



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 242

# RETINOBLASTOMES : BILAN D'EXTENSION HEMATOLOGIQUE

## Thèse

Présentée et soutenue publiquement le...../05/2021

Par :

**Madame SBAI LATIFA**

Née le 17/01/1995 à Rabat

**Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine**

**Mots clés :** Rétinoblastome, Leucocorie chez l'enfant, Dépistage précoce, Métastases

### **Membres du Jury :**

**Mme Lalla Ouafa CHERKAOUI**  
Professeur d'Ophtalmologie

**Présidente**

**M. Azlarab MASRAR**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Rapporteur**

**Mme Souad BENKIRANE**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Juge**

**M. Abdellah DAMI**  
Professeur de Biochimie

**Juge**

**M. Anass JEAIDI**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم﴾

سورة البقرة: الآية: 32



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et  
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la  
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

|                          |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | Pathologie Chirurgicale                   |

#### Décembre 1989

|                                 |                                           |
|---------------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne <u>RDoyen de la FMPR</u> |
| Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie                                |

#### Janvier et Novembre 1990

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha  | Gynécologie -Obstétrique |
| Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation   |

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

|                          |                                                                 |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim   | Anesthésie Réanimation                                          |
| Pr. BAYAHIA Rabéa        | Néphrologie                                                     |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale                                              |
| Pr. BENSOUDA Yahia       | Pharmacie galénique                                             |
| Pr. BERRAHO Amina        | Ophthalmologie                                                  |
| Pr. BEZAD Rachid         | Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u> |
| Pr. CHERRAH Yahia        | Pharmacologie                                                   |
| Pr. CHOKAIRI Omar        | Histologie Embryologie                                          |
| Pr. KHATTAB Mohamed      | Pédiatrie                                                       |
| Pr. SOULAYMANI Rachida   | Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>          |
| Pr. TAOUFIK Jamal        | Chimie thérapeutique                                            |

#### Décembre 1992

|                             |                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| Pr. AHALLAT Mohamed         | Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u> |
| Pr. BENSOUDA Adil           | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. CHRAIBI Chafiq          | Gynécologie Obstétrique                 |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad   | Neurochirurgie                          |
| Pr. FELLAT Rokaya           | Cardiologie                             |
| Pr. JIDDANE Mohamed         | Anatomie                                |
| Pr. ZOUHDI Mimoun           | Microbiologie                           |

#### Mars 1994

|                          |                                                                 |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie                                                   |
| Pr. BEN RAIS Nozha       | Biophysique                                                     |
| Pr. CAOUI Malika         | Biophysique                                                     |
| Pr. CHRAIBI Abdelmjid    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMFA</u> |
| Pr. EL AMRANI Sabah      | Gynécologie Obstétrique                                         |
| Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale - <u>Directeur du CHUIS</u>                  |
| Pr. ESSAKALI Malika      | Immunologie                                                     |
| Pr. ETTAYEBI Fouad       | Chirurgie Pédiatrique                                           |
| Pr. IFRINE Lahssan       | Chirurgie Générale                                              |
| Pr. RHRAB Brahim         | Gynécologie Obstétrique                                         |
| Pr. SENOUCI Karima       | Dermatologie                                                    |

#### Mars 1994

|                            |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie <u>Inspecteur du SSM</u> |
| Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                         |
| Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie - Orthopédie        |
| Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie                    |
| Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique           |
| Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                         |

#### Mars 1995

\*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane  
 Pr. AMRAOUI Mohamed  
 Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 Pr. BARGACH Samir  
 Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
 Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 Pr. GAOUZI Ahmed  
 Pr. OUZEDDOUN Naima  
 Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 Pr. BIROUK Nazha  
 Pr. FELLAT Nadia  
 Pr. KADDOURI Noureddine  
 Pr. KOUTANI Abdellatif  
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 Pr. TOUFIQ Jallal  
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
 Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 Pr. ER RIHANI Hassan  
 Pr. BENKIRANE Majid\*

#### **Janvier 2000**

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

#### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
 Pr. AJANA Fatima Zohra  
 Pr. BENAMR Said  
 Pr. CHERTI Mohammed  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 Pr. EL HASSANI Amine  
 Pr. EL KHADER Khalid  
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

#### **Décembre 2001**

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Néphrologie  
 Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
 Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

Neurologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)  
 Urologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Pédiatrie

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURLARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef\*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir\*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif\*  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*

Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Biophysique  
 Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie

\*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Pr. EL BEKKALI Youssef\*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid\*

Pr. ICHOU Mohamed\*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain\*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra\*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine\*

Pr. SIFAT Hassan\*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Pr. TANANE Mansour\*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGADR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna\*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie

\*Enseignant militaire

|                                       |                                                      |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba              | Anatomie                                             |
| Pr. CHAIB Ali*                        | Cardiologie                                          |
| Pr. DENDANE Tarek                     | Réanimation Médicale                                 |
| Pr. DINI Nouzha*                      | Pédiatrie                                            |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa       | Radiologie                                           |
| Pr. ELFATEMI NIZARE                   | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae                | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. EL HARTI Jaouad                   | Chimie Thérapeutique                                 |
| Pr. EL JAOUDI Rachid*                 | Toxicologie                                          |
| Pr. EL KABABRI Maria                  | Pédiatrie                                            |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma               | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                  | Anatomie                                             |
| Pr. EL KORAICHI Alae                  | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. EN-NOUALI Hassane*                | Radiologie                                           |
| Pr. ERGUIG Laila                      | Physiologie                                          |
| Pr. FIKRI Meryem                      | Radiologie                                           |
| Pr. GHFIR Imade                       | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. IMANE Zineb                       | Pédiatrie                                            |
| Pr. IRAQI Hind                        | Endocrinologie et maladies métaboliques              |
| Pr. KABBAJ Hakima                     | Microbiologie                                        |
| Pr. KADIRI Mohamed*                   | Psychiatrie                                          |
| Pr. LATIB Rachida                     | Radiologie                                           |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra         | Médecine Interne                                     |
| Pr. MEDDAH Bouchra                    | Pharmacologie                                        |
| Pr. MELHAOUY Adyl                     | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. MRABTI Hind                       | Oncologie Médicale                                   |
| Pr. NEJJARI Rachid                    | Pharmacognosie                                       |
| Pr. OUBEJJA Houda                     | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. OUKABLI Mohamed*                  | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. RAHALI Younes                     | Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b> |
| Pr. RATBI Ilham                       | Génétique                                            |
| Pr. RAHMANI Mounia                    | Neurologie                                           |
| Pr. REDA Karim*                       | Ophtalmologie                                        |
| Pr. REGRAGUI Wafa                     | Neurologie                                           |
| Pr. RKAIN Hanan                       | Physiologie                                          |
| Pr. ROSTOM Samira                     | Rhumatologie                                         |
| Pr. ROUAS Lamiaa                      | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. ROUIBAA Fedoua*                   | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. SALIHOUN Mouna                    | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. SAYAH Rochde                      | Chirurgie Cardio-Vasculaire                          |
| Pr. SEDDIK Hassan*                    | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. ZERHOUNI Hicham                   | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. ZINE Ali*                         | Traumatologie Orthopédie                             |
| <b><u>AVRIL 2013</u></b>              |                                                      |
| Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*          | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale            |
| <b><u>MARS 2014</u></b>               |                                                      |
| Pr. ACHIR Abdellah                    | Chirurgie Thoracique                                 |
| Pr. BENCHAKROUN Mohammed*             | Traumatologie- Orthopédie                            |
| Pr. BOUCHIKH Mohammed                 | Chirurgie Thoracique                                 |
| Pr. EL KABBAJ Driss*                  | Néphrologie                                          |
| Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira*       | Biochimie-Chimie                                     |
| Pr. HARDIZI Houyam                    | Histologie- Embryologie-Cytogénétique                |
| Pr. HASSANI Amale*                    | Pédiatrie                                            |

\*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRIS Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRIS Karim\*

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

##### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

##### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

##### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIE NE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE

#### L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

|                                     |                                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia                 | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima              | Biochimie-chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM                    | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma      | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed                  | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika                 | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed                 | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz             | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq                   | Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes          | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine               | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed | Chimie Organique                                                |
| Pr. RIDHA Ahlam                     | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss                    | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                    | Pharmacologie                                                   |

#### PROFESSEURS HABILITES :

|                                  |                           |
|----------------------------------|---------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie          |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique         |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie    |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                 |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie                    |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie             |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique                 |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement        |

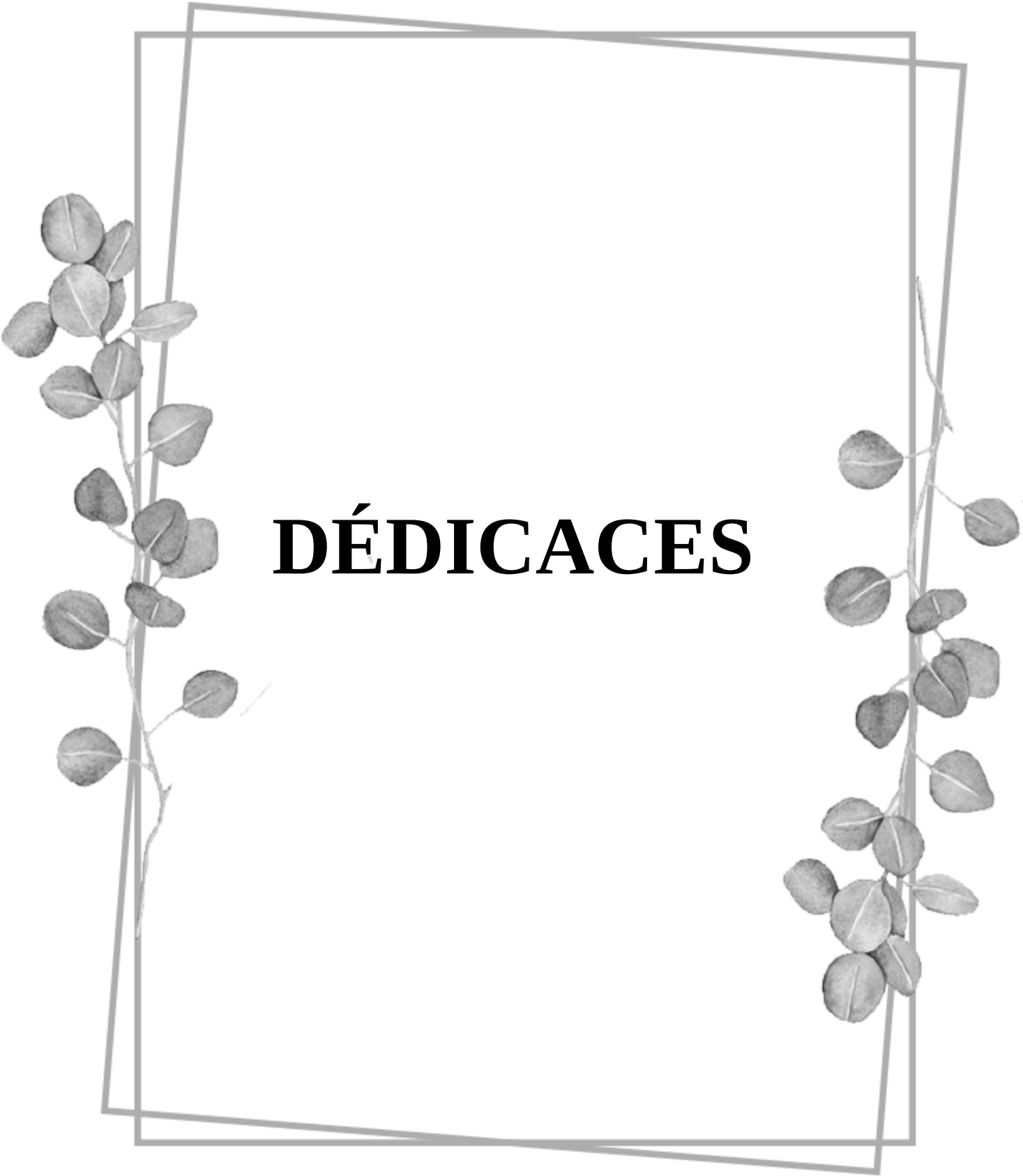
Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\*Enseignant militaire



# DÉDICACES



## *A mon PAPA Abdelbaki Sbai,*

*Tous les mots du monde ne peuvent exprimer mon amour pour toi, je serais toujours reconnaissante pour tous les efforts que tu as fournis pour me soutenir tout au long de ma vie. C'est grâce à tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession. Je te remercie d'avoir fait de moi ce que je suis. Sans toi papa, ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

*Je te dédie ce travail marquant de ma vie, à toi mon papa, le meilleur de tous les pères, en témoignage de mon amour, ma reconnaissance et mon respect.*

*Je prie le Dieu, tout puissant, de t'accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur. Je t'aime papa !*

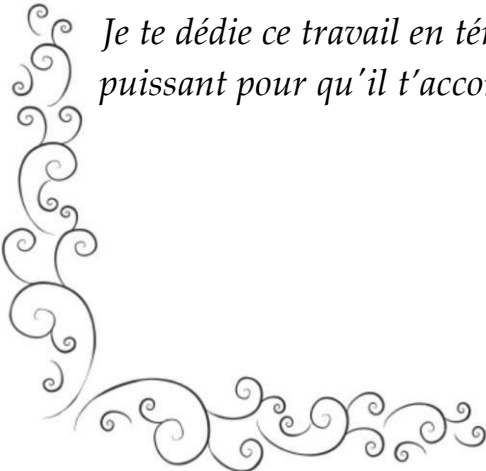




*A ma douce mère Ibtissam raji senhaji,*

*L'aimable, l'honorable, l'unique, l'irremplaçable, la source de tendresse ...., Sans toi maman, sans ton affection, tes conseils, tes sacrifices et surtout tes prières, je n'aurais jamais pu poursuivre ce chemin.*

*Ce modeste travail est le fruit de tout l'amour et les sacrifices que tu as fourni pour mon éducation et ma formation, en espérant t'avoir rendue fière de moi. Grâce à toi maman, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je tiens à honorer la femme que tu es. Ta prière, ta motivation et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de mon parcours. Rien au monde ne pourrait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi et ce travail n'est qu'une infime partie de ma reconnaissance pour tous tes sacrifices.*



*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé, longue vie et bonheur. Je t'aime  
maman !*



*A mon tendre et cher epoux*

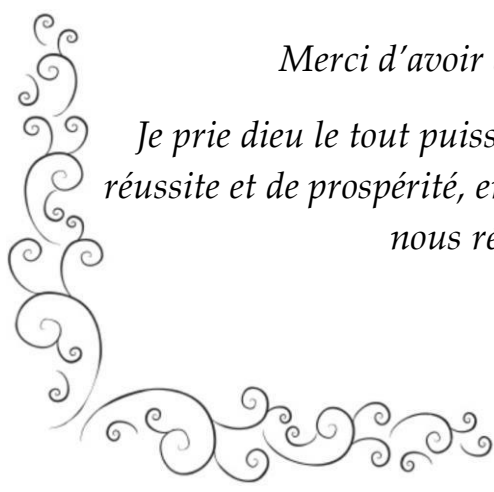
**DR. RIDALLAH AYMANE**

*A cette formidable personne, à l'homme de ma vie qui a su compléter la pièce manquante du puzzle de ma vie;*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi chéri, Tu as toujours été là pour moi, pour assurer mes arrières et éclairer mon chemin, tu as toujours su comment essuyer mes larmes et tracer le sourire sur mon visage. Grâce à tes encouragements et surtout ton aide précieuse, j'ai pu donner le meilleur de moi-même. Chaque mot, chaque phrase de cette thèse est le témoin de ma gratitude et mon profond amour pour toi. Je remercie dieu d'avoir croisé nos chemins !*

*Je te remercie pour ton soutien, ton attention, ta patience, ton sens du sacrifice, tes encouragements dans les moments difficiles, ton amour sincère et fidèle qui m'a procuré confiance et stabilité.*

*Merci d'avoir donné un sens à ma vie. Merci pour tout !*



*Je prie dieu le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de réussite et de prospérité, en te souhaitant un brillant avenir que tu mérites et de nous réunir dans l'au-delà inchaALLAH.*

*Je t'aime très fort !*



## *A ma sœur chérie Soukaina Sbai*

*A ma fidèle compagne dans cette vie ;*

*A cette personne exceptionnelle, qui m'a offert tendresse et force durant toute ma vie. Avant tout, tu es une amie qui m'a accompagné lors des moments de joie et de tristesse. Je ne saurai traduire sur du papier tout l'amour que j'ai pour toi , je te remercie pour tous nos moments passés ensemble, pour tous les efforts et les encouragements et surtout les sacrifices que tu as fait pour moi. Sans toi, la vie n'aurait pas eu le même goût, tu es et tu resteras mon exemple le plus parfait.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon sincère amour, pour le soutien inconditionnel que tu as toujours présenté pour moi. Que dieu te benisse et consolide les liens qui nous réunissent. Je t'aime ma sœur !*

## *A mon beau-frère Omar Ennasri,*

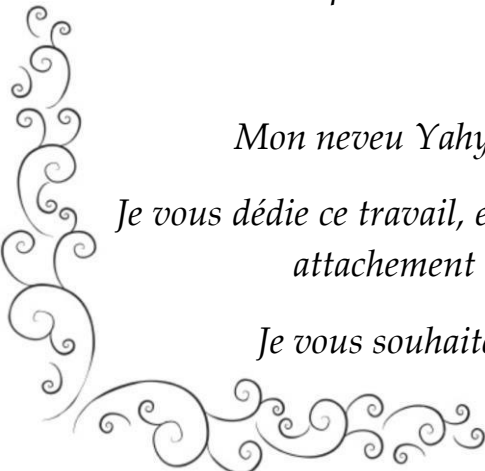
*Tu as toujours été particulier par ta personnalité sage et généreuse, tu es un frère sur lequel je peux compter. Ton humanité m'inspire, j'espère que tu trouveras l'expression de mon profond respect dans mon humble travail.*

*Mon neveu Yahya Ennasri, ma petite nièce Ghita Ennasri*

*Je vous dédie ce travail, en témoignage de ma profonde affection et de mon attachement indéfectible. Que Dieu vous protège !*

*Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

*Je vous aime !*





***A mon adorable belle-mère Malika Darkaoui***

*Tu m'es particulièrement chère, ta gentillesse, ta douceur et ton grand cœur font de toi une formidable personne. Je n'oublierai jamais la générosité et le soutien que tu m'as tant apporté. Que dieu t'apporte santé, bonheur et une longue vie.*

*A mon beau-père Ahmed Ridallah, mes beaux-frères Anouar et Amjad*

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts au sein de votre petite famille, je serai toujours reconnaissante.*



*Je vous dédie ce travail, en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.*



***A mon grand-père Abdelhak Raji Senhaji***

*Pour ton amour sincère, je te dédie ce modeste travail. Que dieu t'apporte une  
bonne santé, une longue vie et bonheur.*

*A la mémoire de mes grands-parents paternels*

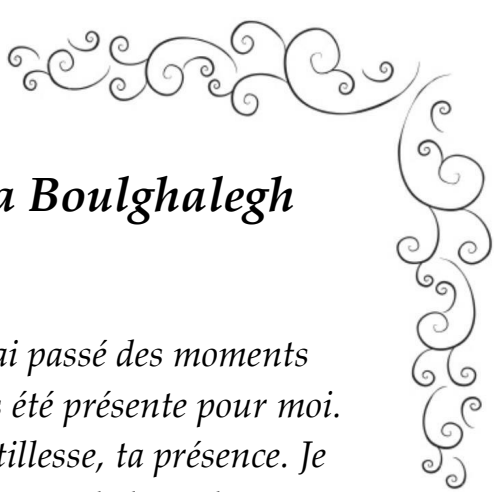
*Zoubida bennani, Ali sbai*

*et ma grand-mère maternelle Latifa Beniyakhlef*

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde, vous êtes dans mon cœur.*



*A tous les membres de ma grande famille (Sbai, Raji Senhaji).*



## ***A ma douce, meilleure amie Nassima Boulghalegh***

*Ma sœur, ma confidente, une amie en or, avec qui j'ai passé des moments inoubliables. Une personne de confiance qui a toujours été présente pour moi. Merci pour tes conseils de sœur, ta générosité, ta gentillesse, ta présence. Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien tout le long de mon parcours. Merci d'être ce que tu es, merci d'être mon amie. Que dieu te protège et te soutien dans ta vie personnelle et professionnelle, je t'aime fort !*

## ***A ma chère amie Dr. Kenza Berrada***

*Je te remercie pour tous les moments de joie que nous avons partagé, merci pour tes conseils précieux , Je n'oublierai jamais ton soutien pour moi dans moments les plus difficiles, tu es pour moi l'amie sur qui je peux compter.*

*Que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.*



## ***A toutes mes amies et tous mes amis :***

*Samia Laklalech, Zineb Agoumy, Rania Lakraa, Boutayna Azarkan, Taha Boutaj, Yasser Tahri , Salima Serroukh...*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons partagé ensemble, je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



*A tous ceux que j'aime,*

*A toute ma promotion de Médecine 2012,*

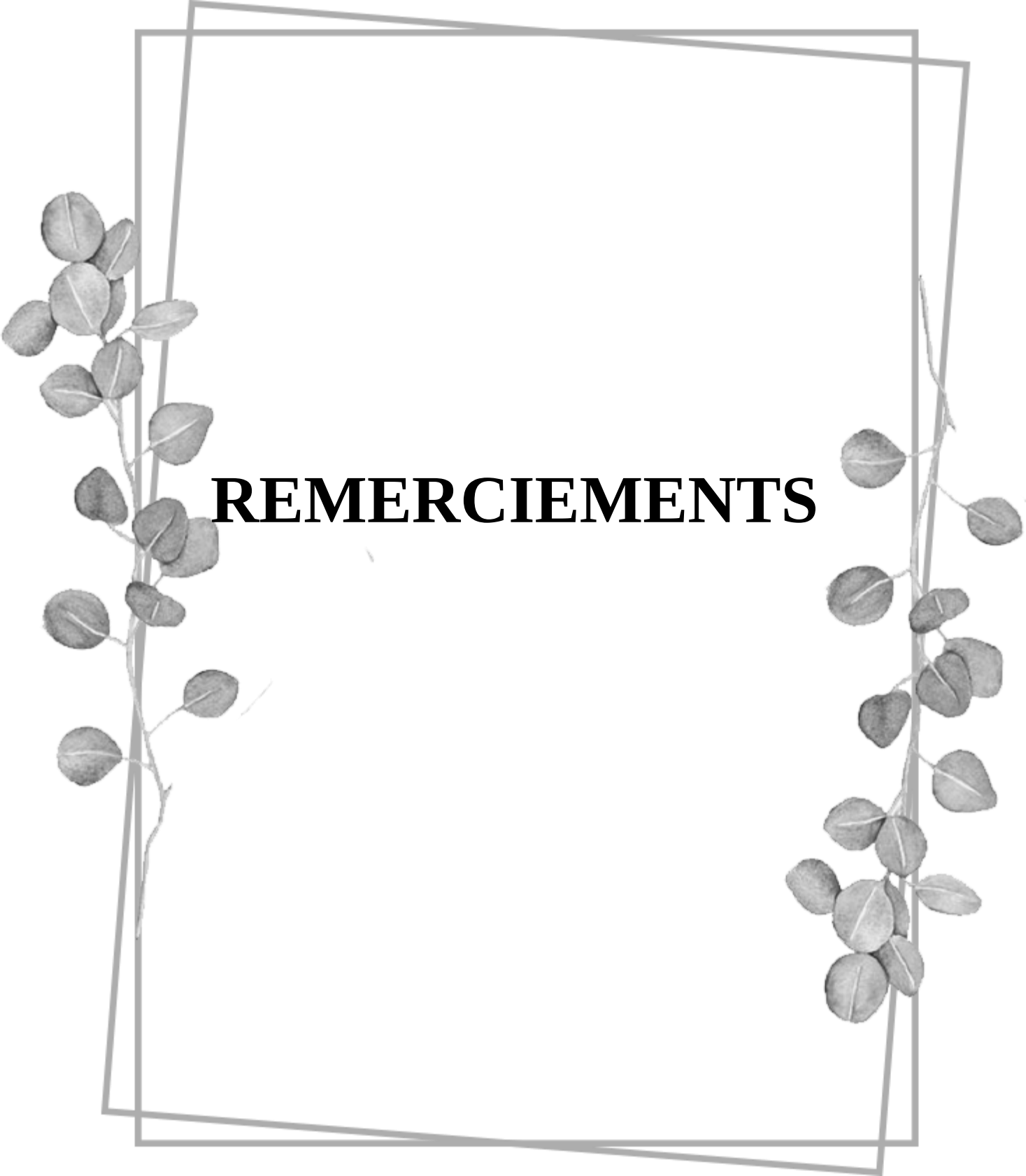
*A toute ma promotion d'Internat 2018,*

*A tous mes Maîtres et Professeurs,*

*A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie A- HSR de  
Rabat,*



*Je vous dédie cette thèse*



# **REMERCIEMENTS**



*À Notre maître et présidente de thèse  
Le Professeur Cherkaoui Lalla Ouafa  
Professeur d'ophtalmologie*

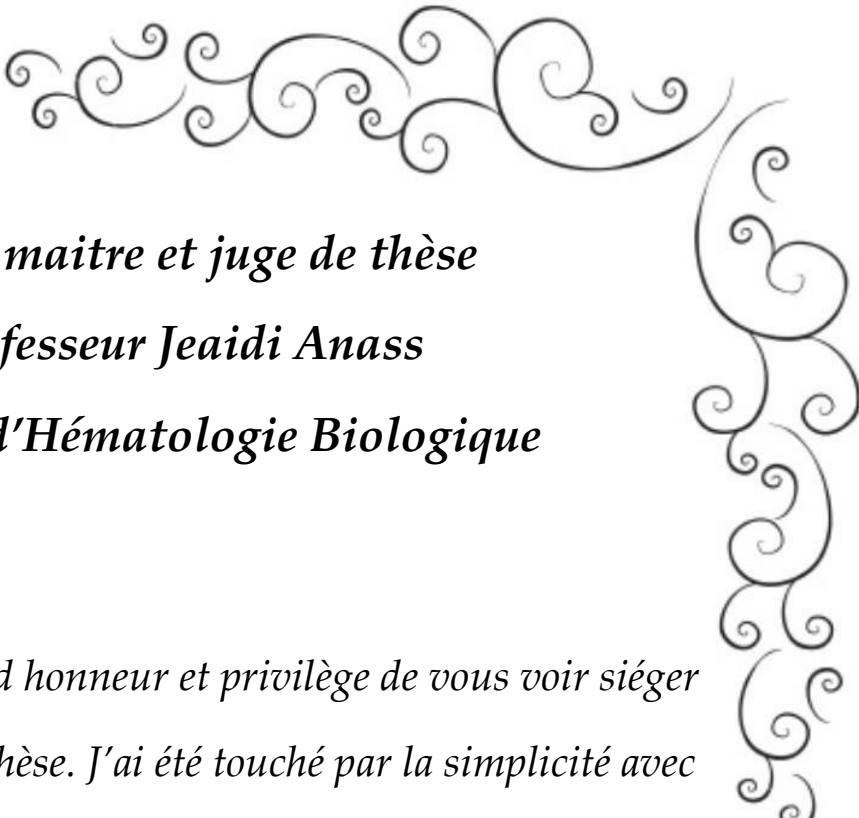
*Je suis profondément reconnaissante à mon maître Madame le  
Professeur Lalla ouafa Cherkaoui, chef de service  
d'OPHTALMOLOGIE A, qui m'a accueilli dans son service, Aucune  
expression, madame, ne pourrait traduire l'immense fierté que  
j'éprouve de compter parmi vos élèves.*

*Je vous remercie pour vos qualités humaines et professionnelles, vos  
conseils et votre disponibilité. Permettez-moi de vous exprimer ma  
sincère gratitude et mon profond respect. C'est un honneur que vous  
soyez la présidente de cette thèse.*



*À notre maitre et rapporteur de thèse Monsieur*  
*Le Professeur Masrar Azlarab*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

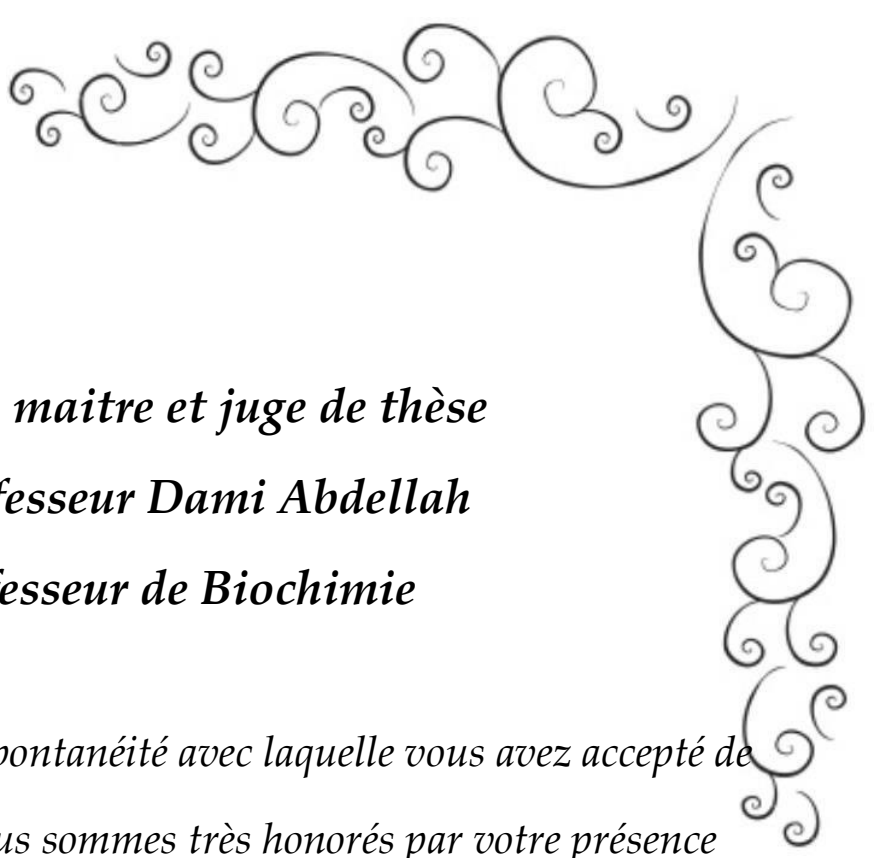
*Vous m'avez confié le présent travail sans aucune réserve, nous souhaitons être digne de cet honneur. Par vos précieux et pertinents conseils, vous m'avez dirigés pendant la réalisation de cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien pour achever ce travail. Nous vous remercions d'être pour nous un maître, un frère et un ami. Nous vous prions de trouver ici, cher professeur, notre haute considération et notre profonde ébahissement pour vos qualités humaines et scientifiques*

A decorative flourish consisting of a horizontal scrollwork design at the top, which transitions into a vertical scrollwork design on the right side of the page.

*À Notre maitre et juge de thèse*  
*Le professeur Jeaidi Anass*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

*C'est pour moi un grand honneur et privilège de vous voir siéger  
parmi le Jury de notre thèse. J'ai été touché par la simplicité avec  
laquelle vous avez accepté de juger ce travail.*

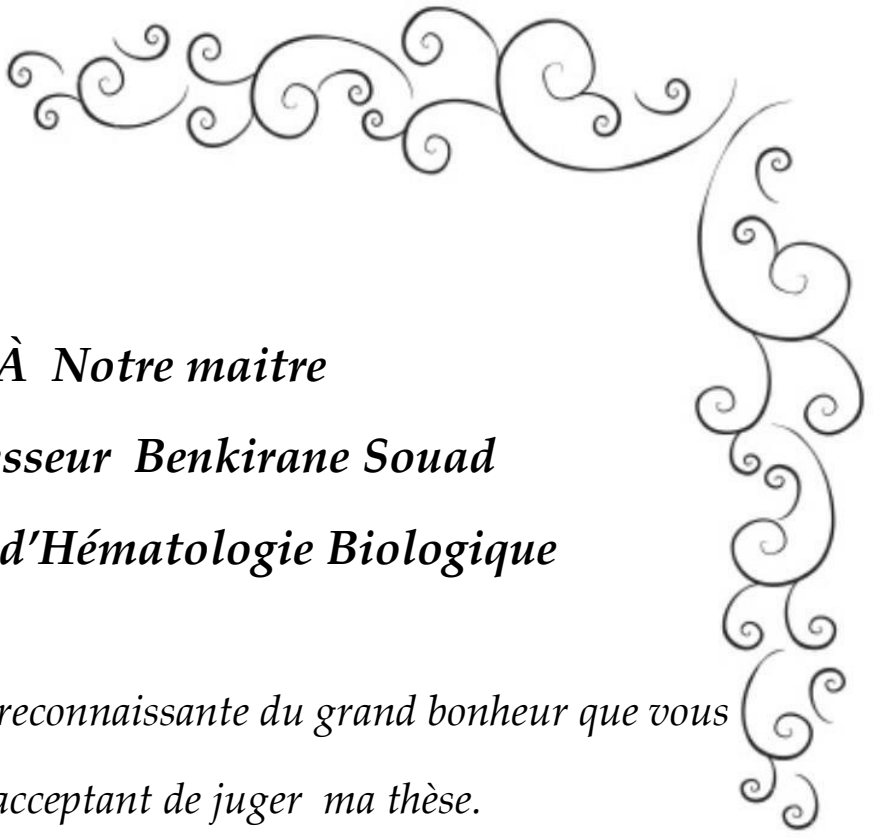
*J'espère que ce travail puisse témoigner de mon estime envers votre  
personne. Veuillez trouver ici, cher maitre, l'expression de mon  
profond respect et mes sincères remerciements.*



*À Notre maitre et juge de thèse  
Le Professeur Dami Abdellah  
Professeur de Biochimie*

*Je suis très émue par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de  
juger notre travail. Nous sommes très honorés par votre présence  
parmi notre jury de thèse.*

*Trouvez ici, cher maître, le témoignage de ma gratitude et mes  
respectueux sentiments.*

A decorative scrollwork element in the top right corner, consisting of a horizontal line of curls that curves downwards into a vertical line of curls.

*À Notre maitre*  
*Le Professeur Benkirane Souad*  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Je vous suis infiniment reconnaissante du grand bonheur que vous  
faites en acceptant de juger ma thèse.*

*Vos connaissances et votre expérience sont pour moi source d'estime et  
d'enseignement.*

*Je vous prie d'agréer Madame, ma plus haute gratitude et  
considération.*

## **Liste des abréviations**

|            |                                         |
|------------|-----------------------------------------|
| FO         | : Fond d'œil                            |
| OCT        | : Tomographie en cohérence optique      |
| EP         | : Epithélium pigmentaire                |
| RB         | : Rétinoblastome                        |
| pRB        | : Protéine du rétinoblastome            |
| ADN        | : Acide désoxyribonucléique             |
| DP         | : Diamètre papillaire                   |
| DDR        | : Décollement de la rétine              |
| PDC        | : Produit de contraste                  |
| TDM        | : Tomodensitométrie                     |
| RI         | : Rayonnements ionisants                |
| IRM        | : Imagerie par résonance magnétique     |
| ERG        | : Electrorétinogramme                   |
| PEV        | : potentiels évoqués visuels            |
| LC         | : Lame criblé                           |
| Anti-NSE   | : anti- énéolase Spécifique Neronale    |
| Anti- GFAP | : anti- Protéine Glio Fibrillaire Acide |
| PNET       | : Primitive Neuro-Ectodermal Tumors     |

|      |                                                   |
|------|---------------------------------------------------|
| TTF1 | : facteur thyroïdien de transcription             |
| LCR  | : Liquide céphalo-rachidien                       |
| MO   | : Moelle osseuse                                  |
| AG   | : Anesthésie générale                             |
| BOM  | : Biopsie ostéo-médullaire                        |
| PL   | : Ponction lombaire                               |
| SNC  | : Système nerveux central                         |
| PHPV | : La persistance et hyperplasie du vitré primitif |
| VREF | : Vitreo-rétinopathie exsudative familiale        |
| PMMA | : poly-methyl-meth-acrylate                       |
| TCT  | : Thermochimiothérapie                            |
| PDT  | : La photothérapie dynamique                      |
| NO   | : Nerf optique                                    |

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

## **Liste des Tableaux**

|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Différence de répartition des cancers de l'enfant.....                                                                     | 23  |
| Tableau 2: classification de Reese-Elsworth.....                                                                                       | 70  |
| Tableau 3 : classification internationale du rétinoblastome.....                                                                       | 71  |
| Tableau 4 : internationale staging système .....                                                                                       | 78  |
| Tableau 5 : diagnostic différentiel du rétinoblastome : Etude rétrospective de 486 cas à l'institut Curie entre 2000 et 2006 .....     | 93  |
| Tableau 6 : protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement adjuvant du rétinoblastome à l'institut Curie de 1977 à 1990..... | 100 |
| Tableau 7: Taux de survie du rétinoblastome dans la littérature .....                                                                  | 119 |

## **Liste des Figures**

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Embryologie de la rétine .....                                                             | 8  |
| Figure 2 : les différentes parties de l'uvée .....                                                    | 9  |
| Figure 3 : Image du fond d'oeil et l'aspect en OCT .....                                              | 11 |
| Figure 4 : fond d'oeil normal .....                                                                   | 13 |
| Figure 5 : coupe sagittale en vue latérale du globe oculaire montrant les rapports de la rétine ..... | 16 |
| Figure 6 : Anatomie des voies lacrymales .....                                                        | 17 |
| Figure 7 : Histologie de la rétine .....                                                              | 19 |
| Figure 8 : Mécanisme d'action de la pRB .....                                                         | 29 |
| Figure 9 : photo montrant une leucocorie révélant un rétinoblastome .....                             | 33 |
| Figure 10 : Hyphéma .....                                                                             | 35 |
| Figure 11 : buphtalmie .....                                                                          | 35 |
| Figure 12 : fond d'œil d'un rétinoblastome .....                                                      | 38 |
| Figure 13 : Essaimage vitréen massif .....                                                            | 39 |
| Figure 14 : Masse échogène Intra Oculaire postérieure renfermant des calcifications .....             | 42 |
| Figure 15 : échographie oculaire .....                                                                | 42 |
| Figure 16 : écho doppler : rétinoblastome endophytique .....                                          | 43 |
| Figure 17 : TDM orbito-cérébrale .....                                                                | 45 |
| Figure 18 : TDM cérébro-orbitaire : processus tumoral intra-oculaire .....                            | 45 |
| Figure 19 : TDM cérébro-orbitaire : processus tumoral au niveau du pôle postérieur .....              | 46 |
| Figure 20 : TDM cérébro-orbitaire: processus tumoral occupant la totalité du globe oculaire .....     | 46 |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 21 : masse intra-orbitaire hétérogène en coupe sagittale oblique sur l'axe du nerf optique en T2 ..... | 48 |
| Figure 22 : Enfant avec rétinoblastome de l'œil gauche localement avancé .....                                | 54 |
| Figure 23 (a, b) : Rétinoblastome au stade très évolué.....                                                   | 55 |
| Figure 24 : Rétinoblastome endophytique .....                                                                 | 61 |
| Figure 25 : Rétinoblastome exophytique .....                                                                  | 61 |
| Figure 26 : Rétinoblastome infiltrant diffus.....                                                             | 62 |
| Figure 27 : rosette de Flexner-Wintersteiner .....                                                            | 63 |
| Figure 28 : Rosette Homer-Wright.....                                                                         | 64 |
| Figure 29 : Coupes histologique montrant l'envahissement choroïdien .....                                     | 66 |
| Figure 30 : Coupes histologiques montrant l'envahissement du nerf optique .....                               | 66 |
| Figure 31 : persistance du vitré primitif .....                                                               | 81 |
| Figure 32 : Persistance du vitré primitif : aspect échographique .....                                        | 81 |
| Figure 33 : Image montrant une Cataracte congénitale .....                                                    | 82 |
| Figure 34 : Image montrant le Colobome .....                                                                  | 82 |
| Figure 35 : Image montrant Les fibres à myélines .....                                                        | 83 |
| Figure 36 : Image montrant La dysplasie rétinienne .....                                                      | 83 |
| Figure 37 : Image montrant Le Morning Glory Syndrome.....                                                     | 84 |
| Figure 38 : Image montrant la Maladie de Coats .....                                                          | 86 |
| Figure 39 : Rétinopathie du prématuré au stade de décollement de rétine total .....                           | 87 |
| Figure 40 : Image montrant la Toxocarose oculaire.....                                                        | 88 |
| Figure 41 : La maladie des griffes de chat.....                                                               | 89 |
| Figure 42 : Médulloépithélium du corps ciliaire .....                                                         | 90 |
| Figure 43 : l'hamartome combiné .....                                                                         | 91 |

|                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 44 : Astrocytome rétinien .....                                                                                           | 91  |
| Figure 45 : Pièce d'exérèse : globe oculaire .....                                                                               | 97  |
| Figure 46 : Implant en hydroxyapatite .....                                                                                      | 97  |
| Figure 47: Chimiothérapie et thérapies focales d'un rétinoblastome endophytique .....                                            | 102 |
| Figure 48 a: rétinoblastome unilatéral unifocal / Figure 48b : résultat après TCT .....                                          | 104 |
| Figure 49 : tumeurs situées à plus de 3mm de la macula, résultat après TCT .....                                                 | 105 |
| Figure 50 : a . Avant la cryothérapie .....                                                                                      | 105 |
| Figure 51 : a. tumeur avant chimiothérapie intra-artérielle .....                                                                | 107 |
| Figure 52 : Schéma illustrant la stratégie du « gène suicide » mise en œuvre pour éradiquer les cellules de rétinoblastome ..... | 109 |
| Figure 53 : Conduite à tenir devant un rétinoblastome unilatéral .....                                                           | 111 |
| Figure 54 : Conduite à tenir devant un rétinoblastome bilatéral .....                                                            | 112 |
| Figure 55 : Indications du traitement conservateur du rétinoblastome .....                                                       | 113 |
| Figure 56 : Etude moléculaire directe permettant la recherche d'une altération constitutionnelle du gène RB1 .....               | 127 |

# **Table des Matières**

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                             | <b>1</b>  |
| <b>HISTORIQUE .....</b>                                               | <b>3</b>  |
| <b>RAPPEL ANATOMOPHYSIOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE .....</b>             | <b>6</b>  |
| A. Rappel Embryologique : .....                                       | 7         |
| B. Rappel Anatomique : .....                                          | 8         |
| I. Le globe oculaire [10] .....                                       | 8         |
| 1. La couche protectrice.....                                         | 9         |
| a) La cornée.....                                                     | 9         |
| b) La sclère .....                                                    | 9         |
| 2. La couche vascularisée (ou couche moyenne) .....                   | 9         |
| a) L’iris .....                                                       | 10        |
| b) Le corps ciliaire .....                                            | 10        |
| c) La choroïde.....                                                   | 10        |
| 3. La couche visuelle (ou couche interne) .....                       | 10        |
| a) Rétine .....                                                       | 10        |
| b) Le nerf optique .....                                              | 16        |
| II. Les annexes du globe oculaire .....                               | 16        |
| 1. Les paupières.....                                                 | 16        |
| 2. Les muscles oculo-moteurs.....                                     | 16        |
| 3. Les voies lacrymales.....                                          | 16        |
| C. Rappel Histologique .....                                          | 17        |
| D. Rappel physiologique : .....                                       | 19        |
| <b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>                                            | <b>20</b> |
| 1. Fréquence .....                                                    | 21        |
| 2. La répartition géographique et socio-économique des patients ..... | 22        |
| 3. L’âge.....                                                         | 23        |
| 4. Le Sexe .....                                                      | 24        |
| <b>GENETIQUE DU RETINOBLASTOME .....</b>                              | <b>25</b> |
| I. Tumeurs non liées à une prédisposition génétique .....             | 26        |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| II. Tumeurs liées à une prédisposition génétique .....           | 27        |
| 1. Formes familiales (10 à 15% des rétinoblastomes) [46] .....   | 27        |
| 2. Formes non familiales .....                                   | 27        |
| III. Gene RB 1 .....                                             | 28        |
| IV. Structure et fonction de la protéine du rétinoblastome ..... | 28        |
| <b>DIAGNOSTIC CLINIQUE.....</b>                                  | <b>31</b> |
| I. Circonstances de découverte .....                             | 32        |
| 1. La leucocorie .....                                           | 32        |
| 2. Le strabisme .....                                            | 33        |
| 3. Autres signes cliniques révélateurs du rétinoblastome.....    | 34        |
| II. Anamnèse .....                                               | 36        |
| III. Examen ophtalmologique .....                                | 36        |
| 1. Examen de l'œil atteint .....                                 | 36        |
| 2. L'examen de l'œil adelphe.....                                | 38        |
| IV. Examen général .....                                         | 39        |
| <b>EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....</b>                             | <b>40</b> |
| 1. La radiographie standard du crâne .....                       | 41        |
| 2. L'échographie oculaire .....                                  | 41        |
| 3. TDM cérébro- orbitaire.....                                   | 43        |
| 4. IRM cérébro-orbitaire .....                                   | 47        |
| 5. Angiographie rétinienne à la fluorescéine .....               | 48        |
| 6. Ponction de la chambre antérieure .....                       | 49        |
| 7. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse .....      | 49        |
| 8. Electrorétinogramme et potentiels évoqués visuels .....       | 49        |
| <b>FORMES CLINIQUES.....</b>                                     | <b>50</b> |
| 1. Formes unilatérales et bilatérales .....                      | 51        |
| 2. Rétinoblastome trilatéral.....                                | 51        |
| 3. Formes évolutives.....                                        | 52        |
| 3.1. Les formes précoces .....                                   | 52        |
| 3.2. Les formes tardives.....                                    | 52        |
| a) La forme endophytique .....                                   | 52        |

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| b) La forme exophytique .....                                  | 53        |
| c) Les formes mixtes.....                                      | 53        |
| 3.3. Les formes évoluées .....                                 | 53        |
| 4. Forme infiltrante diffuse .....                             | 56        |
| 5. Forme bénigne du rétinoblastome .....                       | 56        |
| 6. Formes selon l'âge.....                                     | 57        |
| 7. Formes récidivantes.....                                    | 57        |
| 8. Formes associées .....                                      | 58        |
| <b>ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUE .....</b> | <b>59</b> |
| I. Macroscopie.....                                            | 60        |
| 1. La forme endophytique.....                                  | 60        |
| 2. La forme exophytique.....                                   | 60        |
| 3. La forme infiltrante diffuse .....                          | 61        |
| II. Microscopie .....                                          | 62        |
| 1. Le rétinoblastome indifférencié .....                       | 62        |
| 2. Le rétinoblastome différencié .....                         | 63        |
| III. Facteurs histo-pronostiques .....                         | 64        |
| IV. Immunohistochimie .....                                    | 67        |
| <b>CLASSIFICATION.....</b>                                     | <b>68</b> |
| I. La classification de Reese-Elsworth : (tableau 2) .....     | 69        |
| II. La classification internationale du rétinoblastome .....   | 70        |
| III. Classification T.N.M : [103].....                         | 72        |
| 1. Tumeur primitive.....                                       | 72        |
| 2. Adénopathies régionales .....                               | 72        |
| 3. Métastases à distance.....                                  | 72        |
| <b>BILAN D'EXTENSION .....</b>                                 | <b>73</b> |
| I. Bilan d'extension intra-oculaire.....                       | 74        |
| II. Bilan d'extension radiologique .....                       | 75        |
| III. Bilan d'extension hématologique .....                     | 76        |
| <b>DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....</b>                         | <b>79</b> |
| I. Malformations congénitales .....                            | 80        |

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. La persistance et hyperplasie du vitré primitif (PHPV) : (Figure 31) ..... | 80        |
| 2. Cataractes congénitales : (Figure 33) .....                                | 81        |
| 3. Le colobome.....                                                           | 82        |
| 4. Les fibres à myélines .....                                                | 83        |
| 5. La dysplasie rétinienne .....                                              | 83        |
| 6. Plis falciformes rétinien .....                                            | 84        |
| 7. Morning glory syndrome ou les papilles en fleur de liseron .....           | 84        |
| 8. Le rétinoblastome juvénile lié à l'X.....                                  | 85        |
| 9. La maladie de Norrie .....                                                 | 85        |
| 10. Incontinentia pigmenti .....                                              | 85        |
| II. Maladies vasculaires .....                                                | 85        |
| 1. Maladie de COATS .....                                                     | 85        |
| 2. Rétinopathie du prématuré.....                                             | 86        |
| 3. Vitreo-rétinopathie exsudative familiale (VREF) .....                      | 87        |
| III. Pathologies inflammatoires.....                                          | 87        |
| 1. Toxocarose oculaire (Figure 40) .....                                      | 87        |
| 2. La maladie des griffes du chat (Figure 41) .....                           | 88        |
| 3. Les iridochoroidites fœtales .....                                         | 89        |
| 4. Les pseudo-uvéites .....                                                   | 89        |
| IV. Pathologies tumorales.....                                                | 90        |
| 1. Le médulloépipithéliome du corps ciliaire .....                            | 90        |
| 2. L'hamartome combiné.....                                                   | 90        |
| 3. L'astrocytome rétinien (Figure 44) .....                                   | 91        |
| 4. Autres.....                                                                | 91        |
| V. Phacomatoses.....                                                          | 92        |
| VI. Affections divers .....                                                   | 92        |
| <b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>                                     | <b>94</b> |
| I. Objectifs du traitement .....                                              | 95        |
| II. Moyens thérapeutiques.....                                                | 95        |
| 1. Traitement chirurgical .....                                               | 95        |
| a) L'énucléation.....                                                         | 95        |

|                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| b) L'exentération .....                                                         | 97         |
| 2. Traitements Conservateurs.....                                               | 98         |
| a) La radiothérapie externe .....                                               | 98         |
| b) La curiethérapie .....                                                       | 99         |
| c) La chimiothérapie .....                                                      | 100        |
| d) La thermochimiothérapie .....                                                | 103        |
| e) La Cryothérapie .....                                                        | 105        |
| f) La Photocoagulation .....                                                    | 106        |
| g) La Thermothérapie .....                                                      | 106        |
| 3. Nouvelles modalités thérapeutiques .....                                     | 106        |
| a) Nouvelles voies d'administration de médicaments cytotoxiques:.....           | 106        |
| b) Les techniques d'irradiation ciblée .....                                    | 108        |
| c) La thérapie génique [164] .....                                              | 109        |
| III. Les indications Thérapeutiques.....                                        | 110        |
| 1. Rétinoblastome unilatéral .....                                              | 110        |
| 2. Rétinoblastome bilatéral (Figure 54).....                                    | 111        |
| 3. Indications des traitements conservateurs.....                               | 112        |
| 4. Traitement des récides .....                                                 | 114        |
| 5. Traitement des métastases .....                                              | 114        |
| 6. Traitement palliatif .....                                                   | 115        |
| <b>SURVEILLANCE .....</b>                                                       | <b>116</b> |
| 1. Suivi ophtalmologique .....                                                  | 117        |
| 2. Suivi pédiatrique .....                                                      | 117        |
| <b>EVOLUTION ET PRONOSTIC .....</b>                                             | <b>118</b> |
| 1. Les facteurs de survie .....                                                 | 119        |
| 2. Le pronostic visuel .....                                                    | 122        |
| 3. Le pronostic esthétique .....                                                | 123        |
| <b>CONSEIL GENETIQUE DU RETINOBLASTOME.....</b>                                 | <b>124</b> |
| 1. Consultation génétique .....                                                 | 125        |
| 2. Indications des études génétiques .....                                      | 125        |
| 3. Diagnostic moléculaire de la prédisposition génétique du rétinoblastome..... | 126        |

|                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------|------------|
| a) Etude moléculaire directe à partir de l'ADN moléculaire ..... | 126        |
| b) Etude moléculaire indirecte.....                              | 127        |
| c) Etude cytogénétique [196] .....                               | 128        |
| 4. Signification des tests .....                                 | 128        |
| <b>DEPISTAGE.....</b>                                            | <b>130</b> |
| <b>PREVENTION SECONDAIRE.....</b>                                | <b>132</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                           | <b>134</b> |
| <b>Résumés .....</b>                                             | <b>136</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                       | <b>140</b> |

# **INTRODUCTION**

Le rétinoblastome représente la tumeur oculaire la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une tumeur maligne qui se développe au détriment des cellules rétiniennes [1]. On estime que son incidence moyenne globale est de 1 enfant sur 15 à 20 000. [2] Au Maroc, l'incidence du RB au Maroc est estimée à 50 cas par an, essentiellement des formes sporadiques [3].

Le rétinoblastome représente 30% des tumeurs oculaires chez l'enfant, 2% des tumeurs malignes, il est unilatéral (60%)[2].

En raison de la complexité du rétinoblastome, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, pour assurer de meilleurs résultats thérapeutiques, ainsi qu'un suivi rapproché au long cours. [1]

Grâce aux progrès des traitements et aux améliorations des méthodes de dépistage et de diagnostic (en particulier les méthodes d'imagerie médicale), cette tumeur autrefois mortelle peut être guérie dans 90% des cas. Le rétinoblastome est un sujet qui a attiré une attention généralisée et internationale pour plusieurs raisons: premièrement, sa fréquence, la génétique moléculaire et la cytogénétique à haute résolution dans le dépistage des porteurs sains et le diagnostic anténatal dans des familles à risque, en particulier les progrès du traitement du rétinoblastome [1].

La plus grande avancée thérapeutique concerne les traitements conservateurs essentiellement dans les formes bilatérales, et qui sont représentés par la chimiothérapie, la thermochimiothérapie, la cryothérapie, et la curiethérapie. Le développement des thérapeutiques conservatrices, telles que la perfusion sélective de chimiothérapie intra-artérielle et la chimiothérapie intravitréenne, vise à conserver l'acuité visuelle de ces enfants et à réduire l'énucléation et l'irradiation externe [2].

Actuellement dans les pays industrialisés, le pronostic est bon, mais la survie au long cours des patients atteints de forme héréditaire est toujours menacée par le risque de survenue de tumeurs secondaires ; contrairement aux pays en voie de développement, où le rétinoblastome représente un problème majeur, en raison du stade tardif de diagnostic (expansion orbitaire et même de métastases) [3].

# **HISTORIQUE**

Le rétinoblastome a été étudié pour la première fois en 1597 par le rapport d'autopsie de Petrus Pawius [4].

La première technique d'énucleation est apparue à la fin du XVIe siècle (Hildanus 1646 cité par Bartisch 1583 et Koelbing 1954).

Au milieu du XIXe siècle, le rétinoblastome était considéré comme une tumeur maligne.

Lerché a remarqué la tendance familiale de la maladie dès 1821. [5].

En 1864, Virchow l'a décrit histologiquement et l'a nommé (gliome de la rétine).

Von Graeffe a été la première personne à considérer les lésions du nerf optique comme facteur grave et à présenter sa section le plus loin possible.

Le terme rétinoblastome ne s'est progressivement instauré qu'en 1926 sous la direction de Verhoeff [6].

Hilgartner a utilisé la radiothérapie pour traiter le premier cas de rétinoblastome par rayonnement externe. Cette expérience a été publiée dans le Texas Medical Journal en 1903.

Stallard (1936) a été le premier à utiliser des aiguilles de Radon pour traiter le rétinoblastome par radioactivité, et a été bientôt remplacé par des plaques de cobalt (Co). Aujourd'hui, l'élément le plus utilisé est l'iode 125 et dans une moindre mesure le ruthénium [6].

La troisième période (depuis 1948) peut être appelée la période de l'amélioration, de l'innovation et de la fusion des technologies, c'est la période de 1948 à nos jours. Il utilise diverses méthodes d'irradiation, des plaques radioactives, des bombes au cobalt, des accélérateurs d'induction d'électrons, des accélérateurs linéaires, et récemment utilisé la radiothérapie conformationnelle et les faisceaux de protons accélérés, en particulier Stallard, Lommatzsch, Schipper, Gragoudas, Mukai. [4]

En 1953, Kupffer associe la chimiothérapie et la radiothérapie pour réduire la dose de cette dernière.

De nouvelles technologies ont suivi, alors Schmickerath a utilisé la photocoagulation et la condensation par congélation en 1954.

En 1958, Stallard a utilisé 60 cobalt avec 75% de succès [6] .

La classification Reese et Ellsworth a été établie en 1963.

La cryothérapie a été proposée par Lincoff et Rubin en 1966.

En 1971, Knudson propose son modèle de double mutation et distingue l'hérédité des formes non héréditaires [6] .

En 1981, Schipper a utilisé l'hyperthermie pour la première fois.

Depuis 1995, l'Institut Curie utilise la thermochimiothérapie.

La caractéristique des années 1990 était l'utilisation du carboplatine et de l'étoposide dans la réduction chimique du rétinoblastome et le traitement de la tumeur par chimiothérapie, qui a été un tournant historique pour le rétinoblastome [7].

Depuis lors, la recherche génétique et l'analyse de différentes séries d'essais thérapeutiques ont grandement amélioré notre compréhension du rétinoblastome.

Au cours des dix dernières années, l'utilisation de la radiothérapie externe a été réduite au profit de la curiethérapie dont l'objectif est de réduire les complications de la première.[6]

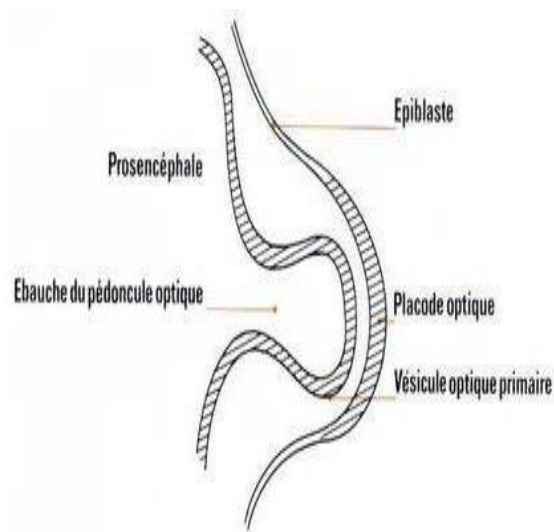
Les chercheurs et les scientifiques ne s'arrêtent pas là, ils travaillent tous dur pour obtenir de meilleurs résultats et améliorer le pronostic des enfants atteints de rétinoblastome.

**RAPPEL**  
**ANATOMOPHYSIOLOGIQ**  
**UE ET EMBRYOLOGIQUE**

## **A. Rappel Embryologique :**

Les ébauches oculaires de la rétine apparaissent à partir de la troisième semaine après la conception. À ce stade, l'embryon a une forme plane avec trois couches cellulaires: l'ectoblaste (surface) produira l'ectoderme (peau et tissu superficiel) et le système nerveux central (sous la surface), le mésoderme (futur mésoderme: Muscle, os) et endoblaste (futur endoderme: tube digestif) [8].

L'ectoblaste s'enfonce vers l'intérieur pour former une gouttière, puis le côté du tube neural flanqué des crêtes neurales qui lui sont appendues. Par conséquent, à la cinquième semaine, le cerveau se présente sous la forme d'un tube avec deux ébauches optiques à l'avant. Ces deux fossettes optiques s'invaginent simultanément à la surface du tube neural, formant une vésicule optique, puis formant une cupule optique. Le processus d'invagination fait que les couches cellulaires externe et interne sont séparées par une cavité épendymaire et pénètrent dans la cupule optique. Ces deux couches cellulaires produisent respectivement l'épithélium pigmentaire et la neurorétine, ainsi que le corps ciliaire et l'épithélium pigmentaire à l'avant de l'iris [9]. Lors de la rétraction de la cupule optique, le pédoncule se comprime en une fente: il s'agit d'une fente embryonnaire à travers laquelle passe l'artère hyaloidienne (la future artère centrale rétinienne) (**Figure 1**).



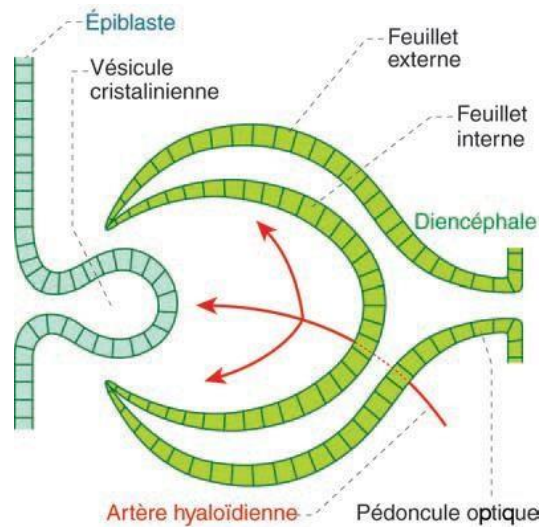


Figure 1 : Embryologie de la rétine[9]

## B. Rappel Anatomique :

L'œil est divisée en deux parties: le globe oculaire et ses annexes (muscles extraoculaires, nerfs, paupières, système lacrymal et orbite).

### I. Le globe oculaire [10]

Peut-être divisé en quatre parties principales : **La couche protectrice** (cornée et sclère), **la couche vasculaire** (Iris, corps ciliaire et choroïde), **la couche visuelle** (rétine et nerf optique), **la cavité interne** (HA, cristallin et vitré).

On délimite 2 zones à l'avant de l'œil :

- **La chambre antérieure** : située entre la cornée et l'iris, elle contient l'HA et **la chambre post** entre l'iris et le cristallin.

## 1. La couche protectrice :

### a) La cornée :

Représente la partie transparente du globe oculaire, elle couvre environ 20% de la surface de l'œil, c'est le principal dioptré du système optique de l'œil et sert de filtre permettant à la lumière de pénétrer dans l'œil.

Histologiquement, la cornée est composée de 5 couches parallèles les unes aux autres: l'Epithélium, la Membrane de Bowman, le Stroma, la Membrane de Descemet et l'endothélium, qui est en contact direct avec HA.

### b) La sclère :

La sclère est la partie la plus externe de l'œil, elle entoure les parties postérieures du globe. Elle est fibreuse et inextensible. C'est la plus solide et la plus résistante des membranes oculaires, elle peut donc assurer une protection. Elle sert d'ancrage des muscles oculomoteurs et se continue vers l'avant à travers la cornée.

## 2. La couche vascularisée (ou couche moyenne) :

Elle est composée de 3 parties : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. C'est la COUCHE VASCULAIRE du globe oculaire. Il s'agit de la partie bleue sur notre figure en bas.

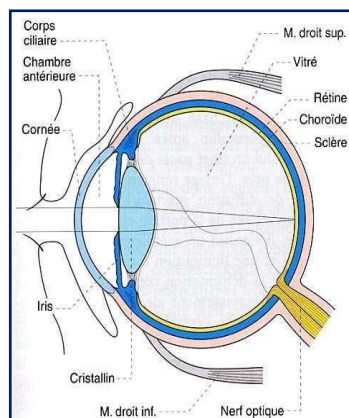


Figure 2 : les différentes parties de l'uvée : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde [10].

#### **a) L'iris :**

Une membrane en forme de disque avec une ouverture circulaire au centre: la pupille.

#### **b) Le corps ciliaire :**

La partie intermédiaire de l'uvée .Il joue un rôle essentiel dans la régulation et la sécrétion de HA.

#### **c) La choroïde :**

Elle est riche en vaisseaux sanguins et en nerfs, elle est située entre la sclérotique et la rétine, elle occupe les 2/3 postérieures du globe oculaire. La choroïde est liée à la rétine par la membrane de Bruch, qui représente la limite interne de la choroïde et est située sous les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine.

### **3. La couche visuelle (ou couche interne) :**

. Elle se compose de la rétine et du nerf optique.

#### **a) Rétine**

- Anatomie descriptive [11] [12] [13]

La rétine forme la couche la plus interne du globe, couvrant toute la surface de la papille à l'ora-serrata.

C'est une membrane, d'une épaisseur inférieure à 500 micromètre, rose, transparente et bien vascularisée. Elle est disposée sur la face interne de la choroïde et est en contact avec le corps vitré à travers la membrane hyaloïde (figure 2 ci-dessus).

La rétine possède deux grandes zones: la rétine centrale ou postérieure et la rétine périphérique.

La rétine centrale (Figure 3) :

Elle est située au pôle post de l'œil, dans l'espace entre l'artère temporale supérieure et l'artère temporale inférieure, et comprend la fovéola, la fovéa, et la macula.

- La fovéola : dépression centrale de la fovéa( 2 diamètres papillaires en temporal de la papille)
- La fovéa est une zone ovale, comprenant la fovéola au centre, et le clivus la bordant latéralement. Son aspect légèrement jaunâtre, est dû à la présence d'un pigment lutéine.
- La maculaire se constitue de la fovéa, la région parafovéale et périfovéale (qui entoure la fovéa).

#### La rétine périphérique :

Depuis *Duke-Elder* [11], elle est divisé en quatre zones :

- La périphérie proche, s'étend sur plus de 1,5 mm ; La périphérie moyenne est de 3 mm ; La périphérie éloignée s'étend de 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal. L'ora serrata ou extrême périphérie est de 2,1 mm du côté temporal et de 0,8 mm du côté nasal.



**Figure 3 : Image du fond d'œil et aspect en tomographie en cohérence optique (OCT):  
1.Fovéola. 2. Fovéa. 3. Région maculaire [11]**

L'épaisseur de la rétine est variable, environ 100  $\mu\text{m}$  au bord extrême, puis s'épaissit à 180-240  $\mu\text{m}$ , jusqu'à ce que la zone maculaire atteigne 400-500  $\mu\text{m}$ . A l'examen ophtalmoscopique, la rétine apparaît comme une zone transparente dans laquelle deux signes importants peuvent être distingués: la papille et la macula (Figure 4).

- La papille ou tête du nerf optique, sous la forme d'un disque de diamètre variable ; Sa surface moyenne est de 2,7mm<sup>2</sup>, l'artère centrale de la rétine apparaît à son niveau et forme le tronc de la veine centrale de la rétine .
- La macula est la zone d'excavation de la rétine postérieure, elle est centrée par une dépression : la fovéola, riche en cônes et en pigments maculaires. La fovéola et sa périphérie sont dépourvues de capillaires rétiens, cette zone est appelée zone avasculaire centrale.

- **Vascularisation de la rétine [12]**

La rétine est vascularisée par 2 systèmes vasculaires: les capillaires rétiens (qui assure la vascularisation directe des CI de la rétine) et le réseau choroïdien (qui assure la vascularisation des couches externes de la rétine et des photorécepteurs).

- La vascularisation externe :

La couche externe de la rétine est dépourvue de réseau capillaire nourrissant, sa nutrition est assurée par diffusion à partir de la choroïde.

- La vascularisation interne :

La couche interne de la rétine est vascularisée par les branches de l'artère centrale de la rétine et accessoirement par les artères cilio-rétiennes.

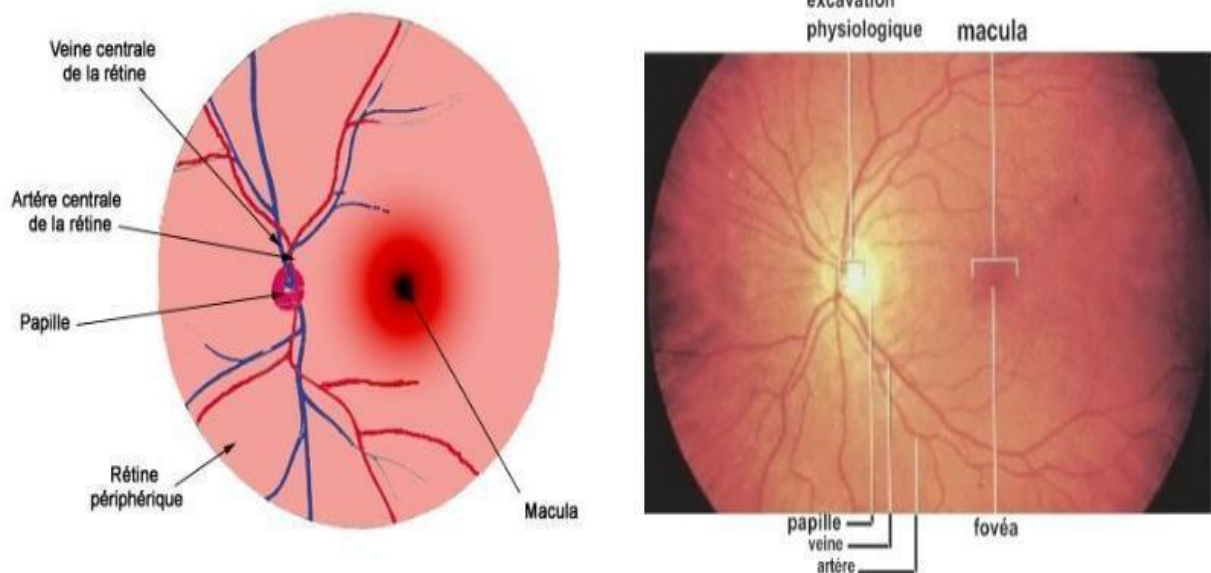
- L'artère centrale de la rétine est une artère constante d'un diamètre allant de 0,1 à 0,5 mm. Elle se dirige sous le nerf optique, formant parfois une boucle sous ce dernier,

puis pénétré a sa face inférieure, toujours en position médiane, à une distance de 6 à 15 mm derrière de la papille.

A partir de ce point de pénétration, l'artère devient intra neurale et se dirige vers l'avant à l'intérieur du nerf optique jusqu'à la papille, où elle se divise en branches terminales. Juste après son émergence de la papille, elle se divise immédiatement en branches supérieure et inférieure, et chaque branche se divise en artères temporales supérieures et inférieures et artères nasales supérieures et inférieures.

- Les artères cilio-rétinennes, issus du système choroidien, sont plus ou moins longues se dirigent généralement au pôle postérieur, et peuvent être responsable d'une partie de la vascularisation de la macula.

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine rétinienne centrale, qui est formée par la combinaison des branches des veines temporales supérieure et inférieure et des veines nasales supérieure et inférieure.



**Figure 4 : fond d'oeil d'un sujet normal[12]**

- **Rapports de la rétine**

- Les voies optiques : [14]

- Le nerf optique est constitué d'une partie pré-laminaire en rapport avec la rétine et la choroïde, d'une partie intra-laminaire en rapport avec la lame criblée, d'une partie rétrobulbaire, point de départ naturel du nerf optique, entouré d'un manchon issu des gaines méningées intracrâniennes. La gaine méningée est composée de la pie-mère qui entre directement en contact avec le nerf optique et la dure-mère à l'extérieur, dont les fibres se terminent dans la sclérotique et définissent l'espace sous arachnoïdien. Cet espace est immergé dans le liquide céphalo-rachidien et communique donc directement avec le cerveau et la moelle épinière.
- Le chiasma optique est situé sur la face inférieure du cerveau, formé par la combinaison des deux nerfs optiques en une bandelette blanche quadrilatère, d'où se détachent en arrière les deux bandelettes optiques.
- Les bandelettes optiques continuent l'angle postérieur du chiasma optique en dehors et en arrière dans la partie latérale de la fente de *Bichat*, pour contourner le pédicule cérébral et se terminer au niveau du corps genouillé externe.
- Les voies optiques intracérébrale partent du corps genouillé externe et atteignent ensuite le cortex occipital où se trouve le centre visuel du cortex.

- Vitrée :

Le vitré est principalement composé d'eau, d'acide hyaluronique et de collagène. Il est attaché à la papille et à la rétine, en particulier au niveau de la macula et le long des vaisseaux sanguins rétinien. L'avant du vitré est fixé à la pars plana. Il existe également un espace virtuel dans le corps vitré, résidu de passage de l'artère hyaloïdienne, avant son involution nommé le canal de cloquet qui s'étend de la papille au cristallin [15].

- Choroïde :

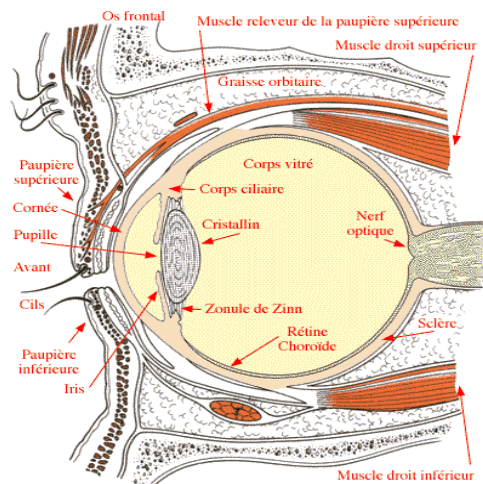
Fixée à la rétine par **la membrane de Bruch**

➤ L'orbite :

Il s'agit d'une cavité osseuse contenant le globe oculaire et ses annexes. Il se compose de sept os du massif crânio-facial, on lui reconnaît quatre parois : **Le toit, la paroi externe et interne, ainsi que la paroi inférieure**

Toutes les structures vitales de l'orbite y pénètrent au niveau de l'apex orbitaire et leur entrée se fait par trois orifices :

- **La fente sphénoïdale** : livre passage au nerf lacrymal, au nerf frontal, au nerf pathétique, au nerf oculomoteur commun, au nerf oculomoteur externe, au nerf nasociliaire, au nerf sympathique et à la veine oculaire supérieure.
- **Le canal optique** : donne accès au nerf optique et à l'artère ophtalmique.
- **La fissure infra-orbitaire** : les structures empruntant cette voie sont le nerf infra-orbitaire, le nerf zygomatique, les rameaux parasympathiques et la veine ophtalmique inférieure.



**Figure 5 : coupe sagittale en vue latérale du globe oculaire montrant les rapports de la rétine[14].**

### **b) Le nerf optique :**

Le nerf optique est un nerf sensitif permettant l'assimilation et l'intégration de la perception visuelle.

## **II. Les annexes du globe oculaire :**

### **1. Les paupières :**

Deux lames musculo-cutané--membraneuses mobiles, qui protègent la partie antérieure du globe.

### **2. Les muscles oculo-moteurs :**

6 muscles oculo-moteurs dont 4 muscles droits et 2 muscles obliques.

### **3. Les voies lacrymales :**

Les larmes sécrétées par les glandes lacrymales coulent vers l'angle interne de l'œil et s'accumulent dans le lac lacrymal.

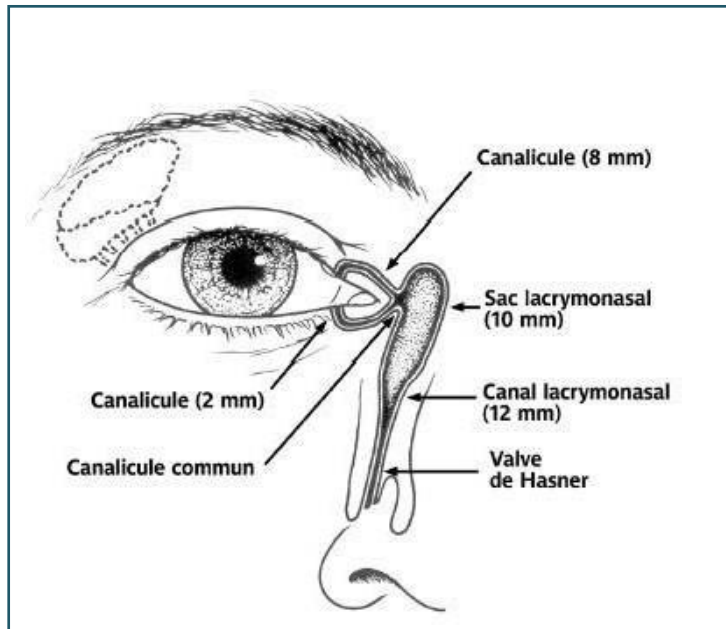


Figure 6 : Anatomie des voies lacrymales [15].

## C. Rappel Histologique

La rétine est un tissu neurosensoriel composé de neurones, décrits histologiquement comme dix couches qui sont de dedans en dehors (Figure 7) :

- **L'épithélium pigmentaire rétinien** : la Couche la plus externe de la rétine, forme une couche unistratifiée et pigmentée, d'une épaisseur de 10 à 20  $\mu\text{m}$  , composée de cellules hexagonales disposées en mosaïque régulière et placées sur la membrane basale. L'épithélium pigmentaire (EP) joue un rôle protecteur, phagocytaire et métabolique.
- **La couche des photorécepteurs** : cette couche est composée de 110 à 130 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes, ces derniers prédominent au niveau de la région fovéolaire tandis que les premiers bâtonnets ne sont visibles qu'à 500  $\mu\text{m}$  de la fovéola [11].

- **La membrane limitante externe :**
- **La couche granuleuse externe :** l'expansion interne des PR et des cellules de *MÜLLER*.
- **La couche plexiforme externe :** principalement composée de synapses entre les cellules photoréceptrices et les cellules bipolaires.
- **La couche granuleuse interne :** contient les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et des cellules de *MÜLLER*.
- **La couche plexiforme interne :** absente au niveau de la fovéa, elle correspond aux axones des cellules bipolaires, aux cellules ganglionnaires et aux cellules amacrines.
- **La couche des cellules ganglionnaires :** leurs axones très longs atteindront le nerf optique et porteront des informations visuelles au corps géniculé latéral, absente au niveau de la fovéa.
- **La couche des fibres optiques :** elle est composée d'axones des cellules ganglionnaires, son épaisseur augmente de la périphérie vers la papille, absente au niveau de la fovéa.
- **La membrane limitante interne :** c'est la plus interne, d'une épaisseur de 0,2 à 1 micromètre, elle reste séparée des cellules de *MÜLLER* par un espace clair, et répond au vitré en avant et à la HP en arrière.

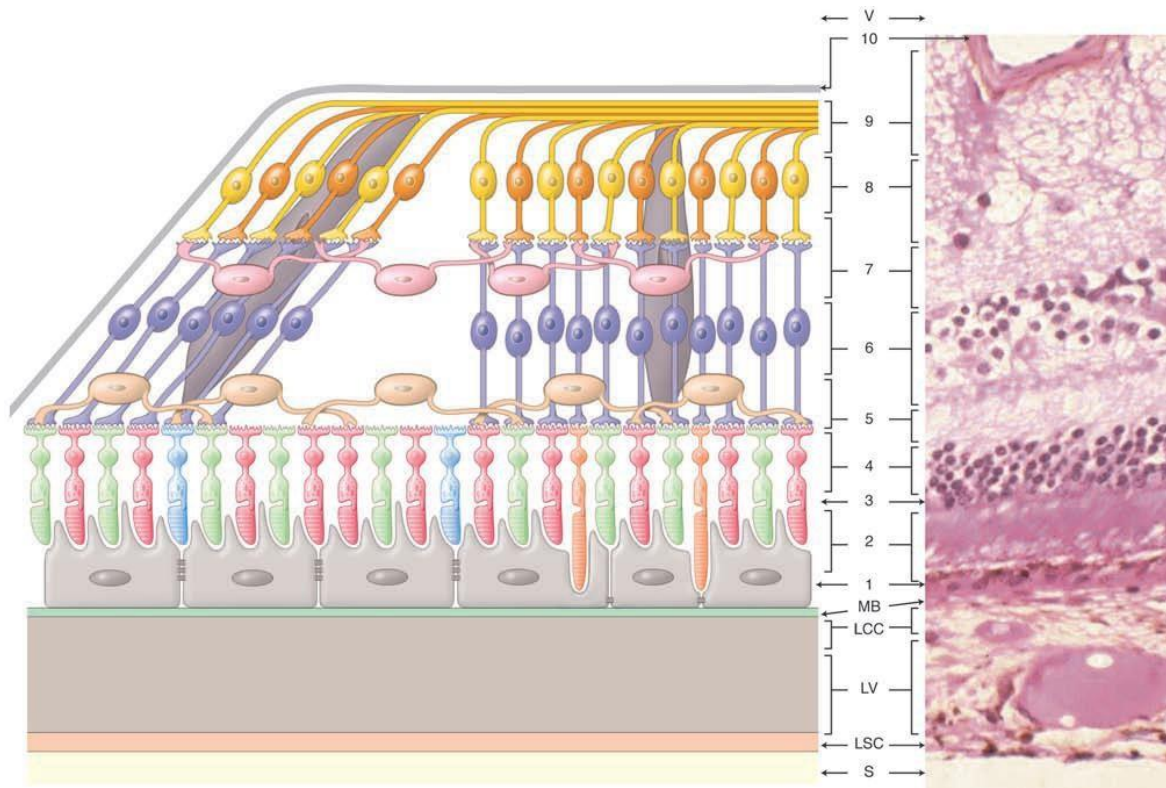


Figure 7 : Histologie de la rétine [11]

## D. Rappel physiologique :

Le rayonnement électro-magnétique dont la longueur d'onde se situe dans le spectre visible (380-760) est absorbé par les photopigments de la couche externe. Cela génère des signaux électriques grâce à une réaction photochimique en plusieurs étapes. En tant que potentiel d'action, ces signaux atteignent les synapses du photorécepteur et traversent le deuxième neurone, puis les troisièmes et les quatrièmes neurones, pour gagner finalement le cortex visuel [16].

# **EPIDEMIOLOGIE**

## 1. Fréquence :

L'incidence du rétinoblastome est estimée à :

- 10,9 cas pour 1 million d'enfants de moins de 5ans
- 5,8 cas pour 1 million d'enfants de moins de 10 ans
- 1/15 à 20 000 naissances vivantes [2],

Le rétinoblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants (âge < 5 ans), et reste exceptionnelle à l'âge adulte. L'incidence de la maladie est différente dans les différentes zones géographiques [17].

Il représente 80% des cancers primaires de l'œil chez les enfants de moins de 15ans [18], 17% de tous les cancers néo-natales [19], 3% de tous les cancers pédiatriques [20] et 1% de tous les décès par cancer chez les enfants de moins de 15ans [21]. De plus, le rétinoblastome est le troisième cancer de l'œil et des annexes [22].

Il y a en moyenne 1 cas pour 15 000 à 20 000 naissances viables aux USA [23, 24].

Zomor et al. Ont mené une étude sur 262 patients traités pour un rétinoblastome au service d'oncologie d'enfant à l'Egypte (entre 2007 et 2012). L'étude a conclu que le RB représente 4.2% du nombre total des cancers traités au service dans la même période [25].

Dans une étude prospective menée par MWANDA pendant 6 mois (juin à décembre 1997), la fréquence du RB chez les enfants < à 16 ans était de 5.7%, le lymphome de Burkitt (45%), le néphroblastome (14%), la maladie de Hodgkin (9.5%) et la LA (7.6%) ont précédé [26].

**Patil PS.** dans une étude sur les tumeurs malignes chez les enfants en Zambie, (entre 1980 et 1989), les résultats ont montré que le RB représentait 11.4% des cas [27].

Une étude rétrospective menée par Sowet A .S. du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2007, ayant inclus tous les enfants âgés de 0 à 15 ans suivis pour un cancer à l'hôpital Gabriel

à Bamako ; le RB en premier (32.3%), suivi par le lymphome de Burkitt (22.1%), enfin le néphroblastome (16.6%) [28].

Au Maroc, on estime que 5 nouveaux cas surviennent chaque année, dont la plupart sont de formes sporadiques. Dans une étude réalisée au service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat, la répartition annuelle du rétinoblastome a été évaluée : il y avait 3 cas par an de 1969 à 1976 et 8 cas de 1976 à 1978, alors qu'une autre étude faite entre 1983 et 1996 sur 72 cas de rétinoblastome l'évalue à 5 cas par an [29].

Une étude a été réalisée entre janvier 2003 à décembre 2008, et a objectivé un taux de 6 cas de rétinoblastome par an [30] [31].

Cette répartition de nombre de cas par année n'est pas significative vu que certains patients étant traités dans d'autres structures hospitalières.

## **2. La répartition géographique et socio-économique :**

L'incidence du RB est dominante en Afrique, représentant 10 à 15% de cancers de l'enfant [32]. Dans une étude menée par monsieur Sidibé, parmi les tumeurs malignes de l'enfant découverte dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel (entre 2005 et 2011), l'incidence du RB prenait le deuxième rang après les lymphomes dans 33,1% des cas [33]. Dans une autre étude de Peko a révélé que parmi les tumeurs malignes de l'enfant diagnostiquées au CHU du Brazaville, le RB est en deuxième rang après les lymphomes [34].

Cette tumeur est fréquente en Amérique du Sud [32]. Le RB est la tumeur solide la plus fréquemment diagnostiquée à l'hôpital de Sao Paulo au service de pédiatrie en Brésil. (Entre 1953 et 1962) , la prévalence était de 19%, soit 11,1% de toutes les tumeurs, entre 1988 et 1994, la tumeur a été classée comme seconde tumeur solide par ordre de fréquence [35].

Il existe également des différences dans l'incidence du RB entre les pays développés et ceux en voie de développement [36].

**Tableau 1 : Différence de répartition des cancers de l'enfant entre les pays développés et les pays en voie de développement [32].**

| 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                       |

### 3. L'âge :

Généralement, le diagnostic se fait à un âge de 2 ans essentiellement pour les formes unilatérales et 1 an pour les formes bilatérales [37]. 90% des cas sont diagnostiqués à un âge < à 5 ans [23].

Mariam Mhamat [30], dans son étude à Rabat entre 2003 et 2008, à propos de 38 cas de RB, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 30 mois par rapport à 38 mois. Dans une étude sur le profil épidémiologique de RB au Cameroun [38].

Zomor et al en Egypte sur une étude de 262 cas de RB, l'âge moyen était de 20.6 mois au moment du diagnostic. Le diagnostic est plus précoce dans la forme bilatérale [25].

Selon une étude publiée par Eussman V. en 2010, l'âge moyen du diagnostic au Ghana était de 36 mois (1-84 mois) [39].

Dans les pays développés, l'âge de diagnostic du RB est plus précoce (environ 20 mois), les cas bilatéraux (11 mois) et les cas unilatéraux (29 mois), cela est dû à un bon niveau socio-économique et à un système de santé efficace [40 ,41].

Dans l'étude de 9 ans (2007=> 2015) menée à Rabat, l'âge moyen du diagnostic était de 31 mois, avec des extrêmes allant de 2mois à 9 ans, et l'âge médian du diagnostic des formes unilatérales était de 32,3 mois alors qu'il était de 23,5 mois pour les formes bilatérales [31].

Dans une étude à Fes entre 2012 et 2016, l'âge moyen du diagnostic était de 24 mois pour les formes bilatérales, 33 mois pour les formes unilatérales ; cela peut s'expliquer par la difficulté d'obtenir des soins et le faible niveau socio-économique de la population [42].

L'âge du diagnostic dépend de nombreux facteurs, tels que la nature des premiers signes, les antécédents familiaux, la forme (uni ou bilatérale), le caractère (héréditaire ou sporadique), le siège de la tumeur, le niveau socio-économique, la qualité, et les services médicaux disponibles.

#### **4. Le Sexe :**

La plupart des auteurs rapportent que l'atteinte des deux sexes est presque égale [23,37].

Au Ghana, Eussman a rapporté dans son étude que le ratio homme / femme était de 1.1 avec une prédominance masculine [25, 39, 43].

Une étude sur 286 cas de RB par Sahu en l'ind , a objectivé une prédominance masculine (sexe ratio de 1.4), contrairement à celle de Moukouri au Cameroun , qui a objectivé une prédominance féminine (sexe ratio de 0.16) [38, 44].

Dans une étude réalisée à Fès en 2016, parmi environ 26 patients, le taux d'incidence masculin était légèrement plus élevé et le sex-ratio H / F était de 1,55 dont 15 garçons (65,2%) et 8 filles (34,8%)) [42].

Dans une étude menée à Rabat en 2010 à propos de 38 cas, l'atteinte masculine est légèrement prédominante avec 22 cas de sexe masculin (soit 57,89%) et 16 cas de sexe féminin (soit 42,1%) [30].

Dans une étude faite à Rabat en 2016 à propos de 56cas (2007-2015) on a noté une prédominance masculine avec 52,83% de garçons contre 47,16% de filles [31].

# **GENETIQUE DU** **RETINOBLASTOME**

Diverses techniques de génétique moléculaire ont facilité la caractérisation plus détaillée de la génétique et de l'hérédité du RB. L'inactivation biallélique du gène RB1 situé sur le chromosome 13 est essentielle pour initier le développement de RB, qu'elle soit par des mutations dans les deux allèles RB1 ou plus souvent par une perte d'hétérozygotie [45].

Le gène RB est un gène suppresseur de tumeur, ça veut dire que sa fonction normale est de stopper une croissance cellulaire incontrôlée. Une copie normale de ce gène suffit pour empêcher la formation de tumeurs. Par conséquent, il est nécessaire de muter deux copies du gène RB pour développer un rétinoblastome.

Dans 40% des cas, le RB est bilatéral, et tous les patients sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène RB1 [45].

Dans 60% des cas, le RB est unilatéral, et seuls 15% des patients sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène RB1 [45].

## **I. Tumeurs non liées à une prédisposition génétique:**

Les doubles mutations du gène RB, sans antécédents familiaux, peuvent provoquer des tumeurs uniques sporadiques qui ne touchent qu'un seul œil (unilatéral). En revanche, les 2 copies du gène RB sont inactivées dans toutes les cellules tumorales, et toutes les autres cellules du corps sont normales, mais 90% des tumeurs unilatérales appartiennent à cette catégorie [46]. Cela signifie qu'après la naissance, 2 événements génétiques différents, passeront par 2 mutations consécutives: M1 et M2, qui inactivent les deux allèles RB1 à leur tour. Ils ciblent une seule cellule et même cellule rétinienne, résultant en un RB monofocal et unilatéral. Tout en sachant que l'inactivation d'une copie d'un gène se produit rarement, et encore plus pour deux copies d'un même gène, il est compréhensible que ce type de rétinoblastome soit relativement rare [46, 47].

## **II. Tumeurs liées à une prédisposition génétique :**

L'enfant est porteur d'une anomalie constitutionnelle du gène RB, ça veut dire qu'une mutation existe dans toutes ses cellules. Cette anomalie confère alors une prédisposition génétique au RB avec un risque très élevée de développer la maladie (90-95%) [48]. Elle s'accompagne d'une prédisposition à la survenue d'autres tumeurs (sarcomes) [23].

En raison de la présence de tumeurs multiples, les patients atteints de rétinoblastome bilatéral ou multifocal peuvent être considérés comme ayant des mutations RB1 pathogènes germinales ou mosaïques. Cette forme est considérée comme héréditaire car elle peut être transmise à la future progéniture, et en raison de ce syndrome de prédisposition au cancer, la personne malade a un risque accru de développer d'autres tumeurs oculaires et non oculaires tout au long de sa vie. Les manifestations les plus courantes sont les maladies unilatérales et unifocales. La plupart de ces enfants ont une mutation pathogène somatique sporadique du gène RB1, qui n'est présent que dans la tumeur. [45].

Dans les RB liés à une prédisposition génétique, on distingue les [49]:

### **1. Formes familiales (10 à 15%) [46] :**

S'il existe des ATCDs médicaux connus dans la famille, on parle d'une forme familiale. Une mutation constitutionnelle du gène RB présent chez l'un des parents est transmise à la progéniture d'une façon autosomique dominante [45]. Un risque majeur de développer un RB pour les enfants qui en héritent.

### **2. Formes non familiales :**

Paradoxalement, les tumeurs associées à une prédisposition génétique n'ont généralement pas d'ATCDs familiaux (la mutation du gène du RB n'est pas présente chez l'un des parents). En fait, une mutation apparaît dans une copie du gène RB lorsque les gamètes se forment ou au début du développement embryonnaire. Toutes les cellules du corps de l'enfant sont affectées et les dommages deviennent héréditaires [50]. Les enfants porteurs de cette

mutation ont 50% de risque de la transmettre à leur progéniture. Dans toutes les formes liées à la prédisposition génétique, l'inactivation de la 2ème copie du gène RB se produit dans les premiers mois de vie [46].

### **III. Gene RB 1 :**

Découvert en 1986, représente le premier gène suppresseur, il est situé au niveau du bras long de chromosome 13, s'étend sur 180 kb et se compose de 27 exons; il code un transcrit d'ARNm de 4,7 kb et une protéine de près de 106 kDa [45].

Le produit du gene RB1 est une phosphoprotéine nucléaire, son rôle est de réguler la prolifération cellulaire [46].

### **IV. Structure et fonction de la protéine du RB :**

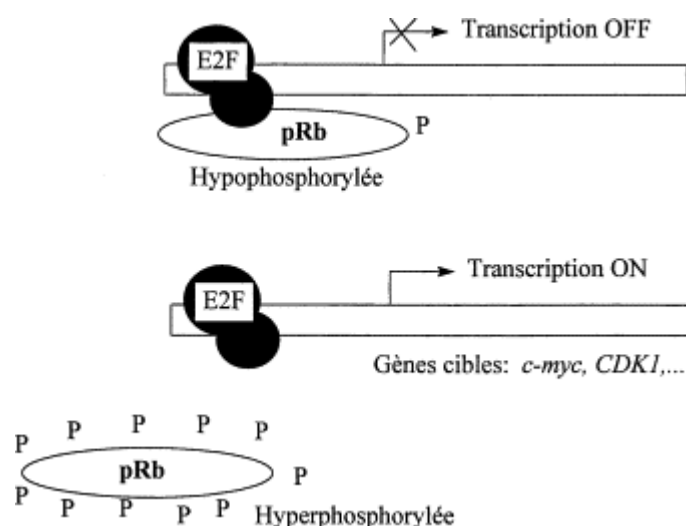
La protéine du RB (pRB) est composée de 928 acides aminés. Faite de 3 régions :

- 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 essentielle pour l'activité biologique de pRB en particulier pour son interaction avec les facteurs de transcription E2Fs.
- La région N terminale.

L'étude structurale de pRB a montré qu'il existe un site de liaison aux protéines possédant un domaine LXCXE au niveau du domaine B à la surface de la protéine. La séquence LXCXE correspond à la séquence leucine\_X\_cysteine\_X\_glutamine, où X reflète n'importe quel acide aminé, et certaines protéines (comme l'HDAC-1 et la -2 histone désacétylase ou la cycline D) interagissant avec pRB via le site LXCXE [51].

La protéine RB1 non phosphorylée participe à la régulation du cycle cellulaire par la liaison à la transcription E2F facteur 1, empêchant ainsi la transcription des gènes contrôlés

par E2F nécessaires à la multiplication de l'ADN. dans le cycle cellulaire, la régulation du complexe pRb / E2F se produit par la phosphorylation de pRb par les cyclénes dépendant kinase. Après la phosphorylation de pRb, les E2F sont libérés, et ils pourront agir comme facteur de transcription et activent des gènes codant pour des protéines qui participent à l'initiation de la multiplication, la synthèse d'ADN ainsi que dans la progression du cycle cellulaire. Par conséquent, lorsque cette fonction régulatrice est perdue, comme dans le rétinoblastome, la progression anormale du cycle cellulaire peut se proliférer et se développer en tumeur [45].



**Figure 8 : Mécanisme d'action de la protéine du RB [45]**

En plus de sa fonction de régulateur du cycle cellulaire, le pRB joue également un rôle dans l'apoptose cellulaire. Dans des conditions physiologiques, pRB forme un complexe trimérique avec p53 et MDM2 pour bloquer l'effet anti-apoptotique de MDM2 [52]. Le site de liaison MDM2 est situé en dehors de la partie d'interaction avec E2F1 sur le versant C-terminale de pRB. La perte de la fonction pRB active l'apoptose par l'accumulation d'E2F1 libre [53]. L'E2F1 est un inducteur d'apoptose plus puissant que les autres E2F, selon qu'il est contrôlé par une cascade de p53 [54]. Le rôle biologique exact de ces 2 activités contradictoires reste à déterminer.

la protéine du rétinoblastome assure aussi le contrôle de la fin de la différenciation cellulaire et du retrait des cellules du cycle cellulaire au cours du développement. Ce rôle peut expliquer la spécificité spatio-temporelle du risque tumoral associé aux mutations du gène RB1, et donc expliquer les dommages des cellules neuro-ectodermiques rétiniennes dans l'enfance [46].

# **DIAGNOSTIC** **CLINIQUE**

## **I. Circonstances de découverte :**

Les deux signes majeurs révélateurs du rétinoblastome sont la leucocorie et le strabisme. Généralement, la leucocorie est le [55].

### **1. La leucocorie :**

représente le signe révélateur de la tumeur dans plus de 60 % des cas , signifie lors de l'éclairage du fond d'œil , la réflexion de la lumière dans l'aire pupillaire d'une lésion intra-oculaire blanchâtre (figure9) [57].

En fonction du degré de calcification, de l'importance de la vascularisation, de la présence d'exsudats ou de décollement de rétine associé, voire d'une hémorragie rétinienne ou sous rétinienne, le reflet pupillaire peut présenter une coloration variable (blanc ou jaune pâle, rouge ou gris). La leucocorie est plus ou moins homogène, affectant un ou les deux yeux [56].

Par conséquence, la présence de la leucocorie chez l'enfant atteint de RB indique que ce dernier est déjà dans un stade avancé [40], généralement remarqué par les parents de l'enfant, donnant l'impression d'un œil de chat.

le signalement de ce symptôme par les parents devrait toujours être pris au sérieux par le médecin traitant même s'il ne le trouve pas , et faire pratiquer un examen au FO.



**Figure 9 : photo montrant une leucocorie [57]**

## **2. Le strabisme :**

signe révélateur du RB dans 20% des cas [55].

C'est un signe d'appel, qui peut être relativement précoce lorsque la tumeur est localisée dans la zone maculaire. Peut être convergent ou divergent.

Cependant, ce symptôme ne doit pas être confondu avec le strabisme d'accommodation du nourrisson ; sachant que si un strabisme accommodatif intermittent est habituel chez le nourrisson, (environ 3 à 4 %) des enfants ont un certain degré de strabisme au cours des 1<sup>ère</sup> années de vie et dans la plupart des cas, ils ne présentent aucune anomalie [35].

L'apparition d'un strabisme unilatéral permanent est un signe d'alerte pouvant correspondre à une tumeur intra-oculaire et justifiant l'examen du FO .

### 3. Autres signes cliniques révélateurs du rétinoblastome :

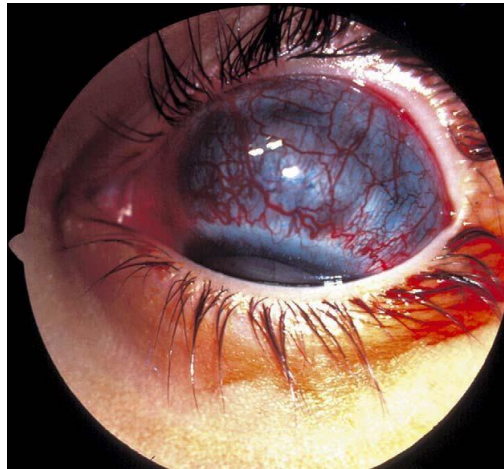
autres que la leucocorie et le strabisme, des signes peuvent être les premières manifestations de la maladie (environs de 20%). Ils peuvent retarder le temps du diagnostic [40]:

- **L'exophtalmie** : extension extra-oculaire avec formation d'une masse dans l'orbite et la présence d'adénopathies pré-auriculaires ou sous mandibulaires.
- L'exophtalmie et l'extériorisation tumorale sont parfois les premiers signes qui motivent la consultation dans les régions sous médicalisées.
- **L'anisocorie** : pupilles de taille différente.
- **La néovascularisation de l'iris** : fréquente dans les formes avancées de RB[37].
- **Le nystagmus** : peut-être un signe d'appel en particulier lorsque la tumeur est bilatérale.
- **Le pseudohypopion** : peut se voir lorsque la chambre antérieure est envahie, soit dans les formes évoluées ou infiltrantes de rétinoblastome, cela peut simuler une uvéite.
- **hyphéma spontanée** (sang dans la chambre antérieure) peut survenir et doit faire pratiquer un examen du fond d'œil en particulier s'il n'y a pas d'antécédent traumatique. Lorsque le fond d'œil est inexplorable, une échographie ou un scanner peuvent être nécessaires.



**Figure 10 : Hyphéma [40]**

- **La microphthalmie** : son association est rare. Wilson GA a publié un cas d'un garçon de 10 mois présentant une délétion de 13q, ayant une leucocorie associée à une microphthalmie [58].
- **La buphtalmie** : elle traduit généralement la forme évoluée de la maladie et justifie un traitement approprié.



**Figure 11 : buphtalmie [49]**

- **La phtyse oculaire**, reste un symptôme rare, avec une incidence de 2 à 2,7% [24]. certains auteurs soulignent que le rétinoblastome doit être suspecté chez tout enfant atteint d'une phtyse du globe oculaire d'origine inconnue. un examen de l'œil controlatéral doit être réalisé [24] [60] [61].

- **Des signes inflammatoires** sont parfois rencontrés du fait de la nécrose spontanée massive de la tumeur pouvant ainsi masquer le diagnostic sous-jacent du rétinoblastome.

Ainsi on peut observer une **uvéïte, un oedème des paupières, une conjonctivite**, parfois même une **panophtalmie** ou **une cellulite orbitaire**, et plus rarement **une baisse de l'acuité visuelle**.

## **II. Anamnèse :**

Permet de rechercher l'âge exact du premier signe d'appel, Elle est essentielle et permet à elle seule de déterminer le diagnostic des cas familiaux. La présence d'un cas de RB chez l'un des parents ou chez un membre de la famille doit être soigneusement étudié. Parfois, cette notion n'est pas spontanément connue, et il est éventuellement nécessaire de rechercher la présence d'une maladie oculaire apparue en bas âge qui aurait nécessité une énucléation.

Il faut également rechercher les cancers de toute nature, car il existe un risque plus élevé de développer des tumeurs malignes. En outre, d'autres éléments liés à l'épidémiologie et au diagnostic différentiel seront relevés : déroulement de la grossesse et de l'accouchement, notion de prématurité, poids de naissance, oxygénothérapie, origine, niveau économique, social et culturel, âge des parents, notion de traumatisme, autres affections oculaires héréditaires, un retard psychomoteur qui peut être associé au rétinoblastome en cas de délétion totale ou partielle de bras long du chromosome 13.

## **III. Examen ophtalmologique :**

### **1. Examen de l'œil atteint :**

L'examen ophtalmologique complet et minutieux est garant d'un diagnostic précoce, et par conséquent d'une meilleure prise en charge et d'un meilleur pronostic. C'est également l'examen de base lors de la surveillance des enfants traités porteurs ou non d'implants.

L'examen ophtalmologique doit être systématique et bilatéral chez tout enfant à risque de rétinoblastome et ce dès la naissance. Il repose principalement sur l'examen du FO sous AG après dilatation complète, en ophtalmoscopie directe ou indirecte avec examen minutieux de toute la surface rétinienne jusqu'à l'extrême périphérie dont l'ora-serrata.

La tumeur apparaît comme une masse blanchâtre, hypervascularisée dont la surface se mesure en diamètre papillaire (DP) et l'épaisseur en Dioptries (3 dioptries correspondent à 1mm) (Figure12). Elle présente souvent au centre des calcifications, plus la lésion est saillante plus elle a tendance à envahir le vitré. Cet envahissement 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 [64].

A la fin de cet examen on apprécie les caractéristiques de la lésion qui doivent être rapportées sur un schéma:

- Le nombre des tumeurs observées
- Leur siège, en particulier leur rapport avec le nerf optique, la macula et l'ora serrata
- L'ensemencement secondaire rétinien
- Les anomalies vasculaires : hémorragies, exsudats
- La présence de calcifications, d'essaimage vitréen rétinien et sous rétinien (Figure 13) [65].
- Un décollement de rétine et les quadrants concernés
- Des signes d'endophtalmie

Ces paramètres ont permis à *Reese* et *Ellsworth* de définir des «groupes » locaux de pronostic, fondés sur le nombre et la taille des tumeurs ainsi que leur position sur la rétine. Cette classification sera détaillée ultérieurement.

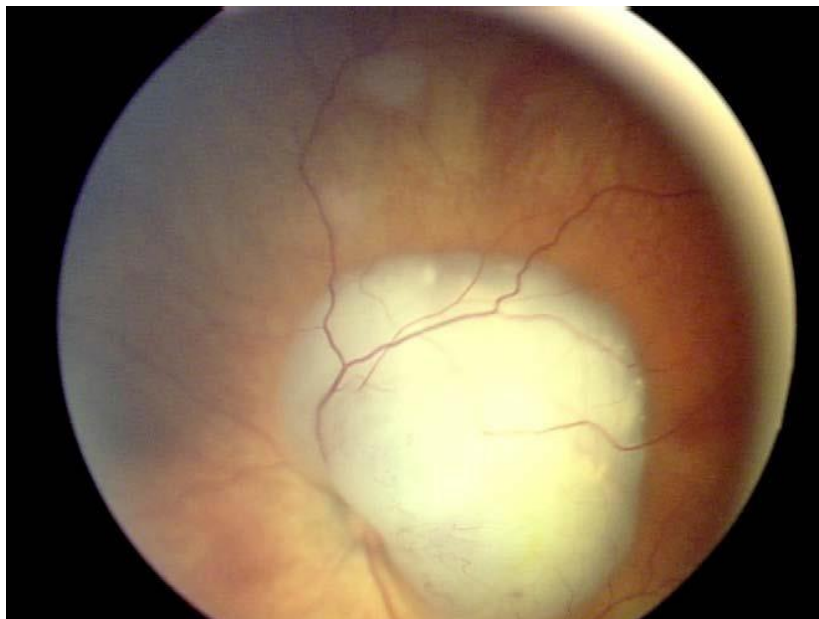
Notons que le fond d'œil permettra de surveiller l'efficacité de l'irradiation : des infiltrats rétiniens post-radiothérapie pouvant simuler des récives tumorales et conduire à tort à des énucléations secondaires inutiles [62,63].

L'ophtalmoscopie indirecte ou encore directe avec le verre de *GOLDMAN* et la lampe à fente complétera cet examen en montrant l'aspect du segment antérieur, le tonus oculaire, l'état de l'angle irido-cornéen et éventuelle modification de l'iris.

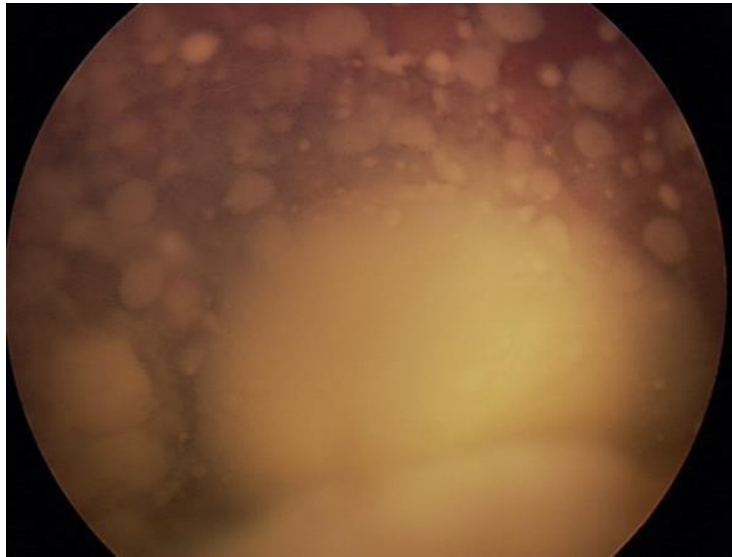
Au terme de cet examen on distingue les formes endophytiques, les formes exophytiques et les formes infiltrantes diffuses de la rétine.

## **2. L'examen de l'œil adelphe :**

Doit être systématique, Il permet de faire le diagnostic d'un rétinoblastome asymptomatique, d'une récive controlatérale ou d'une lésion témoignant d'un rétinoblastome régressif.



**Figure 12 : FO d'un RB au moment du diagnostic [64].**



**Figure 13 : Essaimage vitréen massif [65]**

#### **IV. Examen général :**

Il doit préciser la présence des adénopathies cervicales et prétragiennes témoignant des métastases ganglionnaires et dont la recherche doit être systématique. Sans oublier la recherche d'une hépato-splénomégalie.

# **EXAMENS**

# **COMPLEMENTAIRES**

L'exploration radiologique du RB implique principalement 3 techniques d'imagerie: l'échographie, la TDM et l'IRM.

### **1. La radiographie standard du crâne :**

Il est possible de mettre en évidence des calcifications tumorales évocatrices de rétinoblastome en incidence de face et profil, présentes dans 60% à 75% des cas. Ces calcifications peuvent également être liées à d'autres pathologies, telles que la tuberculose, la toxoplasmose, la maladie COATS, la sarcoïdose ou d'autres parasites, et doivent être spécifiquement éliminées [66].

### **2. L'échographie oculaire :**

L'échographie reste le premier examen non invasif le plus utilisé. Quelle que soit la transparence du milieu, la morphologie et la topographie de la lésion peuvent être étudiées, ainsi elle renseigne sur l'extension de la tumeur au nerf optique et à la choroïde.

Dans toutes les coupes, la tumeur se traduit par la présence d'une masse tissulaire saillante dans le vitré en rapport avec la rétine, au sein de laquelle existe des images hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur qui correspondent aux calcifications tumorales, évocatrices mais non pathognomoniques (Figure 14) [59].

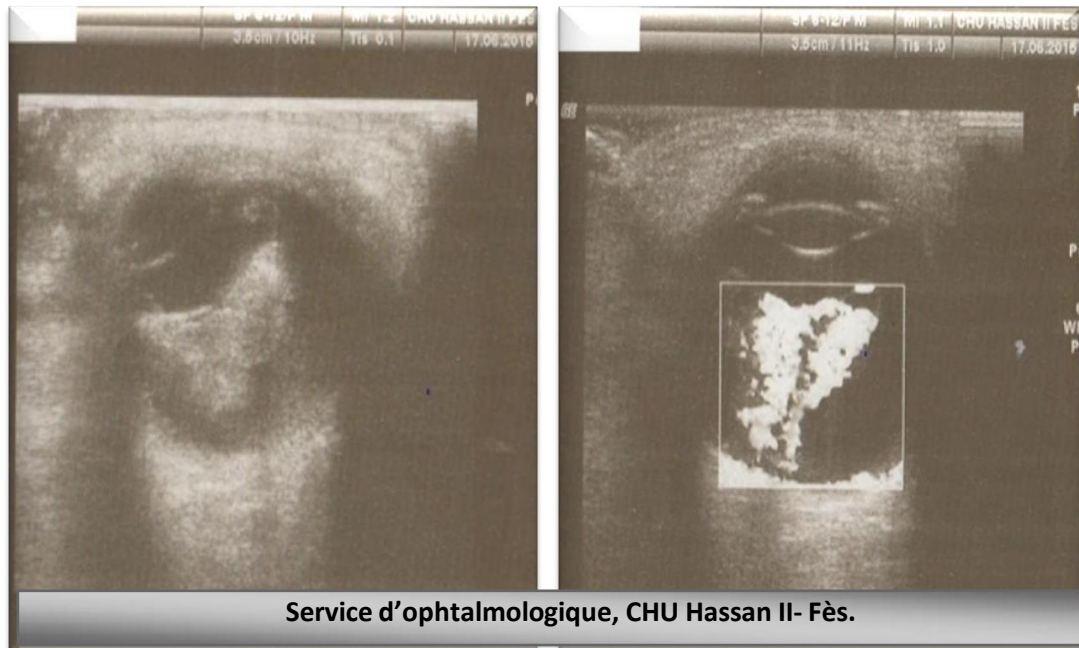
Dans 92% à 95% des cas, L'échographie oculaire permet de détecter les calcifications qui sont objectivées par l'étude histopathologique [67], et peut également objectiver de très fines calcifications sans cône d'ombre postérieur qui sont non visibles au scanner [68]. Elle permet aussi de MEV un DDR [69].

L'association du fond d'œil et de l'échographie oculaire permet généralement de redresser le diagnostic et d'éliminer les différents diagnostics différentiels retrouvés dans plus de 20% des cas suspects de rétinoblastome.

L'échographie avec Doppler est généralement suffisante pour le diagnostic différentiel d'autres pathologies malformatives, en particulier la persistance et l'hyperplasie du vitré primitif [67].

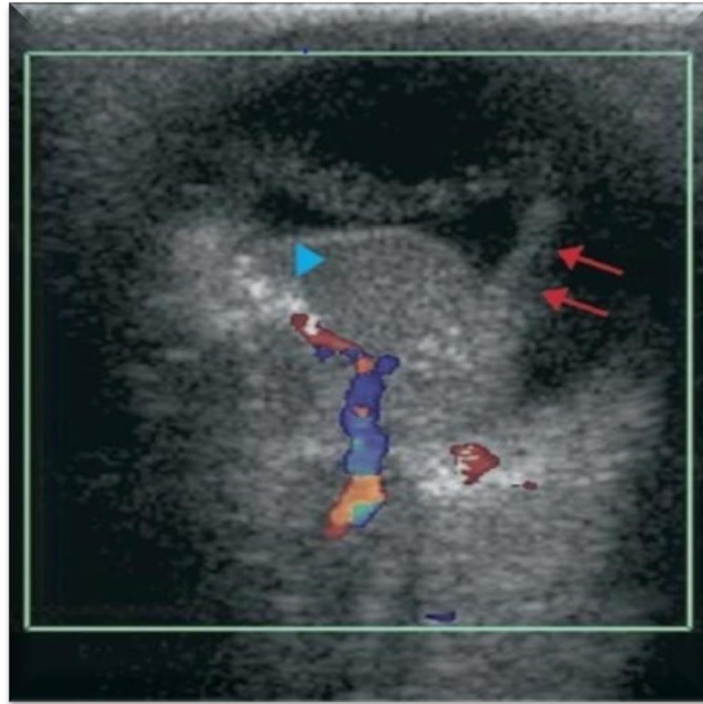


**Figure 14 : Masse échogène Intra Oculaire postérieure renfermant des calcifications [59]**



Service d'ophtalmologie, CHU Hassan II- Fès.

**Figure 15 : échographie oculaire détectant une masse hyperéchogène du pôle postérieur vascularisé au doppler [59]**



**Figure 16 : un RB endophytique détecté sur échographie oculaire avec doppler en coupe axiale. La masse est située en avant du DDR (flèche) traduisant son caractère endophytique. Elle est moyennement échogène, vascularisée, et contient des fines calcifications punctiformes hyperéchogènes (tête de flèche) [70].**

### **3. TDM cérébro- orbitaire :**

C'est un examen complémentaire indispensable au diagnostic et au bilan d'extension du rétinoblastome. Il permet d'explorer le globe oculaire, les structures osseuses orbitaires et le nerf optique.

Elle sert à :

- Localiser la tumeur et montrer ses rapports avec le nerf optique et la macula ;
- Rechercher des calcifications ;
- Evaluer l'extension intra et extra orbitaire.

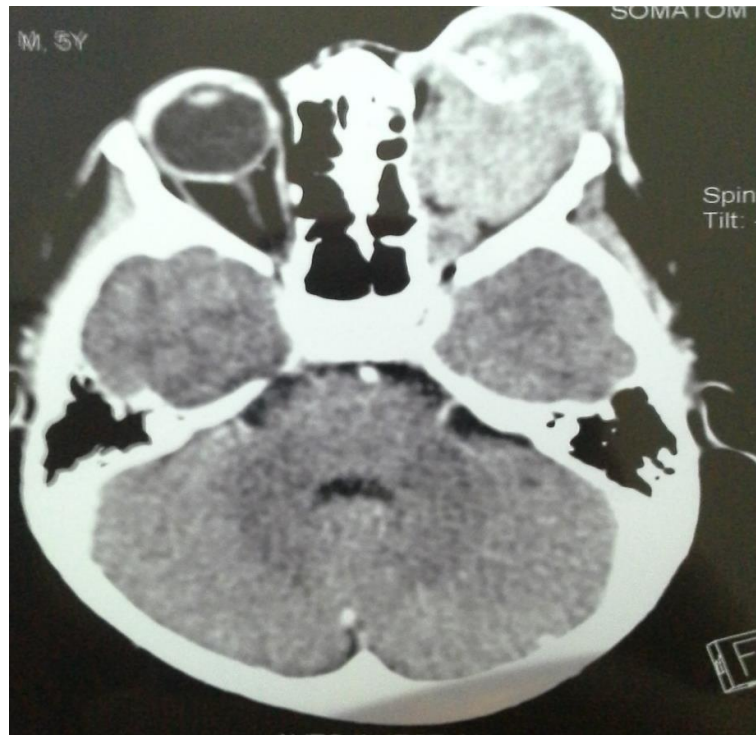
Le rétinoblastome se présente sous forme de masse tumorale intraoculaire au scanner, prenant le contraste après injection avec des calcifications intratumorales (Figure 17) groupées le plus souvent en amas dans le vitré, et reposant sur la paroi postérieure du globe (en nombre et en aspect variable). Ces calcifications sont le facteur diagnostique le plus important.

La présence de calcifications intra-oculaires chez les enfants < à 3 ans est très évocatrice d'un RB au scanner. Par contre chez les enfants > à 3 ans, il existe d'autres lésions contenant des calcifications notamment le rétinastrocytome, la rétinopathie des prématurés et la toxocarose [71].

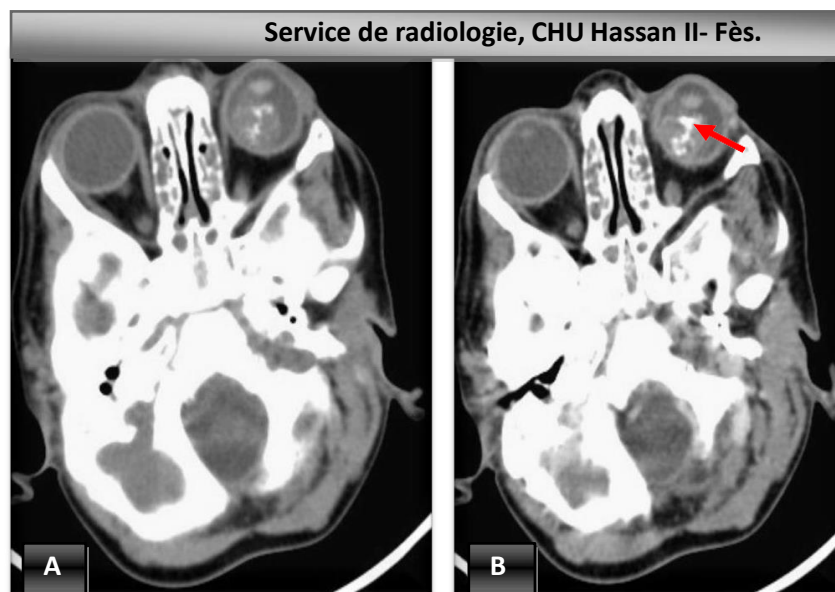
La TDM est le premier examen à réaliser devant la leucocorie dont la principale étiologie est le RB. Elle objective une masse tumorale prenant le contraste, mais celle-ci peut être masquée par la haute densité diffuse de l'ensemble du vitré causée par un DDR ou une hémorragie [72].

Dans les formes évoluées, la TDM permet de mettre en évidence un envahissement du nerf optique ou une extension extrasclérale.

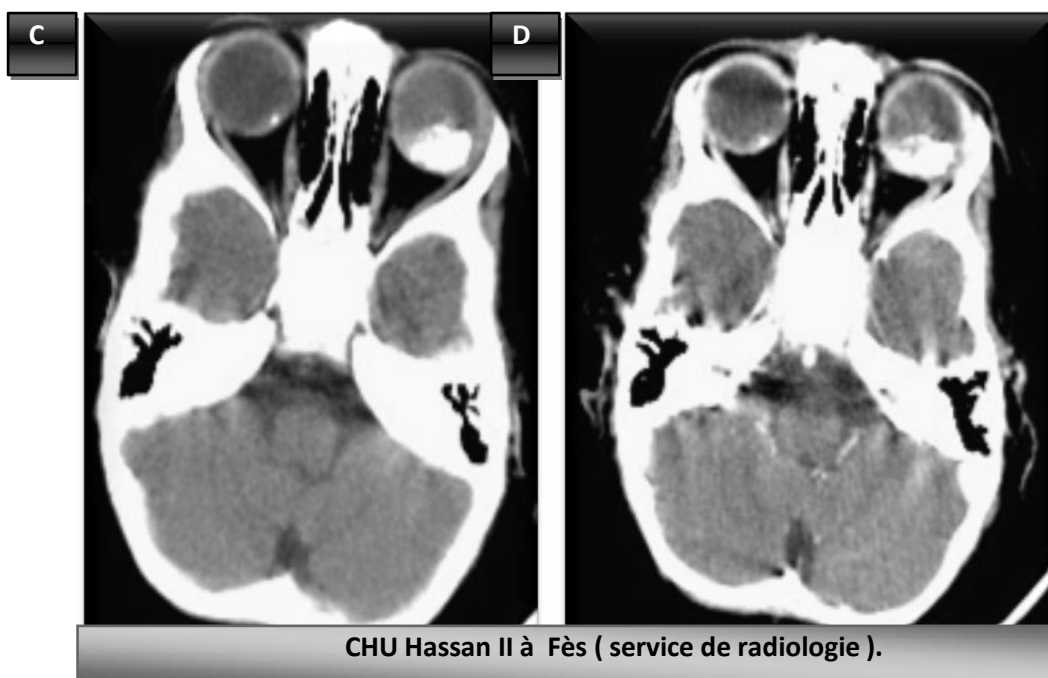
Actuellement, la TDM n'est plus recommandé lorsque l'IRM est accessible [73] car elle est moins précise que l'IRM et expose aux rayonnements ionisants, et doit être évité autant que possible pour les sujets porteurs d'une prédisposition génétique de sarcome [74].



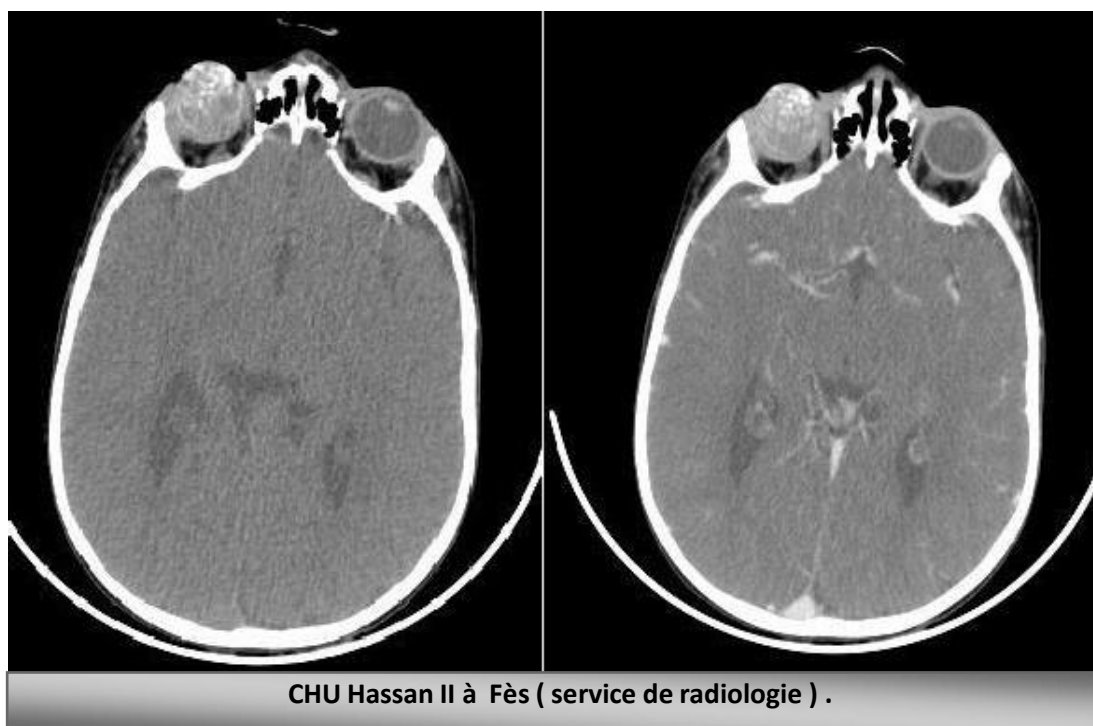
**Figure 17 : TDM orbito-cérébrale montrant un rétinoblastome au stade évolué [71].**



**Figure 18 : A : TDM cérébro-orbitaire avant B : après injection de PDC ; processus tumoral intraoculaire contenant des macro-calcifications (flèche rouge) avec une Portion tissulaire avec un rehaussement modéré après injection du produit de contraste sans extension extra-oculaire [72].**



**Figure 19 : C : TDM cérébro-orbitaire : processus tumoral au niveau du pôle postérieur de l'œil gauche calcifié hyperdense avec une portion tissulaire isodense . D : la portion tissulaire se rehausse de façon modérée après injection de PDC , une autre lésion au niveau l'œil droite plus petite qui présente les mêmes caractéristiques [72] .**



**Figure 20 : TDM cérébro-orbitaire: processus tumoral occupant la totalité du globe oculaire avec des calcifications et faible rehaussement après injection du PC [72].**

#### **4. IRM cérébro-orbitaire :**

Actuellement, L'imagerie par résonance magnétique est l'examen de référence. Des protocoles appropriés (séquences en haute résolution pondérées T2, T1, T1 avec injection) doivent être réalisés sous sédation ou idéalement sous anesthésie générale pour garantir sa qualité [73].

Le rétinoblastome apparaît iso-intense ou légèrement hyper intense sur les images pondérées en T1, et hypo intense (hypo signal) sur des coupes pondérées en T2 (Figure 21) [74].

Cet examen permet de poser le diagnostic dans les cas difficiles, comme dans le cas de la forme infiltrante du rétinoblastome qui pose un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de coats (dans sa forme avancée) et la toxocarose.

L'IRM est plus performante dans la détection de l'invasion du nerf optique, l'infiltration de la choroïde et de la sclérotique qui représente un facteur pronostique important [71,75].

Le rétinoblastome avec pseudo-cellulite, représente le diagnostic différentiel par excellence de l'extension extra-oculaire ou au nerf optique qui peut être mis en évidence par l'IRM [76].



**Figure 21 : masse intra-orbitaire hétérogène en coupe sagittale oblique sur l'axe du nerf optique en T2 [74]**

### **5. Angiographie rétinienne à la fluorescéine :**

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine est rarement utilisée, mais peut être utile dans :

- Certaines lésions suspectes de rétinoblastome, telles que la maladie de Coats.
- La détection du rétinoblastome endophytique précoce en mettant en évidence leur vascularisation propre.
- Le suivi d'un traitement conservateur en montrant la persistance de la vascularisation et une rétention tardive du produit de contraste en cas d'activité tumorale [77].

## **6. Ponction de la chambre antérieure :**

Elle permet le dosage de l'énolase et de la lactico-déshydrogénase dans l'humeur aqueuse qui sont en principe élevés en cas de rétinoblastome. Cet examen est principalement réservé au cas où le diagnostic différentiel est difficile.

## **7. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse :**

C'est l'examen de certitude qui permet de rechercher un envahissement massif de la choroïde, un envahissement rétro laminaire du nerf optique ou un envahissement de la tranche de section, parfois un envahissement extra scléral.

## **8. Electrorétinogramme et potentiels évoqués visuels :**

L'ERG et PEV permettent l'évaluation de la valeur fonctionnelle de la rétine atteinte.

# **FORMES CLINIQUES**

## **1. Formes unilatérales et bilatérales :**

Habituellement, la tumeur est unilatérale dans les 2/3 des cas, et l'âge moyen du diagnostic est de 2 ans. Dans 1/3, l'atteinte est bilatérale, diagnostiquée à un âge précoce, avec un âge moyen de 1 an.

La plupart des RB unilatéraux sont sporadiques, n'ont pas d'antécédents familiaux et ont généralement un bon pronostic. Cependant, dans 10 à 15% de tous les cas, des antécédents familiaux de rétinoblastome sont retrouvés [46]. La prédisposition génétique avec un risque de transmettre l'anomalie à la progéniture est réservée aux patients atteints d'une forme bilatérale, dont le pronostic est mauvais [62].

La survenue d'un rétinoblastome unilatéral chez le nourrisson doit être surveillée régulièrement dans l'autre œil. Si l'enfant a moins d'un an, le risque de bilatéralisation est de 25%, puis diminue avec l'âge et devient exceptionnel après 2 à 3 ans [46].

## **2. Rétinoblastome trilatéral :**

Le rétinoblastome trilatéral est défini comme un rétinoblastome bilatéral associé à une tumeur neuroectodermique primaire centrale (pinéloblastome) dans la région pinéale ou supra sellaire. Il s'agit de la deuxième cause rare de cancer après le rétinoblastome. Il est le plus fréquent vers l'âge de 4 à 5 ans, mais parfois même plus tôt voire concomitant au diagnostic du rétinoblastome [78]. Malgré l'utilisation d'un traitement palliatif, le pronostic est toujours fatal, avec une durée de survie de 6 à 11 mois, quelle que soit la localisation tumorale, le caractère sporadique ou familial, que le rétinoblastome soit unique ou bilatéral [78].

Le pinéloblastome ou le rétinoblastome trilatéral ne doivent pas être considérés comme des métastases, mais doivent être considérés comme l'un des cancers auxquels sont prédisposés les patients atteints de rétinoblastome héréditaire [79].

Selon une étude publiée par Paulino AC, il a été constaté que la tumeur cérébrale se développe en 21 mois en moyenne à partir de la découverte du RB. 90% des tumeurs

intracrâniennes apparaissent dans les 4 ans suivant le diagnostic. Dans 83% des cas, les tumeurs intracrâniennes sont confinées à la glande pinéale et dans 17% des cas sont localisées dans la région suprasellaire. La survie moyenne après diagnostic de tumeurs intracrâniennes est de 6 mois, quelle que soit sa localisation [80].

Le diagnostic du rétinoblastome trilatéral repose sur l'imagerie (échographie oculaire, tomodensitométrie et IRM) ainsi que l'anatomopathologie.

Une autre étude menée par Jong MC entre Janvier 1966 et juillet 2015, pour évaluer l'incidence du rétinoblastome trilatéral ayant inclus tous les patients présentant des rétinoblastomes héréditaires ; Il a été constaté que la forme trilatérale représentait 4,1% de l'incidence du rétinoblastome. Les tumeurs de la glande pinéale sont retrouvées dans 90% des cas et les tumeurs de la région suprasellaire sont retrouvées dans 10% des cas [81].

### **3. Formes évolutives :**

#### **3.1. Les formes précoces :**

Le RB est généralement diagnostiqué lors d'un examen du fond d'œil avec des antécédents familiaux de rétinoblastome. Ces formes précoces sont difficilement repérables au fond d'œil, elles se présentent sous la forme de lésions transparentes, légèrement saillantes, d'un diamètre inférieur à 1 mm chez les nourrissons < à 3 mois [60]. Les lésions sont presque toujours localisées au niveau du pôle postérieur, puis elles deviennent de plus en plus périphériques.

#### **3.2. Les formes tardives :**

Aux stades ultérieurs, le rétinoblastome présente une apparence plus caractéristique [82]:

##### **a) La forme endophytique :**

Elle se présente sous la forme d'une masse blanchâtre, dont la taille peut aller de 1 à plusieurs millimètres, elle est de loin la forme la plus courante. Sa forme est irrégulière,

généralement polycyclique. Et présente des calcifications au centre, de couleur blanchâtre. Il s'agit généralement d'une lésion multifocale. Les vaisseaux afférents de la tumeur présentent une dilatation angiomateuse caractéristique. Plus la lésion est saillante, plus il est facile d'envahir le vitré [83].

L'invasion du vitré peut prendre la forme d'une fine poussière blanche sur le dessus de la tumeur, mais elle peut aussi correspondre à une forme massive avec de gros nodules blancs comme des flocons de neige flottant dans le vitré.

#### **b) La forme exophytique :**

Elle se développe sous la rétine et conduit rapidement à un décollement exsudatif, d'abord localisé autour de la tumeur, puis évoluant vers un décollement complet de la rétine. C'est une forme rare.

#### **c) Les formes mixtes :**

La combinaison des formes endophytique et exophytique peut se voir.

### **3.3. Les formes évoluées :**

L'évolution se fait vers les formes extra-oculaires en absence d'un diagnostic et d'un traitement précoce, en particulier dans les pays en développement.

L'extension du rétinoblastome peut être soit :

- Locale ou locorégionale avec croissance tumorale intraoculaire ;
- Extériorisation orbitaire par des émissaires trans-scléaux ;
- Envahissement cérébral par infiltration tumorale le long du nerf optique et
- Envahissement de l'espace sous-arachnoïdien à distance par dissémination hématogène dans le système nerveux central, ainsi que atteinte du foie, la moelle osseuse et les os [84] ;
- Atteinte des ganglions pré auriculaires et cervicaux.

Une étude brésilienne a montré qu'il existe une relation entre le retard de diagnostic (50 semaines dans cette étude) et l'extension métastatique du RB ; ça veut dire que plus l'intervalle entre l'apparition des symptômes et la consultation est long, plus le risque dissémination augmente [85].



**Figure 22 : Enfant avec rétinoblastome de l'œil gauche localement avancé [86] .**



**[86]a**



**[86]b**

**Figure 23 (a, b) : Rétinoblastome au stade très évolué**

#### **4. Forme infiltrante diffuse :**

Cette forme de rétinoblastome est très rare, avec une prévalence estimée à 1,4% de tous les rétinoblastomes. D'une manière générale, la forme infiltrante diffuse est décrite à un âge plus avancé par rapport à la forme unilatérale (6 ans et plus par rapport à 24 mois) [87]. Cela se produit plus souvent chez les garçons avec un profil unilatéral et sporadique [87].

Dans une étude publiée par Shields CL. Parmi 1507 patients atteints de rétinoblastome, seuls 32 (2%) présentaient une forme d'infiltration diffuse [88]. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 4 ans (varie entre 1,5 et 16 ans).

La reconnaissance de cette forme est très importante car elle conduira à tort vers un diagnostic d'hyalite. Les tumeurs ont tendance à pénétrer la rétine sans produire de masses individualisables. Il y a généralement un essaimage dans le vitré. Au début, on observe généralement des structures rondes blanchâtres très typiques d'un diamètre de 1 ou 2 mm sur la rétine. Plus tard, le tableau est celui d'un décollement de la rétine accompagné d'une hyalite, puis un hypopion et une rubéose irienne apparaissent plus tardivement [89].

#### **5. Forme bénigne du rétinoblastome**

C'est une forme bénigne et rare, également appelée rétinome, rétinocytome, rétinoblastome spontanément régressif.

Cliniquement, le rétinome ressemble à une tumeur irradiée, peu saillante, avec un aspect translucide, les vaisseaux sanguins non dilatés et des calcifications centrales sont fréquentes [90]. Il faut les rechercher chez les parents d'enfants malades pour écarter les formes familiales [82].

La présence des vaisseaux sanguins dilatés est plus en faveur d'un RB que d'un rétinocytome. Parfois, il est difficile de faire la différence entre un petit rétinoblastome et un rétinome. Généralement, le RB se développe en 4 à 6 semaines, alors que le rétinome reste inchangé [90].

En cas d'hésitation , il faut traiter une petite tumeur comme un RB , d'autant plus si le traitement peut ne pas conduire à une perte visuelle significative, notamment en raison du risque de transformation et du risque de récurrence familiale en cas de mutation germinale [91].

Les études histopathologiques ont montré que les cellules sont d'apparence uniforme et riches en cytoplasme éosinophile, généralement bien délimité, et parfois une petite expansion se forme au niveau d'un pôle de la cellule[90]. Le noyau est régulier, la chromatine est bien 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, isolée ou groupées en fleurettes [90]. Il n'y a pas de nécrose, mais parfois il y a quelques calcifications [91].

## **6. Formes selon l'âge :**

Le rétinoblastome survient rarement après l'âge de quatre ans. Par contre il peut survenir chez le grand enfant et l'adulte [92].

- Chez le grand enfant, il peut s'agir soit d'une forme primitive tardive (souvent de meilleur pronostic), soit d'une bilatéralisation tardive chez un enfant déjà traité pour un rétinoblastome [92].
- Chez l'adulte, il s'agit plutôt d'une réactivation du rétinoblastome spontanément régressif [93].

## **7. Formes récidivantes :**

La récurrence oculaire survient chez 20% à 40% des patients [94], ce qui justifie une surveillance régulière.

## **8. Formes associées :**

Les formes associées aux autres tumeurs malignes (pinéaloblastome, ostéosarcome, lymphome) ou anomalies chromosomiques (délétion du chromosome 13, trisomie 13 ou 21) [95].

Une analyse chromosomique efficace des enfants présentant diverses anomalies congénitales, en particulier les fentes palatines, les malformations cardiaques, les imperfections gingivo-dentaires et des cataractes congénitales, permet une détection précoce du rétinoblastome, car ces enfants sont parfois porteurs du gène Rb. La présence d'une anomalie du chromosome 13 doit toujours conduire à une évaluation ophtalmologique et parfois à une détection précoce d'un rétinoblastome in situ [95].

En principe, la présence d'une microphthalmie ou d'une cataracte n'est pas propice au rétinoblastome, cependant, la prudence est de mise car il existe des cas rares d'association d'un rétinoblastome à une microphthalmie, à une cataracte ou une persistance du vitré primitif [96].

**ETUDE**  
**ANATOMOPATHOLO**  
**GIQUE ET IMMUNO-**  
**HISTOCHIMIQUE**

## **I. Macroscopie :**

Sur le plan macroscopique, la tumeur se présente soit comme une masse blanche fragile, soit comme un essaimage rosé et diffus, qui tapisse la rétine avec ou sans dissémination vitréenne [59]. On distingue trois variantes :

### **1. La forme endophytique :**

La forme la plus courante, elle se présente sous forme d'une ou de plusieurs masses indépendantes ou coalescentes, rondes, saillantes, ovales ou polylobées, de taille variable, à surface lisse ou bosselé et de coloration blanchâtre, blanc jaunâtre ou saumonée, de siège plus volontiers au pôle postérieur [59].

La masse est entrecoupée de néovaisseaux tortueux et distendus, on remarque parfois la présence de micro anévrysmes (Figure 24).

Ces masses tumorales présentent deux caractéristiques presque pathognomoniques :

- Des calcifications intra tumorales : présentant un aspect superficiel blanc perlé, profond ayant un aspect crémeux ;
- L'essaimage intra vitréen : un léger nuage cellulaire autour de la tumeur, est généralement associé à un mauvais pronostic, initialement limité au léger nuage cellulaire autour de la tumeur, puis se présente sous la forme des masses vitréennes blanches ou grises d'importance variables, irrégulières, plus ou moins mobiles [59].

### **2. La forme exophytique :**

Apparaît sous forme d'un DDR. Derrière lequel, on aperçoit des masses saillantes parfois calcifiées, partiellement blanches, avec des vaisseaux sanguins dilatés (Figure 25) [59].

### 3. La forme infiltrante diffuse :

Il s'agit d'une infiltration tumorale de type plan, rare, s'étendant en nappe dans les couches rétinienne, évoluant à bas bruit sans effet de masse, produisant un aspect d'uvéite (Figure 26).

- **La forme mixte :** associe les deux formes (endophytique et exophytique).

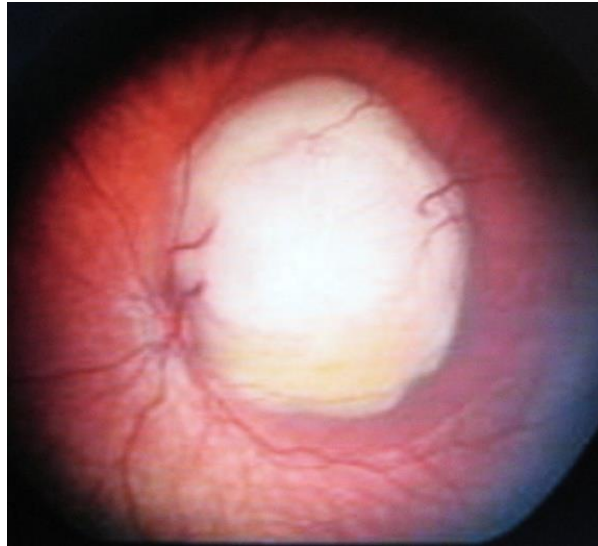


Figure 24 : Rétinoblastome endophytique [59]

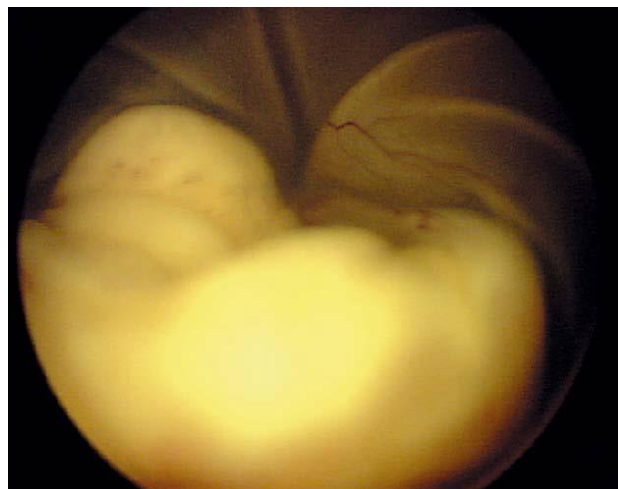


Figure 25 : Rétinoblastome exophytique [59]



**Figure 26 : Rétinoblastome infiltrant diffus [59]**

## **II. Microscopie :**

Une cellule de rétinoblastome typique est une petite cellule avec un gros noyau, riche en chromatine, pauvre en cytoplasme, très basophile [59]. L'examen microscopique montre des aspects de différenciation multiple :

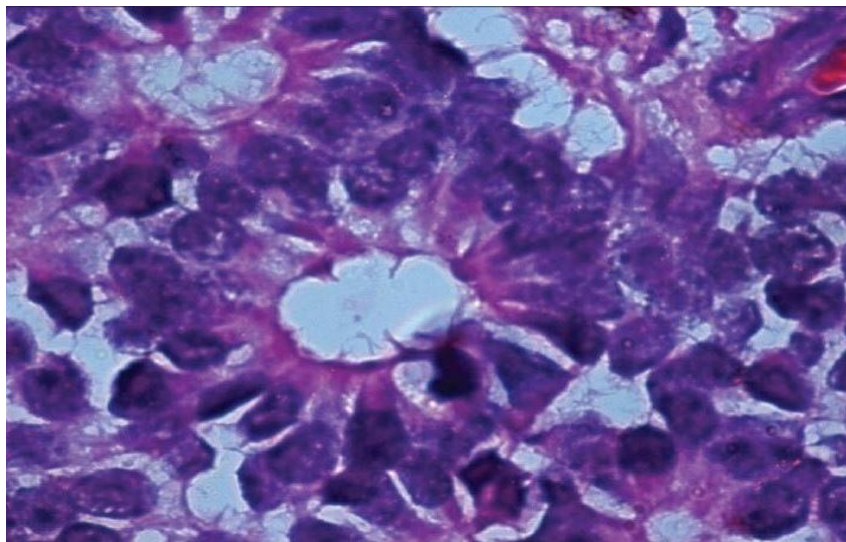
### **1. Le rétinoblastome indifférencié :**

Composé de petites cellules rondes ou polygonales, avec un volumineux noyau très basophile et généralement un index mitotique élevé. On retrouve également des zones de nécrose tumorale plus ou moins importantes avec des calcifications. Les tumeurs sont riches en vaisseaux sanguins et de grandes zones d'hémorragie sont souvent rencontrées. Il existe des types spécifiques de rétinoblastomes dits télangiectasiques, caractérisés par un développement très important de la vascularisation tumorale. Sous cette forme, les vaisseaux sanguins sont de grand diamètre et sont situés essentiellement à la périphérie de la tumeur. Le parenchyme tumoral riche en cellules se présente sous la forme d'un manchon péri vasculaire. Le stroma tumoral devient plus abondant dans les tissus pauvres en cellules où ils acquièrent un caractère mucoïde et polymorphe [97].

## 2. Le rétinoblastome différencié :

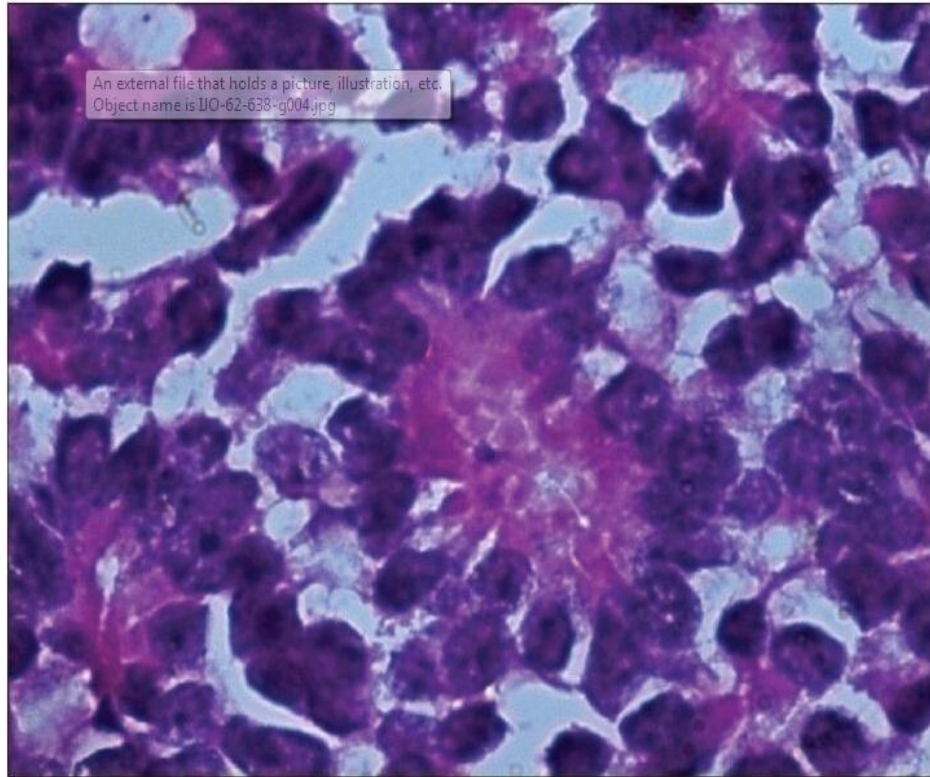
Il existe trois formes :

- Forme à rosettes de type Flexner-Wintersteiner : formées de cellules cylindriques, à disposition radiaire autour de la cavité centrale à bordure très nette, marquée par une membrane limitante et des noyaux à l'opposé de la cavité, les rosettes de FW ne sont pas pathognomoniques car elles surviennent aussi dans les épithéliomes médullaires malins et certaines tumeurs pinéales[98] . Elles sont parfois incomplètes et présentent des lignes anastomotiques.



**Figure 27 : rosette de Flexner-Wintersteiner [98].**

- Forme à rosettes de type Homer Wright : cette forme se diffère de celle de Flexner-Wintersteiner par l'absence de lumière centrale. Elle est fréquente dans le neuroblastome, le médulloblastome, la tumeur neuro-ectodermique primaire et le RB [98]. Il s'agit d'un agencement radiaire autour de matériel fibrillaire éosinophile.



**Figure 28 :Image montrant la forme à Rosette Homer-Wright [98]**

- Forme à fleurette : Il s'agit d'un aspect arciforme en bouquet, formé par la combinaison de cellules qui émettent des prolongements ; les cellules ont un cytoplasme éosinophile, pâle et abondant avec de petits noyaux hyperchromatiques [98].

### **III. Facteurs histo-pronostiques :**

L'analyse histologique doit rechercher deux facteurs histo-pronostiques: l'envahissement choroïdien et l'extension tumorale au nerf optique.

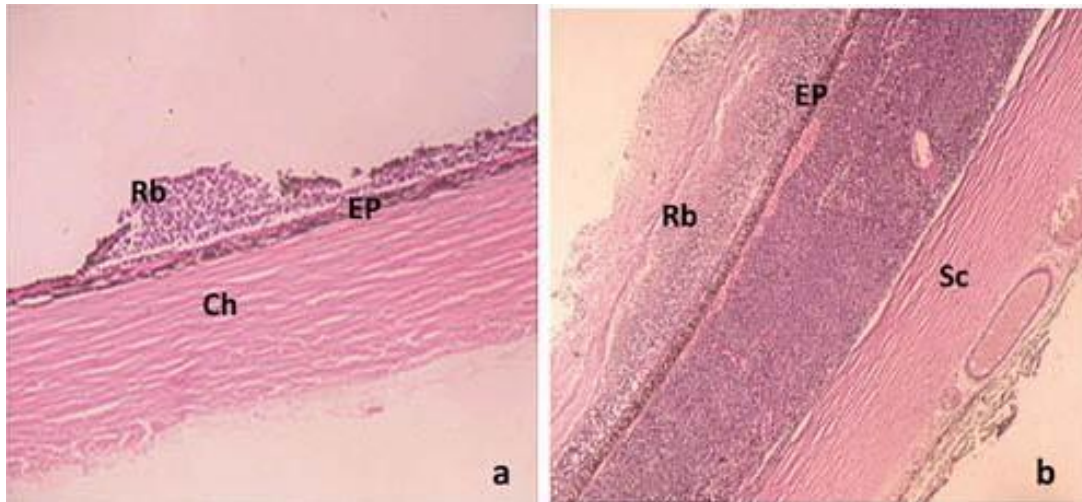
#### **➤ L'atteinte choroïdienne peut être (Figure 29 ) :**

- Superficielle, n'affecte que la partie la plus interne de la choroïde, qui n'est pas considéré comme un facteur de gravité.

- L'atteinte profonde affecte la partie externe de la sclérotique, qui possède de nombreuses structures vasculaires. Cette participation est considérée comme un facteur de risque d'extension métastatique.
- **L'atteinte du nerf optique (Figure 30)** : représente la voie la plus courante de dissémination du rétinoblastome. L'atteinte du nerf optique dans sa portion extra-oculaire doit être considérée comme un facteur histologique de gravité. L'atteinte des gaines méningées ou de la tranche de section terminale du nerf optique est naturellement un critère formel de gravité [98].

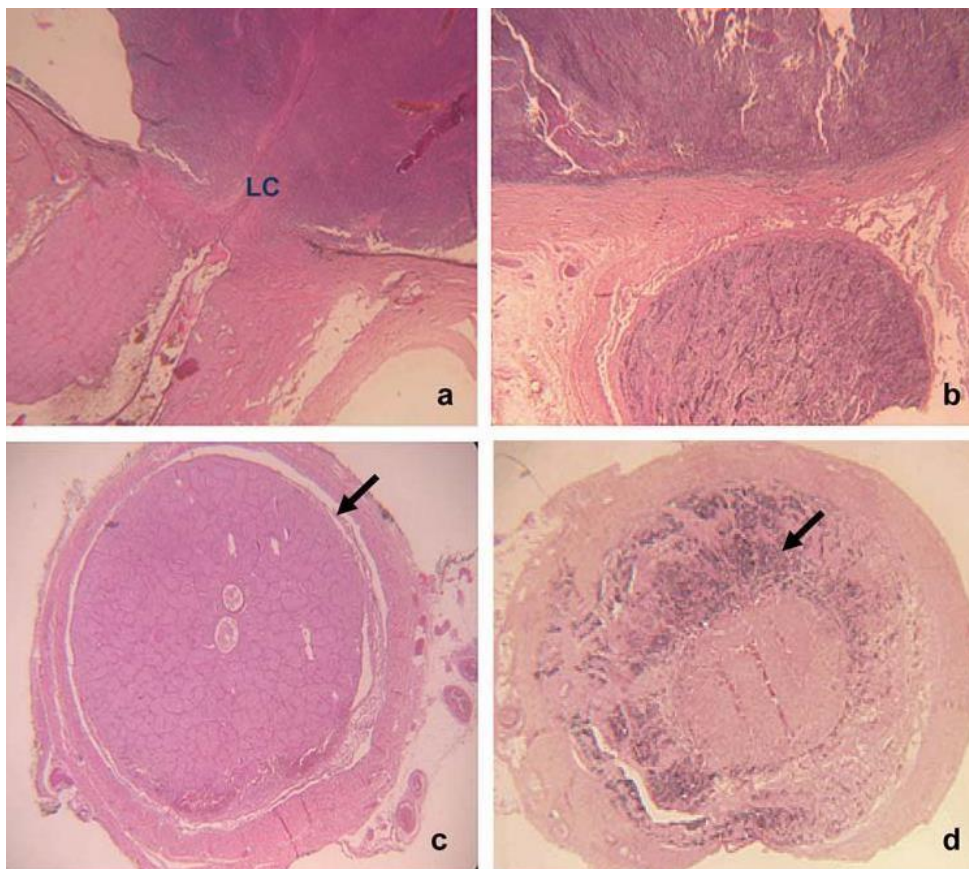
#### **Au total**

- Risque faible : si le nerf optique n'est pas endommagé ou atteint seulement dans la portion pré-laminaire, ou si l'envahissement choroïdien est absent ou minime (localisé, superficiel) [99].
- Risque moyen : si le nerf optique est endommagé dans la portion rétro-laminaire, atteinte choroïdienne massive ou atteinte du segment antérieur de l'œil [99].
- Risque élevé : si l'exérèse est incomplète microscopiquement : l'envahissement extrascléral ou de la tranche de section du nerf optique ou de ses gaines méningées[99].



**Figure 29 : Coupes histologique montrant l'envahissement choroïdien  
(Coloration hémateïne éosine).**

**a : minime; b: massive; Sc : sclère Rb: rétinoblastome; Ch : choroïde; EP : épithelium [99]**



**Figure 30 : Coupes histologiques montrant l'envahissement du nerf optique  
(coloration hémateïne éosine).**

**a: prélaminaire; b : rétrolaminaire; c : tranche de section saine; d: tranche de section envahi. LC : lame criblé [99]**

## **IV. Immunohistochimie :**

Les cellules tumorales du rétinoblastome sont immunomarquées par des anticorps anti-protéine S100, anti-NSE (énolase Spécifique Neronale) et anti- GFAP (Protéine Glio Fibrillaire Acide), et par les anticorps anti-antigènes photorécepteurs solubles (anti-S) dans les formes différenciées [100].

L'immunohistochimie permet de déterminer le pronostic d'invasion du nerf optique, de l'invasion choroïdienne et des limites de résection [100]. Elle participe au diagnostic différentiel avec les hamartomes astrocytaires de la rétine, les neurocytomes, les ganglioneuromes , les PNET 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) [100].

# **CLASSIFICATION**

La stadification permet de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. La classification du degré de la gravité de la maladie est cruciale pour déterminer le traitement le plus approprié et de prédire le résultat du traitement. Plusieurs systèmes de stadifications sont utilisés pour classer le rétinoblastome :

- La classification de Reese-Elsworth
- La classification internationale du RB intraoculaire
- La classification T.N.M clinique et anatomopathologique.

## **I. La classification de reese-elsworth : (tableau 2)**

La classification (R-E) est publiée en 1964 ,elle a été conçue pour prédire le résultat des yeux traités par radiothérapie externe, mais comme l'atteinte de la macula ne fait pas partie de cette classification ; il est impossible de déterminer l'acuité visuelle après le traitement. Elle ne peut pas prédire le risque d'extension et de métastases extra-oculaires [101]. Néanmoins, elle reste toujours la méthode la plus utilisée.

La classification (R-E) est basée sur la taille, le nombre des tumeurs, la localisation, l'essaimage vitréen.

**Tableau 2: classification de Rese-Elsworth [32]**

| <b><u>La classification de Rese-Elsworth</u></b> |                                                                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Groupe I : Très favorable</b>                 |                                                                                   |
| I.a-                                             | T . unique < à 6 mm (4 DP) ;                                                      |
| I.b-                                             | T. multiples < à 6 mm (4 DP) ; en arrière de l'équateur.                          |
| <b>Groupe II : Favorable</b>                     |                                                                                   |
| II.a-                                            | T. unique mesurant 6 à 15 mm (4 -10 DP) ;                                         |
| II.b-                                            | T. multiples mesurant 6 à 15 mm (4 -10 DP) ; en arrière de l'équateur.            |
| <b>Groupe III : Incertain</b>                    |                                                                                   |
| III.a-                                           | Toutes lésions antérieures à l'équateur ;                                         |
| III.b-                                           | T. unique > à 15 mm (>10 DP), en arrière de l'équateur.                           |
| <b>Groupe IV : Défavorable</b>                   |                                                                                   |
| IV.a-                                            | T. multiples dont certaines > à 15 mm (10 DP) ;                                   |
| IV.b-                                            | Toutes lésions antérieures à l'ora-serrata.                                       |
| <b>Groupe V : Très défavorable</b>               |                                                                                   |
| V.a-                                             | T. massives $\hat{R}$ Infiltration de plus des 2 tiers de la surface rétinienne ; |
| V.b-                                             | 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 RB intraoculaire :**

La classification internationale du RB intraoculaire a été élaborée plus récemment, elle est divisée en groupe qui participe à prévoir la probabilité de sauvegarder l'œil à l'aide des options de traitement actuelles.

**Tableau 3 : classification internationale du RB intra-oculaire [102] .**

| <p align="center"><b><u>Classification IRC</u></b></p> <p align="center"><b><u>Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire.</u></b></p>                                                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Groupe A : Risque très faible</b><br/> <b>Petite tumeur , pas de menace de la vue (T1a)</b></p>                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ces tumeurs ont une taille d'au plus 3 mm, sont confinées dans la rétine et situées à moins de 3mm de la fovéa et à 1,5 mm du nerf optique ;</li> <li>▪ Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien.</li> </ul>                                                                          |  |
| <p><b>Groupe B : Risque faible</b><br/> <b>Pas d'essaimage vitréen , ni sous-rétinien (T1b)</b></p>                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumeur de toute taille ou non classée dans le groupe A ;</li> <li>▪ Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien ;</li> <li>▪ Liquide sous-rétinien à 5mm de la base de la tumeur.</li> </ul>                                                                                             |  |
| <p><b>Groupe C : Risque modéré (T2)</b><br/> <b>Essaimage focal vitréen ou sous-rétinien et tumeur rétinienne discrète de toute taille et dans tout site</b></p>                                                                                                                                                               |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essaimage fin local et limite (T3) ;</li> <li>▪ Tumeurs intra-rétiniennes discrètes de tout site (T2b) ;</li> <li>▪ Jusqu'à un cadran liquide sous-rétinien (T2a) ;</li> </ul>                                                                                                        |  |
| <p><b>Groupe D : Risque élevé</b><br/> <b>Essaimage vitréen ou envahissement sous-rétinien (T3b)</b></p>                                                                                                                                                                                                                       |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maladie intraoculaire diffuse et disséminée ;</li> <li>▪ Essaimage vitréen, extensif et « graisseux » ;</li> <li>▪ Essaimage sous-rétinien peut-être avec allure de plaque ;</li> <li>▪ DDR dans plus d'un quadrant.</li> </ul>                                                       |  |
| <p><b>Groupe E : Risque très élevé (T4a)</b><br/> <b>Risque très élevé avec un ou plusieurs des éléments suivants :</b></p>                                                                                                                                                                                                    |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glaucome néo-vasculaire irréversible ;</li> <li>▪ Hémorragie intraoculaire massive ;</li> <li>▪ RB infiltrant diffuse ;</li> <li>▪ Cellulite orbitaire aseptique ;</li> <li>▪ Tumeur antérieure à la face antérieure du vitré ;</li> <li>▪ Tumeur touchant le cristallin ;</li> </ul> |  |

### **III. Classification TNM : [103]**

#### **1. Tumeur primitive :**

- T1 : tumeur limitée à moins de 25% de la rétine
- T2 : tumeur envahissant entre 25 et 50% de la rétine
- T3 : tumeur envahissant plus de 50% de la rétine ou essaimage intra oculaire
  - ✓ T3a : Tm. envahissant plus de 50% de la rétine ou essaimage vitréen
  - ✓ T3b : Tm. envahissant la papille
  - ✓ T3c : Tm. envahissant la chambre antérieure et/ou l'uvée
- T4 : tumeur avec extension extra oculaire
  - ✓ T4a : Tm. envahissant le nerf optique rétrobulbaire
  - ✓ T4b : autre extension extra oculaire.

#### **2. Adénopathies régionales :**

- N0 : pas d'adénopathie
- N1 : adénopathies régionales palpables

#### **3. Métastases à distance :**

- M0 : pas de métastase
- M1 : métastase à distance

# **BILAN D'EXTENSION**

L'extension du RB se produit à 3 niveaux: local, locorégional et à distance.

- L'extension local et locorégional : la tumeur peut s'étendre dans 3 directions principales :
  - Antérieure : dans le corps vitré, le corps ciliaire et la chambre antérieure, la tumeur provoque parfois un pseudo-hypopion, un glaucome secondaire, et augmente le taux de NSE et de LDH dans l'HA;
  - Postérieure : par continuité ou à travers l'espace sous-rétinien, vers le nerf optique et l'espace sous-arachnoïdien ;
  - En profondeur : de la rétine à la choroïde (membrane hautement vascularisée, dont l'atteinte augmente le risque de métastase hématogène vers le nerf optique qui est un pont menant vers l'espace sous arachnoïdien, le LCR et la base du cerveau), à la sclère et à l'orbite.
- A distance par voie hématogène ou lymphatique, elle touche en premier la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques cervicaux, les os longs, les viscères (le foie, les reins, le pancréas), et rarement les poumons.

## **I. Bilan d'extension intra-oculaire :**

Le bilan se fait par un FO sous AG, préférentiellement par l'ophtalmoscope indirecte pour explorer l'ensemble de la rétine [105]. A l'aide de l'échographie, l'examen clarifie le caractère uni ou bilatéral des lésions, leur nombre, leur position dans la rétine, leur rapport leurs dimensions, ainsi que l'existence d'un envahissement localisé ou diffus du vitré [106].

## II. Bilan d'extension radiologique :

- **La TDM** : intervient d'avantage dans l'extension extra oculaire orbitaire et cérébrale, qui prennent volontiers le contraste plus que les extensions intraoculaire qui sont iso-denses. [106]
- **IRM** : permet d'évaluer l'extension intraoculaire, de rechercher les signes indirects d'hypertonie intraoculaire qui contre indiquent l'énucléation première, vu le risque de rupture de la tumeur en per opératoire (augmentation de la taille et la déformation du globe, réduction de la profondeur de la chambre antérieure) [74]. Cependant, l'IRM est l'examen de référence pour évaluer l'extension locale au nerf optique, à la chambre antérieure et à la graisse orbitaire. Actuellement, cet examen est jugé insuffisant pour analyser efficacement l'extension choroïdienne superficielle, mais peut montrer des signes d'extension choroïdienne profonde [104]. L'IRM permet de détecter les tumeurs neuro ectodermiques primaires associées, localisées dans la glande pinéale ou, plus rarement, dans la région supra-sellaire, retrouvée chez 5% à 15 % des enfants ayant une forme héréditaire de rétinoblastome : rétinoblastome trilatéral [105], qu'il faut savoir les distinguer d'un kyste pinéal bénin [106]. Des malformations cérébrales peuvent être également détectées chez les patients porteurs d'une délétion constitutionnelle du chromosome 13 [107].
- **Scintigraphie osseuse au Tc 99** : ne sera indiquée qu'en cas de signes d'appels osseux ou d'une extension extra oculaire [107].
- **La radiographie pulmonaire** : à la recherche de métastases pulmonaires [107].
- **L'échographie abdominale** : à la recherche de métastases hépatiques [107].

### III. Bilan d'extension hématologique :

Jusqu'à la fin des années 1980, l'aspiration de la MO , la biopsie et la PL avec l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) étaient systématiquement effectuées pour tous patients nouvellement diagnostiqués de rétinoblastome dans les centres d'oncologie oculaire [48,108]. Ces examens sont inutiles dans la plupart des cas et ne doivent être conservés que lorsqu'il existe des preuves claires de la tumeur extra-oculaire avec un risque de métastase.

- **La ponction lombaire** : avec étude cytologique du LCR à la recherche de l'atteinte méningée, visible dans 3% des cas au moment du diagnostic dans la littérature [48,108].
- **La ponction de la moelle osseuse (myélogramme avec BOM)** : nécessaire en cas de signes cliniques ou radiologiques suggèrent une extension métastatique ou lorsqu'une analyse histologique montre des facteurs de risque de récurrence extra-oculaire [48,108].
- **Analyse histopathologique de la pièce d'énucléation** : Permet de confirmer le diagnostic, de préciser la différenciation et l'extension vers les tuniques de l'œil, et de rechercher les facteurs histo-pronostic [108].

Un groupe d'experts internationaux a tenté d'homogénéiser la définition des critères de risques histologiques faible et moyen afin de perfectionner la classification internationale la plus récente [108]. Cette classification est basée sur 5 catégories :

- **Stade 0 :** Patients traités d'une manière conservatrice

Il comprend les patients sous traitement conservateur local avec ou sans chimiothérapie. Le risque de métastases chez ces patients n'est pas élevé. Ils n'ont pas besoin de bilan d'extension, à l'exception de l'examen sous anesthésie de l'autre œil.

- **STADE I :** Œil énuclé, résection microscopiquement complète.

Ce stade comprend tous les patients présentant des tumeurs intra-oculaires complètement réséquées, ainsi que les patients atteints de maladies extra-oculaires microscopique (complètement réséquée) telles qu'une invasion retro-laminaire du nerf optique sans infiltration de la zone de résection. Les patients présentant une invasion de la choroïde, du nerf optique ou de la sclérotique peuvent avoir besoin de :

- Une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse (si la formule sanguine est anormale);
- Une PL avec l'examen cytologique du LCR (Cytospin).

– **Stade II** : Œil énuclé, résection microscopiquement incomplète.

Ces patients présentent un risque élevé de RB métastatique, il est recommandé de faire :

- Aspiration et biopsies de la MO ;
  - \* PL avec l'examen cytologique du LCR ;
- Scintigraphie osseuse ;
- Echographie abdominale ( recherche de métastases hépatiques ).

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

Pour les patients présentant des signes de RB extra-oculaire, il est recommandé de faire

:

- Scintigraphie osseuse ;
- Echographie abdominale (recherche de métastases hépatiques) ;
- Aspiration et biopsie de la MO ;
- PL avec l'examen cytologique du LCR.

- **Stade IV :** extension métastatique:

En cas d'atteinte du SNC ou d'extension à l'extrémité coupée du nerf optique, le pronostic est mauvais.

**Tableau 4 : internationale RB staging système [108].**

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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<br>B : atteinte ganglionnaire pré-tragienne ou cervicale               |
| Stade IV : extension métastatique                                                                  |
| A : hématogène (sans atteinte du SNC)<br>B : SNC (avec ou sans atteinte régionale ou métastatique) |

# **DIAGNOSTICS**

# **DIFFERENTIELS**

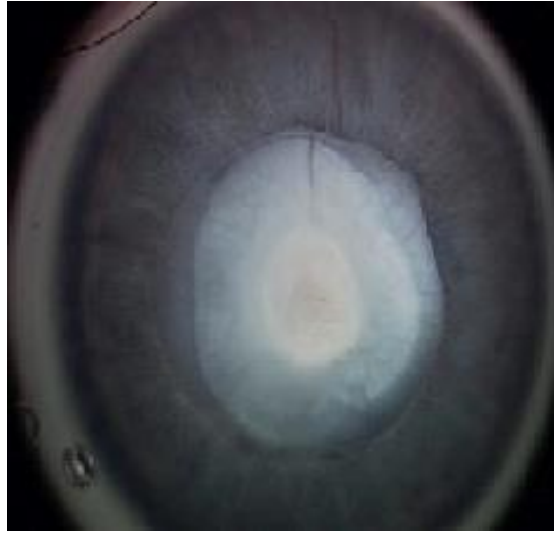
Le diagnostic différentiel est une étape capitale, car toute erreur de diagnostic par excès ou par défaut est lourde de conséquences.

La maladie de Coats et la persistance du vitré primitif sont les principaux diagnostics différentiels retrouvés en cas de suspicion de rétinoblastome.

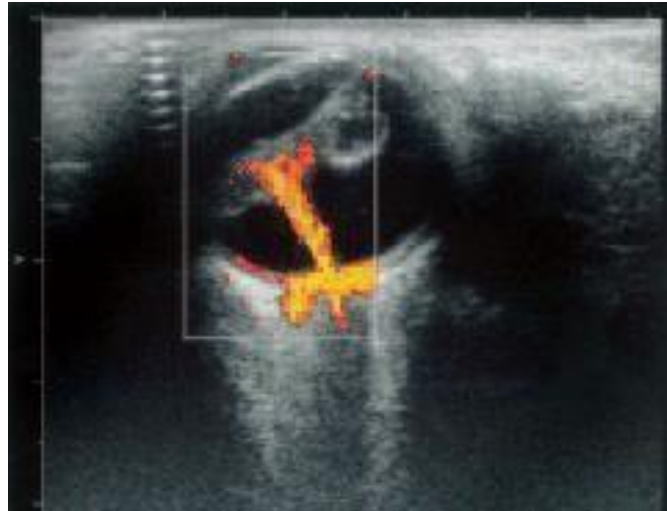
## **I. Malformations congénitales :**

### **1. La persistance et hyperplasie du vitré primitif (PHPV) : (Figure 31)**

Egalement connue sous le nom *de la circulation fœtale*, il s'agit d'une malformation congénitale non héréditaire causée par un défaut de régression de la vascularisation foetale du vitré primitif. Dans la littérature, la PHPV est le diagnostic différentiel le plus fréquemment retrouvé après la maladie de Coats [107], et l'un des plus difficiles à distinguer du rétinoblastome [109]. La leucocorie (liée à la fibrose rétrolentale ou à la cataracte), la microphthalmie et l'étirement des procès ciliaires, sont les signes cliniques les plus courants, liés à l'atteinte du segment antérieur [110]. L'atteinte du segment postérieur se manifeste par une déformation papillaire, avec une membrane fibrovasculaire dense, et par une persistance de l'artère hyaloïde, vestige de la vascularisation foetale du vitré primitif, pouvant relier le nerf optique à la face postérieure du cristallin [110]. À terme, la maladie évolue vers une opacification du cristallin et un glaucome par fermeture de l'angle [111]. D'autres complications telle que le décollement de rétine, l'uvéite chronique et l'hémorragie intra-vitréenne, peuvent amener à un traitement radical par énucléation. L'échographie [111] et l'IRM [109] [112] objectivent des signes caractéristiques dont l'étirement central du procès ciliaire, l'épaississement antérieur du cristallin, la présence de tissu rétrolental vascularisé et/ou de l'artère hyaloïde [109] [100] [113].



**Figure 31 : persistance du vitré primitif [65]**



**Figure 32 : Echographie oculaire avec doppler objectivant une PVP [109] .**

## **2. Cataractes congénitales : (Figure 33)**

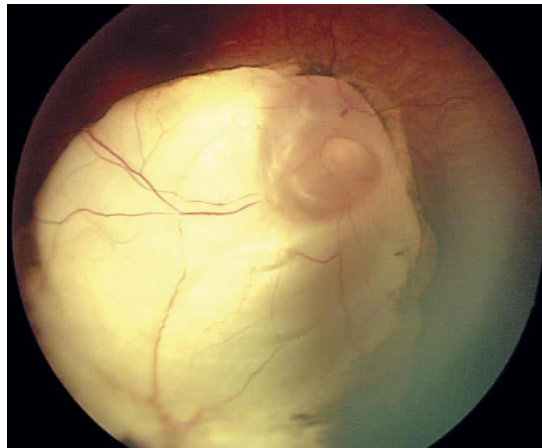
La cataracte congénitale est une anomalie de transparence du cristallin à la naissance, elle peut être uni ou bilatérale, totale ou partielle. Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen au biomicroscope. D'origine divers, souvent génétique et héréditaire, dysmétabolique ou infectieuse. Elle peut être liée à des malformations pouvant mettre en jeu le pronostic vital [65].



**Figure 33 : Image montrant une Cataracte congénitale [65]**

### **3. Le colobome :**

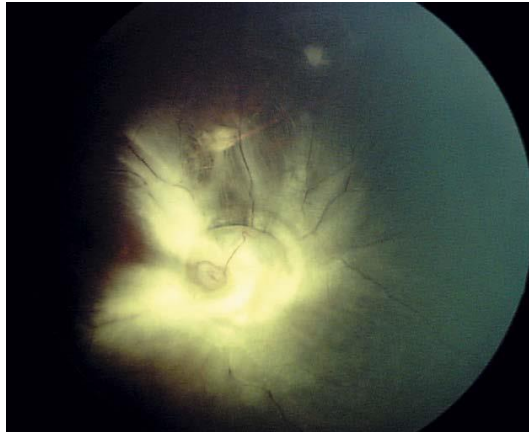
Le colobome oculaire est une anomalie de développement de l'iris, du cristallin, de la rétine ou la choroïde, causée par un défaut de fermeture de la fente embryonnaire. L'acuité visuelle varie en fonction de l'atteinte du pôle postérieur et de l'amblyopie (si elle existe) [114]. Au fond d'œil, le colobome apparaît comme une lésion blanchâtre plutôt en cratère surplombé de vaisseaux sanguins réiniens (Figure 34). En cas d'atteinte du nerf optique, l'exploration par l'IRM est nécessaire à la recherche de lésion rétrobulbaire et cérébrale associée [114].



**Figure 34 : Image montrant le Colobome [59]**

#### **4. Les fibres à myélines :**

Définie par la présence de myéline autour des fibres optiques. Au fond d'œil, on trouve une nappe blanchâtre, qui est généralement située autour de la papille (Figure 35), mais elle peut se voir à distance au niveau des vaisseaux temporaux.



**Figure 35 : Image montrant Les fibres à myélines [59]**

#### **5. La dysplasie rétinienne :**

Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ; Au fond d'œil, elle est caractérisée par la présence de plis (élévation rétinienne linéaire), de rosettes (élévation rétinienne arrondie) et de stries vermiciformes [59] (Figure 36).



**Figure 36 : Image montrant La dysplasie rétinienne [59]**

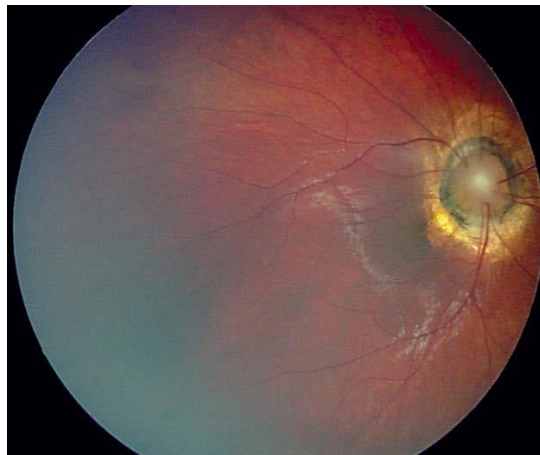
## **6. Plis falciformes réiniens :**

Ils font partie des dysplasies vitréo réiniennes, ils apparaissent comme un pli tendu de la papille vers une masse blanchâtre à l'extrême périphérie de la rétine. Selon Mann, l'anomalie est due à la persistance des vaisseaux hyaloïdiennes avec des éléments du vitré primitif.

## **7. Morning glory syndrome ou les papilles en fleur de liseron :**

Il s'agit d'une malformation congénitale de la papille, c'est une anomalie rare qui provoque le plus souvent une amblyopie (la profondeur de l'amblyopie dépend de l'importance de l'altération des fibres optiques) [115]. Elle se caractérise par une déformation en forme d'entonnoir remplie par un tissu glial, par un anneau pigmenté para papillaire et par une disposition radiaire des vaisseaux sanguins réiniens (Figure 37) ; ce syndrome est classiquement unilatéral mais son caractère bilatéral a été rapporté [116] [117].

Le Morning glory syndrome peut se manifester par une leucocorie, mais son aspect caractéristique permet de le distinguer facilement du rétinoblastome [14].



**Figure 37 : Image montrant Le Morning Glory Syndrome [59]**

## **8. Le rétinoblastome juvénile lié à l’X :**

C’est une maladie génétique qui apparaît généralement avant l’âge de 5 ans. Elle se caractérise par la présence de kystes qui s’étendent et forment des brides qui provoquent un décollement de rétine et des déchirures rétiniques.

## **9. La maladie de Norrie :**

Il s’agit d’une maladie récessive liée à l’X, accompagnée d’un retard mental et d’une surdité [118]. Les signes oculaires comprennent entre autres un ectropion de l’uvée, des plis rétiniques, un décollement de rétine, des hémorragies vitréennes récidivantes, un glaucome et une cécité bilatérale [118]. Ces signes oculaires sont généralement bilatéraux et symétriques.

## **10. Incontinentia pigmenti :**

Il s’agit d’une dysplasie ectodermique multi-systémique à transmission dominante liée à l’X, pathologie rare, survient principalement chez les filles, et généralement mortelle chez les garçons [118]. Elle se caractérise par une anomalie de pigmentation cutanée associée à d’autres malformations, notamment oculaires à type de sclère bleue, myopie sévère, un strabisme, une rétinopathie pigmentaire, une cataracte, une uvéite, une dysplasie rétinienne ainsi qu’une atrophie du nerf optique [119].

# **II. Maladies vasculaires :**

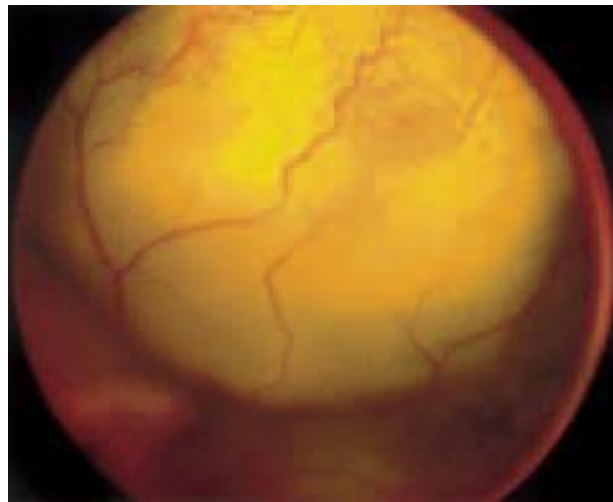
## **1. Maladie de COATS :**

La maladie de COATS se caractérise par un développement anormal des vaisseaux sanguins de la rétine, ce qui conduit à une désorganisation de la paroi du vaisseau sanguin, entraînant ainsi la production d’une grande quantité d’exsudats, qui peuvent s’accumuler au niveau de la région maculaire et imiter un RB endophytique, ou provoquer un DDR, imitant un RB exophytique [109]. Cela peut provoquer des déficits fonctionnels pouvant conduire à la

cécité. La maladie peut se manifester par une baisse de l'acuité visuelle, un strabisme ou une leuconie causée par l'accumulation au pôle postérieur d'exsudats jaunâtres [109].

La maladie de Coats se distingue du RB par un âge moyen d'apparition qui est plus élevé (6 à 10 ans), l'absence d'hérédité, des télangiectasies et la présence d'une grande quantité d'exsudats. Dans une série de 486 enfants, 408 enfants (84%) ont été porteur d'un diagnostic de rétinoblastome, tandis que 78 enfants (16%) ont développé une autre pathologie, dont 20 ont développé la maladie de COATS (25%), 2 cas ont nécessité une confirmation histologique après énucléation [109].

Le problème posé est le fait que la maladie de COATS, à un stade plus avancé, présente une rétine complètement décollée, avec de possibles calcifications, et des images IRM qui ne sont pas toujours caractéristiques [119], ce qui ne peut pas exclure une forme infiltrante du rétinoblastome. En cas de doute, il est préférable d'enucléer l'œil qui ne fonctionne pas au lieu de laisser se développer un rétinoblastome [116].

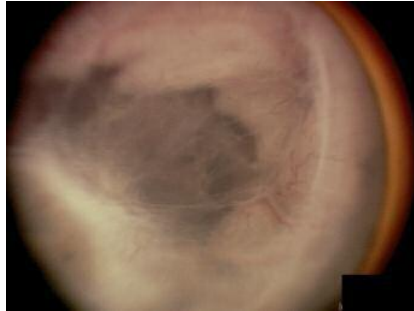


**Figure 38 : Image montrant la Maladie de Coats [109]**

## **2. Rétinopathie du prématuré :**

Il s'agit d'un développement vasculaire anormal prolifératif de la rétine chez les enfants prématurés. Elle passe par plusieurs étapes ; Le stade de la fibroplasie rétrolentale secondaire

à un décollement total de rétine (Figure 39), représente la séquelle la plus grave irréversible et cécitante [116]. Elle est devenue exceptionnelle grâce au dépistage précoce et aux méthodes actuelles de surveillance de la PaO<sub>2</sub> en réanimation néonatale [117].



**Figure 39 : Rétinopathie du prématuré au stade de décollement de rétine total [59]**

### **3. Vitréo-rétinopathie exsudative familiale (VREF) :**

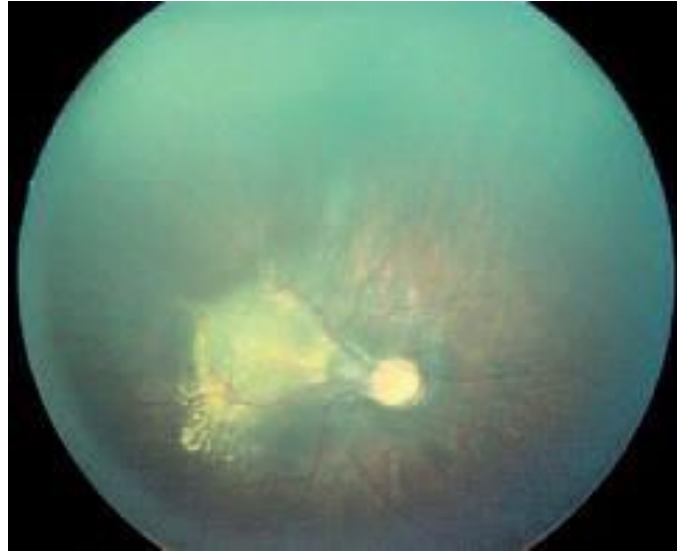
C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, rare, caractérisée par une vascularisation anormale de la rétine périphérique (dilatations capillaires, ischémie), les manifestations cliniques sont variables, allant des symptômes mineurs au décollement de la rétine avec cécité [120].

## **III. Pathologies inflammatoires :**

### **1. Toxocarose oculaire (Figure 40) :**

Il s'agit d'une parasitose due au *Toxocara canis*, qui affecte les enfants en contact avec des chiots, en particulier les enfants de 2 à 3 ans. C'est le troisième diagnostic différentiel du rétinoblastome [119]. Souvent responsable de l'atteinte oculaire unilatérale, il se manifeste par un granulome rétinien isolé au pôle postérieur, ou comme une endophtalmie diffuse avec un abcès vitréen ce qui rend alors la distinction avec le rétinoblastome extrêmement difficile, en particulier dans sa forme infiltrante diffuse [120].

Le diagnostic se concentre sur la présence d'une hyper éosinophilie, une sérologie positive, complété par une ponction de la chambre antérieure avec un dosage des anticorps anti-toxocara et de la lactico déshydrogénase.



**Figure 40 : Image montrant la Toxocarose oculaire [109]**

## **2. La maladie des griffes du chat (Figure 41) :**

C'est une zoonose transmise par une griffure ou une morsure d'un chat infecté. Sur le plan oculaire, on distingue :

- ✓ La forme conjonctivale : correspond à une conjonctivite granulomateuse de Parinaud (conjonctivite unilatérale granulomateuse associée à des adénopathies sous maxillaires et/ou pré auriculaires) [109].
- ✓ La forme intraoculaire : caractérisée par des lésions inflammatoires du segment antérieur et postérieur [109].

Le diagnostic est orienté par l'histoire clinique ainsi qu'une sérologie positive.



**Figure 41 : La maladie des griffes de chat [109]**

### **3. Les iridochoroïdites foetales :**

Les iridochoroidites foetales TORCH (rubéole, cytomégalovirus, toxoplasmose, herpès simplex virus, VIH) peuvent provoquer une inflammation rétinienne ou chorio-rétinienne d'aspects pseudo gliomateux et une infiltration cellulaire du vitré, sous cette forme, elles imitent volontiers un rétinoblastome endophytique compliqué d'un essaimage vitréen [120].

### **4. Les pseudo-uvéïtes :**

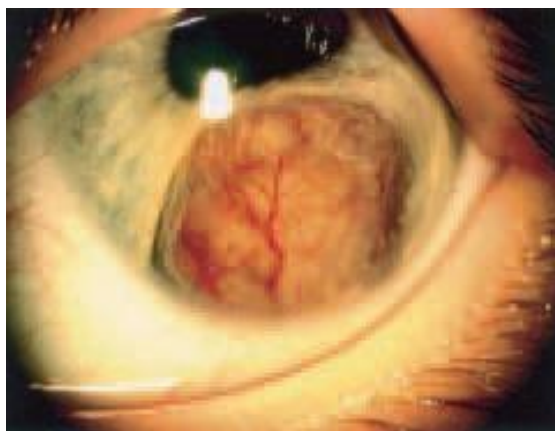
La pseudo-uvéïte représente un excellent piège de diagnostic, très difficile à distinguer d'un rétinoblastome infiltrant diffus [119].

Au total, le rétinoblastome infiltrant diffus doit être suspecter devant toute endophtalmie unilatérale inexplicée chez un enfant quel que soit son âge [119].

## **IV. Pathologies tumorales :**

### **1. Le médulloépithéliome du corps ciliaire :**

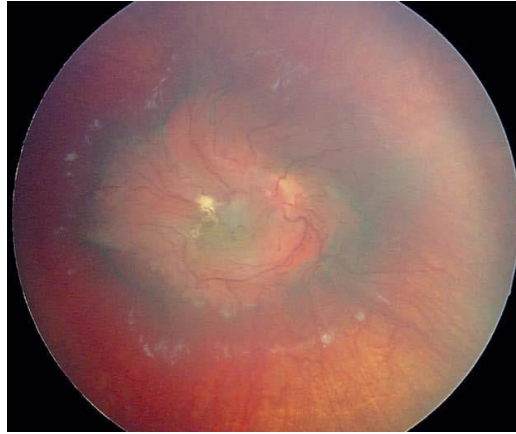
Le médulloépithéliome est une tumeur intraoculaire congénitale rare, développée à partir de l'épithélium ciliaire non pigmenté, il survient essentiellement chez le jeune enfant. Souvent unilatéral monofocal, il se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle, la douleur oculaire, la leucocorie et la rubéose irienne. Le médulloépithéliome se caractérise par une masse irienne en chambre antérieure ou au niveau du corps ciliaire gris-blanc voire jaune saumoné, comprenant des espaces kystiques très évocateurs [121] (Figure 42) . L'échographie met en évidence les éléments kystiques. Le pronostic est lié à l'extension locorégionale extra-oculaire de la tumeur [120]. Les métastases sont rares, mais possibles [121] .



**Figure 42 : Médulloépithélium du corps ciliaire [109]**

### **2. L'hamartome combiné :**

L'hamartome combiné est une tumeur bénigne, qui contient des cellules normalement présentes à l'endroit de la prolifération, souvent unilatéral. Au fond d'œil, elle prend l'aspect d'une masse gris foncée plus ou moins pigmentée et recouverte d'une membrane épi-rétinienne [122] [123] (Figure 43). L'angiographie à la fluorescéine permet le diagnostic [100] .



**Figure 43 : l'hamartome combiné [59]**

### **3. L'astrocytome rétinien (Figure 44) :**

L'astrocytome rétinien est une tumeur rare, bénigne , qui correspond à une prolifération de cellules gliales. On lui décrit 2 types de présentations cliniques : les tumeurs non calcifiées, et les tumeurs calcifiées .On le distingue du RB par l'absence de dilatation et de déformation vasculaire, et par l'absence d'essaimage vitréen et sous-rétinien. Les signes angiographiques sont caractéristiques avec une hyper fluorescence massive au temps tardif [109] .



**Figure 44 : Astrocytome rétinien [59]**

### **4. Autres :**

Mélanome ; Leucémie .....

## **V. Phacomatoses :**

- La maladie de Von Recklinghausen
- La sclérose tubéreuse de Bourneville
- La neurofibromatose de type 2

## **VI. Affections divers :**

### **➤ Décollement de rétine rhégmato-gène :**

Le diagnostic différentiel du rétinoblastome peut être difficile, d'où l'importance d'évoquer ce diagnostic devant tout strabisme ou leucocorie. En cas de doute diagnostique, l'énucléation à visée diagnostique et thérapeutique reste la conduite à tenir.

### **➤ Traumatismes, Hémorragie intra-vitréenne.**

Ce tableau permet de comparer les signes cliniques et para cliniques entre le rétinoblastome et les diagnostics différentiels les plus probables.

**Tableau 5 : diagnostic différentiel du rétinoblastome : Etude rétrospective de 486 cas à l'institut Curie entre 2000 et 2006 [109]**

| Critères                   | Rétinoblastome                                                                         | Maladies de COATS                        | PHPV                                          | ROP                         | Toxocarose                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Anamnèse                   | 10%de cas familiaux                                                                    | Negative                                 | Négatif                                       | Prématurité oxygénothérapie | Contact avec chiots Géophagie |
| Hérédité                   | 50%hérédité autosomique dominant                                                       | Negative                                 | Negative                                      | Negative                    | Negative                      |
| Sexe                       | Indifferent                                                                            | 80%garçons                               | Indifferent                                   | Indifferent                 | Indifferent                   |
| Age d'apparition (moyenne) | 12 mois cas bilatéraux 24mois cas unilatéraux                                          | 5-10ans                                  | Congenital                                    | Première semaine de vie     | 3-10ans                       |
| Latéralité                 | 60%unilatérale                                                                         | 90% unilatérale                          | 90% Unilatérale                               | Uni/bilatérale              | Unilatérale le plus souvent   |
| Type de lesion             | Tumeurs multifocales(cas bilatéraux)                                                   | Anomalies vasculaire exsudats            | Prolifération fibro vasculaire exsudats       | Fibroplasie rétrolentale    | Inflammation granulome        |
| Taille de globe            | Normal, sauf phtisis ou glaucome                                                       | Normal sauf complications                | Microphtalmie sauf complications              | Normal sauf complications   | Normal, sauf complications    |
| Calcifications             | 90%cas précoces                                                                        | Exceptionnelles                          | Negative                                      | négatif                     | exceptionnelle                |
| LDH<br>NSE                 | Elevée élevée                                                                          | Elevée ?                                 | ?<br>?                                        | ?<br>?                      | ?<br>?                        |
| Humeur aqueuse             | Cellules malignes                                                                      | Macrophages cristaux cholesterol         | Negative                                      |                             | Eosinophiles                  |
| Divers                     | Pseudo-uvéites cellulite orbitaire tumeur intracrânienne guérison spontanée (retinome) | Exsudations pseudo tumorales hémorragies | Etirement procès ciliaires masse rétrolentale | Décollement de rétine       | ELISA positif                 |

# **PRISE EN CHARGE** **THERAPEUTIQUE**

La prise en charge thérapeutique du rétinoblastome nécessite une étroite collaboration entre plusieurs spécialités médicales et chirurgicales, impliquant des ophtalmologistes, des oncopédiatres, des radiothérapeutes, des neuroradiologues, et des psychologues ...

Le choix des différents traitements dépend de la forme de la tumeur (sporadique ou héréditaire, unilatérale ou bilatérale), de sa localisation oculaire (antérieure ou postérieure), de sa taille, de son étendue, et de l'âge de l'enfant. L'élaboration d'un plan de traitement implique l'intégration de ces paramètres et l'évaluation des possibilités thérapeutiques actuelles.

## **I. Objectifs du traitement :**

- Préserver le pronostic vital qui reste un défi dans notre contexte où le patient consulte à un stade avancé, voir même au stade métastatique ;
- Préserver le globe oculaire et une acuité visuelle utile.

## **II. Moyens thérapeutiques :**

### **1. Traitement chirurgical :**

#### **a) L'énucléation :**

Il s'agit du premier traitement efficace connu du rétinoblastome au stade avancé, inaccessible aux traitements conservateurs, pouvant engager le pronostic vital du patient.

Avant d'effectuer toute intervention chirurgicale, il faut d'abord informer les membres de la famille, discuter l'indication, avoir un consentement des parents et faire une évaluation soigneuse à la recherche de métastases [124].

L'énucléation dans le rétinoblastome implique deux principes de base :

- ✓ Eviter toute effraction du globe oculaire, qui pourra exposer à un risque d'envahissement tumoral orbital.

- ✓ D'autre part, la section du nerf optique doit être la plus postérieure possible pour diminuer le risque de passer en zone tumorale.

L'énucléation consiste à enlever le globe oculaire après désinsertion des muscles oculomoteurs et section du nerf optique le plus loin possible, généralement à 8 ou 10mm de la paroi postérieure du globe oculaire (Figure 45). Le volume oculaire est remplacé par un implant en PMMA ou hydroxyapatite [125]. Après 6 semaines, l'opérateur peut poser une prothèse, cela est important pour le développement harmonieux des os de l'orbite et de la symétrie du visage [126].

L'examen anatomopathologique après l'énucléation est indispensable au diagnostic. Immédiatement après, on réalise un prélèvement tumoral par cytoponction à l'aiguille du globe oculaire pour une étude cytogénétique de la tumeur.

Selon les auteurs, l'exposition reste la principale complication des implants orbitaires, survenant dans 1,6% à 28% des cas, avec des différences significatives selon le type d'implant.

L'énucléation unilatérale est destinée aux tumeurs volumineuses de localisation postérieure, surtout s'ils provoquent un décollement de rétine et si le nerf optique est infiltré. L'objectif principal de l'énucléation est de limiter l'envahissement du nerf optique qui représente la principale voie de dissémination métastatique locorégionale [124].

L'énucléation bilatérale est devenue une exception, elle reste néanmoins indiquée en cas de tumeurs massives avec essaimage vitréen, ou en cas de décollement de la rétine avec le nerf optique non identifiable.



**Figure 45 : Pièce d'exérèse : globe oculaire [59]**



**Figure 46 : Implant en hydroxyapatite [59]**

#### **b) L'exentération :**

Il s'agit de l'exérèse complète du contenu de l'orbite , jusqu'au massif osseux orbitaire. Généralement , une greffe de peau est réalisée. L'exentération est réservée aux cas évolués avec extension orbitaire, et aux récidives.

L'exentération est une intervention particulièrement mutilante, ses avantages et ses inconvénients doivent être soigneusement pesés avant d'être proposé [78].

Rarement utilisée comme traitement de première intention, elle ne devrait être indiquée en première intention qu'en cas de rétinoblastome avec extension orbitaire, ou après échec d'un traitement de réduction du volume tumoral, par une radiothérapie ou par une chimiothérapie (2 à 4 cycles) [127].

## **2. Traitements Conservateurs :**

### **a) La radiothérapie externe**

Actuellement, elle est indiquée dans les rétinoblastomes volumineux inaccessibles aux traitements conservateurs, même après chimiothérapie de réduction et lorsqu'il y a un envahissement vitréen diffus [78].

L'irradiation peut être délivrée via un champ antérieur (traitement du globe en entier), ou il peut être délivré à la rétine seule via un champ latéral ou une combinaison des deux épargnants le cristallin et le segment antérieur [128]. Habituellement, la dose totale délivrée est de 40 à 50 grays.

Après l'irradiation, 5 types de régression tumorale peuvent être observées :

- Type I : régression complète sous forme des calcifications totales, réalisant l'image classique du « cottage cheese »
- Type II : persistance de masses tumorales résiduelles avec un aspect de « chaire de poisson cru ».
- Type III : une combinaison de Type I et Type II, avec des calcifications au centre d'un tissu translucide, c'est la forme la plus courante de régressions.
- Type IV : la tumeur est réduite en une cicatrice plane et blanche, parfois déprimée.
- Type O : tumeur qui a complètement disparu sans laisser de cicatrice, comme si elle n'avait jamais existé.

### ❖ Les effets secondaires de la radiothérapie externe :

Les effets secondaires de la radiothérapie externe sont d'autant plus marqués que l'enfant est jeune au moment de l'irradiation :

- ✓ Le défaut de croissance du massif facial dans le territoire irradié entraînant une asymétrie faciale.
- ✓ Le défaut de sécrétion d'hormones de croissance en cas d'irradiation hypophysaire.
- ✓ Le risque de sarcome secondaire dans le champ d'irradiation [129].
- ✓ Le taux de survie globale des sarcomes secondaires post irradiation est de 17% à 5ans [130].
- ✓ La sécheresse oculaire responsable d'atteinte cornéenne.
- ✓ Des complications cutanées à type de radiodermites radiques.

### b) La curiethérapie :

Cette méthode de traitement est utilisée pour traiter les tumeurs périphériques et antérieures, d'un diamètre ne dépassant pas 15 mm.

La curiethérapie utilise des plaques qui contiennent des grains d'iode permettant une irradiation très localisée de la tumeur, sans risque d'endommager le contenu et les parois de l'orbite. Un mois après l'intervention, un fond d'œil est effectué pour vérifier l'aspect de la tumeur.

Les complications habituelles de la curiethérapie sont les cataractes en secteur, une papillopathie ou une maculopathie radique si le disque est trop près du pôle postérieur de l'œil [131].

### c) La chimiothérapie :

En 1953, Kupper a utilisé la chimiothérapie pour le traitement du rétinoblastome. Récemment, grâce à l'émergence de nouvelles molécules telles que l'étoposide, le carboplatine et la vincristine, la chimiothérapie a connu de grands progrès. Différents protocoles ont été rapportés dans la littérature.

#### ❖ Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du rétinoblastome :

Tableau 6 : protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement adjuvant du rétinoblastome à l'institut Curie de 1977 à 1990 [132]

| Protocole de chimiothérapie | Drogue                                            | Dose                                                                      | Jour                  |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| CO                          | Cyclophosphamide<br>Vincristine                   | 10 mg/ kg<br>1,5 mg/ m <sup>2</sup>                                       | J 1-3<br>J1           |
| VAC                         | Cyclophosphamide<br>Vincristine<br>Actinomycine D | 200 mg/ m <sup>2</sup><br>1,5 mg/ m <sup>2</sup><br>15µg/kg               | J 1-5<br>J 1<br>J 1-5 |
| CADO                        | Cyclophosphamide<br>Vincristine<br>Doxorubicine   | 300 mg/ m <sup>2</sup><br>105 mg/ m <sup>2</sup><br>60 mg/ m <sup>2</sup> | J1-5<br>J1 et 5<br>J5 |
| VP Carbo                    | Etoposide<br>Carboplatine                         | 100 mg/ m <sup>2</sup><br>160 mg/ m <sup>2</sup>                          | J1-5<br>J1-5          |
| PADR                        | Cisplatine<br>Doxorubicine                        | 100 mg/ m <sup>2</sup><br>60 mg/ m <sup>2</sup>                           | J1<br>J1              |
| Carbopec                    | Etoposide<br>Carboplatine<br>Cyclophosphamide     | 350 mg/ m <sup>2</sup><br>250 mg/ m <sup>2</sup><br>1,6 g/ m <sup>2</sup> | J1-5<br>J1-5<br>J2-5  |

#### ○ Autres protocoles utilisés [133]

Plusieurs protocoles ont été utilisés dans différents centres notamment: OPEC, CADO et le VAC...

#### ✓ La chimiothérapie néo-adjuvante :

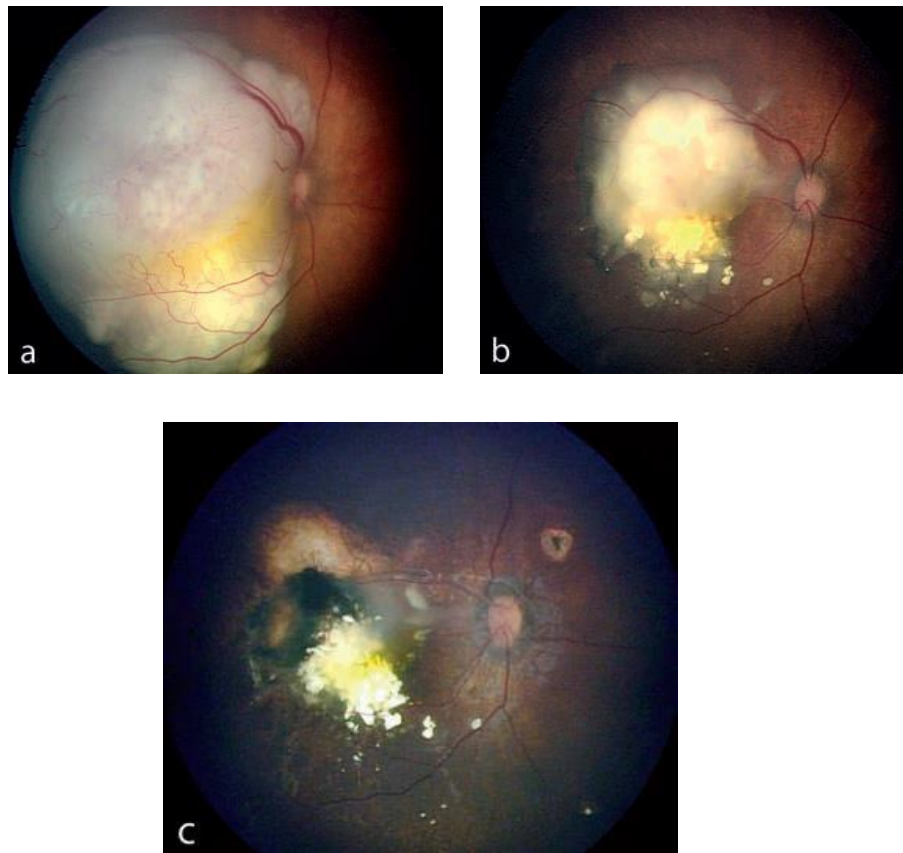
Lorsque le volume initial de la tumeur ne permet pas l'utilisation directe de différentes techniques de traitement conservateur local, ou également dans les rétinoblastomes extensifs

au stade de buphtalmie, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée. Elle permet la réalisation d'une énucléation sans effraction du globe oculaire [118].

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est évaluée en fonction de la largeur, de l'épaisseur et de l'aspect de la tumeur. Dans la majorité des cas, on observe une régression tumorale au niveau des tumeurs rétinienues, alors que les tumeurs intra-vitréennes et sous rétinienues ou pré-rétinienues ont une réponse significativement faible à la chimiothérapie systémique [134]. Les combinaisons de chimiothérapie utilisées sont basées sur celles qui apportent le meilleur taux de réponse dans le rétinoblastome extra-oculaire [135]. Les agents cytotoxiques utilisés par les équipes françaises sont l'association carboplatine/ étoposide, avec deux cycles séparés de 21 jours [136].

Dans l'étude prospective de Shield et al [88], 20 patients ont reçu un traitement associant le carboplatine, le vépéside et la vincristine, et ont présenté une rémission complète à 6 mois. Wilson MW [137] dans une série de 16 patients atteints de rétinoblastome intraoculaire, traités par carboplatine + vincristine associés à un traitement focal intensif, ont rapporté une réponse à la chimiothérapie dans tous les cas, avec un taux de conservation oculaire de 81%.

Dans une autre série [31], trois patients ont reçu 2 à 4 cures de chimiothérapie néoadjuvante (Carbo R VCR R VP16), et ont rapporté de bonnes réponses.



**Figure 47: Chimiothérapie et thérapies focales d'un rétinoblastome endophytique**

- a. Grosse tumeur couvrant la région maculaire et touchant le nerf optique.**
- b. Fonte tumoral importante permettant des traitements focalisés.**
- c. Résultat final, la tumeur est détruite, complètement calcifiée et fibrosée [138]**

✓ **La chimiothérapie adjuvante :**

Dans les situations d'extrême, il existe un consensus thérapeutique :

- Après chirurgie et radiothérapie, une chimiothérapie adjuvante conventionnelle est indiquée dans les formes métastatiques et dans les formes à haut risque du fait de l'extension locale.
- Pour la plupart des auteurs, il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante dans le groupe à faible risque [139] [140].

Les indications de la chimiothérapie sont :

- Un envahissement choroïdien ou sclérale ;
- Un envahissement du nerf optique, associé ou non à un envahissement méningé ;
- Certaines récidives orbitaires.

Dans une étude menée au service d'oncologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat, 29 patients (56,86%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante basée sur le schéma thérapeutique alternant cure CADO et Carbo/VP16 [31].

Delage et al ont constaté dans leur étude, que 40 % des cas ont reçu une chimiothérapie postopératoire [141].

#### ✓ **Chimiothérapie avec cyclosporine A**

L'ajout de la cyclosporine A semble améliorer l'efficacité de la chimiothérapie. La Cyclosporine A inhibe la résistance à la chimiothérapie en bloquant la P glycoprotéine [78].

#### **d) La thermochimiothérapie :**

L. Murphree a décrit la thermochimiothérapie en 1992 [142], qui utilise l'effet synergique du carboplatine et de l'hyperthermie. Le carboplatine est injecté par voie intraveineuse. Dans les deux heures suivant la perfusion, sous anesthésie générale, en salle d'opération, un laser d'iode est délivré par voie transpupillaire, en mode continu pendant 5 à 20 minutes, en fonction de la taille de la tumeur et de la pigmentation rétinienne. En principe, à J8 un nouveau traitement au laser est effectué. Trois cycles de thermochimiothérapie sont systématiquement réalisés à un mois d'intervalle. Le laser d'iode émet une lumière rouge, qui est absorbé par l'épithélium pigmentaire de la rétine, ce qui provoque une augmentation de la température de la tumeur, entraînant une augmentation de la pénétration du carboplatine dans les cellules tumorales. La thermochimiothérapie nécessite une collaboration entre anesthésistes, pédiatres et ophtalmologistes [143].

L'étude de Desjardins et al. [144] a confirmé l'efficacité de cette stratégie dans les tumeurs du pôle postérieur de 2 à 10 mm, avec un taux de guérison de 88 %.

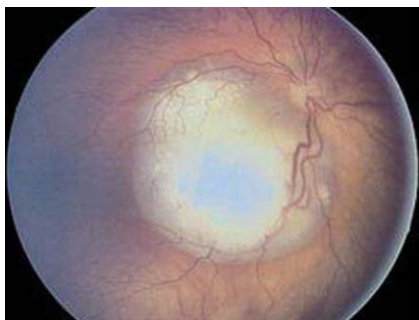
Dans une série de 51 enfants traités par thermochimiothérapie pour rétinoblastome intraoculaire rapporté par Lumbroso L. et al. [145], le taux de réussite était de 97 %, avec 92% des yeux préservés sans recours à la radiothérapie externe.

La thermochimiothérapie permet de traiter les tumeurs d'un diamètre ne dépassant pas 12 mm, et postérieures à l'équateur après la chimioréduction. Les premiers résultats montrent que dans certaines indications (diamètre de la tumeur inférieur à 15 mm, pas d'envahissement vitréen ou envahissement localisé), le taux de guérison est d'environ 90% [146].

Lorsque la tumeur est proche de la macula, il est très important de réduire l'énergie du laser et l'intensité du spot pour éviter d'endommager la macula. Pour les enfants atteints de tumeurs à plus de 3mm de la macula, la thermochimiothérapie peut fournir de bons résultats visuels avec moins de complications [147] (Figure 48).

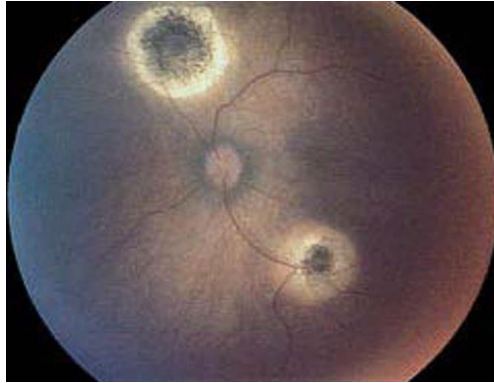
Les complications observées après thermochimiothérapie, sont principalement une atrophie focale de l'iris, accompagnée d'hémorragies transitoires, de rétraction maculaire ou d'essaimages vitréens [148].

Dans l'ensemble, les résultats visuels semblaient satisfaisants; selon l'étude de Lumbroso et al. 84% des 83 enfants ont obtenu un contrôle de la tumeur par thermothérapie ou thermochimiothérapie [149].



**Figure 48 a: rétino blastome unilatéral unifocal [147]**

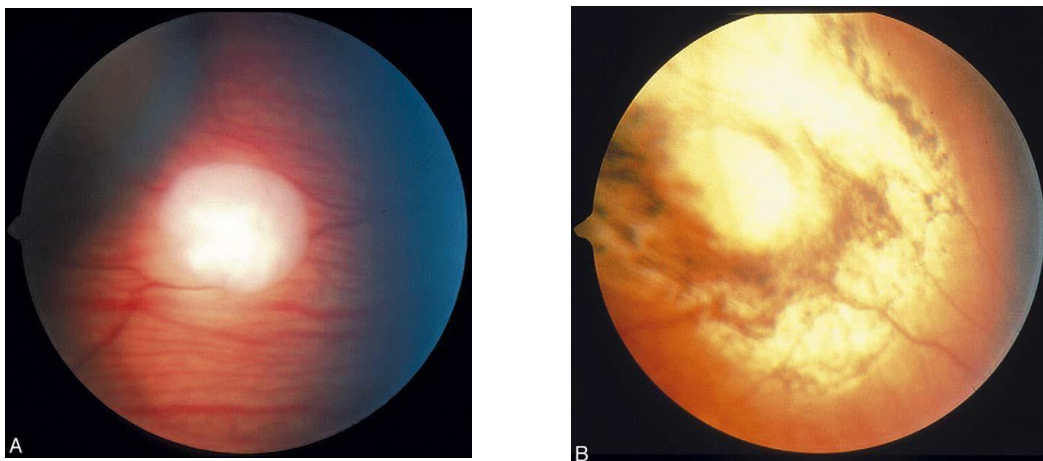
**Figure 48b : résultat après TCT [147]**



**Figure 49 : tumeurs situées à plus de 3mm de la macula, résultat après TCT [147]**

#### **e) La Cryothérapie :**

La cryothérapie est une méthode de traitement qui permet de geler la tumeur à l'aide d'une cryode refroidi à - 180 °C. Sous AG et sous contrôle du FO, La cryothérapie est efficace pour les tumeurs situées en avant de l'équateur et ne dépassant pas 3 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur. La cryothérapie peut guérir environ 76 % des tumeurs. Elle est contre indiquée en cas d'envahissement du vitré. En cas d'échec après 3 séances de cryothérapie, il est préférable de passer à la thermochimiothérapie. La cryothérapie, surtout si elle est utilisée dans des mauvaises indications (tumeur trop volumineuse ou trop postérieure), peut entraîner des complications vitréo-rétiniennes : déchirure, décollement de rétine et rétraction maculaire [150].



**Figure 50 : a . Avant la cryothérapie [59]  
b . Après cryothérapie [59]**

#### **f) La Photocoagulation :**

La photocoagulation élimine les petites tumeurs dont le diamètre ne dépasse pas 2mm, et qui sont de localisation postérieure à l'équateur. Elle utilise un faisceau lumineux intense et étroit, qui est projeté sur les vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur pour les brûler et provoquer leur destruction. Deux ou trois séances consécutives peuvent être nécessaires.

#### **g) La Thermothérapie :**

Il s'agit d'appliquer un faisceau de laser diode (810 nm), utilisé en mode continu sur la tumeur via une voie transpupillaire [146]. Cette technique peut être utilisée seule ou en association avec une radiothérapie à faible dose.

L'équipe de Philadelphie [151] a traité 188 foyers de rétinoblastome chez 58 patients par thermothérapie ou thermochimiothérapie, avec un taux de contrôle local des tumeurs de 85,6%. Cependant, les auteurs estiment que les tumeurs d'un diamètre inférieur à 3 mm, d'une épaisseur inférieure à 2 mm et sans accumulation dans le vitré ou sous-rétinien peuvent être traitées par thermothérapie seule [149].

### **3. Nouvelles modalités thérapeutiques**

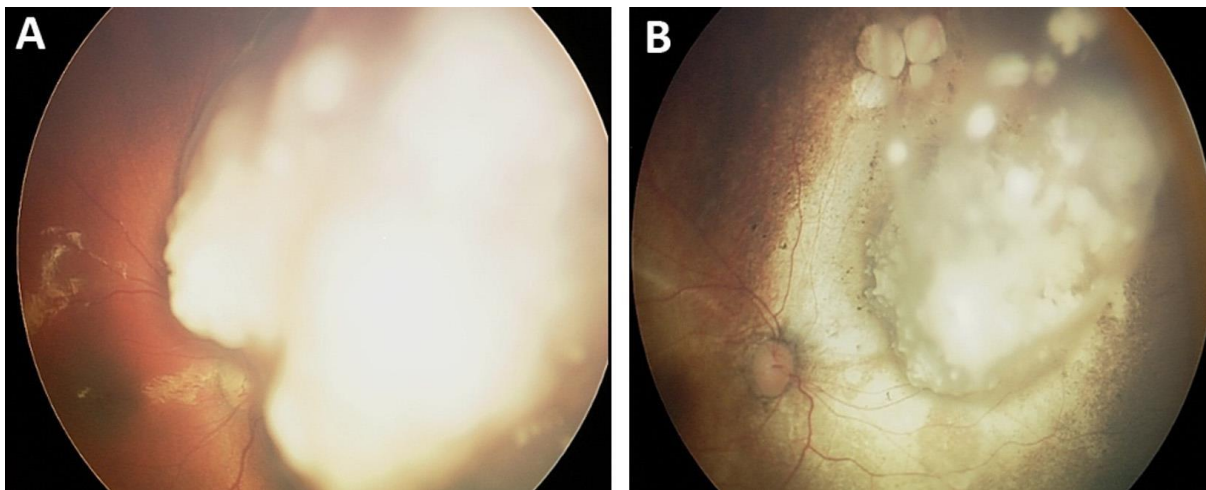
#### **a) Nouvelles voies d'administration de médicaments cytotoxiques:**

##### **✓ La chimiothérapie intra-artérielle :**

Le développement de la perfusion sélective intra-artérielle de la chimiothérapie est devenu une option de traitement, en particulier dans les formes localement avancées de rétinoblastome [152]. Sous anesthésie générale, cette technique est réalisée par l'intermédiaire d'un cathétérisme fémoral, en plaçant un microcathéter au niveau de l'ostium de l'artère ophtalmique, afin que la chimiothérapie puisse être injectée sélectivement au niveau du réseau vasculaire oculaire (Figure 51a-51b).

Les complications secondaires de cette technique sont décrites, telles que l'œdème des paupières, blépharoptose, la perte de cils et congestion orbitaire, ainsi que des atteintes

vasculaires telle que la sténose de l'artère ophtalmique, l'ischémie rétinienne et le risque de perte de vision [153] [154].



**Figure 51 : a. tumeur avant chimiothérapie intra-artérielle [155]  
b. Tumeur après chimiothérapie intra-artérielle [155] :**

✓ **La chimiothérapie périoculaire :**

L'administration péri oculaire des agents de chimiothérapie est l'une des nouvelles approches adoptées aujourd'hui [156]. Le médicament est injecté sous la conjonctive. La chimiothérapie péri oculaire est indiquée dans les disséminations tumorales intra vitréennes. Le carboplatine est le plus utilisé, mais il comporte une toxicité locale, ce qui rend son usage parfois problématique [138]. Des études sur l'administration péri oculaire du topotécan est toujours en cours [157].

✓ **La chimiothérapie intra-vitréenne :**

La chimiothérapie intra-vitréenne (IVT) représente l'une des solutions pour empêcher l'énucléation secondaire suite à l'essaimage vitréen.

Cette technique fait face à des défis:

- Le risque de dissémination de la tumeur ;

- La toxicité rétinienne.

A l'aide d'une aiguille, les injections intra-vitréennes de Melphalan sont réalisées en particuliers en cas d'une atteinte localisée du vitrée. La même quantité d'humeur aqueuse que le Melphalan injecté est prélevée en chambre antérieure et analysée en cytologie. Le site de ponction intra vitréenne est cryocoagulé à trois reprises lors du retrait de l'aiguille afin d'éviter un reflux du liquide vitréen potentiellement contaminé par les cellules tumorales [158].

Avant la procédure, il faut éliminer les contre-indications qui sont [159] :

- La présence des graines dispersées de manière diffuse dans toute la cavité vitréenne ;
- L'invasion du segment antérieur et/ou du corps ciliaire ;
- Un glaucome secondaire ;
- Un décollement de rétine bulleux ;
- Une hémorragie intra-vitréenne.

#### **b) Les techniques d'irradiation ciblée :**

##### **✓ La radiothérapie stéréotaxique conformationnelle :**

Permet une irradiation ciblée conforme au volume tumoral [160]

##### **✓ Faisceaux de protons accélérés (proton-thérapie) :**

Il s'agit d'une autre forme de radiothérapie sélective disponible aujourd'hui [160]. Les indications sont encore limitées aux tumeurs circonscrites de la région papillo-maculaire et du pôle postérieur [157].

✓ **La photothérapie dynamique PDT :**

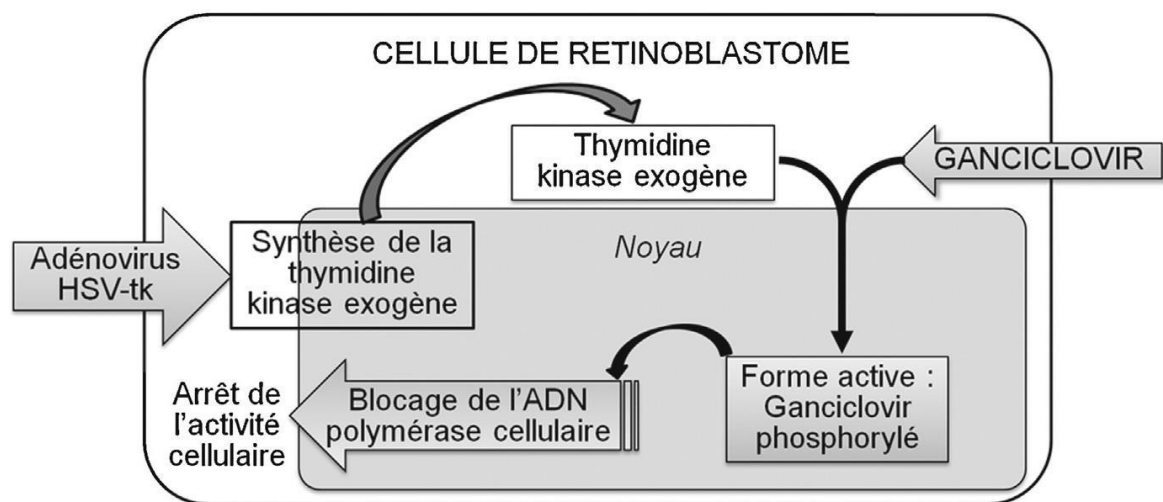
La photothérapie dynamique (PDT) est une technique récente du traitement de rétinoblastome, elle combine l'action d'un photosensibilisateur, qui est non toxique dans l'obscurité, qui se concentre dans la tumeur, et l'action d'une lumière focalisée sur celle-ci avec une longueur d'onde appropriée.

L'effet thérapeutique est basé sur la formation locale de radicaux libres (ROS), conduisant à la destruction des tissus pathologiques [161] [162].

Le suivi thérapeutique de la photothérapie dynamique utilise l'imagerie par résonance magnétique de l'ion du sodium (IRM  $^{23}\text{Na}$ ) [163].

**c) La thérapie génique [164] :**

La thérapie génique permet de cibler et détruire spécifiquement les cellules tumorales en agissant sur leur matériel génétique. Actuellement, les perspectives de cette méthode de traitement restent encore du domaine de l'avenir.



**Figure 52 : Schéma illustrant la stratégie du « gène suicide » mise en œuvre pour éradiquer les cellules de rétinoblastome [164]**

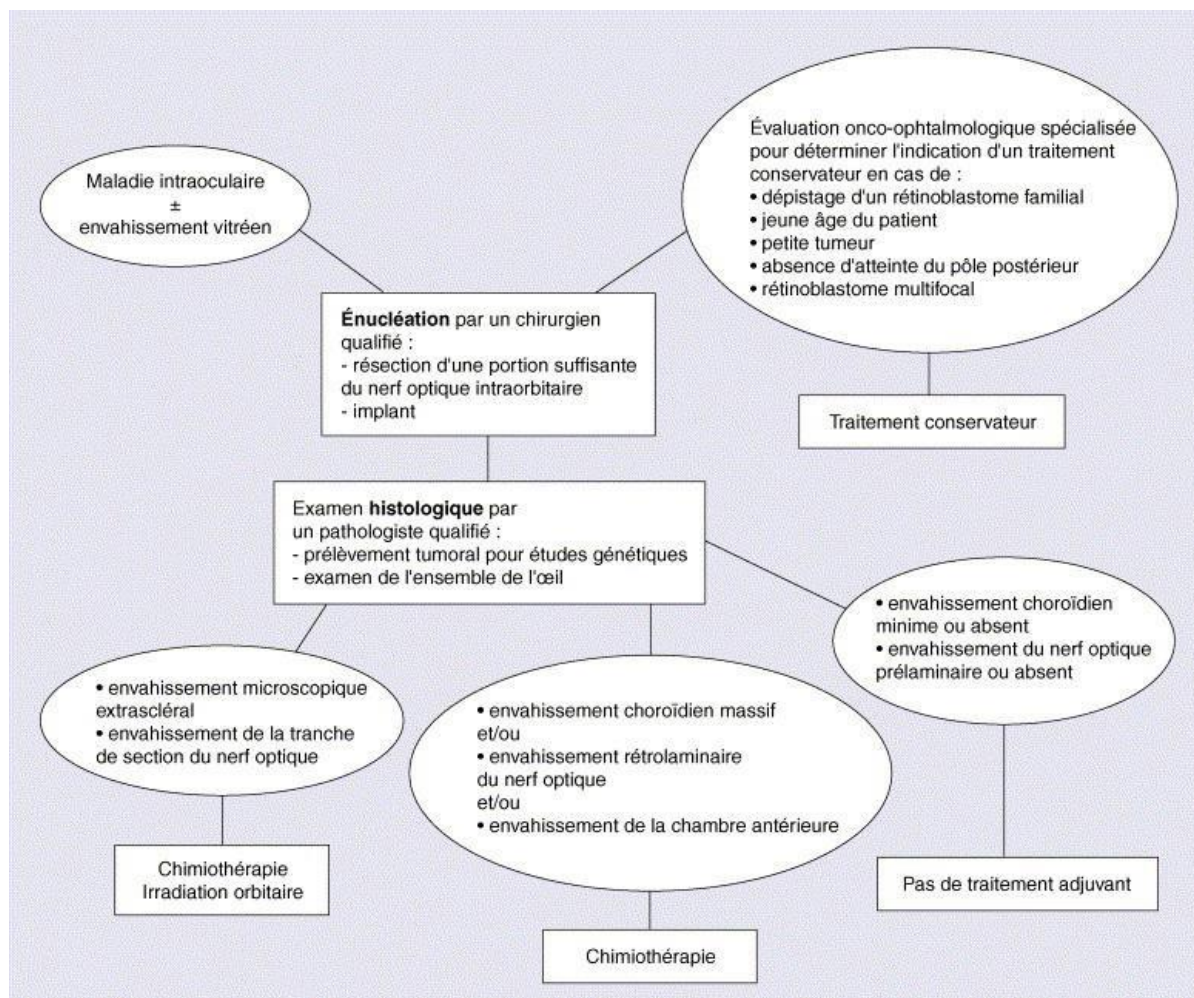
### III. Les indications Thérapeutiques :

Les indications thérapeutiques dépendent de la taille de la tumeur, de son siège, de l'unicité ou de la multiplicité des foyers tumoraux et enfin de l'existence d'une extension vitréenne, choroïdienne ou extra-oculaire associée.

#### 1. Rétinoblastome unilatéral :

Dans le cas du rétinoblastome unilatéral, L'énucléation est le traitement de choix. Ensuite, l'examen anatomopathologique est réalisé pour déterminer le pronostic et l'attitude thérapeutique (Figure 53). Il peut y avoir 3 situations :

- ✓ Pas d'envahissement du NO, ou envahissement de sa portion prélaminaire, et/ou envahissement choroïdien minime ou absent : **pas de traitement adjuvant.**
- ✓ Envahissement choroïdien massif et/ou envahissement de la chambre antérieure, et envahissement du nerf optique rétrolaminaire: **une chimiothérapie adjuvante est nécessaire** par 2 cycles de Carboplatine et Etoposide et CAD0 alternativement réalisés.
- ✓ Envahissement de la tranche de section du NO et/ou de ses gaines meningées et/ou envahissement extra-scléral : **en plus de la chimiothérapie, une radiothérapie orbitaire est également nécessaire.** La radiothérapie externe est à l'origine de séquelles esthétiques majeures. Actuellement, on peut utiliser plutôt une curiethérapie orbitaire à l'iode 125 peut être utilisée à la place, ce qui permet de respecter les paupières et préserver la prothèse [59].



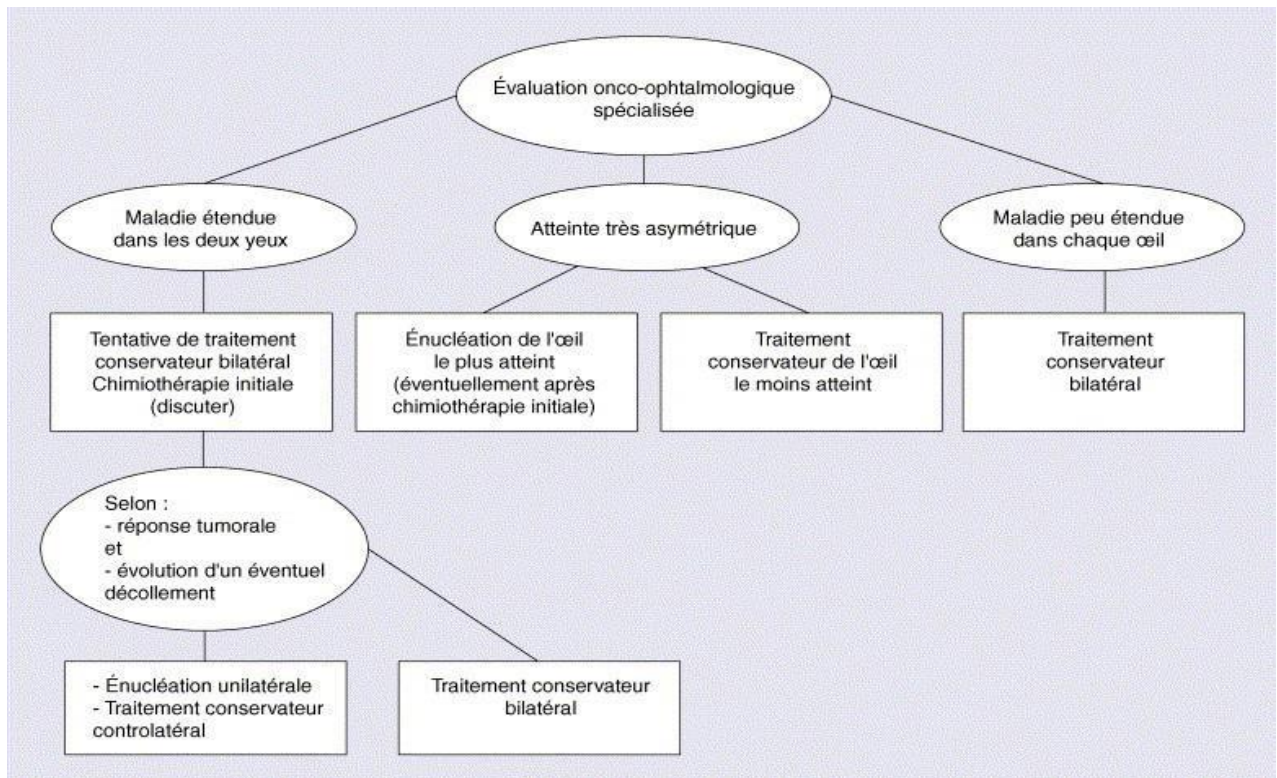
**Figure 53 : Conduite à tenir devant un rétinoblastome unilatéral [59]**

## **2. Rétinoblastome bilatéral (Figure 54) :**

- ✓ Dans la forme de rétinoblastome évoluée des deux côtés : une chimiothérapie première est le plus souvent réalisée avec deux cures de VP16-carboplatine, suivie d'une radiothérapie externe d'un ou des deux yeux.
- ✓ Dans la forme asymétrique : généralement, on commence par une chimiothérapie par deux cures de VP16-carboplatine, on utilise souvent des traitements locaux pour traiter l'œil le moins atteint, alors que l'œil qui comporte une forme plus évoluée est énucléé.

- ✓ Dans la forme peu étendue dans chaque œil : un traitement conservateur bilatéral est réalisé.

En fait, plus de la moitié des traitements conservateurs sont associées à une chimiothérapie et de traitements locaux, mais sans irradiation externe. [151], [165], [166], [167].



**Figure 54 : Conduite à tenir devant un rétinoblastome bilatéral [59]**

### **3. Indications des traitements conservateurs :**

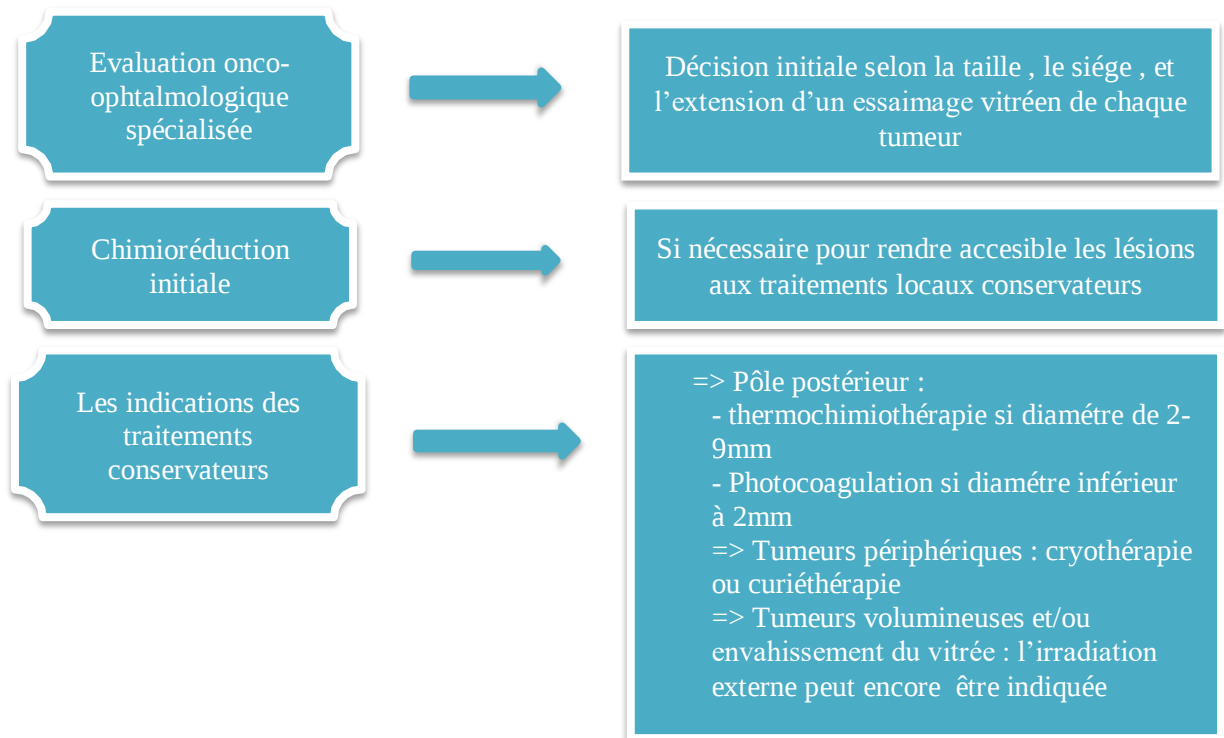
Elles sont très rares, et nécessitent une évaluation onco-ophtalmologique en raison de leur complexité (Figure 55) :

- ✓ Tumeur de petite taille dépistée chez les sujets à haut risque ou chez les sujets de très jeune âge, comportant un risque de bilatéralisation ultérieure [168].

- ✓ Tumeur respectant la macula et la papille, et apporte l'espoir de préserver une acuité visuelle utile.
- ✓ Tumeur de petite taille accessible à des traitements conservateurs sans irradiation externe, et pouvant faire envisager une préservation oculaire, même à vision réduite ou absente

En avant de l'équateur de l'œil : les tumeurs de petite taille peuvent être accessibles à la cryothérapie. En cas de tumeurs plus volumineuses ou avec un envahissement vitréen localisé, la curiethérapie interstitielle peut être utilisée [169].

En arrière de l'équateur de l'œil : la thermochimiothérapie permet le traitement des tumeurs du pôle postérieur sans recours à l'irradiation externe [145]. La photocoagulation au laser argon, rarement utilisée, est réservée aux tumeurs de moins de 2mm, situées au pôle postérieur et n'exposant pas à un risque maculaire.



**Figure 55 : Indications du traitement conservateur du rétinoblastome [169]**

#### **4. Traitement des récurrences :**

Le traitement des récurrences dépend de leur taille et de leur siège mais aussi du traitement déjà reçu. Le traitement peut être conservateur pour les petites tumeurs sans extension locale, utilisant la cryothérapie ou la photothérapie. En cas de récurrence multifocale avec atteinte du vitré, une ré-irradiation peut être utilisée en employant les disques radio actifs.

En cas d'échec, l'exérèse tumorale ou l'exentération sont l'ultime recours.

Des études récentes ont montré l'efficacité de la chimiothérapie séquentielle dans le traitement des récurrences. Les principales drogues utilisées sont le Cisplatine, le Cyclophosphamide, et l'Etoposide.

La récurrence orbitaire a généralement un mauvais pronostic et peut être traitée par la radiothérapie externe associée à une chimiothérapie systémique. Cependant, après une chirurgie +radiothérapie + chimiothérapie systémique, les meilleurs résultats de survie pour la récurrence orbitaire peuvent être obtenus.

Par conséquent, l'exérèse tumorale ne peut être efficace qu'à l'aide d'une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie [170].

#### **5. Traitement des métastases :**

Dans les formes métastatiques 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.

Actuellement, il n'existe aucun traitement efficace pour les formes métastatiques atteignant le système nerveux central. Dans ces formes de mauvais pronostic, la place du traitement palliatif reste aujourd'hui importante [78].

## **6. Traitement palliatif :**

Lorsque la prise en charge thérapeutique à visé curative devient impossible, il est important de prendre la décision d'arrêter le traitement actif et d'entrer dans le stade des soins palliatifs, afin de ne pas soumettre l'enfant à un traitement agressif inutile et d'éviter les effets secondaires tels la neutropénie fébrile chimio-induite.

La chimiothérapie métronomique permet de **[171, 172]** :

- ✓ Contrôler ou faire reculer la maladie ;
- ✓ La prise orale de la chimiothérapie à domicile, qui peut améliorer la qualité de vie des patients en fin de vie.

# **SURVEILLANCE**

## **1. Suivi ophtalmologique :**

Dans les quelques années suivant la fin du traitement, le suivi ophtalmologique se poursuit par un examen du fond d'œil avec un rythme initialement mensuel, puis trimestriel jusqu'à l'adolescence, puis semestriel, ensuite la surveillance restera annuel à vie. Pour les formes unilatérales, le risque de bilatéralisation tardive est possible, ce qui justifie un suivi à long terme [173].

Le suivi ophtalmologique a pour but de rechercher une récurrence tumorale, une atteinte contralatérale métachrone dans les formes unilatérales, les complications oculaires après un traitement local (hémorragie, cataracte ...), et le suivi de l'appareillage en cas d'énucléation.

## **2. Suivi pédiatrique :**

La surveillance sera aussi pédiatrique, et a pour objectif :

- La prise en charge de l'handicap visuel ;
- La recherche de toxicité secondaire aux traitements (exceptionnel retentissement auditif de la chimiothérapie par carboplatine...) ;
- La détection de tumeurs secondaires chez les enfants porteurs d'une anomalie du gène RB1.

# **EVOLUTION ET** **PRONOSTIC**

Si un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique sont adoptées, le pronostic du rétinoblastome est favorable. Ceci est possible grâce aux progrès de la technologie d'imagerie, aux nouveaux moyens thérapeutiques et à la recherche génétique, principalement dans les formes familiales.

A noter que le taux de survie à 5 ans s'est amélioré ces dernières années (tableau 7). Aux Etats Unis, le taux de survie est passé de 92.3% entre 1975-1984 à 96.5% entre 1995-2004. Abramson a trouvé un taux de survie à 5 ans de 88% en 1981, et Zelter a trouvé le même taux de survie à 3 ans en 1988 [174,175, 176]. Le taux de survie à 2 ans rapporté par Balmer en 1990 était de 89% et le taux de survie à 3ans rapporté par Khelfaoui en 1996 était de 90% [177, 178]. Dans une étude de 20 ans menée au CHU de Kinshasa, 40 cas de rétinoblastomes étaient impliqués, l'abandon du traitement était de 75% et un taux de mortalité relevé était de 92.5% [179].

**Tableau 7: Taux de survie du rétinoblastome dans la littérature [180].**

| 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 pronostic est d'autant plus mauvais que l'enfant est plus jeune. Cependant, le pronostic devient plus favorable si un diagnostic et un traitement adapté sont effectués avant l'âge de 1an [181] [182] [183].

Le retard de diagnostic est un phénomène complexe, qui implique plusieurs facteurs :

- ❖ Les facteurs socio-économiques qui jouent un rôle très important dans les pays en cours de développement. par rapport aux pays développés.
- ❖ Les facteurs liés au patient, en particulier chez les jeunes enfants où les symptômes de rétinoblastome ne sont pas évidents, avec une impossibilité d'exprimer les troubles visuels.

Le retard du diagnostic affectera le pronostic visuel et vital. Parmi les 40 patients publiés par [Aimé Kazadi Lukusa](#) en République démocratique du Congo, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le traitement était d'environ 15 mois [184]. Au moment du diagnostic, 36 patients (90%) présentaient un RB au stade IV de la classification Reese-Ellsworth. 4 patients avaient un cancer local , 26 enfants avaient une maladie locorégionale et 10 une maladie métastatique . Le taux de mortalité était de 92.5% des cas. Une étude brésilienne a montré que les délais de consultation pour les patients atteints de maladies extra-oculaire étaient significativement plus long [185].

➤ **Formes héréditaires :**

Il est important de faire la distinction entre la survie globale et la survie liée au rétinoblastome, car la survie des malades atteints de rétinoblastome et qui sont génétiquement prédisposés à développer un autre type de cancer, est affectée par le risque élevé de cancer secondaire par rapport à la population générale. Chez ces patients, l'incidence de l'ostéosarcome et du sarcome des tissus mous est élevée. Il a été clairement établi que la radiothérapie chez les patients présentant une prédisposition génétique augmente le risque de sarcomes. L'incidence du mélanome et du cancer épithélial (cancer du poumon, du rein, du sein) est également plus élevée chez ces patients à l'âge adulte [48].

➤ **Facteurs histologiques :**

Les rétinoblastomes indifférenciés ont un degré de malignité plus élevé, malgré le fait qu'ils sont plus radiosensibles.

➤ **Risque métastatique :**

Avant l'énucléation, les facteurs de risque de rétinoblastome métastatique sont : la taille de la tumeur, surtout si le segment antérieur est atteint (Rubéose Irienne, ectropion de l'uvée, hypopion) [186].

Après l'énucléation, les facteurs de risque de rétinoblastome métastatique sont déterminés à partir de l'étude histologique de l'œil énucléé :

▪ **Infiltration de la choroïde :**

La dissémination hémotogène de la tumeur est favorisée par l'infiltration de la choroïde. Khelfaoui a démontré dans une étude rétrospective, que seule l'extension choroïdienne massive augmenterait significativement le risque d'extension orbitaire ou métastatique [177]. Pour un envahissement minime, le taux de la mortalité ne semble pas être affecté. Par contre, lorsqu'une invasion à grande échelle se produit, le taux de mortalité est d'environ 60% [187].

▪ **Infiltration du nerf optique :**

L'invasion du nerf optique et la zone de résection peuvent fortement prédire un mauvais pronostic [188]. L'invasion du nerf optique favorise l'extension au système nerveux central ; Sa gravité est liée au niveau d'invasion, classé en 4 grades [187]:

- ✓ **Grade I :** invasion de la tête du nerf optique d'une façon superficielle, mais sans atteinte de la lame criblée. Dans ce cas, Le taux de mortalité est d'environ 10%.
- ✓ **Grade II :** lorsque l'invasion arrive jusqu'au lame criblée, y compris son invasion, dans ce cas, le taux de mortalité est d'environ 29%.
- ✓ **Grade III :** quand l'invasion dépasse la lame criblée, mais n'implique pas

la marge chirurgicale. Dans ce cas, le taux de mortalité est d'environ 42%.

- ✓ **Grade IV :** lorsque l'invasion arrive jusqu'à la ligne de transection ou jusqu'au point postérieur d'émergence des vaisseaux sanguins rétiniens centraux du nerf optique. Dans ce cas, le taux de mortalité est d'environ 67%.

➤ **Délai de l'énucléation :**

L'énucléation du globe est associée à un risque métastatique de 4% après 5ans si elle est faite 120 jours ou plus après le diagnostic initial [187,189].

➤ **Le rétinoblastome extra-oculaire :**

Le pronostic des patients atteints d'une maladie métastatique dépend en grande partie de l'atteinte ou non du système nerveux central. Malgré une chimiothérapie systémique intensive associée à une irradiation crano-spinale, le pronostic en cas d'atteinte du système nerveux central est encore très sombre [190].

Il y a peu de survivants parmi les patients atteints de tumeurs métastatiques. Une étude récente a inclus 15 patients atteints d'une forme métastatique, qui ont reçu une thérapie intensive avec une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce protocole était curatif avec 10 survivants, dont 6 sur 10 ont reçu une radiothérapie et 3 patients ont développé des tumeurs secondaires (ostéosarcome) [191] [192].

## **2. Le pronostic visuel :**

Le facteur pronostic le plus important qui augmente la probabilité de la récupération de l'œil est la détection précoce des signes de rétinoblastome lorsque la tumeur est de petite taille[44].

Le pronostic visuel dépend également de la latéralité, de la localisation, de la taille, des modalités thérapeutiques et de leurs effets secondaires. La cause la plus fréquente d'une

mauvaise acuité visuelle est particulièrement l'atteinte directe de la macula par la tumeur elle-même [44].

Une corrélation entre le stade selon la classification internationale du rétinoblastome [48] et le pronostic visuel a été notée :

- Dans presque tous les cas, les yeux du groupe A ont une excellente acuité visuelle.
- Le pronostic des yeux du groupe B est également très bon (95%), mais le résultat visuel dépend de l'atteinte de la fovéa.
- Le taux de récupération du groupe C est d'environ 70%.
- En revanche, si la radiothérapie externe n'est pas utilisée, le taux de survie des yeux du groupe D avec dissémination diffuse et une maladie plus avancée, ne dépasse pas 50%.
- Pour le groupe E, les yeux ne sont sauvés qu'occasionnellement (représentant 2%).

### **3. Le pronostic esthétique :**

Surtout avec l'utilisation d'implants intra-orbitaires biocolonisables (à base d'hydroxyapatite), le pronostic esthétique est devenu meilleur [193].

**CONSEIL**  
**GENETIQUE DU**  
**RETINOBLASTOME**

Lors du diagnostic de rétinoblastome chez un enfant, la question de l'origine du cancer se pose, surtout avec l'absence de cas de rétinoblastome familiaux.

## **1. Consultation génétique :**

Elle a pour objectif :

- De préciser :
  - le risque d'avoir un enfant atteint de RB dans sa descendance lorsqu'on a un ATCD personnel de rétinoblastome traité
  - le risque d'avoir un deuxième enfant atteint
  - le risque de tumeurs secondaires
- et d'orienter la prise en charge des enfants à risque.

L'âge bas au moment du diagnostic, la bilatéralité ou le caractère multifocal de l'atteinte, les ATCD familiaux de rétinoblastome et la présence d'un retard psychique ou moteur ou même d'un syndrome malformatif associé, sont des arguments en faveur d'une prédisposition génétique au rétinoblastome.

Des tests sont prescrits aux parents de l'enfant, pour préciser s'il existe un risque de survenue de RB pour un nouvel enfant du couple. L'identification d'une altération du gène *RB1* peut mener à un diagnostic aussi bien post-natal que prénatal [194].

## **2. Indications des études génétiques :**

Devant tout RB bilatéral ou unilatéral, il est possible de penser à une prédisposition génétique. Ainsi, il est indiqué pour la famille d'un patient atteint de rétinoblastome (enfant, fratrie, cousins) une surveillance ophtalmologique très rapprochée : examen du fond d'œil dès J7 de vie, réalisé à un rythme rapproché et nécessitant généralement une anesthésie générale [195]. L'étude génétique de tout patient atteint de rétinoblastome puis à sa famille peut lever la surveillance d'un certain nombre d'enfants, en fonction des résultats obtenus [195].

### **3. Diagnostic moléculaire de la prédisposition génétique du rétinoblastome :**

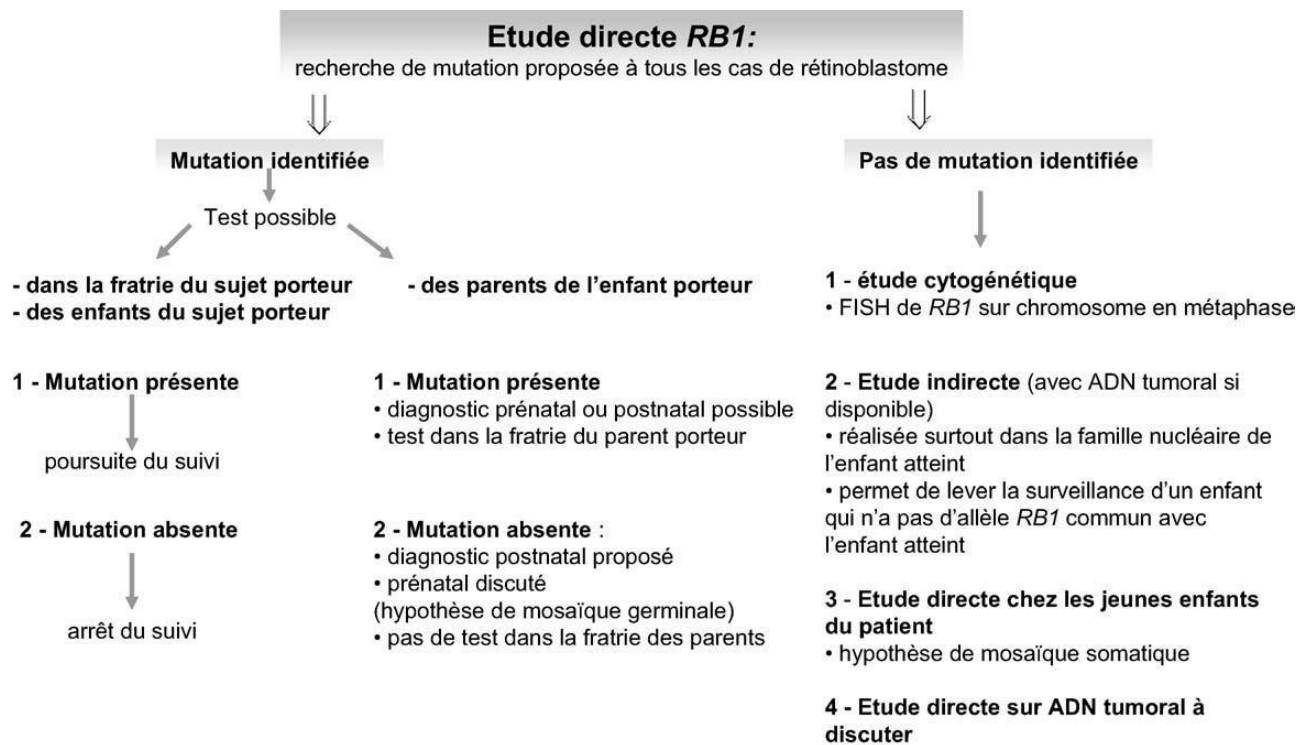
#### **a) Etude moléculaire directe à partir de l'ADN moléculaire :**

Deux prélèvements sanguins ou un prélèvement de sang et de salive sont nécessaires pour détecter la présence éventuelle d'une mutation dans le gène RB. Il s'agit d'une recherche de longue haleine, s'étendant sur plusieurs mois [46].

Une étude d'ADN s'étale sur 3 étapes :

- Etude de l'amplification par polymérase (PCR) : pour détecter les réarrangements, délétions et insertions (25% des mutations RB1);
- PCR des allèles : objectiver les mutations récurrentes (20% des mutations)
- Si pas de mutation, il faut refaire un nouveau prélèvement sanguin pour étudier ARN par RT-PCR

Cette approche permet d'objectiver 95% des mutations RB1 [102].



**Figure 56 : Etude moléculaire directe permettant la recherche d'une altération constitutionnelle du gène *RB1* [64]**

### **b) Etude moléculaire indirecte :**

Elle est indiquée si aucune mutation constitutionnelle du gène *RB1* n'a été retrouvée en attendant l'étude directe du gène *RB1*. Elle consiste à étudier les marqueurs génétiques polymorphes présents au niveau et autour du gène *RB1* chez l'enfant et ses parents, et à repérer l'allèle *RB1* porteur d'une prédisposition [64].

Dans les formes familiales, l'étude permet de retrouver l'allèle du gène *RB1* porteur de la mutation. Donc, cette étude peut être à l'origine d'un diagnostic prénatal.

En cas de forme sporadique, elle permet de lever la surveillance d'un enfant qui n'aurait aucun allèle du gène *RB1* en commun avec son frère ou sa sœur atteint d'un RB. Il faut noter, que le port d'un allèle en commun avec le patient, n'est pas synonyme d'une altération du gène *RB1*, mais, par excès, la surveillance ophtalmologique sera maintenue [196].

### **c) Etude cytogénétique [196] :**

Elle comprend un caryotype standard et une étude du gène RB1 par FISH. L'étude cytogénétique est essentielle pour la détection et l'estimation de translocations, ou des délétions [196].

Actuellement, elle est indiquée en premier lieu, devant la présence d'un retard mental ou d'un syndrome malformatif associé, ou bien après l'étude du gène RB1 par FISH, lorsque l'étude moléculaire directe s'est avérée négative, surtout dans les atteintes bilatérales [196].

## **4. Signification des tests :**

### ➤ Le rétinoblastome bilatéral:

- Le risque est alors de 50% pour chaque enfant. La présence d'une micro-délétion favorise le dépistage intrafamilial des sujets porteurs de la même anomalie chromosomique [196].
- Si on n'a pas d'antécédents familiaux, ni de délétion, on parle d'une mutation de novo germinale (30% des rétinoblastomes) qui menace la descendance du patient [196].

### ➤ Le rétinoblastome unilatéral (deux tiers des rétinoblastomes):

La forme sporadique est suspectée par l'absence d'antécédents familiaux, d'anomalie cytogénétique, de bilatéralité, de plurifocalité et de l'âge tardif de l'apparition [196].

Récemment, Lohmann et al ont retrouvé une mutation germinale du gène Rb1 dans 17% des cas de rétinoblastomes unilatéraux où la double mutation Rb1 tumorale avait été identifiée[196].

## **❖ Risque pour un enfant ayant un parent atteint de rétinoblastome**

- Un futur parent, ayant un ATCD de RB dans l'enfance, peut présenter un allèle RB1 à risque, objectivé par la méthode indirecte dans la plupart des cas[196].

- Devant une atteinte bilatérale, l'approche indirecte permet de repérer l'allèle à risque.
- Si la prédisposition est retrouvée, ou si l'étude génétique est non concluante, la surveillance ophtalmologique mensuelle par le FO du nouveau-né est obligatoire dès la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans, et à poursuivre à un rythme trimestriel jusqu'à l'âge de 4 ans [196].
- Si l'atteinte est unilatérale, l'étude indirecte permet d'éviter la surveillance dans 25% des cas. En effet, dans les formes unilatérales isolées, la probabilité de mutation constitutionnelle est inférieure à 10% [196].

#### ❖ Dans la fratrie d'un enfant atteint de rétinoblastome

- En présence d'au moins 2 cas familiaux, le risque de prédisposition dans la fratrie est de 50% [196].
- Devant un cas bilatéral ou multifocal, sans histoire familiale, le risque est faible (inférieur à 5%) et la surveillance, mensuelle jusqu'à 2 ans puis semestrielle jusqu'à 4 ans, ne peut être levée que si l'enfant n'a pas d'allèle en commun avec la sœur ou le frère atteint ou s'il n'est pas porteur de l'allèle non perdu au niveau tumoral [196].
- Devant une atteinte unilatérale unifocale, sans histoire familiale, le risque est très faible (inférieur à 1%), mais la surveillance reste toujours indispensable [196].

**DEPISTAGE :**

La présence d'une leucocorie chez un nourrisson est un signe d'alerte, et doit attirer faire réaliser un examen ophtalmologique, d'où l'intérêt de la sensibilisation communautaire.

Si l'un des parents présente un rétinoblastome bilatéral, il y a 50% de risque de transmission à la progéniture. Une surveillance mensuelle est essentielle, sauf en absence certaine d'anomalie chromosomique génétique.

# **PREVENTION** **SECONDAIRE :**

Les rétinoblastomes invisibles sont maintenant détectés chez les nouveau-nés à risque à l'aide de l'OCT portable. L'OCT révèle des tumeurs invisibles rondes et homogènes dans la couche nucléaire interne de la rétine **[197]**. Une seule séance au laser (532 nm) est nécessaire pour le traitement des lésions, et l'OCT permet d'évaluer la brûlure post laser **[196, 197]**. Cette technique montre un potentiel d'amélioration des résultats du dépistage de prévention secondaire du rétinoblastome **[197]**.

# **CONCLUSION**

Le RB est la tumeur intraoculaire maligne la plus fréquente de l'enfant, qui engage le pronostic visuel mais également le pronostic vital du patient.

Le diagnostic positif précoce de la maladie repose essentiellement sur l'examen du fond d'œil systématique et urgent de tout enfant présentant une leucocorie associée ou non à un strabisme. Le diagnostic est évident dans les formes classiques, mais peut poser un problème de diagnostic différentiel avec d'autres pathologies oculaires.

Le rétinoblastome a bénéficié d'énormes progrès thérapeutiques ayant pour objectifs de préserver la vue mais surtout la vie des enfants, par le biais d'une prise en charge multidisciplinaire ainsi qu'un suivi rapproché au long court.

Les moyens thérapeutiques ont beaucoup évolué, passant de l'énucléation et l'irradiation externe à des traitements de plus en plus conservateurs, principalement à base de chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante, de thermochimiothérapie, de cryothérapie et curiethérapie, mais essentiellement les nouvelles thérapeutiques à savoir la chimiothérapie intra-artérielle, la chimiothérapie péri-oculaire et intravitréenne au Melphalan, la photothérapie dynamique et la thérapie génique.

L'information précoce des patients et de leurs familles à propos du risque de transmission de la pathologie et du risque de développement de tumeurs secondaires est nécessaire.

Le succès thérapeutique du rétinoblastome dépend de plusieurs paramètres, principalement la précocité du diagnostic, le protocole thérapeutique, le suivi des patients et passe avant tout, par l'éducation de la population, des médecins généralistes, et des pédiatres, afin d'en connaître les signes du début et d'orienter l'enfant rapidement vers un centre spécialisé.

Les techniques thérapeutiques modernes et les progrès de la génétique, représentent la pierre angulaire de l'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des enfants atteints de rétinoblastome.

# **Résumés**

## **Résumé**

**Titre :** Rétinoblastome : bilan d'extension hématologique

**Auteur :** SBAI Latifa

**Mots clés :** Rétinoblastome, Leucocorie chez l'enfant, Dépistage précoce, Métastases.

Le RB est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale, unilatérale dans les 2/3 des cas. Le rétinoblastome peut constituer un syndrome de prédisposition génétique aux cancers, et peut engager le pronostic visuel mais également le pronostic vital du patient.

Le motif de consultation le plus fréquent est la leucocorie associée ou non à un strabisme, le diagnostic repose essentiellement sur un exam du fond d'œil associé aux données radiologiques et anatomo-pathologiques de la pièce opératoire.

La maladie de Coats et la PVP sont les principaux diagnostics différentiels retrouvés en cas de suspicion de rétinoblastome.

Compte tenu du risque de métastases, des bilans radiologiques et hématologiques étendus doivent être initiés dès que possible.

Sur le plan thérapeutique, le rétinoblastome nécessite une prise en charge multidisciplinaire pour améliorer le pronostic des enfants atteints de cette affection. Les moyens thérapeutiques ont beaucoup évolué, passant de l'énucléation et l'irradiation externe à des traitements de plus en plus conservateurs, principalement à base de chimiothérapie, de thermochimiothérapie, de cryothérapie et curiethérapie, mais essentiellement les nouvelles thérapeutiques à savoir la chimiothérapie intra-artérielle, la photothérapie dynamique et la thérapie génique.

En conclusion, le rétinoblastome est une maladie rare et grave de l'enfant qui engage le pronostic vital du patient, mais reste une pathologie curable. Par conséquent, l'amélioration du pronostic dans notre contexte nécessite un diagnostic précoce et une concertation multidisciplinaire.

## **Abstract**

**Title :** Retinoblastoma: hematological extension assessment

**Author :** SBAI Latifa

**Keywords:** Retinoblastoma, Leukocoria in children, Early detection, Metastasis.

Retinoblastoma is the most common intraocular children tumor. It is a malignant tumor of neuroepithelial origin, unilateral in 2/3 of cases. Retinoblastoma can constitute a syndrome of genetic predisposition to cancers, and can engage the visual prognosis but also the vital prognosis of the patient.

The most frequent reason for consultation is leukocoria, whether or not associated with strabismus, the diagnosis is essentially based on an examination of the fundus associated with the radiological and anatomo-pathological data of the operative part.

Coats disease and persistence of the primary vitreous are the main differential diagnoses found in suspected retinoblastoma.

In view of the risk of metastases, extensive radiological and hematological work-ups should be initiated as soon as possible.

From a therapeutic standpoint, retinoblastoma requires multidisciplinary management to improve the prognosis of children with this condition. Therapeutic means have improved a lot, moving from enucleation and external irradiation to conservative treatments, mainly based on chemotherapy, thermochemotherapy, cryotherapy and brachytherapy, but mainly new therapies, intra arterial-chemotherapy, dynamic phototherapy and gene therapy.

In conclusion, retinoblastoma is a rare and serious disease in children which is life-threatening for the patient, but remains a curable pathology. Therefore, improving the prognosis in our context requires early diagnosis and multidisciplinary consultation.

## الملخص

**العنوان:** الورم الأرومي الشبكي: تقييم التمدد الدموي

**المؤلف:** السباعي لطيفة

**الكلمات المفتاحية:** الورم الأرومي الشبكي، بياض البؤبؤ عند الأطفال، الكشف المبكر، الانبثاث.

الورم الأرومي الشبكي هو الورم الأكثر شيوعًا داخل العين عند الأطفال. هو ورم خبيث من أصل عصبي ظهاري، يمس جانب واحد في ثلثي الحالات. يمكن أن يشكل الورم الأرومي الشبكي متلازمة استعداد وراثي للإصابة بالسرطان ، ويمكن أن يؤدي إلى تهديد وظيفة العضو وحياة المريض.

السبب الأكثر شيوعًا للاستشارة هو بياض البؤبؤ، سواء كان مرتبطًا بالحوادث أم لا، يعتمد التشخيص بشكل أساسي على فحص قاع العين المرتبط بالبيانات الإشعاعية والتشريحية المرضية للجزء الجراحي.

يعتبر مرض المعاطف واستمرار الجسم الزجاجي الأساسي من التشخيصات الأخرى الرئيسية الموجودة للورم الأرومي الشبكي. نظرًا لخطر انتشار النقائل، يجب البدء في إجراء فحوصات إشعاعية ودموية واسعة النطاق في أسرع وقت ممكن.

من وجهة نظر علاجية، يتطلب الورم الأرومي الشبكي إدارة متعددة التخصصات لتحسين تشخيص الأطفال المصابين بهذه الحالة. تطورت الوسائل العلاجية كثيرًا، وانتقلت من الاستئصال والإشعاع الخارجي إلى العلاجات المحافظة بشكل متزايد، والتي تعتمد أساسًا على العلاج الكيميائي والعلاج الحراري والعلاج بالتبريد والمعالجة الكثبية، ولكن بشكل أساسي العلاج الكيميائي الداخلي والعلاج بالضوء الشرياني والديناميكي والجيني.

في الختام، يعتبر الورم الأرومي الشبكي مرضًا نادرًا وخطيرًا يصيب الأطفال ويهدد حياة المريض، ولكنه يظل من الأمراض القابلة للشفاء. لذلك، فإن تحسين التشخيص في سياقنا يتطلب تشخيصًا مبكرًا واستشارة متعددة التخصصات.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] . Soliman, S. E.; Racher, H.; Zhang, C.; MacDonald, H.; Gallie, B. L. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma – An Update. Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila) 2017, 6, 197–207.
- [2] . Mattosinho CCS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman S E, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Mar; 36 (2):55-72. [PubMed].
- [3] . A.S.KA, P. Imbert, C. Morevia, A. Niang, G. Banjant, M. N Seye, P. Guyon. Retinoblastome. *Med Trop.* 2003-6: 21-526.
- [4] . BARTHOLIN. T, *Historiarum anatomicarum rariorum centuria III-IV ejusdem cura accessere observationes anatomicae, selectiores* P Pawwii. *Observatio XXIII Hhafniae*, 1657: 38-39.
- [5] . Lerche W, Mekwurdige entartung des linken augapfels bei allen (3) mannlichen kinder einer familie. *Vermis chteahandlengen aus dem jahre 1821*: 188-196.
- [6] . Verhoeff F H, Jakson E. Minute of the proceedings, 62 nd annual meeting. *Trans am ophtalmol soc*, 1926, 24: 38-43.
- [7] . Tasman. W, *History of rétina 1896-1996*, *Ophtalmology*.1996; 103, 8:143-152.
- [8] . Caputo G, Metge-Galatoire F, Arndt C, Conrath J. *Décollements de rétine. Société Française d’ophtalmologie* 2011.p. 5.
- [9] . J. R. Chao, M. E. Bronner, et P. Y. Lwigale, « Human fetal keratocytes have multipotent characteristics in the developing avian embryo. », *Stem Cells Dev.*, vol. 22, n°15, p. 2186-95, août 2013.
- [10] . M Santallier, J & A Péchereau. *Anatomie pour les écoles d’Orthoptie, v 1.0* ». Ed A & J Péchereau. Nantes, 2008.
- [11] . Ducasse. A, Segal. A. *Anatomie de la rétine*, Elsevier Masson SAS, 1985.
- [12] . Behar-Cohen , Kowalczyk , Keller N, Sauoldeli , Azan , Jeanny J - C, *Anatomie de la rétine*. Elsevier Masson SAS. 2009.
- [13] . DUKE - ELDER .S, *system of ophthalmology, the anatomy of visual system*. H. Kimpton, edit, London, vol 2,1961

- [14] . ZOGRAFOS .L. Tumeurs intraoculaire, Rapport S.F.O. n°12, 2002 : 464 509.
- [15] . Jose S Pulido, MD, MS. Rétine, choroïde, vitré. Les prérequis en ophtalmologie, Elsevier. p.12.
- [16] . Doly .M. Phénomène chimique de la vision et de la transmission synaptique de la rétine. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France). Ophtalmologie. 21 026- k -10.
- [17] . Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X. Enigmatic Differences by Sex in Cancer Incidence: Evidence From Childhood Cancers. Am. J. Epidemiol. 2019 Jun 01; 188 (6): 1130-1135. [Pub-Med]
- [18] . MAHOMEY .M C. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New-York States. Ophthalmology, 1990, 97: 1143-1147
- [19] . HALPENN EC. Neonatal neoplasm. Int J Radiat Oncol Bio Phys. 2000, 47: 171-178
- [20] . AUSTIN D F. International incidence of childhood cancer IARC Scientific Publications n°87 Lyon 1988.
- [21] . MILLER. RW Fifty-two forms of childhood cancer : United States mortality experience J. Pediatr. 1960 à 1996, 75: 685-69
- [22] . SCAT .Y Etude épidémiologique de 1075 tumeurs malignes de l'œil et de ses annexes. JFO. 1996, 19 : 83-88
- [23] . Debra Gaddy Cohen. Retinoblastoma : a hereditary tumor in children Seminars in Oncology Nursing, Vol 8, N°4 (November). 1992: p 235-240
- [24] . James M. Provenzale, Alfred L. Weber, Gordon K. Klintworth, and Roger E. McLendon. Radiologic-pathologic correlation bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma; (trilateral retinoblastoma). Am Jnr 16: 157-165 jan 1995.
- [25] . 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 R 203
- [26] . Mwanda O W. Cancers in children younger than age 16 years in Kenya. , East Afr Med J. 1999 Jan; 76 (1): 3-9.
- [27] . Patil P S, Elem B, Gwavava N J. The pattern of paediatric malignancy in Zambia (1980-1989): a hospital-based histopathological study. J Trop Med Hyg. 1992 Apr; 95 (2): 124-7.

- [28] . 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.
- [29] . N .ISMAILI le rétinoblastome a propos de 72cas thèse n°198 pour obtention de doctorat en médecine 1998.
- [30] . M. Mahamat. prise en charge du retinoblastoma à propos de 38 cas, thèse n°60 pour obtention de doctorat en médecine 2010.
- [31] . M. Hadir, le retinoblastome à propos de 53 cas, thèse n°342 pour obtention de doctorat en médecine 2016.
- [32] . Mohamed Harif : rétinoblastome. Le cancer chez l'enfant Aspects pratiques, page 131-140.
- [33] . Hamadi SIDIBE. Etude rétrospective du rétinoblastome intraoculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU G.T à propos de 32 cas, Thèse de médecine présentée Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine 2009.
- [34] . J. F. Peko, G. Moyen et C. Gombe Mbalawa. Les tumeurs malignes de l'enfant à Brazaville : Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques , 2004, 117-118.
- [35] . Karla E. S. Rodrigues; Maria do Rosário D. O. Latorre; Beatriz de Camargo. Delayed diagnosis in retinoblastoma. J. Pediatr. (Rio J) vol.80 n°6 Porto Alegre Nov / Dec 2004
- [36] . Carlos Rodriguez-Galindo, MDa, \*, Darren B. Orbach, MD, PhD, Deborah Vander Veen, MDc. Retinoblastoma. Pediatric Clinics of North-America Volume 62, Issue 1, February 2015, Pages 201 R 223
- [37]. L. Desjardins , J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers-Vilars, X. Sastre. Tumeur de la rétine. EMC-Ophtamologie 1 (2004) 18 R 37
- [38] . 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.
- [39] . 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
- [40] . Balmer , Munier : Rétinoblastome. In : Zografos L , editor. Tumeurs intraoculaires. Paris, Masson ; p 485, 2002.

- [41] . 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, p.p 469-475
- [42] . M.Zaid Hamidi, le rétinoblastome : expérience de l'unité d'hémo-oncologie du chu hassan 2 fes , à propos de 23 cas, thèse n°231 pour obtention de doctorat en médecine 2016 .
- [43] . Ilhan Günalp, Kaan Gündüz, Yasemin Arslan. Retinoblastoma in turkey : diagnosis and clinical characteristics. Ophtalmic Genet. 17 : 21-27. 1996.
- [44] . S. SAHU. Retinoblastoma : problems and perspectives from India. Pediatr hematol Oncol. 15 : 501 - 508 .1998.
- [45] . Gudiseva H V, Berry J L, Polski A, Tummina S J, O'Brien J M. Next-Generation Technologies and Strategies for the Management of Retinoblastoma. Genes (Basel). 2019 Dec 11;10(12):1032. doi: 10.3390/ genes10121032. PMID: 31835688; PMCID: PMC 6947430.
- [46] . M. Gauthier R Villars, D. Stoppa R Lyonnet, J. L. Dufier. Chapitre 22 : RETINOBLASTOMA. Œil et génétique. Société française d'ophtalmologie. 2005. p 331-338.
- [47] . 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
- [48] . Thomas C. Lee, Dan S. Gombos, J. William Harbour, et al. Retinoblastoma. Retina (Fifth Edition), Volume Three, 2013, p 2104-2149.
- [49] . 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
- [50] . 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, pp 1-27.
- [51] . 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.

- [52] . Hsieh J K, Chan F S, O'Connor D I, Mittnacht S, Zhong S, Lu X. R B regulates the stability and the apoptotic function of p53 via MDM2. Mol Cell 1999, 3: 181- 193.
- [53] . Timothy C. Hallstrom and Joseph R. Nevins. Jab1 is a specificity factor for E2F1-induced apoptosis. Genes Dev. 2006 Mar 1; 20 (5): 613 R 623.
- [54] . Harbour JW, Dean De. The Rb / E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms. Genes Dev 2000, '14: 2393-2409.
- [55] . Grossniklaus H E. Retinoblastoma. Fifty years of progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture American Journal of Ophthalmology, Volume 158, Issue 5, November 2014, Pages 875-891.
- [56] . LEONIDAS ZOGRAFOS. Tumeurs intraoculaire ; Rapport SFO. n°12 : 464-509.2002.
- [57] . CME Zertifizierte Fortbildung Retinoblastom N. Bornfeld 1, D. Lohmann 2, N. E. Bechrakis 1, E. Biewald 1 : <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01081-x> Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von **Springer Nature 2020**
- [58] . Wilson G A, Devaux A, Aroichane M. Retinoblastoma, microphthalmia and the chromosome 13 q deletion syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2004 Feb; 32 (1): 101-3.
- [59] . Desjardins L, Couturier J, Doz F, Gauthiers-Vilars .M, Sastre. X Tumeurs de la rétine retinoblastoma. EMC - Ophtamologie 1 2004: 18R 37
- [60] . 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.
- [61] . Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, et al. Atypical presentations of retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2004 Jan - Feb; 41(1): 18-24.
- [62] . J M. ZUCKER, Quitana, PAQUEMENT et COLL retinoblastome. Cancer de l'enfant 579 - 596, 1989.
- [63] . BOUFFET E, DE FRAPPEZ, J D.GRANGE et COLL le rétinoblastome pédiatrique 47: 399-408. 1992.
- [64] . Doz F. Retinoblastoma: à review. Archives de pédiatrie 13 (2006) 1329 R 1337
- [65] . Zografos .L, Munier .F, Balmer . A, Sing ho .L K. La leucocorie chez l'enfant. Faculté de médecine (université de Lausanne- Suisse), Décembre 2012.

- [66] . A. DUCASSE, A. SEGAL anatomie de la retine EMC ophtalmologie 210003 . c 40, p: 1-11. 1995.
- [67] . Pim de Graaf, Firazia Rodjan, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma : imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol* (2012)
- [68] . SHIELDS C L, SHIELDS , BAEZ , CATER J, DE POTTER . Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br. J. Ophthalmol* ; 77: 544 - 548.1993.
- [69] . I. AINEB, S. SALAM. MARDHI, et al. Imagerie de l'exophtalmie tumorale de l'enfant. SFR. Journées françaises de radiologie, octobre 2010.
- [70] . O. Berges A, K. Siahmed b .Échographie de l'œil et de l'orbite. EMC - Ophtalmologie 2 (2005) 1 R 34.
- [71] . Mahmood F. Mafee, Rana F. Mafee, Mahr Malik, Jill Pierce. Medical imaging in pediatric ophthalmology. *Pediatr Clin N Am* 50 (2003) 259 R 286
- [72] . M Mejdoubi et al Tumeurs orbitaires chez l'enfant : revue iconographique en TDM et IRM. *J Radiol* 2007; 88: 1855-64
- [73] . DeGraaf . P, Görcke . S, Rodjan . F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pédiatre Radiol* 2012 ; 42 : 2-14.
- [74] . Jehanne . M, Brisse . H, Gauthier-Villars . M, Lumbroso-le Rouic . L, Freneaux . P, Aerts . I. Le rétinoblastome : les avancées récentes. *Bull Cancer* 2014; 101: 380-7.
- [75] . 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 R 67
- [76] . Manisha Agarwal, Jyotirmay Biswas, Krishna Kumar and Mahesh P Shanmugam. Rétinoblastome mimicking Orbital Cellulitis. *Scientific Journal of medical & vision research foundations*. NOVEMBER 2002, pp 17-23
- [77] . OHNISHI. Y. Application of fluorescein angiography in retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol*.1982, 93: 578 - 588.
- [78] . L. ZOGRAFOS. Tumeurs intraoculaires. chap2. Rapport de la société française d'ophtalmologie, 2002, p. 510 - 613.
- [79] . BLACH , MCCORMICK , ABRAMSON , ELLSWORTH. Trilateral retinoblastoma-- incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 29: 729 R 733, 1994.

- [80] . Paulino A C. Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumor important? Jul 1; 86(1): 135 R 41 , 1999.
- [81] . De Jong M C, 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. E 5
- [82] . A Balmer, L Zografos, F Munier. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene. 2006 Aug 28; 25 (38): 5341 - 9.
- [83] . L. Desjardins, J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers - Vilars, X. Sastre. Tumeurs de la rétine EMC - Ophtamologie 1 (2004) 18R37
- [84] . KHELFAOUI FATIMA, VALIDIRE P, AUPERIN A, QUINTANA E, MICHON J, PACQUEMENT H, et al. Histopathological risk factors in retinoblastoma. A retrospective study of 172 patients treated in a single institution. Cancer; 77. 1996 .
- [85] . Guillermo Chantada, Adriana Fandiño, Julio Manzitti, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. Arch Dis Child 1999; 80: 171 - 174
- [86] . Guillermo L. Chantada and Carlos Leal-Leal. Chapter 68 : Retinoblastoma : an international perspective. Clinical Ophthalmic Oncology, page 416 .
- [87] . Bhatnagar R, Vine A K. Diffuse infiltrating retinoblastoma. Ophthalmology 1991; 98: 1657 - 1661
- [88] . Shields C L, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields J A. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. Ophthalmology. 2008 Dec; 115 (12) : 2253 - 8.
- [89] . Flick H, Schwab B. Infiltrating retinoblastoma R a difficult differential diagnosis (author's transl). Klinmonatsbl Augenheilkd 1980; 177: 220 R 224
- [90] . Gallie. B L, Ellsworth. R M, Abramson. D H, Phillips. R A. Rétinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? Br J Cancer 1982; 45: 513 R 521.
- [91] . Eagle R C. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma / retinocytoma variant. Ophtalomolgy, 1989, 96: 1389-1395
- [92] . DESJARDINS L, DOZ F, SCHLIENGER P. Le rétinoblastome. Ann Pediatr (Paris); 43: 359 R 71. 1996.

- [93] . S. MARRAKCHI, H BOUGILA, M. GHOBRAI et coll. retinoblastome regressif bilaterale. Etude clinique et genetique à propos d'un cas. J. francais d'ophtalmologie. 18, 15 : 390 R 395. 1995.
- [94] . DEBRA GADDY COHEN rétinoblastoma : a hereditary tumor in children 8, 1992, n°4: 235 - 240.
- [95] . Desjardins L, Doz F, Schlienger P, le rétinoblastome, Annales de pédiatrie, Vol 43. N°5, Mai 1996
- [96] . De Graaf. P, Barkhof . F, Moll .A C, et al. Retinoblastoma: M R imaging parameters in detection of tumor extent. Radiology, 2005; 235: 197 - 207.
- [97] . MICHEAL. T. Immunohistochemical features of retinoblastoma in adult. Arch ophtalmo, 1966, 114: 1402 R 1406
- [98] . Dipankar Das, Kasturi Bhattacharjee, Sumita Sarma Barthakur, et al. A new rosette in retinoblastoma, Indian J Ophthalmol. 2014 May; 62 (5): 638 R 641.
- [99] . Chebbi , Bouguila , Boussaid, Ayari-Jeridi, Abess, Ben Fdhila , Barsaoui , Malek , Nacef. L. Facteurs de risque histopathologiques du RB en Tunisie. J. Afr. Cancer (2015) 7: 47 - 53.
- [100] . Pollard .Z F. Persistent hyperplasic primary vitreous : diagnosis, treatment and results. Trans Am Ophthalmol Soc 1997; 95: 487 - 549.
- [101] . Reese A B, Ellsworth R M. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. Trans Am Acad Ophthalmol; 67: 164 R 72. 1963.
- [102] . Stratégie thérapeutique du rétinoblastome Guide clinique canadien. Journal Canadien d'Ophtalmologie, Volume 44, Supplement 2, December 2009, P S51-S88.
- [103] . Lezrek . M. Le retinoblastoma à propos de 50 cas. Thèse n°88 pour l'obtention du doctorat en médecine, 1993.
- [104] . Kivela .T. trilateral retinoblastoma : a meta - analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. J Clin Oncol, 1999; 17 : 1829 - 37.
- [105] . Rodjan F, de Graaf P, Brisse H J, et al. Trilateral retinoblastoma : neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. J Neurooncol, 2012; 535 - 44.

- [106] . 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; 55 : 478-82.
- [107] . Shields J A, H M. Parsons, C.Shields , P. Shah. Lesion simulating retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1991; 28: 338-40.
- [108] . F. Doz, H. Brisse, I. Aerts, M. Gauthier-villars, X. Sastre, Zkuer, L. Lumbroso et L. Desjardins. Rétinoblastome. oncologie N° ou volume : 28 page : 284-293.
- [109] Vahedi , Lumbroso- Le Rouic , Levy Gabriel , Doz , Aerts , Brisse , Berges , Iba Zizen .M. T, L. Desjardins. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective de 486 cas J. Fr. Ophtalmol, 2008; 31, 2: 165-172.
- [110] . Kanigowska. K, Graler. M, Klimczak - Slaczak. D, Serocznska. M. Persistent hyperplastic primary vitreous R developmental anomaly of the eye in children. Klin OCZna 2006; 108: 225-7.
- [111] . Sun .M H, Kao .L Y, Kuo .Y H. Persistent hyperplastic primary vitreous: magnetic resonance imaging and clinical findings. Chang Gung Med J 2003; 26: 269-76.
- [112] . Chung E M, Specht C S, Schroeder J W. From the archives of the AFIP : pediatric orbit tumors and tumorlike lesions : neuroepithelial of the ocular globe and optic nerve. Radiographics 2007; 27: 1159-86.
- [113] . Roche .O, Keita Sylla .F, Beby. F, Orssaud .C, Dufier .J L. Persistence and hyperplasia of primary vitreous. J Fr Ophtalmol 2007; 30: 647- 57
- [114] . Zografos . L. Diagnostic différentiel du rétinoblastome. Tumeurs intraoculaires. Rapport annuel de la société française d'ophtalmologie 2002 Masson, p 551-86.
- [115] . Schneider C, Cayrol D, Arnaud B, Shmitt-Bernar C-F.. Morning Glory syndrome J. Fr. Ophtalmol, 2002; 25, 2: 178 - 181.
- [116] . Le Rebeller .M J, Lacaule .F, Dallon .F. A propos d'un cas de Morning glory syndrome bilatéral. Bull Soc Fr ophtalmol, 1984 ; 84 : 799- 802.
- [117] . Amalric .P. Que faut-il penser des syndromes de Morning glory ? Bull Soc Fr ophtalmol, 1982 ; 82 : 793-9.
- [118] . FLAMENT .J .Pathologie du système visuel. Abrégé .Chapitre 1. 2003, page 15
- [119] . Balmer. A, Gailloud. C, Uffer. S, Munier. F, Pescia. G. Rétinoblastome et pseudo rétinoblastome : étude diagnostique. Klin monatsbl Augenheilkd, 1988; 192: 589-92.

- [120] . Charif Chefchaouni .M, Bakkali. M. El, Abdellah .H, El Amarti .A, Benchrifa. F, Saidi. O, et al. Medulloepithelioma of the ciliary body. Acase report. J Fr Ophtalmol 2000; 23: 165-9.
- [121] . Lumbroso . L, Desjardins .L, Coue . O, Ducourneau .Y, Pechereau. A Presumed bilateral medulloepithelioma. Arch Ophthalmol 2001; 119 : 449-50.
- [122] . Hamdi . R, De Korvin . H, Speeg-Schatz .C, Szwarcberg . J. Combinehamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. Four cas studies. J Fr Ophtalmol 2006; 29: e6.
- [123] . Shields C L, Shields J A, Marr B P, Sperber D E, Gass J D. Congenital simple hamartoma of the retinal pigment epithelium: a study of five cases. Ophthalmology 2003; 110: 1005-11.
- [124] . DARUIS MOSHFEGHI. Enucleation Surgery of ophtalmology. Vol 44 p : 277-301. 2000.
- [125] . Jordan D R, Gilberg S, Mawn L, Brownstein S, Grahovac S Z. The synthetic hydroxyapatite implant : a report on 65 patients. Ophthal Plast Reconstr Surg 1998; 14: 250 R 255.
- [126] . Kaltreider. S A. Pediatric enucleation: analysis of volume replacement. Arch Ophthalmol. 119: 3779-384. 2001; 132. Mackeen L D, Nischal .K K, Lam .W C, Levine AV. High-frequency ultrasonography findings in persistent hyperplastic primary vitreous. J AAPOS 2000; 4: 217-24.
- [127] . Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schvartzman E. Treatment of overtextroocular retinoblastoma. Med Pediatr Oncol. 2003;40(3):158-61.
- [128] . SCHIPPER . J. an accurate and simple method for megavoltage radiation therapy of retinoblastoma. Radiother Oncol; 1: 31R6. 1983.
- [129] . THIMOTHY G .MURRAY, DANIEL B. ROTH, JOAN M. O'BRIAN et coll Local carboplatin and therapy in the treatment of murine transgenic retinoblastoma . Arch. Ophtalmol.114: 1385- 1389. 1996.
- [130] . ZEYNEL A. KARCIOGLU, WALEAD A H. RASHED ,JEAN J. GRAY. Second malignant neoplasms in retinoblastoma. Midlle east j. Ophtalmol Vol 5 n°:99 - 104. Nov 1997
- [131] . Shields C L, Shields J A, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma : long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. Ophthalmology, 2001 , 108 : 2116-21.

- [132] . KHELFAOUI F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. Histopathological risk factors in retinoblastoma a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*, 1996, 77: 1206-13.
- [133] . Advani . S H, Iyer .R. S, Rao .S. R, Pai. K. et coll Pilot study of sequential chemotherapy in advanced and recurrent retinoblastoma. *Medical and pediatric oncology*, 1994, 22: 125-128 .1994.
- [134] . Beck .M N, Balmer .A, Dessing .C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external - beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*, 2000; 18 : 2881-7.
- [135] . Doz , Neuenschwander , Plantaz , et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the société française d'oncologie pédiatrique. *J Clin Oncol*, 1995 ; 13 : 902-9.
- [136] . Lumbroso-Le Rouic, Aerts , Lévy-Gabriel , et al. Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008; 115 : 1405-10.
- [137] . Wilson . M. Effect on ocular survival of adding early intensive focal treatments to a two-drug chemotherapy regimen in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140: 397- 406.
- [138] . Balmer .A, Zografos. L, Munier .F. Nouvelles stratégies thérapeutiques en oncologie ophtalmo-pédiatrique. *Rev Med Suisse*, 2008, 4: 139-43
- [139] . Abramson D H, Ellsworth R M, Tretter P, Adams K, Kitchin FI. Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastomas. *Arch Ophthalmol*. 1981, 99 : 1763-6.
- [140] . Schwartzman E, Chantada G, Fandino A, de Davila M T, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol*, 1996; 14 : 1532-1536.
- [141] . Delage S, Grange J D, al. Analyse retrospective de 20 cas rétinoblastome. *Bull. Soc. Ophth. France*. 1993, 8-9, XCIII : 735-44
- [142] . Murphree .A L, Stout .A U, Szirth . Carboplatin and laser generated hyperthermia: preliminary results in the treatment of focal intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992; 33: 24-30.
- [143] . Levy C, Doz F, Quintana E, Pacquement H, Michon J, Schlienger P, et al. The role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of

- intraocular retinoblastoma: preliminary results in 30 patients treated at Institut Curie. *Br J Ophthalmol*; 82 : 1154-8 .1998
- [144] . Desjardins. L, Levy .C, Lumbroso .L, Doz . F, Schlienger . P, Validire . P, et al. Le traitement actuel du rétinoblastome : 153 cas entre 1995 et 1998. *J Fr Ophtalmology*, 2000; 23: 475-81.
- [145] . Lumbroso .L, Doz .F, Urbietta. M, et al. Chémothermotherapy in the management of rétinoblastoma. *Ophthalmology*, 2002; 109: 1130-6.
- [146] . Lumbroso .L, Vedrenne .J, Bours .D, Zucker .J.-M, Asselain .B, Desjardins. L. Thermothérapie et thermochimiothérapie au laser diode dans le traitement du rétinoblastome. *J. Fr. Ophtalmol.* 2003, 26, 2 : 154-159.
- [147] . Desjardins , C . Chefchaouni , Lumbroso , Levy , Asselain , Bours , Dendale , Estève, Michon , Doz. Résultats fonctionnels du traitement du RB par les traitements locaux en utilisation isolée ou associés à une chimiothérapie. *Journal français d’Ophtalmologie*, 2005; 28, 7: 725 - 731.
- [148] . El Kettani . A, Aderdour . S, Daghouj . G, Knari .S, Zaghloul . K, Zafad . S, Harif . M, Benchebkroun . S. RB : résultats préliminaires du protocole national de PEC au CHU de Casablanca. *Journal français d’Ophtalmologie*. 2014, 37 : 115-124.
- [149] . Shields CL, Santos MC, Diniz W, Gunduz K, Mercado G, Carter JR, Shields JA. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch ophthalmol.* 117 (7): 885-93. 1999.
- [150] . Shields .J A, Shields .C L, De Potter .P. Cryotherapy for retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 101-105.
- [151] . Murphree .A L, Villablanca .J G, Deegan WF 3rd, Sato .J K, Malogolawkin. M, Fisher .A, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 1348-1356.
- [152] . Abramson D H, Dunkel J. I, Brodie S E, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*, 2010, 117: 1623-9.
- [153]. Shields C L, Bianciotto C G, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report no 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 129 : 1407-15
- [154] . Gobin .Y P, Rosenstein .L M, Marr .BP, et al. Radiation exposure during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2012; 130 : 403-47

- [155] . Padrón-Pérez . N, Català-Morab . J. Chimiothérapie supra-sélective intra-artérielle avec melphalan dans le rétinoblastome. Journal français d'ophtalmologie (2014) 37, 176
- [156] . Abramson D H, Frank C M, Dunkel I J. A phase I / II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology, 1999; 106: 1947-50.
- [157] . Carcaboso .A M, Bramuglia .G F, Chantada .G L, et al. Topotecan vitreous levels after periocular or intravenous delivery in rabbits : An alternative for retinoblastoma chemotherapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007,48: 3761-7.
- [158] . Gaillard M C, Houghton .S, A Balmer, Beck-Popovic .M, Munier .F L. Les nouvelles voies de chimiothérapie dans le rétinoblastome. Société française d'ophtalmologie 2013.
- [159] . Fairouz P Manjandavida and Carol L Shields. The role of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma . Indian J Ophthalmol. 2015 Feb; 63 (2): 141 R 145
- [160] . Munier F L, Verwey J, Pica A., et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: From lens to normal tissue sparing techniques. Clin Experiment Ophthalmol 2007. doi: 10.1111/j. 1442-9071. 2007. 01602. x.
- [161] . Prognon .P, Kasselouri .A, Desroches .M-C, Blais. j, Maillard .P. Tétrapyrroles anticancéreux photosensibilisants : ou comment la photophysique devient mécanisme d'action. Ann Pharm Fr 2008; 66: 71-6.
- [162] . Ficheux H. Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique. Ann Pharm Fr, 2009; 67: 32-40
- [163] . Maillard .P, Lupub .M, Thomas .C.D, Mispelterb .J. Vers un nouveau traitement du rétinoblastome ? Ann Pharm Fr, 2010; 68:195-202.
- [164] . Philipponnet . A, Grange .J.-D, Baggetto .L.G. Application de la thérapie génique à l'onco-ophtalmologie. J. Fr. Ophtalmol, 2014; 37:155-165.
- [165] . Gallie. BL, Budnin. A, DeBoer G, Thiessen. J J, Koren. G, Verjee. Z, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. ArchOphthalmol, 1996, 114: 1321R1328.
- [166] . Shields C L, De Potter P, Himelstein B P, Shields J A, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1996; 114:1330-1338

- [167] . Gunduz. K., Shields .C L, Shields .J A, Meadows .A T, Gross .N, Cater .J, et al. The outcome of chemo reduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1998; 116: 1613-1617.
- [168] . Fontanesi .J, Pratt . C, Meyer . D, Elveirbig .J, Parham .D, Kaste . S, Asynchronous bilateral retinoblastoma : the St. Jude Children's Research Hospital experience. Ophthalmic Genet, 1995; 94 : 1631-1639.
- [169] . Shields C L, Shields J A, Minelli S, et al. Regression of retinoblastoma after plaque radiotherapy. Am J Ophthalmol, 1993 ; 115 :181-7
- [170] . Goble .R R, Kenzie .J.M C, Kingston .JE et coll Orbital recurrence of retinoblastoma successfully treated by combined therapy. British J Ophtalmo. 1990; 74: 97-98.
- [171] . Zineb Benbrahim, Christophe Massard, Omar El Mesbahi. Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives. Bull Cancer vol. 98 ; N° 12 ; décembre 2011
- [172] . 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
- [173] . Poncet .P, Levy .C, Doz .F, Quintana .E, Zucker .J M, Schlienger .P et al. Unilateral retinoblastomas with late bilateralization. Three case reports. J Fr Ophtalmol, 1998, 21: 223-226.
- [174] . 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
- [175] . D H, Ellsworth R M, Tretter P, Adams K, Kitchin D. Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1981; 99: 1763-6.
- [176] . Abramson D H, 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.
- [177] . Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. Cancer, 1996; 77: 1206-13.
- [178] . Balmer A, Gailloud C, De Potter P, Munier F, Chamero J. Traitement du rétinoblastome et résultats. Klin Mbl Augenheilk, 1990; 196: 374-6.

- [179] . Kazadi Lukusa A, Aloni M N, Kadima-Tshimanga B . Retinoblastoma in the democratic republic of congo: 20 - year review from a tertiary hospital inkinshasa. J Cancer Epidemiol. 2012.
- [180] . 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 R décembre 2001 pp. 1053-1056.
- [181] . Haye C, Desjardins L, Elmaleh C, Schlienger P, Zucker JM, Laurent M. Pronostic et traitement du rétinoblastome: 15 cas traités à l'institut Curie. Ophtalmologie, 1989 ; 3 : 1836.
- [182] . Sarraco .J B, Estachy . G, Verdet .R, Mortier .JJ. Intérêt de la tomodensitométrie dans le bilan préopératoire et la surveillance des rétinoblastomes. Bull Soc Ophtalmol Fr, 1974; 4: 327-9.
- [183] . Abramson D H, Ellsworth R M, Rosenblatt M, Tretter P, Jereb B, Kitchin D. Retreatment of retinoblastoma with external beam irradiation. Arch Ophtalmol, 1982; 100: 1257-60.
- [184] . 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.
- [185] . 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.
- [186] . Universite de breste : schéma anatomie [http://www-connexe.univ-brest.fr/S\\_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web\\_anat/Nerfs/Optique/Coupe\\_orbite.htm](http://www-connexe.univ-brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Nerfs/Optique/Coupe_orbite.htm) (Consulter le 10/10/2016)
- [187] . Myron Yanoff and Joseph W. Sassani. Retinoblastoma and Pseudoglioma . Ocular Pathology, 18, 649-674. e7.
- [188] . Shields C L, Manjandavida F P, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: Preliminary results. JAMA Ophthalmol. 2014; 132: 319 R 25
- [189] . P. Gastaud . La maladie de Coats . Journal Français d'Ophtalmologie Vol 24, N° 9 - novembre 2001 pp. 976-983
- [190] . Petersen R A, Friend S H, Albert DM Prolonged survival of a child with metastatic retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1987 Sep- Oct;24(5):247-8.

- [191] . Rodriguez - Galindo C, Wilson M W, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2003 Jun; 110(6):1237-40.
- [192] . 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.
- [193] . Bouguilla H, Malek I, Boujemâa C, Mouelhi M, Daghfouss F, Nacef L, Ayed S. Le pronostic du rétinoblastome à propos de 50 cas. *Jr Ophtalmol*, 2001 ; 24, 10 : 1053-1056
- [194] . Dhanjal .S, Kakourou .G, Mamas .T, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma predisposition. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 : 1090 1.
- [195] . Moll . AC, Imhof . SM, Meeteren . AY, Boers. M. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84: 1170-1172.
- [196] . Gauthier-Villards .M, Stoppa- Lyonnet .D, Dufier J.-L .D. Rétinoblastome chapitre 22, Livre. book, 2009; 3:40-15
- [197] . Secondary Prevention of Retinoblastoma Revisited : Laser Photocoagulation of Invisible New Retinoblastoma Sameh E. Soliman, MD, Cynthia Vanden Hoven, BAA, CRA, Leslie D. MacKeen, BSc,1 Brenda L. Gallie, MD, FRCSC AAO ISSN 0161-6420/19 <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2019.08.011>

# Serment d'Hippocrate

---

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

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



أطروحة رقم: 242

المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط



سنة: 2021

## الشبكية الأروماتية : تقييم الامتداد الدموي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / 05 / 2021

من طرف: السيدة السباعي لطيفة

المزداة في 17 / 01 / 1995 بالرباط

لنيل شهادة

## دكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الورم الأرومي الشبكي، بياض البؤبؤ عند الأطفال، الكشف المبكر، الانبثاث

أعضاء لجنة التحكيم:

السيدة لالة وفاء الشرقاوي

أستاذة في طب وجراحة العيون

السيد مسرار عز العرب

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله الدامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية وعلم السموم

السيد أنس الجعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو