



# IMPACT DES DELAIS DIAGNOSTIQUES SUR LA PRISE EN CHARGE DU RETINOBLASTOME

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur HABBAD Soukaina

Née le 10/03/1992 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Pédiatrie

Corapporteur : Professeur BOURAMDANE SANAA

Rapporteur : Professeur BENMILOUD SARRA

Sous la direction du : Professeur BENMILOUD SARRA

Dr. MOUSTAPHA HIDA  
Chef de Service de Pédiatrie et des Urgences Pédiatriques  
HOPITAL MERE - ENFANT  
C. HASSAN II - FES  
INPE : 141146118

Session juin 2024

Dr. SARRA BENMILOUD  
PROFESSEUR DE PEDIATRIE  
CHU HASSAN II - FES  
INPE : 141146670

# REMERCIEMENTS

*A mes maîtres :*

*Vous qui m'avez guidé avec sagesse, qui avez partagé votre savoir sans cesse, je dédie ces mots empreints de reconnaissance. Votre expertise et votre expérience ont illuminé ma voie avec persévérance. Vous m'avez enseigné le respect des patients et la quête constante de l'excellence.*

*Votre passion pour la pédiatrie a éveillé en moi une flamme infinie. Grâce à vous, je me sens prêt aujourd'hui à contribuer à cette discipline avec énergie.*

*Que ces mots portent l'écho de ma gratitude, pour votre dévouement et votre sollicitude, je suis fier de vous avoir comme guides, maîtres en Pédiatrie et source d'inspiration et de réussite.*

*Au staff médical du service de Pédiatrie*

*Vous qui êtes les piliers de notre unité, je tiens à vous adresser cette dédicace pour votre soutien et votre bienveillance. Dans les moments d'incertitude et de doute, vous avez été présents, solides et sans défaite, grâce à votre expertise, nous avons progressé. Ensemble, nous avons surmonté chaque difficulté.*

*À vous, collègues exceptionnels et inspirants, je dédie ces mots sincères être connaisseurs.*

## PLAN

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>14</b>
A. Type et population de l'étude .....	14
B. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	14
1. Critères d'inclusion .....	14
2. Critères d'exclusion .....	14
C. Collecte des données .....	14
1. Source de collecte des données .....	14
2. Fiche d'exploitation .....	15
3. Définitions des termes utilisés .....	17
D. Analyse statistique .....	17
E. Ethique .....	18
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>19</b>
A. Etude descriptive .....	19
1. Données épidémiologiques .....	19
1.1. Fréquence .....	19
1.2. Caractéristiques des patients .....	20
2. Présentation clinique .....	23
2.1. Antécédents des patients .....	23
2.2. Délai de diagnostic .....	24
2.3. Circonstances de découvertes .....	25
2.4. Signes physiques .....	26
2.5. Formes cliniques .....	27
3. Explorations paracliniques .....	27
3.1. Echographie oculaire .....	27
3.2. IRM ou TDM cérébro-orbitaire .....	28
3.3. Bilan d'extension .....	28

3.4.	Stade de la classification Internationale du Rb intraoculaire (ICRB) .....	29
3.5.	Examen anatomopathologique .....	30
4.	Prise en charge thérapeutique .....	32
4.1.	Traitement chirurgical .....	32
4.2.	Traitement conservateur .....	33
4.3.	Chimiothérapie néoadjuvante .....	33
4.4.	Chimiothérapie adjuvante .....	34
4.5.	Radiothérapie .....	34
4.6.	Traitement palliatif .....	34
5.	Evolution .....	35
B.	Etude analytique .....	38
1.	Répartition des délais diagnostiques selon l'âge du patient .....	38
2.	Répartition des délais diagnostiques selon le sexe du patient .....	39
3.	Répartition des délais diagnostiques selon le niveau socio-économique du patient .....	40
4.	Répartition des délais diagnostiques selon la symptomatologie initiale .....	41
5.	Répartition des délais diagnostiques selon la latéralité de la tumeur .....	42
6.	Répartition des délais diagnostiques selon le stade de la classification ICRB .....	43
7.	Evolution des patients selon les délais diagnostiques .....	45
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
A.	Rappel anatomique .....	46
B.	Epidémiologie .....	49
C.	Les facteurs influençant les délais de diagnostiques dans le Rb .....	51
D.	Présentation clinique .....	56
E.	Exploration radiologique .....	61
F.	Classifications du Rb .....	65
G.	Diagnostic différentiel .....	70
H.	Traitement .....	71
I.	Evolution et complication .....	79
<b>V.</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>80</b>

VI. RESUME.....	81
VII. ABSTRACT.....	83
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	85

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : fréquence des patients selon leur année d'admission.

Tableau 2 : Les antécédents des patients.

Tableau 3 : les délais diagnostiques (mois)

Tableau 4 : Résultat du FO chez les patients.

Tableau 5 : Résultats de IRM et TDM orbitaire.

Tableau 6 : répartition des stades de la tumeur selon sa latéralité

Tableau 7: répartition des patients selon groupes de facteurs histopronostiques

Tableau 8 : répartition des patients selon le moyen thérapeutique

Tableau 9 : Moyens thérapeutiques indiqués chez nos patients

Tableau 10 : localisation des rechutes et progressions de la maladie

Tableau 11 : Répartition des délais diagnostiques selon l'âge du patient (mois)

Tableau 12 : Répartition des délais diagnostiques selon le sexe du patient (mois)

Tableau 13 : Répartition des délais diagnostiques selon le niveau socio-économique du patient (mois)

Tableau 14 : Répartition des délais diagnostiques selon la symptomatologie initiale (mois)

Tableau 15 : Répartition des délais diagnostiques selon la latéralité de la tumeur (mois)

Tableau 16 : Répartition des délais diagnostiques selon le stade de la classification ICRB (mois)

Tableau 17 : Répartition des délais diagnostiques selon l'évolution du patient (mois)

Tableau 18 : Classification de Reese Ellsworth en 5 groupes

Tableau 19 : Classification ABC, Classification Internationale du Rb intraoculaire IIRC.

Tableau 20: The TNM classification for retinoblastoma.

Tableau 21: International Classification and General Therapeutic Options for Retinoblastoma.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de Rb

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 3 : répartition des patients selon le milieu rural et urbain.

Figure 4 : Le niveau socio-économique des patients

Figure 5 : circonstances de découverte du Rb

Figure 6 : Répartition des patients selon l'unilatéralité ou la bilatéralité de l'atteinte œil par Rb

Figure 7 : La répartition des cas de Rb selon la classification ICRB

Figure 8 : Répartition des patients selon la PEC thérapeutique

Figure 9 : Evolution des patients

Figure 10 : Rappel Anatomique de l'œil

Figure 11 : Leucocorie

Figure 12 : Buphtalmie

Figure 13 : FO au moment du diagnostic de Rb

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

Figure 15 : IRM montrant un Rb bilatéral avec infiltration de la graisse intracônique et du nerf optique à gauche avant chimiothérapie

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AG** : Anesthésie générale.

**AMO** : Assurance maladie obligatoire

**ATCD** : Antécédant.

**CADO** : Combinaison vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine.

**CARBO** : Carboplatine.

**CHU** : Centre hospitalier universitaire.

**Classification IRCI** : Classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire.

**Classification TNM** : Classification par stade Tumeur Ganglion métastase.

**CNOPS** : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.

**CNSS** : La caisse nationale de sécurité sociale.

**FAR** : La mutuelle des forces armées royales.

**FO** : Fond d'œil.

**IAC** : Chimiothérapie intra-artérielle.

**IPC** : Injection du produit de contraste.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**IVT** : Chimiothérapie intra-vitréenne.

**LCR** : liquide céphalo-rachidien.

**NO** : Nerf optique

**PHVP** : Persistance et l'hyperplasie du vitré primitif.

**RAMED** : Régime d'assistance médicale.

**Rb** : Rétinoblastome.

**SHOP** : Service d'hémo-oncologie pédiatrique.

**TAP** : Thoraco-abdomino-pelvienne.

**TDM** : Tomodensitométrie.

**VHB** : Virus de l'hépatite virale B.

**VHC** : Virus de l'hépatite virale C.

**VIH** : Virus d'immunodéficience humain.

**VP16** : Etoposide.

## I. INTRODUCTION

Le rétinoblastome (Rb) est une tumeur maligne rare qui se développe à partir des cellules rétiniennes précoces chez les enfants de moins de 2 ans. Il représente environ 3 % de tous les cancers pédiatriques, avec une incidence annuelle mondiale d'environ 1 cas pour 15 000 à 20 000 naissances vivantes. Cette maladie peut survenir de manière sporadique ou être héritée génétiquement. Les formes héréditaires sont généralement bilatérales et surviennent à un âge plus précoce que les formes sporadiques.

Les avancées dans la compréhension génétique du Rb ont considérablement progressé [2,3]. Les techniques diagnostiques ont également évolué, permettant un dépistage précoce et précis. Ces avancées contribuent à réduire le délai entre le diagnostic et l'intervention thérapeutique, améliorant ainsi les perspectives de survie. [4]

Les options thérapeutiques sont passées de procédures radicales à des approches plus conservatrices. La chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie demeurent les piliers du traitement, mais des innovations telles que la thermo- et la cryothérapie offrent des alternatives moins invasives. [5,6]

L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact des retards diagnostiques sur la prise en charge du Rb. Cela inclut l'évaluation des délais entre les premiers symptômes, le diagnostic et le début du traitement, la compréhension des facteurs associés aux retards diagnostiques, ainsi que l'exploration des conséquences de ces retards sur le stade de la maladie au moment du diagnostic et sur les options thérapeutiques disponibles. Nous chercherons également à examiner en détail les caractéristiques

épidémiologique, cliniques et paracliniques de cette maladie, offrant ainsi un aperçu approfondi de sa présentation.

## **II. PATIENTS ET METHODES**

### **A. Type et population de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, portant sur tous les patients suivis pour un Rétinoblastome, au sein du service d'hématologie pédiatrique (SHOP) du CHU Hassan II de Fès, entre le premier janvier 2012 et le 31 octobre 2023, soit une période de 11 ans et 10 mois.

### **B. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

#### **1. Critères d'inclusion :**

Tous les enfants âgés entre 0 et 15 ans au moment du diagnostic, diagnostiqués et traités pour un Rétinoblastome au sein du SHOP du CHU Hassan II. Toutes les formes de rétinoblastome sont incluses.

#### **2. Critères d'exclusion :**

Ils sont exclus de cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Les enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Les enfants transférés initialement vers un autre centre.
- Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.

### **C. Collecte des données :**

#### **1. Source de collecte des données :**

Le recueil des données a été établi à partir :

- ✓ Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- ✓ Des cahiers de suivi des patients.

- ✓ Des fiches de prescriptions médicales.
- ✓ Des fiches de bilans.
- ✓ Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- ✓ Des fiches de liaisons avec les autres services : ophtalmologie, radiothérapie.

Nous avons revu les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et radiologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude.

### **2. Fiche d'exploitation :**

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan du travail. Nous avons étudié :

- ✓ Les données épidémiologiques générales concernant les patients, il s'agit de : La fréquence, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- ✓ Les données cliniques : les antécédents, le motif de consultation, le délai de diagnostic, l'examen clinique et ophtalmologique.
- ✓ Les moyens diagnostiques : l'échographie oculaire, l'IRM ou la TDM cérébro-orbitaire, la classification, les formes cliniques.
- ✓ Le bilan d'extension : l'échographie abdominale, la radiographie thoracique, la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne (TAP), la biopsie ostéo-médullaire (BOM), le médullogramme, l'étude du liquide céphalorachidien (LCR) et la scintigraphie osseuse.

- ✓ Les protocoles thérapeutiques : le type de traitement Chirurgical, le type de traitement conservateur, la chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante, palliative), la radiothérapie.
- ✓ Le bilan pré-thérapeutique : l'ionogramme sanguin, la fonction rénale, la fonction hépatique, les sérologies virales (l'hépatite virale B (VHB), C (HVC) et le virus d'immunodéficience humain (VIH)).
- ✓ L'évolution des patients :
  - Rémission complète : disparition totale de la maladie.
  - Progression de la maladie au cours du traitement.
  - Rechute : si bonne régression de la tumeur sous traitement puis réapparition après arrêt du traitement.
  - Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.
  - Perte de vue : si un patient a arrêté son suivi après la fin du traitement.

### **3. Définitions des termes utilisés :**

- Le délai du patient : il représente la période entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale.
- Le délai du médecin : il correspond au temps écoulé entre cette première consultation et la confirmation du diagnostic.
- Le délai de traitement : il indique le laps de temps entre la confirmation du diagnostic et le début du traitement.
- Le délai total : c'est la somme des 3 délais et donc il définit le temps qu'il a fallu pour commencer le traitement après avoir consulté pour un symptôme.

### **D. Analyse statistique :**

Tous les paramètres sont recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications. Toutes les variables étaient résumées par l'utilisation des statistiques descriptives. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et les variables qualitatives en pourcentages. Dans un deuxième temps, une analyse univariée a été faite pour étudier l'association entre chacune des variables explicatives et les différents délais en oncologie. Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé le test ANOVA. Le codage et le traitement des données ont été faits sur Excel, l'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel Epi 3.4 version 2007. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

**E. Ethique :**

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

### III. RESULTATS

#### A. Etude descriptive :

##### 1. Données épidémiologiques :

##### 1.1. Fréquence :

Durant la période allant du premier janvier 2012 au 31 octobre 2023, soit une durée de 11 ans et 11 mois, on a recensé 65 nouveaux cas d'enfants atteints de Rb au SHOP du CHU Hassan II de Fès. Notre étude a mis en évidence une répartition variable du nombre de patients admis chaque année dans notre formation.

**Tableau 1 : fréquence des patients selon leur année d'admission.**

Année	Nombre de patient	Nombre total des cancers	La fréquence par année
2012	1	128	0.78%
2013	4	140	3.12%
2014	5	107	4.67%
2015	8	122	6.55%
2016	8	125	6.4%
2017	3	128	2.3%
2018	4	117	3.41%
2019	8	122	6.55%
2020	7	97	7.21%
2021	5	117	4.25%
2022	6	121	4.72%
2023	4	121	3.3%

## 1.2. Caractéristiques des patients

### ➤ Age des patients :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 3 mois et 14 ans, avec une moyenne d'âge de 25 mois. Plus de la moitié des patients (63%) sont âgés de moins de 2 ans

- Onze patients ont un âge compris entre 0 et 1 an (16.9% des cas).
- Trente patients ont un âge compris entre 1 et 2 ans (46,1% des cas).
- Onze patients ont un âge compris entre 2 et 3 ans (16.9% des cas).
- Treize patients ont un âge de plus de 3 ans (20% des cas). (tableau 1)

L'âge moyen au moment du diagnostic dans la forme unilatérale de la maladie est de 31 mois, tandis que dans la forme bilatérale, il est de 16.7 mois.

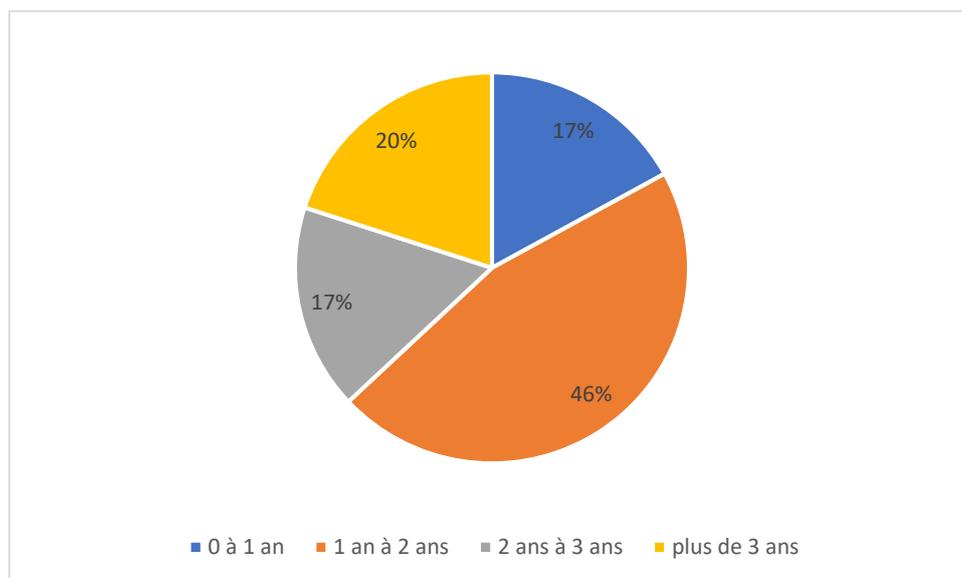


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de Rb.

### ➤ Sexe des patients :

Les patients de notre série se répartissent en 34 filles (52,3% des cas) et 31 garçons (47,7% des cas). Le sexe ratio (H/F) est de 0,9.(tableau 2)

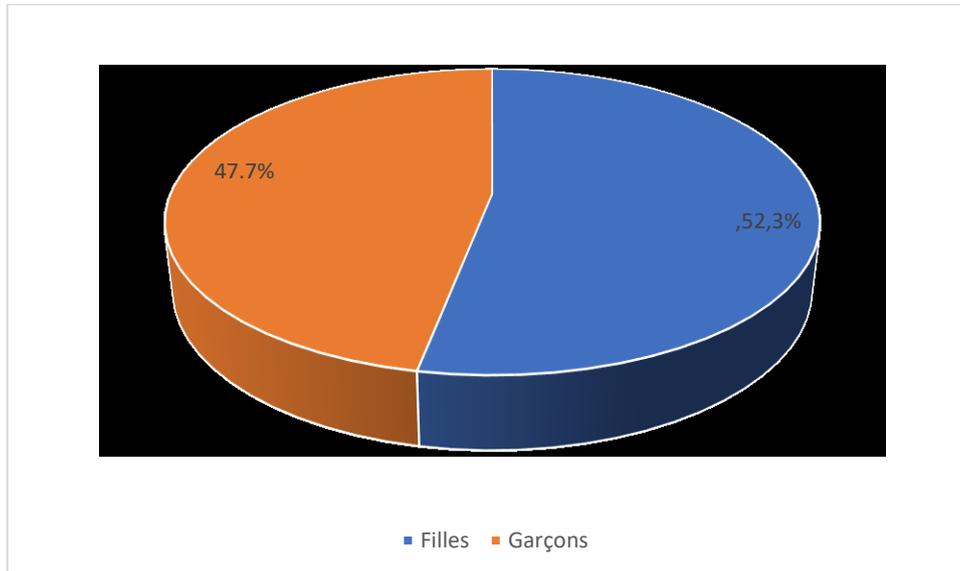


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

### ➤ Origine géographique des patients :

Dans notre série, 24 enfants (36% des cas) sont issus du milieu urbain, et 41 enfants (63% des cas) sont issus du milieu rural. (tableau 3)

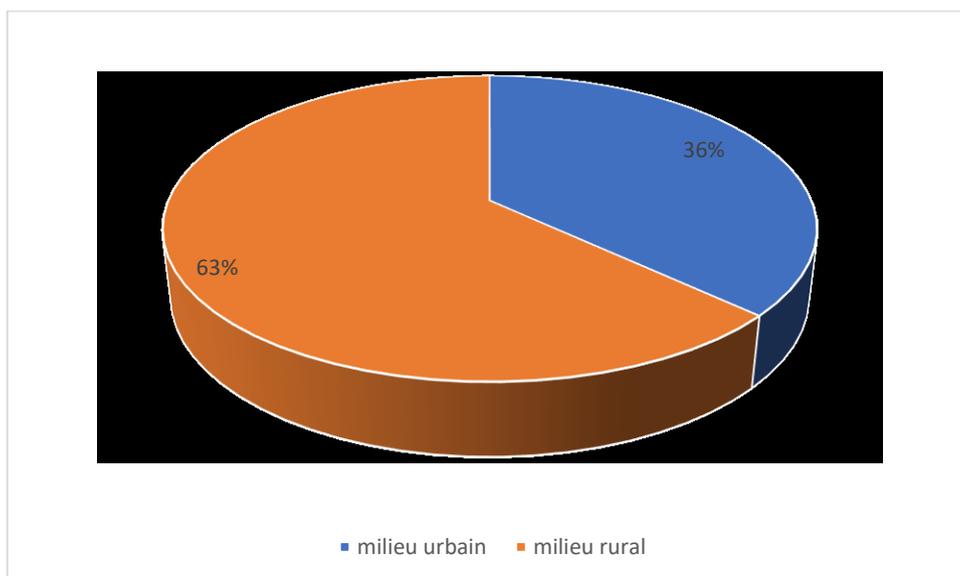
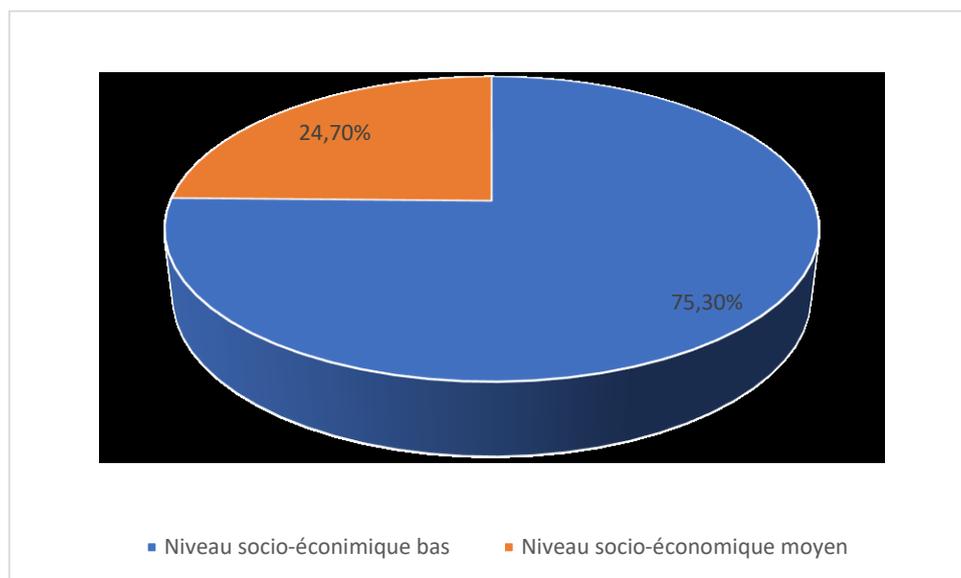


Figure 3 : répartition des patients selon le milieu rural et urbain.

### ➤ Niveau socio-économique :

Dans notre série, 49 patients sont issus d'un bas niveau socio-économique (75,3% des cas), tandis que 16 patients appartiennent à la classe moyenne (24,7% des cas).

Parmi les 49 patients (91,3% des cas) bénéficient d'une couverture sociale via le régime d'assistance médicale (RAMED/AMO TADAMONE), tandis que 8 patients sont mutualistes (8,7% des cas). Parmi ces mutualistes, 5 patients sont couverts par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS), 2 patients sont couverts par la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) et 1 est couvert par la Mutuelle des Forces Armées Royales (FAR).



**Figure 4 : Le niveau socio-économique des patients**

**2. Présentation clinique :**

**2.1. Antécédents des patients :**

➤ **Consanguinité :**

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité chez 11 patients (16.9% des cas).

**Tableau 2 : Consanguinité familiale**

Consanguinité premier degré	6 patients (9 ,2%)
Consanguinité deuxième degré	3 patients (4.6%)
Consanguinité troisième degré	2 patients (3,07%)

➤ **Antécédents familiaux des patients :**

Cinq patients avaient des antécédents familiaux, dont la mère d'un patient suivie pour rétinoblastome, et les quatre autres présentaient une notion de néoplasie familiale. (tableau 3)

- Un patient : un cancer de poumon chez oncle maternel.
- Un patient : un cancer gastrique chez la tante.
- Un patient : un cancer pancréatique chez le grand-père paternel.
- Un patient : Multiple cancer dans la famille maternelle (cancer de poumon, cancer gastrique, un cancer de sein)

**Tableau 3 : Les antécédents de néoplasie familiale chez les patients**

Néoplasie familiale	Nombre des patients (%)
Consanguinité	11 (16.9%)
Rb chez les parents	1 (1.53%)
Néoplasie familiale	4 (6.15%)

**2.2. Délai de diagnostic :**

Notre étude a démontré un délai total médian de 8 mois, ceci correspond au délai entre l'apparition du premier signe clinique et la prise en charge thérapeutique. Le délai médian du patient (délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation) est de 6 mois, le délai médian du médecin (délai entre la première consultation et la confirmation du diagnostic) est de 0,6 mois et le délai médian de traitement (délai entre le diagnostic et le traitement) est de 1,32 mois. (tableau 4)

Notre étude se concentre sur l'exploration des facteurs susceptibles d'influencer les délais dans la prise en charge thérapeutique des patients. Nous examinons attentivement comment le profil du patient, de sa famille et la nature de la maladie peuvent affecter ces délais.

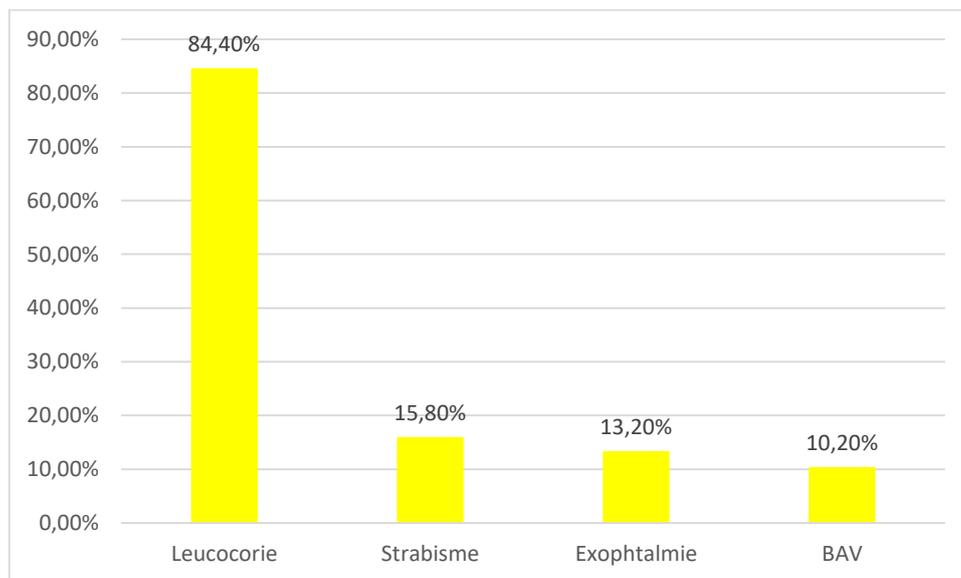
**Tableau 4 : les délais diagnostiques (mois)**

	<b>N</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>
<b>Délai du médecin</b>	65	0,6	0.87
<b>Délai du patient</b>	65	6	6.57
<b>Délai du traitement</b>	65	1.32	1.63
<b>Délai total</b>	65	8	6.95

## 2.3. Circonstances de découvertes :

Les circonstances de découverte du Rb dans notre étude sont dominées par l'existence d'une leucocorie dans 54 cas, soit 84,4% des cas. Suivie par :

- Une exophtalmie dans 10 cas (15,8% des cas).
- Un strabisme dans 8 cas (13.2% des cas).
- Une BAV dans 6 cas (10.2% des cas).



**Figure 5 : circonstances de découverte du Rb**

**2.4. Signes physiques :**

➤ **Examen ophtalmologique :**

L'examen du fond d'œil (FO) a été réalisé, sous anesthésie générale, chez tous les patients. ( tableau 5)

**Tableau 5 : Résultat du FO chez les patients**

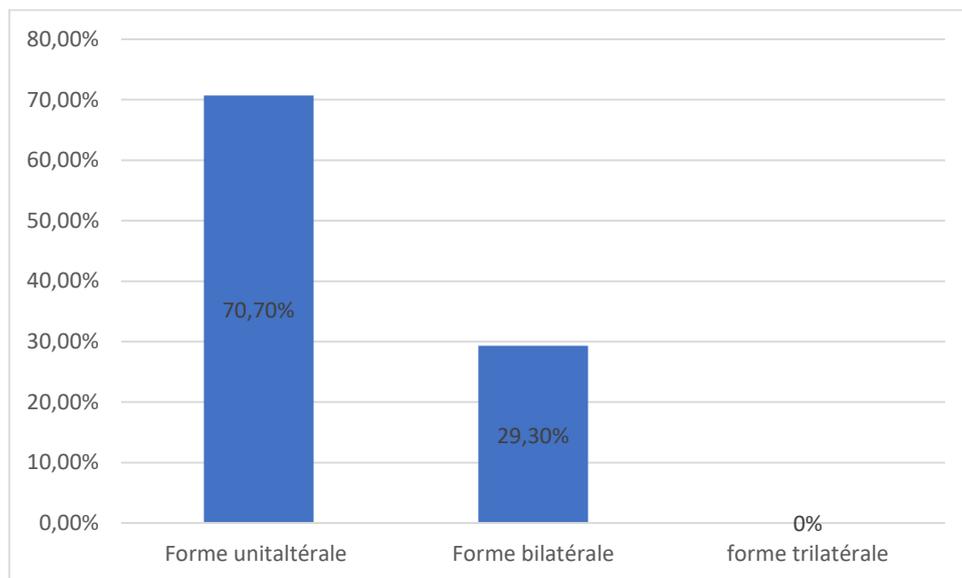
Résultat FO	Nombre de patient (%)
Masse blanchâtre	41 (63.7%)
Un décollement rétinien	11(16.9%)
Un essaimage vitréen	14 (21.5%)
Une exophtalmie	3 (3.07%)
Un œdème palpébral	5 (7.96%)
Chambre antérieure réduite	8 (12.3%)

➤ **Examen général**

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet à la recherche de signes de métastases, notamment des adénopathies cervicales ou des signes de métastases hépatiques. Dans notre série de cas, il n'y avait aucune particularité clinique chez tous les patients.

### 2.5. Formes cliniques :

Dans notre série, la forme unilatérale est notée chez 46 cas (70,7% des cas), tandis que la forme bilatérale est observée dans 19 cas (29,3% des cas). Dans la forme unilatérale, la répartition des cas entre les deux cotés est égale, soit 23 cas pour chaque œil. On n'a pas noté aucun cas de forme trilatérale (figure 6).



**Figure 6 : Répartition des patients selon l'unilatéralité ou la bilatéralité de l'atteinte œil par Rb**

### 3. Explorations paracliniques :

#### 3.1. Echographie oculaire :

L'échographie oculaire réalisée chez tous les patients a mis en évidence plusieurs anomalies telles que : une image hyperéchogène, des calcifications, une zone d'ombre postérieure et un soulèvement rétinien en regard, évoquant la présence de Rb.

**3.2. IRM ou TDM cérébro-orbitaire :**

L'imagerie par résonance magnétique cérébro-orbitaire (IRM) ou à défaut le scanner cérébro-orbitaire a été réalisée chez tous les patients, et elle a objectivé (tableau 6) :

**Tableau 6 : Résultats de IRM et TDM orbitaire**

Résultat IRM ou TDM orbitaire	Nombre de patients (%)
Tumeur était localisée	42 (65.5%)
Envahissement extra-oculaire	21 (32.3%)
Extension au nerf optique	10 (15,38%)
Extension aux muscles oculaires	6 (9,23%)
Extension à la graisse orbitaire	5 (7.69%)

**3.3. Bilan d'extension :**

Selon le stade de la maladie et la facteurs histo-pronostiques, des indications ont été posées chez certains patients pour compléter un bilan d'extension initial à la recherche de métastases à distance.

- Echographie abdominale.
- Radiographie thoracique.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)
- Étude cytologique de LCR.
- Myélogramme.
- Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM).
- Scintigraphie osseuse.

Il a été indiqué chez 15 patients et 9 patients ont présenté une ou plusieurs localisations métastatiques (tableau 7).

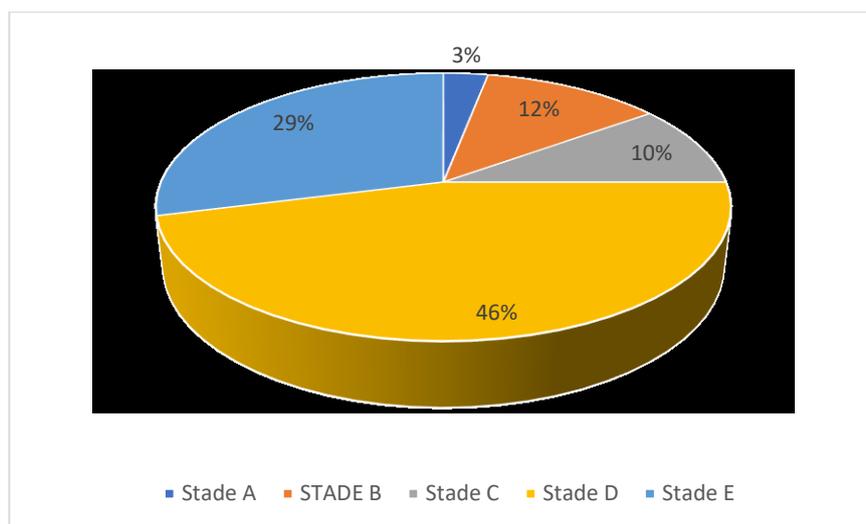
**Tableau 7 : les résultats du bilan d'extension**

Métastases	Nombre de patient (%)
Osseuses	4 (6,15%)
Méningées	4 (6.15%)
Orbitaires	2 (3,07%)
Médullaires	2 (3,07%)
Hépatiques	1 (1,53%)

**3.4. Stade de la classification Internationale du Rb intraoculaire (ICRB):**

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

Pour les deux formes : le stade prédominant est le stade D (46 % des cas), suivi par le stade E (29 % des cas), le stade B (12 % des cas), le stade C (10 % des cas), puis le stade A (3 % des cas) (figure 7, tableau 8).



**Figure 7 : La répartition des cas de Rb selon la classification ICRB.**

**Tableau 8 : répartition des stades de la tumeur selon sa latéralité**

Stade de la maladie	Tumeur unilatérale (%)	Tumeur bilatérale	
		Œil droit	Œil gauche
Stade E	13 (28.2%)	3 (15.7%)	5 (26.3%)
Stade D	16 (34.7%)	5 (26.3%)	6 (37.5%)
Stade C	10 (24.7%)	2 (10.5%)	4 (21%)
Stade B	7(16.2%)	7 (36.8%)	3 (15.7%)
Stade A	0	2 (10.5%)	1 (5.2%)

### 3.5. Examen anatomopathologique :

L'examen histologique de la pièce d'exérèse a confirmé le diagnostic de rétinoblastome. Il a mis en évidence 31 cas de Rb indifférenciés (50% des cas), 29 cas de Rb différenciés (46,8% des cas) et 2 cas de Rb infiltrant diffus (32,3% des cas). Il a permis de définir des groupes de risque (tableau 9), guidant les indications du traitement adjuvant :

- ✓ Groupe à risque élevé : 8 patients (16 % des cas) présentent des facteurs de haut risque métastatique.
- ✓ Groupe à risque moyen : 23 patients (46% des cas).
- ✓ Groupe à faible risque : 19 patients (38%) sont classés à faible risque.

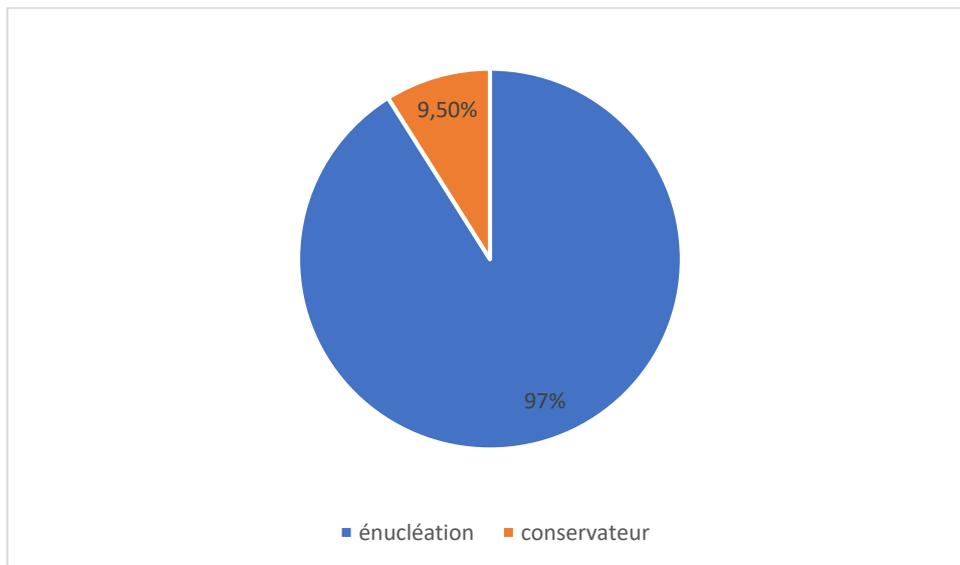
**Tableau 9 : répartition des patients selon groupes de facteurs histo-  
pronostiques**

		<b>Nombre de patient (%)</b>
Groupe à risque élevé	Envahissement extra scléral	2 (3.17%)
	Envahissement tranche de section du NO	4 (6.3%)
Groupe à risque moyen	Envahissement massif de la choroïde	13(20%)
	Envahissement rétro laminaire du NO	6 (9.5%)
	Envahissement du segment antérieur.	4 (6.34%)
Groupe à faible risque		19 (30.1%)

**4. Prise en charge thérapeutique :**

**4.1. Traitement chirurgical :**

L'énucléation a été indiquée chez 63 patients (97% des cas), 42 cas avaient une forme unilatérale (soit 42 yeux énucléés), 15 patients avaient une forme bilatérale dont 11 patients ont bénéficié de l'énucléation de l'œil le plus atteint, et 3 cas des 2 yeux (soit un total de 21 yeux énucléés) (figure 8).



**Figure 8 : Répartition des patients selon la PEC thérapeutique**

#### 4.2. Traitement conservateur :

Le nombre des yeux ayant subi un traitement conservateur est de 19 yeux soit 29,2% du nombre total des yeux traités (84 yeux). Il s'agit principalement de la cryothérapie, la thermothérapie et la chimiothérapie intra artérielle (tableau 9). Il s'agit de 13 patients parmi ceux atteints d'un rétinoblastome bilatéral (22,2% des cas), en raison de l'atteinte minime de l'œil controlatéral après avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante et une énucléation de l'œil le plus atteint. Aucun cas de rétinoblastome unilatéral n'a bénéficié d'un traitement conservateur. (Tableau 10)

**Tableau 10 : répartition des patients selon le moyen thérapeutique**

Type de traitement conservateur	Nombre de patient (%)
Cryothérapie	4 (6,15%)
Curiethérapie	1 (1.53%)
Thermothérapie	7 (1.76%)
Chimiothérapie intra-artérielle	4 (6.15%)
Laserothérapie	1 (1.76%)

#### 4.3. Chimiothérapie néoadjuvante :

Quarante-cinq patients (soit 69.2%) ont été mis sous chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole Rb 2008 (Carboplatine : 200 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J3, VP 16 : 100mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J3 et VCR : 1.5 mg/m<sup>2</sup>/j J1) pour faciliter l'énucléation. Deux patients avaient reçu 1 seule cure, 31 patients avaient reçu 2 cures, 10 patients avaient reçu 4 cures, un patient avait reçu 5 cures et un patient avait reçu 6 cures.

#### 4.4. Chimiothérapie adjuvante

Parmi les 63 patients opérés, 29 patients (36.5% des cas) ont été mis sous chimiothérapie post-opératoire selon le protocole Rb 2008, en alternant des cures CADO (vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/j J1 et J5, cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5 et doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>/j J5) et Carbo-VP16 (carboplatine 200 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J3 et étoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J3), à raison de 4 cures pour 23 patients (36,5% des cas) présentant des caractéristiques histopathologiques à risque moyen et à raison de 6 cures chez 6 patients (9,5% des cas) présentant des caractéristiques histopathologiques à risque élevé (envahissement de la tranche de section du nerf optique chez 4 patients, envahissement extra-scléral pour 2 patients).

#### 4.5. Radiothérapie :

Elle a été indiquée chez les 6 patients (9.5% des cas) présentant des facteurs histo-pronostiques élevés. Elle n'a été réalisée que chez 4 patients, les 2 autres sont décédés au cours de la chimiothérapie post-opératoire.

#### 4.6. Traitement palliatif

Dans Une thérapie palliative a été administrée chez 4 patients (6%). Il s'agit d'une thérapie primaire chez 1 seul patient métastatique d'emblée au niveau osseux et une thérapie secondaire chez 3 patients qui ont progressé au cours du traitement.

**Tableau 11 : Moyens thérapeutiques indiqués chez nos patients**

Moyen thérapeutique	Nombre de patient (%)
Énucléation	63 (97%)
Traitement conservateur	13 (22,2%)
Chimiothérapie néoadjuvante	45 (69,2%)

Chimiothérapie adjuvante	29 (36,5%)
Radiothérapie	6 (9,5%)
Traitement métronomique	4 (6,15%)

**5. Evolution et complications :**

✓ **Rémission complète**

Dans notre série, 45 patients (69,2%) sont en rémission complète appréciée cliniquement et radiologiquement. Les patients en rémission complète bénéficient d'un suivi régulier au SHOP et en ophtalmologie.

✓ **Progression :**

Cinq cas ont présenté une progression tumorale au cours de la prise en charge thérapeutique. Trois patients ont présenté une atteinte méningée et 2 patients ont présenté une progression de la masse au niveau orbitaire.(tableau12)

✓ **Rechute**

Quatre cas ont rechuté après avoir terminé leur traitement (tableau12)

**Tableau 12 : localisation des rechutes et progressions de la maladie**

Progression et rechute	Nombre de patient (%)
Osseuse	4 (6,15%)
Méningée	4 (6.15%)
Orbitaire	2 (3,07%)
Médullaire	2 (3,07%)
Hépatique	1 (1,53%)

✓ **Décès:**

Dix-sept patients sont décédés (26,15%). Huit patients (12,3%) sont décédés à la suite de la progression de la maladie, 8 cas (12.3%) sont décédés avant le début du traitement suite à une maladie très évoluée au diagnostic et 1 cas (1.53 %) est décédé suite dans le tableau d'un choc septique suite à une neutropénie fébrile.

✓ **Perdu de vue :**

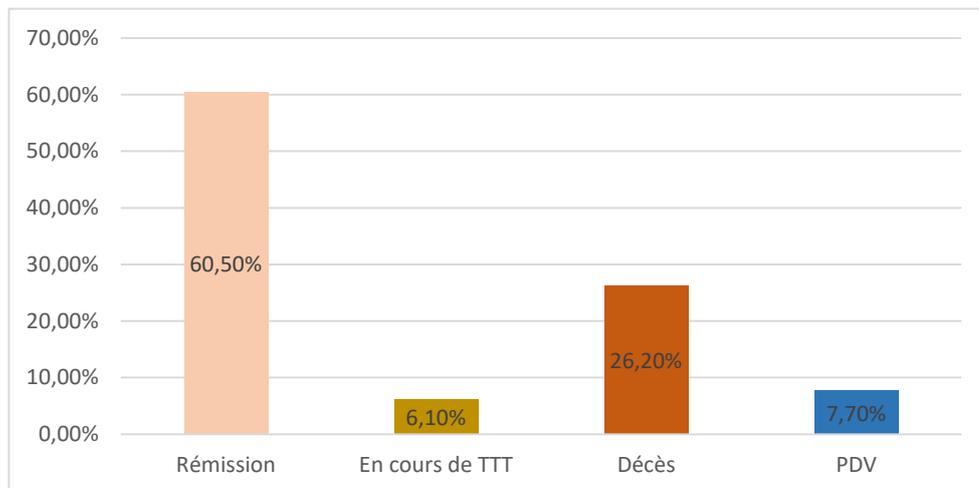
On n'a noté 5 cas perdu de vue au cours du traitement ou après rémission.

✓ **Survie globale :**

La survie globale à la fin du traitement est de 75,4%. Après 5 ans, elle est estimée à 60%. La survie globale des patients atteints d'une maladie intraoculaire est de 90% contre 60,5% pour les patients atteints d'une maladie extra oculaire. Les patients atteints de tumeurs bilatérales (84,2%) ont un taux de survie global plus élevé que les formes unilatérales (71,7%).

### ✓ Complications :

Nous avons noté des complications essentiellement liées au traitement. Sept patients (10,7% des cas) ont présenté des épisodes de neutropénie fébrile chimio-induite avec bonne évolution sous traitement antibiotique sauf pour 1 seul cas qui est décédé dans le cadre d'un choc septique. Deux patients (soit 3 % des cas) ont présenté un syndrome hémorragique en rapport avec une thrombopénie chimio-induite. Un patient (1,5% des cas) a présenté une hypoacousie après le traitement par chimiothérapie. Un patient (1,5% des cas) a présenté une lésion érythémateuse périorbitaire suite au traitement local avec une bonne cicatrisation après un traitement adapté. Aucun cas de cancer secondaire n'a été détecté jusqu'à présent.



**Figure 9 : Evolution des patients**

## B. Etude analytique

### 1. Répartition des délais diagnostiques selon l'âge du patient :

Le délai total médian le plus long est noté chez les enfants âgés de 3 ans à 15 ans (8.2 mois) et le plus court est objectivé chez les enfants âgés de moins de 1 an (5.35 mois) avec une différence statistiquement significative ( $p=0.01$ ) pour le délai patient et ( $p=0.006$ ) pour le délai total. (tableau 13)

**Tableau 13 : Répartition des délais diagnostiques selon l'âge du patient**

**(mois)**

Les tranches d'âges	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
0 à 1 an				
Total des patients	14	14	14	14
Moyenne	0.54	5.5	1.39	5,35
Ecart-type	0,91	6.37	1.62	6.69
1 an à 3 ans				
Total des patients	42	42	42	42
Moyenne	0.68	5.2	1.2	7,16
Ecart-type	0.87	6.76	1.67	7.09
3 ans à 15 ans				
Total des patients	9	9	9	9
Moyenne	0.83	8.66	1.6	8.20
Ecart-type	0.90	6.68	1.68	7.07
P	0.08	<b>0.01</b>	0.42	<b>0.006</b>

**2. Répartition des délais diagnostiques selon le sexe du patient :**

Le délai total médian est de 8.01 mois pour les filles et 8.12 mois pour les garçons. L'association n'a pas atteint la signification entre le délai total ( $p=0,57$ ), le délai du patient ( $p=0,98$ ), le délai du médecin ( $p=0,10$ ) et le sexe.(tableau 14)

**Tableau 14 : Répartition des délais diagnostiques selon le sexe du patient**

**(mois)**

	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
M				
Total des patients	31	31	31	31
Moyenne	0.69	6.09	1.33	8.12
Ecart-type	0.88	6.59	1.64	6.95
F				
Total des patients	34	34	34	34
Moyenne	0.68	6.00	1.32	8.01
Ecart-type	0.87	6.57	1.63	6.95
P	0.10	0.98	0.14	0.57

**3. Répartition des délais diagnostiques selon le niveau socio-économique du patient :**

L'analyse du délai total en fonction du niveau socio-économique révèle une différence significative entre le niveau de vie du patient et le délai de diagnostic. En effet, la moyenne du délai total est de 8.21 mois pour le bas niveau socio-économique et de 6.93 mois pour le niveau socio-économique moyen avec une valeur de p de 0,002 pour le délai total et de 0.01 pour le délai patient. (tableau 15)

**Tableau 15 : Répartition des délais diagnostiques selon le niveau socio-économique du patient (mois)**

	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
Bas niveau socio-économique				
Total des patients	55	55	55	55
Moyenne	0.63	6.13	1,45	8.21
Ecart-type	0.87	6.57	1.63	6.95
Niveau socio-économique satisfaisant				
Total des patients	10	10	10	10
Moyenne	0.97	5.32	0.64	6.93
Ecart-type	0.94	6.85	1.81	7.10
P	0.96	0.01	0.21	0.002

**4. Répartition des délais diagnostiques selon la symptomatologie initiale :**

L'analyse du délai total en fonction du symptôme clinique montre que le délai total médian le plus court est associé au strabisme (6,25 mois), suivi par l'exophtalmie (11,47 mois) et la baisse de l'acuité visuelle (12,4 mois). On note une différence statistiquement significative pour l'exophtalmie ( $p=0.04$ ). (tableau 16)

**Tableau 16 : Répartition des délais diagnostiques selon la symptomatologie initiale (mois)**

Symptôme	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
Leucocorie				
Total des patients	55	55	55	55
Moyenne	0.87	6.57	1.2	8.17
Ecart-type	0.87	6.57	1.63	6.95
P	0.18	0.45	0.63	0.67
Strabisme				
Total des patients	7	7	7	7
Moyenne	0.55	5.65	1.07	6.25
Ecart-type	0.58	6.32	1.77	6.38
P	0.07	0.47	0.67	0.72
Exophtalmie				
Total des patients	8	8	8	8
Moyenne	0.68	6.00	1.2	11.47
Ecart-type	0.89	6.81	1.68	10.14
p	0.38	0.04	0.91	0.84
BAV				
Total des patients	7	7	7	7
Moyenne	0.72	6.0	1.68	7.72
Ecart-type	0.94	6.8	1.78	7.03
p	0.42	0.09	0.54	0.60

**5. Répartition des délais diagnostiques selon la latéralité de la tumeur :**

L'analyse du délai total en fonction de la latéralité de la tumeur ne révèle pas de différence significative entre les tumeurs unilatérales et bilatérales. En effet, la moyenne du délai total est de 8 mois pour les tumeurs unilatérales et de 7,51 mois pour les tumeurs bilatérales, avec une valeur de p de 0,2. (tableau17)

**Tableau 17 : Répartition des délais diagnostiques selon la latéralité de la tumeur (mois)**

	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
<b>Tumeur unilatérale</b>				
Total des patients	19	19	19	19
Moyenne	0.69	6.09	1.33	8.01
Ecart-type	0.91	6.37	1.62	6.69
P	0.58	0.26	0.52	0.2
<b>Tumeur bilatérale</b>				
Total des patients	46	46	46	46
Moyenne	0.69	5.5	1.3	7.51
Ecart-type	0.88	6.95	1.64	6.95
P	0.58	0.26	0.54	0.2

**6. Répartition des délais diagnostiques selon le stade de la classification**

**ICRB :**

Le délai médecin le plus court est observé chez les patients qui ont un stade D avec une différence statistiquement significative ( $p=0,02$ ), on a noté également une différence statistiquement significative pour le délai total des patients du même stade ( $p=0,04$ ) (tableau 16).

**Tableau 18 : Répartition des délais diagnostiques selon le stade de la classification ICRB (mois)**

	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
Stade E				
Total des patients	20	20	20	20
Moyenne	0.72	5.89	1.32	7.94
Ecart-type	0.88	6.10	1.65	6.93
P	0.91	0.71	0.44	0.84
STADE D				
Total des patients	24	24	24	24
Moyenne	0.68	5.84	1.35	7.88
Ecart-type	0.87	6.57	1.63	6.95
P	0.02	0.29	0.24	0.04
STADE C				
Total des patients	14	14	14	14
Moyenne	0.7	6.14	1.37	8.25
Ecart-type	0.89	6.65	1.66	6.99
P	0.09	0.91	0.16	0.44
STADE B				
Total des patients	13	13	13	13
Moyenne	0.69	6.25	1.45	7.66
Ecart-type	0.91	6.98	1.72	7.33
p	0.40	0.85	0.53	0.61

**7. Evolution des patients selon le délai diagnostic :**

Le délai médecin moyen le plus court est de 0.68 mois est retrouvé chez les patients en rémission avec une différence statistiquement significative (p=0.04). (tableau 19)

**Tableau 19 : Evolution des patients selon le délai diagnostic (mois)**

	Délai médecin	Délai patient	Délai traitement	Délai total
<b>Rémission</b>				
Total des patients	45	45	45	45
Moyenne	0.68	6.00	1.32	8.01
Ecart-type	0.77	6.37	1.63	6.95
P	0.04	0.27	0.99	0.93
<b>Rechute</b>				
Total des patients	15	15	15	15
Moyenne	0.74	6.18	1.41	8.34
Ecart-type	0.88	6.60	1.65	6.93
P	0.89	0.74	0.63	0.65
<b>Dèce</b>				
Total des patients	17	17	17	17
Moyenne	0.70	6.12	1.36	8.19
Ecart-type	0.81	6.02	1.65	6.13
p	0.36	0.25	0.58	0.63

## IV. DISCUSSION

Le Rb (Rb) est une tumeur maligne rare de la rétine. Il représente 4% de l'ensemble des cancers pédiatriques [1]. C'est le cancer intraoculaire primaire le plus fréquent chez les enfants et la plupart des cas sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans [2,3]. Dans le monde, on estime qu'il y a 5000 à 8000 nouveaux cas chaque année [1]. Le symptôme initial le plus fréquent est la leucocorie [4]. Le diagnostic précoce est fondamental pour le succès thérapeutique. Si le Rb est le cancer pédiatrique qui a le taux de survie le plus élevé dans les pays développés, il reste un sujet de préoccupation dans les pays en développement vu le retard du diagnostic et le taux de mortalité encore élevé [6,7,8].

### A. Rappel anatomique

L'œil humain, un organe d'une complexité remarquable, se divise en deux grandes parties : le globe oculaire et ses annexes. Comprendre l'anatomie de l'œil est essentiel pour appréhender les pathologies oculaires telles que le RB [9].

Le Globe Oculaire :

Le globe oculaire est la structure principale de l'œil, il comprend quatre parties fondamentales :

- ❖ La Couche Protectrice : Cette couche comprend la cornée et la sclère. La cornée, transparente et bombée, constitue la surface externe de l'œil, tandis que la sclère, robuste et blanche, forme la partie postérieure et maintient la forme de l'œil.
- ❖ La Couche Vasculaire : Également connue sous le nom d'uvée, cette couche comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. L'iris, avec sa

pupille au centre, régule la quantité de lumière entrant dans l'œil. Le corps ciliaire sécrète l'humeur aqueuse, tandis que la choroïde, riche en vaisseaux sanguins, assure l'approvisionnement en sang de la rétine.

- ❖ La Couche Visuelle : La rétine et le nerf optique constituent la couche visuelle. La rétine, composée de cellules photosensibles appelées bâtonnets et cônes, convertit la lumière en signaux électriques transmis au cerveau par le nerf optique.
- ❖ Le Contenu de la Cavité Interne : Cette cavité renferme l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. L'humeur aqueuse, produite par le corps ciliaire, maintient la pression intraoculaire et fournit des nutriments à l'œil. Le cristallin, transparent et flexible, se trouve derrière l'iris et aide à la mise au point de l'image sur la rétine. Le corps vitré, une substance gélatineuse, remplit l'espace entre le cristallin et la rétine.

Les Annexes de l'Œil :

Les annexes de l'œil comprennent les muscles extra-oculaires, les nerfs, les paupières, le système lacrymal et l'orbite. Ces structures travaillent en harmonie pour protéger et soutenir le globe oculaire, ainsi que pour assurer son bon fonctionnement [10].

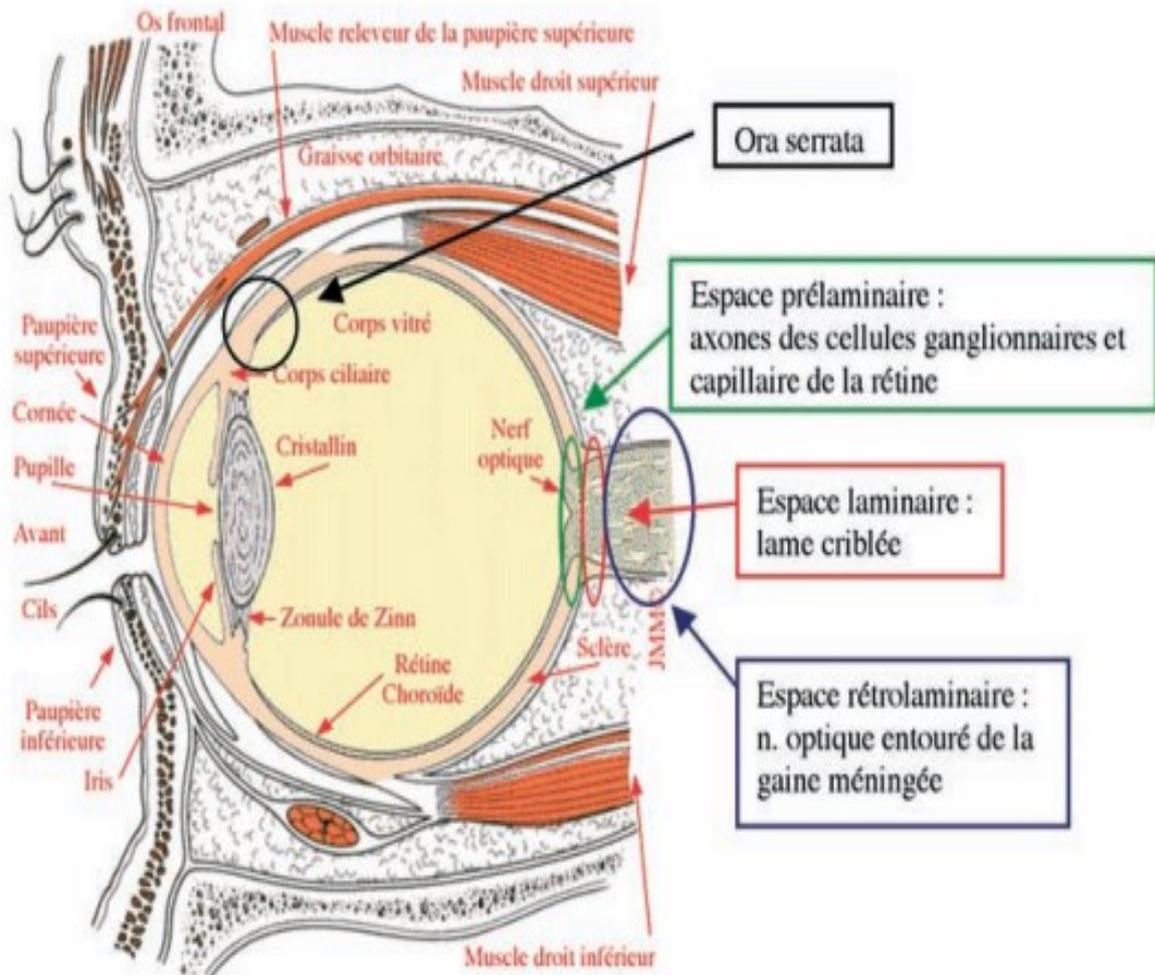


Figure 10 : Rappel Anatomique de l'œil [10].

## **B. Epidémiologie**

### **1. Incidence**

Le Rb est une tumeur maligne rare qui se développe à partir des cellules rétiniennes précoces chez les enfants. Il représente environ 4 % de tous les cancers pédiatriques, avec une incidence annuelle mondiale d'environ 1 cas pour 15 000 à 20 000 naissances vivantes. Il n'y a pas de prédisposition pour une race ou un sexe ou un côté droit ou gauche. Soixante pour cent des cas de Rb sont unilatéraux, il peut survenir de manière sporadique ou être hérité génétiquement. Les formes héréditaires sont généralement bilatérales et surviennent à un âge plus précoce que les formes sporadiques [1,2].

Bien que le Rb puisse affecter les enfants dans le monde entier, les disparités économiques et structurelles entre les pays développés et les pays en développement peuvent influencer la répartition géographique de la maladie. Aux USA, son incidence est de 11 cas par million d'enfants de moins de 15 ans, avec 200 à 300 nouveaux cas par an [11, 12]. En revanche, des études dans certaines régions d'Afrique ont rapporté des taux d'incidence pouvant aller jusqu'à 20 cas par million d'enfants de moins de cinq ans [3,13].

Au Maroc, l'incidence est estimée à 40 nouveaux cas par an, dont la plupart sont des formes sporadiques. Dans le SHOP de l'hôpital d'Enfants de Rabat, le Rb représente 2% parmi les nouveaux cas de cancers tous types confondus. [13]

Dans notre étude, sur une période de 11 ans et 11 mois, le Rb représente 4 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer pédiatrique.

### **2. Age :**

L'âge médian au moment du diagnostic varie en fonction de divers

facteurs tels que le premier symptôme observé, les antécédents familiaux, la forme unilatérale ou bilatérale de la maladie, le caractère héréditaire ou sporadique, la localisation de la tumeur, le niveau socio-économique ainsi que la qualité et la disponibilité des soins médicaux. [14]

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 25 mois, ce qui est cohérent avec la littérature où environ 80 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de trois ou quatre ans, en moyenne à 24 mois [15]. En Égypte, Zomor et al ont rapporté 262 cas de Rb ayant un âge moyen de 20,6 mois au moment du diagnostic, un âge moyen de 18,87 mois dans la forme bilatérale de la maladie et de 25,7 mois dans la forme unilatérale. Ces résultats sont similaires au résultat trouvé dans notre série [16 ,17].

### **3. Sexe :**

Le Rb affecte généralement les deux sexes, mais il existe des variations dans la prévalence entre les sexes. Les études épidémiologiques montrent généralement une légère prédominance chez les garçons par rapport aux filles, bien que cette différence puisse varier selon les populations étudiées.[18]

Une étude de Jairam et al. publiée en 2019 a examiné la répartition selon le sexe des patients atteints de Rb. L'étude a révélé que sur 150 patients, 54,7% des cas étaient des garçons et 45,3% des cas étaient des filles. Cela indique une légère prédominance masculine dans cette cohorte spécifique [19]. L'étude de Moukouri EN. au Cameroun a objectivé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.16 (2 garçons et 12 filles) [20]. Dans notre étude Le sexe ratio (H/F) est de 0,9 avec une légère prédominance féminine.

### **4. Niveau socio-économique :**

Le niveau socio-économique peut avoir un impact significatif sur tous les aspects du parcours de soins des patients atteints de Rb. Dans notre étude 75,3% de nos patients avaient un niveau socio-économique bas et 85% de cas vivaient en milieu rural. Ce qui pourrait expliquer le retard de diagnostic.

### **C. Les facteurs influençant les délais de diagnostics dans le Rb :**

Pour minimiser les délais diagnostiques dans le Rb, il est crucial d'identifier les divers domaines où des actions peuvent être entreprises. Le délai total diagnostique, parfois appelé "délai total de diagnostic", se compose de trois phases. Tout d'abord, il y a le délai du patient, qui représente la période entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale. Ensuite, vient le délai du médecin, qui mesure le temps écoulé entre cette première consultation et la confirmation du diagnostic. Enfin, il y a le délai de traitement, qui indique le laps de temps entre la confirmation du diagnostic et le début du traitement. En comprenant et en intervenant dans ces différents domaines, nous pouvons espérer diminuer les délais de diagnostic et améliorer la prise en charge des patients atteints de Rb.

### ➤ Délai total et l'âge du patient :

L'âge des enfants semble jouer un rôle crucial dans le délai de diagnostic du Rb. Dans notre étude, Les données révèlent une variation significative entre le délai total médian et les tranches d'âge des patients ( $p=0.006$ ).

Une étude menée en Amérique latine a mis en évidence qu'être âgé de plus 24 mois au moment du diagnostic était significativement lié à un délai total plus long [21].

### ➤ Délai total et le sexe du patient :

Concernant le sexe des enfants, les données ne montrent pas de différence significative dans le délai total entre les garçons et les filles. Cette constatation suggère que le sexe ne semble pas être un facteur déterminant dans le délai de prise en charge du Rb.

### ➤ Délai total et le niveau socio-économique :

Le délai diagnostique dans les pays à revenu élevé est significativement plus court, avec des études montrant un délai total moyen de 38 jours au Royaume-Uni, 45 jours aux États-Unis et 60 jours en Suisse [22]. En revanche, dans des pays comme l'Inde et l'Afrique du Sud, des études ont montré un délai diagnostique médian entre 4 et 8 mois. Il est évident que la configuration des systèmes de santé exerce une influence sur l'obtention d'intervalles plus courts [23 ,24]. Ceci est cohérent avec notre étude ou l'impact du niveau socio-économique des patients sur le délai total est statistiquement significatif ( $p=0.002$ ). Il existe des explications plausibles à ces résultats, notamment la rareté des programmes de dépistage, ainsi que des difficultés d'accès aux soins, lorsque de longues distances ou des barrières géographiques isolent les patients des centres de traitement.

L'association entre le niveau d'éducation des parents, en particulier le niveau d'éducation maternelle et le pronostic du cancer pédiatrique est également bien établie dans la littérature médicale [25].

Une étude menée par LEANDER, a décrit une campagne internationalement reconnue comme un excellent exemple de succès dans la réduction du délai total chez les patients atteints de Rb. Le délai total moyen était de 7,2 mois avant la campagne, réduit à 5,5 mois après l'intervention menée au Honduras [26].

➤ **Délai total et la présentation clinique :**

Il existe une corrélation significative entre les signes cliniques et le retard diagnostique. Dans notre étude, parmi les signes cliniques révélateurs, le strabisme est associé au délai total médian le plus court (7,48 mois). Cependant, le symptôme qui exerce une influence significative sur le délai total est l'exophtalmie ( $p=0,04$ ), car c'est un symptôme qui mène rapidement à une consultation ophtalmologique.

Dans une étude menée en Argentine par Navo MD, les différences les plus importantes dans la présentation du Rb dans leur pays sont la fréquence plus élevée d'enfants amenés à consulter un médecin en raison d'une hypertrophie des globes oculaires et la fréquence plus faible de ceux qui étaient atteints uniquement de strabisme ou de leucocorie [27].

L'étude menée en Amérique latine a rapporté que le strabisme peut présenter des intervalles plus longs entre la première visite et la référence à un ophtalmologiste, probablement parce que l'évaluation du strabisme chez les jeunes enfants est encore controversée et qu'il pourrait y avoir une croyance selon laquelle le strabisme est considéré comme "normal" avant l'âge

de 6 mois [28,29].

➤ **Délai total et la latéralité de la tumeur :**

L'analyse du délai total en fonction de la latéralité de la tumeur ne révèle pas de différence statistiquement significative entre les tumeurs unilatérales et bilatérales. Cependant, Dans la littérature, l'âge de présentation du Rb est corrélé au risque de maladie bilatérale. En effet, les patients bilatéraux présentent la maladie à un âge plus jeune, généralement vers l'âge d'un an, tandis que les patients atteints d'une maladie unilatérale la développent plutôt au deuxième ou troisième année de vie [30].

➤ **Délai total et le stade de la classification ICRB :**

L'analyse en fonction du stade de la maladie révèle des différences significatives dans les délais de diagnostic, avec des délais plus longs observés pour les stades les plus avancés. Le stade D présente un délai médian total significativement plus long ( $p=0.04$ ) par rapport aux autres stades, ce qui souligne l'importance d'une détection précoce pour améliorer les résultats cliniques.

Erwenne et Franco ont mené une étude au Brésil, qui a montré que le renvoi tardif (plus de six mois) était corrélé à une extension extra oculaire [31]. Dans une étude menée au Mexique par Marco A. Ramírez-Ortiz, les résultats montrent que plus l'intervalle entre le début des symptômes et la consultation est long, plus le risque de maladie disséminée est élevé. Cette constatation suggère que si ce délai était raccourci, il pourrait y avoir une diminution concomitante du nombre de maladies extra-oculaires [32].

### ➤ Délai total et évolution de la maladie :

En ce qui concerne l'évolution des patients, nous avons constaté des délais totaux similaires entre les patients en rémission, en progression, en rechute et décédés. Cependant, une différence significative ( $p=0.04$ ) a été observée dans le délai du médecin pour les patients en rémission, ce qui indique une confirmation rapide du diagnostic pour ce groupe de patients.

Brasme et al. ont établi que le diagnostic retardé était associé à de mauvais résultats pour le Rb et éventuellement pour la leucémie, le néphroblastome et le rhabdomyosarcome [33]. En revanche, Selistre n'a trouvé aucune association significative entre un délai de diagnostic total  $> 6$  mois et un mauvais pronostic [34].

Pour conclure, le retard de diagnostic du Rb est influencé par divers facteurs, notamment le manque de sensibilisation, les obstacles socio-économiques et les lacunes dans les systèmes de santé. L'analyse révèle que des revenus plus faibles, des distances plus longues vers les centres de traitement et le strabisme comme premier symptôme contribuent à ce retard. Pour améliorer la situation, il est crucial de sensibiliser davantage, d'améliorer l'accès aux soins et de former les professionnels de la santé. En ciblant ces domaines, nous pouvons réduire les délais de diagnostic et améliorer les résultats pour les patients atteints de Rb.

## **D. Présentation clinique :**

Les développements récents liés au Rb portent sur plusieurs aspects cruciaux. Tout d'abord, en ce qui concerne le diagnostic, il est primordial de souligner l'importance de la reconnaissance et de la prise en charge des symptômes, souvent initialement subtils et facilement négligés, afin de favoriser un dépistage précoce de la maladie [35].

### **1. Antécédents pathologiques**

La présence d'un cas de Rb chez l'un des parents ou chez un membre de la famille doit être soigneusement recherchée à l'interrogatoire. Parfois, cette notion n'est pas spontanément connue et il faut rechercher éventuellement la présence d'une maladie oculaire apparue en bas âge qui aurait nécessité une énucléation. Il faut aussi rechercher les cancers de toute nature, apparus à n'importe quel âge, car il existe chez les membres d'une famille atteinte un risque plus élevé de développer d'autres tumeurs malignes [35]. Dans notre série, on a noté un seul cas de forme familiale de Rb.

### **2. Circonstances de découverte :**

Deux symptômes majeurs sont caractéristiques du Rb, mais ils sont encore trop souvent méconnus : la leucocorie et le strabisme.

- ❖ La leucocorie, également connue sous le nom de « réflexe blanc pupillaire » ou « œil de chat », se manifeste par un reflet blanc dans la pupille, qui est en fait la visualisation directe de la tumeur à travers la zone pupillaire. Même si ce symptôme n'est pas détecté lors de l'examen clinique, il est crucial que les parents signalent tout signe de leucocorie afin que l'enfant soit rapidement dirigé vers un ophtalmologiste pour un examen approfondi du fond d'œil après

dilatation pupillaire [34]. (figure 11)



**Figure 11 : Leucocorie**

- ❖ Le strabisme, qu'il soit détecté par les parents ou observé par les médecins, ne doit pas être négligé, même chez les nourrissons. Il est essentiel de différencier le spasme accommodatif physiologique d'un véritable strabisme chez le nourrisson. Tout strabisme, même s'il est intermittent, nécessite une consultation ophtalmologique urgente avec un examen du fond d'œil.

- ❖ Autres signes :

Les autres circonstances de diagnostic sont moins fréquentes (exophtalmie, hyphéma, œil rouge douloureux, buphtalmie ( figure 12), pseudohypopion, hétérochromie irienne, glaucome, perte visuelle) [36].



**Figure 12 : Buphtalmie**

Dans notre étude la leucocorie a été le mode de révélation le plus fréquent (84,4% des cas), suivi par le strabisme (15,8 % des cas), ce qui est retrouvé dans la littérature [37,38]. Des études menées aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Suisse et en Finlande ont montré que la leucocorie est le symptôme le plus fréquent, observé dans environ 50 à 60 % des cas, suivi par le strabisme (25%) et les signes inflammatoires (6-10%) [39,40].

### **3. Les formes cliniques :**

Le Rb, peut se présenter sous différentes formes cliniques, notamment unilatérale, bilatérale ou trilatérale, sporadique ou héréditaire.

- ❖ La forme Unilatérale : Dans cette forme, la tumeur ne concerne qu'un seul œil. Elle représente la majorité des cas de Rb et peut être sporadique (non héréditaire) ou héréditaire (avec un risque accru de développer des tumeurs dans les deux yeux et un risque pour la progéniture) [41].
- ❖ La forme Bilatérale : Dans cette forme, les deux yeux sont affectés par la tumeur. Cette présentation est souvent associée à un Rb héréditaire et présente un risque plus élevé de propagation métastatique [41].
- ❖ La forme Exophytique : la tumeur se développe vers l'extérieur de la rétine, formant une masse saillante ou une tumeur visible à l'œil nu. Cette croissance peut se présenter sous forme de masse blanche ou jaune qui peut être observée à travers la pupille. Les tumeurs exophytiques sont souvent plus faciles à détecter visuellement, mais peuvent également se propager vers d'autres structures oculaires adjacentes [42].

- ❖ La forme Endophytique : À l'inverse, dans le Rb endophytique, la tumeur se développe vers l'intérieur de la rétine, en poussant à travers les couches internes de l'œil. Cette croissance peut ne pas être visible à l'œil nu [43].
- ❖ La forme trilatérale du Rb est une manifestation rare de la maladie caractérisée par la présence de tumeurs primitives rétiniennes ainsi qu'une tumeur maligne extra rétinienne, tumeurs du système nerveux central, telles que le gliome du nerf optique, le méningiome ou d'autres tumeurs intracrâniennes [44].

Dans notre série, 28 cas avaient la forme unilatérale (62.2% des cas) et 17 cas avaient la forme bilatérale (37.7 % des cas). Aucun cas de forme trilatérale n'a été rapporté. Dans la série publiée par Broaddus E. portant sur 658 cas de Rb, la forme unilatérale est prédominante (71.9%) par rapport aux formes bilatérales (26.7%) [45].

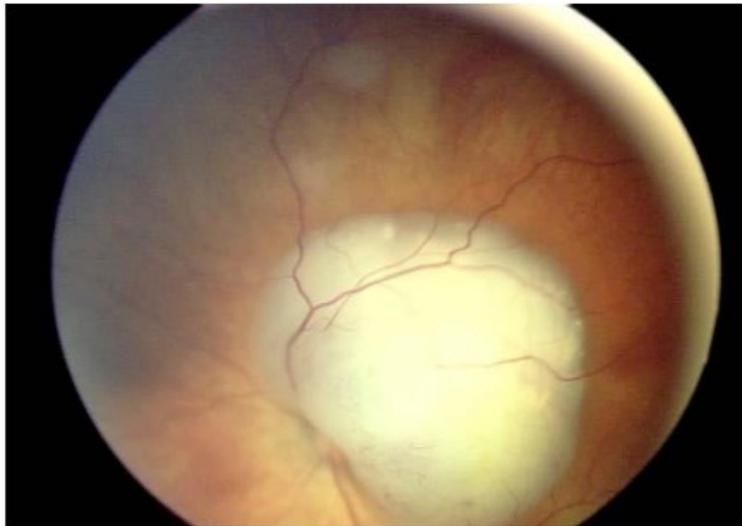
#### **4. Signes physiques :**

Le diagnostic de Rb reste clinique, fondé sur l'examen du FO (figure 13) sous anesthésie générale (AG), il permet de poser le diagnostic dans 90% des cas, il est le plus souvent complété par une échographie oculaire et par une imagerie cérébro-orbitaire.

Le FO sous AG, réalisé au mieux par l'ophtalmoscopie indirecte au casque de Schepens et une loupe permettant de visualiser l'ensemble de la rétine depuis le pôle postérieur jusqu'à la zone la plus antérieure ou ora serrata. Il permet de préciser les caractéristiques suivantes :

- La présence d'une ou plusieurs masses blanchâtres.
- La latéralité des lésions.

- Leurs dimensions (surface et volume).
- Leur localisation en mentionnant en particulier leur rapport avec les structures sensibles (nerf optique, macula, ora serrata).
- Les anomalies vasculaires.
- Les hémorragies et les exsudats.
- La présence de calcifications, d'essaimage vitréen, rétinienne sous rétinien.
- Un décollement de rétine et les quadrants concernés [46].



**Figure 13 : FO au moment du diagnostic de Rb**

Dans notre étude, l'examen du FO a été réalisé chez tous les patients et a objectivé une masse blanchâtre chez 63,07% des patients, un décollement rétinien dans 16.9% des cas, un essaimage vitréen chez 21,5% des cas, une exophtalmie chez 4,6% des cas.

## E. Exploration radiologique :

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

### 1. Echographie oculaire :

L'échographie oculaire (figure 14) met en évidence une masse tissulaire vascularisée avec des zones hyperéchogènes multifocales (calcifications). Elle permet aussi de mettre en évidence un décollement de la rétine [47,48].

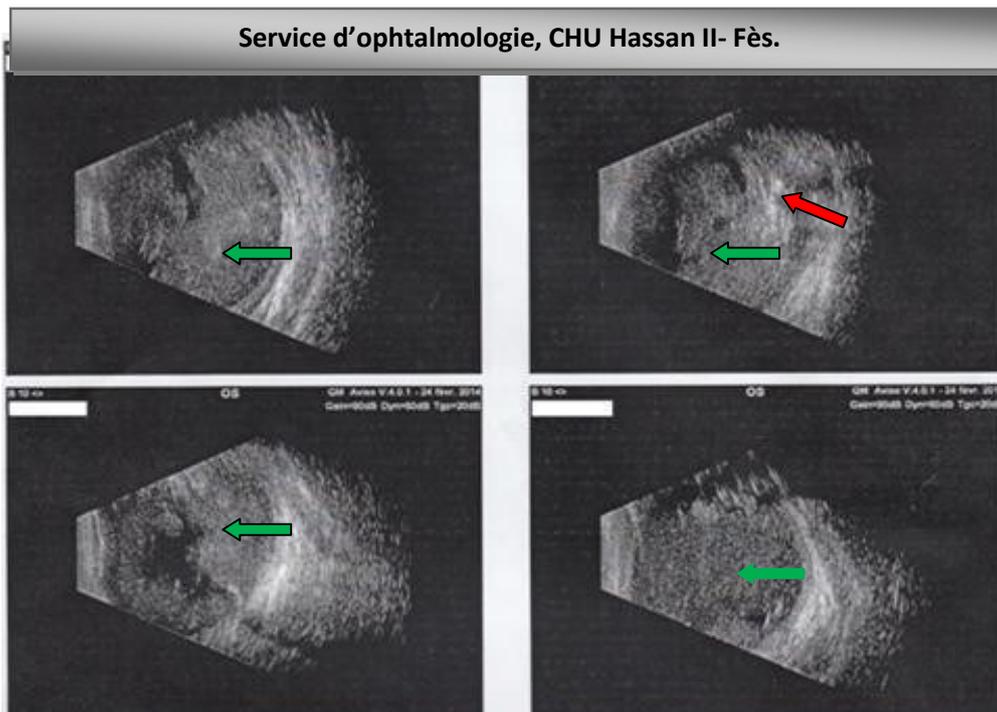


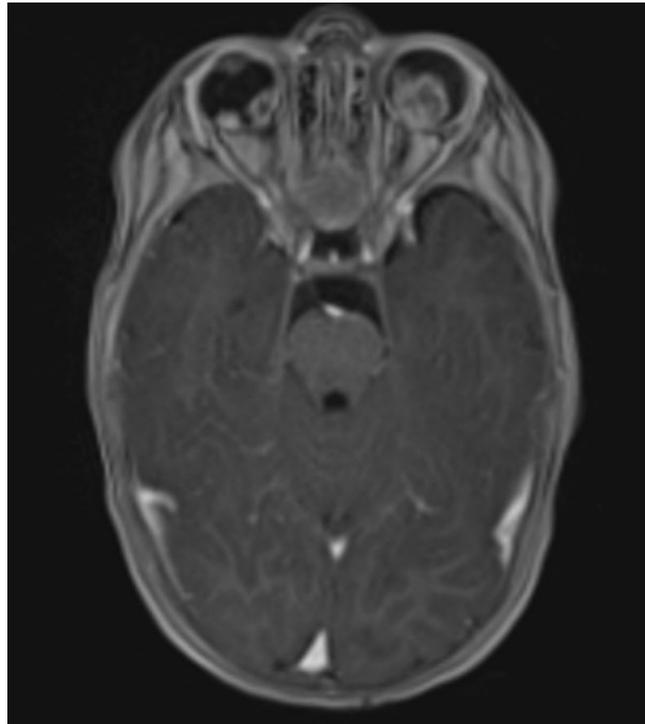
Figure 14: échographie oculaire montrant un volumineux processus tumoral tissulaire hyperéchogène (flèche verte) avec des calcifications (flèche rouge) sans décollement de la rétine.

### **2. TDM cérébro-orbitaire :**

La TDM est demandée au cas où la réalisation de l'IRM n'est pas possible, elle permet de poser le diagnostic (calcification), de réaliser le bilan d'extension (infiltration du nerf optique, métastases à distance) et de chercher une tumeur associée [49].

### **3. IRM cérébro-orbitaire :**

Elle est indispensable dans le bilan d'extension local et la recherche des lésions intracrâniennes. Le Rb apparaît légèrement à modérément hyper-intense sur les images pondérées en T1 et hypo-intense (hyposignal) sur les coupes pondérées en T2 [50], avec rehaussement après injection du produit de contraste. Elle est plus performante dans la détection de l'envahissement du nerf optique, l'infiltration de la choroïde et de la sclérotique, et qui représente des facteurs pronostiques importants [50,51]. Elle permet de poser le diagnostic dans les cas difficiles, comme dans le cas de la forme infiltrante qui pose un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de coat (dans sa forme avancée) et la toxocarose [52,53].



**Figure 15 : IRM montrant un Rb bilatéral avec infiltration de la graisse intraconique et du nerf optique à gauche avant chimiothérapie**

#### **4. Bilan d'extension :**

La dissémination locale du Rb se fait dans trois directions principales :

- Antérieure : pénétrant dans le vitré, le corps ciliaire et la chambre antérieure,
- Postérieure : en suivant le nerf optique et l'espace sous-arachnoïdien.
- En profondeur à partir de la rétine vers la choroïde, la sclère et l'orbite.

En ce qui concerne la dissémination extra-oculaire, la tumeur peut envahir l'orbite, en passant directement à travers la sclère ou en empruntant les canaux perforants qui contiennent les artères et les nerfs ciliaires. Elle peut également s'étendre vers le cerveau, en se propageant à partir de l'espace sous-arachnoïdien. Une dissémination aussi par voie hématogène ou

lymphatique dans tout le corps est rapportée [54].

### 5. Examen anatomopathologique

L'examen histologique de la pièce d'exérèse, permet de confirmer le diagnostic de Rb et de définir les groupes de risque, guidant ainsi les indications du traitement adjuvant : Trois situations peuvent se présenter :

➤ Groupe de risque faible :

- Envahissement choroïdien minime.
- Envahissement du nerf optique absent ou limité à sa portion pré-laminaire.

➤ Groupe de risque moyen :

- Envahissement rétro-laminaire du nerf optique.
- Envahissement choroïdien massif.
- Envahissement du segment antérieur de l'œil.

➤ Groupe de haut risque :

- Exérèse microscopique incomplète
- Envahissement de la tranche de section du nerf optique, ou des gaines méningées.
- Envahissement extra-sclérale.

Dans notre étude 9.7% des patients opérés avaient des facteurs histopronostiques élevés, 37% des cas avaient facteurs histopronostiques de moyens risques et 53% avaient des facteurs histopronostiques de faibles risques.

## F. Classifications du Rb :

### ❖ La classification de REESE–ELLSWORTH :

Les premières classifications du Rb étaient principalement cliniques, se basant sur des critères tels que la localisation de la tumeur dans la rétine, la taille, et le nombre de tumeurs présentes. La classification Reese–Ellsworth, introduite dans les années 1960 par les ophtalmologistes Albert B. Reese et Robert M. Ellsworth, a été l'une des premières à catégoriser les tumeurs en fonction de leur taille, de leur localisation et de leur caractère uni ou multifocal [55]. Elle a été élaborée pour aider à évaluer la sévérité de la maladie et à guider les choix thérapeutiques. Elle catégorise les tumeurs rétinoblastomateuses en cinq groupes en fonction de leur taille, de leur localisation et de leur menace potentielle pour la vision [56].( tableau 20)

**Tableau 20 : Classification de Reese Ellsworth en 5 groupes [56]**

I	Very favorable	Solitary tumor, <4 DD in size, at or behind the equator Multiple tumors, none >4 DD in size, all at or behind the equator
II	Favorable	Solitary tumor, 4–10 DD in size, all at or behind the equator Multiple tumors, 4–10 DD in size, behind the equator
III	Doubtful	Any lesion anterior to the equator Solitary tumor, >10 DD, behind the equator
IV	Unfavorable	Multiple tumors, some >10 DD Any lesion extending anteriorly to the ora serrata
V	Very unfavorable	Massive tumor involving over half the retina Vitreous seeding

### ❖ Classification Internationale du Rb intraoculaire IIRC :

L'imagerie médicale, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie, joue un rôle crucial dans la classification du Rb. La classification IIRC intègre des caractéristiques radiologiques pour évaluer l'extension intraoculaire de la tumeur, facilitant ainsi la planification du traitement [57].

Elle a été développée en 2006 par le Dr Guillermo Chantada et ses collaborateurs. Elle a pour but de son développement était de proposer une classification standardisée pour évaluer l'extension intraoculaire du Rb, facilitant ainsi la communication entre les professionnels de la santé et la recherche internationale sur cette maladie pédiatrique.

La classification IIRC répartit les tumeurs en cinq groupes allant de A à E, en fonction de leur taille, de leur site et d'autres critères, notamment la présence d'essaimage vitréen (présence de petites colonies de cellules cancéreuses dans le vitré) et/ou de décollement de rétine.[56] (tableau 21)

**Tableau 21 : Classification ABC, Classification Internationale du Rb intraoculaire IIRC [56].**

	International intraocular Retinoblastoma classification (IIRC)
Group A (very low risk)	All tumors are 3mm or smaller; confined to the retina and at least 3 mm from the foveola and 1,5mm from the optic nerve. No vitreous or subretinal seeding is allowed
Group B (low risk)	Eyes with no vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumor of any size or location. Retinal tumors may be of any size or location not in a group A. Small cuff of subretinal fluid extending $\leq 5$ mm from the base of the tumor is allowed
Group C (moderate risk)	Eyes with focal vitreous or subretinal seeding and discrete retinal tumors of any size and location. Any seeding must be local, fine, and limited so as to be theoretically treatable with radioactive plaque, up to one quadrant of subretinal fluid may be present.
Group D (high risk)	Eyes that have diffuse vitreous or subretinal seeding and /or massive, non-discrete endophytic or exophytic disease. Eyes with more extensive seeding than Group C Massive and/ or diffuse intraocular disseminated disease including exophytic disease and $>1$ quadrant of retinal detachment. May consist of greasy vitreous seeding or avascular masse. Subretinal seeding may be plaque-like
Group E (very high risk)	Eyes that have been destroyed anatomically or functionally with one or more of the following irreversible neovascular glaucoma, massive intraocular hemorrhage, aseptic orbital cellulitis, tumor anterior to anterior vitreous face, tumor touching the lens, diffuse infiltrating retinoblastoma and phthisis or pre-phthisis.

❖ La classification TNM clinique et pathologique :

Le pronostic global du cancer s'établit selon le système de classification par stade Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) de l'American Joint Committee on Cancer et de l'Union internationale contre le cancer. Elle a été récemment mise à jour de TNM7 à TNM8. Publié en 2018.[57] (tableau 22)

**Tableau 22 : The TNM classification for retinoblastoma. [57]**

Definition of primary tumor (cT)		
cTX		Unknown evidence of intraocular tumor
cT0		No evidence of intraocular tumor
cT1		Intraocular tumor(s) with sub-retinal fluid $\leq$ 5mm from the base of any tumor
	cT1a	Tumors $\leq$ 3mm and further than 1.5 mm from the disc and fovea
	cT1b	Tumors $>$ 3 mm or closer than 1.5 mm to the disc and fovea
cT2		Intraocular tumor(s) with retinal detachment, vitreous seeding or sub-retinal seeding
	cT2a	Sub-retinal fluid $>$ 5 mm from the base of any tumors
	cT2b	Tumors with vitreous seeding and/or sub-retinal seeding
cT3		Advanced intraocular tumor(s)
	cT3a	Phthisis or pre-phthisis bulbi
	cT3b	Tumor invasion of the pars plana, ciliary body, lens, zonules, iris or anterior chamber
	cT3c	Raised intraocular pressure with neovascularization and/or

		buphthalmos
	cT3d	HypHEMA and/or massive vitreous hemorrhage
	cT3e	Aseptic orbital cellulitis
cT4		Extraocular tumor(s) involving the orbit, including the optic nerve
	cT4a	Radiological evidence of retrobulbar optic nerve involvement or thickening of the optic nerve or involvement of the orbital tissues
	cT4b	Extraocular tumor clinically evident with proptosis and orbital mass
<b>Definition of regional lymph nodes (cN)</b>		
cNX		Regional lymph nodes cannot be assessed

Dans notre étude la classification utilisée est la classification IIRC avec le stade prédominant est le stade D (46 % des cas), suivi par le stade E (29 % des cas), le stade B (12 % des cas), le stade C (10 % des cas) et le stade A (3 % des cas). A noter que 38.4% des cas de formes bilatérales sont de groupe A, B et C contre 5.3% dans les formes unilatérales.

### **G. Diagnostic différentiel :**

De nombreuses affections de l'œil chez l'enfant en bas âge peuvent simuler un Rb. Certaines sont de diagnostic facile, d'autres cependant posent un réel problème pouvant aller jusqu'à l'énucléation [58].

Les principaux diagnostics différentiels retrouvés en cas de suspicion du Rb sont surtout la maladie de Coats et la persistance du vitré primitif.

#### ➤ **La maladie de Coats :**

Elle est caractérisée par un développement anormal des vaisseaux sanguins de la rétine. Elle peut entraîner des déficits fonctionnels pouvant aller jusqu'à la cécité. La maladie peut se manifester par une baisse de l'acuité visuelle, un strabisme ou une leucocorie qui est causée par des exsudats jaunâtres accumulés au pôle postérieur. La maladie de Coats se distingue du Rb par un âge moyen d'apparition plus élevé (6 à 10 ans), une absence d'hérédité, la présence de télangiectasies et d'exsudats massifs [59].

#### ➤ **La persistance et l'hyperplasie du vitré primitif (PHVP) :**

Appelée aussi persistance de la circulation fœtale, est une anomalie congénitale rare du développement oculaire. C'est le résultat d'un défaut de régression des structures embryonnaires qui sont le vitré primitif et l'artère hyaloïde. Une membrane rétrolentale blanchâtre peut alors donner une leucocorie qui est la principale cause de consultation des patients atteints de la PHVP [60].

D'autres diagnostics plus rares peuvent parfois faire évoquer un Rb tels que les hémorragies vitréennes, la toxocarose oculaire, la vitréo-rétinopathie exsudative familiale, le décollement de rétine rhégmato-gène, le colobome, et l'hamartome astrocytaire [61].

## **H. Traitement :**

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de Rb est très complexe. Elle nécessite la collaboration d'une équipe multidisciplinaire expérimentée (onco-pédiatre, pédiatre, ophtalmo pédiatre, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute, généticien, psychologue, neurochirurgien interventionniste et oculariste).

### **1. Objectif du traitement :**

Il est d'abord de sauver la vie, ensuite de garder le globe et enfin de préserver une fonction visuelle satisfaisante tout en minimisant la toxicité et les effets secondaires à long terme des différents traitements [62].

Le traitement du Rb s'est transformé durant les dix dernières années du fait des progrès de la chimiothérapie et des traitements conservateurs locaux qui ont remplacé progressivement les indications de l'énucléation et de la radiothérapie externe [63].

### **2. Moyens thérapeutiques :**

#### **1. Énucléation :**

Bien que mutilante, elle a contribué à la transformation du pronostic vital de l'affection. Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs évoluées (les tumeurs du groupe E). Elle consiste à enlever le globe oculaire après désinsertion des muscles oculomoteurs et section du nerf optique., inaccessibles aux traitements conservateurs.

Le volume du globe est remplacé par une bille de préférence bio colonisable (implant en hydrox apatite). Après 6 semaines l'oculariste peut confectionner une prothèse après moulage de la cavité conjonctivale.[64]

Dans notre étude l'énucléation a été indiquée chez 97% de nos patients. 64.6 % des cas avaient une forme unilatérale, 23 % patients avaient une forme bilatérale. Dans une étude menée en République du MALI l'énucléation a été réalisé chez 76% des patients.[62]

### **2. Traitement conservateur :**

Les plus grandes avancées thérapeutiques dans le domaine du Rb concernent les traitements conservateurs. Ils sont indiqués aujourd'hui chez environ 20 % des patients présentant un Rb unilatéral et chez la grande majorité des patients présentant une forme bilatérale, au moins pour l'un des deux yeux.[65]

Il comprend un éventail de différentes techniques utilisées seules ou en association. Leurs indications dépendent de l'évaluation de chaque tumeur et doivent être discutées dans un milieu onco-ophtalmologique spécialisé en raison de leur complexité. Les principes de base des traitements conservateurs sont les suivants :

- ✓ Diminuer le plus possible le recours à l'irradiation externe en raison de ses risques.
- ✓ Préserver la vision le plus possible. [66]

Dans notre série, 13 patients parmi ceux atteints d'un Rb bilatéral (22,2% des cas), ont bénéficié d'un traitement conservateur en raison de l'atteinte minimale de l'œil controlatéral en association avec une chimiothérapie néoadjuvante et une énucléation de l'œil le plus atteint.

### ➤ **Thermothérapie :**

Cette technique implique l'application de chaleur avec une température comprise entre 45°C et 60°C directement sur la tumeur, en utilisant des rayons infrarouges, des ultrasons ou des micro-ondes. La température seuil est adaptée et ne provoque pas de coagulation des vaisseaux rétiniens. Elle est utilisée pour le contrôle local et pour les petites tumeurs (< 4,5 mm de base et 2,5 mm d'épaisseur) situées en arrière de l'équateur du globe [67]. Dans notre étude elle a été indiquée chez 7 patients, dont 2 patients avaient un stade D, 2 malades avaient un stade C, 3 patients avaient un stade B.

### ➤ **Cryothérapie :**

C'est une technique de traitement qui consiste à geler les cellules cancéreuses à l'aide d'une sonde à basse température. Elle convient aux petites tumeurs (< 3,5 mm de base et < 2 mm d'épaisseur) situées en avant de l'équateur du globe [68]. Dans notre étude, elle a été réalisée chez 4 patients dont deux avaient un stade D et deux avaient un stade B.

### ➤ **Thérapie au laser :**

Ce type de thérapie utilise un laser à argon de 520 nm pour coaguler l'apport sanguin de la tumeur en générant de la chaleur avec des températures supérieures à 65 °C dans la zone de traitement. Il est utilisé pour les petites tumeurs postérieures sans ensemencement, et également utilisée pour traiter la néovascularisation rétinienne associée à une tumeur [69]. Dans notre étude il a été réalisé chez une seule patiente classé stade D.

### ➤ Chimiothérapie périoculaire :

Cette technique consiste à injecter certains agents de chimiothérapie dans les tissus entourant l'œil. Cela est généralement pratiqué en combinaison avec une chimiothérapie systémique lorsqu'il est soupçonné que les tissus autour de l'œil n'absorbent pas autant de médicaments de la circulation sanguine que nécessaire. Les indications de première intention de la chimiothérapie périoculaire sont les yeux avancés bilatéraux du groupe D ou E dans lesquels une dose locale de chimiothérapie plus élevée est nécessaire.

### ➤ Chimiothérapie intravitréenne (IVT) :

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

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

L'indication pour la chimiothérapie intravitréenne comprend les graines vitreuses réfractaires au traitement standard et les graines vitreuses récurrentes après un traitement antérieur [70,71,72].

### ➤ Chimiothérapie intra-artérielle :

Cette technique implique l'injection directe des agents de chimiothérapie dans l'artère qui alimente l'œil. Comme ils sont injectés directement dans l'artère ophtalmique, des doses plus faibles sont utilisées par rapport à celles utilisées dans la chimiothérapie systémique. Elle est utilisée pour le Rb unilatéral ou non germinal, les tumeurs récurrentes suite à une chimiothérapie intraveineuse antérieure ou à une radiothérapie par plaques [73]. Dans notre étude elle a été réalisée chez 4 patients classés tous un stade D.

### ➤ Curiethérapie ou brachytherapie :

Ce type de traitement fait référence à l'implantation de matières radioactives sur la sclère au-dessus de la base de la tumeur. L'absorption tissulaire des rayonnements ionisants provoque des dommages à l'ADN et la mort cellulaire. Elle est utilisée pour les tumeurs solitaires de taille moyenne (6 à 15 mm et > 3 mm de la papille optique ou de la fovéa) et, s'il y a peu de liquide sous-rétinien, elle peut généralement être utilisée pour contrôler la tumeur [74].

Des études telles que celle de Shields et al. (2002) ont montré l'efficacité de la curiethérapie dans le traitement du Rb avec des taux de récurrence locorégionale et de préservation oculaire encourageants [66]. Dans notre étude, elle a été utilisée chez un seul patient ayant un stade B.

Au total, Le traitement conservateur a été réalisé exclusivement dans les formes bilatérales, au niveau de l'œil le moins atteint chez 15 patients (groupes A et B localisés) et au niveau des deux yeux chez 2 patients. Le nombre des yeux ayant subi un traitement conservateur est de 19 yeux soit

29,2% du nombre total des yeux traités (84 yeux). Il s'agit principalement de la cryothérapie, la thermothérapie et la chimiothérapie intra artérielle.

### **3. Chimiothérapie systémique :**

La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur et favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l'envahissement vitréen pour rendre la tumeur accessible à des traitements focalisés [75].

#### **➤ En préopératoire :**

La chimiothérapie est administrée pour 2 objectifs :

- ✓ Dans le but de faciliter un traitement conservateur.
- ✓ Dans le but de faciliter l'énucléation.

Le protocole est basé sur l'administration de 3 cures de chimiothérapie ou plus, selon la réponse tumorale en se basant sur la combinaison de la Carboplatine (200 mg/m<sup>2</sup>), l'étoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) et la vincristine (1.5 mg/m<sup>2</sup>) [76].

Dans notre étude la chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 69.2% de nos patients.

#### **➤ En post opératoire :**

Elle est administrée après l'énucléation, son objectif principal est d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui pourraient avoir été laissées en place après la chirurgie, réduisant ainsi le risque de récurrence de la maladie.

Le protocole de la chimiothérapie post-opératoire est basé sur une alternance des cures CADO et Carbo/VP16 en 4 à 6 cycles, comprenant les molécules suivantes :

La cure CADO (Vincristine (1.5m/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide (300mg/m<sup>2</sup>), doxorubicine (60mg/m<sup>2</sup>)) et la cure carbo/Vp16 (carboplatine 200mg/m<sup>2</sup>,

étoposide (100mg/m<sup>2</sup>) [77].

L'examen anatomopathologique permet de définir les groupes à risque, guidant les indications. Ainsi un traitement adjuvant est indiqué chez les patients de facteurs histo-pronostiques élevés et moyens [78].

Dans notre étude la chimiothérapie adjuvante a été indiquée chez 36.5% de nos patients, dont 79.3% sont de groupe à risque élevé et 20,7% groupe à risque moyen.

#### **4. Radiothérapie orbitaire :**

Ce traitement efficace a permis à de nombreux enfants de conserver une vision utile, malheureusement au prix de séquelles majeures, c'est pour cette raison que l'orientation thérapeutique actuelle se fait vers une diminution des irradiations externe. Actuellement elle reste indiquée dans les tumeurs volumineuses inaccessibles aux traitements conservateurs même après chimiothérapie de réduction et en cas de facteurs histo-pronostiques élevés [79]. Dans notre étude, elle n'a été indiquée que chez 6 patients parmi les 65 cas.

#### **5. Perspectives de traitement :**

La thérapie génique du Rb : restent encore du domaine de l'avenir. De nombreuses équipes travaillent cependant en ce sens [80].

#### **6. Traitement palliatif :**

Lorsque la prise en charge thérapeutique à visé curative devient impossible, la décision est d'arrêter les traitements agressifs et d'entrer dans une phase palliative du traitement où les soins de confort seront privilégiés.

Le protocole adopté au sein de SHOP du CHU Hassan II-Fès se base la chimiothérapie métronomique associant le cyclophosphamide, l'étoposide et

l'acide valproïque.

La chimiothérapie métronomique permet [87, 88] :

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

Dans notre série 6 patients (9,23%) ont été mis sous traitement métronomique suite à une progression de la maladie.

### **3. Indications thérapeutiques :**

#### **✓ Rétinoblastome unilatéral :**

Le traitement repose sur l'énucléation pour les stades avancés (Groupe E), tandis que pour les stades moins avancés (Groupe D ou moins), un traitement conservateur est indiqué.

#### **✓ Rétinoblastome bilatéral :**

La prise en charge est plus complexe que celle du rétinoblastome unilatéral, car elle comporte un risque accru de nouvelles tumeurs et de cancers secondaires, ainsi qu'une menace plus prononcée pour le pronostic visuel. Par conséquent, le traitement est individualisé pour chaque cas, avec une priorité donnée à la préservation de l'œil le moins affecté.

#### **✓ Indications selon les facteurs histo-pronostiques**

Après l'énucléation et en fonction des résultats de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire, les indications de traitement sont les suivantes :

- Pour les cas présentant des facteurs histo-pronostiques élevés, une chimiothérapie associée à une radiothérapie sont indiquées.
- Pour les cas avec des facteurs histo-pronostiques de moyen risque,

une chimiothérapie adjuvante est indiquée.

**Tableau 23: International Classification and General Therapeutic Options for Retinoblastoma [81].**

Eye Group	General Feature	Specific Feature (Presence of ≥ 1)	Therapy
A	Small tumor away from fovea and optic disc	Tumor ≤ 3 mm	Laser photocoagulation Thermotherapy Cryotherapy Plaque brachytherapy
B	Larger tumor Macular Juxtapapillary Subretinal fluid	Tumor > 3 mm Tumor located < 3 mm from fovea Tumor located ≤ 1.5 mm from optic disc Presence of subretinal fluid ≤ 3 mm from tumor margin	Laser photocoagulation Thermotherapy Cryotherapy Plaque brachytherapy Intravenous/intra-arterial chemoreduction
C	Focal seeds	Presence of subretinal, vitreous seeds, or both located ≤ 3 mm from main tumor	Intra-arterial chemotherapy Intravitreal chemotherapy
D	Diffuse seeds	Presence of subretinal, vitreous seeds, or both located > 3 mm from main tumor	Intra-arterial chemotherapy Intravitreal chemotherapy Enucleation
E	Extensive tumor	Tumor occupying > 50% of the globe Neovascular glaucoma Opaque media from hemorrhage in anterior chamber, vitreous, or subretinal space Invasion of postlaminar optic nerve, choroid (> 2 mm), sclera, orbit, anterior chamber	Intra-arterial chemotherapy Enucleation Adjuvant intravenous chemotherapy if high-risk histopathological features present

## I. Evolution et complication :

Le taux de survie global est d'environ 30% en Afrique, 60% en Asie, 80% en Amérique latine et 95 à 97% en Europe et en Amérique du Nord [82]. La survie globale après 5 ans, elle est estimée à 61%. La survie globale des patients atteints d'une maladie intraoculaire est de 90% contre 60,5% pour les patients atteints d'une maladie extra oculaire. Les patients atteints de tumeurs bilatérales (84,2%) ont un taux de survie global plus élevé que les formes unilatérales (71,7%).

## V. Conclusion

Le Rb, est une tumeur rare de la rétine, elle affecte principalement les jeunes enfants et nécessite un diagnostic précoce pour une prise en charge efficace.

Les facteurs de retard de diagnostic identifiés, tels que le manque de sensibilisation, les obstacles socio-économiques et les défis cliniques, mettent en évidence la nécessité des interventions telles que des campagnes de sensibilisation à grande échelle, des programmes de dépistage systématique et des efforts visant à améliorer l'accès aux soins médicaux. En mettant l'accent sur ces mesures, il est possible de réduire les délais de diagnostic, d'améliorer la prise en charge précoce du Rb et, ultimement, d'optimiser les résultats pour les patients.

## VI. RESUME

Le rétinoblastome est une tumeur maligne embryonnaire rare qui se développe à partir des cellules de la rétine de l'œil. C'est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant moins de 5 ans. La préservation oculaire et visuelle sont les enjeux majeurs de la maladie.

L'objectif de ce travail est d'étudier les délais diagnostiques dans le rétinoblastome de l'enfant, d'analyser les facteurs de risque du retard diagnostique ainsi que de déterminer l'impact de ce retard sur la prise en charge thérapeutique des patients.

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des dossiers de tous les enfants suivis pour rétinoblastome, au service d'hémo-oncologie pédiatrique, du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 11 ans et 10 mois allant du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 Octobre 2023.

Durant cette période, nous avons colligé 65 cas dont l'âge moyen au diagnostic est de 25 mois avec un sex-ratio de 0,9. Il s'agit d'un rétinoblastome unilatéral dans 70,7% des cas et bilatéral dans 29,3% des cas. Le délai moyen entre l'apparition du premier symptôme et la consultation médicale a été établi à 5 mois. Concernant les délais moyens selon le niveau socio-économique, nous avons constaté que les patients issus de milieux défavorisés avaient un délai moyen plus long de 5,9 mois. En ce qui concerne les délais moyens selon le stade de la maladie, les patients diagnostiqués à un stade avancé présentaient un délai moyen plus long de 6,8 mois par rapport aux patients atteints de formes localisées (5,3 mois). La symptomatologie est dominée par la leucocorie (84,2% des cas) suivie par l'exophtalmie (15,8% des cas) puis le strabisme (13,2 % des cas). Le stade prédominant est le stade D,

représentant 46 % des cas. L'association chimiothérapie–chirurgie est le traitement de choix chez la majorité des patients (69,2% des cas). La chirurgie seule a été indiquée dans 27,7% des cas et le traitement conservateur dans 26,1% des cas. La radiothérapie a été indiquée dans 915% des cas. Le taux de survie global à la fin du traitement est de 7514% des cas avec un taux de survie à 5 ans de 60%.

À la lumière de ces constatations, le rétinoblastome émerge comme une pathologie pédiatrique à la fois rare et grave, engageant non seulement le pronostic visuel mais également, dans certains cas, le pronostic vital. Toutefois, il est important de souligner que le rétinoblastome demeure une maladie curable. Ainsi, pour améliorer significativement le pronostic dans notre contexte, il est impératif de renforcer les efforts en matière de diagnostic précoce et de favoriser une approche multidisciplinaire concertée.

## VII. ABSTRACT

Retinoblastoma is a rare embryonal malignant tumor that develops from the retinal cells of the eye. It is the most common intraocular malignant tumor in children under 5 years of age. Ocular and visual preservation are major concerns in the management of this disease.

The aim of this study is to investigate diagnostic delays in childhood retinoblastoma, analyze risk factors for diagnostic delay, and determine the impact of this delay on patient management. This is a retrospective and descriptive study of medical records of all children followed for retinoblastoma at the Pediatric Hematology–Oncology Department of the Hassan II University Hospital of Fez over a period of 11 years and 10 months, from January 1st, 2012, to October 31st, 2023.

During this period, we collected 65 cases with a mean age at diagnosis of 25 months and a sex ratio of 0.9. Unilateral retinoblastoma was observed in 70.7% of cases and bilateral in 29.3% of cases. The mean delay between the onset of the first symptom and medical consultation was determined to be 5 months. Regarding mean delays according to socioeconomic status, patients from disadvantaged backgrounds had a longer mean delay of 5.9 months. Concerning mean delays according to disease stage, patients diagnosed at an advanced stage had a longer mean delay of 6.8 months compared to patients with localized forms (5.3 months). The most common symptomatology included leukocoria (84.2% of cases), followed by exophthalmos (15.8% of cases), and then strabismus (13.2% of cases). Stage D was the predominant stage, representing 46% of cases. The combination of chemotherapy and surgery was the treatment of choice in the majority of patients (69.2% of cases).

Surgery alone was indicated in 27.7% of cases, and conservative treatment in 26.1% of cases. Radiotherapy was indicated in 9.15% of cases. The overall survival rate at the end of treatment was 75.14% with a 5-year survival rate of 60%.

In light of these findings, retinoblastoma emerges as a rare and serious pediatric pathology, impacting not only visual prognosis but also, in some cases, overall prognosis. However, it is important to emphasize that retinoblastoma remains a curable disease. Thus, to significantly improve prognosis in our context, it is imperative to strengthen efforts in early diagnosis and promote a concerted multidisciplinary approach.

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aerts I, Lumbroso–Le Rouic L, Gauthier–Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma Orphanet. Journal of Rare Diseases 2006, Page 1–11 1:31.
2. Doz F. Retinoblastoma: a review. Arch Pediatr, 2006 Oct; 13 (10): 1329–37.
3. Yanoff M, Sassani JW. Retinoblastoma and Pseudo glioma Ocular pathology 18, 649–674. e 7 2015, Elsevier Inc.
4. Scat Y, Liotet S, Carre F. Etude épidémiologique de 1705 tumeurs malignes de l'œil et de ses annexes. J Fr Ophtalmol 1996, 19: 83–88.
5. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer. Retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol Vol 93 N°9 2009 1129–1131.
6. Broaddus E, Topham A , Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21–23.
7. Thèse pour Obtention de grade de Docteur de l'université Paris Descartes Discipline Génétique présenté et soutenue le 22.11.2012 Version 1–25 Feb 2013.
8. Houdayer C, Gauthier Villars M, Stoppa Lyonnet D. Prédisposition génétique au Rétinoblastome Archétype de la prédisposition génétique au cancer institut Curie master conseil génétique Recherche : 21.3.2008.
9. M Santallier, J & A Péchereau. Anatomie pour les écoles d'Orthoptie, v1.0 ». Ed A & J Péchereau. Nantes, 2008.
10. Beck Popovic, M., Balmer, A., Munier, F., & von der Weid, N. X. (2006, février 1). Le rétinoblastome. Oncologie pour le praticien. DOI: 10.53738/REVMED.2006.2.51.0350

11. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361:309-10
12. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1433-40.
13. Zaid.M , thèse le rétinoblastome expérience de l'unité hématolo-oncologie du CHU HASSAN II à propos de 23 cas .2015 p.104
14. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):e45-e45. Mar doi: 10.1542/peds.109.3.e45.
15. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Rétinoblastome. Dans : Pizzo PA, Poplack DG, éditeurs. *Principes et pratique de l'oncologie pédiatrique*. 4e éd. Philadelphie : Lippincott-Raven ; 2003. p. 825-46.
16. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA et al. Review of Current Management the Retinoblastoma. *Oncologist* 2007; 12:1237-1246.
17. MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ et al. Rétinoblastome en Grande-Bretagne 1963-2002. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 33-37.
19. Little MP, Kleinerman RA, Li G and Murphy MFG. Analysis of retinoblastoma age incidence data using a fully stochastic cancer model *Int. J. Cancer* 2012; 130, 631-640.
- 18
20. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Esteve M, Asselain B, Bours D, Doz F, Desjardins L. Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008;115: 1405-1410.

21. Chévez–Barrios, P., Eagle Jr, R. C., Krailo, M., Piao, J., Albert, D., Gao, Y., ... & Hurwitz, C. (2016). Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High–Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(28), 3433–3440.
22. Usmanov, R.H.; Kivelä, T. Predicted trends in the incidence of retinoblastoma in the Asia–Pacific region. *Asia Pac. J. Ophthalmol.* 2014, 3, 151–157. [CrossRef] [PubMed]
23. Tamboli, A.; Podgor, M.J.; Horm, J.W. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arch. Ophthalmol.* 1990, 108, 128–132. [CrossRef] [PubMed]
24. Seregard, S.; Lundell, G.; Svedberg, H.; Kivelä, T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: Advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004, 111, 1228–1232. [CrossRef] [PubMed]
25. Stiller, C.A.; Parkin, D.M. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br. Med. Bull.* 1996, 52, 682–703. [CrossRef] [PubMed]
26. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: Presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003;112:1248–1255.
27. Navo E, Teplisky D, Albero R, Fandino AC, Demirdjian G, Chantada GL. Clinical presentation of retinoblastoma in a middle–income country. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(3): e97–e101. doi:10.1097/MPH.0b013e31821d18f9.

28. Perez–Cuevas R, Doubova SV, Zapata–Tarres M, et al. Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):196–203. Feb doi:10.1002/pbc.24265.
29. Ribeiro K. d C, Antoneli C. Trends in eye cancer mortality among children in Brazil, 1980–2002. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(3):296–305. doi:10.1002/pbc.20826.
30. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less–developed countries impact of socioeconomic and health–related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(11): 1432–1436. doi:10.1136/bjo.2009.168062.
31. Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra–ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1989;10(3):179–184. Jan 1 doi:10.3109/ 13816818909009874.
32. Ramirez–Ortiz MA, Ponce–Castaneda MV, Cabrera–Muñoz ML, Medina–Sans–Mon A, Liu X, Orjuela MA. Diagnostic delay and socio–demographic predictors of stage at diagnosis and mortality in unilateral and bilateral retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014;23(5):784–792. May doi: 10.1158/1055–9965.EPI–13–1069.
33. Lumbroso Le–Rouic L. Le retinoblastoma du diagnostic au suivi après traitement. *Pratique en ophtalmologie*. Décembre 2011. Vol. 5 numero 49.
34. Kivelä, T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: Retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br. J. Ophthalmol*. 2009, 93,

- 1129-1131. [CrossRef] [PubMed]
35. Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, Chan H, Heon E. Gestion et résultat du rétinoblastome unilatéral. *J AAPOS* 2009 ;13 : 546-50.
35. Société canadienne du rétinoblastome. Stratégie nationale sur le rétinoblastome Lignes directrices canadiennes en matière de soins : stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadienne. *Can J Ophthalmol* 2009 ;44(supplément 2): S1-88
36. Finger P, Harbor J, Murphree A et al. Chapitre 52 : rétinoblastome. Dans : Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, éd. Manuel de classification du cancer de l'AJCC, 7e éd. Berlin : Springer Science and Business Media, 2010 : 561-68.
37. El kettani A, Aderdour S, Benchekroun S et al. Le rétinoblastome: résultats préliminaires de protocole national de traitement à un centre médical universitaire de Casablanca. *JFO Vol.37 N° 2 février 2014* pages 115-124.
38. Rabah A. Epidémiologie des cancers de l'enfant dans l'ouest Algérien. Thèse de doctorat en sciences médicales spécialité Oncologie Médicale Université d'Oran soutenue le 07.Déc.2011.
39. Shields CL, Shields JA. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
40. Chévez-Barrios P, Hurwitz MY, Louie K, et al. Metastatic Retinoblastoma Exhibiting Exophytic Endophytic Growth Patterns. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(6):597-602.
41. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary Neoplasms in Survivors of Bilateral Retinoblastoma: The Retinoblastoma Survivor Study. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2285-2292.

42. Paulino AC . Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumor important?. *Cancer*. 1999 Jul 1;86(1):135–41.
43. Cellier C, Brisse H. Rétinoblastome Imagerie. DU oncologie oculaire. Institut Curie / Paris VI 2015. 23. Oussedik N. Le rétinoblastome et son traitement. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales, faculté de médecine d'Alger année 2002.
44. Chachoua L. Qu'en est-il de la prise en charge du rétinoblastome, en Algérie. *Santé-MAG Mars 2016 Supplément Ophtalmo* pages 24–27.
45. Ochicha O et al. pediatric malignancies in Kano, Northern Nigeria. *World J Pediatr* 2012, 8(3): 235–239.
- 46 Beck Popovic, M., Balmer, A., Munier, F., & von der Weid, N. X. (2006, février 1). Le rétinoblastome. *Oncologie pour le praticien*. DOI: 10.53738/REVMED.2006.2.51.0350
47. Lumbroso Le-Rouic L. Le retinoblastoma du diagnostic au suivi après traitement. *Pratique en ophtalmologie*. Décembre 2011. Vol. 5 numero 49
48. Caselli R, Speciale C, Pescucci C, Sampieri K. et al. Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using array CGH. *The Japan Society of Human Genetics and Springer* 2007. Doi 10.1007/s10038-007-0151-4.
49. Shields CL, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006;113:2276–2280.
50. Khandekar R, Ganesh A, Al Lawatl JA. 12 year epidemiological review of retinoblastoma in Omani children. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004 Jul; 11(3): 151– 9.
51. Vogel F. Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet*. 1979, 52: 1–5.;

- 52 Abramson DH, Beaverson K, Sangani P et coll. Dépistage du rétinoblastome : présentation de signes pronostiques de la survie du patient et de la survie oculaire. *Pédiatrie* 2003 ;112 :1248-1255
- 53 Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41-53.
54. Munier F, Balmer A. Tumeurs intraoculaires. Société Française d'Ophtalmologie. Ed Masson. Paris. 2\_002. p 468.
55. Schvartzman E, Chantada G, Fandiño A, Davila M, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996;14: 1532-6.
56. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41-53.
57. MacCarthy, A.; Birch, J.M.; Draper, G.J.; Hungerford, J.L.; Kingston, J.E.; Kroll, M.E.; Onadim, Z.; Stiller, C.A.; Vincent, T.J.; Murphy, M.F. Retinoblastoma in Great Britain 1963-2002. *Br. J. Ophthalmol.* 2009, 93, 33-37. [CrossRef] [PubMed]
58. *Community Eye Health.* 2018; 31(101): 34. Published online 2018 Jun 3.
59. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, et al. Screening children at risk for retinoblastoma: consensus report from the American association of ophthalmic oncologists and pathologists. *Ophthalmology.* 2018; 125(3):453-458
60. Zhao J, Li S, Shi J, Wang N. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1372-1375.
61. Desjardins L. Charif Chefchaouni M, Lumbroso L, Lo) C. Asselain B. Bours

- D, Vedrenne J. Zucker JM, Doz F. Funcrion results after treatment of retinoblastoma. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus < (JAAPOS). 2002, 6: 108–111.
62. Abramson DH, Ellsworth RM; Tretter P. Adams K. Kitchin FI. Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastomas. Arch Ophthalmology. 1981, 99: 1763–6.
63. Urbietta M. Nouvelles stratégies thérapeutiques du rétinoblastome. Mémoire pour l'obtention du diplôme universitaire d'oncologie pédiatrique. 1998–99. Université de Paris XI.
- 64 Desjardins L. Les tumeurs en ophtalmo-pédiatrie. Diagnostic et stratégie thérapeutique. J Fr Ophtalmol. 2000, 23 : 926–39.
- 65 Pritchard EM, Dyer MA, Guy RK. Progress in small molecule therapeutics for the treatment of retinoblastoma. Mini Rev Med Chem. 2016;16(6):430–454.
- 66 Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. Ophthalmology. 2013;120(5):997–1003.
- 67 Hwang CK, Aaberg TM Jr, Chevez-Barrios P, et al. Residual intraretinal retinoblastoma after chemoreduction failure. Arch Ophthalmol. 2012;130(2):246–248.
68. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. Ophthalmology. 2008;115(8):1398–1404.
69. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for

- retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453–1460.
70. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146582.
71. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Effect of intraarterial chemotherapy on retinoblastoma-induced retinal detachment. *Retina*. 2012;32(4):799–804.
72. Palioura S, Gobin YP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for the management of retinoblastoma in eyes with extensive (>50%) retinal detachment. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):859–864.
73. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One*. 2012;7(9):e44322.
74. Tse BC, Steinle JJ, Johnson D, et al. Superselective intraophthalmic artery chemotherapy in a nonhuman primate model: histopathologic findings. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(7):903–911.
75. Steinle JJ, Zhang Q, Thompson KE, et al. Intra-ophthalmic artery chemotherapy triggers vascular toxicity through endothelial cell inflammation and leukostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2439–2445.
76. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171–176.

77. Jabbour P, Chalouhi N, Tjoumakaris S, et al. Pearls and pitfalls of intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(3):175–181.
78. Aziz HA, Lasenna CE, Vigoda M, et al. Retinoblastoma treatment burden and economic cost: impact of age at diagnosis and selection of primary therapy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1601–1606.
79. Zanaty M, Barros G, Chalouhi N. Update on intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Sci World J.* 2014;2014:869604.
80. Zhao J, Dimaras H, Massey C, et al. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):845–851.
81. Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1084–1087.