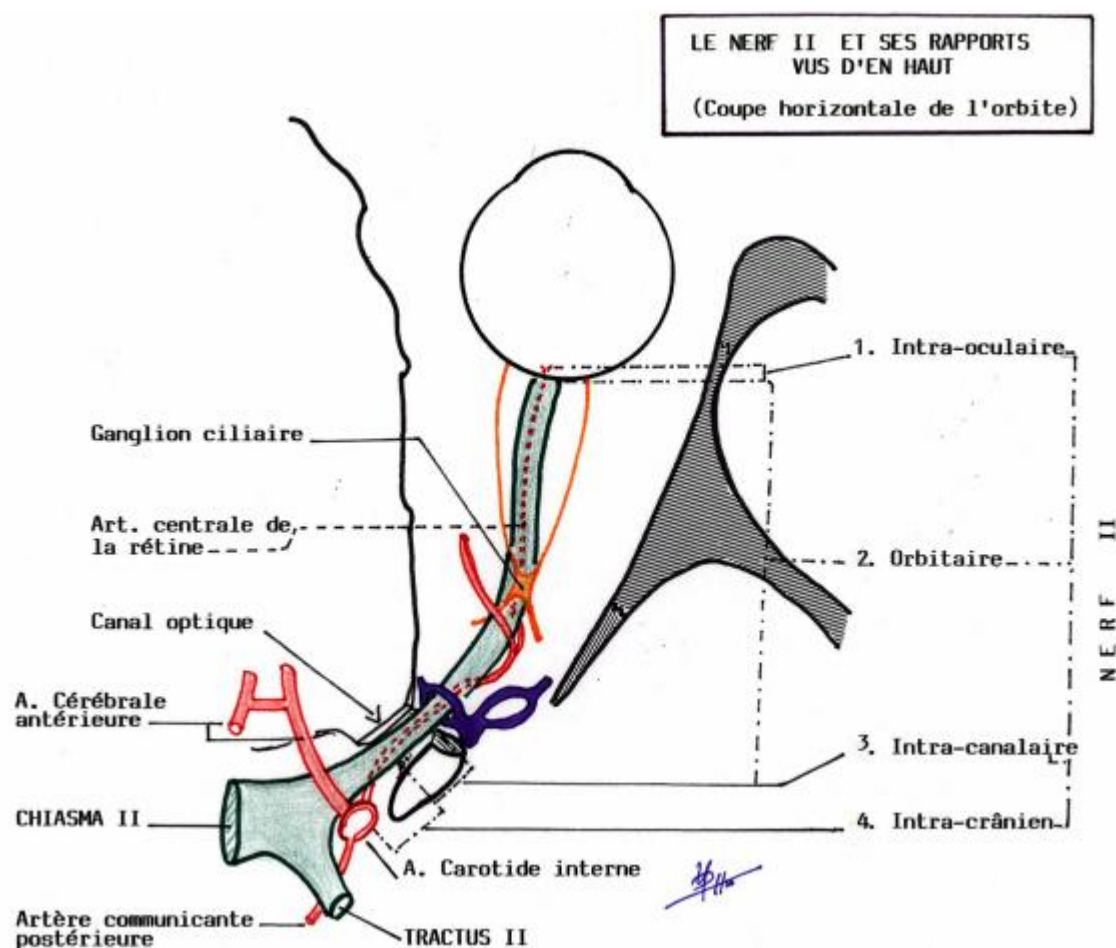


Figure 3 : schéma montrant les 3 portions du nerf optique [33].

4. Le contenu de la cavité interne :

Comme on l'a décrit, c'est donc le contenu du globe oculaire qu'est constitué par l'humeur aqueuse, le cristallin, et le corps vitré qui sont tous transparents.

a. L'humeur aqueuse :

L'humeur aqueuse est un liquide transparent constamment renouvelé, responsable du maintien de la pression intra-oculaire.

b. Le cristallin :

Le cristallin est une lentille biconvexe transparente, avasculaire, entouré d'une capsule dont les faces antérieure et postérieure se réunissent au niveau de l'équateur où s'insèrent les fibres zonulaires qui amarrent le cristallin au corps ciliaire.

c. Le corps vitré :

Le corps vitré est une masse gélatineuse claire et transparente capable d'amortir les chocs. Il représente 90% du volume de l'œil. C'est un tissu conjonctif transparent, entouré par une membrane appelée membrane hyaloïdienne. Il est formé de 95% d'eau.

II. LES ANNEXES DU GLOBE OCULAIRE :

On appelle "annexes", les structures situées autour du globe oculaire.

1. Les paupières :

Les paupières sont des lames cutané-musculo-membraneuses mobiles, qui recouvrent et protègent la partie antérieure du globe.

2. Les muscles oculo-moteurs :

La motilité du globe oculaire est assurée par 6 muscles oculo-moteurs comprenant 4 muscles droits et 2 muscles obliques.

3. Les voies lacrymales :

Les larmes sécrétées par les glandes lacrymales gagnent l'angle interne de l'œil où elles s'accumulent au niveau du lac lacrymal. Puis elles franchissent les points lacrymaux pour traverser les voies lacrymales proprement dites. Successivement, elles traversent :

- les canalicules lacrymaux supérieur et inférieur ;
- le canal d'union, le sac lacrymal ;
- le canal lacrymo-nasal.

Ce dernier débouche dans les fosses nasales au niveau du méat inférieur.

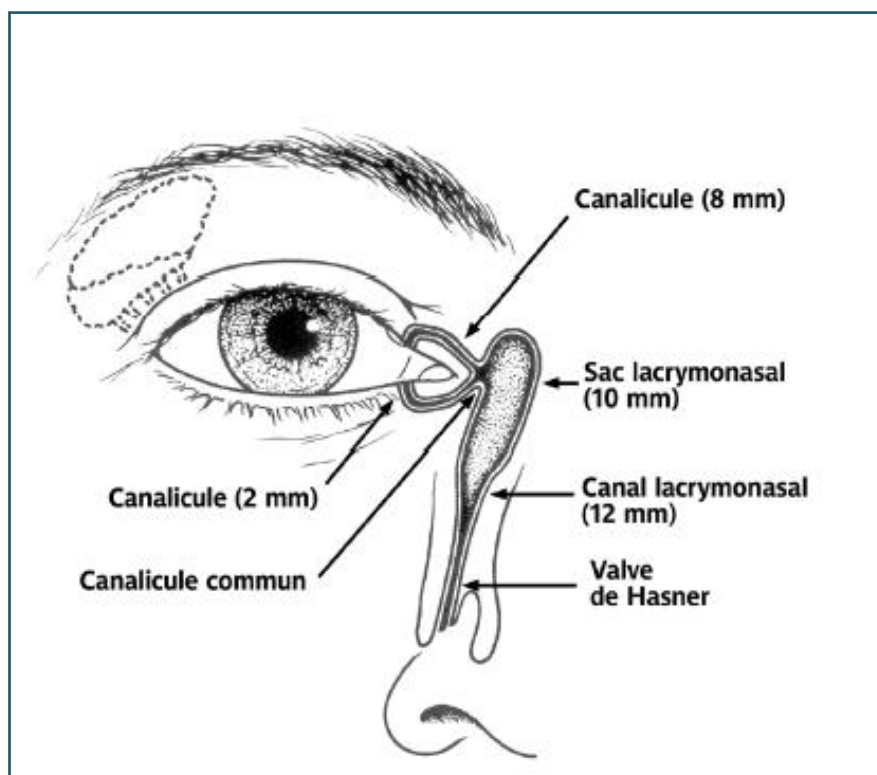


Figure 4 : Anatomie des voies lacrymales.

GENETIQUE

Le développement du rétinoblastome nécessite une double mutation du gène RB situé sur les chromosomes 13, et présent en deux exemplaires dans toutes les cellules du corps humain. Le gène RB est un gène suppresseur de tumeur, c'est-à-dire que sa fonction normale est d'empêcher les cellules de se multiplier de façon anarchique. Un seul exemplaire normal du gène suffit à prévenir la formation d'une tumeur. Il faut donc la mutation des deux copies du gène RB pour développer un rétinoblastome.

I. TUMEURS NON LIEES A UNE PREDISPOSITION GENETIQUE:

Une double mutation au niveau du gène RB, sans aucun antécédent familial, peut faire apparaître une tumeur sporadique, unique, qui ne touchera qu'un seul œil (unilatérale). Dans ce cas, les deux exemplaires du gène RB sont inactivés dans toutes les cellules tumorales, alors que toutes les autres cellules de l'organisme sont normales, 90% des cas des tumeurs unilatérales entrent dans cette catégorie [44]. Ceci signifie que, après la naissance, deux événements génétiques distincts, quelle que soit leur nature, procèdent à l'inactivation séquentielle des deux allèles RB1 par deux mutations successives : M1 et M2. Ils ciblent une seule et la même cellule rétinienne entraînant la formation d'un rétinoblastome invariablement unifocal et unilatéral. Sachant que l'inactivation d'un exemplaire d'un gène est un événement peu fréquent, et à plus forte raison des deux exemplaires du même gène, on comprendra que ce type de rétinoblastome soit relativement rare [17, 44].

II. TUMEURS LIEES A UNE PREDISPOSITION GENETIQUE :

L'enfant est porteur d'une anomalie constitutionnelle du gène RB, c'est-à-dire une mutation présente dans toutes ses cellules. Cette anomalie confère alors une prédisposition génétique au rétinoblastome avec un risque très élevée de développer la maladie (90-95%) [52]. Elle s'accompagne, dans une moindre mesure, d'une prédisposition à la survenue d'autres tumeurs (sarcomes) [11].

Dans cette catégorie, les tumeurs sont le plus souvent multiples et bilatérales. Seules 10% des tumeurs unilatérales isolées sont liées à une prédisposition génétique.

Dans les rétinoblastomes liés à une prédisposition génétique, on distingue les [17]:

a. Formes familiales (10 à 15% des rétinoblastomes) [44]

Lorsqu'il existe un antécédent connu dans la famille, on parle de forme familiale de rétinoblastome. Une mutation constitutionnelle du gène RB présente chez l'un des parents, a été transmise à la descendance selon le mode dominant autosomique associé à une pénétrance élevée [71]. Les enfants qui en héritent ont un risque majeur de développer un rétinoblastome.

b. Formes non familiales (héréditaires à partir du sujet lui-même)

De façon paradoxale, les tumeurs liées à une prédisposition génétique sont le plus souvent sans antécédent familial (la mutation du gène de rétinoblastome (RB) n'est pas préexistante chez l'un des parents). En effet, c'est au moment de la formation des gamètes ou au début du développement de l'embryon que se produit une première mutation d'un exemplaire du gène RB. Toutes les cellules de l'organisme de l'enfant sont touchées et l'altération devient héréditaire [71]. L'enfant porteur de cette mutation aura un risque sur deux de le transmettre à sa descendance. Dans toutes les

formes liées à une prédisposition génétique, l'inactivation de la deuxième copie du gène RB apparaît au cours des premiers mois de la vie de l'enfant [44].

III. GENE RB 1 :

Représente le première gène suppresseur découvert en 1986 situé au niveau du bras long de chromosome 13, il possède 27 exons. Le produit de ce gène est une phosphoprotéine nucléaire de 110 kb qui assure une fonction de régulation de la prolifération cellulaire [44].

IV. STRUCTURE ET FONCTION DE LA PROTEINE DU RETINOBLASTOME:

La protéine du rétinoblastome (pRB) se compose de 928 acides aminés. Elle est constituée de 3 parties :

- La région C terminale ;
- Une région centrale : constitue une forme de «pocket » avec 2 domaines la boîte A et la boîte B. Ce pocket est critique pour l'activité biologique de pRB en particulier pour son interaction avec les facteurs de transcription E2Fs.
- La région N terminale.

Des études de structure de la pRB ont révélé à la surface d'interaction de la protéine, au niveau du domaine B, un site de liaison avec des protéines possédant un domaine LXCXE. La séquence LXCXE correspond à une séquence leucine_X_cysteine_X_glutamine, où X représente n'importe quel acide aminé, certaines protéines telles que l'histone déacétylase HDAC-1 et-2 ou la cycline D, interagissant avec pRB à travers site LXCXE [55].

La protéine du rétinoblastome (pRB) est une sorte de gardienne moléculaire qui empêche la progression en phase G1. Le mécanisme majoré de pRB dans la régulation du cycle cellulaire représente par son interaction avec les facteurs de transcription de la famille E2F. La pRb dans sa forme déphosphorylée exerce une action antiproliférative par son association aux facteurs de transcription de la famille E2F, ce qui bloque la transcription des gènes contrôlés par E2F nécessaire pour la réplication de l'ADN. La régulation du complexe pRb/E2F dans le cycle cellulaire se fait par la phosphorylation de la pRb par les cyclènes dépendant kinase. Après la phosphorylation de la pRb, les E2F sont libérés, ils vont pouvoir agir en tant que facteur de transcription et activent les gènes codant pour les protéines impliquées dans l'initiation de la réplication, dans la synthèse de l'ADN ou dans la progression du cycle cellulaire.

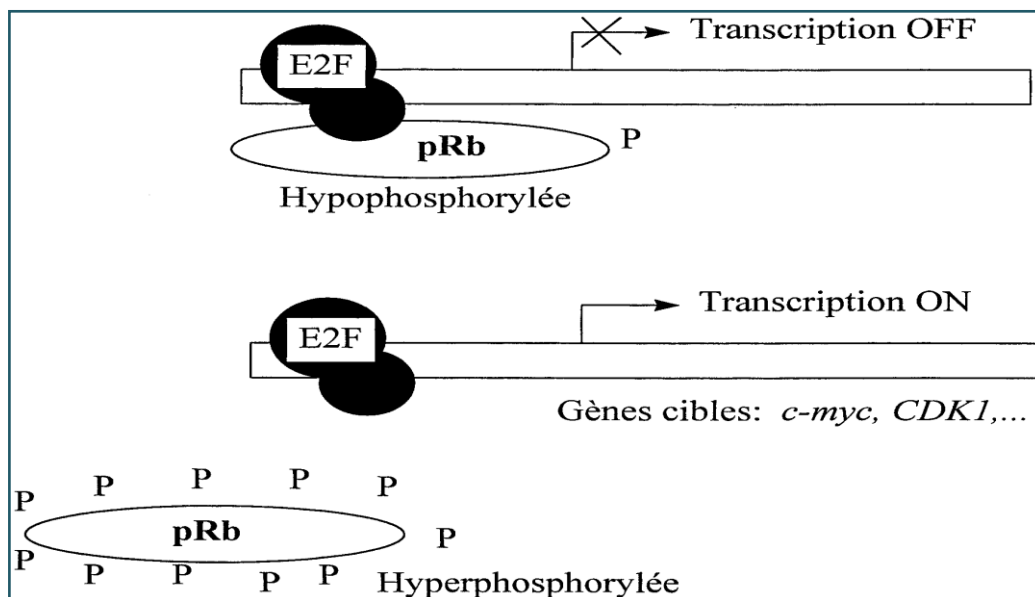


Figure 5: schéma montrant mécanisme d'action de la pRB.

En plus de son rôle de modulateur du cycle cellulaire, la pRB joue un rôle dans l'apoptose. Dans des conditions physiologiques, pRB bloquerait l'action anti-apoptotique de MDM2 (protéine régulatrice de la stabilité et de la fonction apoptotique

de p53) en formant un complexe trimérique avec la p53 et la MDM2 [119]. Le site de liaison de MDM2 se trouve en dehors du domaine d'interaction avec E2F1 sur le versant C-terminal de pRB. Cependant, la perte de la fonction de pRB est connue pour stimuler l'apoptose par l'intermédiaire de l'accumulation de E2F1 libre [118]. E2F1 est un inducteur de l'apoptose plus fort que les autres E2Fs, de façon dépendante ou non de la cascade contrôlée par p53 [120]. Le rôle biologique exact de ces deux activités contradictoires reste à établir.

Enfin, la protéine pRB intervient non seulement dans la régulation du cycle cellulaire et dans l'apoptose, mais aussi dans le contrôle de la terminaison de la différenciation cellulaire et dans la sortie de la cellule du cycle cellulaire au cours du développement. C'est probablement ce rôle dans la différenciation qui explique la spécificité spatio-temporelle du risque tumoral associé aux mutations du gène RB1 et, par conséquent, l'atteinte des cellules neuro-ectodermiques rétiniennes dans la petite enfance [44].

CLASSIFICATION

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. La classification du degré de gravité de la maladie est essentielle pour déterminer la thérapie la plus appropriée et de prédire le résultat de la prise en charge thérapeutique. Plusieurs systèmes de stadifications permettent de classer les rétinoblastomes :

- La classification de Reese–Ellsworth
- La classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire
- La classification TNM clinique et anatomopathologique.

I. LA CLASSIFICATION DE REESE–ELLSWORTH : (tableau 1)

La classification Reese–Ellsworth (R–E), publiée en 1964, est conçue pour prédire le résultat des yeux traités par une radiothérapie externe, mais elle ne permet pas de déterminer l'acuité visuelle après le traitement, car la participation de la macula ne fait pas partie de cette classification. Elle ne peut pas prédire le risque d'extension et de métastases extra-oculaires [27]. Malgré cela, elle reste encore la plus pratiquée. Cette classification est basée sur la taille, le nombre des tumeurs, la localisation, l'essaimage vitréen.

Puisque les complications à long terme de l'irradiation chez les enfants, surtout avec une mutation constitutionnelle du gène RB, comprennent un risque pour toute la vie des cancers secondaires non rétinoblastome avec peu de chances de survie. La chimiothérapie et la thérapie focale ont remplacé la radiothérapie comme traitement primaire dans le monde, d'où la nécessité de réviser la classification du rétinoblastome.

Tableau1 : classification de Reese–Ellsworth [8]

<u>La classification de Reese–Ellsworth</u>	
Groupe I : Très favorable	
Ia–	Tumeur unique mesurant moins de 6 mm (4 DP) ;
Ib–	Tumeurs multiples mesurant moins de 6 mm (4 DP) ; en arrière de l'équateur.
Groupe II : Favorable	
Ila–	Tumeur unique mesurant 6 à 15 mm (4 –10 DP) ;
Ilb–	Tumeurs multiples mesurant 6 à 15 mm (4 –10 DP) ; en arrière de l'équateur.
Groupe III : Incertain	
IIla–	Toutes lésions antérieures à l'équateur ;
IIlb–	Tumeur unique mesurant plus de 15 mm (>10 DP), en arrière de l'équateur.
Groupe IV : Défavorable	
IVa–	Tumeurs multiples dont certaines mesurent plus de 15 mm (10 DP) ;
IVb–	Toutes lésions antérieures à l'ora serrata.
Groupe V : Très défavorable	
Va–	Tumeurs massives – Infiltration de plus des 2 tiers de la surface rétinienne ;
Vb–	Essaimage vitréen (prolifération de la tumeur dans le vitré).

*DP = diamètre de plaque : dimensions du disque optique (jonction entre le nerf optique et la rétine), soit environ 1,25 mm

II. LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU RETINOBLASTOME

INTRA-OCULAIRE :

La classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire (Classification IRCI) représente la plus récente des classifications. Cette nouvelle classification dont l'objectif reste le même, la prédiction de la sauvegarde du globe. Elle a été mise au point pour établir le pronostic des yeux atteints de rétinoblastome intra-oculaire et soignés par la chimiothérapie et/ou la thérapie focale. Cette classification met en scène les tumeurs intra-oculaires selon leur pronostic après une chimiothérapie de première ligne et une thérapie focale adjuvante. Elle se compose de cinq groupes (A, B, C, D, E) de pronostic favorable descendants, en tenant compte de la taille des tumeurs, la proximité de la macula, le nerf optique, le degré de l'ensemencement et de l'importance de détachement de la rétine [26, 64].

La codification est basée sur trois catégories de tumeurs [59] :

- une première catégorie, favorable, constituée de foyers confinés à la rétine, comprenant deux groupes, A et B, selon la taille, la localisation, le rapport avec la macula et la papille, sans décollement de la rétine ni essaimage vitréen;
- une deuxième catégorie défavorable, regroupant des tumeurs ayant envahi les tissus et les espaces adjacents à la rétine, avec deux groupes C et D, selon l'importance de l'essaimage vitréen et sous rétinien et du décollement de la rétine ;
- une troisième catégorie concernant les yeux non traitables, groupe E, sans espoir de récupération fonctionnelle, en présence d'un ou plusieurs signes tels que l'hyphéma, hémorragie vitréenne massive, masses tumorales dans le

corps ciliaire ou la chambre antérieure, cellulite orbitaire, glaucome néo-vasculaire ou une phtisie.

Tableau 2 : classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire [64].

<u>Classification IRC</u>
<u>Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire.</u>
Groupe A : Risque très faible Petite tumeur discrète qui ne menace pas la vue (T1a)
▪ Ces tumeurs ont une taille d'au plus 3 mm, sont confinées dans la rétine et situées à moins de 3 mm de la fovéa et à 1,5 mm du nerf optique ; ▪ Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien.
Groupe B : Risque faible Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien (T1b)
▪ Tumeur de toute taille ou non classée dans le groupe A ; ▪ Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien ; ▪ Liquide sous-rétinien à 5mm de la base de la tumeur.
Groupe C : Risque modéré (T2) Essaimage focal vitréen ou sous-rétinien et tumeur rétinienne discrète de toute taille et dans tout site
▪ Essaimage fin local et limite (T3) ; ▪ Tumeurs intra-rétiniennes discrètes de tout site (T2b) ; ▪ Jusqu'à un cadran liquide sous-rétinien (T2a) ;
Groupe D : Risque élevé Essaimage vitréen ou envahissement sous-rétinien (T3b)
▪ Maladie intraoculaire diffuse et disséminée ; ▪ Essaimage vitréen, extensif et « graisseux » ; ▪ Essaimage sous-rétinien peut-être avec allure de plaque ; ▪ Décollement de la rétine dans plus d'un quadrant.

Groupe E : Risque très élevé (T4a)

Risque très élevé avec un ou plusieurs des éléments suivants :

- Glaucome néo-vasculaire irréversible ;
- Hémorragie intraoculaire massive ;
- Cellulite orbitaire aseptique ;
- Tumeur antérieure à la face antérieure du vitré ;
- Tumeur touchant le cristallin ;
- Infiltration diffuse du rétinoblastome
- Phtysie ou préphtyisie

III. LA CLASSIFICATION TNM CLINIQUE ET PATHOLOGIQUE : [64]

Le pronostic global du cancer s'établit selon le système de classification par stade Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) de *l'American Joint Committee on Cancer* et de *l'Union internationale contre le cancer*.

Les caractéristiques à risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé placent le patient à risque de voir le Rb se propager en dehors de l'œil, le plus souvent à la moelle osseuse et rarement aux autres organes (métastases systémiques), ou encore au système nerveux central (SNC) ou au liquide cérébro-rachidien (LCR).

La classification TNM (tableau 2) clinique est assignée selon les résultats des épreuves diagnostiques, et le stade TNM pathologique (pTNM) (Tableau 3) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus à la suite de l'ablation chirurgicale qui intervient après le traitement. Elle est indiquée par la lettre « p » précédant le sigle (pTNM) ou chacune des lettres séparément (par exemple pT3). Si une des composantes ne peut être appréciée, elle est suivie d'un X (NX). Les lettres a, b, c, ajoutées à T3 ou T4 indiquent le niveau d'extension dans le nerf optique, en chambre antérieure ou dans l'orbite.

Tableau 3 : Stadification clinique pTNM [18].

Tumeur primitive (T) – UICC	
TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
T1	La tumeur n'affecte pas plus des deux-tiers du volume de l'œil et il n'y a pas d'essaimage sous-rétinien ou vitréen.
T1a-	La tumeur, que ce soit dans l'un ou l'autre des yeux, mesure plus de 3 mm ou est située à moins de 1,5 mm du nerf optique ou de la fovéa.
T1b-	Au moins une tumeur mesure plus de 3 mm ou est située à moins de 1,5 mm du nerf optique ou de la fovéa. Il n'y a pas de décollement (déchirure) de la rétine ou de liquide sous la rétine (liquide sous-rétinien) à plus de 5 mm de la base de la tumeur.
T1c-	Au moins une tumeur mesure plus de 3 mm ou est située à moins de 1,5 mm du nerf optique ou de la fovéa. Il y a un décollement de la rétine ou du liquide sous-rétinien à plus de 5 mm de la base de la tumeur.
T2	La tumeur n'affecte pas plus des deux-tiers du volume de l'œil ou bien il y a essaimage sous-rétinien ou vitréen avec décollement de la rétine.
T2a-	Il y a essaimage vitréen, sous-rétinien ou les deux, principalement dans une région. L'essaimage est formé de petits fragments de cellules tumorales, mais il n'y a pas de gros amas, ou « flocons de neige », de cellules tumorales.
T2b-	Il y a un important essaimage vitréen, sous-rétinien ou les deux. L'essaimage apparaît sous la forme d'amas dispersés, ou « flocons de neige », de cellules tumorales.

T3 On observe une maladie intraoculaire grave (cancer dans l'œil).

T3a- La tumeur affecte plus des deux-tiers de l'œil.

T3b- Au moins une complication se manifeste dont le glaucome ou l'extension de la tumeur dans la partie avant de l'œil (segment antérieur), l'accumulation de sang devant l'iris (hyphéma), un saignement dans le corps vitré ou une cellulite orbitaire (inflammation des structures entourant l'œil).

T4 T4a- La tumeur s'est propagée au nerf optique.

T4b- La tumeur s'est propagée à l'orbite.

T4c- La tumeur s'est propagée au cerveau mais pas au-delà du chiasma optique (région du cerveau où les nerfs optiques se croisent partiellement).

T4d- La tumeur s'est propagée au cerveau au-delà du chiasma optique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N) – UICC

NX Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux

N0 Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

N1 Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

Métastases à distance (M) – UICC

M0 Absence de métastases à distance

M1 Présence de métastases à distance

Tableau 4 : stadification pathologique pTNM [18].

Tumeur primitive (pT) – UICC	
pTX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
pT0	Aucun signe de tumeur primitive
pT1	La tumeur ne s'est pas propagée hors de l'œil. La tumeur ne s'est pas propagée au nerf optique ou à la choroïde.
pT2	La propagation de la tumeur au nerf optique, à la choroïde, ou au deux, est minimale.
T2a–	La propagation de la tumeur au disque optique, soit là où le nerf optique rejoint la rétine, est superficielle (non profonde), et elle ne s'étend pas au-delà de la lame criblée (section mince de la sclère derrière l'œil), ou bien la tumeur s'est propagée à une petite région de la choroïde.
T2b–	La propagation de la tumeur au disque optique est superficielle et elle ne s'étend pas au-delà de la lame criblée et la tumeur s'est aussi propagée à une petite région de la choroïde.
pT3	La propagation de la tumeur au nerf optique, à la choroïde, ou au deux, est importante.
T3a–	La tumeur s'est propagée au nerf optique au-delà de la lame criblée, mais on n'observe pas de cellules cancéreuses sur la ligne de résection (surface coupée du tissu enlevé), ou bien la propagation de la tumeur à la choroïde est importante.
T3b–	La tumeur s'est propagée au nerf optique au-delà de la lame criblée, mais on n'observe pas de cellules cancéreuses sur la ligne de

résection. La tumeur s'est également propagée de façon importante à la choroïde.

pT4 La tumeur s'est propagée au nerf optique et on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection ou bien le cancer s'est propagé à une autre région hors de l'œil (extension extraoculaire).

T4a- La tumeur s'est propagée au nerf optique et on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection, mais il n'y a pas d'extension extraoculaire.

T4b- La tumeur s'est propagée au nerf optique, on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection et il y a extension extraoculaire.

Ganglions lymphatiques régionaux (pN) – UICC

pNX Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux

pN0 Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

pN1 (comme ceux qui sont situés devant les oreilles [ganglions préauriculaires] ou ceux qui sont dans le cou [ganglions cervicaux])

pN2 Métastases ganglionnaires à distance

Métastases à distance (pM) – UICC

pM0 Absence de métastases à distance

pM1 Présence de métastases à distance

pM1a– Le cancer s'est propagé à une région du corps autre que le cerveau et la moelle épinière (système nerveux central [SNC]).

pM1b– Le cancer s'est propagé à de multiples régions du corps autres que le SNC.

pM1c– Le cancer s'est propagé au SNC.

pM1d– L'un des deux critères suivants s'applique ou bien les deux :

- Il y a des tumeurs discrètes (distinctes) qui ne se sont pas propagées aux 2 couches internes de tissu recouvrant le SNC (leptoméninges).
- Le cancer s'est propagé au liquide céphalorachidien (LCR) liquide céphalorachidien (LCR) Liquide présent dans les cavités situées à l'intérieur et autour de l'encéphale et de la moelle épinière qui leur sert de protection et de coussinet..

pM1e– Le cancer s'est propagé aux leptoméninges ou au LCR ou bien aux deux.

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de rétinoblastome, colligés au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès.

II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 5 ans allant de Novembre 2010 à Novembre 2015.

III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

1. Critères d'inclusion :

- Age de 0 à 15 ans.
- Diagnostic du rétinoblastome confirmé par imagerie et/ou par une étude histologique.
- Patients suivis au sein de l'UHOP du CHU Hassan II de Fès.

2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication, ou l'administration d'une cure de chimiothérapie.
- Diagnostic de rétinoblastome non confirmé.

IV. COLLECTE DES DONNEES :

1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur suivie.
- Nous avons revu : les caractéristiques cliniques, radiologiques, et anatomopathologiques.
- Les traitements reçus, la réponse tumorale et l'évolution des patients.

Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (Novembre 2015).

2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan du travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique, la consanguinité.
- Les caractéristiques cliniques, et radiologiques au moment du diagnostic.
- Le traitement instauré : chimiothérapie néo-adjuvante, énucléation, chimiothérapie adjuvant ou une thérapie focale.
- L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.
- Les effets secondaires du traitement.
- L'évolution : Rémission, récurrence, décès.

V. Analyse statistique :

Notre analyse statistique a porté sur plusieurs variables et ont été analysés grâce au logiciel SPSS version 20, en collaboration avec le service de l'épidémiologie clinique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Les valeurs ont été représentées sous forme de moyenne ou médianes plus ou moins déviation standard.

VI. Aspect éthique :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants dans cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

FICHE D'EXPLOITATION



**Fiche d'exploitation des rétinoblastomes suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie
du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.**

I. Identification :

- NomPrénom.....IP:.....
- Date de naissance Age au moment de diagnostiquemois
- Sexe M F
- Niveau socio-économique bas moyen élève
- Originaire de.....
- Couverture sociale :
 - ✓ RAMED
 - ✓ mutualiste : CNOPS FAR CNSS autre :.....
- ATCDs pathologique familiaux :
 - Non
 - Non précisés
 - Oui.....
- Consanguinité OUI NON Non précisée
- Adressé par :
 - ophtalmologue
 - pédiatre
 - Généraliste
 - autres :.....

II. Diagnostique clinique :

- Délai entre la date 1^{er} symptôme et consultation :mois
- Date du diagnostique.....
- Circonstance de découverte :
 - Leucocorie
 - Strabisme.....
 - Buphtalmie
 - Exophtalmie :
 - BAV :
 - Autre signe :
- Examen clinique :
 - ✓ Dysmorphie
 - ✓ Autre :
- Examen ophtalmologique :
 - ☐ Œil droit :
 - Examen segment antérieur :
 - cornée:
 - chambre antérieure:
 - pupille:.....
 - tonus oculaire:.....
 - Examen segment postérieur :
 - Fond d œil :
 - Vitre :
 - Forme :
 - Unique multifocale

Aspect de la lésion :

Taille :.....

Rapport de la lésion avec macula et papille

❑ Œil gauche :

- Examen segment antérieur :

- cornée:
- chambre antérieure:
- pupille:.....
- tonus oculaire:.....

- Examen segment postérieur :

➤ Vitre :

➤ Fond d œil :

Forme : Unifocale multifocale

Aspect de la lésion :

Taille :.....

Rapport de la lésion avec macula et papille

I. Diagnostic para –clinique :

❖ échographie oculaire :

.....

❖ TDM cérébro-orbitaire :

- Taille de la tumeur :.....
- Aspect de la tumeur :.....

.Calcifications

. Densité :

. Rehaussement après injection de produit de contraste : non... oui...

Si oui : Minime..... Modère Intense.....

- Extension locale :

Atteinte de nerf optique :.....

Envahissement de la graisse intra conique :.....

Envahissement des muscles oculomoteurs :.....

Atteinte de parenchyme cérébrale :.....

❖ IRM cérébro-orbitaire :

▪ Taille de la tumeur :.....

▪ Aspect de la tumeur :

T1 :.....

T2 :.....

- Rehaussement après injection de produit de contraste : non... oui...

Si oui : Minime..... Modère Intense.....

▪ Extension locale :

Atteinte de nerf optique :.....

Envahissement de la graisse intra conique :.....

Envahissement des muscles oculomoteurs :.....

Atteinte de parenchyme cérébrale :.....

IV Bilan d'extension :

✓ Etude cytologique de Liquide céphalorachidien :

- Normal

- infiltrée.....

✓ Myélogramme :

- Normal

- infiltrée.....

✓ Biopsie ostéo-médullaire :

- Normal

- infiltrée.....

✓ Echographie abdominale :

.....

✓ Scintigraphie osseuse :

.....

✓ Rx thorax :

✓ Autres :

V Etude anatomopathologique

▪ Aspect macroscopique :

▪ Aspect microscopique :

Présence de rosette :

Cellule tumorale :

▪ Infiltration de la choroïde : non oui....

Si oui minime.... Modère..... massif.....

▪ Infiltration de la sclère :

▪ Infiltration de nerf optique : non..... oui

Si oui : niveau d'infiltration tumorale :

▪ Infiltration de la limite de résection de nerf optique : non ... oui....

▪ Infiltration de du tissu musculo-graisseux périorbitaire : non oui

VI. Prise en charge thérapeutique :

☐ Date de début de traitement :

☐ Chimiothérapie néo-adjuvant : oui non

Si oui Protocole

▪ Nombre de cure :

▪ Indication :

▪ Evaluation après les cures :

✓ Examen ophtalmique :

.....
.....

✓ Autres :

☐ Chimiothérapie postopératoire : oui non

Si oui

Protocole

▪ Nombre de cure :

▪ Indication :

☐ Traitement chirurgicale➤ *énucléation* : non oui*si oui*- *unilatéral* :- *bilatérale* :- *indication* :➤ *traitement conservateur*- *type de ttt* :- *Indication* :☐ Radiothérapie :*Durée* :*Gry*:*Indication* :☐ Traitement palliatif :- *Indication* :- *Protocole* :☐ Date de fin ttt :☐ Autre modalité :

VII) Evolution

–rémission complet : oui non

- Durée :.....

–récidive : locale controlatérale

- date de survenu de la récurrence :.....

- délai de survenu de la récurrence :.....

- traitement de la récurrence :

- curatif :

Protocole :.....

- palliatif

Protocole :.....

- décès non oui

- si oui cause de Dèce

- abandonnement de traitement oui non

- perdu de vue oui non

VIII. Surveillance après traitements

– Clinique :.....

.....

Examen ophtalmologique :

.....

– Autres :

IX Complications secondaires

- Hypoacousie

- Déficit hormonale

- Tumeur secondaire : sarcome..... autre

- Autres :.....

RESULTATS

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence du rétinoblastome :

Durant la période allant de Novembre 2010 à Novembre 2015, l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 23 nouveaux cas d'enfants atteints de rétinoblastome. Nous avons exclu de notre étude les cas dont le suivi a commencé avant ou bien après cette période.

Nous avons donc exploité 23 dossiers. Notre étude a objectivé une répartition variable du nombre des patients admis chaque année dans notre formation avec une augmentation du nombre des nouveaux cas durant les 2 dernières années. Trois patients, soit 13% des cas, ont été colligés en 2010, 2 patients en 2011, soit 8.6% des cas, 1 patient en 2012, soit 4.3% des cas, 4 patients en 2013, soit 17.4% des cas, 5 patients en 2014, soit 21.7% des cas, et 8 patients en 2015, soit 34.8% (Tableau 5).

Tableau 5 : Nombre des cas de rétinoblastomes par année d'étude.

L'année	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de cas	3	2	1	4	5	8
pourcentage	13%	8.6%	4.3%	17.4%	21.7%	34.8%
Formes unilatérales	2	0	0	4	1	6
Formes bilatérales	1	2	1	0	4	2
Nouveaux cas de cancers de l'enfant	63	103	128	140	107	122
% rétinoblastome parmi les nouveaux cas	4.7%	1.8%	0.7%	2.8%	4.6%	6.5%

2. Age des patients:

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 15 jours et 8 ans avec une moyenne de 29.5 mois et un écart type de 23.21 mois. Environ la moitié des patients (48%) sont âgés moins de 2 ans :

- Six patients ont un âge entre 0 et 1 an, soit 26% des cas.
- Cinq patients ont un âge entre 1 et 2 ans, soit 22% des cas.
- Six patients ont un âge entre 2 et 3 ans, soit 26% des cas.
- Six patients ont un âge plus de 3 ans, soit 26% des cas.

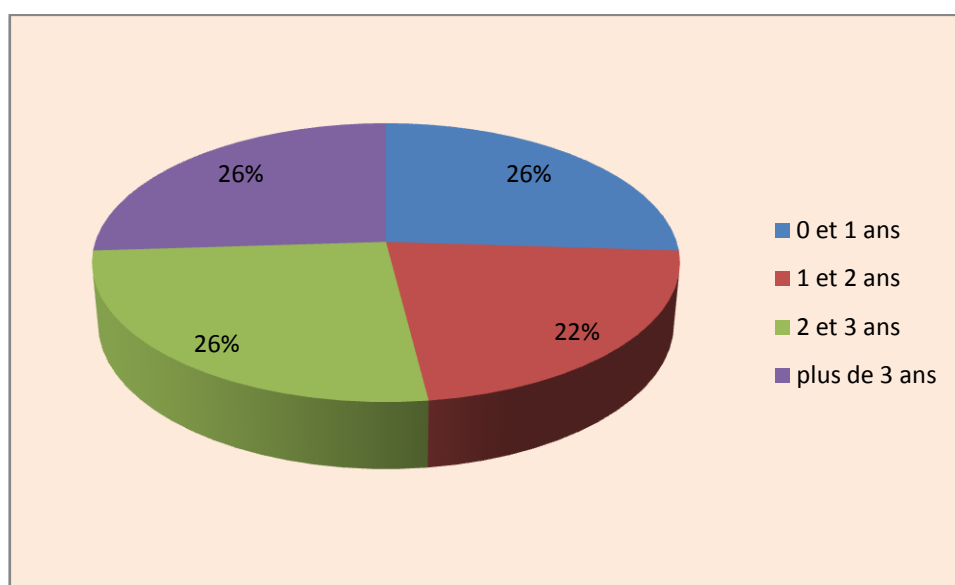


Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de rétinoblastome.

L'âge moyen de diagnostic dans les formes bilatérales a été de 24 mois, et l'âge moyen de diagnostic des formes unilatérales a été de 33 mois :

✓ Formes bilatérales :

60% des patients sont âgés de moins de 2 ans :

- 4 patients ont un âge entre 0 et 1 an, soit 44.4% des formes bilatérales.
- 2 patients ont un âge entre 1 et 2 ans, soit 22.2% des formes bilatérales.
- 2 patients ont un âge entre 2 et 3 ans, soit 22.2% des formes bilatérales.

- 1 patients ont un âge plus de 3 ans, soit 11% des formes bilatérales.

✓ Formes unilatérales :

64.2% des patients sont âgés plus de 2 ans :

- 2 patients ont un âge entre 0 et 1 an, soit 14.2% des formes unilatérales.
- 3 patients ont un âge entre 1 et 2 ans, soit 21.4% des formes unilatérales.
- 5 patients ont un âge entre 2 et 3 ans, soit 35.7% des formes unilatérales.
- 4 patients ont un âge plus de 3 ans, soit 28.5% des formes unilatérales.

3.Sexe :

Les patients de notre série sont répartis en 9 filles, soit 39.1% des cas, et 14 garçons, soit 60.9% des cas. Le sexe ratio (H/F) est de 1.55.

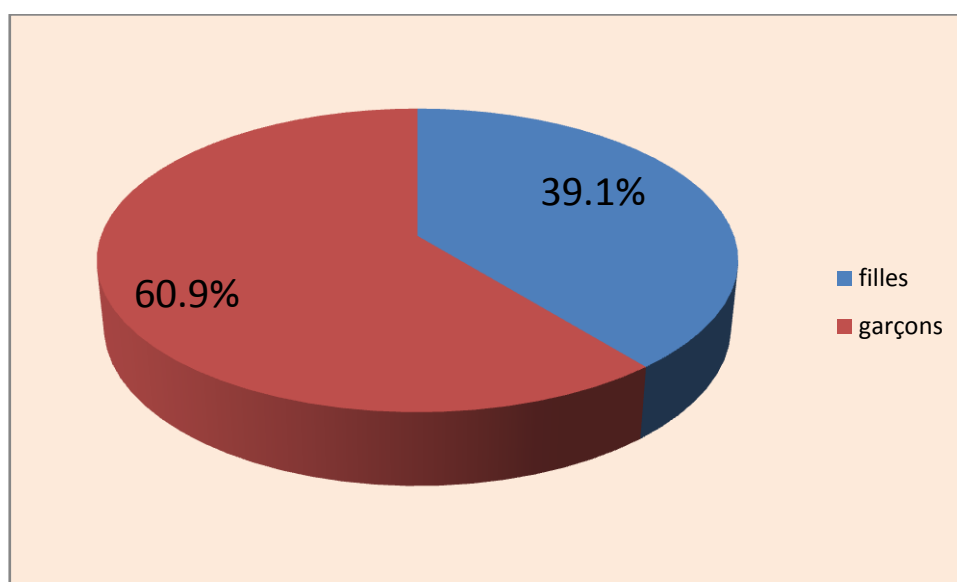


Figure 7_: Répartition des patients atteints de rétinoblastomes selon le sexe.

4.Niveau socio-économique et couverture sociale :

Dans notre série, 21 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 91.3% des cas, et 2 patients sont de classe moyenne, soit 8.7% des cas.

Vingt-et-un patients, soit 91.3% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED), et deux patients sont mutualistes, soit 8.7%

des cas (1 patient est couvert par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS), l'autre patient est couvert par la mutuelle des forces armées royales (FAR)) .

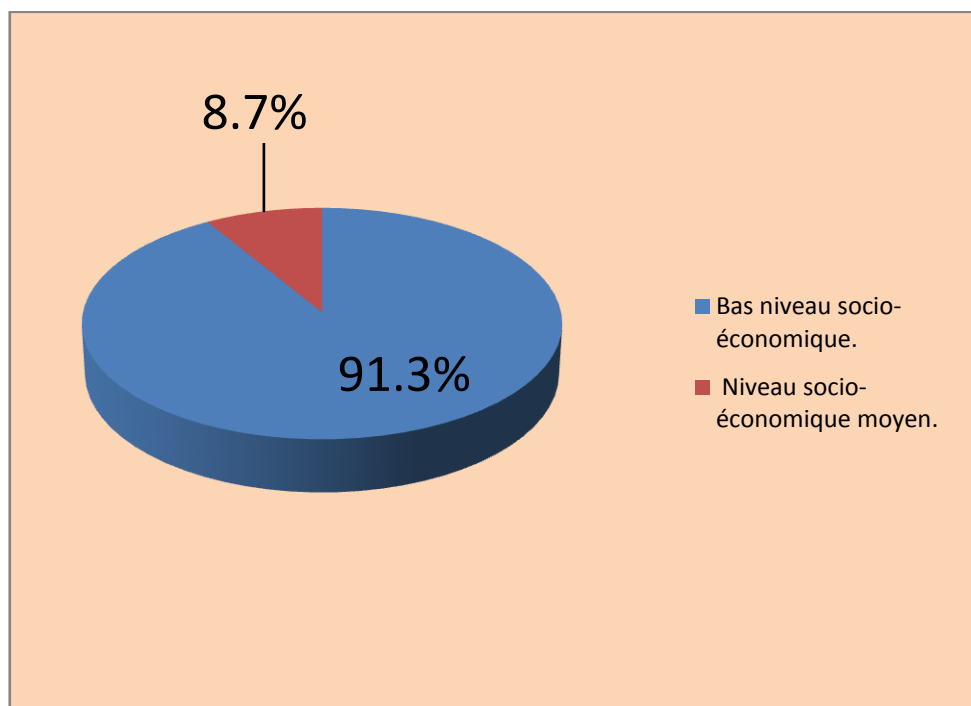


Figure 8 : niveau socio-économique des patients suivis pour rétinoblastome.

Tableau 6 : répartition des patients selon la couverture sociale.

	RAMED	FAR	CNSS
Effectif	21	1	1
Pourcentage (%)	91.3	4.3	4.3

5. Origine géographique des patients :

Dans notre série, la majorité des enfants sont issus des régions qui appartiennent à la zone dont le CHU de Fès représente la structure sanitaire de 3^{ème} niveau. L'origine des patients est variable :

- 4 patients sont originaires de Taza, soit 17.4% des cas.
- 3 patients sont originaires de Taounate, soit 13% des cas.
- 2 patients sont originaires de Fès, soit 8.6% des cas.
- 2 patients sont originaires de Meknès, soit 8.6% des cas.
- 2 patients sont originaires d'Azrou, soit 8.6% des cas.
- 1 patient est originaire d'Elhajeb, soit 4.3% des cas.
- 1 patient est originaire de Timhdit, soit 4.3% des cas.
- 1 patient est originaire d'Al-Hoceima, soit 4.3% des cas.
- 1 patient est originaire de Tissa, soit 4.3% des cas.
- 1 patient est originaire de Missour, soit 4.3% des cas.
- 1 patient est originaire de Khenifra, soit 4.3% des cas
- 1 patient est originaire de Guersif, soit 4.3% des cas
- 2 patients sont originaires d'Er-Rachidia, soit 8.6% des cas.
- 1 patient est originaire d'Ouarzazate, soit 4.3% des cas.

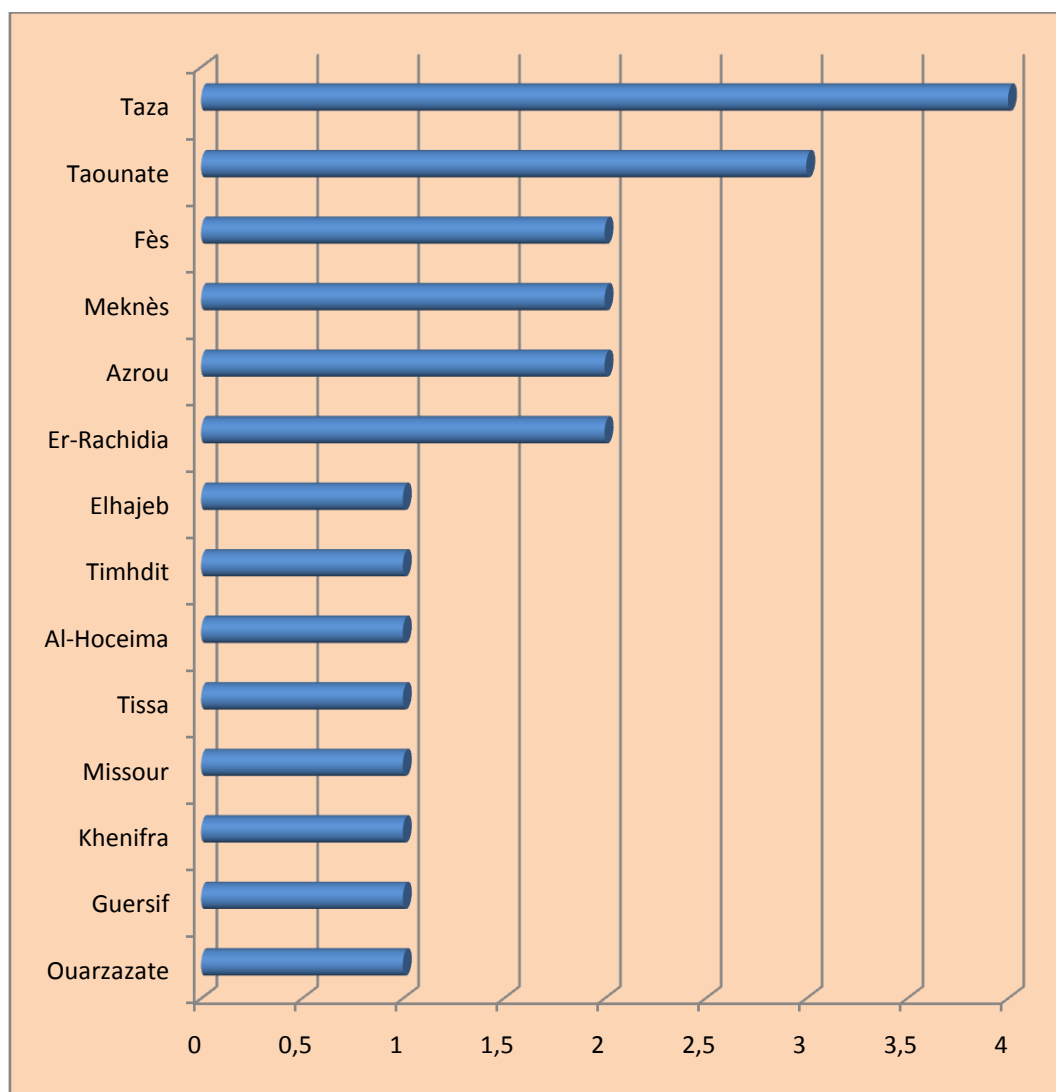


Figure 9 : répartition des patients selon l'origine géographique.

II. ETUDE CLINIQUE

1. Délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic a varié entre 21 jours et 26 mois avec une médiane de 6 ± 8.39 mois.

- Dans 1 cas (4.3%) le délai a été moins de 1 mois.
- Dans 4 cas (17.4%) le délai a été entre 1 et 3 mois.
- Dans 4 cas (17.4%) le délai a été entre 3 de 6 mois.
- Dans 4 cas (17.4%) le délai a été entre 6 de 9 mois.
- Dans 3 cas (13%) le délai a été entre 9 de 12 mois.
- Dans 7 cas (30.4%) le délai a été plus de 12 mois.

2. Antécédents personnels et familiaux :

2.1. Consanguinité des parents :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité dans 30.4% des cas.

- Quatorze patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité soit 60.8% des cas.
- Cinq patients sont issus d'un mariage consanguin de 1ère degré, soit 21.7% des cas.
- Deux patients sont issus d'un mariage consanguin de 2ème degré, soit 8.6% des cas.
- Deux patients dont la notion de consanguinité n'est pas précisée sur le dossier médical, soit 8.6% des cas.

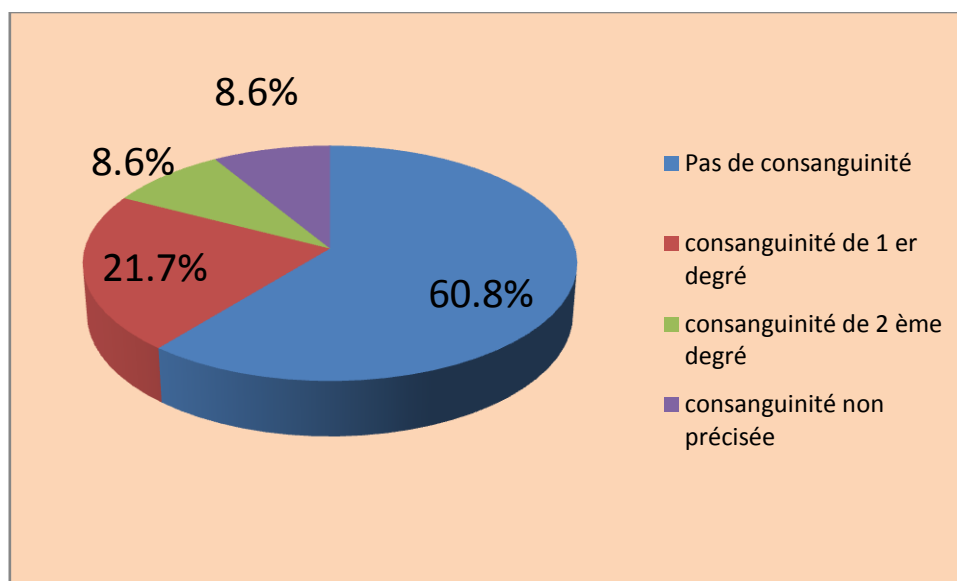


Figure 10: Antécédents de consanguinité chez les patients.

2.2. Antécédents pathologiques :

Dans notre série, 16 patients, soit 69.5% des cas, n'ont aucun antécédent.

- Les antécédents personnels sont dominés par :
 - 2 cas ont été suivis dans d'autres centres pour rétinoblastome puis perdus de vue, soit 8.6% des cas. Il s'agit de :
 - Un cas de rétinoblastome bilatéral suivi en 2012 au CHU de Rabat mis sous chimiothérapie néo-adjuvante puis perdu de vue. Il n'a consulté chez nous qu'après 2 ans.
 - Un cas de rétinoblastome bilatéral suivi en 2010 au CHU de Casablanca, ayant bénéficié d'une énucléation d'OG puis perdu de vue. Il n'a consulté chez nous qu'après 3 ans.
 - 1 cas a été énucléé de l'œil gauche suite à un rétinoblastome, 1 an auparavant, soit 4.3% des cas.
 - 1 patient a un retard psychomoteur, soit 4.3% des cas.
- Les antécédents familiaux sont dominés par:

- La notion d'une tumeur pulmonaire à l'âge de 24 ans chez l'oncle maternel d'un patient.

3. Circonstances de découverte :

Les circonstances de la découverte du rétinoblastome dans notre étude sont dominées par l'existence d'une leucocorie dans 20 cas, soit 86.9% des cas. Il s'agit de :

- Leucocorie isolée dans 15 cas, soit 65.2% des cas.
- leucocorie associée à une exophtalmie dans 3 cas, soit 13% des cas.
- leucocorie associée à un strabisme dans 2 cas, soit 8.6% des cas.

Dans notre série, 3 patients, soit 13% des cas, ont consulté à un stade avancé avec extension extra-oculaire et une masse orbitaire de taille variable allant de 3 à 10 cm.

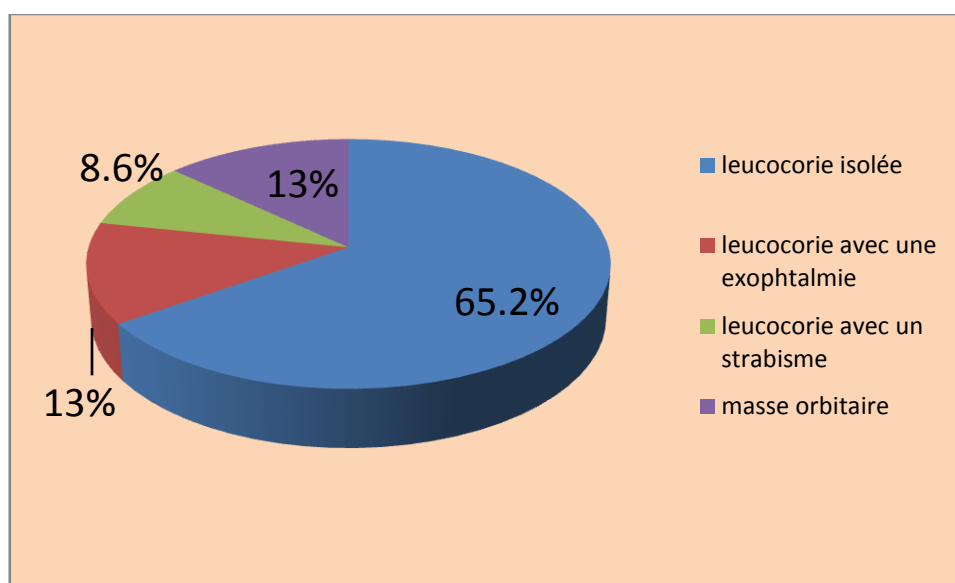


Figure 11: Circonstances de découverte du rétinoblastome chez les patients.

4. Examen clinique

4.1. Examen générale :

L'examen clinique, notamment la recherche d'adénopathie cervicale ou d'hépatomégalie, a été normal dans tous les cas, sauf chez 1 patient où l'examen a révélé une déformation thoracique avec une dysmorphie faciale (front proéminent avec une macrocéphalie).

4.2. Examen ophtalmologique :

L'examen du fond d'œil a été réalisé, sous anesthésie générale, chez tous les patients sauf 5 cas étant inaccessibles au fond d'œil. Il s'agit de 3 cas diagnostiqués à un stade avancé ayant une masse oculaire et 2 cas ayant une hémorragie intra-vitréenne.

L'examen ophtalmologique a permis d'objectiver :

- Une tumeur intra-oculaire (masse blanchâtre) chez 15 patients, soit 65.2% des cas.
- Un décollement rétinien chez 3 patients, soit 13% des cas.
- Un essaimage vitréen chez 6 patients, soit 26% des cas.
- Une buphtalmie chez 2 patients, soit 8.7% des cas.
- Une fixité du regard chez un patient, soit 4.3% des cas.
- Une cécité bilatérale chez un patient, soit 4.3% des cas.
- Une microphthalmie chez un patient, soit 4.3% des cas.
- Un œdème palpébral chez un patient, soit 4.3% des cas.

L'examen du segment antérieur a révélé les anomalies suivantes :

- Chambre antérieure réduite dans 3 cas (13%).

- Rubéose de l'iris dans 4 cas (17.4%).
- Mégalo-cornée dans 2 cas (8.6%).

A noter que l'examen ophtalmologique n'a pas été trouvé dans les dossiers médicaux des 3 patients.

Tableau 7 : Principaux signes cliniques identifiés chez les patients.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Masse blanchâtre (Tumeur intra-oculaire)	15	65.2%
Décollement rétinien	3	13%
Essaimage vitréen	6	26%
Fixité du regard	1	4.3%
Chambre antérieure réduite	3	13%
Mégalo-cornée	2	8.6%
Rubéose de l'iris	4	17.3%
Buphtalmie	2	8.6%
Microphthalmie	1	4.3%

5. Formes cliniques :

5.1. Formes cliniques selon l'œil atteint :

Dans notre série, la forme unilatérale est notée dans 14 cas, soit 60.8% des cas, et la forme bilatérale est notée dans 9 cas, soit 39.2% des cas. Dans la forme unilatérale, l'œil gauche a été atteint chez 8 patients, soit 57.1% des formes

unilatérales, et l'œil droit a été atteint chez 6 patients, soit 42.9% des formes unilatérales.

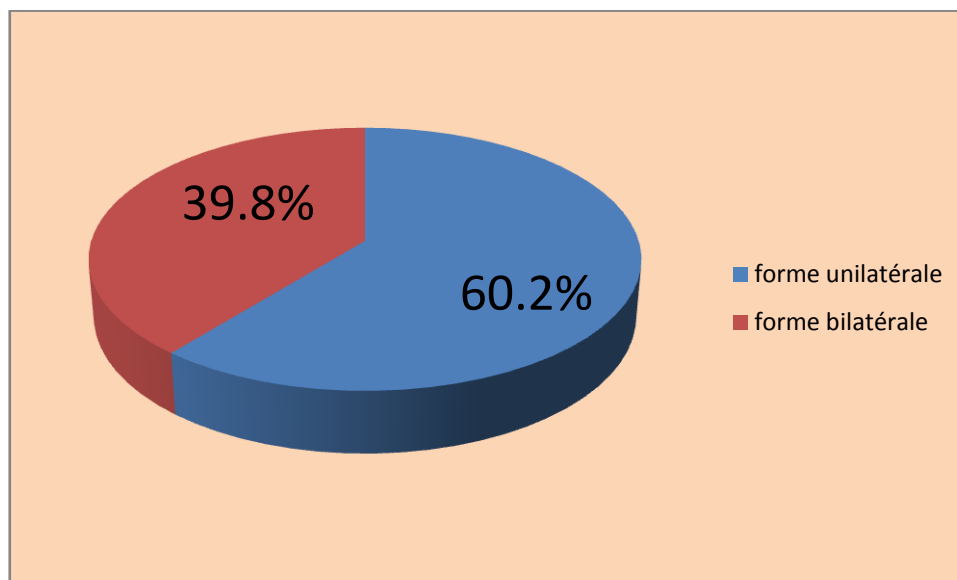


Figure 12: Répartition des patients selon l'unilatéralité ou la bilatéralité de l'atteinte oculaire par le rétinoblastome.

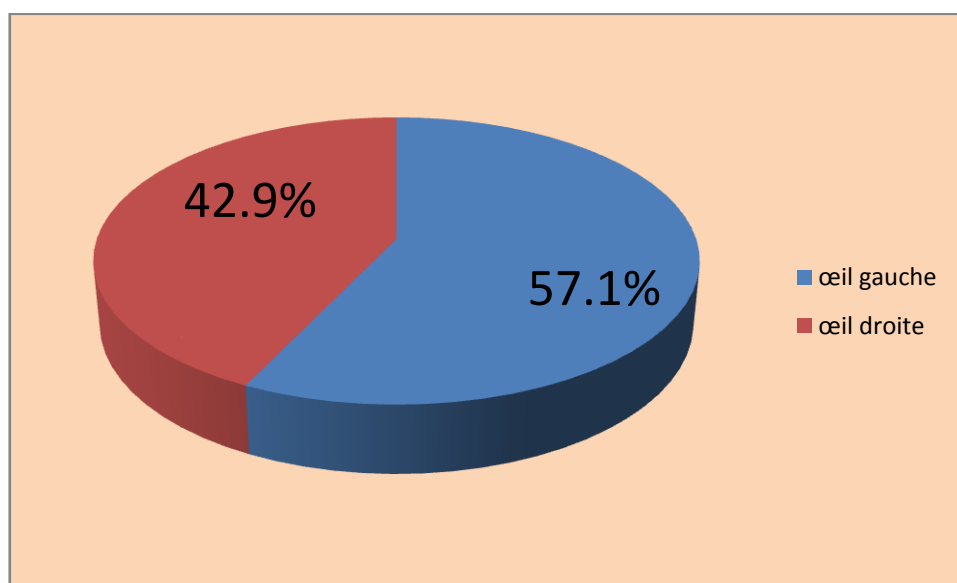


Figure13 : Répartition des patients selon l'œil atteint dans les formes unilatérales.

5.2. Formes multifocales et unifocales :

Chez tous les patients l'atteinte a été unifocale sauf dans un cas où l'examen ophtalmologique a révélé une forme multifocale. Il s'agit de 3 masses tumorales : une équatoriale supérieure mesurant 5 DP, une inféro-nasal mesurant 3 DP, et une inféro-temporale mesurant 2 DP.

6. Stade de Reese-Ellsworth :

En se basant sur la taille, la localisation, le nombre des tumeurs, et l'essaimage vitréen, l'atteinte oculaire a été classée :

- Dans les formes unilatérales :
 - 1 cas a été diagnostiqué à un stade avancé ayant une masse oculaire.
 - 12 sont classés stade V de Reese, soit 85.7% des cas unilatérales.
 - L'examen ophtalmologique n'a pas été trouvé dans le dossier médical de 1 patient.

Tableau 8 : répartition des cas de rétinoblastomes unilatéraux selon la classification de Reese-Ellsworth.

Stade évolutif	Effectif	Pourcentage %
Stade I	0	0%
Stade II	0	0%
Stade III	0	0%
Stade IV	0	0%
Stade V	12	85.7%
Stade avance (Masse oculaire)	1	7.1%
Non classé	1	7.1%

▪ dans les formes bilatérales :- L'œil droit :

- Stade V de Reese dans 3 cas, soit 33.3% des cas bilatéraux.
- Stade III dans 3 cas, soit 33.3% des cas bilatéraux.
- Examen ophtalmologique non trouvé dans 1 cas, soit 11.1% des cas bilatéraux.
- 2 cas ont été diagnostiqués au stade de masse orbitaire.

- L'œil gauche :

- Stade V de Reese dans 4 cas, soit 44.4% des cas bilatéraux.
- Stade II dans 1 cas, soit 11.1% des cas bilatéraux.
- Un cas l'œil gauche a été Enuclée 1 an auparavant, soit 11.1% des cas bilatéraux.
- Examen ophtalmologique non trouve dans 1 cas, soit 11.1% des cas bilatéraux.
- 2 cas ont été diagnostiqués au stade de masse orbitaire.

Tableau 9 : répartition des cas de rétinoblastomes bilatéraux selon la classification de Reese–Ellsworth.

	Œil droit	pourcentage	Œil gauche	Pourcentage
Stade V	3	33.3%	4	44.4%
Stade IV	0	0%	0	0%
Stade III	3	33.3%	0	0%
Stade II	0	0%	1	11.1%
Stade I	0	0%	0	0%
Stade avancé (masse oculaire)	2	22.2%	2	22.2%
Non classé	1	11.1%	1	11.1%

III. EXPLORATION RADIOLOGIQUE

1. L'échographie oculaire:

L'exploitation des dossiers a objectivé que 3 cas ont bénéficié d'une échographie oculaire mettant en évidence dans 2 cas une image hyperéchogène intra-oculaire évoquant la présence de rétinoblastome et dans 1 cas une hémorragie intra-vitréenne sans décollement rétinien.

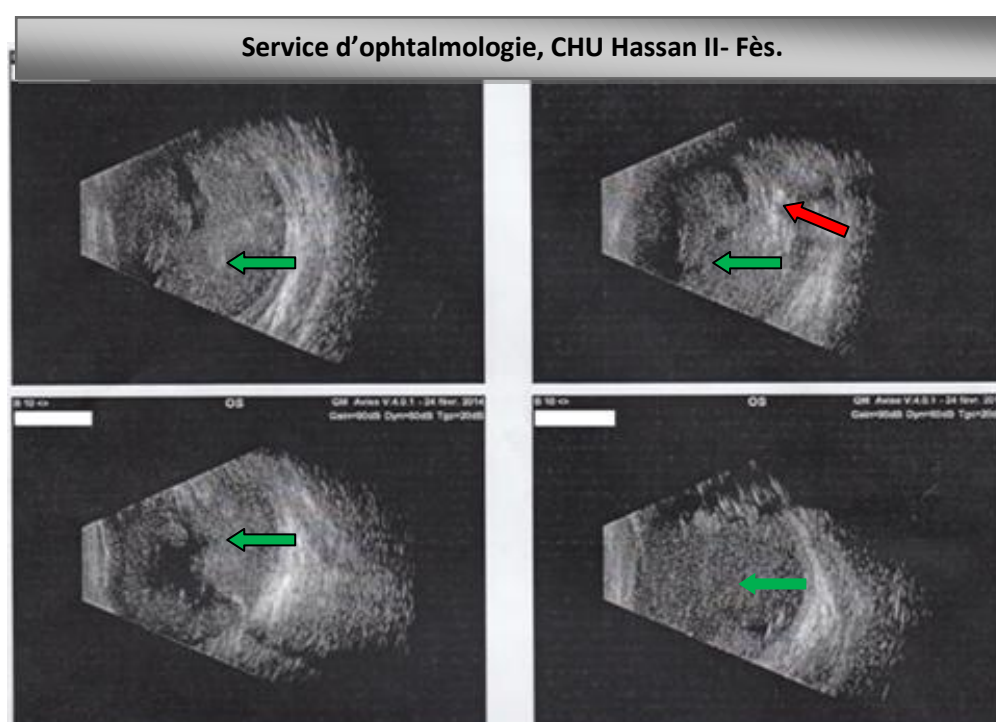


Figure 14: échographie oculaire montrant un volumineux processus tumoral tissulaire hyperéchogène (flèche verte) avec des calcifications (flèche rouge) sans décollement de la rétine.

2. Le scanner cérébro-orbitaire :

Réalisé chez 15 patients, soit 65.2% des cas, il a objectivé :

- La présence d'une tumeur intra-oculaire avec calcifications dans tous les cas.
- Un envahissement locorégional (la glande lacrymale, du sinus maxillaire gauche, des paupières et des parties molles jugales) chez un patient.
- La taille de la tumeur a varié entre 4 et 42 mm avec 90% des lésions mesurant plus de 10 mm.
- La densité des lésions est variable :
 - hypodenses dans 20% des cas.
 - isodenses dans 60% des cas
 - l'aspect de densité n'a pas été mentionné sur les comptes rendus des scanners dans 20% des cas.
- Un rehaussement après injection du produit de contraste (IPC) dans 70% des cas :
 - Faiblement dans 57% des cas,
 - modérément dans 43% des cas.
- L'extension au nerf optique a été objectivée chez 1 patient.

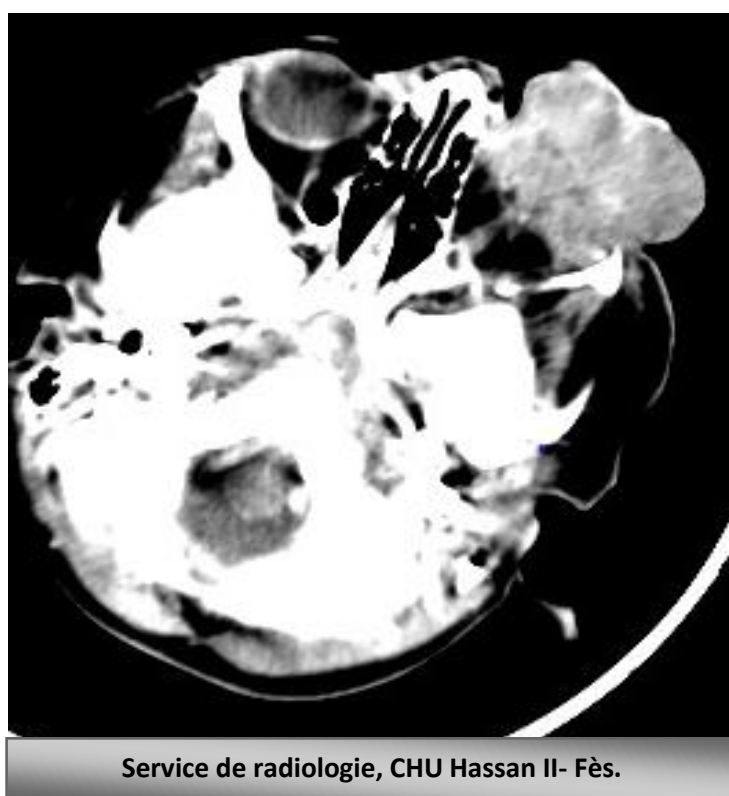


Figure 15: processus tissulaire isodense rehaussé de façon modérée après injection du produit de contraste avec envahissement de la glande lacrymale, et de sinus maxillaire gauche.

Tableau 10 : Aspects de rétinoblastome à l'imagerie par tomodensitométrie (TDM).

Anomalies à la TDM	%
Taille de la tumeur	Taille varie entre 4 et 42 mm Avec 90% plus de 10 mm
Calcifications	100%
Hypodense	20%
Isodense	60%
Rehaussement après IPC*:	70%
Faible	57%
Modère	43%
Intense	0%
Extension au nerf optique	6.6%
Extension locorégionale	6.6%

IPC* : injection du produit de contraste.

3. L'imagerie par résonance magnétique cérébro-orbitaire (IRM):

L'IRM cérébro-orbitaire a été réalisée chez 14 patients, soit 60.8% des cas, elle a objectivé :

- La présence d'une tumeur intra-oculaire dans tous les cas.
- Sur la séquence T1 : hyposignale dans 56% des cas et isosignale dans 44% des cas.
- Sur la séquence T2 : hyposignale dans 57% des cas et hypersignale dans 43% des cas.
- Un rehaussement après injection du produit de contraste (gadolinium) dans 100% des cas :
 - faible dans 33% des cas.
 - modéré dans 33% des cas.
 - intense dans 33% des cas.
- L'extension au nerf optique a été objectivée chez 5 patients (soit 35.7% des cas bénéficiant d'une IRM).
- L'extension sclérale a été objectivée dans un seul cas (soit 7.1% des cas bénéficiant d'une IRM).

Tableau 11 : Aspects du rétinoblastome à l'imagerie par résonance magnétique.

Anomalies à l'IRM	%
Intensité en T1*	56% hypo-signal 44% iso-signal
Intensité en T2*	57% hypo-signal 43% hyper-signal
Rehaussement après IPC* :	100%
Faible	33%
Modéré	33%
Intense	33%
Extension au nerf optique	35.7%
Extension sclérale	7.1%
Extension au muscle oculomoteur	0%
Extension intra-crânienne	0%

- ❖ le caractère de l'intensité en T1 et T2 n'a pas été précisé sur les comptes rendus dans 2 cas.
- ❖ le caractère du rehaussement n'a pas été précisé sur les comptes rendus dans 2 cas.
- ❖ IPC : injection du produit de contraste.

IV. BILAN D'EXTENSION

Concernant le bilan d'extension, les patients ont bénéficié d'un bilan à base de :

- L'échographie abdominale : a été réalisée chez tous les patients, révélant des métastases hépatiques dans un cas.
- Etude cytologique de LCR : revenue normale dans tous les cas.
- Myélogramme : revenue normale sauf dans 3 cas où les patients ont présenté des métastases médullaires.
- Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) : revenue normale chez tous les patients sauf les mêmes cas où des métastases médullaires ont été objectivées sur le myélogramme.
- Scintigraphie osseuse : revenue normale dans tous les cas
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) : 2 malades ont bénéficié d'une TDM TAP. Un patient a présenté des métastases hépatiques révélées à l'échographie et l'autre patient a présenté une tumeur localement avancée sans métastases à l'étage thoraco-abdominal.

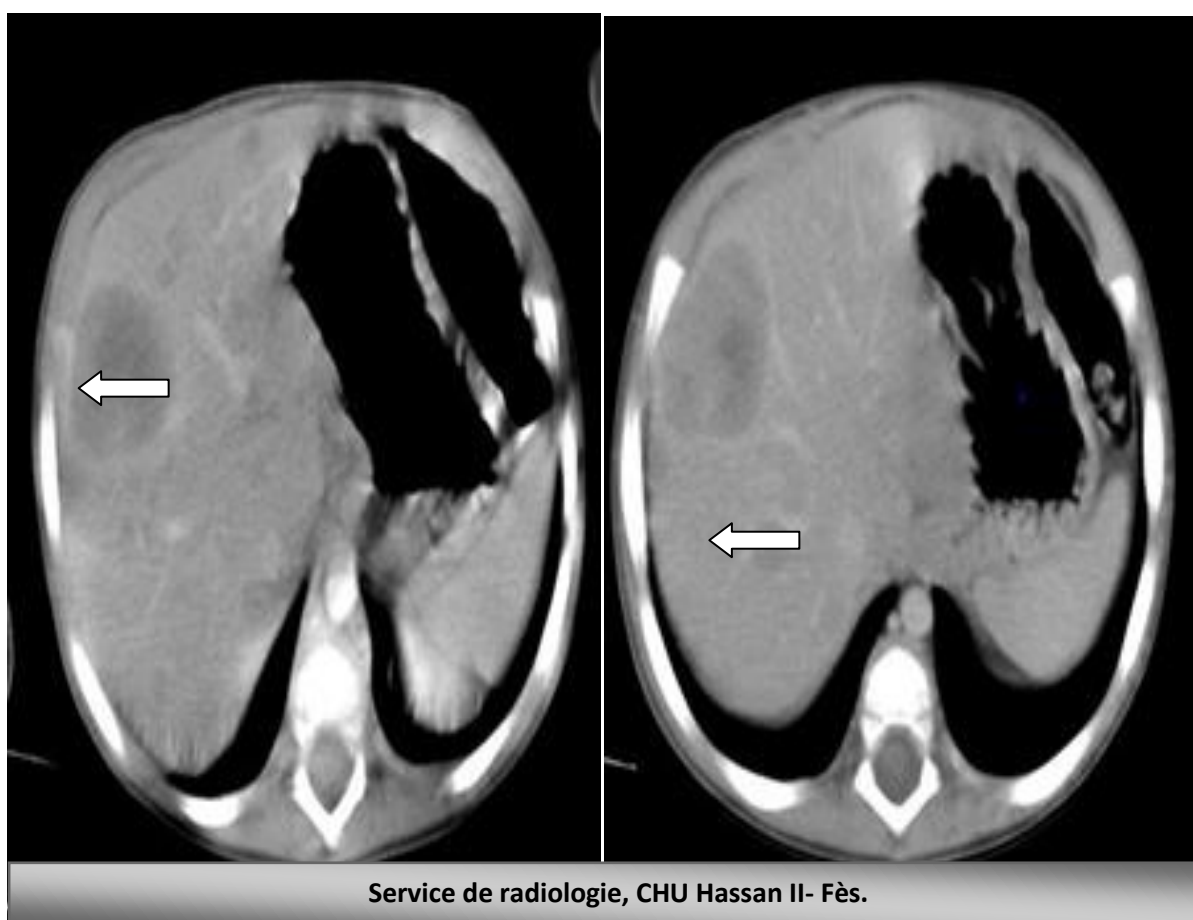


Figure 16 : TDM abdominale montrant un foie discrètement augmenté de taille avec des multiples lésions hypodenses rehaussées de façon modérée après injection du produit de contraste en rapport avec des métastases hépatiques.

V. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

L'examen histologique de la pièce d'exérèse a confirmé le diagnostic de rétinoblastome, nous avons noté les résultats suivants :

- rétinoblastomes indifférenciés chez 6 patients, soit 35.2% des cas opérés.
- rétinoblastomes différenciés chez 5 patients, soit 29.4% des cas opérés.
- un seul cas de rétinoblastome infiltrant diffus, soit 5.8% des cas opérés.
- L'atteinte du nerf optique a été notée chez 3 patients dont :
 - un cas dépassant la lame criblée,
 - l'autre cas, l'atteinte est retro-laminaire,
 - le dernier cas, a un envahissement de la zone de section du nerf optique.
- La choroïde a été infiltrée chez 7 patients : l'infiltration a été focale dans 3 cas, soit 17.3% des cas opérés, et massive dans 4 cas, soit 23.5% des cas opérés.
- L'extension sclérale a été notée dans un seul cas (5.8% des cas opérés).

A noter que cinq patients ont été opérés dans notre série, malheureusement on n'a pas les résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire sur leurs dossiers médicaux (4 patients sont perdus de vue après l'intervention chirurgicale, et dans un cas la pièce opératoire a été perdue).

L'examen anatomopathologique a permis de définir des groupes de risque, guidant les indications du traitement adjuvant :

- **Groupe à risque élevé :**

Dans notre série, 3 cas ont des facteurs de haut risque métastatique :

- Pour le premier cas, l'étude de la pièce opératoire a objectivé une infiltration de la sclère.

- Concernant le deuxième cas, l'étude anatomopathologique a objectivé une infiltration du nerf optique dépassant la lame criblée.
- Pour le troisième cas a une infiltration de la zone de la section du nerf optique.

- **Groupe à risque moyen :**

Quatre patients ont été classés à risque moyen vu l'envahissement choroïdien massive qui a été objectivé dans l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

- **Groupe à faible risque**

Dans notre série 10 cas sont classés à faible risque, soit 58.8% des patients opérés.

Tableau12 : répartition des patients selon les groupes à risque métastatique.

	Effectif	Pourcentage par rapport au patient opérés
Groupe à faible risque	10	58.8%
Groupe à risque moyen	4	23.5%
Groupe à risque élevé.	3	17.6%

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Délai entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique :

Le délai a varié entre 16 et 80 jours avec une médiane de 38 ± 21.47 jours.

- Dans 8 cas le délai a été moins de 30 jours.
- Dans 9 cas le délai a été entre 30 et 60 jours.
- Dans 4 cas le délai a été plus de 60 jours.
- Le délai n'a pas été précisé dans 2 cas.

2. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Douze patients ont été mis sous chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole Rb 2008 pour faciliter l'énucléation, soit 52.17% des cas:

- Tous ces cas sont stadifiés groupe V de Reese–Ellsworth.
- 2 cas ont une buphtalmie.
- 2 cas ont une exophtalmie.
- 2 cas ont une infiltration du nerf optique objectivée à l'IRM.
- 1 cas a une infiltration sclérale objectivée à l'IRM.
- 1 cas a une tumeur localement avancée.

Le nombre de cures a varié de 2 à 4 cures en fonction de la réponse tumorale avec un examen ophtalmologique de contrôle couplé parfois d'un examen radiologique soit une TDM ou une IRM (recommandé parfois par l'ophtalmologue).

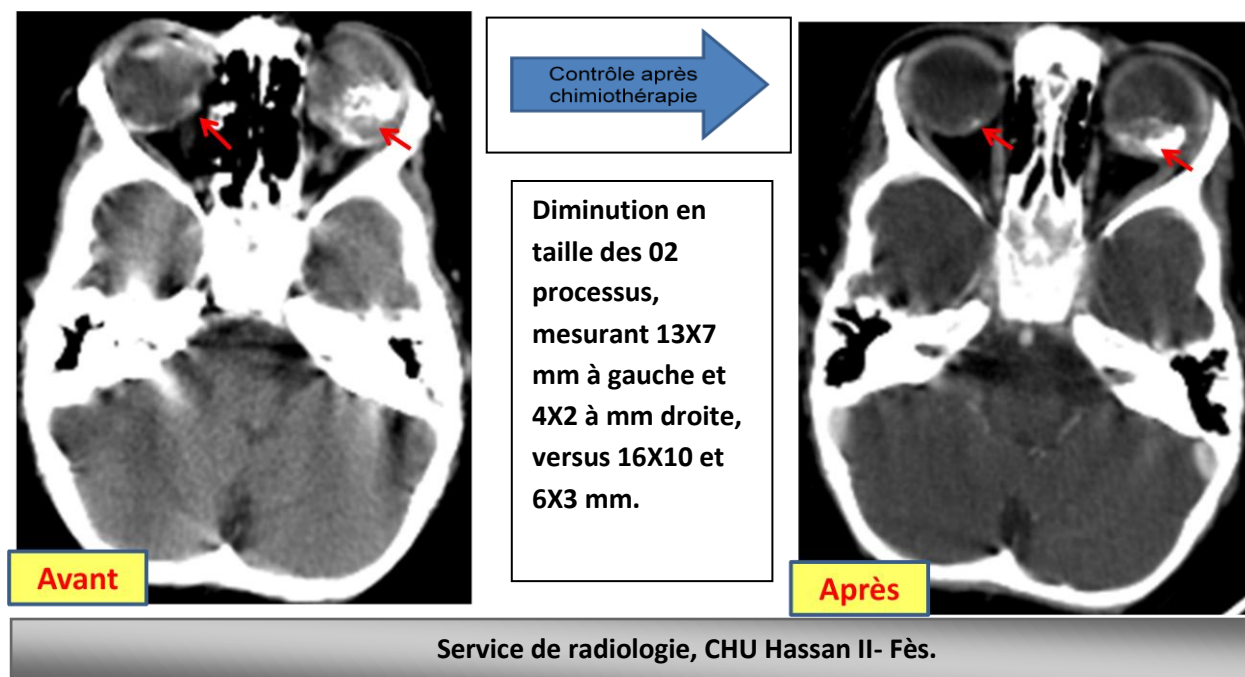


Figure 17 : photos montrant un contrôle scannographique chez un patient suivi pour rétinoblastome bilatérale mis sous chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole Rb 2008.

3. Traitement chirurgicale :

Dans notre série, 17 patients ont été opérés, soit 73.9% des cas.

- Pour le rétinoblastome unilatéral : la chirurgie a concerné tous les cas de rétinoblastomes unilatéraux. Ils ont bénéficié d'une énucléation de l'œil atteint sauf 2 cas qui ont été mis sous traitement palliatif vue l'infiltration médullaire pour le 1er cas et un envahissement cérébrale pour le 2ème cas.
- Pour les formes bilatérales : l'œil le plus atteint a été énuclé dans 5 cas et 3 cas sont perdus de vue, et 1 cas a été mis sous traitement palliatif vue l'infiltration médullaire. A noter dans un cas l'énucléation a été bilatérale (le

patient a été énuclée de l'œil droit, l'œil gauche a été énuclée 1 an auparavant au CHU de Rabat pour rétinoblastome).

Concernant l'énucléation, les temps opératoires ont été comme suit :

- Désinsertion conjonctivale sur 360°.
- Charge des muscles droits sur le fil résorbable.
- Charge des muscles obliques qui sont simplement desinsérés.
- Enucléation le plus postérieur possible pour avoir une tranche de section longue d'environ 1 cm du nerf optique.
- Mise en place d'une bille biocolonisable.
- Réinsertion des muscles droits sur le treillis de vicryl.
- Fermeture de Tenon puis de la conjonctive.
- Mise en place d'un conformateur.

4. Chimiothérapie post-opératoire :

Parmi les 17 patients opérés, 7 patients (soit 41.1% des cas) ont été mis sous chimiothérapie post-opératoire selon le protocole Rb 2008. L'indication a été un rétinoblastome avec des facteurs histo-pronostiques de haut risque ou bien de risque moyen objectivés après étude histologique de la pièce opératoire. Ces facteurs de risque sont :

- **Groupe à risque élevé :**
 - Exérèse microscopique incomplète.
 - Envahissement de la tranche de section du nerf optique, ou des gaines méningées.
 - Envahissement extra-scléral.
- **Groupe à risque moyen :**

- Envahissement rétro-laminaire du nerf optique.
- Envahissement choroïdien massif.
- Envahissement du segment antérieur de l'œil.
- **Groupe à faible risque :**
 - Envahissement choroïdien minime.
 - Envahissement du nerf optique absent ou limité à sa portion pré-laminaire.

Tableau13 : répartitions des patients sous chimiothérapie post-opératoire selon l'indication :

indications	Moyen risque	Haut risque
Nombre de cas	4	3
% par rapport au nombre des patients opérés	23.5%	17.6%

5. Traitement conservateur :

Dans notre série, deux patients parmi ceux atteints d'un rétinoblastome bilatéral (soit 22.2% des cas) ont bénéficié d'un traitement conservateur au CHU de Casablanca en raison de l'atteinte minime de l'œil controlatérale après avoir reçu une chimiothérapie néo-adjuvante et une énucléation de l'œil le plus atteint. Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de détails sur le type du traitement conservateur dans les dossiers médicaux.

6. Radiothérapie :

Dans notre série, aucun patient n'a reçu de radiothérapie.

A noter, qu'un seul cas a une infiltration de la zone de la section du nerf optique, mais vu l'infiltration médullaire objectivée sur le bilan d'extension, le patient a été mis sous traitement palliatif au lieu d'une chimio-radiothérapie.

7. Traitement palliatif :

Dans notre série 4 patients ont été mis sous traitement palliatif :

- 3 cas mis sous traitement palliatif vu l'infiltration médullaire :
 - ✓ 1 cas a été mis sous cyclophosphamide seul en monothérapie par voie orale puis sous chimiothérapie métronomique associant le cyclophosphamide, l'étoposide et l'acide valproïque.
 - ✓ 2 cas ont été mis sous cyclophosphamide seul en monothérapie par voie orale.
- 1 cas a été mis sous protocole métronomique vu l'envahissement cérébral.

VII. EVOLUTION :

Dans notre série l'évolution a été favorable dans la majorité des cas sauf pour les formes métastatiques. La durée de rémission complète a varié entre 4 et 48 mois avec une moyenne de 13 mois.

▪ Forme unilatérale :

- Rémission complète chez 10 patients, soit 71.4% des cas unilatéraux.
- 1 cas a été mis d'emblée sous traitement palliatif à base de cyclophosphamide par voie oral vue l'infiltration médullaire, soit 7.1% des cas unilatéraux.
- Un patient est décédé (il a été mis sous traitement palliatif selon le protocole métronomique vue l'envahissement cérébrale).
- Un cas a rechuté : patient ayant un rétinoblastome opéré avec absence de facteur de risque métastatique. Il a présenté plusieurs masses au niveau temporal droit et gauche et mandibulaire gauche. Il a bénéficié d'une biopsie puis perdu de vue (résultat anatomopathologique non disponible).

▪ Formes bilatérales :

- Rémission complète chez 2 patients, soit 22.2% des cas bilatéraux.
- 1 cas est sous traitement conservateur de l'œil non opéré après avoir bénéficié d'une énucléation de l'œil le plus atteint et une chimiothérapie, puis adressé à Casa pour traitement conservateur (11.1%).
- 3 patients sont perdus de vue, soit 33.3% des cas bilatéraux :
 - 1 cas ayant un rétinoblastome bilatéral : perdu de vue après énucléation de l'œil la plus atteinte.
 - 2 cas ont un rétinoblastome bilatéral perdus de vue après chimiothérapie néo-adjuvant.

- 2 cas mis sous traitement palliatif vue l'infiltration médullaire (22.2% des cas bilatéraux).
- Un patient est décédé après la 1^{ère} cure de chimiothérapie néo-adjuvante (11.1%).

Tableau 14: Evolution des patients atteints de rétinoblastome inclus dans notre étude.

<i>Evolution</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Traitement en cours</i>	01	4.3%
<i>Rémission complète</i>	13	56.5%
<i>Traitement palliatif</i>	03	13%
<i>Perdu de vue</i>	03	13%
<i>décès</i>	02	8.6%
<i>Rechute</i>	01	4.3%

VIII. COMPLICATIONS :

Les complications notées chez les patients sont essentiellement liées au traitement, il s'agit :

- Deux patients, soit 8.6% des cas, ont présenté des épisodes de neutropénie fébrile chimio-induite avec bonne évolution sous traitement antibiotique.
- Deux patients, soit 8.6% des cas, ont présenté un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopénie chimio-induite. Il s'agit d'un cas d'épistaxis et d'un autre cas de gingivorragies. Ils ont tous les deux biens évolués suite à la transfusion par les culots plaquettaire.
- Un patient (4.3% des cas) a présenté une hypoacousie après traitement par chimiothérapie.
- Dans notre série, les patients ayant une forme unilatérale en rémission complète ont une cécité unilatérale suite à l'énucléation de l'œil atteint car leur diagnostic a été fait à un stade non accessible à un traitement conservateur. Pour les cas bilatéraux, 2 cas (22.2%) ont bénéficié d'un traitement conservateur, ils ont une cécité unilatérale suite à l'énucléation. Les autres cas (77.7%) ont une cécité bilatérale à cause du stade avancé de leur atteinte et qui a nécessité une énucléation bilatérale.

IX. TABLEAU RECAPITULATIF :

N° Patient	Age (mois)	Sexe	Consanguinité	Cas de rétinoblastome familiale	Type de L'atteinte	L'œil atteint	Forme extra oculaire
1	21	M	non	non	bilatérale	OD et OG	–
2	7	M	non	non	unilatérale	OG	oui
3	0.5	F	non	non	unilatérale	OG	–
4	38	M	non	non	unilatérale	OG	–
5	36	M	oui	non	unilatérale	OD	–
6	5	F	non précisé	non	bilatérale	OG et OD	–
7	30	M	non précisé	non	bilatérale	OG et OD	–
8	42	F	oui	non	unilatérale	OD	–
9	13	M	non	non	bilatérale	OG (OD énuclée à Rabat)	–
10	99	M	oui	non	unilatérale	OG	–
11	30	F	non	non	unilatérale	OG	–
12	1.5	F	oui	non	unilatérale	OD	–
13	66	F	non	non	bilatérale	OD et OG énuclée	–
14	18	M	non	non	unilatérale	OD	oui

15	20	F	non	non	unilatérale	OG	–
16	36	M	oui	non	unilatérale	OD	–
17	36	F	oui	non	bilatérale	OD et OG	–
18	60	M	non	non	bilatérale	OD et OG	oui
19	36	M	non	non	unilatérale	OG	–
20	3.5	M	non	non	bilatérale	OD et OG	–
21	9	F	non	non	bilatérale	OD et OG	–
22	18	M	oui	non	unilatérale	OG	–
23	60	M	non	non	unilatérale	OD	–

N° Patient	Stade Reese Elsworth	Extension au nerf optique	Extension locorégionale	Siege des métastases	Chimiothérapie Néo-adjuvante	Chirurgie
1	III OD et V OG	oui	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
2	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
3	Masse oculaire	-	oui	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
4	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
5	V	-		cérébrale	oui	-
6	V OD et V OG	-	-	-	oui	-
7	V OD et II OG	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
8	V	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
9	Masse oculaire et l'autre énuclée	-	oui	médullaire	-	-
10	V	oui	-	-	-	Oui

						(énucléation unilatérale)
11	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
12	Examen non précisé	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
13	V OD et gauche énuclée	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
14	V	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
15	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
16	Non précisé	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
17	V OD et II OG	-	-	-	-	-
18	Masse oculaire	-	oui	médullaire	-	-
19	V	oui	-	médullaire	-	-
20	III OD et V OG	-	-	-	oui	Oui (énucléation unilatérale)
21	III OD et V OG	-	-	-	oui	-

22	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)
23	V	-	-	-	-	Oui (énucléation unilatérale)

N° Patient	Risque métastatique	Chimiothérapie Post-opératoire	Traitement palliatif	Autres traitement		évolution
				Traitement conservateur	radiothérapie	
1	Haut risque	oui	–	oui	–	Adresser a casa pour traitement conservateur
2	Faible risque	–	–	–	–	rémission
3	Haut risque (infiltration de la choroïde, et la sclère)	oui	–	–	–	rémission
4	Moyen (infiltration massif de la choroïde)	oui	–	–	–	rémission
5	–		oui	–	–	traitement palliatif
6	–		–	–	–	Perdu de vue (après chimiothérapie néo-adjuvant)
7	Faible risque		–	–	–	Perdu de vue (après énucléation de l'OD)
8	Faible risque	–	–	–	–	rémission
9	–		oui	–	–	Traitement palliatif
10	Haut risque (infiltration choroïde minime et infiltration du nerf optique en	oui	–	–	–	rémission

	dépassant la lame criblée)					
11	Non précisé	-	-	-	-	rémission
12	Moyen (infiltration massive de la choroïde)	oui	-	-	-	rémission
13	moyen (infiltration massive de la choroïde)	oui	-	-	-	rémission
14	Pièce opératoire perdu	-	-	-	-	rémission
15	Risque faible	-	-	-	-	rémission
16	Risque faible	-	-	-	-	rechute
17	-	-	-	-	-	Perdu de vue (après chimiothérapie néo-adjuvant)
18	-	-	oui	-	-	Traitement palliatif
19	Haut risque (infiltration de la zone de la section du nerf optique)	-	oui	-	-	Traitement palliatif
20	Non précisé	-	-	oui	-	rémission
21	-	-	-	-	-	Décès
22	Non précisé	-	-	-	-	rémission
23	moyen (infiltration massive de la choroïde)	oui	-	-	-	rémission

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1. La Fréquence

Le rétinoblastome est un cancer rare de la rétine survenant chez le jeune enfant [1,2]. Il représente la tumeur maligne intra-oculaire la plus fréquente puisqu'elle représente 30% des tumeurs oculaires et 2% des tumeurs malignes de l'enfant [3].

L'incidence du rétinoblastome aux USA est de 11 cas par million d'enfants de moins de 15 ans, donc une moyenne de 1 cas par 15 000 à 20 000 naissances viables avec 200 à 300 nouveaux cas par an [11, 12].

Une étude menée par Zomor H.E. et al., portant sur 262 patients traités pour un rétinoblastome au sein de l'hôpital égyptien du cancer de l'enfant, entre juillet 2007 et décembre 2012, a objectivé que le rétinoblastome représente 4.2% de nombre total des cancers traités à l'hôpital au cours de la même période [121].

Dans une autre étude prospective sur une période de 6 mois (Juin – Décembre 1997), menée par MWANDA sur la fréquence des cancers chez les enfants de moins de 16 ans au Kenya, portant sur 157 cas, le rétinoblastome représente 5.7% des tumeurs diagnostiquées durant cette période précédé par le lymphome de Burkitt (45%), le néphroblastome (14%), la maladie de Hodgkin (9.5%) et la leucémie aigue (7.6%) [122].

Patil PS. a publié une étude sur le modèle des tumeurs malignes chez les enfants zambiens, fondée sur une analyse des registres de l'histopathologie, de l'autopsie et de l'hématologie, sur une période de dix ans (1980–1989), révélant que cette tumeur représente 11.4% des cas [123].

Dans une étude rétrospective, allant du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2007, menée par Sowet A .S. et qui a inclus tous les enfants âgés de 0 à 15 ans atteints de cancers documentés et traités au service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré à

Bamako, le rétinoblastome occupe la première place (32.3%), suivi par le lymphome de Burkitt (22.1%), puis le néphroblastome (16.6%) [131].

Au Maroc, l'incidence est estimée à 50 nouveaux cas par an, dont la plupart sont des formes sporadiques. Dans l'unité d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'Enfants de Rabat, le rétinoblastome représente 74% de toutes les tumeurs orbitaires et 2% parmi les nouveaux cas de cancers tous types confondus [5]. Dans notre étude, le rétinoblastome occupe la 6^{ème} place par rapport aux autres tumeurs malignes suivies et traitées pendant l'année 2015 au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan-II de Fès.

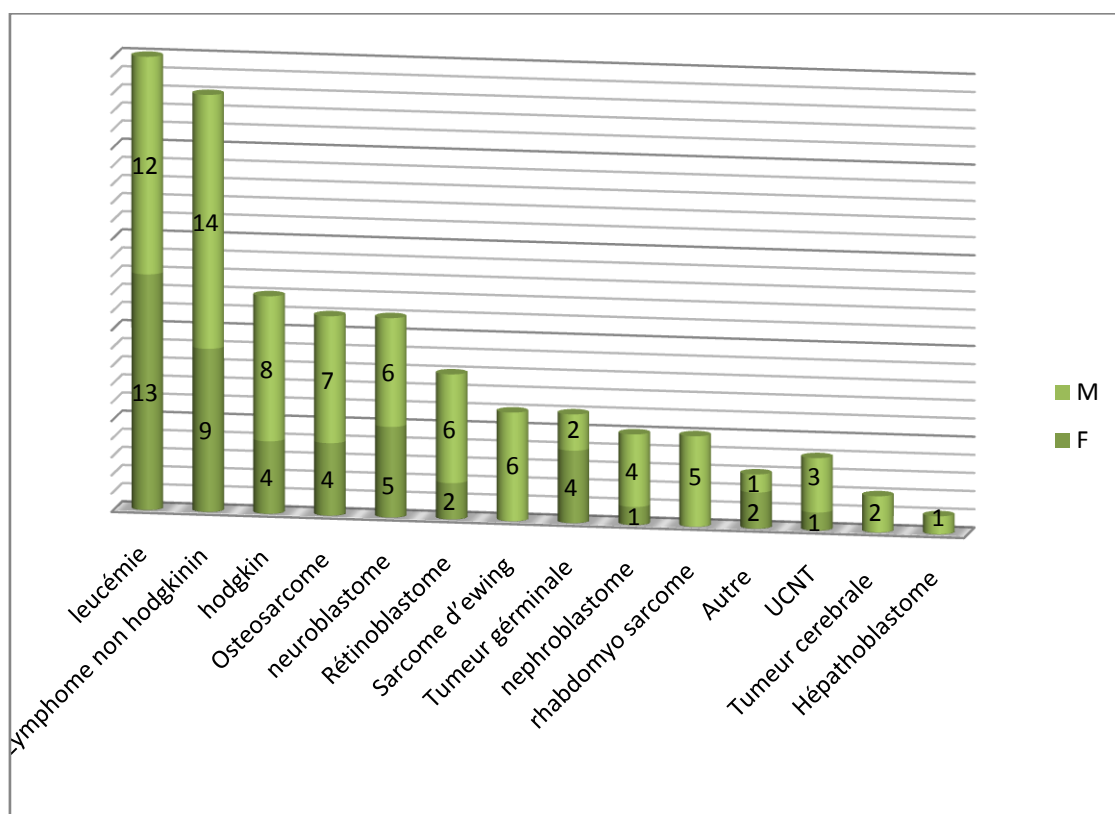


Figure 18 : Répartition des pathologies tumorales malignes suivies au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU du Hassan-II en 2015.

2. L'âge :

L'âge de diagnostic varie selon plusieurs facteurs tels que la nature du premier signe, l'histoire familiale, la forme unilatérale ou bilatérale, le caractère héréditaire ou sporadique, la localisation de la tumeur, le niveau socio-économique, la qualité, et la disponibilité des soins médicaux. Le diagnostic se fait en générale à un âge moyen de 2 ans pour les formes unilatérales et 1 an pour les formes bilatérales [6]. 90% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans [11].

Mariam Ali Mhamat [7], dans son étude menée à Rabat durant une période de 5 ans allant de janvier 2003 à décembre 2008, à propos de 38 cas de rétinoblastomes, a objectivé que l'âge moyen des patients lors du diagnostic est de 30 mois par rapport à 38 mois publiée par Moukuori EN. dans son étude sur le profil épidémiologique de rétinoblastome au Cameron [124]. En Egypte, Zomor et al ont rapporté 262 cas de rétinoblastomes ayant un âge moyen de 20.6 mois au moment du diagnostic. Dans la forme bilatérale de la maladie le diagnostic a été précoce avec un âge moyen de 18.87 mois par rapport à 25.7 mois dans la forme unilatérale [121]. Au Ghana, l'âge moyen de diagnostic a été de 36 mois (1-84mois) selon Eussman V. dans son étude publiée en 2010 [125].

Dans les pays développés le diagnostic de rétinoblastome se fait à un âge plus précoce par rapport aux pays en voie de développement, il est de l'ordre de 20 mois avec une différence marquée entre les cas bilatéraux (11 mois) et les cas unilatéraux (29 mois), et ceux grâce au bon niveau socio-économique et à un système de santé efficient, avec un accès aux soins qui est facile et plus rapide [13,132].

Dans notre série, l'âge moyen de diagnostic est de 24 mois pour les formes bilatérales, et de 33 mois pour les formes unilatérales ; ce qui peut-être expliqué par les difficultés d'accès aux soins, et le bas niveau socio-économique de la population.

Tableau 15 : répartition des patients atteints de rétinoblastome selon le sexe et l'âge moyen au diagnostic (par mois).

Etude	H.El Zomor ^[121]	V Essuman [125]	S.SAH U [16]	Moukouri EN ^[124]	I.GUNAL P [15]	Notre série
Age moyen du diagnostic	20.6	36	42	38	26 .4	29.5
Age maximal du diagnostic	–	84	–	79	192	99
Age minimal du diagnostic	–	1	–	3	0.6	0.5
Age moyen des formes bilatérales	18.87	–	12	–	–	24
Age moyen des formes unilatérales	25.72	–	35	–	–	33.8
Sexe ratio (M/F)	1.12	1.1	1.4	0.16	1.37	1.55

3. Le sexe :

La plupart des auteurs rapportent une atteinte des deux sexes de manière quasi- égale [6,11]. Au Ghana, Eussman dans son étude, rapporte un sexe ratio de 1.1 avec 12 garçons (52.2%) et 11 filles (47.8%), bien qu'une légère prédominance masculine a été régulièrement mentionnée [15, 121, 125], Une étude publiée par Sahu en l'ind, à propos de 286 cas de rétinoblastomes, a objectivé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.4, contrairement à l'étude de Moukouri EN au

Cameron qui a objectivé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.16 (2 garçons et 12 filles) (Tableau 15) [16,124].

Dans notre étude, l'atteinte masculine a été légèrement prédominante avec sexe ratio H/F à 1.55, il s'agit de 15 garçons (soit 65.2%) et 8 filles (soit 34.8%).

4. La répartition géographique et socio-économique des patients :

L'incidence du rétinoblastome est plus fréquente en Afrique où elle représente 10 à 15% des cas de cancers de l'enfant [8]. Dans l'étude menée par H. Sidibé, parmi les tumeurs solides malignes de l'enfant diagnostiquées dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré (Mali) entre janvier 2005 et mars 2011, le rétinoblastome occupe le 2ème rang après les lymphomes avec une fréquence de 33,1% des cas [91]. Dans une autre étude réalisée par J.F. Peko, parmi les tumeurs solides malignes de l'enfant, diagnostiquées dans le service d'anatomo-pathologie du CHU du Brazzaville, le rétinoblastome occupe la 2ème place après les lymphomes [92].

Cette tumeur semble également être fréquente en Amérique du Sud [8]. Le rétinoblastome a été le plus fréquent des tumeurs solides diagnostiquées au département de pédiatrie à l'hôpital de Cancer de Sao Paulo en Brésil avec une prévalence de 19% des tumeurs malignes pédiatriques, entre 1953 et 1962, et 11,1% de toutes les tumeurs, classé comme la deuxième tumeur solide par ordre de fréquence entre 1988 et 1994 [93].

Il existe aussi une variation d'incidence de rétinoblastome entre les pays développés et les pays en voie de développement probablement dûe à la consanguinité qui est fréquente dans les pays en voie de développement [9].

Pathologie	Pays développés	Pays à ressources faibles
Leucémies	25-50	10
Lymphomes	10-20	30-40
Tumeurs du système nerveux central	20-30	10-15
Neuroblastomes	5-15	1-4
Rétinoblastomes	4-5	10-15
Néphroblastomes	4-10	5-10
Tumeurs osseuses	4-7	2-4
Tumeurs des parties molles	6-11	4-5
Tumeurs germinales malignes	2-7	0.5-3
Tumeurs hépatiques	1-2	2-3
Carcinomes	2-6	1-2

Tableau16 : Différence de répartition des cancers de l'enfant [8].

II. PRESENTATION CLINIQUE

1. Antécédents pathologiques des patients atteints de rétinoblastome :

La présence d'un cas de rétinoblastome chez l'un des parents où chez un membre de la famille doit être soigneusement recherchée à l'interrogatoire. Parfois, cette notion n'est pas spontanément connue et il faut rechercher éventuellement la présence d'une maladie oculaire apparue en bas âge qui aurait nécessité une énucléation. Il faut aussi rechercher les cancers de toute nature, apparus à n'importe quel âge, car il existe chez les membres d'une famille atteinte un risque plus élevé de développer d'autres tumeurs malignes. De même, il faut chercher un retard psychomoteur qui peut-être associé au rétinoblastome en cas de délétion totale ou partielle de bras long du chromosome 13.

Dans notre série, on a noté l'absence des formes familiales de rétinoblastomes définies par l'existence d'au moins deux patients atteints dans une même famille, le plus souvent un parent et un enfant [10]. Dans la littérature, il a été décrit 10 à 12% des cas de rétinoblastomes familiaux.

2. Circonstances de découverte :

Les deux signes majeurs révélateurs et encore très souvent méconnus sont la leucocorie et le strabisme. Généralement, la leucocorie est le signe révélateur de la tumeur dans plus de 60 % des cas [23].

a. La leucocorie :

La leucocorie ou le reflet pupillaire blanchâtre, traduit la réflexion de lumière dans l'aire pupillaire d'une lésion intra-oculaire blanchâtre lors de l'éclairage du fond d'œil (figure 19). Elle peut présenter un caractère intermittent dépendant de : l'éclairage, l'angle d'observation, la position du regard, la dilatation pupillaire, la

localisation et la taille lésionnelle. En effet, la présence de ce signe clinique chez l'enfant atteint de rétinoblastome traduit un stade avancé [13], l'existence ou le signalement de ce symptôme par les parents devrait toujours être pris au sérieux par le médecin même s'il ne le trouve pas et faire pratiquer un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire. Dans notre étude, qu'elle soit isolée ou associée à d'autres signes, la leucocorie arrive en tête des symptômes révélateurs de la maladie puisqu'elle est présente dans 86.9% des cas. La même remarque a été notée dans plusieurs études. Ce symptôme représente la première manifestation révélatrice de la maladie avec un taux de 87% dans l'étude d'Essuman [125], 73.8% dans la série de H. Zomor et al en Egypte [121], 79% dans la série d'E.S. Rodrigues [93] et 61% dans la série de Gunalap [15] (Tableau 17).

Signes cliniques	V. IESSUMAN [125]	I.Gunap [15]	H.Sidibe [91]	H Zomor [121]	E.S. RODRIGUES [93]	A.chebi [96]	A.K. LUKUSA [111]	I. Chitsike [102]	Notre Série
Leucocorie	87%	61%	38.2%	73.8%	79%	80%	25%	26%	86.9%
Strabisme	21.7%	10%	5.5%	13%	10.7%	28%	10%	-	8.6%
Buphtalmie	-	14.5%	1.8%	-	-	10%	5%	-	8.6%
Exophtalmie	34.8%	-	54.4%	-	-	10%	55%	-	13%
Rubéose irienne	4.4%	-	-	-	-	2%	-	-	-
Masse oculaire	8.7%	-	-	-	-	-	10%	-	13%
Diminution de l'acuité visuelle	-	-	-	4.9%	-	-	-	-	-
hyphema	4.4%	-	-	-	-	-	5%	-	-
Tableau17 : Principaux signes cliniques révélateurs du rétinoblastome selon les études.									



Figure 19 : photo montrant une leucocorie révélant un rétinoblastome [136].

b. Le strabisme :

Le strabisme représente le signe révélateur du rétinoblastome dans 20% des cas [23]. Il s'agit d'un signe d'appel qui peut être relativement précoce, lorsque la tumeur est localisée dans la région maculaire. Il peut s'agir d'un strabisme convergent ou divergent. Il faut garder à l'esprit que si un strabisme accommodatif intermittent est habituel chez le nourrisson, environ 3 à 4 % des enfants montrent un certain degré de strabisme dans les premières années de la vie et dans la plupart des cas, les enfants ne montrent aucune anomalie [93]. La survenue d'un strabisme unilatéral permanent est un signe d'appel pouvant correspondre à une tumeur intra-oculaire et justifiant un examen du fond d'œil après dilatation. Il est parfois très précoce et souvent interprété à tort comme une faiblesse passagère des muscles oculomoteurs. Il est donc obligatoire de faire un fond d'œil à tout enfant strabique. Dans une étude menée par Rodrigues KE et al, portant sur 327 patients, les patients ayant un strabisme avaient une plus longue durée moyenne entre l'apparition des symptômes et la consultation

(8,8 mois) comparativement à ceux dont le symptôme révélateur était une leucocorie (5,6 mois) [93].

Dans notre étude, le strabisme est signalé chez 8.6% des patients. Il a été associé dans tous les cas à une leucocorie au moment du diagnostic.

c. Autres signes cliniques révélateurs du rétinoblastome :

Dans environ 20 % des cas, d'autres signes et symptômes que la leucocorie et le strabisme peuvent être la première manifestation de la maladie. Ces signes atypiques peuvent constituer un véritable piège. Ils peuvent retarder beaucoup le moment du diagnostic [13]. Le diagnostic peut être révélé par :

- extension extra-oculaire avec formation d'une masse de l'orbite (*l'exophtalmie*) et possibilité des adénopathies pré-auriculaires ou sous mandibulaires. Les formes localement avancées sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement. Dans notre étude, le diagnostic a été fait à un stade avancé dans 13% des cas avec présence d'une masse orbitaire mesurant 4 à 10 cm.
- L'anisocorie (pupilles de taille différente).
- La néovascularisation irienne est fréquente dans les formes évoluées de rétinoblastome. Elle est caractérisée par la présence de néo-vaisseaux sur la surface de l'iris entraînant une hétérochromie irienne. Ce processus néo-vasculaire est secondaire à l'ischémie du segment postérieur provoquée par la tumeur et peut être responsable d'une hypertension oculaire avec douleurs et œdème de cornée [6]. La rubéose de l'iris a été notées chez 4 patients, soit 17.4% des cas.
- Le nystagmus
- L'hypopion ou hyphéma (sang dans la chambre antérieure)
- La microphthalmie : son association est rare. Un cas a été publié par Wilson GA. chez un garçon de 10 mois présentant une délétion de 13q, avec une leucocorie

dans un œil droit et une microphthalmie [97]. Dans notre étude, ce signe associé à un œdème palpébral a motivé la consultation initiale d'un patient.

- **La buphtalmie** : elle traduit en général une forme évoluée de la maladie, dans notre étude 2 patients ont présenté une buphtalmie soit 8.7% des cas.
- Des **signes inflammatoires** sont parfois rencontrés. Les signes inflammatoires associés peuvent masquer le diagnostic sous-jacent du rétinoblastome. Dans une étude publiée par A. Chebbi et al portant sur 200 patients, une pseudo-cellulite a été objectivée dans 4.5% des cas (9 patients). Les signes inflammatoires peuvent être dus à la nécrose spontanée massive de la tumeur. Ainsi on peut observer une uvéite, un œdème des paupières, une conjonctivite, voire parfois une panophtalmie ou une cellulite orbitaire avec exophtalmie.

Balasubramanya R. [104] a publiée une étude sur les formes atypiques du rétinoblastome, en se basant sur une étude portant sur 392 cas : il s'agit de 3.3% des patients ayant des signes atypiques, une endophthalmie (0.76%), un glaucome secondaire (0.76%), une uvéite (0.5%), un œdème de la cornée (0.5%), une phtisie du globe (0.5%), une cellulite orbitaire (0.5%), une cataracte (0.25%), un pseudohypopyon (0.25%), des nodules de l'iris (0.25%), un hyphéma (0.25%), une rubéose de l'iris (0.25%), une microphthalmie (0.25%), une kératite (0.25%), et une hétérochromie (la coloration de la cornée par le sang) (0.25%).

3. Examen du fond d'œil : [53, 70]

L'examen du fond d'œil (FO) sous anesthésie générale est l'examen essentiel qui pose le diagnostic dans 90% des cas, il est le plus souvent complété par une échographie et par un scanner cérébro-orbitaire. Le FO sous AG, réalisé au mieux par l'ophtalmoscopie indirecte au casque de Schepens et une loupe permettant de

visualiser l'ensemble de la rétine depuis le pôle postérieur jusqu'à la zone la plus antérieure ou ora serrata.

Il permet de préciser les caractéristiques suivantes :

- La latéralité des lésions.
- Leurs dimensions (surface et volume).
- Leur localisation en mentionnant en particulier leur rapport avec les structures sensibles (nerf optique, macula, ora serrata).
- Les anomalies vasculaires.
- Les hémorragies et les exsudats.
- La présence de calcifications, d'essaimage vitréen, rétinienne sous rétinien.
- Un décollement de rétine et les quadrants concernés.

Il objective une ou plusieurs masses blanchâtres s'accompagnant d'une dilatation angiomateuse des vaisseaux. Les formes exophytiques ont tendance à décoller la rétine alors que les formes endophytiques envahissent plutôt la cavité vitréenne (figure 20). L'essaimage vitréen est un facteur de gravité non négligeable. Pendant l'anesthésie, on prend des photographies du fond d'œil et on effectue une échographie.

Dans les formes typiques, l'échographie retrouve une masse très échogène et le scanner montre des calcifications. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile en cas de doute sur un envahissement du nerf optique qu'elle permet de mieux préciser.

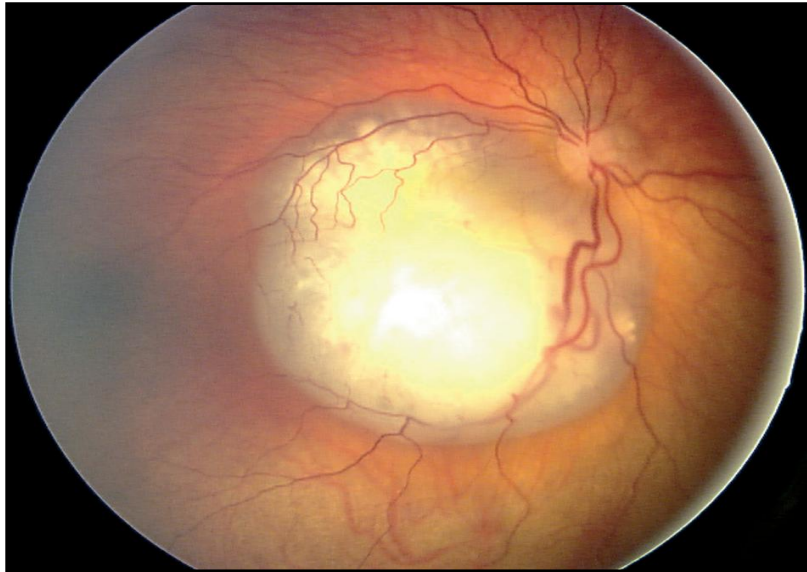


Figure 20 : Rétinoblastome endophytique de pole postérieur [89].

Dans notre étude, le fond d'œil a objectivé une tumeur intra-oculaire blanchâtre chez 15 patients (65.2% des cas), un décollement de rétine chez 3 patients (13% des cas), un essaimage vitréen chez 6 patients (26% des cas), et une forme multifocale chez un seul cas avec 3 masses tumorales.

III. EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :

L'exploration radiologique du rétinoblastome fait appel principalement à trois techniques d'imagerie: l'échographie, la TDM et l'IRM. Permettant d'affirmer le diagnostic, et de faire le bilan d'extension locorégionale.

1. Echographie oculaire :

L'échographie oculaire met en évidence une masse tissulaire vascularisée avec des zones hyperéchogènes multifocales (calcifications). Les calcifications présentes dans les rétinoblastomes se comportent comme des corps étrangers et produisent des ombres (Figure 18) qui suppriment à la fois le contour du globe et le signal de la graisse orbitaire en regard. La constatation des calcifications au sein de la masse est fortement évocatrice du diagnostic. L'échographie oculaire permet de détecter les calcifications dans 92 à 95% des cas, et qui sont objectivées par l'étude histopathologique [29], elle permet même d'objectiver des très fines calcifications sans cône d'ombre postérieur, et qui sont non visibles au scanner [74]. Elle permet aussi de mettre en évidence un décollement de la rétine (figure 19) [24]. Elle est utile en cas d'hémorragie intra-vitréenne qui empêche une bonne analyse du fond d'œil. L'échographie avec doppler permet souvent à elle seule de faire le diagnostic différentiel avec la persistance et l'hyperplasie du vitré primitif [29].

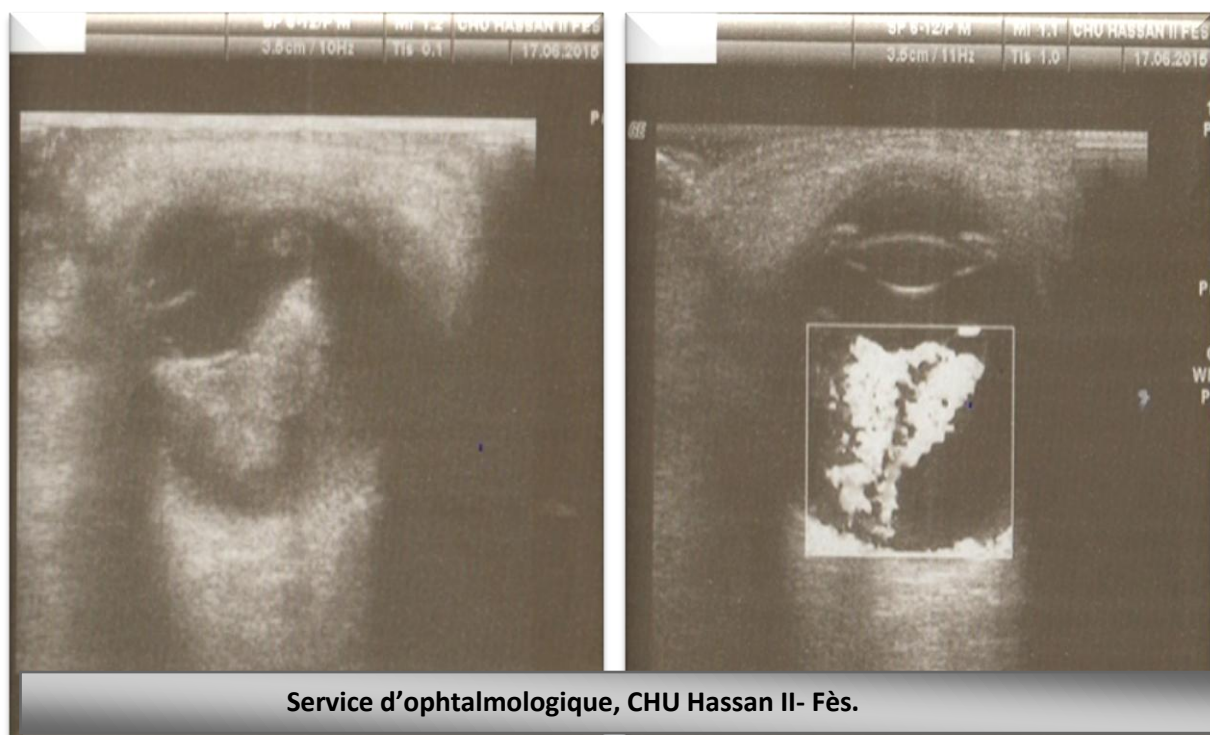


Figure21 : échographie oculaire montrant une masse hyperéchogène du pôle postérieur vascularisé au doppler.

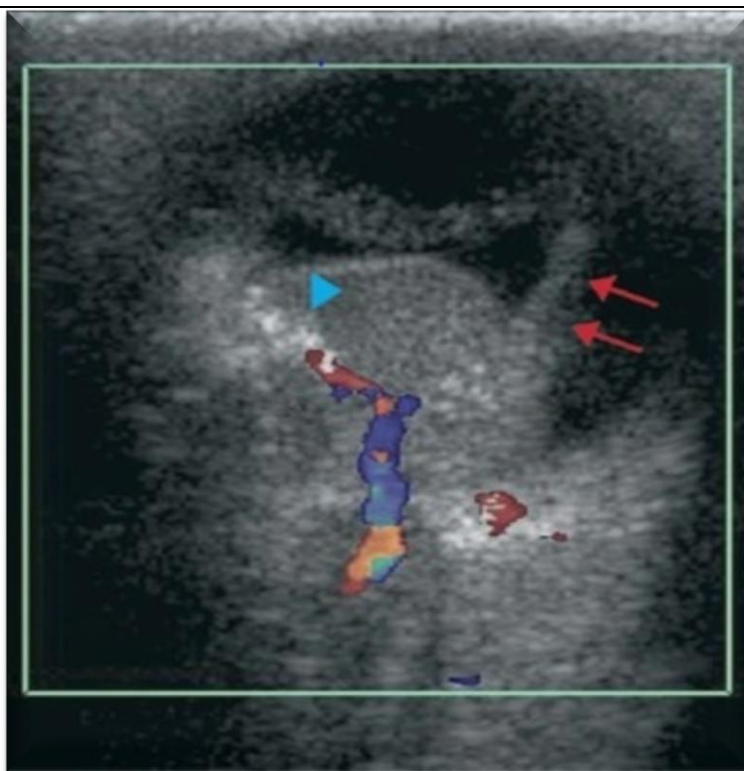


Figure22 : échographie oculaire avec doppler montrant en coupe axiale un rétinoblastome endophytique. La masse est située en avant du décollement de rétine (flèche), ce qui traduit son caractère endophytique. Elle est moyennement échogène, vascularisée, et contient des fines calcifications punctiformes hyperéchogènes (tête de flèche) [75].

2.TDM cérébro- orbitaire :

La TDM est un excellent examen pour explorer la pathologie orbitaire, elle permet de poser le diagnostic, de réaliser le bilan d'extension (invasion du nerf optique, métastases à distance) et de chercher une tumeur associée (pinéoblastome, ostéosarcome, fibrosarcome, mélanome malin, rhabdomyosarcome) [20].

L'imagerie scannographique est particulièrement utile, car elle permet de révéler des calcifications, groupées le plus souvent en amas dans le vitré, reposant sur la paroi postérieure du globe (en nombre et en aspect variable). Ces calcifications sont le facteur diagnostique le plus important.

Cet examen permet de détecter des petites calcifications de 2 mm. La présence de calcifications intra-oculaires chez les enfants de moins de 3 ans est très suggestive du rétinoblastome. Chez un enfant âgé de plus de 3 ans, il existe d'autres lésions contenant des calcifications comprenant l'astrocytome rétinien, la rétinopathie du prématurité (ROP), et la toxocarose [28].

La TDM est le premier examen à réaliser en cas de leucocorie dont la première étiologie est le rétinoblastome. Elle objective une masse tumorale prenant intensément le contraste mais celle-ci peut être masquée par une hyperdensité diffuse de l'ensemble du vitré provoqué par un décollement de la rétine, ou par une hémorragie [105]. Les calcifications sont notées dans 80 à 97% des cas selon les séries [21,22]. Elles sont postérieures et groupées en amas, ce qui concorde avec les données de notre travail où les calcifications sont notées dans 100% des cas avec un processus rehaussé après injection du produit de contraste dans 70% des cas.

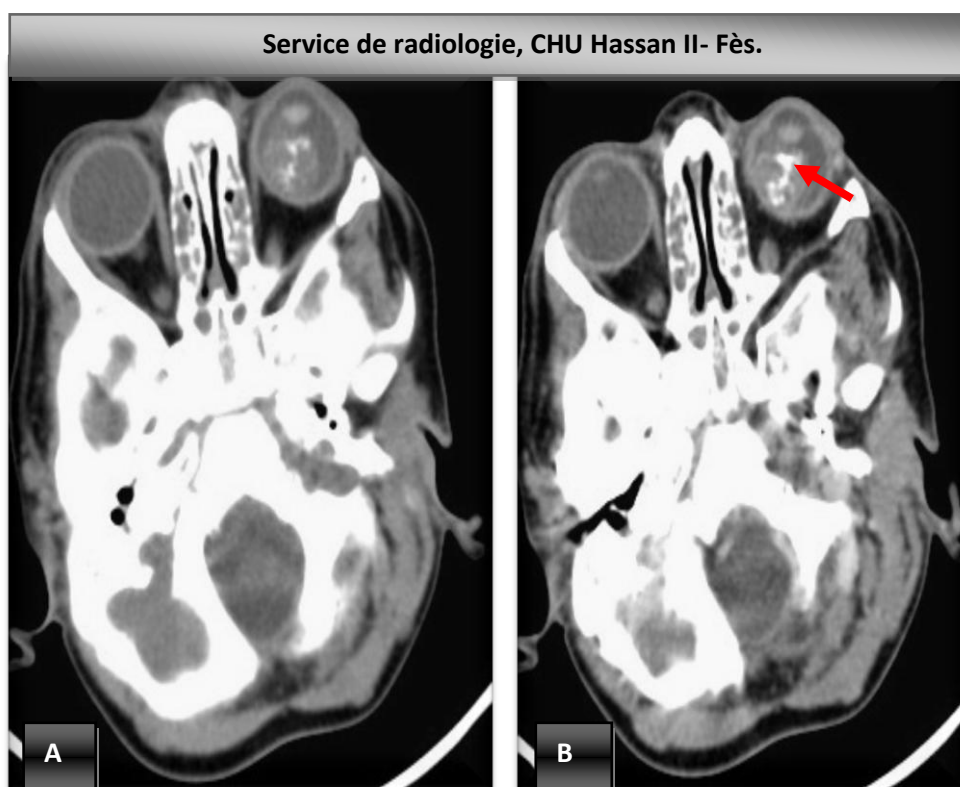


Figure 23 : TDM cérébro-orbitaire avant (A) et après (B) injection de PDC : processus tumoral intra-oculaire contenant des macro-calcifications (flèche rouge) avec une portion tissulaire avec un rehaussement modéré après injection du produit de contraste sans extension extra-oculaire.



Figure 24 : TDM cérébro-orbitaire: processus tumoral occupant la totalité du globe oculaire avec des calcifications et faible rehaussement après injection du produit de contraste.

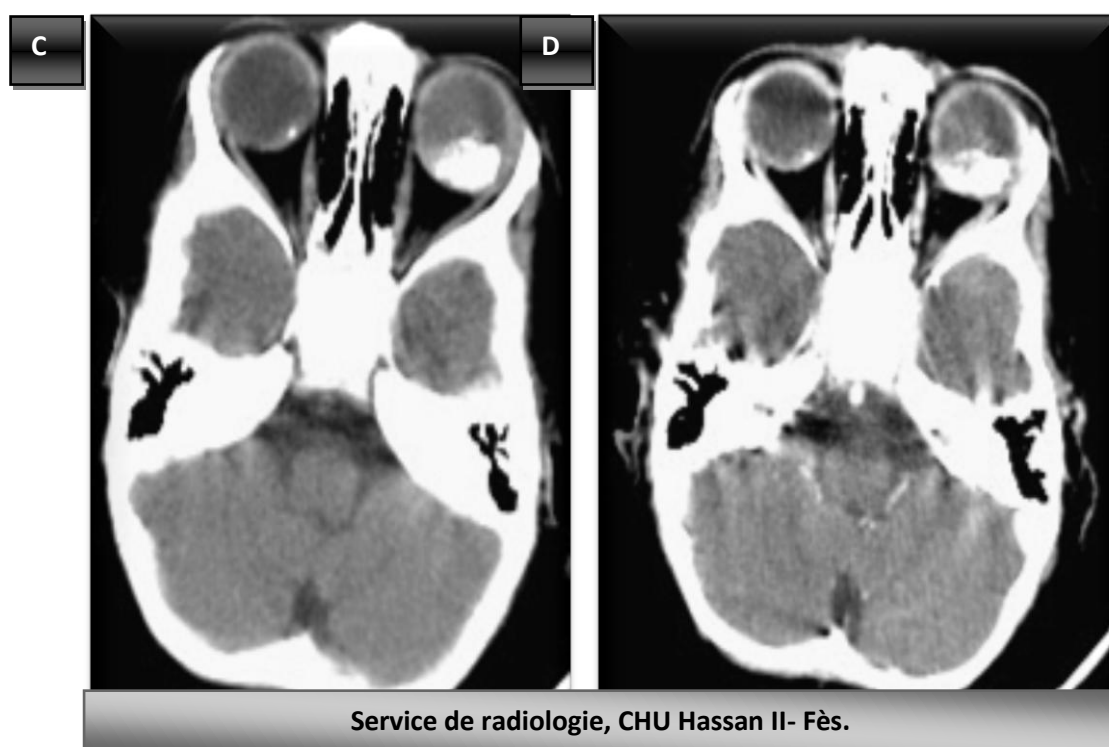


Figure 25 : TDM cérébro-orbitaire : processus tumoral au niveau du pôle postérieure de l'œil gauche calcifié hyperdense avec une portion tissulaire isodense (Photo C), la portion tissulaire se rehausse de façon modérée après injection de PDC (Photo D), une autre lésion au niveau l'œil droite plus petite qui présente les mêmes caractéristiques.

3.IRM cérébro-orbitaire :

a. Aspects du rétinoblastome :

Dans le diagnostic du rétinoblastome, l'IRM n'est pas aussi précise que la tomodensitométrie en raison de son manque de sensibilité dans la détection des calcifications. Dans une série de 22 patients publiée par Patrick De Potter, les calcifications ont été identifiées dans 54% des cas de rétinoblastomes sur IRM [63].

L'IRM est plus performante dans la détection de l'envahissement du nerf optique, l'infiltration de la choroïde et de la sclérotique, et qui représente des facteurs pronostiques importants [28,32]. Dans le cas du rétinoblastome avec pseudo-cellulite, l'imagerie peut faussement suggérer une extension extra-oculaire, ou au nerf optique, en raison de l'œdème qui peut être évité par la prescription de corticostéroïdes [109].

Le rétinoblastome apparaît sur les séquences de l'IRM légèrement à modérément hyper-intense sur les images pondérées en T1 et hypo-intense (hyposignal) sur les coupes pondérées en T2 [28], avec rehaussement après injection du produit de contraste.

L'IRM permet de poser le diagnostic dans les cas difficiles, comme dans le cas de la forme infiltrante qui pose un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de coat (dans sa forme avancée) et la toxocarose.

L'étude radiologique des formes avancées de la maladie de coat, montre un décollement de la rétine et un exsudat sous-rétinien avec une haute densité spontanée sur la tomodensitométrie et une intensité du signal haute sur les séquences T1 et T2 de l'IRM [32]. Un autre critère pour poser le diagnostic : l'absence de rehaussement du signal dans l'exsudat après injection de gadolinium, mais parfois, il y a un faible rehaussement à l'interface entre l'exsudat et le vitré résiduel [30]. La toxocarose se

traduit par un hyper-signal surtout en T2 aidant à la distinguer du rétinoblastome [31]. Dans notre étude 14 patients ont bénéficié de l'IRM cérébro-orbitaire, soit 60.8% des patients :

- **En T1** : aspect de la tumeur variable en fonction de la composition calcique ou tissulaire et la présence de l'hémorragie intra-tumorale. La portion tissulaire apparaît iso-intense, l'hémorragie intra-tumorale apparaît hyper-intense, et la composante calcique apparaît hypo-intense sur toutes les séquences de l'IRM.
- **En T2**: aspect variable en fonction de la composition tissulaire (iso-signal), hémorragique ou calcique (hyposignal).

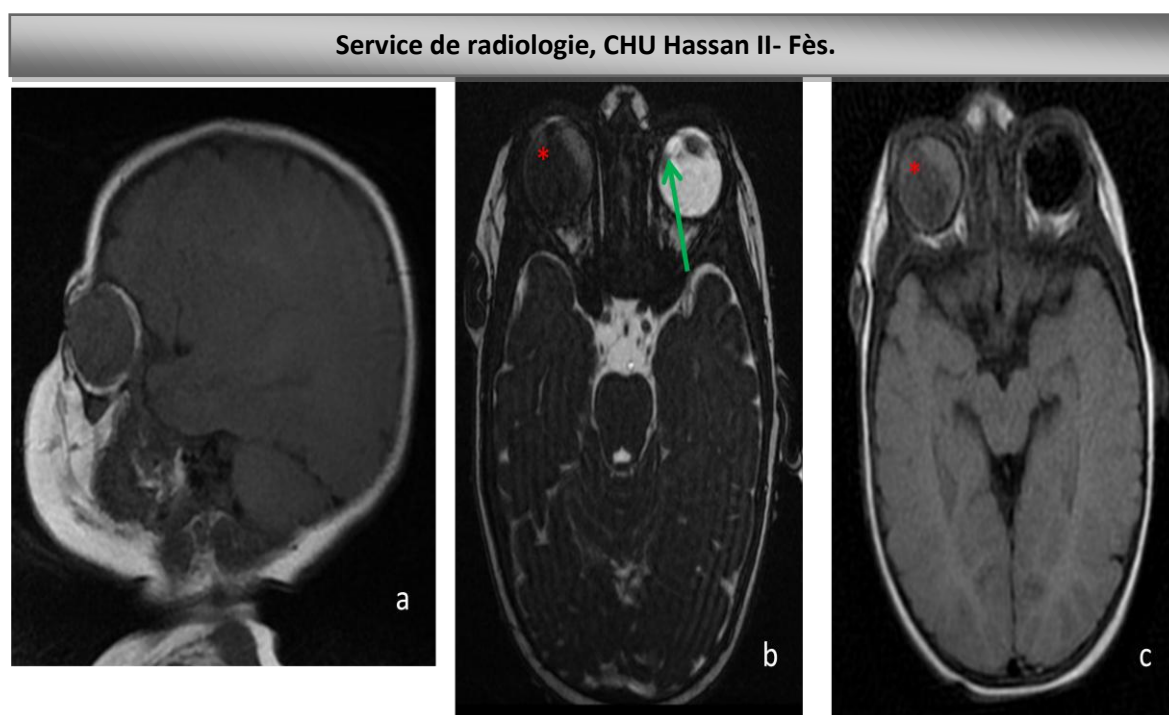


Figure 26 : IRM cérébro-orbitaire faite chez un nourrisson âgé de 1 mois et demi qui présente

Une leucocorie avec buphtalmie et au FO présence d'une masse blanchâtre.

Séquence sagittale T1 (a), axiale T2 (b) et FLAIR (c) :

-
- Processus tissulaire (étoiles) intraoculaire droit, en isosignal T1, hyposignal T2 et FLAIR.
 - Petit nodule mural (flèche) de la paroi latérale interne du globe oculaire gauche, ayant les mêmes caractéristiques du signal que le processus droit : 2^{ème} localisation.

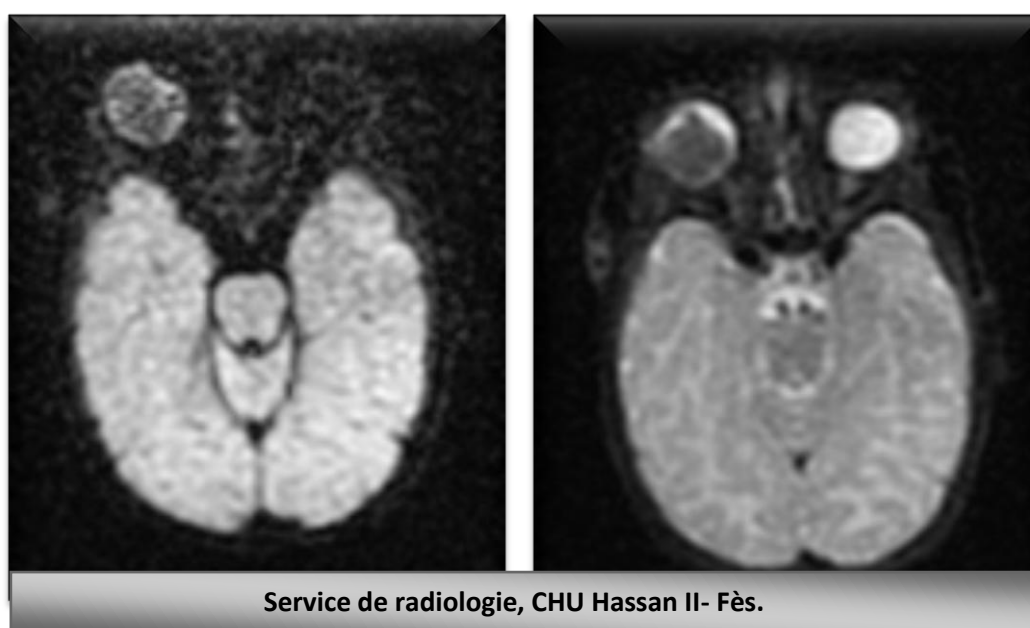


Figure 27 : IRM en séquence axiale diffusion (a), et ADC (b) : objectivant un discret hypersignal de diffusion et hyposignal ADC montrant le caractère restrictif du processus intra-oculaire.

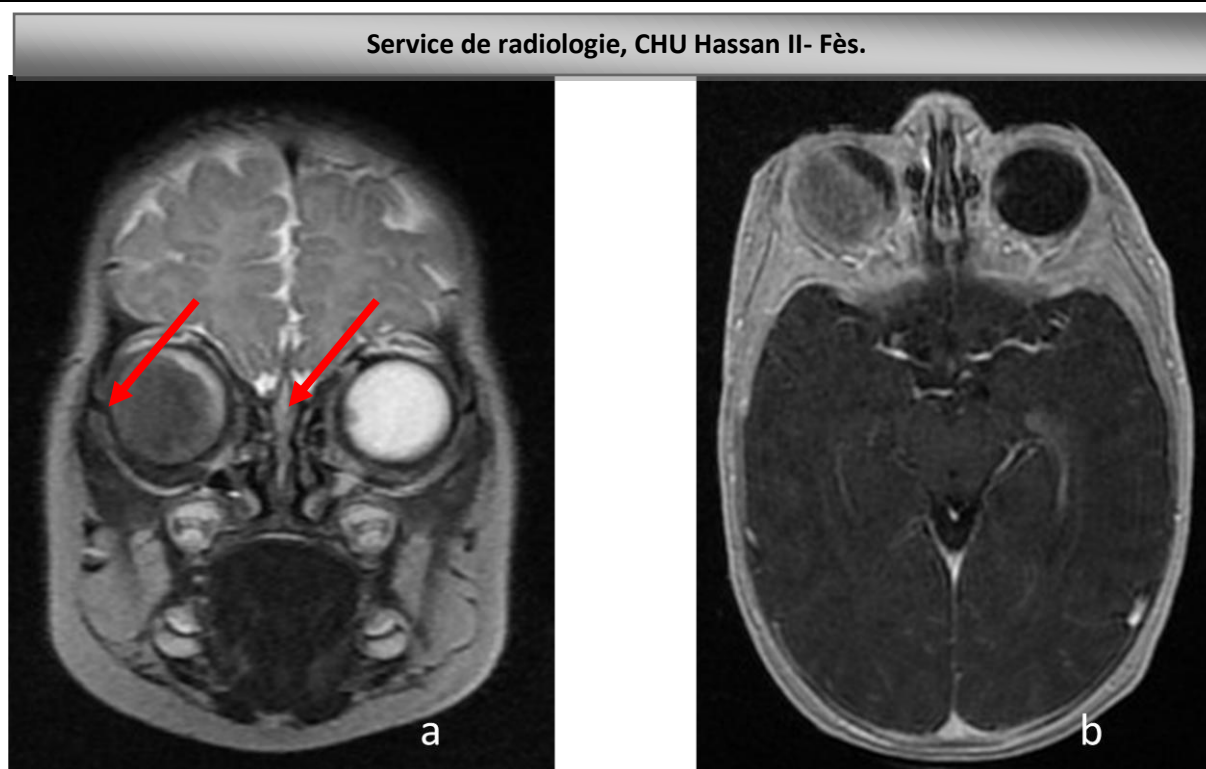


Figure 28 : IRM en séquence coronale T2 (a) et axiale T1C+ (b) : Rétinoblastome bilatérale (a) (flèches), avec rehaussement des deux processus intra-oculaires (b).

b. Exploration du nerf optique sur l'imagerie par IRM :

La prédiction pré-opératoire de l'invasion du nerf optique au cours du rétinoblastome est importante car l'implication du nerf optique peut modifier les plans de traitement. La chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée en cas d'invasion du nerf optique détectable à l'imagerie.

Le nerf optique intra-orbitaire entouré par le liquide céphalo-rachidien, mieux vu sur les images T2 est facile à être identifié sur les coupes axiales et frontales. Le nerf est iso-intense avec la substance blanche sur toutes les séquences et ne montre aucune amélioration après injection de produit du contraste sur les images T1 [83].

L'infiltration du nerf optique sur l'IRM peut se manifester par 2 présentations :

- Elargissement du nerf optique qui est très évocateur de son envahissement [84]. Dans notre série cette présentation a été notée dans un seul cas âgé de 3

ans qui présente depuis 21 mois une leucocorie avec une exophtalmie et des métastases hépatiques.

- Une prise de contraste anormale ou modification du signal : cette présentation n'est pas un marqueur idéal pour détecter l'invasion du nerf optique [85] car :
 - l'invasion tumorale ne montre pas toujours l'amélioration du contraste.
 - l'amélioration du contraste aussi n'est pas 100% spécifique de l'invasion tumorale. L'inflammation réactionnelle, après une nécrose tumorale peut imiter une invasion du nerf optique et être responsable de faux-positifs [86].

Dans notre série, l'infiltration du nerf optique s'est manifestée sur l'imagerie par une modification du signal du nerf optique avec un rehaussement après injection du PDC dans 4 cas.

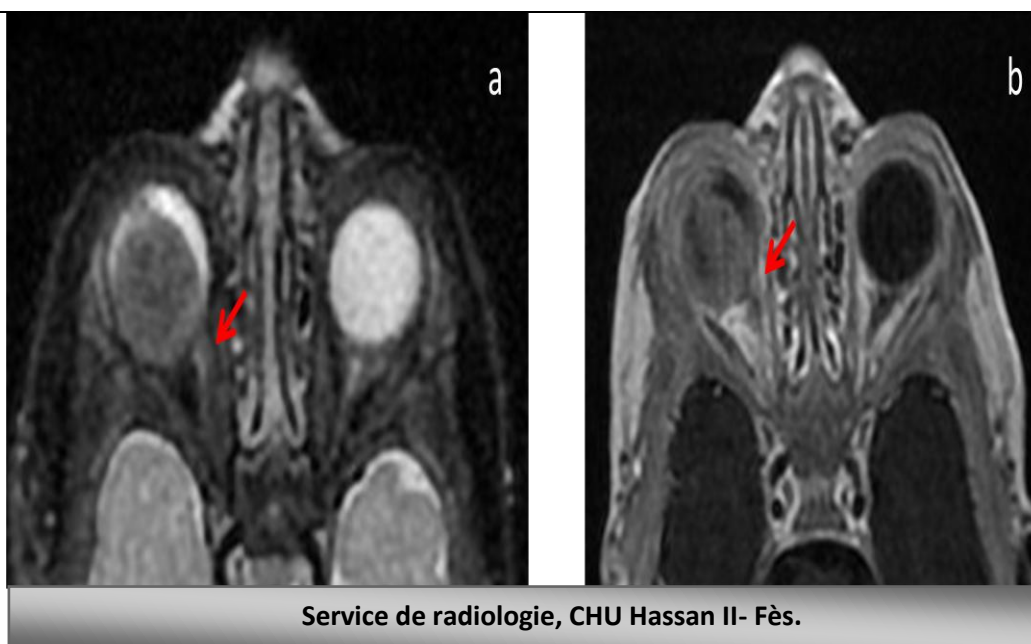


Figure 29 : IRM en séquence axiales T2 (a), et T1C+ (b) : envahissement du nerf optique au niveau de sa partie proximale à plus de 2 mm de son émergence par rapport à la papille, qui apparaît en hyposignal T2 avec prise de contraste sur la séquence injectée.

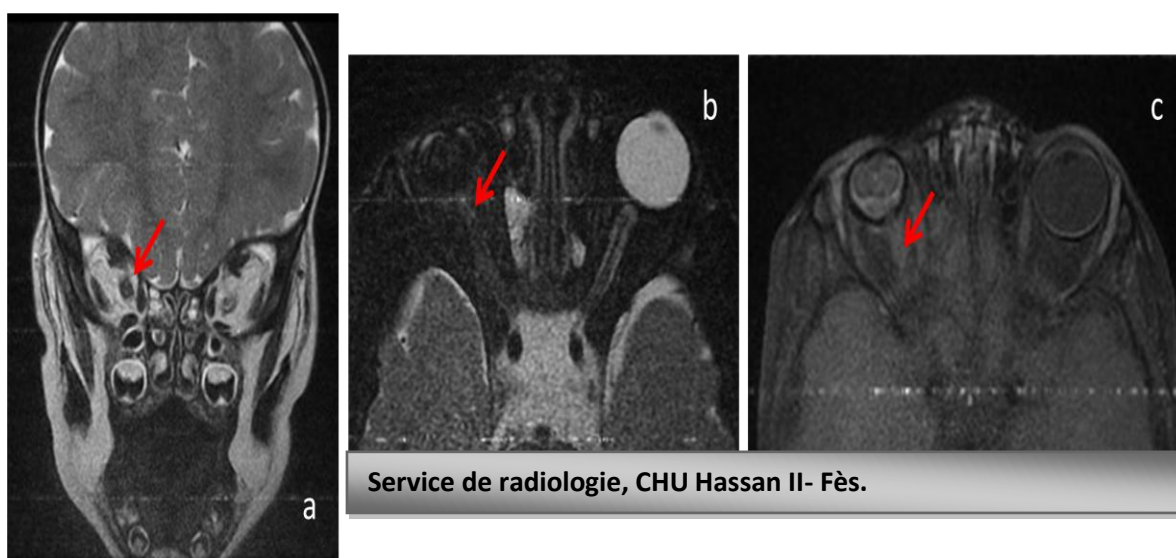


Figure 30 : IRM en séquence coronale et axiale T2 (a, b), et axiale T1 C+(c) : envahissement du nerf optique : le nerf optique droit est légèrement augmenté de calibre, décrit en hyposignal T2, rehaussé après injection du produit de contraste.



Figure 31 : IRM en séquences axiales FLAIR (a) et T1C+ (b,c) : Rétinoblastome de l'œil droit, avec une petite extension sclérale du côté droit externe, sans extension à la graisse intra- ou extra-conique.

IV. FORMES CLINIQUES :

1. Formes unilatérales et bilatérales :

En général, dans les deux tiers des cas, la tumeur est unilatérale et l'âge médian du diagnostic est de deux ans. Dans l'autre tiers, l'atteinte est bilatérale, et l'âge du diagnostic est plus précoce, voire néonatal avec un âge moyen d'un an. La plupart des rétinoblastomes unilatéraux sont sporadiques, sans antécédents familiaux. Cependant, dans 10 à 15% de l'ensemble des cas, une histoire familiale de rétinoblastome est retrouvée [44]. Les patients atteints d'une forme bilatérale sont considérés comme porteurs d'une prédisposition génétique avec un risque de transmettre l'anomalie à leur descendance. Dans la série d'étude menée par Chebbi, la forme unilatérale est

présente dans 69% des cas et la forme bilatérale représente 31% des cas [96]. Dans la série publiée par Broaddus E. portant sur 658 cas de rétinoblastomes, la forme unilatérale est prédominante (71.9%) par rapport aux formes bilatérales (26.7%) [94]. Lumbroso L. et Rouic L. ont rapporté 61.4% de formes unilatérales et 38.6% de formes bilatérales [107]. Essuman V. a rapporté 82.8% de cas des formes unilatérales et 17% des formes bilatérales [25]. Dans notre série, la forme bilatérale représente 39.2% des cas et la forme unilatérale 60.8% des cas.

Tableau 18 : Répartition des cas de rétinoblastomes en fonction de la forme uni ou bilatérale.

	Broadus E [94]	A. Chebbi et al [96]	Chitsike .I [102]	<u>V.Essuman</u> [25]	Lumbroso- Le Rouic L [107]	Notre série
Formes unilatérales	71.9%	69%	84%	82,6%	61.40%	60.8%
Formes bilatérales	26.7%	31%	16%	17.4%	38.60%	39.2%

2. Formes évolutives :

a. Les formes précoces :

Elles sont le plus souvent diagnostiquées lors d'un examen systématique du fond d'œil lorsqu'il existe un antécédent familial de rétinoblastome. Ces formes débutantes sont difficiles à voir au fond d'œil, elles se présentent comme une lésion peu saillante, transparente, pouvant mesurer moins de 1 mm de diamètre chez les nourrissons de moins de 3 mois [95]. Les lésions sont presque toujours localisées au niveau du pôle postérieur, puis elles sont de plus en plus périphériques. Après l'âge de 6 mois, elles se développent de plus en plus au niveau de la périphérie rétinienne et vers l'âge d'un an, elles sont souvent voisines de l'ora serrata.

b. Les formes tardives :

À un stade ultérieur, le rétinoblastome prend un aspect plus caractéristique [26]:

- **La forme endophytique :**

Elle est de loin la forme la plus fréquente, elle se présente comme une masse blanchâtre dont la taille peut aller de 1 mm à plusieurs millimètres. Sa forme est irrégulière fréquemment polycyclique. Elle présente souvent des calcifications au centre avec une couleur blanchâtre beaucoup plus dense. Dans les formes héréditaires, il s'agit le plus souvent d'une lésion pluri focale. La vascularisation de la tumeur est toujours importante : les vaisseaux afférents présentent une dilatation angiomateuse caractéristique. Plus la lésion est saillante plus elle a tendance à envahir le vitré [70].

L'envahissement du vitré peut prendre la forme d'une fine poussière blanchâtre localisée au sommet de la tumeur mais peut aussi correspondre à une forme massive avec de gros nodules blanchâtres flottant à l'intérieur de la cavité vitréenne ressemblant à des flocons de neige.

- **La forme exophytique :**

Elle est plus rare, elle se développe sous la rétine et entraîne rapidement un décollement exsudatif, d'abord localisé au pourtour de la tumeur puis évoluant vers le décollement total de la rétine.

- **les formes mixtes :**

L'association des forme endophytique et exophytique peut se voir.

- c. Les formes évoluées :**

En absence d'un diagnostic et d'un traitement précoce, l'évolution se fait vers les formes extra-oculaires qui se voient surtout dans les pays en voie de développement. Le retard du diagnostic est impliqué en tant que l'un des principaux facteurs contribuant au diagnostic de rétinoblastome au stade localement avancé, voire métastatique. Une étude brésilienne a montré une corrélation entre le retard de diagnostic (de 50 semaines dans cette étude) et l'extension métastatique du

rétinoblastome, c'est-à-dire que plus l'intervalle entre l'apparition des symptômes et la consultation est important, plus le risque d'une maladie disséminée est plus élevé [103].



Figure 32 : Enfant avec rétinoblastome de l'œil gauche localement avancé [25].

3. Forme infiltrante diffuse :

La forme infiltrante diffuse du rétinoblastome est rare, avec une prévalence estimée à 1,4% de tous les rétinoblastomes. Cette forme est décrite généralement à un âge plus avancé par rapport à la forme unilatérale (6 ans par rapport à 24 mois), mais elle a été signalée chez les enfants âgés de 1 à 11 ans [48]. Elle survient plus fréquemment chez les garçons avec un caractère unilatérale et sporadique. Aucun cas de deuxième tumeur n'a été décrit [48].

Cette forme est très importante à reconnaître, car elle peut orienter à tort vers une hyalite. En l'absence d'un diagnostic précoce, l'évolution se fait vers un envahissement de la chambre antérieure avec hypopion [49]. Dans une étude publiée par Shields CL. portant sur 1507 patients atteints d'un rétinoblastome, seulement 32

cas (2%) avaient une forme infiltrante diffuse [108]. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4 ans (varie entre 1.5–16 ans).

4. Forme bénigne du rétinoblastome :

C'est une forme rare appelée rétinome (rétinocytome). Son aspect a été décrit par Margo et al [106]. Cliniquement elle est caractérisée par un grisâtre homogène, une masse plus ou moins translucide, avec présence de calcifications et pigmentation de la frontière imitant un rétinoblastome irradié. Les formes spontanément régressives sont exceptionnelles. Il faudra les rechercher chez les parents des enfants atteints pour éliminer une forme familiale [26].

La présence des vaisseaux dilatés est plus en faveur d'un rétinoblastome que d'un rétinome. Parfois, il est impossible de différencier un petit rétinoblastome d'un rétinocytome. Typiquement, le rétinoblastome va croître en 4 à 6 semaines, alors que le rétinocytome reste immuable. En cas de doute, il serait plus prudent de traiter une petite tumeur comme un rétinoblastome plutôt que d'observer sa croissance, surtout si le traitement n'est pas censé conduire à une perte visuelle significative.

L'étude histopathologique montre des cellules d'aspect uniforme, au cytoplasme éosinophile assez abondant et généralement bien délimité, formant parfois une petite expansion à un pôle de la cellule. Les noyaux sont réguliers, la chromatine est finement dispersée, le nucléole n'est jamais proéminent, et il n'y a pas de mitose. Ces cellules sont disposées dans un stroma éosinophile, d'aspect fibrillaire, soit de façon isolée, soit groupées en fleurettes. Il n'y a pas de nécrose, mais parfois quelques calcifications.

5. Rétinoblastome Trilatéral :

Le terme trilatéral est utilisé pour décrire le rétinoblastome héréditaire associé à une tumeur cérébrale médiane. Les patients sont porteurs d'une anomalie constitutionnelle de RB1 qui développe une deuxième tumeur maligne non-oculaire dans le même intervalle du temps (0-3 ans) où le rétinoblastome est fréquemment diagnostiqué. Ces tumeurs cérébrales de la ligne médiane peuvent être considérées comme des tumeurs neuro-ectodermes primitives (PNETs) d'origine incertaine. Les patients qui développent ces tumeurs cérébrales devraient être considérés comme ayant une tumeur maligne secondaire.

Selon l'étude publiée par Paulino AC, la tumeur cérébrale se développe au cours d'un intervalle moyen de 21 mois à partir de la découverte du rétinoblastome. 90% des tumeurs intracrâniennes se manifestent dans les 4 ans qui suivent le diagnostic. Dans 83% des cas, la tumeur intracrânienne a été localisée dans la région pinéale et dans 17% elle s'est développée dans la région suprasellaire, avec une médiane de survie de 6 mois après le diagnostic de la tumeur intracrânienne, quelle que soit sa localisation [100].

A la TDM, les tumeurs de la région pinéale sont spontanément isodenses, avec ou sans calcifications. En IRM, en T1 elles sont iso-intenses par rapport à la substance grise avec parfois des zones hypo-intenses (Zones nécrotiques). En T2 le signal est variable; souvent hyper-intense, parfois hypo-intense. Les tumeurs se rehaussent fortement après injection du produit de contraste [101]. L'imagerie par résonance magnétique représente l'examen de dépistage de choix dans la recherche d'une forme trilatérale.

Une autre étude menée par Jong MC, pour évaluer l'incidence du rétinoblastome trilatérale a inclus tous les patients ayant un rétinoblastome héréditaire publiés dans la

littérature scientifique entre Janvier 1966 et Juillet 2015, la forme trilatérale a été constatée dans 4,1% de l'incidence du rétinoblastome (une tumeur de la glande pinéale dans 90% des cas, et une tumeur dans la région suprasellaire dans 10% des cas) [99].

6. Formes avec délétion 13q :

Trois à 6% des rétinoblastomes héréditaires sont dus à une anomalie chromosomique par délétion du bras long de chromosome 13 (del13q). Elle se distingue phénotypiquement par un syndrome facial reconnaissable, ainsi que par d'autres malformations oculaires et générales et un retard psychomoteur variable. Dans une série publiée par Bunin GR portant sur 203 patients atteints de rétinoblastome, les patients avaient une del13q dans 5.7% des cas [129].

L'expression clinique varie selon le lieu de la délétion. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont [8]:

- une microcéphalie,
- un élargissement des os naso-frontaux,
- un hypertélorisme,
- une microphthalmie,
- un ptosis,
- une micrognathie,
- une hypoplasie ou une absence du pouce.

Plus rarement, on rencontre un retard mental, un retard de croissance, une fente palatine, des doigts ou des orteils surnuméraires.

Dans une étude rétrospective à propos de 22 patients atteints de rétinoblastome avec une délétion de 13q détectable à l'étude cytogénétique, les anomalies dysmorphiques les plus importantes ont été les lobes d'oreilles antéversées (90%), un

front haut et large (85%), et un philtrum proéminent (65%) [130]. La survie n'a pas été influencée par la notion de del13q dans cette série. Dans notre étude, on a eu 1 cas de retard psychomoteur avec une dysmorphie faciale. L'étude cytogénétique a été faite mais on n'a pas pu avoir les résultats.

V. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

Les principaux diagnostics différentiels retrouvés en cas de suspicion du rétinoblastome sont surtout la maladie de Coats et la persistance du vitré primitif. D'autres diagnostics plus rares peuvent parfois faire évoquer un rétinoblastome tels que les hémorragies vitréennes, la toxocarose oculaire, la vitreo-rétinopathie exsudative familiale, le décollement de rétine rhégmato-gène, le colobome, et l'hamartome astrocytaire [42].

1. La maladie de Coats

Elle est caractérisée par un développement anormal des vaisseaux sanguins de la rétine. Ce phénomène cause une désorganisation de la paroi vasculaire entraînant une production d'exsudats importants pouvant soit s'accumuler en région maculaire et imiter un rétinoblastome endophytique ou amener un décollement de rétine mimant un rétinoblastome exophytique. Elle peut entraîner des déficits fonctionnels pouvant aller jusqu'à la cécité. La maladie peut se manifester par une baisse de l'acuité visuelle, un strabisme ou une leucocorie qui est causée par des exsudats jaunâtres accumulés au pôle postérieur.

La maladie de Coats se distingue du rétinoblastome par un âge moyen d'apparition plus élevé (6 à 10 ans), une absence d'hérédité, la présence de télangiectasies et d'exsudats massifs. Dans une série de 486 enfants, le diagnostic de rétinoblastome a été posé chez 408 enfants (84%) alors que 78 enfants (16%)

présentaient une autre pathologie avec 20 cas de maladie de Coats (25%) et 2 cas ont nécessité une confirmation histologique après énucléation [54].

Le problème diagnostique est surtout le fait que la maladie de Coats, à un stade avancé, présente un décollement total de la rétine avec de possibles calcifications et des images IRM pas toujours caractéristiques qui ne permettent pas dans tous les cas d'écarter la forme infiltrante du rétinoblastome. En cas de doute diagnostique, il vaut mieux énucléer un œil non fonctionnel plutôt que de laisser évoluer un rétinoblastome.

2. La persistance et l'hyperplasie du vitré primitif (PHVP) :

Appelée aussi *persistance de la circulation fœtale*, est une anomalie congénitale rare du développement oculaire. C'est le résultat d'un défaut de régression des structures embryonnaires qui sont le vitré primitif et l'artère hyaloïde. Le tissu mésenchymateux, initialement destiné au développement vasculaire, forme une masse derrière le cristallin.

Une membrane rétrolentale blanchâtre peut alors donner une leucocorie qui est la principale cause de consultation des patients atteints de la PHVP [40]. Cette maladie non héréditaire fait partie des lésions bénignes les plus fréquentes pouvant imiter le rétinoblastome. Elle représente 5% dans une série publiée par A. Vahedi et 28% dans une autre série publiée par Shields [41,42]. L'atteinte est le plus souvent unilatérale, associée à un étirement des procès ciliaires avec microphthalmie dans un tiers des cas. Les atteintes bilatérales sont rares et souvent associées à un syndrome malformatif, une cataracte, un glaucome, ou une hémorragie. L'échographie (figure 33) et l'IRM permettent de mettre en évidence des signes caractéristiques tels que : l'étirement central des procès ciliaires, l'épaississement antérieur du cristallin, la présence du tissu rétrolental vascularisé et/ou de l'artère hyaloïde [41].

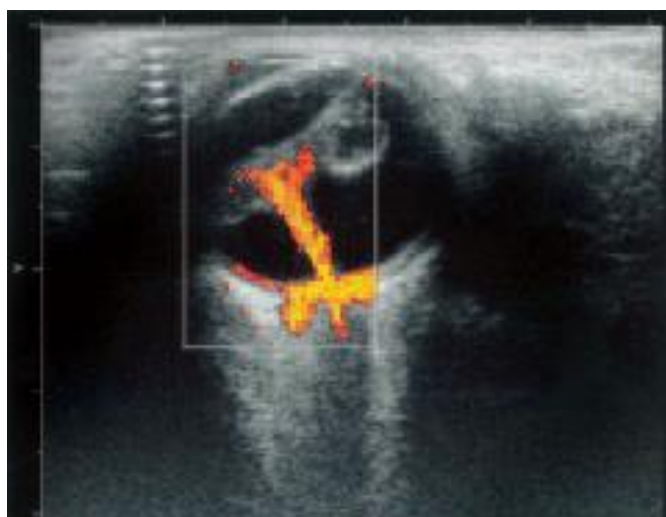


Figure 33 : Echographie oculaire avec doppler montrant une persistance du vitré primitif [41].

3. La toxocarose oculaire

La toxocarose oculaire est une parasitose liée à l'infection des tissus oculaire par la larve d'un nématode de la famille des Ascarides: *Toxocara canis*, ou plus rarement *Toxocara cati*, également responsable du syndrome de larva migrans viscéral. Elle est plus fréquente chez l'enfant, la moyenne d'âge est de 7.5 ans [46].

Sur le plan clinique, cette parasitose peut se manifester par un granulome du pôle postérieur, un granulome périphérique, une endophtalmie chronique. Il s'agit le plus souvent d'une uvéite postérieure unilatérale, mais des formes bilatérales ont été décrites [45, 46]. La toxocarose représente 4% des diagnostics différentiels dans une série publiée par Scheids [42].

Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la présentation clinique mais doit être confirmé par la présence d'immunoglobulines G spécifiques dans le sérum, l'humeur aqueuse ou le vitré par technique immuno-enzymatique type ELISA. Chez l'enfant, il faudra s'acharner à éliminer un rétinoblastome en raison de la gravité de cette

pathologie. Pour cela, on pourra s'aider d'un scanner ou même d'une IRM qui permettent de mettre en évidence des calcifications au sein de cette tumeur [45].

4. Le colobome :

Le colobome est une malformation congénitale liée à une fermeture incomplète de la fente embryonnaire. Son étiologie est inconnue. Des formes sporadiques et des formes héréditaires liées à des anomalies génétiques ont été décrites. Il est parfois bilatéral. L'association à des syndromes poly-malformatifs est possible. L'atteinte oculaire peut toucher le pôle postérieur (colobome du nerf optique, colobome rétino-choroïdien) et le segment antérieur en cas de colobome de l'iris. Il a imité un rétinoblastome dans 3% dans la série de Shields et 13% dans la série de Vahedi [41, 42]. A l'examen au fond d'œil, il apparaît comme une lésion blanchâtre à cratère plutôt surplombé de vaisseaux rétiens [54].

5. L'hamartome astrocytaire :

L'hamartome astrocytaire est une tumeur bénigne correspondant à une prolifération de cellules gliales. Il existe deux types de présentations cliniques : les tumeurs non calcifiées (petit volume plus ou moins plan et semi-transparent au pôle postérieur), et les tumeurs calcifiées (lésion opaque, saillante avec des calcifications jaunâtres de localisation préférentiellement péripapillaire). On le différencie du rétinoblastome par l'absence de dilatation et de déformation vasculaire, et l'absence d'essaimage vitréen et sous-rétinien. La lésion est relativement stable, mais des formes agressives et évolutives existent. Les signes angiographiques sont caractéristiques avec une hyperfluorescence massive au temps tardif [54].

VI. LE BILAN D'EXTENSION :

1. Voies de dissémination :

- **Localement**, la tumeur peut s'étendre dans trois directions principales :
 - **antérieure** : dans le vitré, le corps ciliaire et la chambre antérieure, provoquant parfois un pseudo-hypopion, un glaucome secondaire, et élevant le taux du NSE et de LDH dans l'humeur aqueuse ;
 - **postérieure** : par continuité ou en empruntant l'espace sous-rétinien, vers le nerf optique et l'espace sous-arachnoïdien ;
 - **en profondeur** : de la rétine en direction de la choroïde, de la sclère et de l'orbite.
- **Hors du globe** (extension extra-oculaire), la tumeur peut s'étendre dans trois directions:
 - Dans l'orbite, directement à travers la sclère ou par les canaux perforants contenant les artères et les nerfs ciliaires.
 - Dans le cerveau, à partir de l'espace sous-arachnoïdien par transport direct dans le liquide céphalo-rachidien, le long du nerf optique, par métastatisation depuis l'orbite ou par voie hématogène.
 - Dans le corps entier par diffusion hématogène ou lymphatique, préférentiellement vers les os de la boîte crânienne, les os longs, les viscères (le foie, les reins, le pancréas), et rarement les poumons.

2. Bilan d'extension intra-oculaire :

Il est fait par le FO sous AG, réalisé au mieux par l'ophtalmoscopie indirecte au casque de Schepens et une loupe permettant de visualiser l'ensemble de la rétine. Cet examen, aidé de l'échographie, précise le caractère uni- ou la bilatéralité des lésions,

leur nombre, leur situation dans la rétine, leur rapport avec la papille du nerf optique et la macula, leurs dimensions en diamètre et en épaisseur, ainsi que l'existence d'un envahissement localisé ou diffus du vitré.

À l'heure actuelle, cette évaluation est complétée en milieu spécialisé à l'aide d'une caméra digitalisée permettant l'enregistrement et le suivi de ces données cliniques. Le nombre de tumeurs est parfois difficile à préciser dans les formes intraoculaires étendues.

3. Bilan d'extension à distance :

Dans les centres où le rétinoblastome est un diagnostic relativement rare il y a souvent une confusion entre le bilan du rétinoblastome intra-oculaire et le rétinoblastome métastatique. Il n'y a pas de place pour les analyses de routine, sauf s'il y a des preuves radiologiques (surtout avec la capacité de détecter par IRM l'envahissement de nerf optique et l'extension extra-sclérale, l'envahissement choroïdien difficile à préciser de façon suffisamment fiable), ou de la pathologie de l'œil énucléé que l'enfant en question ait un risque accru de métastases.

Jusqu'à la fin des années 1980, il était de routine pour tous les patients atteints de rétinoblastome nouvellement diagnostiqués dans les centres d'oncologie oculaire d'avoir une aspiration de la moelle osseuse, une biopsie, ainsi qu'une ponction lombaire avec l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) [52,53]. Ces bilans sont inutiles dans la plupart des cas et ne doit être réservé que dans les cas où il y a des preuves claires de la tumeur extra-oculaire avec un risque de métastase, le bilan métastatique complet devrait être poursuivi. Le bilan d'extension à distance devrait inclure une scintigraphie osseuse en plus de la recherche de cellules

tumorales dans le LCR et la moelle osseuse. L'aspiration de plus d'un site peut être bénéfique parce que l'implication de la moelle osseuse peut être inégale.

Un groupe d'experts internationaux tente d'homogénéiser la définition des critères de risques histologiques faible et moyen afin d'affiner la récente classification internationale. Cette classification est basée sur Cinq catégories :

Stade 0 : Patients traités conservativement

Il inclut les patients traités d'une façon conservatrice par thérapie focale avec ou sans chimiothérapie. Ces patients n'ont aucun caractère à haut risque métastatique. Ils n'ont pas besoin nécessiter aucun bilan d'extension à l'exception de l'examen sous anesthésie de l'autre œil.

STADE I : Œil énuclé, résection microscopiquement complète.

Ce stade inclut tous les patients ayant des tumeurs intra-oculaires complètement réséquées, aussi bien que ceux ayant une maladie extra-oculaire microscopique (complètement réséquée) comme l'invasion retro-laminaire du nerf optique sans infiltration de la zone de résection. Les patients avec une invasion de la choroïde, de nerf optique ou scléral peuvent nécessiter :

- Une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse.
- Une ponction lombaire avec l'examen cytologique du LCR (Cytospin) est également recommandée.

Une aspiration et biopsie de la moelle est recommandée en cas anomalie sur hémogramme.

Stade II : Œil énuclé, résection microscopiquement incomplète.

Ces patients présents ont un risque élève de rétinoblastome métastatique, il est recommande de faire :

- Une aspiration et biopsies de la moelle osseuse.
- Une ponction lombaire avec l'examen cytologique du LCR (Cytospin).

- Une scintigraphie osseuse.
- une échographie abdominale à la recherche des métastases hépatiques.

Stade III : Extension régionale : envahissement orbitaire ou atteinte ganglionnaire pré-tragienne ou cervicale.

Chez ces patients avec preuve de rétinoblastome extra-oculaire, il est recommandé de faire :

- Une scintigraphie osseuse.
- Une échographie abdominale à la recherche des métastases hépatiques.
- Une aspiration et biopsie de la moelle osseuse.
- Une ponction lombaire avec l'examen cytologique du LCR (Cytospin).

Stade IV : extension métastatique:

En cas d'atteinte du système nerveux central ou d'extension à l'extrémité coupée du nerf optique, le pronostic est sombre.

Tableau 19 : internationale rétinoblastome staging système [53].

Stade 0
Patient traité conservativement
Stade I
Œil énuclé, résection microscopiquement complète
Stade II
Œil énuclé, résection microscopiquement incomplète
Stade III : extension régionale
A : envahissement orbitaire
B : atteinte ganglionnaire pré-tragienne ou cervicale
Stade IV : extension métastatique
A : hématogène (sans atteinte du SNC)
B : SNC (avec ou sans atteinte régionale ou métastatique)

VII. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUE :

1. Etude anatomo-pathologique :

Le rétinoblastome, comme le neuroblastome et le médulloblastome fait partie des tumeurs neuro-épithéliales. Il semble résulter de cellule précurseur de la rétine. Les cellules tumorales présentent certaines similitudes structurelles de cellules photo-réceptrices de la rétine et amacrines [56].

Il s'agit d'une prolifération dense de petites cellules rondes de couleur bleue à noyaux hyper chromatiques, un cytoplasme peu abondant, une architecture focalement trabéculaire et en nids, avec de nombreuses mitoses. La différenciation du

rétinoblastome se caractérise par la présence de rosettes de Flexner–Wintersteiner et de fleurettes. Possibilité de présence de rosettes de Homer–Wright qui sont non spécifiques [127].

a. Le rétinoblastome différencié :

Il se caractérise par la présence de cellules d'aspect bipolaire. Il existe des formes extrêmement différenciées qui ont été désignées sous le terme de rétinocytome (rétinome) et se présente sous forme d'une petite masse en plaques non infiltrant constituée de cellules d'aspect bénin avec de nombreuses fleurettes sans nécrose ni mitose.

Cette forme différenciée présente trois agencements typiques :

- **Rosette de Homer–Wright :** Elle est généralement vu dans le neuroblastome, le médulloblastome, les tumeurs primitives neuro-ectodermiques et le rétinoblastome [127]. il s'agit d'un agencement radiaire autour de matériel fibrillaire éosinophile.

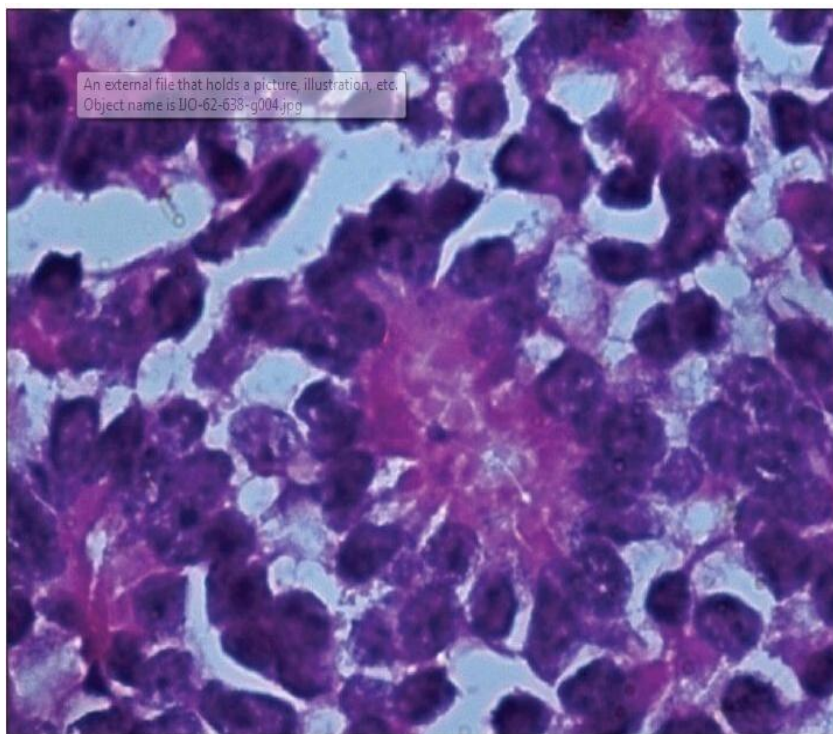


Figure 34: Rosette Homer–Wright (H and E, $\times 400$) [127]

- **Rosette de Flexner-Wintersteiner (FW) et fleurettes :** qui représentent une différenciation photoréceptrice. Les cellules cuboïdes ou cylindriques basses sont agencées radialement autour d'une lumière centrale à bordure très nette marquée par une membrane limitant avec des noyaux à l'opposé de la lumière. Les rosettes de FW ne sont pas pathognomoniques parce qu'elles se produisent également dans le médullo-épithéliome malin et dans certaines tumeurs pinéales. Elles sont parfois incomplètes, avec des cordons anastomotiques. Dans les fleurettes, les cellules agencées en fleurs de lys, ont un cytoplasme abondant pâle, éosinophile, de petits noyaux hyperchromatiques.

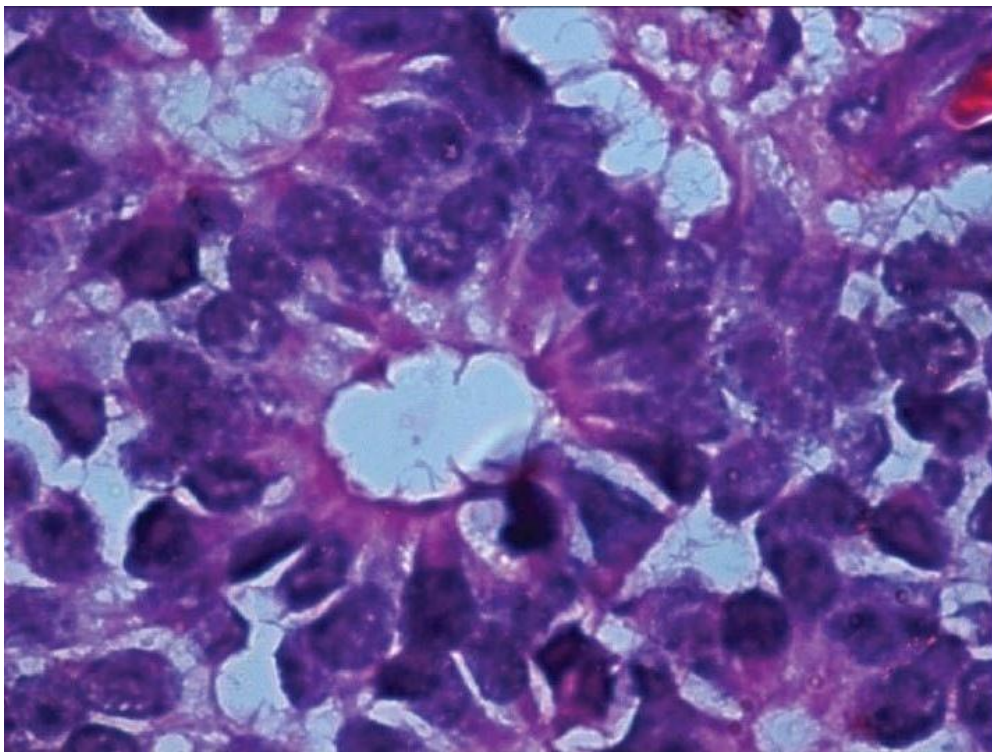


Figure 35 : rosette de *Flexner-Wintersteiner* [127].

b. Les rétinoblastomes indifférenciés :

Ils sont essentiellement formés de cellules anaplasiques à noyau hyperchromatique et cytoplasme plutôt rare, se développant en placards ou en

manchons périvasculaires. Les mitoses sont généralement nombreuses et il existe souvent une abondante cytonécrose. On observe relativement peu de signes de différenciation en photorécepteurs.

c. Les Rétinoblastomes diffuses :

De croissance diffuse sans épaissement significatif de la rétine, l'essaimage se fait par la vitrée et la chambre antérieure, c'est la forme la plus rare, qui se voit surtout à la fin de la 1ère décennie.

d. Les facteurs histo-pronostiques [35] :

Les facteurs histo-pronostiques à rechercher sont : l'envahissement choroïdien, l'extension tumorale au nerf optique, l'extension extra-oculaire et l'envahissement de la chambre antérieure. Elles sont, selon leur degré d'importance, habituellement considérées comme un risque majeur de métastases et donc de mauvais pronostic.

❖ Envahissement choroïdien :

L'atteinte choroïdienne superficielle, de la partie la plus interne de la choroïde, n'est pas un facteur de gravité contrairement à l'atteinte profonde (partie externe, sur le versant scléral), qui comporte de nombreuses structures vasculaires.

❖ Envahissement du nerf optique :

Selon la profondeur de l'invasion, l'atteinte du nerf optique a été classée en 4 stades:

- pré-laminaire ;
- laminaire ;
- rétro-laminaire ;
- à la tranche de section.

❖ L'invasion de la chambre antérieure

Elle est relativement rare, de l'ordre de 2 à 7%. Elle est parfois la première manifestation de la forme infiltrant diffuse du rétinoblastome. La cellulite orbitaire est

souvent le signe d'une atteinte de la chambre antérieure dans les cas de rétinoblastome avancé avec nécrose massive. L'invasion de la chambre antérieure peut être cliniquement manifeste par une rubéose de l'iris, et une hypertonie oculaire.

e. Les groupes de risque

L'examen anatomopathologique permet de définir des groupes de risque, guidant les indications du traitement adjuvant :

- **Groupe de risque élevé :**
 - Exérèse microscopique incomplète
 - Envahissement de la tranche de section du nerf optique, ou des gaines méningées.
 - Envahissement extra-sclérale.
- **Groupe de risque moyen :**
 - Envahissement rétro-laminaire du nerf optique.
 - Envahissement choroïdien massif.
 - Envahissement du segment antérieur de l'œil.
- **Groupe de faible risque :**
 - Envahissement choroïdien minime.
 - Envahissement du nerf optique absent ou limité à sa portion pré-laminaire.

2. Etude immuno-histochimique : [74]

Les cellules tumorales sont immunomarquées par les anticorps anti-protéine S100, anti-NSE (Enolase Spécifique Neuronale), anti-GFAP (Protéine Glio-Fibrillaire Acide), et dans les formes différenciées par les anticorps anti-antigènes photorécepteurs solubles (anti-S).

L'immunohistochimie aide également au diagnostic différentiel avec les hamartomes astrocytaires de la rétine, les neurocytomes et ganglioneuromes (marqueurs gliaux et/ou neuronaux), les PNET (Primitive Neuro-Ectodermal Tumors) de l'enfant (immunomarquées par NSE, CD99, synaptophysine) et les carcinomes bronchiques à petites cellules de l'adulte (cytokératines, chromogranine A, TTF1 (facteur thyroïdien de transcription), synaptophysine, NSE).

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU RETINOBLASTOME :

Les indications thérapeutiques sont en fonction du caractère uni- ou bilatéral du rétinoblastome, de l'existence d'une atteinte vitréenne ou pré-rétinienne, du nombre, de la localisation (en particulier par rapport à la papille et la macula), et de la taille des tumeurs [43].

1.Objectifs du traitement :

- préserver le pronostic vital reste un défi dans notre contexte où le patient consulte à un stade avancé, voire même au stade métastatique.
- Préserver l'œil et la vision.

2.Moyens thérapeutiques et indications :

a. Traitement chirurgical

2. a-1. L'énucléation :

L'énucléation était le traitement initial pour le rétinoblastome intra-oculaire et reste un traitement majeur à ce jour pour la maladie intra-oculaire avancée. L'énucléation est indiquée pour l'atteinte unilatérale avec une large diffusion de la tumeur intra-oculaire. Avant tout geste chirurgical, il faut d'abord discuter avec la famille l'indication, donner des informations avec le langage le plus clair, obtenir le consentement des parents et faire une évaluation minutieuse à la recherche de métastases [57].

Les critères de qualité de l'énucléation sont: section du nerf optique la plus postérieure possible dans la cavité orbitaire, absence d'effraction du globe oculaire, mise en place d'un implant orbitaire, plus volontiers en corail actuellement.

✓ **Principe de l'énucléation :**

Exérèse du globe oculaire intact par section des six muscles oculomoteurs et du nerf optique [58].

✓ **Protocole de l'énucléation:**

1. L'intervention peut être très bien conduite sous anesthésie locale péri-bulbaire chez un adulte. Chez l'enfant, l'anesthésie générale est évidemment indispensable.
2. Mettre en place d'un *blépharostat*.
3. À l'aide d'une pince à griffes et des ciseaux, réaliser une dissection de la conjonctive au limbe sur toute sa circonférence, pour la séparer de la cornée.
4. À l'aide des ciseaux mousses, séparer la conjonctive du globe dans les quatre quadrants entre les muscles oculomoteurs. C'est une dissection facile, mais qui doit être poursuivie jusqu'à l'équateur du globe.
5. À l'aide d'un crochet à strabisme, prendre successivement les quatre muscles droits en passant sous la conjonctive à leur bord, puis en glissant à leur face postérieure. En glissant le crochet en avant, on individualise leur insertion. Sectionner chaque muscle à 1 ou 2 mm de son insertion sclérale. Pour saisir les muscles, on pourra s'aider d'une pince de Halsted ou des sutures.
6. Passer des ciseaux courbes à bout mousse tout autour du globe en nasal ou en temporal, jusqu'à ce que l'on perçoive au fond le cordon dur du nerf optique.
7. Extraire le globe de l'orbite, individualiser et sectionner les deux muscles obliques restants.

Après une énucléation, on peut mettre en place dans l'orbite une prothèse du même type et suturer ensemble les insertions des muscles droits de façon cruciforme,

devant la prothèse (il existe des implants plus sophistiqués, auxquels on peut fixer les muscles oculomoteurs). La capsule de Tenon et la conjonctive seront alors suturées en deux plans.

L'énucléation après irradiation pose parfois des problèmes particuliers. L'irradiation des tumeurs intra-oculaires provoque une fibrose des muscles oculomoteurs et du tissu ténonien dans la zone irradiée. La conjonctive est souvent ischémique, remaniée et accolée au globe. La dissection doit, par conséquent, être particulièrement soignée, de manière à libérer entièrement le globe des tissus pathologiques avant la section des muscles et l'énucléation. Dans ces cas, l'implant prothétique doit être recouvert avec du tissu ténonien et conjonctival sain, non irradié, afin d'éviter qu'il ne soit exposé à la suite d'un défaut de cicatrisation [13].

✓ **Indications :**

Pour le rétinoblastome unifocal unilatéral, l'énucléation est le traitement le plus sécuritaire recommandé pour les yeux des Groupes D et E de la CIRI.

Les yeux du groupe E comportent d'importants risques pour la vie et ne peuvent ordinairement pas être sauvés. Le premier traitement sera donc l'énucléation, que la maladie soit unilatérale ou bilatérale. Même les meilleures thérapies courantes ne réussissent pas à sauver l'œil, et encore, elle comporte une importante morbidité et un risque d'extension extra-oculaire et métastatique.

2. a -2 L'exentération :

Il s'agit de l'exérèse du contenu complet de l'orbite, jusqu'au massif osseux orbitaire. En général, on réalise ensuite une greffe de peau. L'exentération est une intervention très mutilante. Elle n'est presque jamais indiquée. Elle ne devrait pas être tentée comme une procédure initiale en cas de rétinoblastome avec extension orbitaire qu'après échec d'un traitement de réduction du volume tumoral par chimiothérapie (2

à 4 cycles) ou radiothérapie pour faciliter l'énucléation [62]. Ainsi, dans notre série, nous n'avons réalisé aucune exentération.

2. a-3 L'implant oculaire

L'appareillage de l'orbite anophtalme, au moyen d'un implant, améliore considérablement l'aspect esthétique après une énucléation, en évitant chez l'enfant un retard du développement de l'orbite osseuse et une asymétrie inesthétique du visage. L'implantation orbitaire permet également à la prothèse esthétique d'avoir une motilité aussi proche que possible de la motilité physiologique dans les principales directions du regard.

Il existe divers implants orbitaires, présentant chacun des avantages et des inconvénients. Les 3 types utilisés dans notre série sont :

✓ Implant d'Allen :

Cet implant est fabriqué en polyméthyl-méthacrylate rigide hydrophobe (PMMA) et comporte quatre boucles antérieures dans lesquelles les muscles droits sont insérés, puis suturés en croix en avant de l'implant. Sa motilité est satisfaisante et il est bien toléré à long terme. Il est utilisé chez des patients énuclés pour mélanome ou rétinoblastome, il produit moins de 4% de complications locales, telles qu'une érosion superficielle, une exposition ou une migration de l'implant [13].

✓ Implant d'hydroxyapatite :

L'hydroxyapatite (HA) est un sel complexe phosphocalcique présent dans le tissu osseux humain. Elle est hautement biocompatible, non toxique, non résorbable, inerte et non allergène. L'exposition de l'implant est la complication la plus fréquente survenant dans 3 à 11% des cas, alors que l'infection est la complication la plus grave [13].

✓ Implant en céramique :

L'utilisation des implants en céramique (oxyde d'aluminium) a été approuvée au Canada en 2001. La céramique est un matériau léger, inerte et poreux qui offre des possibilités de croissance des tissus fibro-vasculaires similaires à celles des implants en hydroxyapatite (HA). Les ostéoblastes et les fibroblastes prolifèrent plus rapidement sur la céramique que sur l'HA, permettant une intégration tissulaire plus rapide. De plus, la céramique a une surface beaucoup plus lisse que l'HA et est associée à une inflammation tissulaire post-opératoire moindre. À l'instar des implants poreux synthétiques, les implants en céramique coûtent moins que les implants en HA [60].

Plusieurs facteurs de risque d'exposition d'implant ont été identifiés [61] :

- liés à la technique chirurgicale : la fermeture sous tension ou la suture en un seul plan de la capsule de Tenon et de la conjonctive exposent à un taux élevé d'exposition, voire d'expulsion d'implant. D'autres facteurs interviennent notamment l'œdème et l'hémorragie per opératoire.
- Liés à l'infection : devant toute exposition, il faut penser et rechercher une infection qui est non seulement un facteur de risque d'exposition, mais contre-indique le recours aux greffes pour combler le déficit.
- Liés à l'implant : plusieurs facteurs peuvent compromettre la vascularisation conjonctivale entraînant même une nécrose conjonctivo-ténonienne notamment l'implantation d'un implant de très grande taille, la mise en place d'un conformateur inadapté, l'irritation mécanique liée à la surface rugueuse des implants poreux et le retard de la prolifération vasculaire au sein de l'implant.
- Une chimiothérapie adjuvante semble être un facteur de risque important d'exposition de l'implant.

b. Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été précédemment utilisée seulement pour traiter la maladie métastatique, elle a largement remplacé la radiothérapie comme traitement primaire du rétinoblastome.

La plupart des protocoles de chimiothérapie pour le rétinoblastome sont basés sur une combinaison de la carboplatine, l'étoposide, la vincristine, le cyclophosphamide, la doxorubicin, et l'ifosfamide.

2. b-1 La chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie est administrée pour 2 objectifs :

✓ Dans le but de faciliter un traitement conservateur :

La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur et favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l'envahissement vitréen pour rendre la tumeur accessible à des traitements focalisés. C'est après les premiers cycles de chimiothérapie que l'on observe la plus grande réduction tumorale avec résolution du décollement de la rétine dans plusieurs cas.

La chimiothérapie combinée avec la thérapie focale est d'abord utilisée pour le traitement des yeux des groupes bilatéraux B, C ou D de la CIRI et ceux des rares groupes unilatéraux B ou C de la CIRI avec possibilité de bonne vision (bien que la chimiothérapie ne soit généralement pas indiquée pour les maladies unilatérales) [64].

L'énucléation est préférable pour les rétinoblastomes unilatéraux, car la plupart des yeux atteints unilatéralement ont des tumeurs fort-difficile à traiter et ont un faible potentiel visuel même si la tumeur peut être guérie.

Le protocole suivi pour faciliter un traitement conservateur à l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II-Fès est basé sur la combinaison de

Carboplatine (560 mg/m²) et la *Vincristine* (1.5 mg/m² avec une maximale de 2 mg) avec des cures répétées (1 à 6 cures) chaque 3 semaines en fonction de la réponse tumorale.

✓ **Dans le but de faciliter l'énucléation :**

- Les indications de la chimiothérapie première dans un but de faciliter l'énucléation sont [8]:
 - Atteinte orbitaire.
 - Infiltration du nerf optique.
 - Glaucome secondaire : car il contre indique l'énucléation première (risque de rupture tumorale per-opératoire)
- Le protocole est basé sur l'administration de 1 à 2 cures de chimiothérapie selon la réponse tumorale en se basant sur la combinaison de la Carboplatine (200 mg/m²), l'étoposide (100 mg/m²) et la vincristine (1.5 mg/m²).

2. b-2. La chimiothérapie post-opératoire :

L'examen anatomopathologique permet de définir les groupes à risque, guidant les indications du traitement adjuvant.

✓ Les groupes à risque :**Tableau 20:** les groupes à risque métastatique en cas de rétinoblastome.

Groupe à risque élevé :
▪ Exérèse microscopique incomplète ; ▪ Envahissement de la tranche de section du nerf optique ou des gaines méningées ; ▪ Envahissement extra-sclérale.
Groupe à risque moyen :
▪ Envahissement rétro-laminaire du nerf optique ; ▪ Envahissement choroïdien massif ; ▪ Envahissement du segment antérieur de l'œil.
Groupe à faible risque :
▪ Envahissement choroïdien absent ou minime ; ▪ Envahissement de nerf optique absent ou limité à sa portion pré-laminaire.

✓ Les indications d'un traitement adjuvant :

- Il existe un consensus complet sur l'indication du traitement adjuvant en cas d'envahissement de la tranche de section du nerf optique et d'envahissement microscopique extra-sclérale. Ce traitement comporte en règle une chimiothérapie avec une irradiation de la cavité orbitaire, néanmoins, dans les formes à haut risque, la place de la chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques n'est pas fermement définie.
- Dans le groupe à faible risque, il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant pour la plupart des auteurs [13,53].

Les indications, en dehors de toute étude randomisée, sont en revanche beaucoup plus controversées dans les groupes de risque moyen et le seul travail prospectif unicentrique rapporté ne conclut pas à un traitement adjuvant. La difficulté de quantification de l'atteinte choroïdienne fait préconiser par certains une chimiothérapie quel que soit le degré minime ou massif de cette atteinte [74].

Le protocole de la chimiothérapie post-opératoire est basé sur une alternance des cures CADO et Carbo/VP16. Il s'agit de 4 cures en cas de facteurs histopronostiques moyens et 6 cures en cas de facteurs histopronostiques élevés.

Dans notre série, 8 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante selon le protocole alternant des cures CADO et Carbo/VP16 appliqué à l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique, avec un nombre de cures variable en fonction du risque objectivé par l'étude anatomopathologique après l'énucléation.

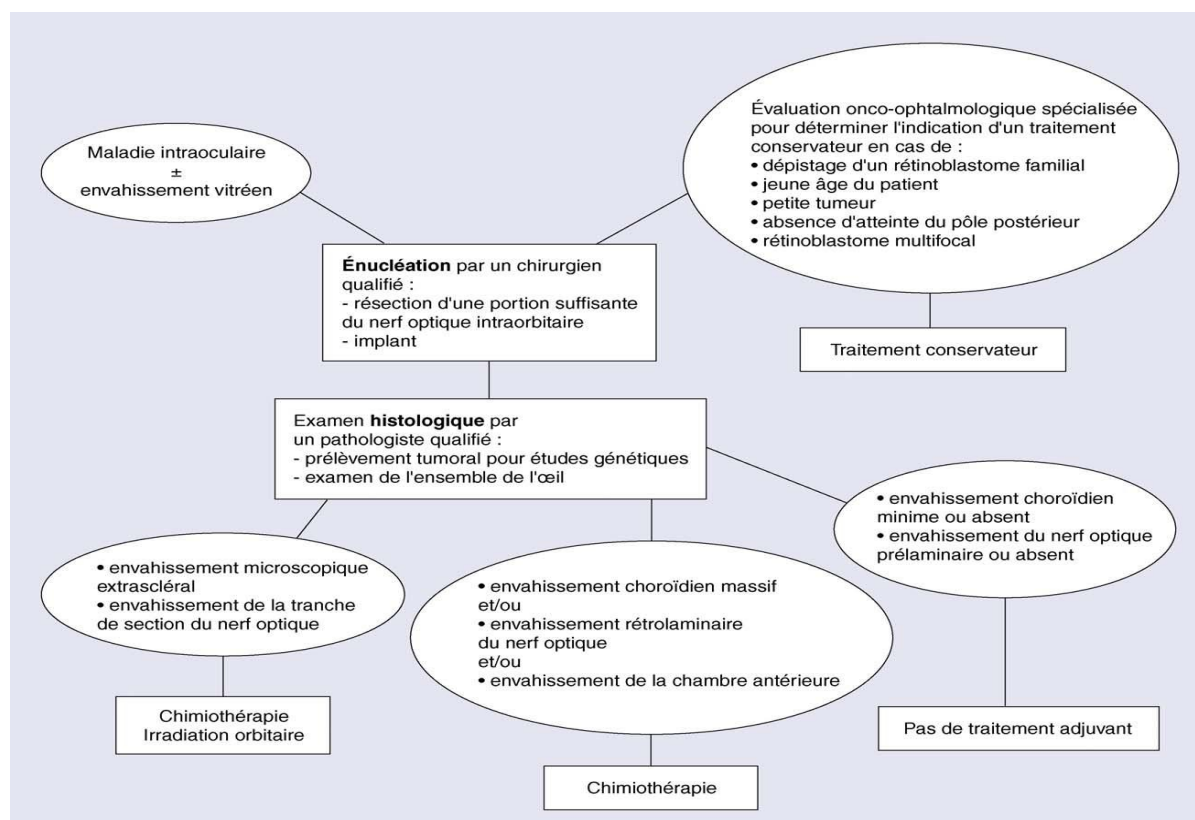


Figure 36: indication thérapeutique dans les cas de rétinoblastome unilatérale et les indications de la chimiothérapie adjuvant après énucléation.

2.C. Le traitement conservateur :

Les plus grandes avancées thérapeutiques dans le domaine du rétinoblastome concernent les traitements conservateurs. Ceux-ci sont indiqués aujourd'hui chez environ 20 % des patients présentant un rétinoblastome unilatéral et chez la grande majorité des patients présentant une forme bilatérale, au moins pour l'un des deux yeux [43].

Le traitement conservateur du rétinoblastome comprend un éventail de différentes techniques utilisées seules ou en association. Leurs indications dépendent de l'évaluation de chaque tumeur et doivent être discutées dans un milieu onco-ophtalmologique spécialisé en raison de leur complexité.

Les principes de base des traitements conservateurs sont les suivants [10] :

- Diminuer le plus possible le recours à l'irradiation externe en raison de ses risques : retentissement sur la croissance orbito-faciale, cataracte (même si elle est opérable), rétinopathie radique, risque aujourd'hui rare d'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de retentissement endocrinien, et surtout majoration du risque de cancer secondaire dans le territoire irradié.
- Préserver la vision le plus possible.

2. C-1 : La cryothérapie :

✓ Principes :

Elle consiste à geler la tumeur à l'aide d'une cryode qui descend jusqu'à -180°C . Le traitement est réalisé sous anesthésie générale et sous contrôle du fond d'œil [6]. Il est toutefois recommandé de ne pas utiliser cette technique pour des tumeurs situées à moins de 5 mm de la macula, en raison du risque de rétraction provoquée par la cicatrice [13].

Elle est contre-indiquée en cas d'envahissement du vitré. La cryothérapie permet de guérir la tumeur dans environ 76% des cas. En cas d'échec après trois séances, il vaut mieux utiliser une thermo-chimiothérapie ou un disque d'iode 125. La cryothérapie, surtout en cas de mauvaises indications (tumeur trop volumineuse ou trop postérieure), peut être responsable des complications vitro-rétiniennes : déchirure, décollement de la rétine, rétraction maculaire.

✓ **Indications :**

- tumeurs ne dépassant pas 3 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur situées en avant de l'équateur [6,13,43,64].
- tumeurs résiduelles ou récurrentes après réponse incomplète ou après chimio réduction [13].
- indiquée pour les yeux sans décollement de la rétine, moins de 72 heures avant une chimiothérapie systémique pour les tumeurs du groupe D de la CIRI, l'envahissement du vitré, et la récurrence. La technique consiste en une seule application de congélation dans un secteur à la périphérie d'une rétine saine, à proximité de l'envahissement du vitré, ou adjacente à la masse tumorale. la cryothérapie augmente la pénétration vitréenne du médicament de chimiothérapie administré [64].

✓ **Résultats :**

Les résultats de la cryothérapie pour les petites tumeurs sont excellents. Desjardins et al, ont traité 89 tumeurs jusqu'à 3 mm de diamètre, sans essaimage vitréen, et sont parvenus par cryothérapie seule, à guérir 68 cas (76%) [67].

2.C .2 : La thérapie au laser :

✓ principe :

Elle agit en détruisant physiquement le tissu viable et la tumeur par la chaleur [64]. La thermothérapie consiste en l'application au niveau de chaque tumeur, par voie trans-pupillaire d'un faisceau de laser diode (810 nm) utilisé en mode continu. Le faisceau laser (Iris Medical®) est administré par un adaptateur fixé sur un microscope opératoire en utilisant un verre à trois miroirs pour visualiser le fond d'œil. La taille du spot varie entre 0,8 et 2 mm, en fonction de la taille tumorale, l'intensité utilisée ainsi que le temps d'application varient en fonction de la taille de la tumeur et de la réponse clinique observée [68].

✓ Indications :

La photocoagulation au laser est utilisée pour les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles et les récives après la chimiothérapie, particulièrement pour les lésions postérieures à l'équateur.

✓ Résultats :

- Abramson dans une série portant sur 278 foyers de rétinoblastome traités par photocoagulation, a obtenu une guérison dans 97% des cas de tumeurs jusqu'à 1 DP, et 41% pour des tumeurs de plus de 5 DP [19].
- Le diamètre et l'épaisseur représentent les 2 facteurs qui influencent les résultats de cette thérapie.

✓ Complications :

Lorsque le laser est utilisé à des puissances trop élevées ou à répétition excessives, cela peut causer des hémorragies, la rupture d'une tumeur, des perforations de la membrane limitative interne, une traction de la rétine et /ou l'envahissement du vitré. Enfin, l'utilisation du laser avec une pupille insuffisamment dilatée peut causer des brûlures de l'iris.

2. C .3 : La thermo-chimiothérapie

✓ Principe :

C'est un protocole de traitement pour les rétinoblastomes en combinant l'effet synergique de l'hyperthermie avec des agents chimio-thérapeutiques dérivés du platine. La chaleur augmente la perméabilité des membranes cytoplasmiques au Carboplatine, dont l'efficacité pour le traitement du rétinoblastome extra-oculaire a été reconnue, et potentialise son action pour le traitement des tumeurs intra-oculaires. Le protocole comporte une perfusion intraveineuse de Carboplatine suivie, deux heures après, par un réchauffement de la tumeur au moyen d'un laser à diode branché sur un microscope opératoire [13].

Cette technique est basée sur les données expérimentales, elle a été introduite en thérapeutique humaine en 1994 par Murphee [53].

✓ Indications :

Les tumeurs très étendues (> 15 mm après chimio-réduction) ou associées à un essaimage vitréen diffus ou localisé sont des contre-indications à la technique, ainsi que l'essaimage pré-rétinien massif, le décollement de rétine étendu, ou l'envahissement de la tête du nerf optique ou de la chambre antérieure.

Les auteurs conseillent de ne la réserver qu'aux lésions de 10 voire 6 millimètres ou moins situées au pôle postérieur, et ils recommandent de réaliser deux séances d'hyperthermie à 8 jours d'intervalle dans tous les cas.

✓ Complications :

Les complications sont essentiellement des atrophies localisées de l'iris par contact accidentel du rayon infrarouge, des opacités périphériques sectorielles du cristallin, des tractions vitréennes, des hémorragies rétinienne, et des obstructions vasculaires. La localisation juxta-papillaire est, pour cette raison, une contre-indication relative [63].

✓ Résultats :

Les résultats sont encourageants. Dans une série traitée par thermo-chimiothérapie, 186 tumeurs ont bien répondu et 17 d'entre elles ont rechuté soit un taux d'échec global de 12.89%. L'échec des traitements a abouti à une énucléation secondaire dans 7 cas (soit 4.76% des yeux initialement traités) avec des complications oculaires qui sont rares. Il s'agit initialement de quelques cas d'atrophie irienne qui ont été observées en raison d'une dilatation parfois médiocre de la pupille. Mais la complication la plus importante a été l'apparition de tractions vitro-réiniennes entraînant un décollement de rétine dans trois cas [68].

2. d. Radiothérapie :

Le rétinoblastome est une tumeur radiosensible.

La radiothérapie occupe une place importante dans deux situations [65] :

- soit en tant que traitement adjuvant de l'énucléation en cas de facteurs histopathologiques de pronostic défavorable afin d'éviter l'apparition de récives orbitaires ou métastatiques.
- soit dans le cadre d'un traitement conservateur.

2. d.1 : La radiothérapie externe :**✓ Indications**

Indiquée lorsque le nombre, le volume et la localisation des tumeurs contre-indiquent un traitement focal. Elle est aujourd'hui presque toujours appliquée dans un deuxième temps, après une chimiothérapie de première intention, selon les critères suivants :

- traitement primaire ou complémentaire de tumeurs avancées (groupe D) ;

- tumeurs affectant la région maculaire et le nerf optique, après chimio-réduction et non traitables par plaques radio-actives ou autres modalités focales, voire en première intention.
- présence d'un essaimage non traitable par brachythérapie ou chimiothérapie seule.
- résistance ou récurrence diffuse sous-rétinienne ou vitréenne après thérapie focale ou chimiothérapie avec ou sans décollement de la rétine sur un œil unique.
- extériorisation de la tumeur et atteinte du nerf optique en arrière de la lame criblée après énucléation.

2. d. 1 : La brachythérapie :

✓ Principes :

La brachythérapie consiste à mettre la tumeur en contact avec une source d'irradiation et son principal avantage est de délivrer, sur une brève période, une dose d'irradiation élevée dans un volume cible limitée. En ophtalmologie, les dispositifs actuellement employés pour la brachythérapie des tumeurs intraoculaires se présentent sous forme de plaques chargées de divers radio-isotopes. Ces plaques radio-actives sont suturées à la sclérotique derrière la base de la tumeur [13].

Les plaques sont habituellement faites de l'or ou d'un autre matériel de protection qui protège la rétine et les autres structures adjacentes à la tumeur. Les plaques laissées en place jusqu'à ce que la dose prescrite soit atteinte, habituellement en 2 à 4 jours. L'iode 125 est le préféré des radio-isotopes dans de nombreux établissements, car il a un faible ratio de la dose en profondeur que d'autres radio-isotopes tels que le cobalt-60 ou Iridium-192. Cette pénétration diminuée maintient l'irradiation des structures de l'œil à proximité à un minimum [66].

La dose typique de brachythérapie en cas de rétinoblastome est 35–55 Gy, elle est délivrée à la tumeur à un taux de 0.3 – 0.6 Gy / h [66].

✓ **Indications :**

- En cas d'envahissement localisé et périphérique du vitré, les disques d'iode 125 sont très efficaces [67].
- indiquée dans les cas de tumeurs de dimension moyenne, entre 4 et 15 mm de diamètre et 9 mm d'épaisseur, non traitables par photocoagulation, cryothérapie, thermothérapie ou thermo-chimiothérapie. La localisation équatoriale est la localisation idéale sur le plan pratique.

2.d.3 Les complications de la radiothérapie :

Elles sont en fait majorée par l'association d'une chimiothérapie sur un terrain prédisposé. Elles sont d'autant plus marquées que l'enfant est jeune au moment de l'irradiation [65] :

- Le défaut de croissance du massif facial dans le territoire irradié a des conséquences esthétiques avec, en particulier, une hypoplasie orbitaire entraînant en cas d'irradiation unilatérale une asymétrie faciale, en cas d'irradiation bilatérale une dépression temporale bilatérale.
- Des séquelles endocrines du fait du risque non négligeable d'irradiation hypophysaire dont la manifestation essentielle est un défaut de sécrétion de l'hormone de croissance dépisté par un ralentissement de la vitesse de croissance dans les années suivant l'irradiation. La perturbation d'autres sécrétions endocrines (thyroïdienne, corticotrope) est plus rare.
- Une augmentation de risque de sarcome secondaire dans le volume irradié. Ce risque est proportionnel à la dose administrée. Par ailleurs, les sujets atteints de rétinoblastome ont déjà constitutionnellement un risque élevé de tumeur

secondaire, en particulier de sarcome (surtout dans les formes bilatérales ou unilatérales multifocales). De ce fait, les tumeurs secondaires

- Observées ne doivent pas toutes être attribuées à la radiothérapie d'autant que plus qu'un tiers des patients ont été atteints des tumeurs en dehors du volume irradié ou sans avoir reçu une radiothérapie. Le risque de tumeur secondaire est majoré par l'adjonction d'une chimiothérapie (les alkylants) qui augmente ce risque à la fois dans et en dehors de la surface irradiée. La survie globale des patients atteints de rétinoblastome dépend de l'apparition de cancer secondaire dont le risque augmente avec le délai de suivi.
- Des séquelles oculaires comme la sécheresse oculaire et parfois la cataracte. Le taux d'incidence moyen de la cataracte a été estimé dans la littérature à 31%. Il semble être plus grand si la dose totale est délivrée par un faisceau antérieur que par un faisceau latéral.
- Les autres complications oculaires : la rétinopathie radique, la neuropathie optique et l'hémorragie vitréenne. Cependant, le retentissement visuel dépend des sites tumoraux initiaux et des effets secondaires de l'ensemble des traitements (la radiothérapie, la chimiothérapie et les traitements locaux).

Ce risque de complications post-radiques paraît considérablement réduit par le développement de nouvelles techniques de curiethérapie par l'absence d'irradiation des paupières, des tissus orbitaires et de la paroi osseuse, avec pour conséquence un meilleur résultat esthétique qu'avec la radiothérapie externe en particulier l'absence d'atrophie faciale. Le territoire irradié limité dans les nouvelles techniques de curiethérapie réduit la zone de risque de tumeur secondaire [65].

3. Nouvelles techniques thérapeutiques :

a. La chimiothérapie intra-artérielle :

La chimiothérapie intra-artérielle (IAC) est une thérapie ciblée qui implique l'administration de la chimiothérapie directement dans l'artère ophtalmique. Les progrès techniques récents des microcathéters permettant un cathétérisme direct supra-sélectif de l'artère ophtalmique, avec l'utilisation de la chimiothérapie intra-artérielle associé à un taux de récupération oculaire de plus de 70 à 80% peut être obtenu.

Bien que le melphalan soit l'agent le plus couramment utilisé en chimiothérapie intra-artérielle, et le plus efficace, il est souvent combiné avec le topotécan ou avec le carboplatine lorsque les réponses sont sous-optimales ou la maladie intra-oculaire est très avancée. Les doses des agents chimiothérapeutiques sont déterminées par l'âge et par le volume tumoral.

Les doses rapportées capables de donner un effet anti-tumorale significatif avec une toxicité limitée sont d'ordre de 2,7 à 7,5 mg de melphalan, de 0,3 à 0,6 mg de topotécan, et 25 à 50 mg de carboplatine.

✓ Résultats :

- Dans une série publiée par Shields et al [72], cette technique a été appliquée chez 2 catégories de malades :
 - En cas d'échec d'une chimiothérapie systémique de réduction. l'IAC a été livré en 2^{ème} intention dans 34 cas :
 - une réponse initiale a été objectivée dans tous les cas,
 - chez 62% des cas le contrôle à long terme a été bien maintenu, dont les resultats sont :
 - favorables chez les **groupes A à D** (95% des cas),

- moins favorables chez le **groupe E**, dont l'énucléation a été évitée chez un tiers des patients. La progression tumorale a été contrôlée chez tous les patients du groupe E. La principale raison de l'énucléation dans ce groupe a été la récurrence sous-rétinienne et /ou l'envahissement vitrien. Ceci pourrait être surmonté par l'utilisation actuelle de la chimiothérapie intra-vitréenne.
- Concernant l'IAC en 1^{ère} intention :
 - parmi les 36 patients inclus dans cette étude, 31 patients (soit 81% des cas) sont classés en groupe D et E. Le taux de sauvetage du globe oculaire chez cette catégorie a été de 72%
 - Dans une autre étude [73] :
 - le taux de récupération du globe oculaire était de 74% chez tous les patients, et de 85% chez le sous-groupe qui a été mis sous IAC sans chimiothérapie systémique.
- Une neutropénie transitoire a été bien marquée chez les patients recevant l'IAC bilatéralement. Aucun enfant n'est décédé par la maladie métastatique.

✓ Complication de l'IAC :

Les complications possibles suite au traitement par l'IAC sont [72] :

- Des complications simples :
 - œdème transitoire des paupières.
 - Blépharoptose.
 - érythème frontale.
 - alopecie réversible de cuir chevelu.
- Des complications plus durables :
 - hémorragie du vitré.
 - le spasme de l'artère ophtalmique.

- obstruction de l'artère ophtalmique ou des branches des artères rétiniennes.
- ischémie partielle de la choroïde.
- la neuropathie optique.

b. La chimiothérapie intra-vitréenne :

Lorsque l'ensemencement du vitré se produit dans le rétinoblastome, les perspectives pour les patients peuvent être sombres, et beaucoup vont subir une énucléation. L'essaimage vitréen est considéré comme la principale cause d'enucléation primaire et secondaire malgré le grand succès et le taux de survie oculaire obtenu après une IAC. La chimiothérapie intra-vitréenne (IVT) semble être la solution pour éviter l'enucléation secondaire suite à l'essaimage vitréen.

Cette technique comporte des défis:

- risque de dissémination de la tumeur.
- La toxicité rétinienne.

✓ Protocole :

Un protocole strict a été adopté pour atténuer le risque de dissémination du cancer à la suite de l'injection IVT. Avant la procédure, il faut évaluer chaque œil avec biomicroscopie ultrasonore et éliminer les contre-indications qui sont la présence de [51]:

- Graines dispersées de manière diffuse dans toute la cavité vitreuse.
- Invasion du segment antérieur et/ou du corps ciliaire.
- Glaucome secondaire.
- Décollement de la rétine bulleux.
- Hémorragie intra-vitréenne.

Afin de bloquer la sortie des cellules cancéreuses après la chimiothérapie injectée, il faut appliquer trois cycles de gel-dégel en cryothérapie au site de l'injection, lorsque l'aiguille est retirée. Cette technique de congélation sera capable probablement de détruire toutes les cellules cancéreuses qui peuvent échapper à travers le site d'injection. Récemment, une méta-analyse intéressante publiée par Smith et al., évaluant le risque de la propagation extra-oculaire après l'injection intra-vitréenne de rétinoblastome. Parmi les 315 yeux de 304 patients qui ont subi des injections (1304 injections). La proportion de patients ayant une propagation extra-oculaire a été jugée de 0.007 [82]. A partir de ces données, les risques de dissémination extra-oculaire sont faibles et peuvent être évités grâce à une sélection appropriée des cas et l'utilisation des techniques de sécurité renforcée.

✓ **Résultats:**

Sheilds et al., dans une série de 11 cas avec des graines vitreuses, ont montré 100% des cas de récupération du globe avec le chlorhydrate de melphalan [36]. Dans une autre série de 40 cas avec essaimage vitréen après un traitement standard du rétinoblastome, publié par Scheilds et Manjandavida FP, un contrôle tumoral a été obtenu dans 100% des cas après la chimiothérapie intra-vitréenne avec un sauvetage oculaire dans 88% des cas, l'énucléation était nécessaire dans 5 cas suite: à des graines sous-rétiniens récurrentes ($n = 2$), un glaucome néo-vasculaire avec hémorragie intra vitréenne ($n = 2$), et une nécrose rétinienne hémorragique ($n = 1$) [79].

c. La thérapie génique :

La découverte en 1953 de la structure de l'ADN par Watson et Crick, et la compréhension des régulations génétiques impliquées dans le développement tumoral ont abouti à la mise au point de thérapies géniques qui permettent de cibler et détruire spécifiquement les cellules tumorales en agissant sur leur matériel génétique.

L'application de la thérapie génique au domaine de l'onco-ophtalmologie se concentre particulièrement sur le mélanome uvéal et le rétinoblastome [69].

Plusieurs études ont utilisé la stratégie du « gène suicide ». Cela consiste à modifier génétiquement une cellule à l'aide d'un vecteur, afin que celle-ci transforme une drogue généralement non létale pour les autres cellules, en composé toxique.

Dans le cas du rétinoblastome, une transfection du gène thymidine kinase (tk) du virus herpes simplex 1 (HSV1) dans les cellules tumorales est suivi d'une perfusion de Ganciclovir dont l'effet sur les cellules transfectées dépend de la phosphorylation de ce produit par la thymidine kinase virale. Le Ganciclovir-triphosphate ainsi formé empêche l'élongation de l'ADN par l'ADN polymérase de la cellule hôte et altère la survie de cette dernière. Dans la thérapie contre le rétinoblastome, un vecteur contenant le gène exogène HSV-tk de HSV1 est utilisé pour transfecter ou infecter la cellule tumorale. Une fois incorporé dans le noyau de la cellule hôte, le gène HSV-tk provoque la synthèse de la thymidine kinase. L'administration de Ganciclovir conduit alors à l'apoptose sélective de la cellule infectée [69]. Cette technique a été appliquée par Chévez-Barrios et al. avec l'adénovirus comme vecteur de transgène de HSV-tk chez 8 enfants atteints de rétinoblastome avec essaimage vitréen et qui ont reçu une injection intra-vitréenne contenant ces adénovirus modifiés, suivie d'une perfusion de Ganciclovir. Toutes les 12 heures pendant 7 jours. Parmi les 8 patients traités, un patient a présenté une disparition de l'essaimage au site d'injection intra-vitréenne transcornéenne à proximité des masses tumorales et les 7 autres, une disparition complète des amas vitréens. De plus, un patient ne présentait toujours pas de récurrence 38 mois après l'injection. Les effets secondaires étaient peu marqués, essentiellement une inflammation faible à modérée, un œdème de cornée, et une augmentation de la pression intraoculaire transitoire.

La grande majorité des études référencées ne s'effectuant qu'in vitro ou portant sur des modèles murins, il faudra encore attendre quelques années avant que ces thérapies ne fassent partie de l'arsenal thérapeutique quotidien du rétinoblastome.

4.Prise en charge thérapeutique du rétinoblastome extra-oculaire :

Le terme « rétinoblastome extra-oculaire » comprend habituellement les atteintes tumorales orbitaires, les extensions ganglionnaires régionales pretragiennes et cervicales ainsi que les atteintes métastatiques. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, la moelle osseuse et le système nerveux central sous forme d'atteinte méningée, sous-arachnoïdienne ou, plus rarement, intra-parenchymateuse.

Les autres sites de métastases (foie, poumons) sont exceptionnels. Le pinéaloblastome ou rétinoblastome trilatéral ne doit pas être considéré comme une métastase mais comme l'un des cancers auxquels sont prédisposés les patients atteints de la forme héréditaire du rétinoblastome.

✓ Indication thérapeutiques :

Les indications thérapeutiques sont donc posées en fonction de la classification précise du rétinoblastome extra-oculaire :

- En cas d'atteinte métastatique épargnant le système nerveux central, la chimiothérapie conventionnelle suivie, en cas de réponse, par la chimiothérapie à haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques, semble être une attitude admise aujourd'hui. La place de l'irradiation des atteintes osseuses para-méningées reste à discuter [13].
- Dans le cadre des formes métastatiques atteignant le système nerveux central, aucun traitement efficace n'est actuellement connu, car la chimiothérapie n'atteint pas la tumeur de façon adéquate et l'irradiation est trop toxique pour

le cerveau et la moelle épinière. La radiothérapie palliative aide quand elle est appliquée au bon moment pour une douleur spécifique et le contrôle de la paralysie [64].

5. Traitement palliatif :

Lorsque la prise en charge thérapeutique à visé curative devient impossible, la décision est d'arrêter les traitements agressifs et d'entrer dans une phase palliative du traitement où les soins de confort seront privilégiés. Il est important de prendre cette décision afin de ne pas faire subir à l'enfant des thérapeutiques agressives inutile et éviter la survenue des effets secondaires comme la neutropénie fébrile chimio-induite, qui est une complication fréquemment rencontrée dans notre série, qui nécessite parfois une hospitalisation avec une antibiothérapie intraveineuse .

Le protocole adopté au sein de l'unité d'hémo-oncologie pédiatrie du CHU Hassan II-Fès se base sur la prescription d'une chimiothérapie basée sur la cyclophosphamide seul en monothérapie par voie orale. A partir de 2014, les patients ont été mis sous chimiothérapie métronomique associant le cyclophosphamide, l'étoposide et l'acide valproïque.

La chimiothérapie métronomique permet [87, 88] :

- de contrôler ou de faire reculer la maladie ;
- la prise orale de la chimiothérapie à domicile améliore la qualité de vie des patients en fin de vie.

IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Globalement le pronostic du rétinoblastome est bon. Une amélioration du taux de survie à 5 ans au cours des dernières années a été noté (tableau 19). Aux Etats Unis le taux de survie a passé de 92.3% entre 1975–1984 à 96.5% entre 1995–2004. Abramson , en 1981, a trouvé un taux de survie de 88% à 5 ans, Zelter en 1988, a trouvé le même taux de survie à 3 ans [59,133 ,134]. Balmer en 1990 a rapporté un taux de survie à 2 ans de 89% et Khelfaoui en 1996 a rapporté un taux de survie de 90% à 3 ans [34, 135]. Dans une étude faite à l'hôpital universitaire de Kinshasa sur une période de 20 ans, à propos de 40 cas de rétinoblastomes, l'abandon du traitement a été observé chez 75% et une mortalité à 92.5% [80].

Tableau 22 : Taux de survie du rétinoblastome [81].

Auteur	Année	Survie	Recul
Elsworth [133]	1981	88 %	5 ans
Zelter [59]	1988	88 %	3 ans
Balmer[135]	1990	89 %	2 ans
Kelfaoui[34]	1996	90 %	3 ans

1. Les facteurs de survie :

Le taux de survie globale du rétinoblastome est lié à plusieurs facteurs :

✓ Accès aux soins médicaux :

Le retard du diagnostic est un phénomène complexe dans lequel plusieurs facteurs interviennent :

- les facteurs socio-économiques jouent un rôle important dans les pays en voie développement où il existe encore un retard dans l'administration des soins médicaux avec une persistance des formes extra-oculaires par rapport aux pays développés.
- Facteurs liés au patient, notamment l'absence de symptômes du rétinoblastome bien évident chez les jeunes enfants, avec l'impossibilité d'exprimer les troubles visuels.

Le retard du diagnostic conditionne le pronostic visuel et vital. Dans une série de 40 patients publiée par Aimé Kazadi Lukusa, à la République démocratique du Congo, le délai moyen entre le début des symptômes et la prise en charge thérapeutique était de l'ordre de 15 mois [111]. Au moment du diagnostic, 36 patients (90%) ont un stade IV de la classification Reese-Ellsworth. Quatre patients ont un cancer localisé, vingt-six enfants ont une maladie locorégionale, et dix cas ont une maladie métastatique. La mortalité a été de 92.5% des cas. Une étude brésilienne a montré que le retard de la consultation est significativement plus long chez les patients ayant une maladie extra-oculaire [112].

✓ Formes héréditaires :

Il est important de différencier entre la survie liée au rétinoblastome et la survie globale, car la survie des malades atteints de rétinoblastome ayant une prédisposition génétique de développer un autre type de cancer, est affectée par le risque élevé de cancer secondaire comparé à la population générale. Chez ces patients, une augmentation de l'incidence d'ostéosarcomes et de sarcomes des tissus mous est élevée en regard ou non d'une zone d'irradiation. Il est clairement établi que l'irradiation, chez les patients avec une prédisposition génétique, augmente le risque de sarcomes. Il existe également à l'âge adulte une incidence plus élevée de

mélanomes et de cancers épithéliaux (poumon, rein, sein) qui sont liées à ce risque [52].

Le décès au cours des 4 premières années est lié au rétinoblastome puis au risque de développer une tumeur maligne secondaire. Dans un rapport plus récent de 1000 patients traités à New York et à Boston, 6% des patients ayant une atteinte bilatérale sont décédés d'une tumeur secondaire après 40 ans du diagnostic en cas de patients traités sans radiothérapie externe. En revanche, 35% sont décédés de tumeurs malignes secondaires en cas de radiothérapie externe utilisée dans leur traitement [52].

✓ **Facteurs histologiques :**

- Le Degré de différenciation : les tumeurs bien différenciées ont un pronostic meilleur par rapport aux formes indifférenciées.

✓ **Risque métastatique :**

Avant l'énucléation, les facteurs de risque d'un rétinoblastome métastatique sont : la taille des tumeurs avancées qui est le signe clinique le plus clairement associé à un risque métastatique accru, en particulier si le segment antérieur est impliqué (Rubéose Irienne, ectropion uvée, hypopyon de la tumeur) [33]. Après l'énucléation, la détermination des facteurs prédictives de risque métastatique est basée sur l'étude histologique de l'œil énucléé :

▪ **Infiltration de la choroïde :**

L'infiltration de la choroïde favorise la dissémination hématogène de la tumeur. Khelfaoui, dans une étude rétrospective a objectivé que seule l'extension choroïdienne massive augmente de manière significative le risque d'extension orbitaire ou métastatique [34]. Pour l'envahissement minime, le taux de mortalité ne semble pas être affecté. Quand l'invasion est massive, le taux de mortalité est d'environ 60% [35].

▪ **Infiltration du nerf optique :**

L'invasion du nerf optique et la zone de résection sont hautement prédictives du mauvais pronostic [36]. L'envahissement du nerf optique favorise l'extension au système nerveux central. Sa gravité est corrélée au niveau d'invasion, qui est classé en 4 grades [35]:

- **Grade I :** Envahissement de façon superficielle de la tête du nerf optique, mais ne comportant pas la lame criblée. Le taux de mortalité dans ce cas est environ 10%.
- **Grade II :** Quand l'invasion arrive jusqu'à la lame criblée, et y compris son envahissement, le taux de mortalité est d'environ 29%.
- **Grade III :** Lorsque l'invasion est au-delà de la lame criblée, mais sans atteinte de la marge chirurgicale, le taux de mortalité est d'environ 42%.
- **Grade IV :** Quand l'invasion arrive jusqu'à la ligne de transection ou au point postérieur d'émergence des Vaisseaux rétiniens centraux du nerf optique, le taux de mortalité est d'environ 67%.

✓ **Délai de l'énucléation :**

L'énucléation du globe faite 120 jours après le diagnostic initial ou plus est associée à un risque métastatique de 4% après 5 ans [35,38].

✓ **Le rétinoblastome extra-oculaire :**

Le pronostic des patients atteints d'une maladie métastatique dépend beaucoup de l'atteinte ou non de SNC. Le pronostic en cas d'atteinte de SNC est sombre malgré une chimiothérapie systémique intensive avec une irradiation cranio-spinale.

Il y a peu de survivants chez les malades ayant une tumeur métastatique. Historiquement, la survie des patients ayant un diagnostic de rétinoblastome métastatique a été rare. Il y a quelques rapports encourageants sur la chimiothérapie à haute dose combinée à l'irradiation corporelle totale, une chimiothérapie intrathécale, et la greffe de moelle osseuse avec une survie à long terme. Comme le cas chez un

enfant publié par Petersen RA, énucléé avec récurrence locale et infiltration de la moelle osseuse mis sous chimiothérapie intensive avec radiothérapie orbitaire et crânienne permettant une rémission par la suite [113].

Dans une étude portant sur 4 cas atteints de rétinoblastomes métastatiques au niveau osseux et au niveau de la moelle osseuse traités par une chimiothérapie intensive, et une consolidation avec greffe des cellules souches hématopoïétiques autologues [114]. La chimiothérapie comprenait des cures de carboplatine et d'étoposide en alternance avec le cyclophosphamide, l'étoposide, associés au carboplatine ou le cisplatine. La radiothérapie a été livrée aux zones de métastases osseuses. La réponse a été favorable avec 2 survivants à long terme.

Une étude récente a inclus 15 patients ayant une forme métastatique mis sous thérapie intensive avec une chimiothérapie à forte dose, et une autogreffe des cellules souches hématopoïétique [115]. Ce protocole a été curatif avec 10 survivants, parmi ces 10 cas, 6 malades ont reçu une radiothérapie et 3 patients ont développé une tumeur secondaire (un ostéosarcome).

2. Le pronostic visuel

La détection précoce des signes d'un rétinoblastome, lorsque les tumeurs sont de petite taille, est le facteur pronostic plus important qui augmente la probabilité de la récupération de l'œil.

Le retard de diagnostic est associé à une diminution de la probabilité de la conservation de l'œil. Le pronostic visuel dépend aussi de la latéralité, la localisation, la taille, des modalités thérapeutiques, de leurs effets indésirables avec des résultats fonctionnels qui peuvent aller d'une vision conservée jusqu'à une cécité totale.

Une corrélation entre le stade selon la classification internationale du rétinoblastome [52] et le pronostic visuel a été notée :

- Les yeux du groupe A sont conservés dans la quasi-totalité des cas avec une excellente acuité visuelle.
- Les yeux du groupe B ont aussi un bon pronostic (95%) mais les résultats visuels varient en fonction de l'atteinte de la fovéa.
- Une récupération à un taux approximant 70% a été marquée au groupe C.
- En revanche, les yeux du groupe D avec une dissémination diffuse et une maladie plus avancée n'ont pas plus de 50% de chances de survie sans l'utilisation de la radiothérapie externe.
- Les yeux du groupe E ne sont sauvés qu'occasionnellement (2%).

La cause la plus fréquente de mauvaise vision est l'atteinte directe de la macula par la tumeur elle-même. En cas de tumeur proche de la macula, il est plus difficile de préserver la vision avec la thermo-chimiothérapie qu'avec la radiothérapie qui est considérée excellente pour les tumeurs para-maculaire dès la résorption du décollement séreux rétinien [16]. Avec la thermo-chimiothérapie, l'énergie délivrée par le laser diode est absorbée par l'épithélium pigmentaire qui produit alors de la chaleur. Cette élévation de température synergique avec le carboplatine entraîne un blanchiment et une destruction de la rétine avoisinante, et peut provoquer une réaction vitréenne.

X. SURVEILLANCE ET SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE RETINOBLASTOME :

Une surveillance régulière ophtalmologique et pédiatrique doit se poursuivre dans les années qui suivent la fin du traitement. La surveillance comprendra une surveillance ophtalmologique avec un suivi par fond d'œil sous anesthésie générale initialement puis sans anesthésie générale secondairement lorsque la coopération de l'enfant sera suffisante. Ce suivi initialement mensuel sera progressivement espacé à un suivi trimestriel jusqu'à l'adolescence puis semestriel. Le suivi ophtalmologique restera ensuite annuel à vie. L'objectif de ce suivi ophtalmologique est la recherche d'une récurrence tumorale, d'une atteinte contralatérale métachrone dans les formes unilatérales. Le suivi de l'appareillage en cas d'énucléation et la recherche de complications oculaires post-traitements locaux (cataracte, hémorragie. . .) [43].

La surveillance sera aussi pédiatrique permettant la prise en charge du handicap visuel, la recherche d'une toxicité secondaire aux traitements (exceptionnel retentissement auditif de la chimiothérapie par carboplatine), ainsi que la détection de tumeurs secondaires [43].

Dès que le diagnostic de rétinoblastome est établi chez l'enfant, il est important d'envisager l'existence d'une prédisposition génétique et donc le risque de récurrence de la maladie chez les jeunes enfants apparentés. L'analyse de l'histoire familiale et de l'histoire tumorale d'un enfant est très précieuse pour évoquer une prédisposition génétique, évaluer les risques de récurrence de la maladie dans la famille et guider la surveillance ophtalmologique de ses apparentés. Naturellement, les résultats des études génétiques menées chez le patient et ses apparentés pourront modifier la surveillance ophtalmologique recommandée [43].

En l'absence d'étude génétique comme le cas dans notre contexte, il est possible de calculer la probabilité pour les apparentés des patients atteints d'un rétinoblastome d'être porteur d'une prédisposition génétique [43,44]. Ces calculs reposent sur la prise en compte des éléments suivants :

- 100% des patients atteints d'une forme bilatérale et 10% des patients atteints d'une forme unilatérale sont considérés comme porteurs d'une prédisposition génétique.
- Le mode de transmission est dominant. Un parent porteur a donc un risque sur deux de transmission à chaque enfant.
- La pénétrance est de 90% à la naissance. Un adulte qui n'a pas développé de tumeur dans l'enfance a une probabilité d'être porteur diminué d'un facteur de 10 par rapport à sa probabilité à la naissance.

(1) 50%	(1) Patient atteint d'un rétinoblastome unilatéral ou bilatéral Probabilité de prédisposition comprise entre 50% et 100% (2) Enfant indemne porteur d'une mutation du gène <i>RB1</i> (3) Descendance d'un patient <i>a priori</i> porteur d'une mutation du gène <i>RB1</i> (patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal ou familial) sans mutation du gène <i>RB1</i> identifiée Première semaine de vie (enfant indemne) Tous les mois jusqu'à 18 mois Espacer progressivement à tous les 3 mois jusqu'à 4 ans Tous les 4 à 6 mois jusqu'à 20 ans Tous les ans à vie
(4) 5%	Probabilité de prédisposition de 5% (1/20) (4) Descendance d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial (5) Fratrie d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal, non familial Premier mois de vie Tous les 2 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans Tous les ans jusqu'à 20 ans
(6) 0,5 %	Probabilité de prédisposition de l'ordre de 0,5% (1/200) à 0,0125% (1/8 000) (6) Fratrie d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial (7) Cousins germains d'un rétinoblastome bilatéral non familial (8) Neveux d'un rétinoblastome bilatéral non familial (9) Neveux d'un rétinoblastome unilatéral non familial Premier mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans Probabilité de prédisposition de l'ordre de 0,005% soit 1/20 000 (~ probabilité de la population générale) (10) Cousins germains d'un rétinoblastome unilatéral non familial Abstention Les calculs de risque prennent en compte que : (1) 100% des patients atteints d'une forme bilatérale et 10% des patients atteints d'une forme unilatérale sont porteurs, (2) transmission dominante, (3) pénétrance de 90% à la naissance ; le corollaire est qu'un adulte qui n'a pas développé de tumeur dans l'enfance a une probabilité d'être porteur diminuée d'un facteur 10 par rapport à sa probabilité à la naissance ■ rétinoblastome bilatéral ■ rétinoblastome unilatéral

Figure 37 : Recommandations de surveillance avant toute étude génétique en fonction du risque [44].

XI. CONSEIL GENETIQUE :

Lorsque le diagnostic de rétinoblastome est fait chez un enfant, les parents se posent très rapidement la question de l'origine du cancer, surtout avec l'absence de cas de rétinoblastome familiale.

1.Consultation génétique :

Elle a pour objectif, en étroite collaboration avec les équipes cliniques, de répondre aux questions portant sur [70] :

- Risques et modalités de transmission d'une prédisposition,
- Risque de naissance d'un autre enfant atteint,
- Risque de survenue d'un second cancer
- Modalité de suivi des enfants à risque.

Le généticien s'appuie sur les tests moléculaires, orientés par l'analyse de l'histoire personnelle et familiale de l'enfant atteint.

2.Etude cytogénétique et moléculaire :

L'étude cytogénétique comprend un caryotype standard et une étude du gène RB1 par la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH). L'approche cytogénétique est irremplaçable pour la détection de translocations, de délétions à l'état de mosaïque, et pour estimer la taille de très grandes délétions.

L'étude génétique proposée à tout patient atteint d'un rétinoblastome unilatéral ou bilatéral, puis à ses apparentés, permet, en fonction des résultats, de lever la surveillance d'un certain nombre d'enfants.

L'étude est réalisée à partir de deux prélèvements sanguins ou parfois d'un prélèvement de sang accompagné d'un prélèvement de la salive. Elle permet de détecter la présence éventuelle d'une mutation dans le gène RB. Il s'agit d'une recherche de longue durée, s'étalant sur plusieurs mois [44].

Un ADN est étudié de bonne qualité sur 3 étapes :

- étude quantitative de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) : pour détecter les réarrangements, délétions et insertions (25% de toutes les mutations RB1 détectées);
- PCR spécifique des allèles : pour détecter l'ensemble des mutations récurrentes, de sorte que tous les exons et introns qui l'encadrent soient séquencés (20% de toutes les mutations détectées dans cette étape), (50% des mutations détectées).
- Si l'on ne trouve pas de mutation, il faut prélever un nouveau prélèvement sanguin pour étudier l'acide ribonucléique (ARN) par transcriptase inverse de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR).

Cette approche par étapes permet de trouver couramment 95% des mutations RB1 dans un laboratoire spécialisé dans le RB1 [64].

L'étude moléculaire ne permet pas de détecter la mutation en cas de patients porteurs d'une mutation à l'état de mosaïque qui ne peut être détectée à partir de l'étude des leucocytes circulantes. Cette forme a été décrite chez au moins 10% de personnes ayant une mutation germinale dans RB1, et devrait être suspectée lorsqu'un parent a une forme de rétinoblastome unilatérale avec un enfant portant une forme bilatérale [71].

3. Interprétation des résultats de l'étude génétique :

- ✓ En cas de résultat négatif, c'est-à-dire en l'absence d'altération identifiée du gène RB, les limites actuelles des techniques conduisent à retenir ce résultat comme peu informatif : il diminue le risque d'existence d'une altération génétique du gène RB, mais ne l'élimine pas de façon absolue [44].

- En cas de rétinoblastome bilatéral, il faut connaître les limites des techniques utilisées qui peuvent ne pas mettre en évidence des altérations existantes de sorte que la surveillance des enfants apparentés au patient doit être poursuivie. Il faut aussi évoquer l'existence de mosaïques somatiques. En effet, une altération du gène RB1 a pu survenir chez le patient au cours du développement embryonnaire et ne pas être présente dans l'ADN leucocytaire. Si la mutation est présente au niveau germlinal, ce patient a un risque de la transmettre à sa descendance. Actuellement, on propose de reprendre l'étude du gène RB1 à la naissance de chacun des enfants d'un patient atteint d'un rétinoblastome bilatéral dans l'enfance et chez qui l'étude moléculaire du gène RB1 s'est avérée négative.
- En cas de rétinoblastome unilatéral, on peut se montrer plus rassurant, le risque d'une prédisposition génétique étant très faible (de 10%, il passe à 2%). Cependant, on ne peut pas éliminer, là encore, les limites des techniques utilisées et le risque de mosaïque somatique. Il est donc recommandé de poursuivre la surveillance ophtalmologique chez les descendants du patient et dans sa fratrie.
- ✓ si une altération génétique est identifiée, celle-ci est la base même d'un test génétique qui peut être proposé aux autres membres de la famille. Dans ce cas, un résultat négatif aura alors toute sa signification : si le sujet testé n'est pas porteur de la prédisposition identifiée dans la famille, il peut être libéré de tout suivi ophtalmologique.
- ✓ La recherche de la mutation est également proposée aux parents. Si l'un des deux parents s'avère porteur, le diagnostic prénatal peut être discuté en cas de projet parental.

CONCLUSION

Le rétinoblastome représente la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant. Il a bénéficié d'énormes progrès thérapeutiques ayant pour objectifs de préserver la vue et la vie. Dans les pays développés, son pronostic est excellent grâce aux progrès réalisés dans le domaine des traitements conservateurs qui augmentent les chances de préservation oculaire et visuelle. Cependant, son pronostic vital reste sombre dans les pays en voie de développement, le plus souvent, suite au retard de diagnostic à cause d'une méconnaissance des symptômes, souvent d'apparence banale (principalement la leucocorie et le strabisme), et l'accès difficile aux soins médicaux.

Le rétinoblastome nécessite une prise en charge multidisciplinaire ainsi qu'un suivi spécialisé à long terme. L'information précoce des patients et de leurs familles concernant les risques de transmission de la maladie et du risque de développement de tumeurs secondaires est nécessaire. Le succès dans la prise en charge du rétinoblastome dépend de :

- La précocité du diagnostic
- L'application rigoureuse du protocole.
- Le suivi régulier des patients pendant et après le traitement.
- La sensibilisation de la population, les généralistes, les ophtalmologues, et les pédiatres de la gravité de cette maladie, afin d'en connaître les signes du début et d'orienter l'enfant rapidement vers un centre spécialisé.
- Le dépistage des sujets à risque afin de poser un diagnostic précoce.
- Une consultation d'information génétique doit être proposée aux parents d'enfants atteints de rétinoblastome et pour tout patient ayant une histoire familiale ou un antécédent de rétinoblastome même unilatéral.
- Avoir un plan national de traitement du rétinoblastome.

Nous espérons qu'à l'avenir nos patients pourront bénéficier de techniques thérapeutiques modernes et des progrès de la génétique. Tout ceci pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des enfants atteints de rétinoblastome.

RESUMES

RESUME

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez le nourrisson et le jeune enfant. Malgré sa rareté, c'est la tumeur maligne intra-oculaire la plus fréquente de l'enfant. Il est unilatérale dans 2/3 des cas et bilatérale dans 1/3 des cas, et peut constituer un syndrome de prédisposition génétique aux cancers.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de rétinoblastomes suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II du Fès, sur une période de 5 ans, allant de Novembre 2010 à Novembre 2015. Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du rétinoblastome.

Nous avons colligé durant cette période 23 cas de rétinoblastomes âgés entre 15 jours et 8 ans avec une moyenne d'âge de 29.5 mois et un sexe ratio (H/F) de 1.55. 56.5% des patients ont une forme unilatérale avec un âge médian au diagnostic de 33 mois, et 43.4% des cas ont une forme bilatérale avec un âge moyen au moment de diagnostic de 24 mois. Aucun enfant n'a une histoire familiale de rétinoblastome. La notion de consanguinité est présente dans 30.4% des cas. Les circonstances de découverte ont été une leucocorie (86.9%), une exophtalmie associée à une leucocorie (13% des cas), un strabisme associé à une leucocorie (8.6% des cas), et une masse orbitaire (13% des cas). L'examen du fond d'œil a objectivé une masse blanchâtre dans 65.2% des cas, un décollement rétinien dans 13% des cas, et un essaimage vitréen dans 26% des cas. Le bilan d'extension a révélé une infiltration médullaire dans 13% des cas et des métastases hépatiques dans 4.3% des cas. L'examen histologique a permis de classer les patients en faible risque dans 58.8% des cas, moyen risque dans 23.5% des cas, et haut risque dans 17.6% des cas. Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie

adjuvante a été indiquée dans 52.2% des cas, l'énucléation a été réalisée dans 73.9% des cas, et une chimiothérapie adjuvante a été préconisée dans 41.1% des cas. Deux cas parmi ceux atteints d'un rétinoblastome bilatéral (20%) ont bénéficié d'un traitement conservateur de l'œil moins atteint. L'évolution a été favorable dans 56.5% des cas, 8.6% des cas sont décédés, 13% des cas sont sous traitement palliatif, 13% des cas sont perdus de vue, 4.3% des cas sont sous traitement curatif, et 4.3% des cas ont rechuté.

A la lumière de ces résultats, le rétinoblastome est une maladie rare et grave chez l'enfant. Il engage le pronostic visuel voire le pronostic vital, mais reste une pathologie curable. Ainsi, l'amélioration de pronostic dans notre contexte nécessite l'amélioration du diagnostic précoce et la concertation multidisciplinaire.

ABSTRACT

Retinoblastoma: Experience of hematology–oncology unit of the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez.

Retinoblastoma is a malignant tumor of neuroepithelial origin, occurring in babies and young children. Despite its rarity, Retinoblastoma is the most intraocular malignant tumor frequency of child. The tumor is unilateral in 2/3 of cases and bilateral in 1/3 of cases, and it is a genetic predisposition syndrome cancer.

This work is a retrospective study of all cases of retinoblastoma followed in the unit of Pediatric Hematology–Oncology department of the university hospital Hassan II in Fez, over a period of 5 years, from November 2010 to November 2015. Our objective is to study the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary of retinoblastoma.

We collected during this period 23 cases of retinoblastoma aged between 15 days and 8 years with an average of 29.5 months and a sex ratio (M/F) of 1.55.60.8% of patients had an unilateral form with a median age at diagnosis of 33 months and 39.2% of cases are bilateral forms with a mean age at diagnosis of 24 months. No child has a family history of retinoblastoma. The notion of consanguinity is present in 30.4% of cases. The circumstances of discovery were leukocoria (86.9%), proptosis associated leukocoria (13% of cases), strabismus associated leukocoria (8.6% of cases), and orbital mass (13% of cases). Clinically, the merits of eye objectified a whitish mass in 65.2% of cases, retinal detachment in 13% of cases and a vitreous swarming in 26% of cases. The staging revealed a bone marrow infiltration in 13% of cases and liver metastases in 4.3% of cases. Histological examination objectified low-risk patients in 58.8% of cases, middle risk in 23.5% of cases and high-risk cases in 17.6%. Therapeutically, adjuvant chemotherapy was given in 52.17% of cases, enucleation was performed in 73.9% of

cases, and additional chemotherapy was recommended in 41.1% of cases. Two cases among those with bilateral retinoblastoma (22.2% of cases) benefit from conservative treatment of the least affected eye. The outcome was favorable in 56.5% cases, 8.6% of cases died, 13% of cases are under palliative treatment, 13% of cases were lost, 4.3% of cases are under treatment, and 4.3% of patients relapsed.

In light of these results, retinoblastoma is a rare and serious illness in children that engages the visual and vital prognosis, but it is a curable disease. The improvement of prognosis in our context requires improvements in early diagnosis and multidisciplinary consultation.

ملخص

ورم الشبكية: تجربة وحدة أمراض الدم والآنكولوجيا، من قسم طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

ورم الشبكية هو ورم خبيث من أصل ظهاري عصبي يحدث عند الرضع والأطفال الصغار. وعلى الرغم من ندرته، لأنه ورم العين الخبيث الأكثر شيوعا عند الطفل. ومن جانب واحد في 3/2 من الحالات والثنائي في 3/1 من الحالات، ويمكن أن يكون متلازما مع الاستعداد الوراثي للإصابة بالسرطان.

هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي يظم جميع حالات ورم الشبكية التي تم تجميعها في وحدة أمراض الدم و الأورام بقسم طب الأطفال في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، على مدى 5 سنوات، من نونبر 2010 إلى نونبر 2015 وهدفنا هو دراسة الخصائص الوبائية السريرية،العلاجية والتطورية لورم الشبكية.

جمعنا خلال هذه الفترة 23 حالة مصابة بورم الشبكية الذين تتراوح أعمارهم بين 15 يوما و 8 سنوات مع متوسط عمر 29.5 شهرا. لاحظنا أفضلية طفيفة للذكور (14 ذكور و 9 فتيات). وكان 60.8% من المرضى مصابا من جانب واحد مع متوسط العمر عند التشخيص من 33 شهرا، و 39.2% من الحالات هي شكل ثنائي الإصابة مع متوسط العمر عند التشخيص من 24 شهرا. ولاحظ غياب تشخيص أطفال لديهم تاريخ عائلي مع ورم الشبكية، و زواج الأقارب في 30.4% من الحالات. كانت ظروف اكتشاف المرض كالتالي: ابيضاض الحدة (86.9%) ، جحوظ العين المرتبطة مع ابيضاض الحدة (13%) من الحالات، الحول المرتبط بابيضاض الحدة (8.6%) من الحالات) ، وورم مع تجاوز مقلة العين عند التشخيص (13%) من الحالات. و قد اظهر فحص قاع العين كتلة بيضاء في 65.2% من الحالات، انفصال الشبكية في 13% من الحالات، و غزو الجسم الزجاجي في 26% من الحالات. كشفت فحوصات تقصي الانتشار السرطاني غزو النخاع العظام في 13% من الحالات وانبثاث الكبد في 4.3% من الحالات. في حين سمح الفحص النسيجي للعينة الجراحية تقسيم الحالات حسب خطر انتشار المرض إلى منخفضة المخاطر في 58.8% من الحالات، ومتوسط المخاطر في 23.5% من الحالات وعالية المخاطر في 17.6% من الحالات. علاجا، أعطي العلاج الكيميائي في 52.17% من الحالات، تم إجراء استئصال العين في 73.9% من الحالات، وأوصى العلاج الكيميائي في 41.1% من الحالات. حالتان ثنائية الإصابة (22.2%) خضعت للعلاج المحافظ في العين الأقل تأثرا. وكانت النتيجة إيجابية في 56.5% من الحالات، توفي 8.6% من المرضى، و 13% من الحالات هي تحت العلاجات الملطفة، قد فقدت 13% من الحالات و 4.3% من الحالات تحت العلاج ، وتم تسجيل انتكاس في 4.3% من الحالات.

في ضوء هذه النتائج، يعد ورم الشبكية مرضا نادرا وخطيرا عند الأطفال. لأنه يهدد القدرة الوظيفية للعين وحتى التكهن الحيوي، ولكنه يظل مرضا قابلا للشفاء. وهكذا، فإن تحسن النتائج العلاجية في سياقنا يتطلب تحسين التشخيص المبكر والتعاون متعدد التخصصات.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. Doz F, Brisse H, Stoppa-Lyonnet D, et al. Retinoblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Paediatric Oncology. London: Arnold; 2004. p. 323–38.
- [2]. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24: 828–48.
- [3]. Urbiet M. Nouvelles stratégies thérapeutiques du rétinoblastome. Mémoire pour l'obtention du diplôme universitaire d'oncologie pédiatrique, 1998–99, Université de Paris XI.
- [4]. Beatriz de Camargo, Marcell de Oliveira Santos, Marise Souto Rebelo, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2010;126:715–20.
- [5]. MC. Chefchaouni, L. Hessissen, F. Msefer Alaoui, A. Berrah. Prise en charge du rétinoblastome. *Revue Marocain des maladies de l'enfant* 2004.4 :80–84
- [6]. L. Desjardins, J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers-Vilars, X. Sastre. Tumeur de la rétine. *EMC-Ophthalmologie* 1 (2004) 18–37
- [7]. Mariam Ali Mahamat : Prise en charge du rétinoblastome A propos de 38 cas ; thèse Pour l'obtention du Doctorat en Médecine 2010.
- [8]. Mohamed Harif : rétinoblastome. Le cancer chez l'enfant Aspects pratiques, page 131–140.
- [9]. Carlos Rodriguez-Galindo, MDa,*, Darren B. Orbach, MD, PhD, Deborah VanderVeen, MDc. Retinoblastoma. *Pediatric Clinics of North America* Volume 62, Issue 1, February 2015, Pages 201–223
- [10]. F. Doz Rétinoblastome : aspects récents. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 1329–1337.
- [11]. Debra Gaddy Cohen. Retinoblastoma : a hereditary tumor in children *Seminars in Oncology Nursing*, Vol 8, No 4 (November). 1992: pp 235–240

- [12]. James M. Provenzale, Alfred L. Weber, Gordon K. Klintworth, and Roger E. McLendon. Radiologic–patologic correlation bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma ;(trilateral retinoblastoma).Am Jnr 16 :157–165 jan 1995.
- [13]. Balmer A, Munier F : Rétinoblastome. In : Zografos L , editor. Tumeurs intraoculaires. Paris, Masson ; 2002. pp. 485 2002. pp. 485 –
- [14]. M Santallier, J & A Péchereau. Anatomie pour les écoles d'Orthoptie, v1.0 ». Ed A & J Péchereau. Nantes, 2008.
- [15]. Ilhan Günalp, Kaan Gündüz, Yasemin Arslan. Retinoblastoma in turkey : diagnosis and clinical characteristics. Ophtalmic Genet .17 : 21–27. 1996.
- [16]. S. SAHU. Retinoblastoma : problems and perspectives from India. Pediatr hematol Oncol. 15 : 501–508 .1998.
- [17]. Dr Laurence Desjardins, Dr François Doz, Dr Rémi Dendale. Dernières avancées dans la prise en charge du rétinoblastome à l'issue du symposium international sur le rétinoblastome,Institut Curie 27 mai 2003
- [18]. Société canadienne du cancer :<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancertype/retinoblastoma/staging/#ixzz4Ac13x65w> (Consulte le 10/09/2016)
- [19]. Abramson DH. The focal treatment of retinoblastoma with emphasis on xenon arc photocoagulation. Acta Ophthalmol Suppl. 1989;194:3–63.
- [20]. M Mejdoubi , JL Arne et A Sevely . Tumeurs orbitaires chez l'enfant : revue iconographique en TDM et IRM, journal de radiologie volume 88:1855–64 .2007.
- [21]. Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging. Ed Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, fourth edition, 2005.
- [22]. Bourjat P. Imagerie radiologique tête et cou. Éd. Vigot, Paris, 1995.

-
- [23]. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty years of progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture American Journal of Ophthalmology, Volume 158, Issue 5, November 2014, Pages 875–891.e
- [24]. I. AINEB, S.SALAM. MARDHI, et al. Imagerie de l'exophtalmie tumorale de l'enfant. SFR. Journées françaises de radiologie, octobre 2010.
- [25]. Guillermo L. Chantada and Carlos Leal-Leal . Chapter 68 :Retinoblastoma: an international perspective. Clinical Ophthalmic Oncology ,page 416 .
- [26]. A Balmer, L Zografos , F Munier. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene. 2006 Aug 28;25(38):5341–9.
- [27]. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Trans Am Acad Ophthalmol;67: 164–72. 1963.
- [28]. Mahmood F. Mafee, Rana F. Mafee, Mahr Malik, Jill Pierce. Medical imaging in pediatric ophthalmology. Pediatr Clin N Am 50 (2003) 259– 286
- [29]. Pim de Graaf, Sophia Göricke, Firazia Rodjan, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. Pediatr Radiol (2012) 42:2–14
- [30]. Herve J. Brisse, Livia Lumbroso, Paul C. Freneaux, Sonographic, CT, and MR Imaging Findings in Diffuse Infiltrative Retinoblastoma: Report of Two Cases with Histologic Comparison. AJNR Am J Neuroradiol 22:499–504, March 2001
- [31]. Daniel A. Finelli, Susan B. Shurin, and David S. Bardenstein. Trilateral retinoblastoma: two variations. Am. J. nr. 16 :166–170,jan. 1995.
- [32]. Michael A. Apushkin, Marsha A. Apushkin, Michael J. Shapiro, et al . Retinoblastoma and Simulating Lesions: Role of Imaging. Neuroimag Clin N Am 15 (2005) 49 – 67

-
- [33]. universite de breste : schéma anatomie http://www-connexu.univ-brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Nerfs/Optique/Coupe_orbite.htm (Consulter le 10/10/2016)
- [34] . Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. *Cancer*, 1996;77:1206–13.
- [35]. Myron Yanoff and Joseph W. Sassani. Retinoblastoma and Pseudoglioma . *Ocular Pathology*, 18, 649–674.e7.
- [36]. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:319–25
- [37]. Haye C, Desjardins L, Elmaleh C, Schlienger P, Zucker JM, Laurent M. Pronostic et traitement du rétinoblastome : 105 cas traités à l'institut Curie. *Ophtalmologie*, 1989;3:183–6.
- [38]. P.Gastaud . La maladie de Coats . *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 24, N° 9 – novembre 2001 pp. 976–983
- [39]. Black GC, Perveen R, Bonshek R,et al . Coat's disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene : a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet*, 1999;11:2031–5.
- [40]. O. Roche , C. Orssaud , F. Beby , et al . Persistance et hyperplasie du vitré primitif : étude rétrospective. *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 30, N° 5 – mai 2007 pp. 483–491
- [41] A. Vahedi, L. Lumbroso–Le Rouic, C. Levy Gabriel, et al. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective de 486 cas. *J Fr. Ophtalmol.*, 2008; 31, 2, 165–172

-
- [42]. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudo-retinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation.. Ophthalmology 2013 ; 120 : 311–6.
- [43]. Mathilde Jehanne, Hervé Brisse, Marion Gauthier–Villars, et al. Le rétinoblastome : les avancées récentes. Bulletin cancer Volume 101 • N° 4 • avril 2014.
- [44]. M. Gauthier–Villars, D. Stoppa–Lyonnet, J.–L. Dufier. Chapitre 22 : RETINOBLASTOMA. Œil et génétique. société française d'ophtalmologie.2005. Page 331–338.
- [45]. C. Schneider , B. Arnaud , C.–F. Schmitt–Bernard· Toxocarose oculaire. Intérêt de l'immunodiagnostic local .Journal Français d'Ophtalmologie Vol 23, N° 10 – décembre 2000 p. 1016.
- [46]. Chama Daoudi, Mina Laghmari, Kamal Naciri, et al. Toxocarose oculaire: à propos de deux cas et revue de la littérature .Pan Afr Med J. 2014; 17: 71.
- [47]. Morgan G. **Diffuse infiltrating retinoblastoma**. Br J Ophthalmol1971;55:600–606
- [48]. Bhatnagar R, Vine AK. Diffuse infiltrating retinoblastoma. Ophthalmology1991;98:1657–1661
- [49]. Hervé J. Brissea, Livia Lumbrosoa, Paul C. Fréneaux . Sonographic, CT, and MR Imaging Findings in Diffuse Infiltrative Retinoblastoma: Report of Two Cases with Histologic Comparison. AJNR Am J Neuroradiol 22:499–504, March 2001
- [50]. M. MAKADIABY : Etude rétrospective du rétinoblastome intra oculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU GT à propos de 32 cas
- [51]. Fairouz P Manjandavida and Carol L Shields. The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma . Indian J Ophthalmol. 2015 Feb; 63(2): 141–145
- [52]. Thomas C. Lee, Dan S. Gombos, J. William Harbour, et al .Retinoblastoma. Retina (Fifth Edition), Volume Three, 2013, Pages 2104–2149.
-

- [53]. F.Doiz, H.Brisse, I.Aerts, M.Gauthier-villars, X.Sastre, Zkuer, L.Lumbroso et L.Desjardins. Rétinoblastome.oncologie N° ou volume: 28 page : 284–293.
- [54]. A. Vahedi, L. Lumbroso–Le Rouic, C. Levy Gabriel,et al . Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective de 486 cas congrès de la SFO en mai 2007.
- [55]. Joséphine Bertin. Impact des voies pRb/E2F1 et p53 dans la réponse à l'ABT–737 dans les cellules cancéreuses Thèse de doctorat facultés des sciences médicales université de Nantes.
- [56]. Delia n. Sang, and daniel m. Albert . Retinoblastoma: clinical and histopathologic features Human pathology--volume 13, number 2 february 1982.
- [57]. DARUIS MOSHFEGHI. Enucleation Surgery of ophtalmology . Vol 44 p :277–301. 2000.
- [58]. John Sandford–Smith. Chirurgie oculaire sous les climats chauds. Troisième édition publiée en 2004.
- [59]. Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L et al. Treatment of retinoblastoma. Results obtained from a prospective study of 51 patients. Cancer. 1988 Jan 1;61(1):153–60
- [60] TIIU HESS, M.D., MICHAEL C.F. WEBB, BADO, BCO, FASO, ET JEFFREY JAY HURWITZ, M.D.. La cavité anophtalme : tendances quant au choix de la technique chirurgicale et de l'implant FRCSC ophtalmologie conférence SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE ET DES SCIENCES DE LA VISION.FACULTÉ DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ DE TORONTO 2013.
- [61] Benatiya Andaloussi I, Bhallil S, Abdellaoui M, Chraibi F, Tahri H. Tolérance des implants orbitaires en Polyéthylène poreux chez l'enfant. Bull. Soc. belge Ophtalmol., 319, 61–67, 2012

- [62]. Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(3):158–61.
- [63]. Patrick De Potter, Carol L. Shield, Jerry A. Shields. The Role of Magnetic Resonance Imaging in Children with Intraocular Tumors and Simulating Lesions. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1774–83.
- [64]. Stratégie thérapeutique du rétinoblastome Guide clinique canadien. *Journal Canadien d'Ophtalmologie*, Volume 44, Supplement 2, December 2009, Pages S51–S88.
- [65]. H. Frikha,*, N. Chaari, C. Nasr, et al. Place de la radiothérapie dans le traitement du rétinoblastome : à propos de 40 cas. *Cancer/Radiothérapie* 13 (2009) 30–36
- [66]. Rafael Martinez-Monge, Mauricio Cambeiro, Mikel San-Julián, Luis Sierrasesúmaga. Use of brachytherapy in children with cancer: the search for an uncomplicated cure, *The lancet oncology* Volume 7, Issue 2, February 2006, Pages 157–166
- [67]. L. Desjardins, C. Levy, L. Lumbroso, F. Doz, P. Schlienger, P. Validire, B. Asselain, D. Bours, J.-M. Zucker. Le traitement actuel du rétinoblastome : 153 enfants traités entre 1995 et 1998. *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 23, N° 5 – juin 2000 p. 475.
- [68]. L. Lumbroso, F. Doz, C. Levy, R. Dendale, J. Vedrenne, D. Bours, J.-M. Zucker, B. Asselain, L. Desjardins. Thermo thérapie et thermochimio thérapie au laser diode dans le traitement du rétinoblastome. *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 26, N° 2 – février 2003 pp. 154–159
- [69]. A Philipponnet, J.-D. Grangea, L.G. Baggetto Application de la thérapie génique à l'onco-ophtalmologie *Journal français d'ophtalmologie* (2014) 37, 155–165

- [70]. L. Desjardins, J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers-Vilars, X. Sastre. Tumeurs de la rétine EMC-Ophtamologie 1 (2004) 18-37
- [71]. A Linn Murphree, Robin D. Clark, Linda M. Randolph, et al. Retinoblastoma and the RB1 Cancer Syndrome Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition), 2013, Pages 1-27.
- [72]. Carol L. Shields, Fairouz P. Manjandavida, Sara E. Lally, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 Eyes. Ophthalmology, Volume 121, Issue 7, July 2014, Pages 1453-1460.
- [73]. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. PLoS One. 2016 Jan 12;11.
- [74]. SHIELDS CL, SHIELDS JA, BAEZ KA, CATER J, DE POTTER PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. Br. J.Ophthalmol ; 77: 544-548.1993.
- [74]. M. Pluot , V. Cahn , A. Ducasse : L'immunohistochimie en anatomie pathologique ophtalmologique : intérêt et limites .JournalFrançais d'Ophtalmologie.Vol 29, N° 8 octobre 2006 pp. 946-956
- [75]. O. Berges a, K. Siahmed b .Échographie de l'oeil et de l'orbite. EMC-Ophtalmologie 2 (2005) 1-34.
- [78]. Charlotte Demoor-Goldschmidt , Chiraz Fayech³, Pauline Girard ,et al. Tumeurs secondaires : incidence, facteurs de risque et recommandations de prévention.Bull Cancer 2015; 102: 656-664
- [79]. Shields CL¹, Douglass AM, Beggache M, et al. intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections. the 2015 howard naquin lecture. Retina 2016 Jun;36(6):1184-90.

-
- [80]. Kazadi Lukusa A, Aloni MN, Kadima-Tshimanga B . Retinoblastoma in the democratic republic of congo: 20-year review from a tertiary hospital in kinshasa. J Cancer Epidemiol. 2012.
- [81]. H. Bouguila , I. Malek , C. Boujemâa , et al. Le pronostic du rétinoblastome À propos de 50 cas. Journal Français d'Ophtalmologie Vol 24, N° 10 – décembre 2001 pp. 1053–1056.
- [82]. Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2013 Oct;97(10):1231–6.
- [83]. Minerva Beckera, Karen Mastersona, Jacqueline Delavelleb, et al. Imaging of the optic nerve European Journal of Radiology 74 (2010) 299–313
- [84]. K.young Doo Song, Hong Eo, Ji Hye Kim, et al. Can preoperative MR imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma? European Journal of Radiology 81 (2012) 4041– 4045
- [85]. Marcus C. de Jong .The potential of 3T high-resolution magnetic resonance imaging for diagnosis, staging, and follow-up of retinoblastoma. Survey of Ophthalmology Volume 60, Issue 4, July–August 2015, Pages 346–355
- [86] P de Graaf, A C Moll, S M Imhof, P van der Valk, et al. Retinoblastoma and optic nerve enhancement on MRI: not always extraocular tumour extension Br J Ophthalmol. 2006 Jun; 90(6): 800–801
- [87]. Zineb Benbrahim, Christophe Massard, Omar El Mesbahi . Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives. Bull Cancer vol. 98 • N° 12 • décembre 2011
- [88]. N. Andre´, E. Pasquier, A. Verschuur, et al . Chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : effet de mode ou espoir réel ?. Archives de Pédiatrie 2009;16:1158–1165
-

- [89]. L. LUMBROSO-LE ROUIC. Décollement de rétine et rétinoblastome. Rapport SFO 2011 Section 4, 2011, Pages 520-523
- [90]. R. Jouenne, CH. Pagnoux, L. Guillevin. Immunosuppresseurs et immunomodulateurs les uvéite chapitre 56, Société Française d'Ophtalmologie 2010.
- [91]. Hamadi SIDIBE. Etude rétrospective du rétinoblastome intraoculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU GT à propos de 32 cas, Thèse de médecine présentée Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine 2009.
- [92]. J.F. Peko, G.Moyen et C.Gombe Mbalawa. Les tumeurs solides malignes de l'enfant à Brazzaville : Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques. Bull soc.pathol.Exot, 2004, 97, 2, 117-118.
- [93]. Karla E. S. Rodrigues; Maria do Rosário D. O. Latorre; Beatriz de Camargo . Delayed diagnosis in retinoblastoma. J. Pediatr. (Rio J.) vol.80 no.6 Porto Alegre Nov./Dec. 2004
- [94]. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol. 2009 Jan;93(1):21-3
- [94]. L.Souldi,A.Zahoum,A.ElKettani, et al.
Syndrome de délétion 13q et rétinoblastome Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 31, Supplement 1, April 2008, Page 228.
- [95]. L. Lumbroso, C. Levy, F. Doz, et al. Le dépistage systématique dans le rétinoblastome familiale : quand, comment et pourquoi. Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 28, Supplement 1, March 2005, Pages 176-177.
- [96]. A. Chebbi , H. Bouguila, S. Boussaid, et al. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie, Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 37, Issue 6, June 2014, Pages 442-448.

- [97]. Wilson GA, Devaux A, Aroichane M. Retinoblastoma, microphthalmia and the chromosome 13q deletion syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2004 Feb;32(1):101–3.
- [98]. Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, Atypical presentations of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2004 Jan–Feb;41(1):18–24.
- [99]. De Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. 2015 Dec;160(6):1116–1126.e5
- [100]. Paulino AC. Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumor important?. Cancer. 1999 Jul 1;86(1):135–41.
- [101]. N. Moumen, Q. Kizetto, M.R. El Hassani, N. Chakir, M. Jiddane. Tumeurs de la région pinéale : Expérience des dix dernières années a propos de 24 cas Journal de Radiologie Volume 90, Issue 10, October 2009, Pages 1544–1545
- [102]. Chitsike I, Kuona P, Dzangare J, et al. Patterns of Retinoblastoma in Zimbabwe: 2000–2009. Cent Afr J Med. 2012 Jan–Apr;58(1–4):1–5
- [103]. Guillermo Chantada, Adriana Fandiño, Julio Manzitti, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. Arch Dis Child 1999;80:171–174
- [104]. Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, et al. Atypical presentations of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2004 Jan–Feb;41(1):18–24.
- [105]. M Mejdoubi et al Tumeurs orbitaires chez l'enfant : revue iconographique en TDM et IRM. J Radiol 2007;88:1855–64
- [106]. Margo C, Hidayat A, Kopelman J, Zimmerman LE. Retinocytoma. A benign variant of retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1983 Oct;101(10):1519–31.

- [107]. Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C et al. Treatment of retinoblastoma: The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *J Fr Ophtalmol*. 2015 Jun;38(6):535–41.
- [108]. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2253–8.
- [109]. Manisha Agarwal, Jyotirmay Biswas, Krishna Kumar and Mahesh P Shanmugam. Rétinoblastome mimicking Orbital Cellulitis . *Scientific Journal of medical & vision research foundations* . NOVEMBER 2002,page 17–23
- [110]. Bouguila , I. Malek , C. Boujemâa . Le pronostic du rétinoblastome À propos de 50 cas .*Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 24, N° 10 décembre2001 pp. 1053–1056
- [111]. Aimé Kazadi Lukusa, Michel Ntetani Aloni, Bertin Kadima–Tshimanga ,et al Retinoblastoma in the Democratic Republic of Congo: 20–Year Review from a Tertiary Hospital in Kinshasa. *J Cancer Epidemiol*. 2012; 2012: 920468.
- [112]. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J,et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999 Feb;80(2):171–4.
- [113]. Petersen RA, Friend SH, Albert DM Prolonged survival of a child with metastatic retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1987 Sep–Oct;24(5):247–8.
- [114]. Rodriguez–Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2003 Jun;110(6):1237–40.

- [115]. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jul 15;55(1):55–9.
- [116]. Shields CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692– 8.
- [117]. A. DUCASSE, C. ARNDT. Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré , décollements de rétine. société française d'ophtalmologie.. 2011.
- [118]. Timothy C. Hallstrom and Joseph R. Nevins. Jab1 is a specificity factor for E2F1–induced apoptosis. *Genes Dev*. 2006 Mar 1; 20(5): 613–623.
- [119]. Hsieh JK, Chan FS, O'Connor DI, Mitnacht S, Zhong S, Lu X. RB regulates the stability and the apoptotic function of p53 via MDM2. *Mol Cell* 1999, 3: 181–193.
- [120]. Harbour JW, Dean De. The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms. *Genes Dev* 2000, '14: 2393–2409.
- [121]. Hossam El Zomor, Radwa Nour, Adel Alieldin, et al. Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5–year hospital–based registry in Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2015) 27, 195–203
- [122]. Mwanda OW. Cancers in children younger than age 16 years in Kenya. , *East Afr Med J*. 1999 Jan;76(1):3–9.
- [123]. Patil PS, Elem B, Gwavava NJ. The pattern of paediatric malignancy in Zambia (1980–1989): a hospital–based histopathological study. *J Trop Med Hyg*. 1992 Apr;95(2):124–7.

- [124]. Moukouri EN, Mc Moli T, Mba S. Epidemiologic aspects of retinoblastoma in a tropical region; Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique. 1994;71:95–101.
- [125]. V Essuman, C T Ntim–Amponsah, S Akafo, et al. Presentation of Retinoblastoma at a Paediatric Eye Clinic in Ghana. Ghana Med J. 2010 Mar;44(1):10–5
- [126]. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, et al . Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center. Pediatr Hematol Oncol. 2007 Apr–May;24(3):221–31
- [127]. Dipankar Das, Kasturi Bhattacharjee, Sumita Sarma Barthakur, et al. A new rosette in retinoblastoma , Indian J Ophthalmol. 2014 May; 62(5): 638–641.
- [128]. Baroni LV, Sampor C, Fandiño A, et al. Anterior segment invasion in retinoblastoma: is it a risk factor for extraocular relapse? J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Nov;36(8):e509–12
- [129]. Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, et al . Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. J Natl Cancer Inst. 1989 Mar 1;81(5):370–4.
- [130]. Baud O, Cormier–Daire V, Lyonnet S, et al. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. . Clin Genet. 1999 Jun;55(6):478–82.
- [131]. B. Togo, F. Traoré, M. Sylla, et al. Aspects épidémiologiques et suivi des cancers de l'enfant au service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré Bamako. Archives de Pédiatrie Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Pages 99.

-
- [132]. Ames J. Augsburger, Ulrich Oehlschläger , Julio E. Manzitti. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. Retinoblastoma International Collaborative Study report 2. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. August 1995, Volume 233, Issue 8, pp 469–475
- [133]. DH, Ellsworth RM, Tretter P, Adams K, Kitchin D. Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1981;99:1763–6.
- [134]. Abramson DH, Ellsworth RM, Tretter P, Javitt J, Kitchin D. Treatment of bilateral groups I Through III retinoblastoma with bilateral radiation. Arch Ophthalmol, 1991;99:1761–2.
- [135]. Balmer A, Gailloud C, De Potter P, Munier F, Chamero J. Traitement du rétinoblastome et résultats. Klin Mbl Augenheilk, 1990;196:374–6.
- [136]. I. Aerts, L. Lumbroso–Le Rouic, M. Gauthier–Villars, et al. Le rétinoblastome. Oncologie (2006) 8:page 573.