



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



**RETINOBLASTOME :**  
**Expérience du service d'Ophtalmologie du**  
**CHU HASSAN II de Fès**

MÉMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur ECH CHERIF EL KETTANI Sarah  
Né le 15/06/1990 à RABAT

POUR L'OBTENSION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : OPHTALMOLOGIE

Sous la direction de :  
Professeur BENATIYA ANDALOUSSI Idriss

SESSION JUIN 2021

*Signature*  
**Dr. BENATIYA A. Idriss**  
Chef de service d'Ophtalmologie  
CHU Hassan II - Fès



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSTE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



**RETINOBLASTOME :**  
**Expérience du service d'Ophtalmologie du**  
**CHU HASSAN II de Fès**

MÉMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur ECH CHERIF EL KETTANI Sarah  
Né le 15/06/1990 à RABAT

POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : OPHTALMOLOGIE

Sous la direction de :  
Professeur BENATIYA ANDALOUSSI Idriss

SESSION JUIN 2021

*À nos maîtres,*

*Pour ce don inestimable, nous vous restons à jamais  
reconnaisants, sincèrement respectueux et toujours disciples  
dévoués*



# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SOMMAIRE.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>PARTIE THEORIQUE.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>I. RAPPEL.....</b>  | <b>17</b> |
| 1- EMBRYOLOGIE DE LA RETINE .....  | 17        |
| 2- ANATOMIE DE LA RETINE.....  | 21        |
| <b>II. NATURE DE LA CELLULE D'ORIGINE DU RÉTINOBLASTOME (16-18).....</b>                                     | <b>25</b> |
| <b>III. GENETIQUE .....</b>  | <b>25</b> |
| 1- GENE RB1 :.....   | 26        |
| 2- MUTATION DU GENE RB1 ET PREDISPOSITION GENETIQUE. ....  | 27        |
| 3- FACTEURS DE RISQUE IMPLIQUÉS DANS LA TUMUROGÈNÈSE .....   | 29        |
| 4- PROGRESSION DU RETINOBLASTOME .....   | 31        |
| 5- CARACTERISTIQUES DES RETINOBLASTOMES A PREDISPOSITION GENETIQUE .   | 33        |
| 6- CONSEIL GENETIQUE .....   | 36        |
| 7- PERSPECTIVES : THERAPIES FUTURES POUR LE RETINOBLASTOME .....   | 41        |
| <b>III. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES .....</b>   | <b>42</b> |
| 1- FREQUENCE ET INCIDENCE .....  | 42        |
| 2- AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC .....   | 44        |
| <b>IV. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET PARA CLINIQUES .....</b>  | <b>45</b> |
| 1- CLINIQUE :.....   | 45        |
| 2- PARACLINIQUE.....   | 49        |
| 3- FORMES CLINIQUES.....   | 57        |
| 4- RETINOCYTOME .....  | 63        |
| <b>V. CLASSIFICATION.....</b>  | <b>66</b> |
| 1- CLASSIFICATION REESE-ELLSWORTH .....  | 66        |
| 2- LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU RÉTINOBLASTOME INTRA-<br>OCULAIRE (CLASSIFICATION IRCI) .....         | 68        |
| 3- LA CLASSIFICATION TNM .....   | 70        |
| 5- CLASSIFICATION DES FORMES EXTRA OCULAIRES ( INTERNATIONAL<br>RETINOBLASTOMA STAGING SYSTEM (IRSS) ) ..... | 73        |

|                                    |  |                   |
|------------------------------------|--|-------------------|
| <b>VI.</b>                         | <b>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....</b>                               | <b>74</b>         |
| 1-                                 | LA CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS DIAGNOSTIQUES DIFFÉRENTIELS ..... | 74                |
| 2-                                 | LA MALADIE DE COATS .....  | 77                |
| 3-                                 | L'HYPERPLASIE DU VITRÉ PRIMITIF .....                              | 78                |
| 4-                                 | LA TOXOCAROSE .....  | 78                |
| 5-                                 | LA RÉTINOPATHIE DES PRÉMATURÉS OU LA FIBROPLASIE RÉTROLENTALE .    | 79                |
| <b>VIII.</b>                       | <b>TRAITEMENT.....</b>   | <b>80</b>         |
| 1-                                 | TRAITEMENT RADICAL : CHIRURGICAL.....                              | 80                |
| 2-                                 | TRAITEMENT CONSERVATEUR .....                                      | 83                |
| 3-                                 | RADIOTHERAPIE EXTERNE .....  | 92                |
| 4-                                 | CHIMIOOTHERAPIE DANS LE RETINOBLASTOME .....                       | 93                |
| 5-                                 | TRAITEMENT DU RÉTINOBLASTOME AVEC EXTENSION INTRA ORBITAIRE .      | 103               |
| 6-                                 | TRAITEMENT DU RÉTINOBLASTOME TRILATÉRAL .....                      | 103               |
| 7-                                 | TRAITEMENT DU RÉTINOBLASTOME MÉTASTATIQUE .....                    | 104               |
| 8-                                 | PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES .....                                  | 105               |
| <b>IX.</b>                         | <b>PRONOSTIC .....</b>   | <b>108</b>        |
| <b><u>PARTIE PRATIQUE.....</u></b> |  | <b><u>109</u></b> |
| <b>I.</b>                          | <b>MATERIELS ET METHODES.....</b>                                  | <b>110</b>        |
| 1.                                 | TYPE ET POPULATION D'ETUDE :.....                                  | 110               |
| 2-                                 | LIEU ET PERIODE D'ETUDE :.....                                     | 110               |
| 3-                                 | CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....                           | 110               |
| 4-                                 | COLLECTE DES DONNEES.....  | 111               |
| <b>II.</b>                         | <b>RESULTATS.....</b>  | <b>112</b>        |
| 1-                                 | DISTRIBUTION TEMPORELLE DU RETINOBLASTOME .....                    | 112               |
| 2-                                 | CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE .....   | 113               |
| 3-                                 | ETUDE CLINIQUE .....   | 119               |
| 4-                                 | EXPLORATION RADIOLOGIQUE.....                                      | 130               |
| 5-                                 | CLASSIFICATION DES RETINOBLASTOMES.....                            | 135               |
| 6-                                 | BILAN D'EXTENSION.....   | 138               |
| 7-                                 | TRAITEMENT .....   | 139               |
| 8-                                 | RÉSULTATS DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE.....                     | 144               |
| 9-                                 | EVOLUTION :.....   | 145               |

|  |                   |
|--|-------------------|
| <b>III. DISCUSSION.....</b>                | <b>146</b>        |
| 1- ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....           | 146               |
| 2- ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE .....      | 150               |
| 3- ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE .....   | 152               |
| 4- BILAN RADIOLOGIQUE.....                 | 158               |
| 5- CLASSIFICATION DE LA MALADIE .....      | 160               |
| 6- TRAITEMENT .....                        | 162               |
| 7- FACTEURS DE RISQUES HISTOLOGIQUES ..... | 166               |
| 8- EVOLUTION ET LA SURVIE.....             | 169               |
| <br>                                       |                   |
| <b><u>CONCLUSION.....</u></b>              | <b><u>171</u></b> |
| <br>                                       |                   |
| <b><u>BIBLIOGRAPHIE.....</u></b>           | <b><u>174</u></b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ADN</b>    | Acide désoxyribonucléique                    |
| <b>Atcds</b>  | Antécédents                                  |
| <b>BOM</b>    | Biopsie ostéo-médullaire                     |
| <b>CHU</b>    | Centre hospitalo-universitaire               |
| <b>Echo B</b> | Echographie B                                |
| <b>Fig.</b>   | Figure                                       |
| <b>FO</b>     | Le fond œil                                  |
| <b>FRH</b>    | Facteur de risque histologique               |
| <b>HIV</b>    | Hémorragie intra vitréenne                   |
| <b>HTO</b>    | Hypertonie oculaire                          |
| <b>IRM</b>    | Imagerie par résonnance magnétique nucléaire |
| <b>LCR</b>    | Le liquide céphalorachidien                  |
| <b>MOM</b>    | Muscle oculo moteur                          |
| <b>NO</b>     | Nerf optique                                 |
| <b>OCT</b>    | Tomographie en cohérence optique             |
| <b>OD</b>     | Œil droit                                    |
| <b>OG</b>     | Œil gauche                                   |
| <b>ODG</b>    | Les deux yeux                                |
| <b>PCR</b>    | Réaction en chaine polymérase                |
| <b>RB1</b>    | Le gène du rétinoblastome                    |
| <b>Rb</b>     | Le rétinoblastome                            |
| <b>RBB</b>    | Le rétinoblastome bilatéral                  |

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| <b>RBU</b> | Le rétinoblastome unilatéral |
| <b>RBT</b> | Le rétinoblastome trilatéral |
| <b>SA</b>  | Segment antérieur            |
| <b>TAP</b> | Thoraco–abdomino–pelvienne   |
| <b>TCT</b> | Thermo chimiothérapie        |
| <b>TDM</b> | Tomodensitométrie (scanner)  |
| <b>Tm</b>  | Tumeur                       |
| <b>Trt</b> | Traitement                   |
| <b>UBM</b> | Biomicroscopie ultrasonore   |

## LISTE DES FIGURES

- FIGURE 1 : SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE LA FORMATION DE L'ŒIL AU COURS DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE
- FIGURE 2 : DÉVELOPPEMENT DE LA RÉTINE
- FIGURE 3 : COUPES HISTOLOGIQUES DE LA RETINE
- FIGURE 4 : ÉVÉNEMENTS MENANT A LA PROGRESSION DU RETINOBLASTOME
- FIGURE 5 : INTERET DU TEST GENETIQUE DANS LA PREDICTION DU RISQUE DE RETINOBLASTOME POUR LES MEMBRES DE LA FAMILLE
- FIGURE 6: GUIDELINES POUR LE DEPISTAGE DU RETINOBLASTOME
- FIGURE 7 : ASPECTS D'UN RETINOBLASTOME À UBM
- FIGURE 8 : ASPECT OCT D'UN RETINOBLASTOME
- FIGURE 9 : MALADIE DE COATS : EXUDATS SOUS RETINIENS MASSIFS (A) ,  
COMPLIQUEE DE DECOLLEMENT DE RETINE (B)
- FIGURE 10 : RÉPARTITION ANNUELLE DES CAS DE RÉTINOBLASTOME
- FIGURE 11 : RÉPARTITION DES CAS DE RÉTINOBLASTOME PAR ANNÉE ET PAR TYPE
- FIGURE 12: RÉPARTITION DES CAS DE RÉTINOBLASTOME SELON LA TRANCHE D'ÂGE.
- FIGURE 13 : RÉPARTITION DES CAS DE RÉTINOBLASTOME SELON LE SEXE
- FIGURE 14 : RÉPARTITION DES RÉTINOBLASTOMES SELON LA DOMICILIATION
- FIGURE 15 : REPARTITION DES RÉTINOBLASTOMES SELON LE TYPE D'ATTEINTE
- FIGURE 16 : RÉPARTITION DES RÉTINOBLASTOMES EN FONCTION DU TYPE D'ATTEINTE ET LA TRANCHE D'ÂGE
- FIGURE 17 : ANTÉCÉDENTS DE CONSANGUINITÉ CHEZ LES PATIENTS.
- FIGURE 18 : RÉPARTITION DE L'ÂGE DU PÈRE DU MALADE ATTEINT DE RÉTINOBLASTOME AU MOMENT DE LA CONCEPTION
- FIGURE 19 : RÉPARTITION DE L'ÂGE DE LA MÈRE DU MALADE ATTEINT DE RÉTINOBLASTOME AU MOMENT DE LA CONCEPTION
- FIGURE 20 : RÉPARTITION DES PREMIERS SIGNES D'APPELS CLINIQUES
- FIGURE 21 : LEUCOCORIE DE L'ŒIL GAUCHE SUR UNE PHOTO PRISE SANS FLASH
- FIGURE 22 : LEUCOCORIE DE L'ŒIL GAUCHE SUR UNE PHOTO PRISE AVEC FLASH
- FIGURE 23 : EXOPHTALMIE ET CELLULITE ORBITAIRE CHEZ UN CAS AVANCE DE RETINOBLASTOME UNILATERAL

- FIGURE 24 : EXOPHTALMIE INFLAMMATOIRE CHEZ UNE PATIENTE AYANT  
CONSULTE A UN STADE AVANCE ( PHOTO DU SERVICE )**
- FIGURE 25 : REPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON LE DELAI DE CONSULTATION**
- FIGURE 26 : RÉPARTITION DES DIFFÉRENTES ATTEINTES DU SEGMENT ANTÉRIEUR**
- FIGURE 1: ASPECT DU SEGMENT ANTERIEUR DANS DES FORMES EVOLUEES**
- FIGURE 28 : PHOTO COULEUR DU FOND D'OEIL MONTRANT DE MULTIPLES BASES  
D'IMPLANTATION TUMORALES**
- FIGURE 29 : RETINOBLASTOME DE DEVELOPPEMENT ENDOPHYTIQUE**
- FIGURE 30: ECHOGRAPHIE OCULAIRE EN MODE B**
- FIGURE 31 : TDM EN COUPE AXIALE MONTRANT UNE IMAGE SPONTANEMENT  
HYPERDENSE AU NIVEAU DE L'ŒIL DROIT EN RAPPORT AVEC UNE  
MACROCALCIFICATION**
- FIGURE 32 : : TDM EN COUPE AXIALE MONTRANT UN CAS DE RETINOBLASTOME  
AVEC ATTEINTE BILATERALE**
- FIGURE 33 : TDM EN COUPE AXIALE MONTRANT UNE BILATERALISATION  
METACHRONE**
- FIGURE 34 : IRM ORBITOCEREBRALE OU COUPE AXIALE MONTRANT UN  
RETINOBLASTOME DE L'OEIL GAUCHE**
- FIGURE 35 : IRM ORBITOCEREBRALE OU COUPE AXIALE MONTRANT UN  
RETINOBLASTOME DE L'OEIL GAUCHE**
- FIGURE 36 : IRM ORBITOCEREBRALE OU COUPE AXIALE MONTRANT UN  
RETINOBLASTOME DE L'OEIL GAUCHE AVEC EXTENSION AU NERF OPTIQUE**
- FIGURE 37 : EVOLUTION RADIOLOGIQUE VERS LA PHTYSE (IRM EN SEQUENCE T2)  
AU COURS D'UNE CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE D'UN RETINOBLASTOME  
DE L'OEIL DROIT STADE E INTIALEMENT**
- FIGURE 38 : RÉPARTITION SUIVANT LES FACTEURS DE RISQUE HISTOLOGIQUES DE  
L'ENSEMBLE DES YEUX ÉNUCLÉÉS**
- FIGURE 39 : PIECE D'ENUCLEATION**

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : RISQUE EMPIRIQUE POUR LES PROCHES DE PORTER LA MUTATION DE L'ALLELE RB1 DU PROBAND

TABLEAU II : REPARTITION DE L'INCIDENCE DU RETINOBLASTOME DANS LE MONDE

TABLEAU III: CLASSIFICATION DE REESE ET ELLSWORTH DU RÉTINOBLASTOME

TABLEAU IV: CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU RÉTINOBLASTOME INTRA-OCULAIRE

TABLEAU V: CLASSIFICATION TNM DU RÉTINOBLASTOME

TABLEAU VI : CLASSIFICATION DES FORMES EXTRA OCULAIRES : INTERNATIONAL RETINOBLASTOMA STAGING SYSTEM (IRSS)

TABLEAU VII : DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU RÉTINOBLASTOME

TABLEAU VIII : POURCENTAGE DES DIFFERENTS DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS (97)

TABLEAU IX : COMPARAISON ENTRE LES DIFFERENTS TYPES DE LASERS UTILISES DANS LE RETINOBLASTOME

TABLEAU X : VOIES D'ADMINISTRATION ET DOSES DES PRINCIPALES DROGUES UTILISÉES

TABLEAU XI : LES GROUPES À RISQUE MÉTASTASIQUE EN CAS DE RÉTINOBLASTOME

TABLEAU XII : MORTALITÉ DU RÉTINOBLASTOME

TABLEAU XIII : RÉPARTITION DES CAS DE RÉTINOBLASTOME SELON LEUR ORIGINE

TABLEAU XIV : RÉSULTATS DU SCANNER AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

TABLEAU XV : RÉSULTATS DE L'IRM AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

TABLEAU XVI : CLASSIFICATION DES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX SELON RESSE ET MURPHREE

TABLEAU XVII : STADES ÉVOLUTIFS SELON MURPHREE ET REESE DE L'ENSEMBLE DES YEUX TOUCHÉS DANS LE RÉTINOBLASTOME BILATÉRAL

TABLEAU XVIII: : CLASSIFICATION DES RETINOBLASTOMES BILATERAUX SELON RESSE ET MURPHREE

TABLEAU XIX : RÉPARTITION DES RÉTINOBLASTOMES UNILATÉRAUX SUIVANT LE TRAITEMENT REÇU

TABLEAU XX : RÉPARTITION DES RÉTINOBLASTOMES BILATÉRAUX SUIVANT LE TRAITEMENT REÇU

TABLEAU XXI : REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR EVOLUTION

TABLEAU XXII : COMPARAISON DU NOMBRE DE CAS PAR AN

TABLEAU XXIII : COMPARAISON DU SEX RATIO

**TABLEAU XXIV : COMPARAISON DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC**

**TABLEAU XXV : COMPARAISON DES POURCENTAGES DES DIFFÉRENTS TYPES DU  
RÉTINOBLASTOME**

**TABLEAU XXVI : 1ERS SIGNES D'APPEL ET LEUR POURCENTAGES DANS DIFFERENTES  
SERIES**

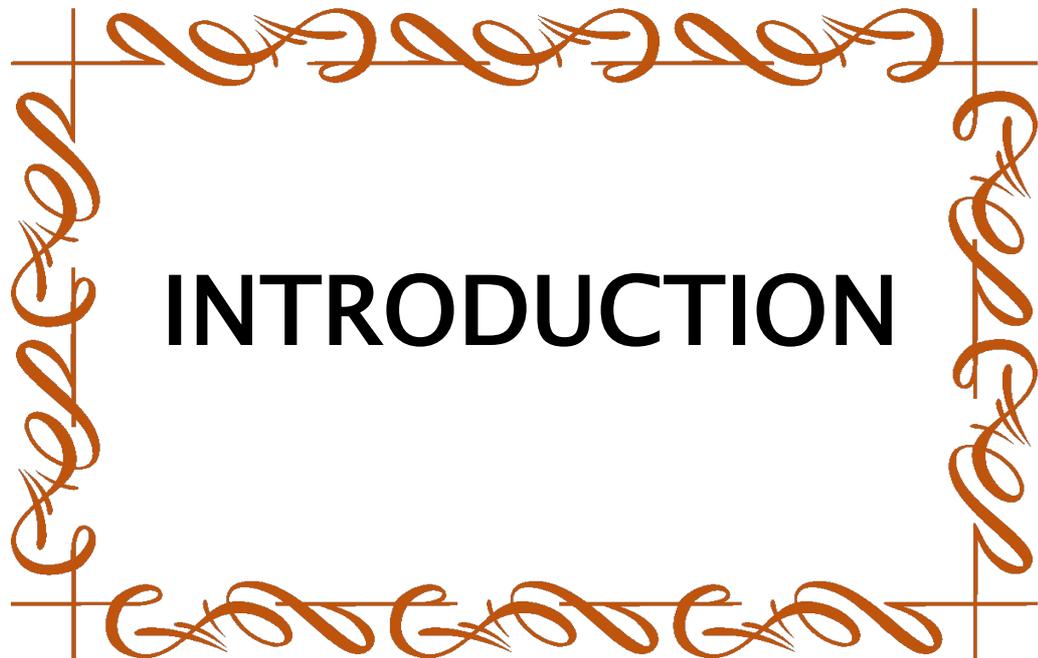
**TABLEAU XXVII : COMPARAISON DES STADES ÉVOLUTIFS DU RÉTINOBLASTOME  
UNILATÉRAL SELON LA CLASSIFICATION DE MURPHREE**

**TABLEAU XXVIII : COMPARAISON DES STADES ÉVOLUTIFS DU RÉTINOBLASTOME  
BILATÉRAL SELON LA CLASSIFICATION DE MURPHREE**

**TABLEAU XXIX : COMPARAISON DES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES  
RETINOBLASTOMES UNILATERAUX**

**TABLEAU XXX : COMPARAISON DES MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES  
RETINOBLASTOMES BILATERAUX**

**TABLEAU XXXI : FACTEURS DE RISQUES HISTOLOGIQUES RETROUVEES DANS  
DIFFERENTES SERIES**



# INTRODUCTION

Le rétinoblastome (Rb) est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une tumeur rare, spécifique de l'enfant de moins de 5 ans (1).

Elle est la 2ème tumeur maligne intra oculaire par ordre de fréquence, après les mélanomes tous âges confondus (2-4).

Le rétinoblastome est une tumeur intra oculaire embryonnaire hautement maligne qui se développe à partir des cellules immatures de la rétine. D'origine génétique, elle constitue le prototype des syndromes à prédisposition héréditaire au cancer (5 ;6) .

Il a été décrit pour la première fois en 1597 par l'anatomiste Petrus Pavius dans un rapport d'autopsie d'un enfant âgé de 3 ans décédé des suites d'une tumeur oculaire décrite comme étant faite «d'une substance encéphaloïde mélangée avec du sang et comme de l'os écrasé» (7 ;8).

Trois siècles après, en 1809 Wardrop établit le rétinoblastome comme une entité distincte (9 ;10). Ce jeune ophtalmologiste écossais est le premier qui proposa l'énucléation comme le traitement curatif du rétinoblastome .

Mais ce n'est qu'en 1926 que le pathologiste américain Verhoeff, après avoir constaté la ressemblance histologique de la tumeur à la rétine embryonnaire indifférenciée, lui donna le nom de rétinoblastome (9 ;10) qui a été adopté par la société américaine d'ophtalmologie au cours de la même année (2).

De nos jours , dans les pays développés, malgré sa rareté, ce cancer infantile a bénéficié de très grands progrès dans le domaine du traitement qui est de plus en plus conservateur. Ceci est rendu possible grâce à un diagnostic précoce où le dépistage et la génétique jouent un rôle capital. Les efforts déployés ont transformé

en un siècle le pronostic du rétinoblastome d'un cancer mortel presque à 100% des cas en un cancer curable dans 99% des cas.



**PARTIE  
THEORIQUE**

## **I. RAPPEL**

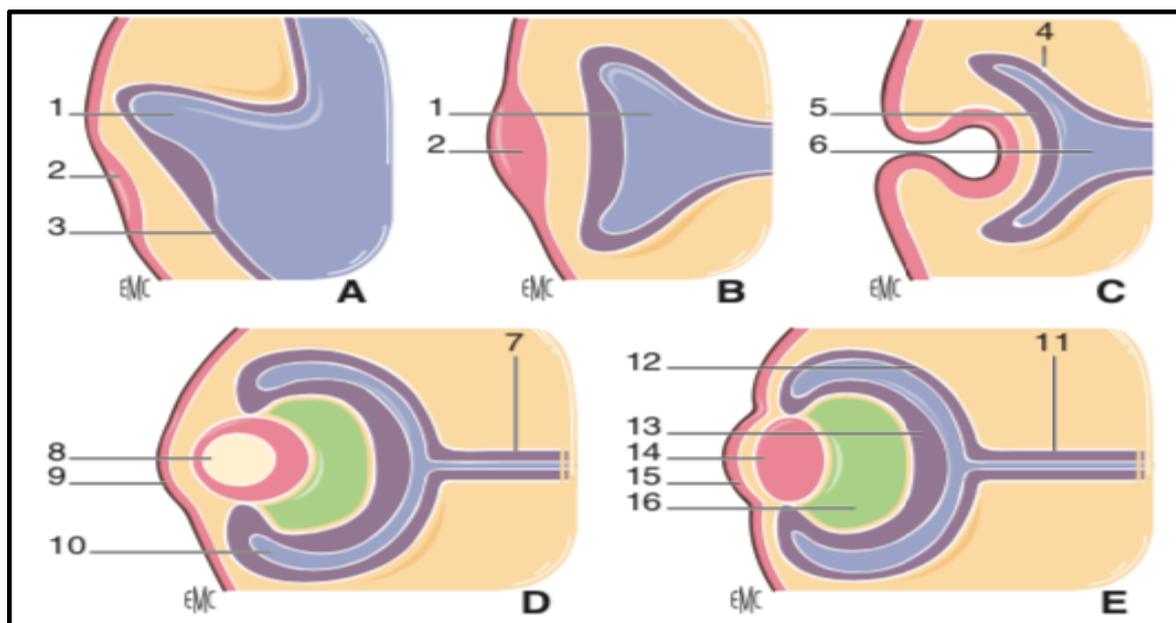
Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine embryonnaire qui se développe aux dépens de la rétine neurosensorielle. Afin de mieux en comprendre le développement, la croissance et l'extension nous proposons un rappel sur l'embryologie et l'anatomie de la rétine.

### **1 – Embryologie de la rétine (11–14)**

Au cours du développement embryonnaire, les différentes structures oculaires découlent d'interactions entre trois tissus : le neuroectoderme, l'ectoderme et le mésenchyme, ce dernier étant dérivé des crêtes neurales et s'interposant entre les deux premiers.

La rétine est un dérivé purement ectoblastique, d'origine neuro-ectodermique. Aux environs du jour 22 du développement, deux évaginations latérales du diencéphale, vont donner naissance aux vésicules optiques, qui mettent en contact le neuroépithélium encéphalique et l'ectoderme de la tête. Les vésicules optiques s'invaginent en doigt de gant pour former les cupules optiques constituées de deux feuillets.

Après 6 semaines de développement, tandis que le feuillet externe des cupules optiques évolue en rétine pigmentaire, le feuillet interne va fournir les différentes couches de la neurorétine ou rétine sensorielle (Fig. 1).



**Figure 2 (11) :** Schéma simplifié de la formation de l'œil au cours du développement embryonnaire

**A.**Évagination de la vésicule optique (1) à partir du diencéphale.

**B, C.** Mise en place successivement de la placode cristallinienne (2) et de la cupule optique (6).

**D, E.** Formation du cristallin (14) et de la rétine (rétine neurale : 13 et épithélium pigmentaire de la rétine : 12). 3. Neuroderme ; 4. couche externe ; 5. couche interne ; 7. tractus optique ; 8. vésicule cristallinienne ; 9. future cornée ; 10. espace intrarétinien ; 11. futur nerf optique ; 15. cornée ; 16. corps vitré

Trois phases, dont les transitions se chevauchent dans le temps en fonction des types cellulaires, sont responsables de la mise en place de l'architecture de la rétine :

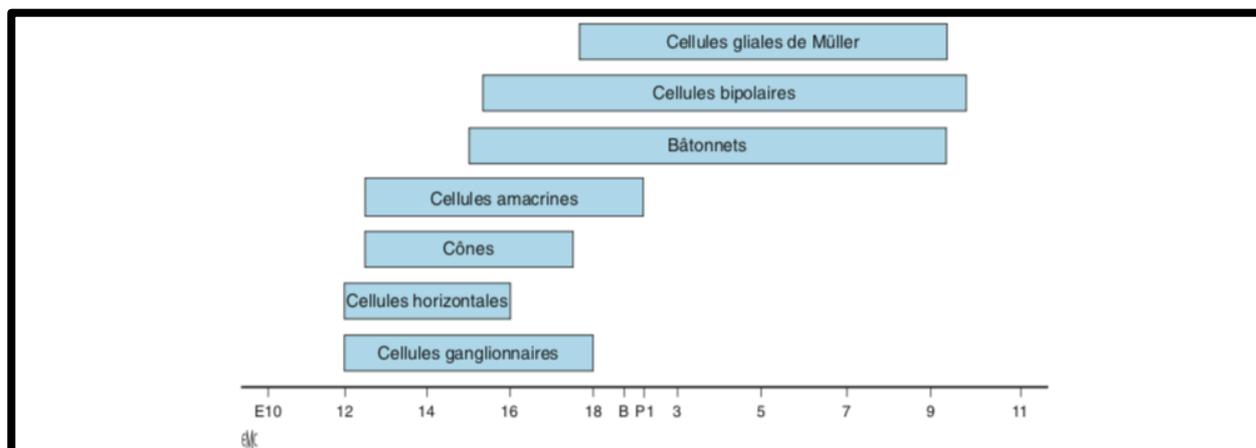
– Étape de prolifération des précurseurs neuroectodermiques :

Les cellules précurseurs sont localisées dans la région la plus externe de la rétine, la zone ventriculaire, adjacente au futur épithélium pigmentaire.

Après leur mitose terminale, les précurseurs migrent vers la face interne pour y prendre leur position définitive et se différencier en neurones.

- Étape de migration des cellules en différenciation :

Lors de cette étape, les différentes couches cellulaires apparaissent. La première couche à s'individualiser est celle des cellules ganglionnaires, dont les précurseurs sont les premiers à cesser de se diviser. Viennent ensuite les cellules horizontales et amacrine, suivies par les cellules bipolaires et les cellules gliales de Müller. Cet arrêt de la prolifération, couplé à la migration et à la différenciation des cellules précurseurs, s'effectue schématiquement selon deux gradients : un gradient antéro-postérieur, de la face interne (cellules ganglionnaires) vers la face externe (photorécepteurs), et un gradient centropériphérique, du nerf optique vers l'iris.



**Figure 3 (11) :** Développement de la rétine

Apparition des sept types cellulaires rétiniens chez la souris. Ceux-ci se différencient selon un ordre conservé entre les différentes espèces : d'abord les cellules ganglionnaires, suivies par les cellules horizontales

– Étape de différenciation terminale

Elle comprend la formation des synapses, des segments internes puis externes des photorécepteurs.

Contrôle de la détermination et différenciation des progéniteurs de la rétine

Il semble que la régulation temporelle du développement rétinien (prolifération des progéniteurs, neurogenèse et gliogenèse) s'opère à la fois par des facteurs extrinsèques, qui peuvent être des facteurs de croissance, et par des facteurs intrinsèques (généralement des facteurs de transcription). En effet, les progéniteurs passent successivement par différents états de compétence, ces derniers étant définis par la capacité qu'ont les progéniteurs à répondre à différents signaux externes pour produire un ou des types cellulaires particuliers.

– Cellules souches de la rétine

La rétine contient également des cellules souches multipotentes, qui persistent à l'état adulte. Localisées principalement dans la zone marginale ciliaire, elles donnent continuellement naissance à de nouveaux neurones et cellules gliales de Müller, et permettent ainsi une croissance continue de la rétine et sa réparation en cas de blessure.

Leur identification à partir de mammifères adultes, y compris bovin et humain, ouvre un large champ d'investigation. En particulier, leur greffe dans une rétine pathologique permettrait en théorie de pallier les dégénérescences rétiniennes, en produisant de nouveaux neurones pouvant remplacer fonctionnellement des neurones en dégénérescence ou assurer tout au moins leur survie.

## 2- Anatomie de la rétine (11 ;15)

### 2-1 Anatomie macroscopique

La rétine est une fine tunique transparente, laissant apparaître la vascularisation choroïdienne. C'est cette transparence qui donne son aspect rose orangé au fond d'œil. Elle s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire.

On lui distingue 2 zones topographiques (Fig.3):

- **La rétine centrale** : de 5-6 mm de diamètre située au pôle postérieur entre les branches temporales supérieures et inférieures de l'artère centrale de la rétine englobant la papille et la région maculaire.
  - La macula est une zone de la rétine postérieure qui mesure 5,5 mm de diamètre et dont le centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm inférieurement au centre de la papille. Elle est divisée en plusieurs zones concentriques.
  - La fovea : zone de 1,5 mm de diamètre formant une dépression. Son centre (0,35 mm de diamètre) est la fovéola. Elle est la zone la plus mince de la rétine (environ 130 µm), très riche en cônes et en pigments maculaires. Son fond est reconnu comme le point central ou « umbo ». La fovéola et sa périphérie (une zone d'environ 0,5 mm de diamètre) sont dépourvues de capillaires rétiniens. On appelle cette zone, la « zone avasculaire centrale ».
  - Zone parafoveolaire : Autour de la fovéa, une zone de 500 µm de diamètre correspond à la région où la rétine est la plus épaisse, du fait d'une plus grande densité de cellules ganglionnaires, de la nucléaire

interne et de la couche des fibres de Henle, qui correspond aux axones déportés de cônes et de prolongements de cellules gliales de Müller.

- Zone perifoveolaire : zone concentrique la plus externe correspond à une zone où la rétine s'amincit, mesure 1,5 mm de diamètre .

- **La rétine périphérique** : elle est subdivisée en 4 zones par Duke-Elder

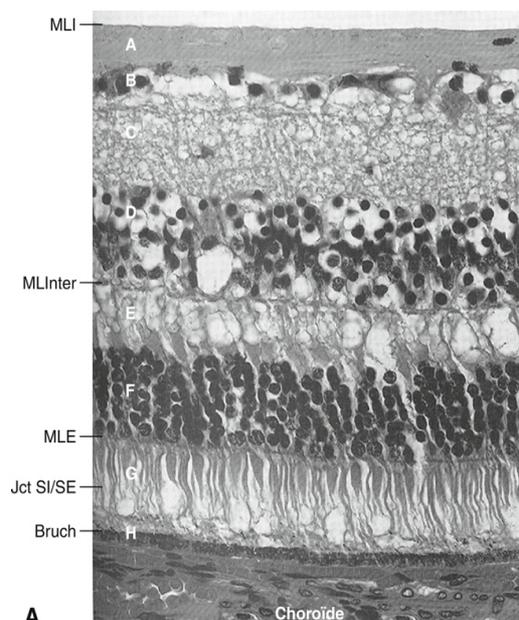
- Périphérie proche qui prolonge la région centrale de 1.5 mm.
- Périphérie moyenne mesure 3 mm.
- Périphérie éloignée étendue de 9-10 mm en temporal et 16 mm en nasal.
- L'ora serrata, l'extrême périphérie, de 2.1 mm en temporal et 0.8 mm en nasal. Le festonnement de l'ora serrata marque la fin de la rétine en périphérie.

## **2-2 Anatomie microscopique**

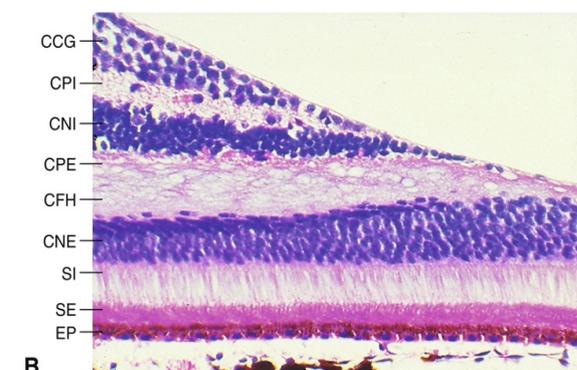
La structure histologique de la rétine varie selon que l'on se trouve proche de l'ora serrata ou bien dans la région maculaire. En dehors de ces zones spécifiques, l'anatomie microscopique de la rétine varie peu sinon du point de vue du nombre de couches de noyaux de photorécepteurs.

Classiquement, on distingue dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire (Fig.4):

- la couche des cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR) ;
- les segments externes et internes des photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe, lieu de connexion des cellules gliales de Müller avec les segments internes des photorécepteurs et des photorécepteurs entre eux ;
- la couche de noyaux des photorécepteurs ou couche nucléaire externe ;
- la couche plexiforme externe formée par les synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs et avec les cellules horizontales.
- la couche des noyaux des cellules horizontales, bipolaires, amacrines et des cellules gliales de Müller, ou couche nucléaire interne. La région externe contient les corps cellulaires des cellules horizontales, la partie centrale les noyaux des cellules bipolaires et des cellules gliales de Müller, la partie la plus interne les cellules amacrines.
- la couche plexiforme interne constituée par les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires ;
- la couche des cellules ganglionnaires (contenant des cellules amacrines déplacées) ;
- la couche des fibres nerveuses est constituée par les axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique relié au cerveau ;
- la membrane limitante interne est une expansion membraneuse composée des pieds internes des cellules gliales de Müller.



A



B

**Figure 4 :** Coupes histologiques de la rétine

A. Coupe transversale de la rétine et de la choroïde montrant la couche des fibres nerveuses (A), la couche des cellules ganglionnaires (B), la couche plexiforme interne (C), la couche nucléaire interne (D), la couche plexiforme externe (E), la couche nucléaire externe (F), les articles externes des photorécepteurs (G) et l'épithélium pigmentaire (H).

B. Dans la fovéa, les couches internes des cellules sont déplacées latéralement ;

Jct SI/SE = jonction segments interne/ externe des photorécepteurs ou ellipsoïde ; CCG = couche des cellules ganglionnaires ; CFH = couche des fibres de Henlé ; MLI = membrane limitante interne ; CNI = couche nucléaire interne ; CPI = couche plexiforme interne ; SI = segment interne des photorécepteurs ; MLInter = membrane limitante intermédiaire ; CNE = couche nucléaire externe ; CPE = couche plexiforme externe ; SE = segment externe des photorécepteurs ; MLE = membrane limitante externe.

## II. NATURE DE LA CELLULE D'ORIGINE DU RÉTINOBLASTOME (16-18)

Le rétinoblastome a été d'abord considéré comme une tumeur d'origine gliale vu que les lésions auparavant nommées pseudo gliomes ressemblaient au rétinoblastome.

Par la suite la constatation que la répartition des foyers tumoraux rétiniens suivait exactement la distribution anatomique des cônes a fait penser que les précurseurs de ces derniers sont à l'origine des cellules tumorales. Grâce au développement des techniques de marquage immunohistochimiques des tumeurs, la majorité des auteurs s'accordent actuellement sur le phénotype du rétinoblastome qui est de type cône .

## III. GENETIQUE

Le rétinoblastome constitue un prototype de cancer génétique largement étudié , ayant permis l'identification du premier gène suppresseur de tumeur RB1 , ainsi que l'élaboration de l'hypothèse de Knudson , « two hit hypothesis ». Cette dernière reposant sur l'idée qu'un seul gène est en jeu et que c'est le même dans les deux cas de rétinoblastome héréditaire et non héréditaire. Surtout, elle suppose que pour que la tumeur se développe, il faut que les deux allèles du gène soient mutés.

De plus c'est le premier cancer qui a permis la mise en exergue du rôle de la génétique dans la prédisposition au cancer en incorporant la stadification H dans la 8ème édition de la classification TNM (2017 )

## 1 – Gene RB1 :

Le gène RB1 est le premier gène suppresseur de tumeur découvert, et ce en 1987. Il siège au niveau du bras long du chromosome 13 (13q14), et est constitué de 27 exons répartis sur plus de 185 kilo bases d'ADN . Il code pour la protéine du rétinoblastome (pRb) , protéine ubiquitaire qui joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire .

Elle joue son rôle de suppresseur tumoral en exerçant un contrôle négatif du cycle cellulaire qui le bloque en phase G1 via la séquestration du facteur de transcription E2F.

Dans plusieurs cellules la perte du gène RB1 est compensée par une augmentation de l'expression d'autres protéines apparentées permettant de maintenir un contrôle du cycle cellulaire, cependant dans certaines cellules notamment les précurseurs des cônes rétiniens les mécanismes de compensation sont insuffisants autorisant la genèse de cellules tumorales dont la réplication échappe au contrôle cellulaire .

La cellule précurseur des cônes ayant perdu les 2 allèles du gène Rb1 restera au niveau de la couche nucléaire interne, probablement car elle est inapte à migrer vers les couches externes et à fonctionner normalement formant le lit tumoral . Ces cellules précurseurs susceptibles de se transformer en cellules tumorales sont présentes dans la rétine des enfants avant la naissance jusque vers l'âge de 7 ans. Les formes de l'enfant plus âgé ou de l'adulte sont ainsi rares, et seraient la conséquence d'activation de petites tumeurs présentes dès l'enfance (rétinomes ).

## **2-Mutation du gène RB1 et prédisposition génétique. (19-21)**

Plusieurs facteurs environnementaux conduisent à des dommages irréversibles de l'ADN , parmi lesquels : rayons X , virus , radiations ultraviolettes et le tabagisme .

– **Dans les formes à prédisposition génétique ( 25-35% ) :**

La première mutation (M1) est constitutionnelle et concerne la majorité des cellules dont les cellules germinatives et la deuxième (M2) est somatique se produisant au niveau des cellules rétiniennes et conduisant au développement du rétinoblastome .

La mutation M2 la plus fréquente et la perte du 2ème allèle sain du gène RB1 et la duplication de M1 (perte de l'hétérozygotie )

Dans les formes familiales ( 6% ) , la mutation constitutionnelle est héritée selon le mode autosomique dominant

– **Dans les formes non prédisposées génétiquement (65-75%) ,** La mutation constitutionnelle est une néo-mutation pré- ou post- zygotique .

➤ Dans 98% des cas les deux mutations du gène RB1 (M1 et M2) apparaissent dans une cellule rétinienne unique ; le rétinoblastome est alors unilatéral, unifocale et d'apparition plus tardive .

En pré-zygotique, il semblerait qu'elle ait lieu durant la spermatogenèse au cours de laquelle l'activité de division cellulaire accrue serait propice aux mutations, avec un risque d'autant plus élevé que l'âge du père

augmente, suggérant que l'âge paternel avancé est un facteur de risque pour le rétinoblastome.

Si la mutation se produit en post conceptionnel , durant l'embryogenèse, seule une partie des cellules portera la mutation du gène RB1 conduisant à un mosaïsme. Expliquant que certains parents peuvent ne pas présenter de rétinoblastome tout en transmettant le gène dans un certain pourcentage de leurs gamètes.

- Pour les 2% restant il semblerait que le processus tumorale serait lié à une amplification de l'oncogène MYCN (situé sur le chromosome 2p) alors que les 2 allèles du gène RB1 sont normaux. Ces formes sont indifférenciables sur le plan clinique de celle liée aux mutations du gène RB1. Les données histopathologiques de cette forme de rétinoblastome s'apparentent à celles des autres tumeurs résultant d'une amplification du gène MYCN telles que le neuroblastome . Les caractéristiques de ce type de tumeurs suggèrent l'absence de caractère héréditaire ou transmissible, et l'absence de risque de bilatéralisation ou d'autres tumeurs extra ophtalmologiques.

### 3- Facteurs de risque impliqués dans la tumurogènese (22-33)

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la mutation du RB1, mais aucun n'est encore actuellement confirmé.

- **L'origine paternelle de la mutation** : de nombreux auteurs s'entendent sur le fait que la plupart des nouvelles mutations de la lignée germinale du RB1 sont d'origine paternelle, le gène est beaucoup plus sensible à la mutation au cours de la spermatogénèse plutôt qu'à l'ovogénèse.
- **L'âge des parents**: l'âge plus avancé chez les parents d'enfants porteurs du rétinoblastome héréditaire sporadique a été constaté. Plus particulièrement l'âge du père supérieur à 45 ans a été incriminé comme un facteur de risque de rétinoblastome héréditaire sporadique par mutation du RB1 lors de la spermatogénèse.
- **La profession parentale** : le rôle potentiel des expositions professionnelles paternelles aux radiations, aux métaux lourds et aux pesticides a été évoqué comme responsable de la mutation germinale du gène RB1 au cours de la spermatogénèse .
- **Le niveau socioéconomique**: le rétinoblastome non héréditaire semble être beaucoup plus fréquent dans les pays pauvres .

- Plusieurs auteurs ont incriminé **le régime alimentaire pauvre en folates et en rétinoïdes** pendant la grossesse (éléments nécessaires pour la méthylation de l'ADN) .
- **Le rôle du virus papillome *humain*** a été incriminé dans la mutation somatique du gène RB1 dans la forme non héréditaire suite à des études confirmant sa présence à l'intérieur des tumeurs et la fréquence des atteintes génitales des mères des enfants atteints de rétinoblastome unilatéral sporadique par le papilloma virus humain . Cependant l'étude de Gilson ML et al (2007) a contesté cette théorie .
- **La fécondation in vitro** ainsi que le traitement de l'hypofertilité ont été aussi incriminés dans la survenue du rétinoblastome non héréditaire, mais plusieurs études comparatives l'ont rapidement contesté .
- **La variation de saison:** certains auteurs ont incriminé le rôle du rayonnement solaire ultraviolet dans la mutation somatique du RB1 suite à la constatation de la recrudescence saisonnière du rétinoblastome sporadique en été . Cette relation n'a pas été encore prouvée.

#### **4-Progression du rétinoblastome (34-36)**

La seule mutation du gène RB1 n'explique pas tout le processus tumoral, d'autres protéines et donc gènes sont impliqués.

Des travaux récents montrent le rôle clé de la protéine p16INK4A dans la progression du rétinoblastome . Cette dernière est une protéine de sénescence capable d'arrêter la prolifération cellulaire à la phase G1 .

D'autre part l'inactivation du gène RB1 est responsable d'une instabilité génétique déclenchant la surexpression d'oncogènes ( tels que KIF14 et E2F3 ) responsables d'une augmentation de la prolifération .

Durant les premières phases de la prolifération anormale des cellules rétiniennes, p16INK4A est surexprimée et permet de prévenir l'évolution vers un rétinoblastome, arrêtant la prolifération au stade de rétinome qui peut soit rester quiescent soit à un moment donné de la vie de l'individu progresser vers la malignité, en échappant aux mécanismes de sénescence .

Dans le cas où des cellules échappent au contrôle de p16INK4A , dû à son inactivation ou absence d'activation , elles évoluent de façon clonale vers un rétinoblastome , de par l'activation d'oncogènes (KIF14 et E2F3).

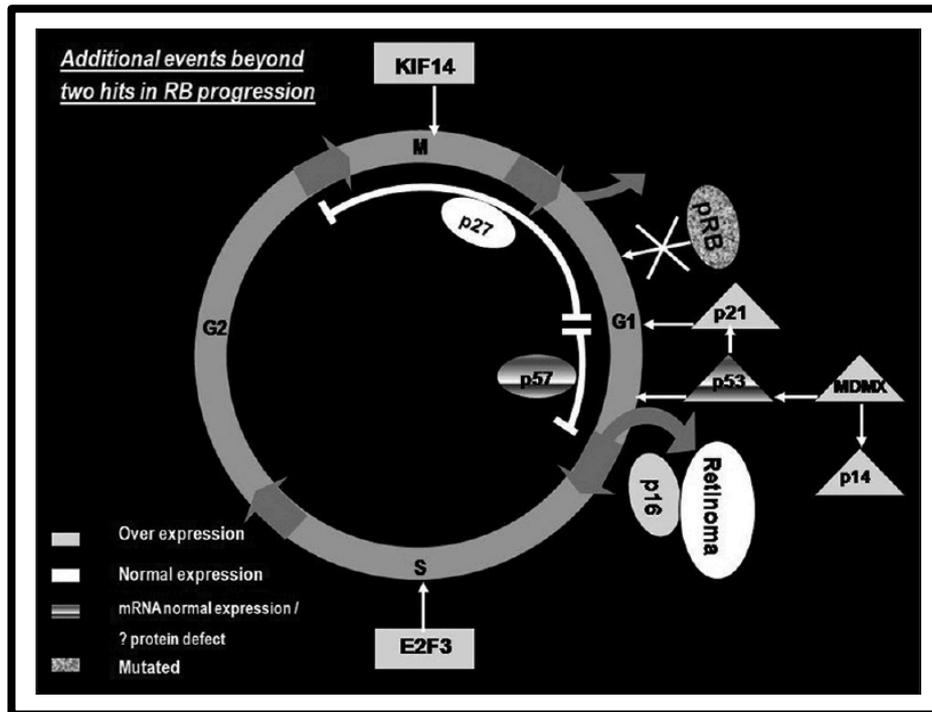


Figure 5 (34) : Événements menant à la progression du rétinoblastome

## 5- Caractéristiques des rétinoblastomes à prédisposition génétique

(20 ;34)

### 5-1. Cancer extra oculaire (3)

La probabilité de survenue de cancers extra oculaires augmente durant la vie. De même la radiothérapie externe augmente le risque surtout dans le champ d'irradiation.

Il s'agit principalement : d'ostéosarcomes ,de sarcomes des tissus mous, de mélanomes ou encore de cancers épithéliaux .

### 5-2. Pénétrance et variabilité phénotypique

Dans les formes avec prédisposition génétique, le diagnostic est plus précoce que dans les formes sans prédisposition et la bilatéralisation du rétinoblastome est généralement la règle. Néanmoins, de rares familles présentent une pénétrance réduite et une variabilité phénotypique se traduisant par la coexistence de patients atteints de rétinoblastome bilatéral ou unilatéral (expression réduite), d'apparentés porteurs sains (pénétrance incomplète) et d'apparentés présentant des rétinomes. Les mécanismes responsables de la variabilité phénotypique intrafamiliale sont inconnus et l'existence de facteurs génétiques modulant le phénotype tumoral est probable.

Ainsi, La plupart des mutations germinatives du gène RB1 sont à haut degré de pénétrance( 90% ou plus ) . Les mutations faux sens ou les mutations dans la région promoteur conduirait à une expression réduite de pRB et non à son absence et donc il apparaît que la détermination du type de mutation est crucial pour prédire le taux de pénétrance (complète , élevée , variable ou faible ).

### **5-3. Syndrome de délétion ou translocation 13q14 (37-39)**

3 à 6 % des rétinoblastomes héréditaires sont dus à une anomalie chromosomique par délétion du bras long du chromosome 13 (del13q). Elle se distingue phénotypiquement par un syndrome facial reconnaissable, ainsi que par d'autres malformations oculaires et générales et un retard psychomoteur variable.

L'expression clinique varie selon le lieu de la délétion et les anomalies les plus fréquemment rapportées sont:

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

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

#### 5-4. Rétinoblastome trilatéral (40-42)

C'est un rétinoblastome héréditaire touchant un ou le plus souvent les deux yeux associé à une tumeur intra crânienne neuro ectodermique primitive.

Cette association a été découverte par Jakoubiec et al en 1977 et est plus tard appelée rétinoblastome trilatéral par Bader et al en 1980.

La tumeur se localise le plus souvent dans la glande pinéale, mais également dans la région para sellaire et supra-sellaire. Elle survient généralement avant 4 ans. L'âge médian au diagnostic est de 2,7 ans. L'intervalle entre le diagnostic de la tumeur cérébrale et la tumeur oculaire est de 4 à 30 mois.

C'est une maladie rare ne survenant que dans 1-3 % des rétinoblastomes. Son diagnostic est radiologique. Le risque de sa survenue dans le rétinoblastome unilatéral sporadique est 0,5 %, ce risque passe à 5% dans la forme bilatérale sporadique et à 15% dans le rétinoblastome bilatéral familial. De ce fait une IRM cérébrale dans le rétinoblastome doit être systématique même en présence d'une forme unilatérale pour dépister un pinéaloblastome. Le rétinoblastome trilatéral est souvent fatal malgré la chimiothérapie. Il est responsable d'un taux élevé de mortalité avant l'âge de 10 ans.

**6-Conseil génétique (2 ;19 ;20 ;43 ;44)**

Tout enfant porteur d'un rétinoblastome doit bénéficier d'une consultation génétique. Celle-ci permet de proposer aux parents une recherche de mutation. Si la recherche génétique n'est pas possible ou non concluante, une estimation empirique du risque est possible. Ce risque est estimé à partir d'études observationnelles ou calculé en multipliant la probabilité du patient de porter une mutation germinale RB1 avec le degré de parenté avec le patient et le degré de probabilité de mosaïsme chez les parents .

| <b>Risque calculé de porter une mutation de l'allèle RB1<br/>(avant test)</b> |                         |                         |
|---|-------------------------|-------------------------|
|   | Proband bilatéral (100) | Proband unilatéral (15) |
| <b>Descendance</b>  | 50                      | 7.5                     |
| <b>Parents</b>  | 5                       | 0.8                     |
| <b>Fratric</b>  | 2.5                     | 0.4                     |
| <b>Nièce/neveu</b>  | 1.3                     | 0.2                     |
| <b>Tante/oncle</b>  | 0.1                     | 0.007                   |
| <b>Cousin 1<sup>er</sup> Degré</b>  | 0.05                    | 0.007                   |
| <b>Population générale</b>  | 0.007                   |                         |

**Tableau I (4):** Risque empirique pour les proches de porter la mutation de l'allèle RB1 du proband

La recherche de mutation germinale se fait sur un échantillon de sang ou de salive prélevé grâce à un kit spécifique . En cas d'énucléation il est important de préserver du tissu tumoral pour étude génétique .

Le test le plus concluant, principalement en ce qui concerne les formes unilatérales consiste en une recherche de la mutation au sein du tissu tumoral , par la suite toute mutation retrouvée sera recherchée sur un prélèvement périphérique. Si elle est retrouvée , c'est que l'enfant est porteur de la mutation germinale et donc qu'il s'agit d'une forme à prédisposition génétique . Néanmoins, l'absence de mutation retrouvée dans le sang n'élimine pas la possibilité d'une prédisposition génétique du fait de l'existence possible de mosaïques .

Si aucune mutation germinale du gène RB1 n'a été détectée, l'analyse du gène MYCN doit être réalisée

### **6-1. Implications en cas de présence de mutations germinale RB1chez le proband**

#### **❖ Pour les parents :**

Lorsqu'une mutation germinative du gène RB1 est détectée chez le proband, le diagnostic pré implantatoire ou prénatal d'un futur embryon ou fœtus doit être discuté avec les parents .

Le diagnostic préimplantatoire est possible pour le diagnostic in vitro d'un embryon conçu par fécondation in vitro, cependant il est important de garder à l'esprit le risque de mutation de novo chez ces embryons et d'en informer les parents .

Le diagnostic prénatal se fait par prélèvement d'un échantillon des villosités choriales (10-12 SA) ou par amniocentèse ( après 15 SA ), il permet de déterminer si le fœtus est porteur de la mutation et de planifier le protocole de suivi post natal . Si la mutation est identifiée , une échographie à haute fréquence permet le diagnostic de grosses tumeurs , tout comme est discutée la possibilité d'un accouchement avant terme pour permettre un examen clinique et un traitement plus précoce pouvant améliorer le pronostic de l'enfant .

Si le diagnostic prénatal n'est pas possible ou non concluant, un prélèvement du sang du cordon ou du nouveau-né est réalisé dès sa naissance.

Si la détermination de la mutation n'a pu être réalisée, tout enfant dit à risque doit bénéficier d'un suivi rapproché jusque ses 3 ans .

### ❖ Pour la fratrie :

Le risque dépend du statut génétique des parents. Si un des parents a un antécédent de rétinoblastome , de rétinome ou est porteur de la mutation, le risque pour la progéniture est de 50% .

Le risque est moindre pour la descendance si le parent est porteur d'un mosaïcisme, cependant dans le cadre du conseil génétique un risque de 50% est présumé .

Si aucun des parents n'est porteur de la mutation, il persiste un faible risque que l'un de ces derniers soit porteur d'un mosaïcisme avec un risque de 2 à 3% pour la progéniture .

Nous recommandons donc que toute la fratrie d'un enfant porteur d'un rétinoblastome héréditaire bénéficie d'un test génétique à la recherche de la mutation du gène RB1 .

Si le testing est négatif alors le risque rejoint celui de la population générale , sans nécessité de surveillance .

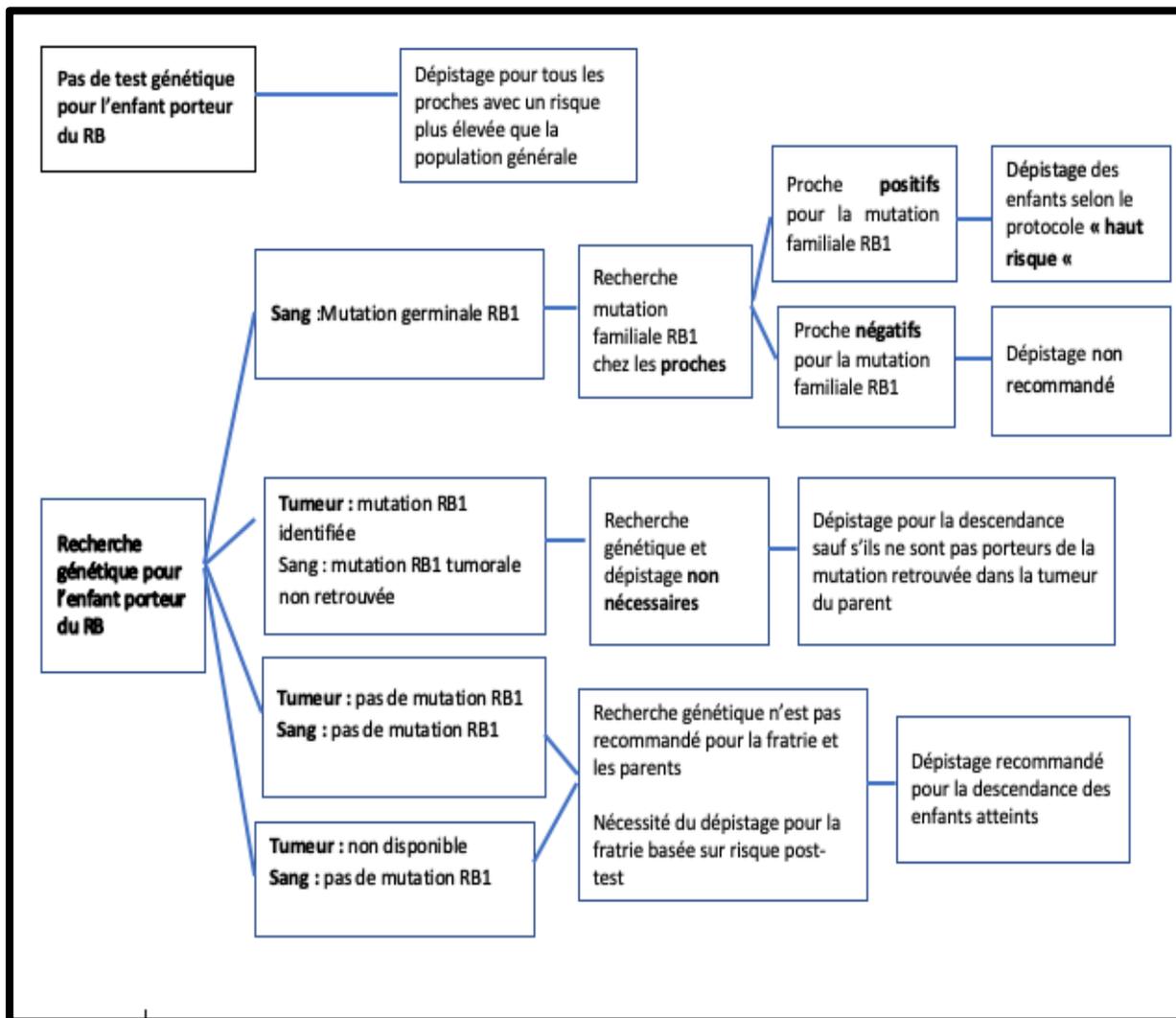
Si le testing est positif , l'enfant doit être examiné sous anesthésie toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à l'âge de 18 mois puis tous les 3 à 4 mois jusque ses 5 ans, pour permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoces améliorant considérablement le pronostic .

❖ **Pour la descendance du proband:**

Tous les futurs enfants ont un risque de 50% d'hériter de la mutation du gène RB1 .

Si le proband est porteur d'un mosaïsme il est à haut risque de développer d'autres néoplasmes et a 50% de chance de le transmettre à sa descendance .

Il est à noter qu'un mosaïcisme ne peut être hérité et que donc tous les ascendants ne sont pas à risques . Cependant il peut être transmis et donc la descendance doit bénéficier d'un testing génétique .



**Figure 6 :** Intérêt du test génétique dans la prédiction du risque de rétinoblastome pour les membres de la famille (43)

| DEPISTAGE DU RETINOBLASTOME CHEZ L'ENFANT EN CAS DE FORME FAMILIALE |          |   |                 |                 |                 |                 |                     |                 |                 |
|---|----------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Catégorie en fonction du risque                                     | % risque | Calendrier de l'examen ophtalmologique chez l'enfant non atteint en fonction de l'âge |                 |                 |                 |                 |                     |                 |                 |
|   |          | 0 - 8 semaines  | 8 - 12 semaines | 3 - 12 mois     | 12 - 24 mois    | 24 - 36 mois    | 36 - 48 mois        | 48-60 mois      | 5- 7 ans        |
| Risque élevé  | >7,5     | 2-4 semaines  | Chaque mois     |                 | Tous les 2 mois | Tous les 3 mois | Tous les 4 mois     | Tous les 6 mois | Tous les 6 mois |
| Risque intermédiaire  | 1-7,5    | Chaque mois   |                 | Tous les 2 mois | Tous les 3 mois |                 | Tous les 4 à 6 mois |                 | Tous les 6 mois |
| Risque faible   | <1       | Chaque mois   |                 | Tous les 3 mois | Tous les 4 mois | Tous les 6 mois |                     | annuel          |                 |
| Population générale   | 0 ,007   | Dépistage par le pédiatre   |                 |                 |                 |                 |                     |                 |                 |

Examen enfant éveillé préféré par la majorité des centres  
 Examen enfant sédaté préféré par la majorité des centres

Figure 7: Guidelines pour le dépistage du rétinoblastome (5)

## 7- Perspectives : thérapies futures pour le rétinoblastome (19 ;20 ;43)

L'évolution dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse du rétinoblastome pourrait ouvrir la voie à des thérapies géniques dans le futur. Ciblant les différents acteurs du processus, notamment la désactivation des oncogènes KIF14 et E2F3 . Une autre cible serait l'amélioration du P53 signal d'apoptose , placer la cellule en sénescence permettrait un contrôle à des étapes précoces de la maladie .

### III. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

#### 1 – Fréquence et incidence (22 ;45–49)

Le rétinoblastome figure sur la liste des maladies rares avec une prévalence de 4,8/1000.000 (6) . Malgré cette désignation rare, le rétinoblastome reste la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant avec une incidence mondiale variant entre 5000 et 8000 nouveaux cas/an (22 ;46). Ce qui représente environ 1/18000 naissances vivantes.

Ces cas sont inégalement repartis dans le monde comme le montre le (Tab. 2) 11% seulement se trouve dans les pays à revenu socioéconomique élevé, 69% dans les pays à revenu intermédiaire et 20% dans les pays à revenu faible.

|                  | Population à risque dans le monde (millions) | Incidence par 1000 naissances | Nombre patients atteints/an |
|------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|
| AFRIQUE          | .942   | 34,2                          | 1792                        |
| ASIE SANS JAPON  | 3856   | 18,8                          | 4207                        |
| JAPON            | 128  | 8,3                           | 59                          |
| EUROPE           | 731  | 10,2                          | 414                         |
| AMERIQUE DU NORD | 336  | 13,8                          | 258                         |
| AMERIQUE LATINE  | .565   | 19,8                          | 622                         |
| OCEANIE          | .34  | 16,3                          | 21                          |
| TOTAL            | 6593   |                               | 7202                        |

Tableau II : Répartition de l'incidence du rétinoblastome dans le monde (7)

L'incidence mondiale du rétinoblastome selon plusieurs études est restée remarquablement stable pendant plusieurs années malgré la constatation de plusieurs variations au niveau des différents continents et pays. Selon ces études, les variations seraient probablement relatives à la différence des taux de natalité et à l'amélioration des techniques diagnostiques.

En se basant sur cette notion, Murphree L (51) a calculé et comparé l'incidence du rétinoblastome par rapport au taux de natalité dans les pays développés et en voie de développement. Il a estimé qu'environ 1000 nouveaux cas de rétinoblastome surviennent chaque année en Amérique du Nord, en Europe, au Japon, en Australie et en Nouvelle Zélande ; contre 12000 à 13000 dans les pays en développement . Il a ajouté que les données rapportées dans les pays pauvres sont souvent sous estimées, vu qu'un grand nombre d'enfants atteints de rétinoblastome ne sont pas recensés. Ils décèdent à domicile au cours de la 1ère année sans avoir accès aux structures de soins.

Le classement du rétinoblastome par rapport aux autres tumeurs oculaires et parmi les cancers de l'enfant, montre qu'il occupe:

- La 1ère place des tumeurs malignes intra oculaire de l'enfant inférieur à 5 ans
- La 4ème place parmi les tumeurs embryonnaires survenant avant 6 ans, après le neuroblastome, le néphroblastome et l'hépatoblastome et représente de ce fait 5% de tous les cancers pédiatriques .
- La 5ème place sur le tableau de la classification internationale des tumeurs malignes de l'enfant après les leucémies, les lymphomes, les tumeurs du SNC et les tumeurs du système nerveux sympathique

## **2-Age au moment du diagnostic (49 ;53-57)**

Le rétinoblastome est un cancer spécifique de l'enfant en bas âge diagnostiqué avant l'âge de 5 ans dans 95% .

L'âge moyen au diagnostic est précoce dans les pays où le dépistage se fait systématiquement dans la population à risque. Au Canada, aux Etats Unis et en Europe cet âge varie entre 15 et 19 mois. Il est de 24 mois dans la forme unilatérale et de 12 mois dans la forme bilatérale.

En Afrique et en Asie (excepté) le Japon, cet âge moyen est plus avancé et varie entre 28-48 mois du fait de l'insuffisance du dépistage.

L'ensemble des auteurs s'accordent sur la notion d'âge avancé au diagnostic comme étant un facteur de mauvais pronostic.

## IV. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PARA CLINIQUES

En 1809, James Wardrop a été le premier à décrire le rétinoblastome sous le terme de « fungus haematodes », mais ce n'est qu'en 1922 que Verhoeff propose le nom de « retinoblastoma », accepté par la société américaine d'ophtalmologie en 1926 .

### 1 – Clinique :

La découverte du rétinoblastome se fait rarement au cours d'un examen systématique de dépistage dans le cadre d'une forme familiale ou d'un syndrome malformatif avec délétion du chromosome . Le plus souvent le diagnostic est posé suite à des signes d'appels cliniques dont la connaissance est primordiale pour une détection précoce et une prise en charge adéquate de la maladie (58 ;59).

#### **1-1. SIGNES D'APPEL: le plus souvent rapportés par la famille**

Les signes d'appels classiques: sont au nombre de deux : la leucocorie et le Strabisme

#### **❖ Leucocorie : (46 ;60 ;61)**

C'est un terme composé d'origine grecque leukos= blanc, koré=pupille (pupille blanche) .

C'est le signe révélateur le plus fréquent 45% , donnant l'aspect classique de l'œil de chat amaurotique décrit pour la première fois par Beer en 1918 .

Elle correspond à un reflet blanc dans la pupille qui peut être visualisé sur une photo au flash si l'on n'a pas déclenché le système anti-yeux rouges. On observe alors sur la photo une pupille orange alors que la pupille de l'œil malade est blanche.

Elle traduit le plus souvent une forme évoluée et n'est visible au début que sous certains éclairages et dans certaines directions du regard.

Plus récemment, un logiciel appelé « white eye » développé aux États-Unis et téléchargeable sur les téléphones portables permettrait de dépister les leucocories. Il faut savoir proposer au moindre doute un examen complet du fond d'œil après dilatation pupillaire.

#### ❖ **Strabisme : (8)**

C'est le 2ème signe par ordre de fréquence, révélant la maladie dans 25% des cas . Il est très précoce, traduisant une atteinte maculaire. Il est en général unilatéral et permanent.

Tout strabisme implique un examen systématique quelque soit l'âge de l'enfant

#### ❖ **Le nystagmus**

Il accompagne souvent les petites tumeurs maculaires. C'est un signe d'alerte de malvoyance chez les enfants en bas âge, faisant penser généralement à tort à un vice de réfraction ou à une atteinte d'origine neurologique. Alors que s'il est pris en considération très tôt, il permet de détecter des petites tumeurs du pôle postérieur maculaires accessibles à un traitement conservateur.

❖ **La microphthalmie (14 ;62)**

Un autre signe rarement cité dans la littérature est la microphthalmie. Cette dernière peut faire facilement égarer le diagnostic du rétinoblastome. Elle accompagne souvent les malformations congénitales en particulier la persistance du vitré primitif.

Sa constatation doit faire pratiquer une imagerie IRM de première intention surtout si le fond œil est inexorable. Si le globe est non fonctionnel, une énucléation doit être pratiquée pour découvrir un éventuel rétinoblastome et éviter ainsi toute mauvaise surprise.

❖ **A des stades plus avancés on peut retrouver : (61–65)**

- Une inflammation dans un tableau de cellulite : ce signe est le résultat d'une réaction immunitaire déclenchée suite à l'infarctus et la nécrose tumorale qui a atteint un volume important. Cette nécrose tumorale favoriserait les métastases locales dans le vitré et en sous rétinien, mais surtout les métastases à distance par voie hématogène .
- une hypertonie,
- une hétérochromie irienne,
- un pseudo-hypopion
- voire une buphtalmie,
- et dans les formes les plus évoluées, une exophtalmie tumorale.

## 1-2. Examen clinique

### ❖ Examen ophtalmologique : (65 ;69)

Toute suspicion de rétinoblastome doit conduire obligatoirement à un examen ophtalmologique des 2 yeux sous anesthésie générale dans les plus brefs délais.

Cet examen doit comprendre, après un interrogatoire approfondi des parents:

#### ➤ Un examen minutieux du segment antérieur : (2 ;9 )

Le rétinoblastome est une affection du segment postérieur du globe oculaire. Au stade précoce l'examen du segment antérieur est en principe tout à fait normal. Cependant, l'atteinte de ses différentes parties, constitue des facteurs de risque cliniques et pronostiques dont l'évaluation peut guider la conduite thérapeutique. Dans la littérature, l'hypertonie oculaire (HTO) ainsi que la néo vascularisation irienne sont considérées comme des facteurs prédictifs de l'invasion de la choroïde et du nerf optique. Ces deux derniers sont les principales voies de dissémination métastatique du rétinoblastome .

#### ➤ Un examen du fond œil : (2 ;61 ;68)

Après dilatation pupillaire à l'ophtalmoscopie indirecte avec indentation sclérale. Il permet de voir l'ensemble de la rétine du pôle postérieur à l'ora serata . Le diagnostic de rétinoblastome reste clinique, fondé sur l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale grâce à la visualisation de la lésion tumorale qui apparaît en relief, blanche et hypervascularisée lors de l'examen en ophtalmoscopie indirecte.

Cependant, la présentation ophtalmoscopique du rétinoblastome varie en fonction du stade évolutif de la maladie, du type de croissance de la tumeur, du degré de sa vascularisation, de la présence ou non de calcification, d'hémorragie, d'essaimage du vitré ou encore de décollement de rétine.

Cet examen permet le bilan précis des lésions intraoculaires .

Dans l'idéal, une prise de photographies grand angle (RETCAM ) à défaut des dessins du fond d'oeil seront réalisés, en faisant attention à l'orientation et la position pour permettre des comparaisons futures.

## 2- Paraclinique

Le diagnostic du rétinoblastome est essentiellement clinique fondé sur l'examen du fond d'œil .

La place de l'imagerie dans le rétinoblastome intervient à plusieurs niveaux :

- Elle aide à la confirmation du diagnostic dans les formes atypiques ou avec un fond d'œil inaccessible.
- Elle permet la mensuration de la ou des tumeurs.
- Elle permet surtout d'évaluer l'extension de la maladie : l'extension intraoculaire si le fond œil est inaccessible et surtout l'extension extra oculaire (le nerf optique, orbite, système nerveux central).
- Enfin, elle permet en complément de la clinique, la stadification de la maladie.

## 2-1. Echographie oculaire :

### ❖ Mode B (72 ;73)

C'est un moyen simple, accessible, sensible complétant l'examen ophtalmoscopique particulièrement en cas d'opacification des milieux.

Elle montre une ou plusieurs lésions hyperéchogène, à point de départ rétinien, à bords irréguliers de caractère diffus ou localisé avec des calcifications (pathognomoniques ) qui apparaissent comme de multiples aires hautement hyperéchogènes avec cône d'ombre .

Elle permet de chercher : un décollement de rétine associé, un épaissement choroidien associé , un essaimage vitrée (particules hyper réfléchives au sein du vitré et suspecte une extension au nerf optique lorsqu'il perd son caractère tubulaire hypo-échogène .

L'échographie avec doppler est très intéressante, permet souvent à elle seule de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies malformatives, notamment la persistance du vitré primitif.

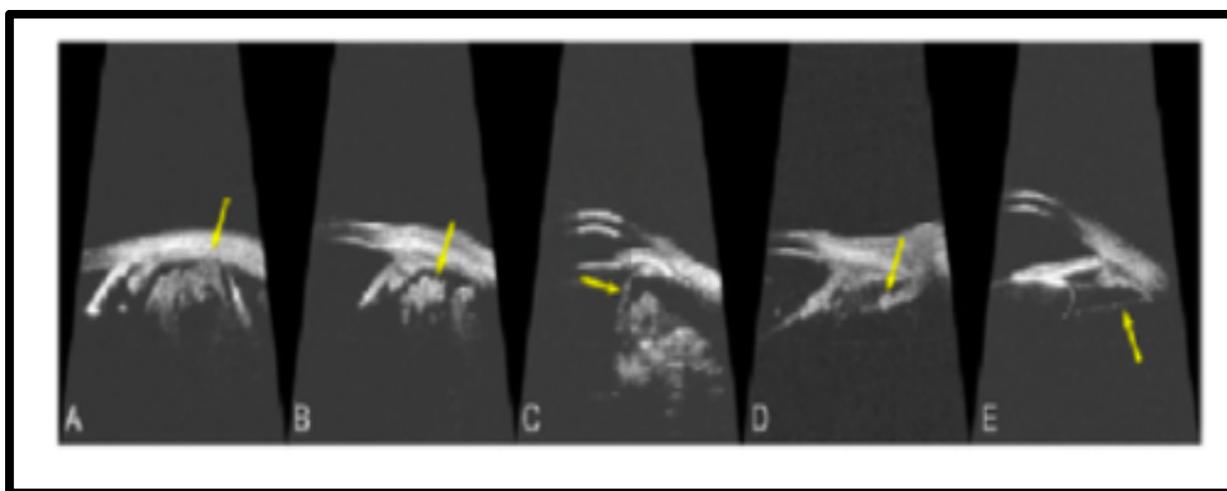
Cependant l'échographie B est limitée dans certaines affections imitant le rétinoblastome et présentant des calcifications ainsi que dans la forme infiltrante diffuse.

❖ **Biomicroscopie ultrasonore (UBM) (9)**

Cette technique d'imagerie n'est pas de pratique courante.

Elle permet la visualisation de la pars plana, pars plicata et corps ciliaire .

Dans les cas avancés, elle peut être utile pour détecter un essaimage antérieur ou une extension au corps ciliaire. Elle revêt un intérêt particulier si on envisage une chimiothérapie par voie intravitréenne ou en cas de suspicion de forme infiltrante diffuse qui débutent en antérieur .



**Figure 8 :** Aspects d'un rétinoblastome à UBM

A tumeur basale. B essaimage vitréen. C décollement de rétine périphérique. D invasion de la chambre antérieure et postérieure. E décollement de la base du vitré par la tumeur. Munier FL 2013 (74)

### 2-3 Tomodensitométrie (TDM) (73 ;75)

Malgré ses avantages à la détection des micros calcifications, elle est de moins en moins utilisé dans le rétinoblastome et doit si possible être évitée chez ces enfants à cause de l'irradiation qu'elle comporte et de son risque mutagène auquel ils sont particulièrement sensibles en cas de mutation constitutionnelle du gène Rb.

Le rétinoblastome apparaît comme une tumeur spontanément hyperdense par rapport au vitré prenant fortement le contraste .

La tomodensitométrie permet de détecter les calcifications et microcalcifications caractéristiques au sein d'une masse, sous forme d'une ou plusieurs lésions homogènes spontanément hyperdenses. Il autorise également la recherche d'une localisation secondaire intracrânienne tout en étant beaucoup moins performante que l'imagerie par résonance magnétique pour la gradation locale.

## 2-4 Imagerie par résonance magnétique à haute résolution (IRM) (76-80) (10)

C'est l'examen radiologique de choix dans le rétinoblastome. Réalisée sous anesthésie générale lorsque cela est nécessaire, elle permet l'exploration du globe, du nerf optique, de l'orbite et de l'encéphale.

Il est sensible pour les tumeurs supérieures ou égales à 2 mm.

L'IRM montre une tumeur avec les caractéristiques suivantes :

Séquence T1 : hyperintense par rapport au vitré , se rehaussant après injection de produit de contraste avec des plages en hyposignal correspondant aux calcifications

Séquence T2 : hypointensité relative par rapport au vitré avec des des plages en hyposignal correspondant aux calcifications

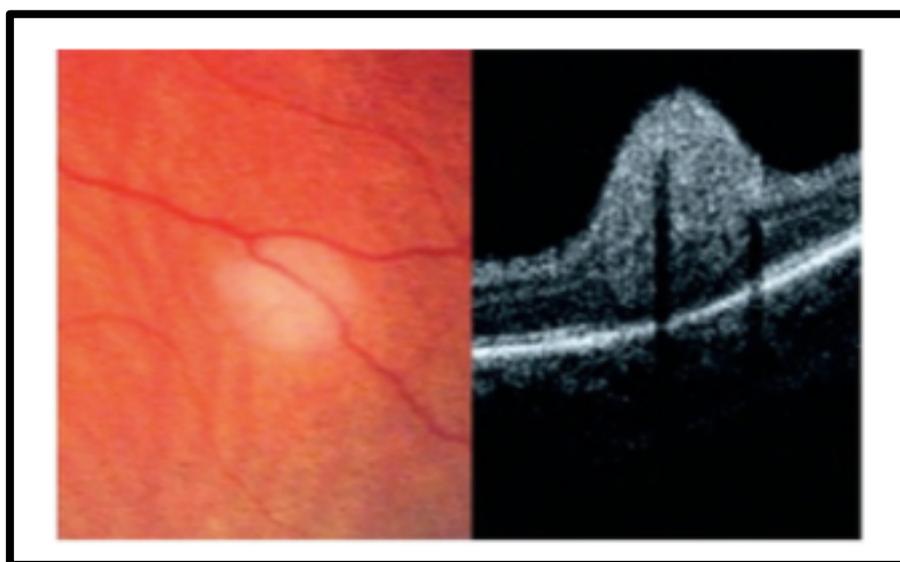
Cet examen permet :

- de déceler les facteurs de risque de dissémination à savoir : l'atteinte choroïdienne massive et l'infiltration du nerf optique qui apparait élargi et rehaussé après l'injection du produit de contraste sur une longueur supérieure à 3 mm.
- de rechercher surtout un pinéaloblastome dans le cadre d'un rétinoblastome trilatéral.
- de rechercher des anomalies malformatives cérébrales associées à une délétion du chromosome 13q.

## 2-5 Tomographie en cohérence optique (portable+++)(81 ;82)

Ce mode d'imagerie est récemment utilisé dans l'exploration du rétinoblastome. Grâce aux coupes histologiques réalisées par cette technique, l'étude de l'architecture et de l'épaisseur rétinienne est faite avec une grande précision, de l'ordre du micromètre, permettant de mettre en évidence des petites tumeurs encore à l'état infra clinique qui apparaissent sous forme de lésions optiquement denses homogènes centrées sur la couche nucléaire interne.

Grâce à cette imagerie, des petites infiltrations du nerf optique non encore détectables à l'IRM sont mises en évidence. Cette technique est moins invasive que l'IRM, ne nécessite pas de produit de contraste et peut être réalisée en même temps que l'examen ophtalmologique sous anesthésie générale .



**Figure 9 :** Aspect OCT d'un rétinoblastome (11)

## 2-6 Angiographie a la fluorescéine (4)

Elle a un intérêt limité, et n'est donc pas de pratique courante . Elle permettrait d'éliminer d'autres causes de leucocorie notamment la maladie de Coats.

En cas de rétinoblastome, elle montre un remplissage normal de vaisseaux dilatés au sein d'une masse tumorale hypo et hyperfluorescente qui diffuse en fonction de sa taille au contraire pour la maladie de Coats les vaisseaux télangiectasiques restent au niveau du plan rétinien avec des aires périphériques d'hypoperfusion capillaire .

## 2-7 Electrophysiologie (4)

L' électrorétinogramme n'a pas d'intérêt diagnostic.

Sur le plan pronostic, il permet d'évaluer le potentiel visuel chez les enfants en âge préverbal présentant des tumeur étendues .

Tout comme il joue un rôle dans la surveillance en cas de chimiothérapie intra artérielle.

## 2-8 Bilan d'extension

La réalisation systématique d'une imagerie orbitaire et cérébrale pour le diagnostic de rétinoblastome s'impose dans presque tous les cas : cette imagerie peut mettre en évidence une atteinte tumorale le long du nerf optique qui doit être reconnue afin d'en tenir compte dans les indications thérapeutiques. En

dehors de cette imagerie orbitaire et cérébrale, la plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'aucun autre examen n'est systématiquement nécessaire.

➤ L'indication d'un bilan d'extension se pose comme suit ,en cas de :

- Rétinoblastome extra oculaire
- Rétinoblastome intra oculaire en présence de critères de risque de métastases élevés ou moyens :
  - Envahissement de la tranche de section du NO
  - et/ou envahissement des gaines méningés du NO
  - et/ou envahissement inta et rétrolaminaire du NO
  - et/ou envahissement choroidien massif
  - et/ou envahissement du segment antérieur (SA) de l'œil
  - et/ou envahissement extrascléral microscopique

➤ Il comprend, en plus d'une imagerie orbito cérébrale :

- Ponction lombaire à la recherche de blastes
- 2 Myélogrammes + 1 Biopsie ostéomédullaire
- Echographie abdominale
- Radio thorax

Ce bilan d'extension permet ainsi de classer les rétinoblastomes extraoculaires en trois sous-groupes :

- atteinte locorégionale : tissus mous de l'orbite, atteinte ganglionnaire prétragienne et/ou cervicale ; atteinte du nerf optique pré-chiasmatique
- atteinte métastatique épargnant le système nerveux central ;
- atteinte métastatique comprenant une atteinte du système nerveux central, qui est presque toujours létale.

### **3- Formes cliniques**

#### **3-1. Forme en fonction du modèle de croissance (84 ; 85)**

##### **❖ Endophytique**

C'est la forme la plus fréquente, la tumeur prend naissance à partir des couches internes de la rétine sensorielle et se développe vers la cavité vitrénne.

Son aspect diffère selon son volume :

- Les tumeurs de petite taille : inférieures à 3 mm (2 Ø papillaires) paraissent de couleur gris blanchâtre parfois translucide se détachant de l'aspect rouge du fond œil, très peu vascularisées. Ces petites tumeurs peuvent facilement passer inaperçues lorsqu'elles sont périphériques, elles s'effacent à l'indentation.
- Les tumeurs de plus grande taille : de couleur saumonées ou le plus souvent blanc nacré par la présence de calcifications. Elles sont entourées souvent d'une vascularisation nourricière tortueuse.

Le nombre de tumeurs varie suivant la forme génétique du rétinoblastome. La forme non héréditaire unilatérale est mono focale, contrairement à l'héréditaire uni ou bilatérale qui est pluri focale.

La tumeur peut se rompre à n'importe quel moment pour disséminer de proche en proche dans le vitré entraînant 4 degrés de gravité croissante d'essaimage vitréen, dont l'évaluation conditionne les indications des différents traitements.

un essaimage vitréen local : composé d'un fin tyndall tumoral ne dépassant pas les 3 mm qui entourent la tumeur.

un essaimage vitréen focal : une poche dans le vitré à proximité de la tumeur.

un essaimage vitréen diffus infiltrant tout le volume vitréen avec présence de sphérules dans tout le vitré.

un essaimage vitréen massif: de véritables fragments détachés de la tumeur qui colonisent le corps vitré .

Le décollement de rétine entourant souvent ces tumeurs est le siège d'un essaimage rétinien qui peut être : épirétinien, intra rétinien ou sous rétinien.

### ❖ Exophytique

La forme exophytique se développe aux dépens des couches rétiniennes externes dans l'espace sous rétinien favorisant la survenue de décollement de rétine exsudatif et d'essaimage sous rétinien.

L'évolution ultérieure se fait vers l'envahissement choroidien et scléral , qui peuvent être évalués par imagerie en résonance magnétique

❖ **Mixte :**

Les 2 formes endophytique et exophytique peuvent se retrouver parfois au niveau d'un même œil.

❖ **Infiltrant diffus (12) (13)**

Le rétinoblastome infiltrant diffus est une forme exceptionnelle (1 à 2 %) et très agressive . Elle toucherait plus fréquemment le garçon (8 :1), à un âge plus avancé . Le diagnostic est rendu difficile par la présentation atypique et l'absence de calcifications.

Le rétinoblastome infiltrant diffus se développe à partir de foyers souvent antérieurs, sous forme d'une tumeur rétinienne placode provoquant inflammation et hémorragies avec une tendance à infiltrer le segment antérieur, se manifestant tardivement par des signes pseudo-inflammatoires.

### **3-2. Forme selon l'âge**

Le rétinoblastome étant une tumeur du nourrisson et de l'enfant jeune, il survient rarement après quatre ans . Sa survenue chez le grand enfant et l'adulte est cependant possible.

Chez le grand enfant, il s'agit soit des formes primitives tardives souvent de meilleure pronostic habituellement, soit d'une bilatéralisation tardive survenant chez un enfant déjà traité pour un rétinoblastome.

Chez l'adulte, des cas exceptionnels de formes primitives ont été décrits, ce serait des réactivations de rétinoblastome spontanément régressif.

### 3-3. Rétinoblastome trilatéral (9 ; 38-41)

Le terme trilatéral a été initialement utilisé par Bader et Coll. Pour décrire l'association du rétinoblastome à un pinéaloblastome, celui-ci possédant des caractéristiques histologiques identiques à celles du rétinoblastome.

Le rétinoblastome trilatéral est défini actuellement comme un rétinoblastome bilatéral associé à une tumeur maligne intracrânienne médiane .

La tumeur cérébrale se développe au cours d'un intervalle moyen de 24 mois à partir de la découverte du rétinoblastome et représente la cause de décès la plus fréquente dans les 5 ans après le diagnostic du rétinoblastome. 90% des tumeurs intracrânienne se manifestent dans les 4 ans qui suivent le diagnostic . Ces tumeurs se développent dans la région de la glande pinéale mais également dans la région supra et parasellaire.

Le diagnostic et la confirmation du rétinoblastome trilatéral reposent sur l'imagerie et l'anatomopathologie (l'échographie oculaire, TDM et imagerie par résonnance magnétique).

Son pronostic demeure fatal malgré le traitement palliatif avec un temps de survie de 6 à 11 mois, indépendamment de la localisation de la tumeur, de la nature sporadique ou familiale, de l'uni ou de la bilatéralité du rétinoblastome.

Le pinéaloblastome ou rétinoblastome trilatéral ne doit pas être considéré comme une métastase mais comme l'un des cancers auxquels sont prédisposés les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome .

### **3-4. Formes récidivantes (4)**

Les récurrences oculaires surviennent chez 20% à 40% des malades, ce qui justifie une surveillance régulière.

### **3-5. Formes évoluées extra oculaires (90 ;91)**

Les formes extra oculaires du rétinoblastome sont devenues rares dans les pays développés. En revanche, dans les pays en voie de développement, les formes extra oculaires révèlent souvent la maladie, ce qui explique en grande partie la mortalité élevée dans ces régions du monde.

Les manifestations cliniques des métastases à distance dépendent de leur site (douleurs ou tuméfaction osseuse, céphalées, vomissements, amaigrissement par atteinte méningée sont les signes les plus fréquents).

L'atteinte des tissus mous de l'orbite se manifeste par une tuméfaction palpébrale. L'atteinte ganglionnaire est facilement perçue par l'enfant ou son entourage.

En l'absence de traitement l'évolution se fait vers un envahissement du globe oculaire avec désorganisation de son architecture . Dans un second temps l'envahissement s'étend localement vers le nerf optique et la choroïde, puis la dissémination se fait par voie hématogène et lymphatique .

❖ Voies de dissémination

➤ Envahissement du nerf optique :

C'est la voie de dissémination la plus fréquente . Une fois dans le nerf optique les cellules tumorales disséminent le long de ce dernier vers le chiasma optique ou infiltrent l'espace sub arachnoïdien via la pie mère . Une fois dans l'espace sous arachnoïdien , les cellules tumorales diffusent dans le liquide céphalo rachidien puis envahissent le cerveau et la moelle épinière.

Les cellules peuvent aussi atteindre le nerf optique contro latéral à travers le chiasma optique .

➤ Envahissement choroidien :

La 2ème voie de dissémination implique un envahissement choroidien massif suivi d'une extension orbitaire via les canaux émissaires trans scléaux ou par envahissement scléral direct . L'extension extra oculaire aggrave le pronostic en facilitant le risque de dissémination hématogène et lymphatique .

➤ Dissémination par voie hématogène :

La dissémination hématogène peut être responsable de localisations secondaires , à distance même en l'absence des autres types d'infiltrations . Les localisation préférentielles sont : poumons ,foie, os , et système nerveux central .

➤ Dissémination par voie lymphatique

La dissémination lymphatique ne peut se faire qu'une fois la tumeur propagée vers la conjonctive, les paupières ou vers les tissus extra oculaires et ceci vu l'absence de tissus lymphatique dans l'œil et l'orbite .

## 4- Rétinocytome (92-94)

Le terme de « rétinome » a été introduit dans la nomenclature en 1982 par Gallie et al. pour décrire des lésions rétiniennes non évolutives chez les patients porteurs du gène du rétinoblastome .

### 4-1. Épidémiologie

L'incidence globale du rétinocytome varie entre 1,8%, dans la population générale , à 10% chez les patients diagnostiqués pour un rétinoblastome ou parmi leurs proches.

### 4-2. Génétique

Le rétinocytome est considéré comme une manifestation bénigne de la mutation de gène RB1. De même que pour le rétinoblastome il implique une altération des 2 allèles du gène . Initialement considéré comme résultant de mutation moins sévère que celle causant un rétinoblastome , il est actuellement admis que les mêmes mutations sont impliquées dans les 2 cas. Il a été établi que des mécanismes de sénescence, impliquant notamment les protéines p16INK4a , déclenchés par la mutation du gène RB1 bloquerait la prolifération au stade de rétinocytome , en empêchant la prolifération tumorale . En théorie donc tout rétinoblastome passerait par le stade de rétinocytome avant d'échapper aux mécanismes de contrôles cellulaires .

#### 4-3. Clinique

Les patients porteurs de rétinocytomes sont en général asymptomatiques et le diagnostic se fait au cours d'un examen de routine ou dans le cadre du dépistage des proches d'un patient porteur d'un rétinoblastome .

A noter que peuvent coexister chez un même patient rétinocytome et rétinoblastome sur le même œil, ou l'œil adelphe .

L'aspect clinique associe, à des degrés variables, 4 signes , à savoir :

- masse rétinienne translucide de couleur grise dans 88% des cas,
- calcifications,
- altération de l'épithélium pigmentaire ,
- et atrophie chorio-rétinienne.

Chez la majorité des patients , on retrouve au moins 2 de ces signes , et au moins l'un est présent chez tous les patients .

#### 4-4. Paraclinique

Dans la majorité des cas le diagnostic se fait sur l'aspect clinique de la lésion chez un patient asymptomatique avec une histoire familiale d'altération du gène RB1 .

- Échographie : permet de mettre en évidence les calcifications et de mesurer la lésion dans le cadre du suivi .
- Angiographie à la fluorescéine : montre un réseau de fins vaisseaux superficiels se remplissant à la phase artérielle et ne diffusant pas .
- Tomographie en cohérence optique : montre une lésion arrondie hyper réfléchive au niveau des couches rétinienne externes respectant les couches rétinienne internes ainsi que la couche des fibres optiques . Elle permet le diagnostic et le suivi des lésions de petites tailles

#### 4-5. Histologie

Sur le plan histologique, le rétinocytome diffère du rétinoblastome par une bonne différenciation en fleurettes, la présence de noyaux plus petits, la chromatine nucléaire plus régulièrement dispersée, un cytoplasme et une matrice intercellulaire abondante. Les mitoses et la nécrose sont absentes .

#### 4-6. Suivi et pronostic

Dans la plupart des cas la lésion n'évolue pas durant toute la vie de l'individu cependant des cas de transformations malignes ont été décrits (4% ) , expliquant les formes de rétinoblastome de survenue tardive chez le grand enfant et l'adulte .

Une surveillance initiale rapprochée est nécessaire pour attester de l'absence d'évolution , à laquelle fera suite un suivi annuel à vie .

Le rétinocytome partage les mêmes caractéristiques génétique que les rétinoblastome héréditaires, il est donc recommandé de proposer au patient dans le cadre du conseil génétique ,un test génétique ainsi qu'un dépistage de la descendance.

## V. CLASSIFICATION

Plusieurs classifications existent actuellement : la dernière en date est la classification TNM la plus précise et adéquate pour la stadification du rétinoblastome devant l'essor des thérapies conservatrices et qui a l'avantage d'inclure le caractère héréditaire ou non de la pathologie .

### 1 – Classification REESE-ELLSWORTH (14)

Établie initialement pour prédire le pronostic d'un éventuel traitement par radiothérapie externe, qui était le traitement de 1<sup>ère</sup> intention jusqu'à l'introduction de la chimiothérapie dans les années 1990 .

Cette classification a plusieurs limites parmi lesquelles :

- Les tumeurs périphériques , multifocales étaient considérées plus agressives avec un pronostic plus réservé à l'heure de la radiothérapie externe , la classification de ces tumeurs ne semblent pas pouvoir refléter la réponse à un éventuel traitement par chimiothérapie,
- la dissémination sous rétiniennne , et la distinction entre dissémination vitréenne focale et diffuse font également partie des limites de cette classification .

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Groupe I : Très favorable</b>   | <p>a) Tumeur unique <math>\varnothing &lt; 6</math> mm / 4 DP</p> <p>b) Tumeurs multiples <math>\varnothing &lt; 6</math> mm:/ 4 DP</p> <p>En arrière de l'équateur</p>     |
| <b>Groupe II : Favorable</b>       | <p>a) Tumeur unique <math>\varnothing 6</math> à 15 mm / 4-10DP</p> <p>b) Tumeurs multiples <math>\varnothing 6</math> à 15 mm / 4-10DP</p> <p>En arrière de l'équateur</p> |
| <b>Groupe III : Incertain</b>      | <p>a) Toute lésion antérieure à l'équateur</p> <p>b) Tumeur unique <math>\varnothing &gt; 15</math> mm / <math>&gt; 10</math> DP, en arrière de l'équateur</p>              |
| <b>Groupe IV : Défavorable</b>     | <p>a) Tumeurs multiples, certaines tumeurs <math>&gt; 15</math> mm / 10 DP</p> <p>b) Toute lésion s'étendant à l'ora serrata</p>  |
| <b>Groupe V : Très défavorable</b> | <p>a) Tumeurs massives infiltrant plus des 2 tiers de la surface rétinienne</p> <p>b) Essaimage vitréen</p>   |

**Tableau III:** Classification de Reese et Ellsworth du rétinoblastome

## 2- La classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire

### (CLASSIFICATION IRCI) (50 ;51 ;70)

Cette classification est née du besoin de prédire le résultat d'une éventuelle chimiothérapie et d'une nécessité de plus de précision. Elle a été établie sur un mode multicentrique par Murphree et ses associés .

|   |   |
|---|---|
| <b>Groupe A</b> :<br>Risque très faible | Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien  |
|   | Petite tumeur discrète qui ne menace pas la vue (T1a)<br>Ces tumeurs ont une taille d'au plus 3 mm, sont confinées dans la rétine et situées au moins à 3 mm de la fovéa et à 1,5 mm du nerf optique ;              |
| <b>Groupe B</b> :<br>Risque faible      | Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien (T1b)  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Tumeur de toute taille ou non classée dans le groupe A ;</li> <li>▪Liquide sous-rétinien à 5mm de la base de la tumeur.</li> </ul>  |
| <b>Groupe C</b> :<br>Risque modéré      | Essaimage focal vitréen ou sous-rétinien et tumeur rétinienne discrète de toute taille et dans tout site  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Essaimage fin local et limite ;</li> <li>▪Tumeurs intra-rétiniennes discrètes de tout site ;</li> <li>▪Jusqu'à un quadrant liquide sous-rétinien .</li> </ul>               |
| <b>Groupe D</b> :<br>Risque élevé       | Essaimage vitréen ou envahissement sous-rétinien et/ ou maladie intraoculaire diffuse et disséminée   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Essaimage vitréen, extensif et « graisseux» ;</li> <li>▪Essaimage sous-rétinien avec allure de plaque ;</li> <li>▪Décollement de rétine dans plus d'un quadrant.</li> </ul> |

|                                    |  |                |                |
|------------------------------------|--|----------------|----------------|
| Groupe E :<br>Risque très<br>élevé | Aucun pronostic visuel et/ou un ou plusieurs des éléments suivants : |                |                |
|                                    | ▪Glaucome  | néo-vasculaire | irréversible ; |
|                                    | ▪Hémorragie  | intraoculaire  | massive ;      |
|                                    | ▪Cellulite   | orbitaire      | aseptique ;    |
|                                    | ▪Tumeur antérieure à la face antérieure du vitré ;                   |                |                |
|                                    | ▪Tumeur touchant le cristallin ;                                     |                |                |
|                                    | ▪Infiltration diffuse du rétinoblastome                              |                |                |
|                                    | ▪Phtysie ou préptysie  |                |                |

**Tableau IV:** classification internationale du rétinoblastome intra-oculaire

### 3- La classification TNM (15)

Elaborée par le American Joint Committee on Cancer (AJCC), et qui a été récemment mise à jour de TNM7 à TNM8 .

|            | <b>TUMEUR PRIMITIVE (CT)</b>   |
|------------|--|
| <b>cTX</b> | Impossible d'évaluer la tumeur primitive   |
| <b>cT0</b> | Aucun signe de tumeur primitive  |
| <b>cT1</b> | Tumeur(s) intraoculaire(s) avec liquide sous rétinien $\leq$ 5mm de la base de chaque tumeur<br>T1a- Tumeur(s) $\leq$ 3 mm et située à plus de 1,5 mm du nerf optique et de la fovéa.<br>T1b- Au moins une tumeur mesure plus de 3 mm ou est située à moins de de 1,5 mm du nerf optique et de la fovéa.   |
| <b>cT2</b> | Tumeur(s) intraoculaire(s) associée(s) à un décollement de rétine, essaimage vitréen ou sous rétinien<br>T2a- Liquide sous rétinien $>$ 5mm de la base tumorale<br>T2b- Essaimage vitréen, et /ou sous-rétinien  |
| <b>cT3</b> | Tumeur(s) intraoculaire(s) avancées<br>cT3a- La tumeur affecte plus des 2/3 de l'oeil<br>cT3b- Invasion tumorale de la pars plana, corps ciliaire, cristallin , zonules, iris ou chambre antérieure<br>cT3c- Hypertonie oculaire avec néovascularisation irienne ou buphtalmie<br>cT3d- Hyphéma ou hémorragie vitréenne massive<br>cT3e- Cellulite orbitaire aseptique |
| <b>cT4</b> | Tumeur(s) extraculaire(s) envahissant l'orbite, incluant le nerf optique<br>cT4a- Mise en évidence sur imagerie : envahissement de la portion rétrobulbaire du nerf optique ou épaissement du nerf optique ou envahissement des tissus orbitaires<br>cT4b- Tumeur extra oculaire cliniquement évidente avec exophtalmie et masse orbitaire                             |

| Ganglions lymphatiques régionaux (cN) |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>cNX</b>                            | Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux   |
| <b>cN0</b>                            | Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux   |
| <b>cN1</b>                            | Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux ( préauriculaires, sous mandibulaires, cervicaux ) |

| Métastases |   |
|------------|---|
| <b>cM0</b> | Absence de métastases intracrânienne ou à distance  |
| <b>cM1</b> | Présence de métastases à distance sans confirmation microscopique<br><br>cM1a- Tumeur(s) concernant un site à distance (moëlle épinière, foie ou autre ) constatées sur examen clinique ou radiologique<br><br>cM1b- Tumeur(s) concernant le système nerveux central constatée(s) sur examens radiologiques (en excluant le rétinoblastome trilatéral ) |
| <b>pM1</b> | Présence de métastases à distance avec confirmation microscopique<br><br>pM1a- Confirmation histopathologique d'une localisation à distance (moëlle épinière , foie, ou autre)<br><br>pM1b- Confirmation histopathologique d'une localisation au niveau du LCR ou du parenchyme du système nerveux central  |

| Caracère héréditaire |   |
|----------------------|---|
| HX                   | Impossible d'évaluer la présence d'une mutation constitutionnelle du gène RB1 (statut inconnue, ou preuves insuffisantes)                             |
| H0                   | Allèles du gène RB1 normaux sur tests sanguins  |
| H1                   | Rétinoblastome bilatéral , rétinoblastome trilatéral , patient avec histoire familiale de rétinoblastome ou de mutation constitutionnelle du gène RB1 |

**Tableau V:** CLASSIFICATION TNM DU RÉTINOBLASTOME

## 5- Classification des formes extra oculaires ( International Retinoblastoma Staging System (IRSS) ) (16)

Cette classification est venue compléter les autres classifications en englobant toutes les autres formes évoluées de la maladie.

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade 0</b>   | Patient traité de façon conservatrice  |
| <b>Stade I</b>   | Œil énuclée avec limite de résection histologique saine  |
| <b>Stade II</b>  | Œil énuclée avec tumeur résiduelle microscopique   |
| <b>Stade III</b> | Extension régionale : <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Extension orbitaire manifeste</li> <li>b. Extension aux ganglions cervicaux et péri-auriculaires</li> </ul>  |
| <b>Stade IV</b>  | Maladie métastatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>a- Métastases hématologiques (sans atteinte du SNC)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Lésion unique</li> <li>2. Lésions multiples</li> </ul> </li> <li>b- Métastases au niveau du SNC avec ou sans autre localisation métastatique                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Lésion préchiasmatique</li> <li>2. Masse au niveau du SNC</li> <li>3. Métastase lepto méningée</li> </ul> </li> </ul> |

**Tableau VI** : CLASSIFICATION DES FORMES EXTRA OCULAIRES : International Retinoblastoma Staging System (IRSS)

## VI. **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

De nombreuses affections du fond œil chez l'enfant en bas âge peuvent simuler un rétinoblastome. Certaines sont de diagnostic facile, d'autres par contre posent un réel problème pouvant nécessiter dans certains cas extrêmes une énucléation à visée diagnostique .

### 1 – La classification des différents diagnostics différentiels (17)

Les affections qui posent le plus de problème de diagnostic sont la maladie de Coats, la persistance du vitré primitif, la toxocarose et la rétinopathie des prématurés.

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>MALFORMATIONS<br/>CONGÉNITALES</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance et hyperplasie du vitré primitif</li> <li>- Colobome de l'uvée postérieur</li> <li>- Fibres à myéline</li> <li>- Morning Glory Syndrome</li> <li>- Plis falciforme de la rétine</li> <li>- Retinoschésis congénital lié à l'X</li> <li>- Dysplasie rétinienne</li> <li>- Maladie de Norrie</li> <li>- Incontinentia pigmenti</li> <li>- Cataracte congénitale</li> </ul> |
| <b>MALADIES<br/>VASCULAIRES</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rétinopathie des prématurés</li> <li>- Maladie de Coats</li> <li>- Vitréorétinopathies exsudatives familiales</li> </ul>   |
| <b>MALADIES<br/>INFLAMMATOIRES</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxocarose oculaire</li> <li>- Toxoplasmose congénitale</li> <li>- Cytomégalovirus congénitale</li> <li>- Rétinite à herpes simplex</li> <li>- Endophtalmie endogène</li> <li>- Cellulite orbitaire</li> </ul>   |
| <b>PHACOMATOSES</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hamartome astrocytaire de la rétine</li> <li>- Hémangiome capillaire de la rétine</li> <li>- Neurofibromatoses de Von Recklinghausen type 1</li> </ul>   |
| <b>TUMEURS</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie</li> <li>- Xanthogranulome juvénile</li> <li>- Médulloépithélium</li> <li>- Gliome du nerf optique</li> <li>- Syndrome de Sturge Weber et Krabb</li> <li>- Hamartome combiné de la rétine et de l'épithélium pigmenté</li> </ul>  |
| <b>TRAUMATISMES</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corps étranger intra oculaire</li> <li>- Contusion du globe</li> <li>- Syndrome de l'enfant battu</li> </ul>   |
| <b>DIVERS</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie du vitré</li> <li>- Décollement de rétine reghmatogène</li> </ul>   |

**Tableau VII : DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU RÉTINOBLASTOME**

Une étude récente faite en 2013 par Shields a montré que 604 patients soit 22% d'un total de 2775 patients qui sont reçus pour suspicion de rétinoblastome, étaient des pseudo-rétinoblastomes (18).

Le tableau VIII détaille les pourcentages de ces différents diagnostics:

|                                 | NOMBRE | POURCENTAGE |
|---------------------------------|--------|-------------|
| Les affections simulatrices     | 604    | 100         |
| Maladie de coats                | 244    | 40          |
| Persistance du vitré primitif   | 158    | 28          |
| Hémorragie du vitré             | 27     | 5           |
| Toxocara canis                  | 22     | 4           |
| Vitréorétinopathies exsudatives | 18     | 3           |
| Décollement rhégmato-gène       | 18     | 3           |
| Colobome                        | 17     | 3           |
| Hamartome astrocytaire          | 15     | 2           |
| Hamartome combiné               | 15     | 2           |
| Endophtalmie endogène           | 10     | 1           |

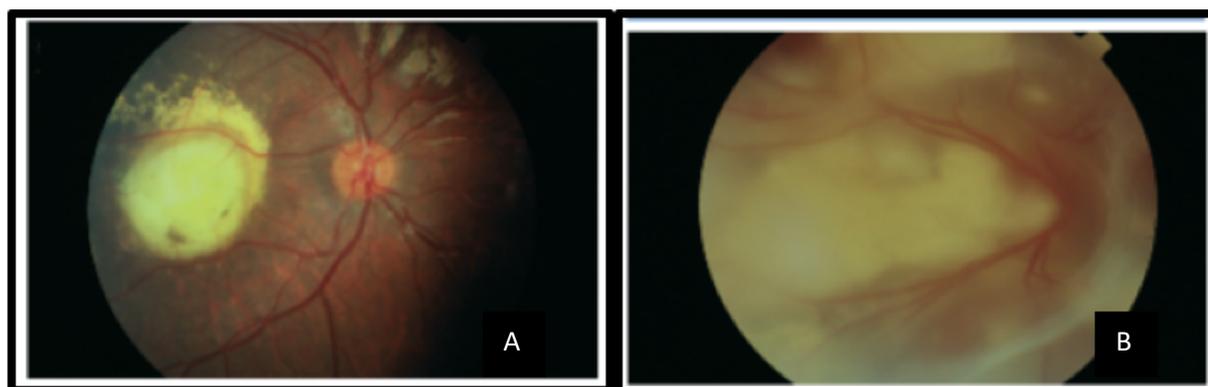
**Tableau VIII :** Pourcentage des différents diagnostics différentiels (97)

## 2- La maladie de Coats (61 ;97)

C'est une pathologie idiopathique non héréditaire probablement congénitale, d'origine vasculaire, unilatérale dans 95%. Elle débute chez les garçons vers l'âge de 3-4ans. Les signes d'appels les plus fréquents sont la leucocorie ou le strabisme parfois l'hypertonie oculaire. Elle se traduit cliniquement par des télangiectasies responsables d'exsudations sous rétiniennes jaunâtres, massives se compliquant au stade tardif d'un décollement de rétine .

L'IRM avec injection montre l'absence de prise de contraste au gadolinium en T2 contrairement au rétinoblastome.

Certaines formes tardives et compliquées avec calcifications et décollement de rétine total, peuvent poser un réel problème de diagnostic avec la forme infiltrante diffuse du rétinoblastome. Pour ces cas même l'IRM n'est pas très caractéristique.



**Figure 10 :** MALADIE DE COATS : exsudats sous rétiniens massifs (A) , compliquée de décollement de rétine (B)

### **3- L'hyperplasie du vitré primitif (98)**

C'est une malformation congénitale non héréditaire, le plus souvent unilatérale, due à un défaut de régression de la vascularisation fœtale (vitré primitif). La microphthalmie et l'étirement des procès ciliaires sont les signes les plus constants et les plus caractéristiques. Le fond œil, dans les cas typiques, montre un voile fibro-vasculaire dense avec au centre parfois la présence de l'artère hyaloïde qui s'étend de la papille vers la face postérieure du cristallin. Cette affection se complique souvent d'opacification du cristallin, d'hémorragie du vitré, de glaucome neovasculaire et de décollement de rétine posant ainsi des difficultés de diagnostic avec le rétinoblastome avancé .

### **4- La toxocarose (19)**

C'est une parasitose due au toxocara canis d'origine animale (vivant dans l'intestin du chiot) qui infecte le jeune enfant entre 4-6 ans. Elle se présente au fond œil comme un granulome isolé au pôle postérieur ou comme une hyalite dense chronique pouvant prêter confusion avec la forme infiltrante diffuse du rétinoblastome.

La sérologie positive et l'hyperéosinophilie orientent parfois vers ce diagnostic. Certains auteurs indiquent avec une grande prudence la ponction de chambre antérieure pour le dosage des anticorps antitoxocara canis et la lactico déshydrogénase .

## **5- La rétinopathie des prématurés ou la fibroplasie rétrolentale (61)**

Elle résulte de la prolifération anormale des vaisseaux rétiniens chez le prématuré de moins de 32 semaines ou avec un poids de naissance inférieur à 1,250 Kg, qui a reçu de l'oxygénothérapie. Les premiers signes apparaissent vers la fin de la 35ème semaine après la gestation et peuvent régresser. La progression de la maladie se fait en 4 stades :

- Le stade de la prolifération rétinienne localisée
- Le stade de la prolifération rétinienne généralisée
- Le stade de la prolifération intra vitréenne
- Le stade du décollement de rétine localisé puis généralisé entraînant une organisation fibrogliale retro cristallinienne.

## VIII. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de rétinoblastome 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).

Le but du traitement est d'abord de sauver la vie, ensuite de garder le globe et enfin de préserver une fonction visuelle toute en minimisant la toxicité et les effets secondaires à long terme des différents traitements. (20) (21) (16)

### 1 – Traitement radical : chirurgical

#### 1-1. L'énucléation (71 ;89 ;99 ;100)

Procédé radical, décrit pour la première fois par Wardrop 1809, l'énucléation est restée, pendant une longue durée, le seul traitement du rétinoblastome et demeure jusqu'à ce jour l'unique traitement de 1ère intention pour les rétinoblastomes intra oculaire très avancés.

❖ **Technique :**

Sous anesthésie générale.

- Péritomie limbique sur 360° avec 2 incisions de décharge (3H -9H).
- Les muscles oculomoteurs sont individualisés et chargés sur des fils de traction.
- Inspection des 4 quadrants après avoir récliné le globe et écarté la tenon pour s'assurer de l'absence d'extension sclérale.
- Les muscles sont sectionnés près de leurs insertions après passage d'un fil de suture destiné à fixer le muscle sur l'implant orbitaire.
- Les muscles obliques sont repérés et sectionnés entre 2 crochets.
- Le nerf optique est sectionné avec des ciseaux courbes ou avec le serre nœud le plus loin possible (10 mm au minimum).
- Toute effraction sclérale doit être absolument évitée.
- La paroi postérieure et le nerf optique notamment la tranche de section sont examinés à la recherche d'une extension extraoculaire.
- L'orbite anophtalme est reconstituée par un implant biocolonisable enrobée au mieux par un treillis de vicryl ou par l'aponévrose temporale, inséré dans le cône musculoaponévrotique.
- Les 4 muscles droits sont insérés sur l'implant dans une position proche de la position anatomique.
- La fermeture séparée du plan ténonien et du plan conjonctival doit se faire sans traction, avec un fil résorbable, de préférence par des points séparés.
- Un conformateur est placé dans la cavité conjonctivale en fin d'intervention ; sa taille doit permettre une fermeture palpébrale sans traction.

❖ **Indications :**

Pour le rétinoblastome unilatéral unifocal , elle est indiquée pour :

- groupe V de RE
- Tumeur inaccessible au traitement focal après chimioréduction
- Récidive inaccessible au traitement focal
- Rétinoblastome extra oculaire après chimio réduction

Dans le cas du rétinoblastome bilatéral, l'indication de l'énucléation doit être décidée avec une grande prudence même si au départ l'atteinte est très asymétrique. L'évolution du meilleur œil est imprévisible. Dans ces cas, il faut toujours tenter un traitement conservateur au niveau des deux yeux et n'indiquer l'énucléation que s'il existe un réel risque de dissémination de la maladie.

❖ **La réhabilitation de la cavité anophtalme :**

La réhabilitation esthétique des patients énucléés doit toujours faire partie intégrante de leur traitement, ce qui contribue à leur réinsertion sociale.

Après énucléation, le patient perd un organe sensoriel important, il est également confronté à une distorsion de l'apparence du visage.

L'effet psychologique associé à ces défauts sur le patient exige une réparation immédiate et une intervention de réadaptation par une équipe de spécialistes (ophtalmologiste, prothésiste, chirurgien plastique, maxillo-faciale et psychologue).

L'équipement et le changement régulier de la prothèse doit se faire le plus rapidement possible pour permettre une stimulation de la croissance harmonieuse des 2 orbites.

## 2- Traitement conservateur (43 ;104)

### 2-1 Laser

La photocoagulation par arc au xenon , décrite par Meyer- Schwickerath en 1956, a été la première méthode de photocoagulation adoptée pour le traitement du rétinoblastome (22).

Actuellement , les lasers communément utilisés sont le Nd-YAG vert doublé en fréquence , le laser diode semi conducteur et le Nd-YAG continu émettant dans le domaine de l'infrarouge lointain (1064 nm ) .

|  | Nd-YAG<br>doublé en fréquence  | Diode semi conducteur                                     | Nd-YAG<br>continu                  |
|--|--|---|------------------------------------|
| <b>Type de laser</b>                                     | vert   | Infrarouge  | Infrarouge lointain                |
| <b>Longueur d'onde</b>                                   | 532nm  | 810nm   | 1064nm                             |
| <b>Délivrance</b>  | Transpupillaire  | Transpupillaire ou<br>trans scleral                       | Transpupillaire                    |
| <b>Pénétration</b>                                       | Superficielle (2 mm)   | Profonde (4,2mm)  | Profonde (5,1 mm)                  |
| <b>Paramètres</b>  | Puissance: 0,3-<br>0,8W<br>Durée : 0,5-0,7 s                             | Puissance : 0,3-1,5W<br>Durée : 0,5-2,5 s                 | Puissance : 1,4-3 W<br>Durée : 1 s |
| <b>Objectif</b>  | Augmenter la<br>puissance de 0,1W<br>jusqu'à blanchiment<br>de la tumeur | Coloration gris clair sans causer de spasme<br>vasculaire |                                    |
| <b>Nd-YAG : neodymium-doped yttrium aluminium garnet</b> |  |   |                                    |

**Tableau IX :** Comparaison entre les différents types de lasers utilisés dans le rétinoblastome (23)

❖ **Thermothérapie seule (107 ;108)**

Par rapport à la photocoagulation, elle présente l'avantage de permettre de traiter les tumeurs à proximité de la fovéa et du nerf optique. De même la longueur d'onde (810 nm ) et la plus faible énergie thermique dégagée lors de la thermothérapie permet de cibler la rétine même en épargnant sa vascularisation .

➤ Indications :

Elle est indiquée pour les tumeurs  $\leq 3$  mm, sans essaimage vitréen ,situées en arrière de l'équateur .

➤ Mécanisme d'action :

Il s'agit d'une énergie infrarouge délivrée à faible intensité et qui est absorbée par l'épithélium pigmentaire et convertie en énergie thermique ( à plus faible degré que pour la photocoagulation , avec un objectif compris entre 45 et 60°C situé sous le seuil de coagulation épargnant ainsi les vaisseaux rétinienens .

➤ Avantages :

Pénétration plus profonde pour les tumeurs plus épaisses car l'énergie infrarouge est moins dépendante de l'absorption par les pigments .

➤ Inconvénients :

Insuffisante pour le traitement de tumeurs plus larges associées à une atrophie chorio-rétinienne . Pour les tumeurs situées à proximité de la fovea et du nerf optique , les cicatrices présentent un risque d'extension au fil du temps pouvant induire des tractions.

➤ Technique et paramètres :

- Sous anesthésie générale et après dilatation pupillaire ,
- Par voie transpupillaire le faisceau laser diode infrarouge est administré par un adaptateur fixé sur un microscope opératoire en utilisant un verre à trois miroirs pour visualiser le fond d'œil ou un adaptateur fixé sur un ophtalmoscope indirecte et une lentille 20D.
- Par voie trans sclérale, un dispositif portatif est nécessaire ainsi qu'un ophtalmoscope indirect et une lentille de 20D .
- La taille du spot varie entre 0,8 et 2mm , en fonction de la taille tumorale, en utilisera la taille de spot nécessaire pour couvrir l'ensemble de la tumeur sans empiéter sur le tissu sein avoisinant .
- L'intensité utilisée ainsi que le temps d'application varient en fonction de la taille de la tumeur et de la réponse clinique observée avec une puissance moyenne de 300 à 600 mW. Il est recommandé de démarrer avec une intensité de 200 mW en augmentant par palier de 50 mW. Des intensités de 300 mW sont utilisées pour les plus petites lésions, l'intensité pouvant aller jusqu'à 800 mW pour les lésions dont le diamètre basal est supérieur à 10 mm , l'objectif étant d'obtenir une coloration gris clair de la lésion en évitant tout spasme vasculaire ou blanchiment rapide de la tumeur .
- La durée d'application est adaptée à la réponse clinique, l'apparition d'un œdème modéré, voire d'hémorragies superficielles entraînant l'arrêt du laser. Pour les plus grosses lésions (6 à 15 mm), le laser est arrêté après 20 minutes même en cas d'absence de modifications pé- ropératoires de la lésion.

❖ **Thermochimiothérapie (109 ;110)**

➤ Indications :

Elle est indiquée pour les tumeurs de taille  $\leq 12$  mm, sans essaimage vitréen, situées en arrière de l'équateur

Le choix entre thermothérapie et thermochimiothérapie est décidé en grande partie en fonction de la taille tumorale initiale. Les lésions de moins de 3 mm peuvent être accessibles à un traitement par thermothérapie seule, les autres lésions étant traitées par l'association thermochimiothérapie. Dans les cas où des lésions de taille variable sont présentes dans le même œil, la lésion la plus volumineuse détermine le traitement. Par ailleurs l'indication est adaptée au cas par cas ; en effet une lésion proche de la macula sera traitée plus facilement par thermochimiothérapie pour diminuer les énergies de laser utilisées et essayer de minimiser les phénomènes cicatriciels, qui peuvent entraîner une baisse visuelle. De plus, il paraît préférable de ne pas traiter les enfants de moins de un mois de vie par carboplatine .

➤ Technique :

La technique consiste à délivrer une thermothérapie selon les modalités décrites ci-dessus juste après une perfusion intraveineuse de carboplatine effectuée en milieu onco-pédiatrique.

La chimiothérapie est adaptée à la surface corporelle de l'enfant ( $560 \text{ mg/m}^2$ ) et la thermothérapie doit être administrée sous anesthésie générale, dans les trois heures qui suivent.

Lorsque la tumeur mesure plus de 6 mm de diamètre, une thermothérapie seule est administrée 8 jours après.

Ce cycle est ensuite répété tous les 28 jours pour un total maximal de 6 cycles.

❖ Photocoagulation (111 ;112)

➤ Indications :

Elle est indiquée pour les tumeurs  $\leq 3$  mm, sans essaimge vitréen ,situées en arrière de l'équateur , distantes du nerf optique et de la fovea .

➤ Mécanisme d'action :

L'énergie laser absorbée par le tissu est convertie en énergie thermique conduisant à la dénaturation des protéines et à la coagulation des vaisseaux nourriciers de la tumeur .

➤ Avantages :

Il est généralement suffisant pour le traitement des tumeurs de petite taille ou après chimio réduction pour les tumeurs de plus grande taille .

➤ Inconvénients et complications :

L' interruption de la vascularisation tumorale qui en résulte nécessite d'avoir achevé en amont toute chimiothérapie. Plusieurs complications ont été décrites , notamment une extension de la cicatrice au -delà de la zone traitée ou encore un décollement de rétine , une occlusion vasculaire , l'apparition de tractions rétiniennes ou d'une fibrose préretinienne.

➤ Technique et paramètres :

- Par voie trans pupillaire ou trans sclérale
- Longueur d'onde :laser argon (523nm) ou infrarouge (810 nm)
- Intensité moyenne de 350 mW de facon continue pedant quelques secondes
- 2 à 3 séances mensuelles

## 2-2 Cryotherapie(113-115)

### ❖ Indications

Elle est idéale pour les tumeurs périphériques, de diamètre  $\leq 5$  mm et d'épaisseur  $\leq 3$  mm même en présence d'un essaimage vitréen à condition qu'il soit limité au voisinage.

### ❖ Mécanisme d'action

Le principe consiste à appliquer une sonde dont la température avoisine  $-90^\circ$ , ce qui sera responsable de la formation de cristaux de glace intracellulaire, dénaturation des protéines, variations du PH et rupture cellulaires, causant des altérations de l'endothélium vasculaire menant à des thromboses secondaires et un infarctissement tumoral.

### ❖ Limites et complications

Cette technique présente certaines limites notamment une contre-indication relative pour l'existence de liquide sous rétinien dans la zone cible, pas plus de 2-3 zones traitées à la fois et surtout pas plus d'un quadrant traité au niveau de l'ora serrata.

Complications : décollement de rétine exsudatif, déhiscence rétinienne à type de trou plus rarement déchirure, hémorragie du vitré, plus rarement en cas de traitement extensif atrophie sclérale avec pseudocolobome.

❖ **Technique**

Après avoir vérifié le bon fonctionnement de la sonde de cryothérapie, en utilisant ophtalmoscopie indirecte , la sonde est placée en regard de la tumeur en l'indentant pour la surélever par voie transconjonctivale .

Une fois qu'on est sur de la position de la sonde , la pédale est maintenue jusqu'à s'assurer que la totalité de la tumeur est cryodée avec une marge de 2 mm autour de l'apex de la tumeur puis la sonde est dégelée .

Le cycle gel-dégel est répété 2 à 3 fois

Pour les tumeurs localisées postérieurement à l'équateur une petite incision conjonctivale au niveau du cul de sac peu être utilisée pour permettre l'accès à la zone désirée ("cutdown" cryotherapy).

Poursuivi jusqu'à l'obtention d'une cicatrice plane ( 1 à 2 séances ).

**2-3 Radiothérapie selective**

❖ **Brachythérapie (43 ;65 ;116)**

➤ **Indications**

Elle est utilisée pour le traitement d'une tumeur unique localisée en avant de l'équateur avec une taille à la base <16 mm et une épaisseur <8mm .

➤ **Complication**

Les complications rejoignent celles de tout traitement engageant des radiations notamment une sécheresse oculaire ,madarose, cataracte sectorielle, nécrose sclérale, la rétinopathie ou neuropathie radique et la papillopathie radique dans les tumeurs très postérieures .

➤ Technique

Les radioisotopes les plus utilisés sont l'Iode ( $I^{125}$ ), le Ruthenium ( $Ru^{106}$ ) et le Cobalt 60 (Co).

Les disques d'iode 121 sont les plus utilisés émettant un rayonnement gamma de faible énergie .

Le disque d'iode est fixé à la sclère en regard de la tumeur au bloc opératoire sous anesthésie générale. Il est laissé en place le temps nécessaire pour irradier le sommet de la tumeur, en général 3–4 jours puis retiré. La dose d'irradiation est calculée de sorte à délivrer une irradiation de l'ordre de 40 Gy.

❖ **Protonthérapie (117 ;118)**

Il s'agit d'une autre forme de radiothérapie sélective utilisant le faisceau de proton accéléré. Elle permet une distribution homogène de la dose tout en diminuant le risque de cataracte de neuropathie et surtout d'hypoplasie orbitaire .

Il est appliqué récemment à certaines indications limitées du rétinoblastome, notamment les tumeurs bien limitées de la région papillo-maculaire et du pôle postérieur (résistant à la chimiothérapie et aux traitements locaux) et aux récurrences avant d'indiquer l'énucléation.

Elle est aussi indiquée dans l'irradiation de la cavité orbitaire comme complément de traitement après énucléation dans les cas avec infiltration de la tranche de section du nerf optique. Contrairement à la radiothérapie externe, elle permet une meilleure épargne de l'os.

Le traitement nécessite le marquage du foyer tumoral par quatre clips de tantale fixés sur la sclère en regard de la tumeur sous une courte anesthésie générale afin de les repérer radiologiquement au moment de l'irradiation.

Cette technique nécessite la bonne collaboration du malade, de ce fait elle n'est indiquée que chez le grand enfant à partir de 4 ans.

❖ **Radiothérapie stéréotaxique (conformationnelle ou conformale) (61 ;99)**

Il s'agit d'une nouvelle méthode d'irradiation du rétinoblastome qui utilise un matériel sophistiqué permettant une réduction significative de la dose délivrée aux organes critiques.

Cette technique est aussi efficace que la radiothérapie externe classique avec l'irradiation ciblée du seul volume tumoral .  
Ses indications restent cependant limitées aux rétinoblastomes de stades avancés V de la classification de Reese dans leurs formes surtout bilatérales .

### 3– Radiothérapie externe (41 ;42 ;119 ;120)

La radiothérapie externe a été utilisée pour la première fois en 1903 par Hilgartner. Elle est restée pendant presque un siècle comme le seul traitement conservateur de cette tumeur très radiosensible. Elle utilise un faisceau d'électron avec un champ latéral et un champ antérieur, une dose de 45 Gy est délivrée en cinq semaines.

Elle est actuellement exceptionnellement proposée en première intention en raison de ses nombreux effets secondaires, tels que :

- Le retentissement sur la croissance orbito-faciale
- Le retentissement endocrinien par irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Le déficit neurosensoriel et la perturbation cognitive
- La cataracte
- Hyposécrétion lacrymale avec ses conséquences sur la cornée
- La neuropathie et la rétinopathie post radique.
- L'atteinte de la fertilité
- La majoration significative du risque de second cancer dans le territoire irradié ainsi qu'à distance.

Cependant la radiothérapie garde actuellement encore quelques indications limitées aux échecs des autres traitements conservateurs sur le seul œil restant ou dans le groupe V de Reese avec atteinte bilatérale évoluée selon ou encore comme complément de traitement de la cavité orbitaire après énucléation présentant des facteurs de risques histologiques majeurs.

#### **4- Chimiothérapie dans le rétinoblastome (121 ;122)**

Le rétinoblastome est une tumeur très chimiosensible et la chimiothérapie est utilisée en première ligne dans la prise en charge de ces enfants .

Elle peut être administrée par voie intraveineuse , intra artérielle , périoculaire ou intravitréenne , le choix se fera en fonction du caractère uni ou bilatéral et du stade de l'atteinte .

4-1. Les drogues utilisées

| Voie d'administration           | Drogue       | Dose  |
|---------------------------------|--------------|---|
| Chimiothérapie intraveineuse    | Vincristine  | 1,5 mg/m <sup>2</sup> ou 0,05mg/kg (dose standard )<br>0,25mg/kg (dose élevée ) |
|                                 | Etoposide    | 150 mg/m <sup>2</sup> ou 5mg/kg (dose standard)<br>12mg/kg (dose élevée )       |
|                                 | Carboplatine | 560 mg/m <sup>2</sup> ou 18,6mg/kg (dose standard )<br>28 mg/kg (dose élevée )  |
| Chimiothérapie intra artérielle | Melphalan    | 3-7,5 mg/ 30 cc solution saline   |
|                                 | Carboplatine | 15-50 mg/ 30 cc solution saline   |
|                                 | Topotecan    | 0,15-1,5mg/ 30 cc solution saline   |
|                                 | Methotrexate | 6-12mg/ 30 cc solution saline   |
| Chimiothérapie périoculaire     | Topotecan    | 0,09-0,27mg/kg<br>2,01-4,62 mg/m  |
|                                 | Carboplatine | 20mg/2cc  |
| Chimiothérapie vitréenne        | Melphalan    | 20-30ug/ 0,1cc  |
|                                 | Methotrexate | 400 ug/0,1cc  |
|                                 | Carboplatine | 3-6 ug/0,05cc   |

**Tableau X** : VOIES D'ADMINISTRATION ET DOSES DES PRINCIPALES DROGUES UTILISÉES (24)

#### 4-2. Les voies d'administration

##### ❖ Chimiothérapie systémique , intraveineuse

La chimiothérapie intraveineuse a été introduite en 1953 par Carl Kupfer en association à la radiothérapie pour réduire les dose d'irradiation.

Elle est actuellement indiquée dans trois situations :

- Chimio réduction pour préparer les tumeurs aux différents traitements conservateurs.
- Chimiothérapie néoadjuvante avant l'énucléation pour réduire le volume tumoral en cas de buphtalmie ou d'infiltration du nerf optique retro laminaire visible radiologiquement.
- Chimiothérapie adjuvante après l'énucléation en cas de présence de facteurs de risques histologiques moyens ou majeurs pour éviter les métastases.

##### ➤ Chmiothérapie néoadjuvante (67 ;121)

- Pour faciliter un traitement conservateur :

La chimiothérapie systémique seule est rarement curative du rétinoblastome . Son but est de réduire le volume de la tumeur (chimio réduction). En effet elle entraine une fonte tumorale de plus de 50% en quelques semaines et assèche le décollement de rétine préparant ainsi le terrain à la thérapie focale. Ce traitement est décidé après le premier fond œil d'évaluation.

Le protocole suivi pour faciliter un traitement conservateur à l'unité d'héματο-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II-Fès est basé sur la combinaison de Carboplatine et la Vincristine avec des cures répétées (1 à 6 cures) chaque 3 semaines en fonction de la réponse tumorale.

Elle est indiquée en cas de :

- Rétinoblastome bilatéral : à discuter au cas par cas
- Rétinoblastome unilatéral : Groupe I si atteinte maculaire ou papillaire et groupes II, III et IV.
  
- Pour faciliter l'énucléation :

Le protocole est basé sur l'administration de 1 à 2 cures de chimiothérapie selon la réponse tumorale en se basant sur la combinaison de la Carboplatine, l'étoposide et la vincristine.

Les indications de la chimiothérapie première dans un but de faciliter

l'énucléation sont :

- Infiltration du nerf optique
- Glaucome secondaire
- Extériorisation tumorale (orbite) ou cellulite orbitaire

- Chimiothérapie adjuvante (60 ;73 ;125 ;126)

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

Ainsi, le protocole RBSFOP 2001 (RB société française oncologie pédiatrique) standardisant les indications de traitement adjuvant post énucléation classe les facteurs de risques histologiques en 3 groupes

- 1er groupe à faible risque: la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée.
- 2ème groupe risque moyen ou intermédiaire: quatre cures de chimiothérapie adjuvante.
- 3ème groupe à haut risque : six cures de chimiothérapie adjuvante associant 3 drogues avec intensification et transplantation de cellules souches autologues ou alors une radiothérapie externe de la cavité est indiquée

**GROUPE À HAUT RISQUE :**

- Exérèse microscopique incomplète ;
- Envahissement de la tranche de section du nerf optique ou des gaines méningées ;
- Envahissement extra scléral

**GROUPE À RISQUE MOYEN :**

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

**GROUPE À FAIBLE RISQUE :**

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

**Tableau XI : LES GROUPES À RISQUE MÉTASTASIQUE EN CAS DE RÉTINOBLASTOME**

- Les effets secondaires de la chimiothérapie systémique : (99 ;126 ; 127)

Ils sont de moins en moins nombreux grâce aux nouvelles molécules utilisées moins toxiques, cependant certains persistent :

- effets secondaires habituels: aplasie médullaire avec exposition au risque infectieux, troubles digestifs, alopecies,
- leucémie myéloïde secondaire à l'utilisation de l'étoposide
- quelques cas ont été rapportés récemment d'ototoxicité causée par le carboplatine

#### ❖ Chimiothérapie intravitréenne (116 ; 123 ;128)

L'un des challenge dans la prise en charge du rétinoblastome est le traitement de l'essaimage vitréen. Ces cellules disséminées dans le vitré peuvent dans un second temps s'implanter sur la rétine et conduire au développement de nouvelles tumeurs.

L'essaimage vitréen est un facteur majeur d'échec du traitement car il peut persister malgré une chimiothérapie et un traitement conservateur expliqué en partie par la faible pénétration au niveau du vitré des drogues bloquées en partie par la barrière hémato rétinienne .

- Indications :

Les injections intra vitréennes de Melphalan sont indiquées comme complément du traitement des rétinoblastomes avec un essaimage vitréen localisé ou diffus primitif ou récurrent qui n'a pas répondu à la chimiothérapie systémique.

➤ Technique :

Vu la nature agressive et peu cohésive du rétinoblastome et sa capacité à disséminer en intra orbitaire , la technique se veut d'être rigoureuse :

- Dans un premier temps repérage soigneux à l'ophtalmoscopie indirecte du bon endroit de l'injection (l'absence de nodule rétinien et d'un essaimage vitréen diffus attesté par un examen minutieux après indentation sclérale ).
- Puis réalisation d'une ponction de la chambre antérieure de 0,1 ml d'humeur aqueuse pour hypotoniser le globe et éviter ainsi le reflux et l'essaimage après l'injection . Une cytologie de l'humeur aqueuse ainsi retirée est obligatoire pour vérifier l'absence de son infiltration.
- L'injection se fait à l'aide d'une aiguille 31 gauge au niveau de la pars plana soit à 2,5 - 3,5 mm du limbe (en fonction de l'âge de l'enfant) en prenant soins d'injecter une petite quantité en sous conjonctivale au retrait de l'aiguille.
- Cette injection est suivie par une cryoapplication au point d'injection (triple gel dégel).
- Ces injections intra vitréennes peuvent être répétées toutes les 2-3 semaines voire plusieurs fois en fonction de l'importance de l'essaimage vitréen. Certain auteurs recommandent de créer une bille de glace au niveau du site d'injection et de retirer l'aiguille à travers .

➤ Effets secondaires :

- Les effets secondaires sont liés à la technique et à la toxicité du produit :
- Majeur : hémorragie du vitré, atrophie choroïdienne, décollement de rétine
- Mineur : élévation transitoire de la pression intra oculaire ,œdème de cornée, kératite , chémosis conjonctivo-tenonien, hémorragie sous conjonctivale, inflammation du segment antérieur, synéchies postérieures, cataracte,condensation et opacité du vitré.

❖ **Chimiothérapie sélective intra artérielle (IAC) (104 ;129 ;130)**

La voie intra artérielle permet d'atteindre les concentrations cibles avec des effets secondaires systémiques négligeables . En 1998 Kaneko et al décrivent la SOAI "selective ophthalmic artery infusion". Ce n'est qu'en 2006 que la technique devient réellement sélective grâce à la technique décrite par Gobin et al .

Le produit le plus utilisé est le Melphalan.

➤ Indications :

Elle est indiquée seule en première intention :

- dans le rétinoblastome unilatéral non héréditaire pour les groupes B,C et D
- dans le rétinoblastome bilatéral groupe D et E , même si pour ces enfants une chimiothérapie intraveineuse est préférable vu le risque de toxicité vasculaire pouvant altérer le pronostic visuel allant même jusqu'au risque de cécité

En 2ème intention :

- tumeur récidivante et/ou essaimage sous rétinien,
- tumeur persistante et/ou essaimage sous rétinien.

➤ Limites :

Elle ne permet pas le contrôle des micros métastases systémiques dans les formes très évoluées et son efficacité est limitée dans les formes avec essaimage vitréen diffus et massif.

En cas d'échec de cette technique l'examen de la pièce d'énucléation ne permet pas une bonne évaluation des facteurs de risques histologiques .

➤ Complications :

Ses complications sont liées à la technique et la toxicité du produit. La plus grave est l'ischémie cérébrale par formation d'un thrombus au niveau de l'artère cérébrale, elle est très rare, prévenue par l'injection d'une dose d'héparine. Une deuxième complication est la formation d'un hématome et d'un thrombus au niveau du site d'injection de l'artère fémorale.

Les complications oculaires sont: l'ischémie choroïdienne, l'occlusion de l'artère ophtalmique, atrophie choroïdienne, hémorragie du vitré, le décollement de rétine œdème important oculaire et périoculaire et le ptosis par paralysie du III .

➤ Technique :

L'injection se fait sous anesthésie générale, pas un neuro radiologue interventionnel

- Une dose d'héparine (50UI/Kg ) précède l'injection
- De la phényléphrine est appliquée le long de l'artère supetrochleaire pour éviter le passage du melphalan au niveau de la vascularisation frontale , de même un vasoconstricteur nasal est utilisé pour minimiser le passage dans le nez.
- Après cathétérisme de la carotide interne en passant par l'artère fémorale le catheter est placé au niveau de l'ostium de l'artère ophtalmique . La position est vérifiée par angiographie .
- Une injection très lente pendant 30 minutes est délivrée de façon pulsatile pour interrompre le flux laminaire et délivrer le produit de façon homogène
- En cas d «'atteinte bilatérale (Tandem IAC) le catheter est reculé jusqu(au niveau de l'aorte puis redirigé vers l'artère carotide interne controlatérale et la procédure est poursuivie de la même manière que décrite .
- L'hémostase de l'artère fémorale se fait par compression manuelle puis pansement compressif
- Ces injections sont répétées 3-6 fois à 1 mois d'intervalle .

L'évaluation ophtalmologique se fait à 15 jours à partir de la deuxième injection. Un complément par un traitement local; de laser diode, de cryothérapie, d'injection intra vitréenne de melphalan ou d'un disque d'iode 121 est possible en cas de tumeur résiduelle. En cas d'échec l'énucléation est recommandée .

❖ **Chimiothérapie peri oculaire (24)**

Elle permet d'obtenir des concentrations plus élevées au niveau du segment postérieur.

Elle n'est pas utilisée seule mais en association avec une chimiothérapie systémique permettant ainsi d'augmenter la concentration des drogues dans la cavité vitrénne.

Cette voie a été délaissée car elle comporte une forte toxicité locale du produit .

**5– Traitement du rétinoblastome avec extension intra orbitaire (25)**

Ces formes diagnostiquées cliniquement par une exophtalmie tumorale ou radiologiquement, nécessitent suivant l'étendue de la maladie intra orbitaire d'abord une chimiothérapie neoadjuvante de réduction, suivie, selon la réponse à la chimiothérapie, d'une énucléation. Le complément thérapeutique après chirurgie radicale se fait par 4–6 cures de chimiothérapie associée à la radiothérapie de la cavité .

**6– Traitement du rétinoblastome trilatéral (7)**

Le traitement de cette forme rare est décevant, le plus souvent palliatif. Il fait appel à la chimiothérapie systémique intensive associée à des injections intrathécales complétées par la radiothérapie de la tumeur et de l'axe crano-spinal et parfois combinée à la chirurgie .

## **7– Traitement du rétinoblastome métastatique (47 ;48 ;127)**

L'incidence de la maladie métastatique varie considérablement dans le monde. Dans les pays en développement plus de 50% des patients meurent par des métastases.

### **❖ Les métastases cérébrales :**

Dans les formes tardives du rétinoblastome avec FRH majeurs, les métastases cérébrales sont fréquentes et de mauvais pronostic. La dissémination se fait souvent par infiltration postérieure à partir de l'espace sous arachnoïdien et le passage des cellules tumorales dans le LCR. Le traitement combine une chimiothérapie intensive incluant plusieurs drogues à pénétration intra cérébrale (la vincristine, l'adryamicine, le cisplatine et le cyclophosphamide) à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues; associée à une chimiothérapie intrathécale. L'irradiation du site métastatique est controversée. Les résultats sur la survie sont très faibles.

### **❖ Les métastases extra crâniennes (38)**

Les métastases hématologiques touchant le foie et l'os, répondent souvent bien à la chimiothérapie intensive associant les agents alkylants, l'étoposide et le cisplatine avec la transplantation de cellules souches précurseurs hématopoïétiques [38].

## **8– Perspectives thérapeutiques (133–135)**

Le traitement du rétinoblastome a connu ces dernières années un grand développement. Il est axé surtout sur la thérapeutique locale conservatrice afin de limiter au maximum le recours à l'énucléation, à la radiothérapie externe et d'optimiser l'utilisation de la chimiothérapie systémique.

### **❖ D'autres molécules pour la chimiothérapie :**

Les anthracyclines jouent aussi le rôle d'inhibiteur de la topoisomérase . Actuellement utilisées dans le traitement de plusieurs cancers elles semblent efficace pour le rétinoblastome. Cependant ces molécules traversent peu les barrières hémato cérébrales et hémato oculaires , on les reserve donc généralement pour les atteintes extraoculaires ou métastatiques.

### **❖ Thérapie moléculaire ciblée :**

Le gene RB1 est le 1<sup>er</sup> gène suppreseur de tumeur découvert et cloné , malgré qu'elle ne soit pas encore d'actualité pratique , la thérapie moléculaire ciblée en matière de rétinoblastome a fait de nombreuses avancées et la plupart sont en phase 1 d'essai clinique :

- Inhibteur de l'interaction MDMX-53 : la nutlin-3 qui est un analogue imidazolé qui joue un rôle dans l'activation de p53, gène suppreseur de tumeur
- Inhibiteur SYK (spleen tyrosine kinase ) : le gène SYK est absent des cellules normales , et semble nécessaire à la survie et au développement du rétinoblastome

- Inhibiteur de HDAC à laquelle les cellules du rétinoblastome ont montré une sensibilité élevée vu l'activité E2F1 accentuée dans ces dernières
- Inhibiteur de l'oncogène N-MYC : dans certaines formes de rétinoblastomes unilatéraux avec surexpression de l'oncogène (Mycn)

❖ **Thérapie génique :**

Encore en phase d'essai, se basant sur la thérapie génique dite « suicide », qui repose sur l'introduction d'un gène bactérien ou viral dans les cellules tumorales .

Dans la thérapie contre le rétinoblastome, un vecteur contenant le gène exogène HSV-tk de HSV1 est utilisé pour transfecter ou infecter la cellule tumorale. Une fois incorporé dans le noyau de la cellule hôte, le gène HSV-tk provoque la synthèse de la thymidine kinase. L'administration de Ganciclovir conduit alors à l'apoptose sélective de la cellule infectée .

❖ **Systèmes de délivrance local des médicaments :**

Ces systèmes reposant sur la nanotechnologie ont beaucoup évolué durant la dernière décennie en permettant une délivrance sélective au site désiré tout en augmentant la biodisponibilité .

Actuellement les recherches convergent vers la possible utilisation de différents matériaux comme vecteurs médicamenteux. Ces particules peuvent être modifiées de telle sorte à cibler certaines cellules spécifiques et à assurer une libération prolongée pour accroître l'efficacité du produit qu'elles transportent .

❖ **Injection supra choroidienne :**

Les injections supra choroidiennes offrent l'avantage d'assurer un risque minimal d'extension extraoculaire secondaire au geste car la rétine n'est pas franchie et donc l'espace vitréen préservé contrairement aux injections intravitréennes .

Cette technique constitue une approche prometteuse dans le traitement du rétinoblastome , elle permettrait d'atteindre des concentrations élevés au niveau de la choroïde et de la rétine prévenant ainsi l'invasion choroidienne par la tumeur et luttant contre l'essaimage sous rétinien avec une toxicité minimale pour les tissus adjacents .

❖ **La photothérapie dynamique**

C'est une approche récente du traitement du rétinoblastome. Ce procédé, encore à l'état expérimental, associe l'action d'un photo sensibilisateur non toxique à l'obscurité concentré dans la tumeur et d'une lumière de longueur d'onde appropriée focalisée sur celle-ci. Le suivi de la réponse thérapeutique se fait à l'aide de l'utilisation de l'IRM au sodium. C'est une nouvelle voie ouverte vers le traitement conservateur du rétinoblastome.

## IX.PRONOSTIC (136–139)

Le pronostic du rétinoblastome a considérablement changé Il est devenu l'un des cancers les plus curables de l'enfant. Cependant les chances de guérison sont inégalement réparties dans le monde.

Le plus grand nombre de décès est enregistré en Afrique 40–70% alors qu'il n'est que de 1–3% au Canada et au Japon .

Le facteur de risque de mortalité le plus important est l'extension extra oculaire de la tumeur par voie transsclérale mais surtout postérieure par l'intermédiaire du nerf optique.

|                  | MORTALITÉ % |
|------------------|-------------|
| AFRIQUE          | 70          |
| ASIE SANS JAPON  | 39          |
| JAPON            | 3           |
| EUROPE           | 5           |
| AMERIQUE DU NORD | 3           |
| AMÉRIQUE LATINE  | 20          |
| OCEANIE          | 5           |

**Tableau XII : MORTALITÉ DU RÉTINOBLASTOME**



**PARTIE  
PRATIQUE**

## **I. MATERIELS ET METHODES**

### **i. Type et population d'étude :**

Il s'agit d'une étude retro et prospective descriptive collégiant tous les enfants atteints de rétinoblastome suivis au service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II, Fès de Novembre 2010 à Novembre 2020 .

### **2-Lieu et periode d'étude :**

Cette étude a été menée au sein du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II, Fès, Maroc.

### **3-Criteres d'inclusion et d'exclusion**

#### **❖ Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude tous les enfants :

- pour qui le diagnostic du rétinoblastome confirmé par imagerie et/ou par une étude histologique.
- et qui étaient suivis au sein du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II, Fès

#### **❖ Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude les enfants pour lesquels le diagnostic de rétinoblastome n'a pas été confirmé.

#### 4- Collecte des données

##### ❖ Source de collecte des données

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur suivie.

Nous avons revu: les caractéristiques épidémiologiques , cliniques, radiologiques, et anatomopathologiques ainsi que les traitements reçus, la réponse tumorale et l'évolution des patients.

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

##### ❖ Fiche d'exploitation ( voir Annexe ) :

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

Nous nous sommes intéressés aux :

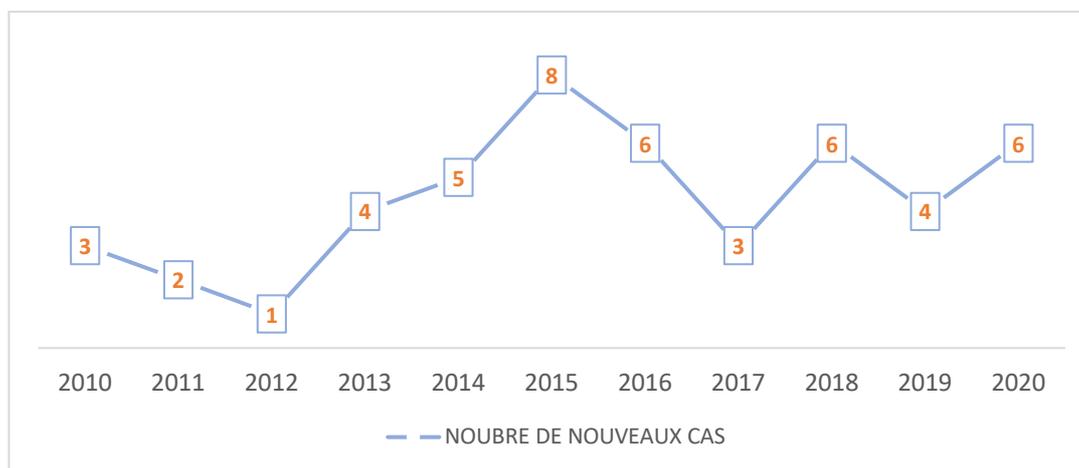
- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique, la consanguinité.
- Les caractéristiques cliniques, et radiologiques au moment du diagnostic.
- Le traitement instauré
- L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.
- L'évolution

## II. RESULTATS

### 1 – Distribution temporelle du rétinoblastome

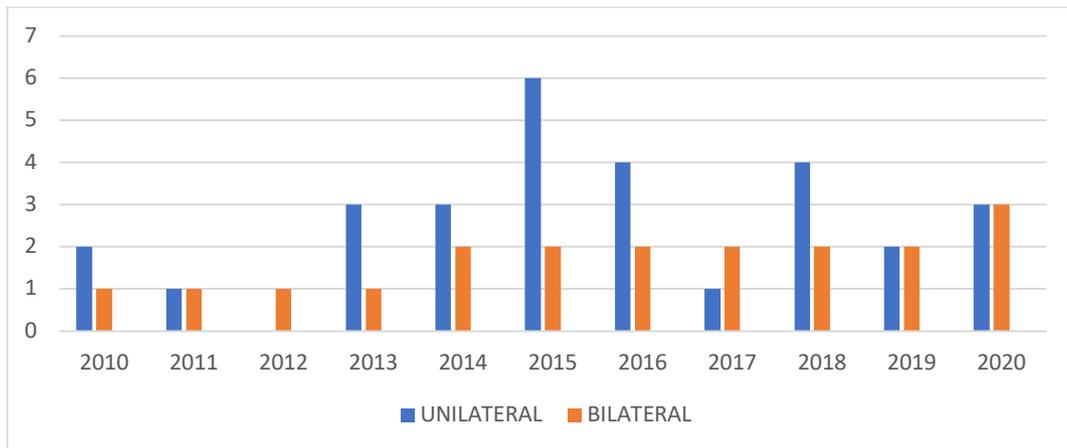
Sur une période de 10 ans s'étalant de novembre 2010 à novembre 2020, 48 cas de rétinoblastomes uni et bilatéraux ont été pris en charge et inclus dans notre étude.

Le nombre de cas diagnostiqués par an a pratiquement doublé en dix ans , passant de 3 cas en 2010 à 6 cas en 2020 avec , avec une moyenne annuelle de 4,8 cas .



**Figure 11** : Répartition annuelle des cas de rétinoblastome

Globalement, nous avons remarqué la prédominance de l'atteinte unilatérale sauf en 2017 où la forme bilatérale prédomine avec 2 cas de rétinoblastomes bilatéraux pour 1 cas de rétinoblastome unilatéral , et en 2009, 2011 et 2020 où il a été diagnostiqué autant de cas bilatéraux qu'unilatéraux .



**Figure 12 :** Répartition des cas de rétinoblastome par année et par type

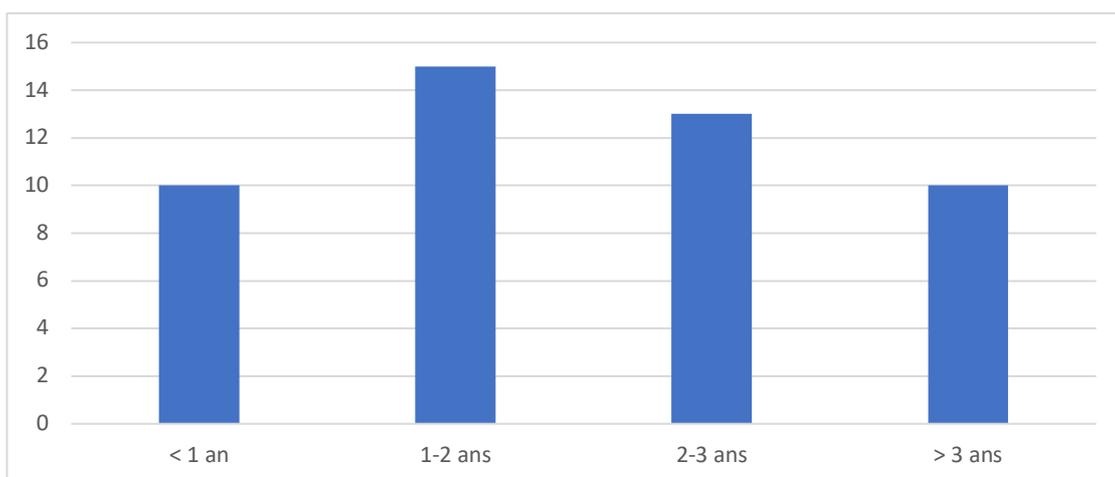
## 2- Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

### 2-1. Age des patients

L'âge des patients au moment du diagnostic varie de 15 jours à 8 ans ( 96 mois ) avec une moyenne de 23,2 mois .

La tranche d'âge de 1-2 ans était la plus touchée avec 31,12% des cas.

Le diagnostic a été posé avant l'âge de 1 an chez 21% de nos patients .

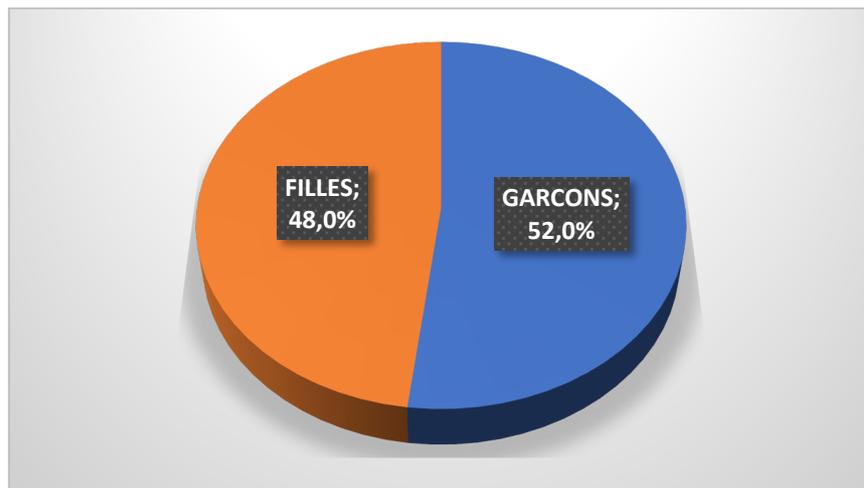


**Figure 13:** Répartition des cas de rétinoblastome selon la tranche d'âge.

## 2-1 Sexe des patients

Dans notre série , il y avait 25 garçons et 23 filles , avec un sex ratio H/F de 1,1 soit une discrète prédominance masculine.

On a noté une augmentation du nombre de filles touchées dans notre série à partir de 2016. Ainsi le sex ratio H/F de 2010 à 2015 était de 1,8 avec une inversion du rapport de 2016 à 2020 et un sex ratio H/F de 0,8 .



**Figure 14** : Répartition des cas de rétinoblastome selon le sexe

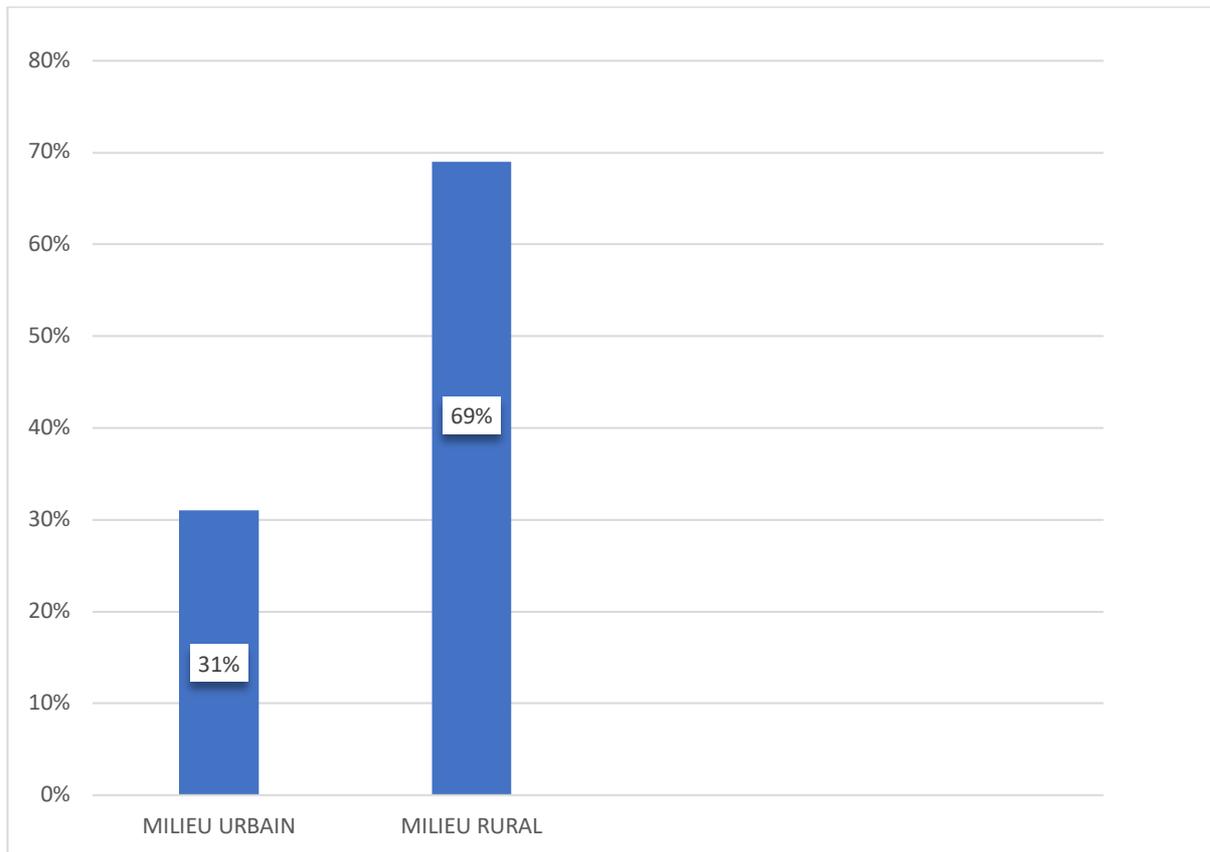
## 2-2 Origine géographique des patients

Dans notre série, la majorité des enfants sont issus des régions qui appartiennent à la zone dont le CHU de Fès représente la structure sanitaire de 3<sup>ème</sup> niveau. L'origine des patients est variable avec une majorité des patients en provenance de Fès et sa proche banlieue .

| Ville      | Nombre de cas | pourcentage |
|------------|---------------|-------------|
| FES        | 10            | 20,8 %      |
| MEKNES     | 9             | 18,8 %      |
| TAOUNATE   | 5             | 10,5 %      |
| TAZA       | 4             | 8,3 %       |
| ERRACHIDIA | 3             | 6,4 %       |
| MISSOUR    | 3             | 6,4 %       |
| TISSA      | 2             | 4,2 %       |
| MISSOUR    | 2             | 4,2 %       |
| AL HOCEIMA | 2             | 4,2 %       |
| AZROU      | 2             | 4,2 %       |
| TIMEHDIT   | 1             | 2 %         |
| KHENIFRA   | 1             | 2 %         |
| EL HAJEB   | 1             | 2 %         |
| OUARZAZATE | 1             | 2 %         |
| MIDELT     | 1             | 2 %         |
| NADOR      | 1             | 2 %         |
| TOTAL      | 48            | 100 %       |

**Tableau XIII :** Répartition des cas de rétinoblastome selon leur origine

La majorité de ces patients 69% (33 patients) vivent en zone rurale avec un niveau socio-économique bas ( revenu mensuel bas et fluctuant ) .



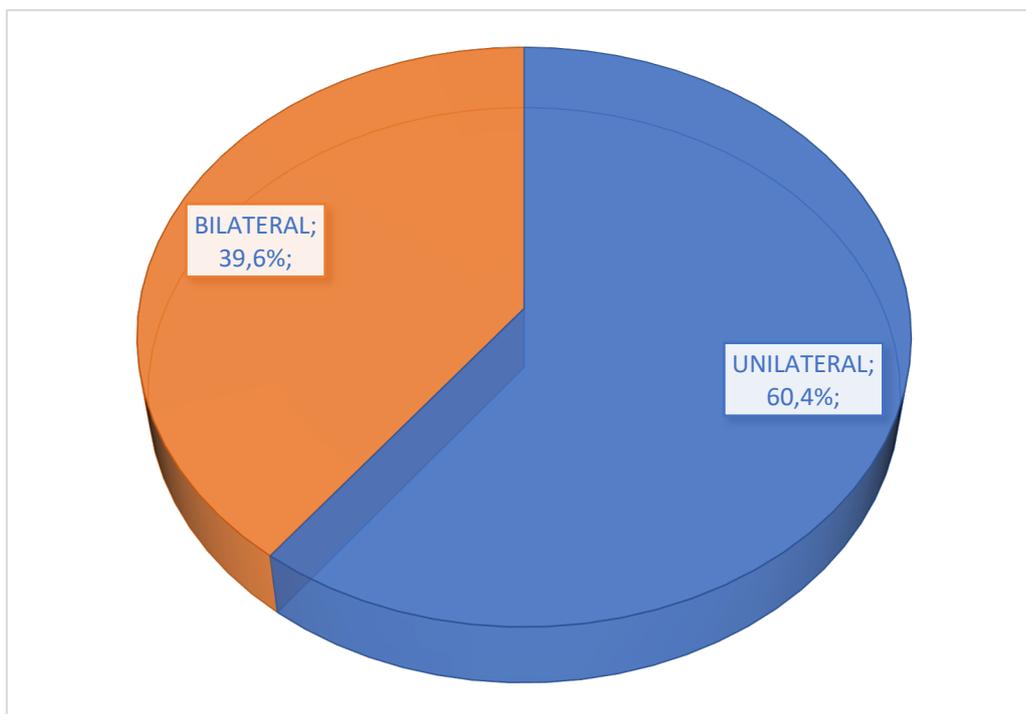
**Figure 15** : Répartition des rétinoblastomes selon la domiciliation

### 2-3 Type d'atteinte

Dans notre cohorte nous avons eu 2 différents types d'atteinte du rétinoblastome avec une majorité de forme unilatérales représentant 60,4% des cas ( 29 cas ) , et 39,6% de formes bilatérales (19 cas ) soit un total de 67 yeux.

Pour les patients présentant un rétinoblastome unilatéral nous avons noté une atteinte préférentielle de l'œil droit dans 52 % des cas ( 15 patients ).

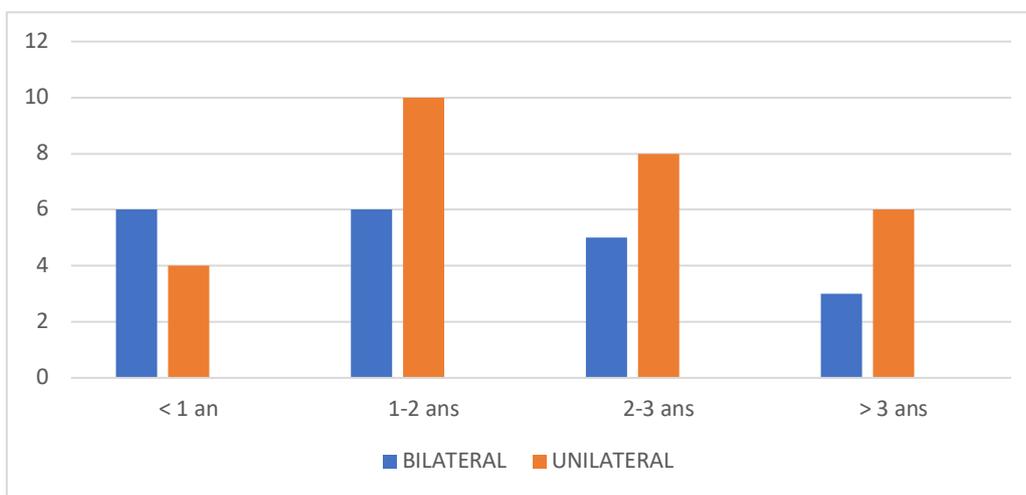
En ce qui concerne les formes bilatérales, nous avons recensé 2 cas de bilatéralisation métachrone avec un délai de 10 mois dans le premier cas et 13 dans le 2<sup>ème</sup>.



**Figure 16 :** Répartition des rétinoblastomes selon le type d'atteinte

❖ Age des malades dans les différents types d'atteinte

Dans les atteintes unilatérales seuls 13% des cas ont été diagnostiqués avant l'âge de 1 an avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 22,6 mois. En ce qui concerne les formes bilatérales , 31% des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 1 an avec cependant une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 23,8 mois, légèrement plus élevée .



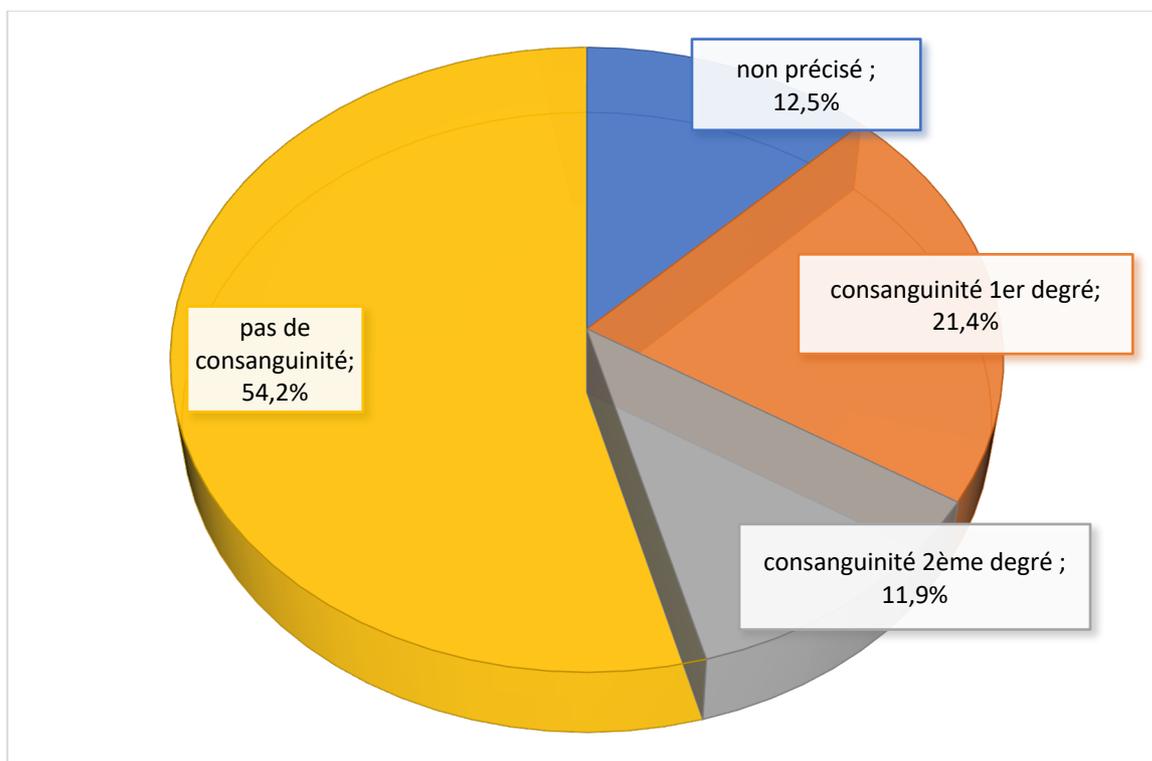
**Figure 17 :** Répartition des rétinoblastomes en fonction du type d'atteinte et la tranche d'âge

### 3- Etude clinique

#### 3-1. Antécédents et Facteurs de risques

##### ❖ Consanguinité des parents :

En ce qui concerne la notion de consanguinité , elle n'a pas été précisé sur le dossier médical pour 6 patients (12,5%) . Parmi les 42 restant, 33,3% sont nés d'un mariage consanguin avec 9 patients soit 21,4% des cas issus d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré et 5 nés d'un mariage consanguin de 2<sup>ème</sup> degré (11,9%).



**Figure 18** : Antécédents de consanguinité chez les patients.

❖ Antécédents familiaux de rétinoblastome :

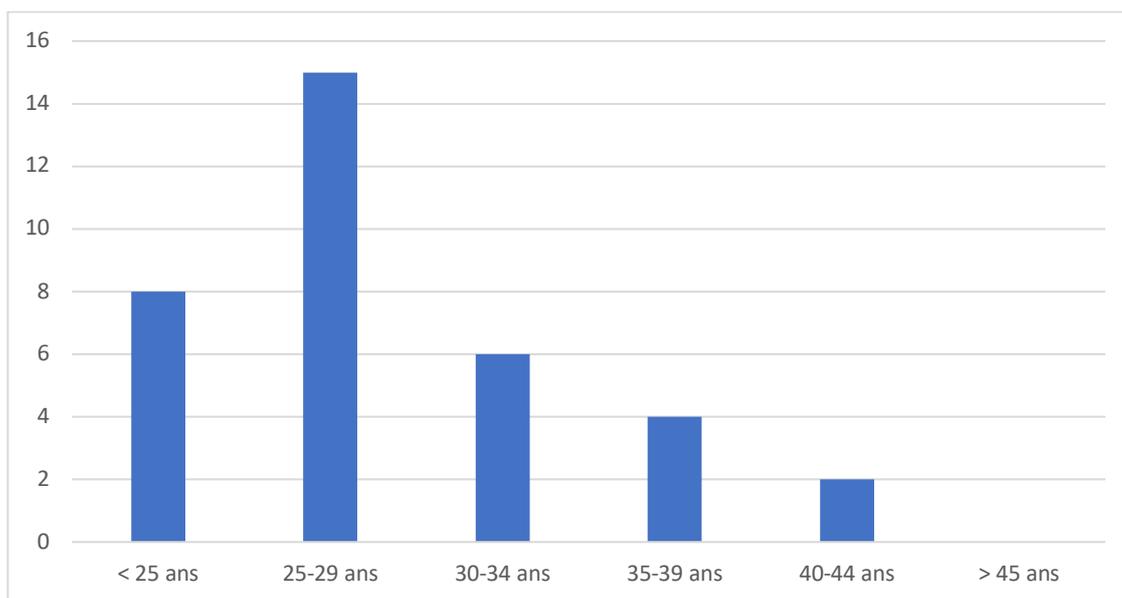
Aucun cas d'antécédent familial de rétinoblastome n'a été rapporté dans notre série.

❖ Age et profession des parents au moment de la conception

➤ Age du père :

L'âge du père au moment de la conception de la grossesse était noté dans 72,9 % des dossiers .L'âge moyen était de 33,8 ans  $\pm$  7,37 et une médiane de 33 ans (extrêmes 21–50 ans). Cet âge dépassait les 45 ans dans 8,3 % des cas (Fig. 21) .

Le pic qui est de 15 cas est observé chez les 25–29 ans .

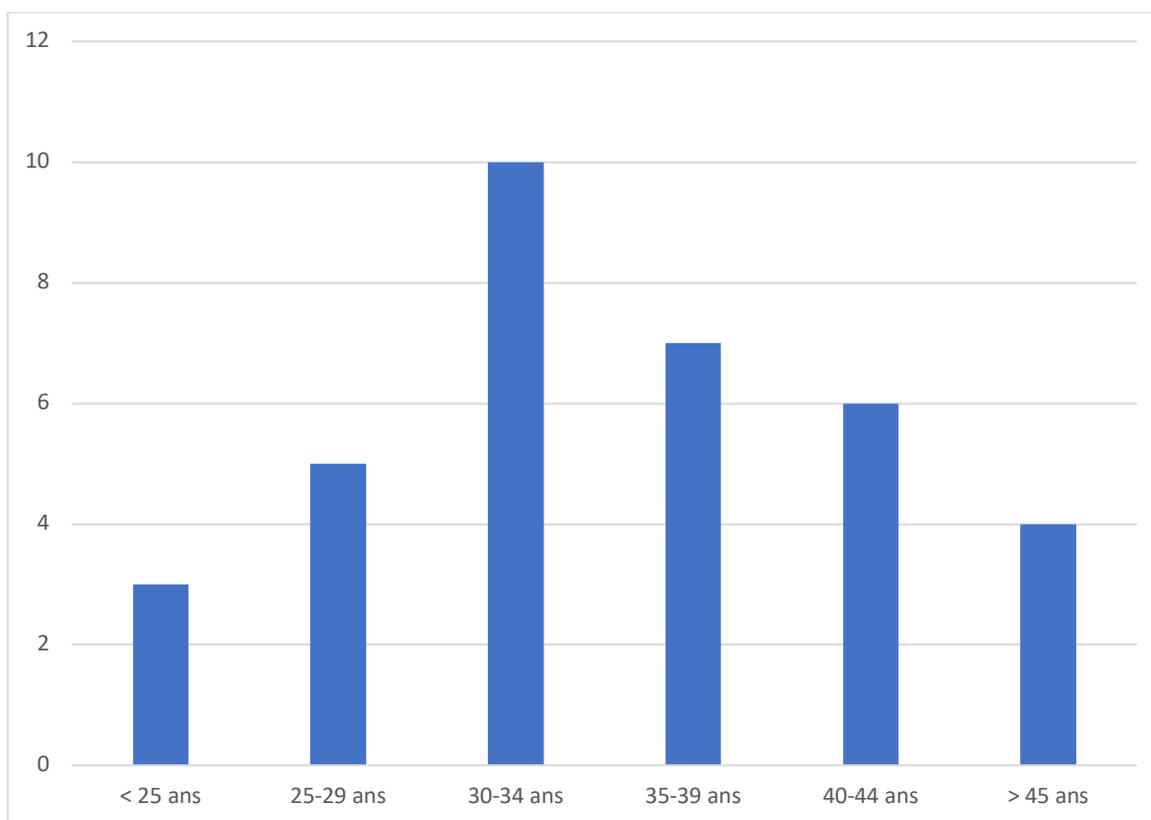


**Figure 19 :** Répartition de l'âge du père du malade atteint de rétinoblastome au moment de la conception

➤ Age de la mère:

L'âge de la mère a été noté dans 72,9 % des cas. L'âge moyen de la mère était de 28 ans  $\pm$  5,45 et une médiane de 27 ans (extrême 19–42 ans).

4,1 % des mères avaient dépassé les 40 ans. Le pic qui est de 10 cas est observé chez les 30–34 ans (Fig. 22).



**Figure 20 :** Répartition de l'âge de la mère du malade atteint de rétinoblastome au moment de la conception

➤ La profession du père :

La profession du père a pu être relevée dans 62,5% des cas. Les types d'activités considérés comme des professions à risque potentiel sont présents dans 41,6 %. Il s'agit des agriculteurs, les travailleurs dans le corps militaire et les maçons.

➤ La profession de la mère:

Elle n'était pas renseignée dans 38,5% des cas.

La majorité (56,3%) des mères était sans profession.

❖ Les autres facteurs de risque :

- Le traitement de l'hypofertilité : nous n'avons relevé aucun cas
- Le niveau socio économique : à l'interrogatoire 69 % vivent en zones rurales avec un revenu mensuel fluctuant et généralement bas.
- Pour ce qui est du rôle de l'infection génitale par le virus papillome humain , ce facteur n'a pas pu être recherché car il nécessite des études sur les prélèvements génitaux de la mère et sur le tissu tumoral.

### 3-2. Signes d'appels et délai de consultation

#### ❖ 1<sup>er</sup> signe d'appel

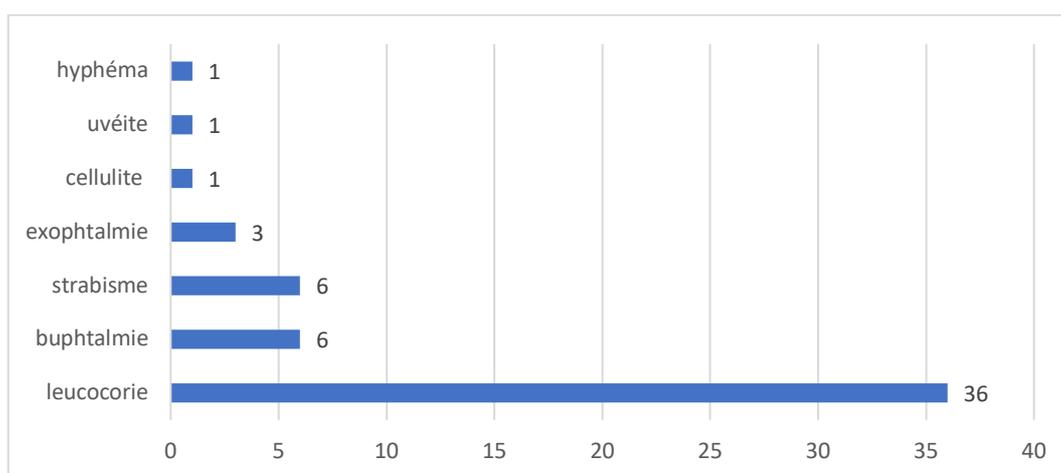
L'interrogatoire a montré que la découverte du signe annonciateur a été faite par la famille dans tous les cas .

La leucocorie était le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé ,dans 64,5% des cas , suivie par le strabisme et la buphtalmie dans 12,5% des cas chacun .

A noter que 4 de nos patients ont consulté tardivement au stade d'exophtalmie tumorale .

Pour la plus jeune patiente de notre série , c'est un hyphéma qui a révélé la maladie pour lequel elle a bénéficié d'un lavage dans une autre structure , référée par la suite chez nous après un nouvel épisode de saignement ayant permis de poser le diagnostic.

Nous rapportons également le cas d'un autre patient admis dans un tableau de kératouveite virale , pour lequel une imagerie a été demandé devant l'inaccessibilité du fond d'œil permettant de retenir le diagnostic de rétinoblastome .



**Figure 21 :** Répartition des premiers signes d'appels cliniques



**Figure 22** : Leucocorie de l'œil gauche sur une photo prise sans flash (photos du service )



**Figure 23** : Leucocorie de l'œil gauche sur une photo prise avec flash (à gauche) accentuée dans le regard vers le haut (à droite) (photo du service)



**Figure 24** : Exophtalmie et cellulite orbitaire chez un cas avancé de rétinoblastome unilatéral (photo du service )



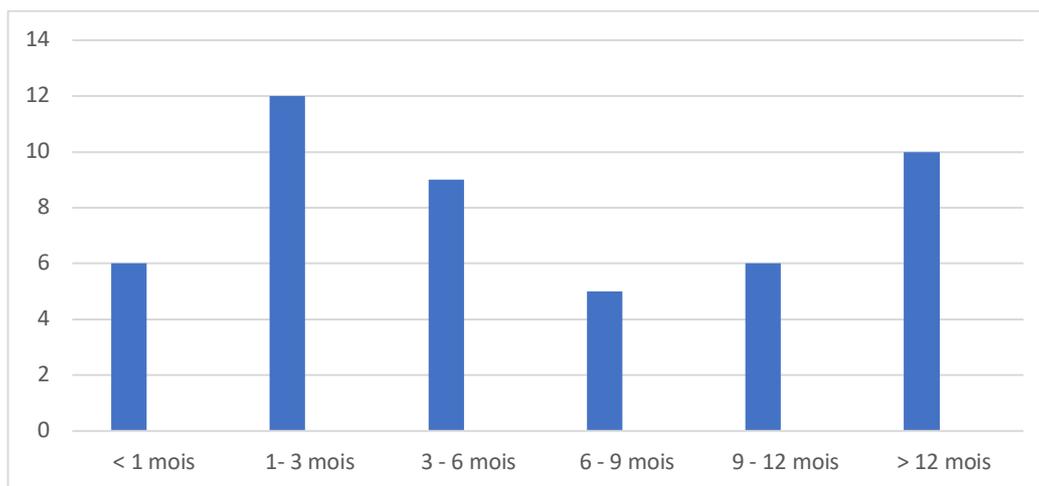
**Figure 25** : Exophtalmie inflammatoire chez une patiente ayant consulté à un stade avancé ( photo du service )

❖ Délai de consultation

Le délai entre la constatation du 1<sup>er</sup> signe clinique et la consultation variait entre 10 jours et 26 mois avec une moyenne de 5,7 mois,

Ce délai est en réalité biaisé par le fait que les parents le rapportent de façon approximative par mémorisation. Par ailleurs il faut noter que certains parents ayant consulté précocement ont été perdu de vue après l'annonce du diagnostic n'ayant reconsulté que tardivement après aggravation , ce qui était le cas pour 3 de nos patients .

Ce délai dépassait les 3 mois dans 62% des cas et les 6 mois dans 41,3% .



**Figure 26 :** Répartition du nombre de cas selon le délai de consultation

### 3-3. Examen clinique

#### ❖ Examen général :

L'examen général fait dans le cadre du bilan d'extension clinique de la maladie et à la recherche de syndrome polymalformatif pouvant s'associer au rétinoblastome a été réalisé chez tous nos patients .

Sans anomalies dans la majorité des cas il a révélé une déformation thoracique avec une dysmorphie faciale (front proéminent avec une macrocéphalie) chez un patient , et des adénopathies cervicales chez un autre , qui après complément d'examen se sont révélées être de nature bénigne .

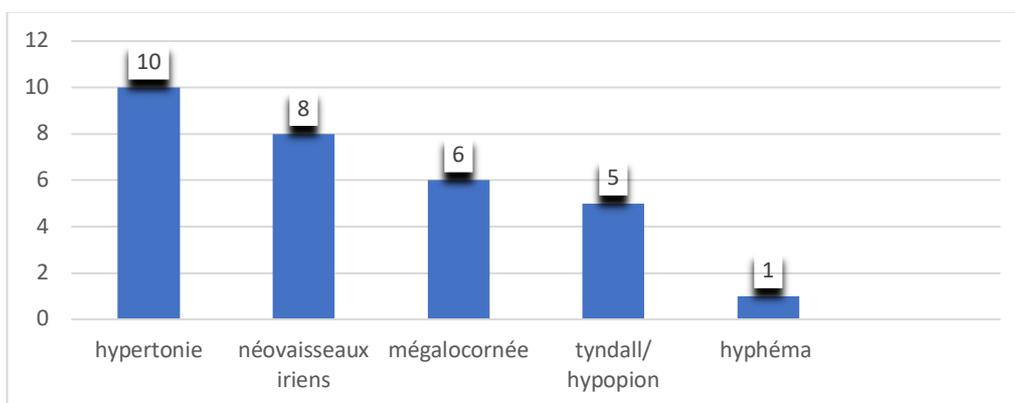
#### ❖ Examen ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique a été réalisé sous anesthésie générale, chez tous les patients soit 67 yeux ayant permis de retenir le diagnostic, sauf dans 10 yeux où l'examen du fond d'oeil était inaccessible.

Il s'agit de 6 cas diagnostiqués à un stade avancé avec extension au segment antérieur et cataracte rendant impossible l'examen du segment postérieur, 3 cas d'hémorragie intra-vitréenne et 1 cas d'hyphéma .

➤ Examen du segment antérieur :

L'examen du segment antérieur de l'ensemble des yeux touchés par le rétinoblastome (67 yeux) avait relevé différents types d'atteinte .L'hypertonie oculaire était retrouvée dans 20,8%, compliquée d'un œdème cornéen dans 20% . Les néo vaisseaux iriens sont retrouvés dans 16%, (complicés d'hyphéma chez 1 patiente). Un hypopion et/ou tyndall sont retrouvés chez 10,4% (5 yeux) .



**Figure 27 :** Répartition des différentes atteintes du segment antérieur



**Figure 28:** aspect du segment antérieur dans des formes évoluées

- À gauche : Buphtalmie, cataracte et mydriase spontanée par blocage pupillaire chez un rétinoblastome stade E (photo du service)
- À droite : Masse visible en rétrocrystallinien chez un cas avancé de rétinoblastome (à droite) (photo du service)

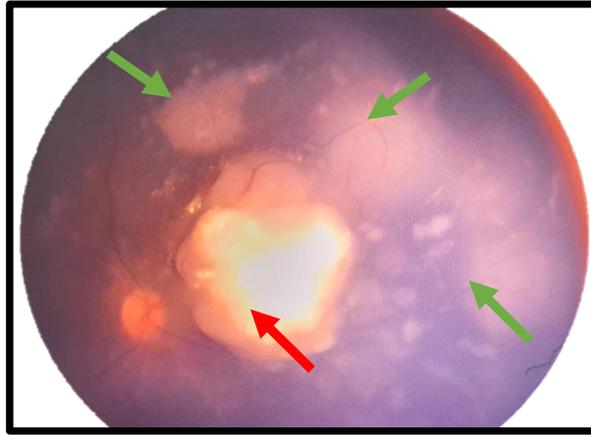
➤ Examen du fond œil :

L'examen du fond œil fait systématiquement sous anesthésie générale était accessible dans 85% des yeux, alors que dans les 15% restants le fond œil était inexplorable et le diagnostic a été retenu sur des critères radiologiques .

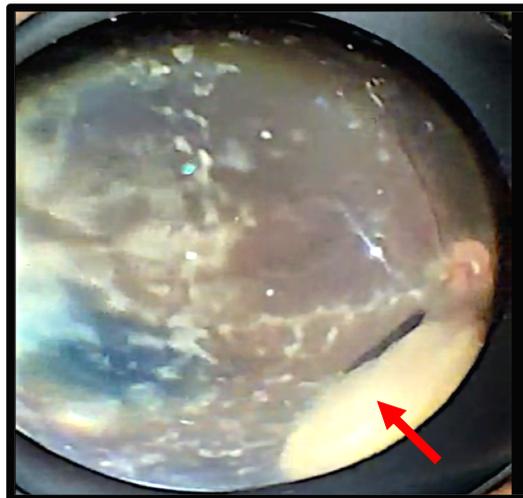
La description de la forme clinique du rétinoblastome au niveau des yeux accessibles à l'examen du fond œil était possible dans 85 % de cas. Ainsi dans notre série, le rétinoblastome s'est présenté sous 2 formes différentes:

- endophytique dans 72% des yeux,
- exophytique dans 13% des yeux,
- Aucun cas de rétinoblastome infiltrant diffus n'a été noté

Le caractère mono ou multifocal de l'atteinte était impossible à apprécier dans la majorité des yeux en raison des stades tardifs de la plupart des tumeurs.



**Figure 29** : photo couleur du fond d'oeil montrant de multiples bases d'implantation tumorales à développement endo (flèche rouge ) et exophytique (flèche verte) (photo du service )



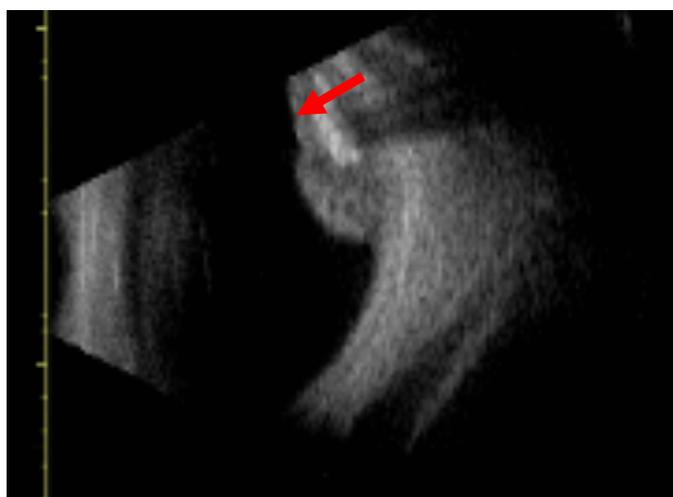
**Figure 30** : rétinoblastome de développement endophytique (flèche rouge )  
(photo du service)

## 4- Exploration radiologique

### 4-1. L'échographie oculaire:

Elle a été utilisée chez 13 patients (27%) au cours de la 1<sup>ère</sup> consultation. Elle a aidé à la confirmation du diagnostic chez 84,7% des cas en révélant un aspect typique échogène (tissulaire) hétérogène par la présence de calcifications. 15,3% (2 yeux) avaient montré un aspect atypique (épaississement rétinien, absence de calcification, aspect d'hémorragie du vitré) .

Aucun cas d'infiltration des parois oculaires ou d'infiltration du nerf optique par la tumeur n'a été mis en évidence par l'échographie B (la présence de grosses calcifications dans la majorité des tumeurs rendait impossible l'appréciation de ce paramètre par l'atténuation du signal).



**Figure 31:** Echographie oculaire en mode B montrant une lésion échogène en continuité avec la rétine au sein de laquelle on distingue une zone hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur en rapport avec une calcification (flèche rouge ) (photo du service )

**4-2. Le scanner cérébro-orbitaire :**

Le scanner orbito cérébrale, considéré pendant plusieurs années comme l'examen de choix dans le rétinoblastome par sa capacité à détecter les microcalcifications a été supplanté par l'IRM de par son innocuité par l'absence d'irradiation.

Dans notre série il a été réalisé chez 27 patients (56,2% ), par manque de moyens principalement. Parmi ces derniers l'aspect était caractéristique par la présence de micro calcifications visibles chez la quasi- totalité des cas. Son interprétation était non concluante dans 1 seul cas exemple .

L'évaluation de l'extension locorégionale et cérébrale au moment du diagnostic faite par cet examen est détaillée dans le Tableau 12.

|                      | EXTENSION       |                      |                        | LOCALISATION |
|----------------------|-----------------|----------------------|------------------------|--------------|
|                      | NERF<br>OPTIQUE | GRAISSE<br>ORBITAIRE | MUSCLE<br>OCULOMOTEURS | CEREBRALE    |
| <b>NOMBRE D'YEUX</b> | 1               | 3                    | 2                      | 0            |

**Tableau XIV :** Résultats du scanner au moment du diagnostic



**Figure 32** : TDM en coupe axiale montrant une image spontanément hyperdense au niveau de l'œil droit en rapport avec une macrocalcification (flèche rouge ) (photo du service )



**Figure 33** : : Tdm en coupe axiale montrant un cas de rétinoblastome avec atteinte bilatérale (flèche rouge montrant les calcifications ) (photo du service )



**Figure 34** : TDM en coupe axiale montrant une bilatéralisation métachrone au niveau de l'oeil gauche chez un patient énuclée de l'œil droit avec mise en place d'une bille biocolonisable (photo du service )

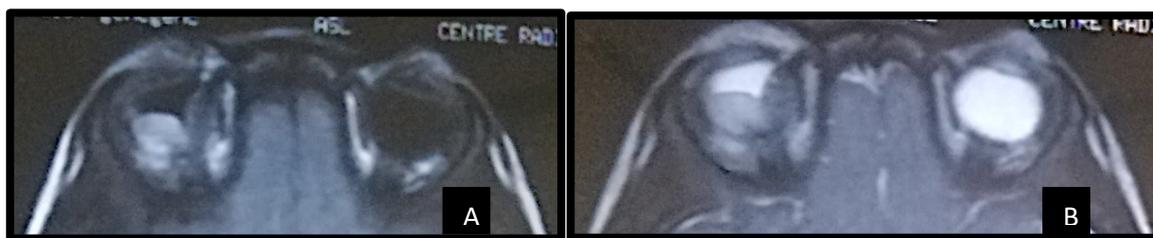
**4-3. L'imagerie par résonance magnétique cérébro-orbitaire (IRM):**

L'IRM est aujourd'hui obligatoire devant tout rétinoblastome et c'est le moyen d'imagerie que nous recommandons car elle permet l'évaluation exacte des facteurs de risque radiologiques à savoir l'extension tumorale au niveau du nerf optique dans ses différentes portions, de la chambre antérieure, de la choroïde, de la sclère et de la graisse orbitaire qui sont les voies de disséminations métastatiques du rétinoblastome.

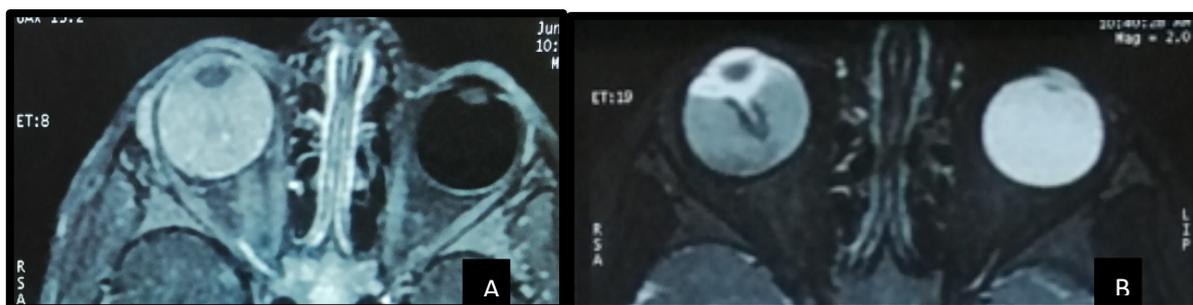
Elle a été réalisé chez la majorité de nos patients, 36 patients, soit 75% des cas, permettant de poser le diagnostic à chaque fois . L'évaluation de l'extension locorégionale et cérébrale au moment du diagnostic faite par cet examen est détaillée dans le Tableau 15.

|                      | EXTENSION    |                   |        | LOCALISATION |
|----------------------|--------------|-------------------|--------|--------------|
|                      | NERF OPTIQUE | GRAISSE ORBITAIRE | SCLERE | CEREBRALE    |
| <b>NOMBRE D'YEUX</b> | 10           | 3                 | 2      | 0            |

**Tableau XV :** Résultats de l'IRM au moment du diagnostic



**Figure 35** : IRM orbitocérébrale ou coupe axiale montrant un rétinoblastome de l'oeil gauche en hypersignal par rapport au vitré en séquence T1 ( A) et en hyposignal séquence T2 (B) (photo du service)



**Figure 36** : IRM orbitocérébrale ou coupe axiale montrant un rétinoblastome de l'oeil gauche en hypersignal par rapport au vitré en séquence T1 ( A) et en hyposignal séquence T2 (B) (photo du service)



**Figure 37** : IRM orbitocérébrale ou coupe axiale montrant un rétinoblastome de l'oeil gauche avec extension au nerf optique

## 5-Classification des rétinoblastomes

L'ensemble des 48 cas de rétinoblastomes ont été classés suivant Reese et Murphree.

### 5-1. Classification des rétinoblastomes unilatéraux

Nous avons recensé 29 cas de rétinoblastome unilatéral qui ont tous consulté à des stades tardifs ( D ou E selon la classification de Murphree ).

| REESE ELLSWORTH |        |             | ABC MURPHREE |        |             |
|-----------------|--------|-------------|--------------|--------|-------------|
| STADE           | NOMBRE | POURCENTAGE | STADE        | NOMBRE | POURCENTAGE |
| I               | 0      | 0           | A            | 0      | 0           |
| II              | 0      | 0           | B            | 0      | 0           |
| III             | 0      | 0           | C            | 0      | 0           |
| IV              | 4      | 13,7        | D            | 9      | 31          |
| V               | 25     | 86,3        | E            | 20     | 69          |

**Tableau XVI :** Classification des rétinoblastomes unilatéraux selon Reese et MURPHREE

## 5-2. classifications des rétinoblastomes bilatéraux

Nous avons pris en charge 19 cas de rétinoblastome bilatéral soit un total de 38 yeux atteints.

Dans 68% l'atteinte du 2<sup>ème</sup> œil n'a été constaté qu'au moment de l'examen clinique initial. Le stade évolutif de l'ensemble des yeux touchés suivant la classification de Murphree et de Reese est résumé dans le Tableau XVII.

| REESE ELLSWORTH |        |             | ABC MURPHREE |        |             |
|-----------------|--------|-------------|--------------|--------|-------------|
| STADE           | NOMBRE | POURCENTAGE | STADE        | NOMBRE | POURCENTAGE |
| I               | 9      | 23,6%       | A            | 8      | 21%         |
| II              | 2      | 5,2%        | B            | 5      | 13,1%       |
| III             | 2      | 5,2%        | C            | 0      | 0%          |
| IV              | 5      | 13,1%       | D            | 5      | 13,1%       |
| V               | 20     | 52,6%       | E            | 20     | 52,6%       |

**Tableau XVII** : Stades évolutifs selon Murphree et Reese de l'ensemble des yeux touchés dans le rétinoblastome bilatéral

Dans tous les cas au moins l'un des 2 yeux était diagnostiqué à un stade tardif. Cependant dans 68% des cas l'atteinte du 2<sup>ème</sup> œil était diagnostiquée à un stade précoce (C ou moins de la classification de Murphree) .

| REESE ELLSWORTH                                  |        |       | ABC MURPHREE                                   |        |       |
|--|--------|-------|--|--------|-------|
| STADE  | NOMBRE | %     | STADE  | NOMBRE | %     |
| Stade les V 2 yeux                               | 4      | 21%   | Stade E les 2 yeux                             | 4      | 21%   |
| Stade V un œil / stade IV 2 <sup>ème</sup> oeil  | 2      | 10,5% | Stade D un œil / stade A 2 <sup>ème</sup> oeil | 3      | 15,7% |
| Stade V un œil / stade III 2 <sup>ème</sup> oeil | 2      | 10,5% | Stade E un œil / stade D 2 <sup>ème</sup> oeil | 2      | 10,5% |
| Stade V un œil / stade II 2 <sup>ème</sup> oeil  | 2      | 10,5% | Stade E un œil / stade B 2 <sup>ème</sup> oeil | 5      | 26,3% |
| Stade V un œil / stade I 2 <sup>ème</sup> oeil   | 6      | 31,5% | Stade E un œil / stade A 2 <sup>ème</sup> oeil | 5      | 26,3% |
| Stade IV un œil / stade I 2 <sup>ème</sup> oeil  | 3      | 15,7% |  |        |       |

**Tableau XVIII:** : Classification des rétinoblastomes bilatéraux selon Resse et MURPHREE

## 6- Bilan d'extension

Concernant le bilan d'extension, les patients ont bénéficié d'un bilan comprenant :

- **une échographie abdominale** : elle a révélé des métastases hépatiques dans un cas.
- **une étude cytologique de LCR** : sans anomalies dans tous les cas.
- **un myélogramme** : révélant 3 cas de métastases médullaires.
- **une biopsie Ostéo-Médullaire (BOM)** : normale, sauf les mêmes cas où des métastases médullaires ont été objectivées sur le myélogramme.
- **une scintigraphie osseuse** : n'ayant révélé aucun cas de métastase osseuse
- **une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)** : 3 malades ont bénéficié d'une TDM TAP dont les résultats étaient comme suit : un patient a présenté des métastases hépatiques révélées à l'échographie, un 2<sup>ème</sup> une tumeur localement avancée sans métastases à l'étage thoraco-abdominal et pour le dernier des adénopathie médiastinales d'allure secondaire .

## 7-Traitement

La décision thérapeutique est prise sur la base de l'examen clinique ophtalmologique, les résultats des examens radiologiques (écho B, scanner ou IRM) et anatomopathologique en cas d'énucléation (évaluation des facteurs de risque).

### 7-1. Traitement des rétinoblastomes unilatéraux

Nous avons pris en charge un total de 29 cas de rétinoblastome unilatéraux

- 88,8 % d'entre eux ont été énucléés dont 39,3 % après une chimiothérapie première.
- 39,3 % des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante car ils présentaient des facteurs de risques histologiques moyens ou majeurs
- 1 seul patient a bénéficié d'une radiothérapie de la cavité , après une IRM post opératoire objectivant la présence d'une prise de contraste nodulaire du moignon du nerf optique en rapport avec un résidu tumoral, l'évolution après traitement à 3 ans est satisfaisante objectivant un contrôle du processus sans résidu actuellement.
- 3 patients ont bénéficié d'un traitement palliatif vu l'infiltration médullaire .

| TRAITEMENT SUIVI  | Nombre de cas | Pourcentage |
|---|---------------|-------------|
| Énucléation seule   | 6             | 21,5        |
| Chimio néoadjuvante + énucléation                           | 7             | 25          |
| Chimio néoadjuvante + énucléation + chimio adjuvante        | 5             | 17,8        |
| Enucléation + chimio adjuvante                              | 6             | 21,5        |
| Enucléation + chimio adjuvante + radiothérapie de la cavité | 1             | 3,5         |
| Traitement palliatif  | 3             | 10,7        |
| <b>TOTAL</b>  | <b>28</b>     | <b>100</b>  |

**Tableau XIX :** Répartition des rétinoblastomes unilatéraux suivant le traitement reçu

## 7-2. Traitements des rétinoblastomes bilatéraux :

Durant cette période nous avons pris en charge 19 cas de rétinoblastomes bilatéraux .

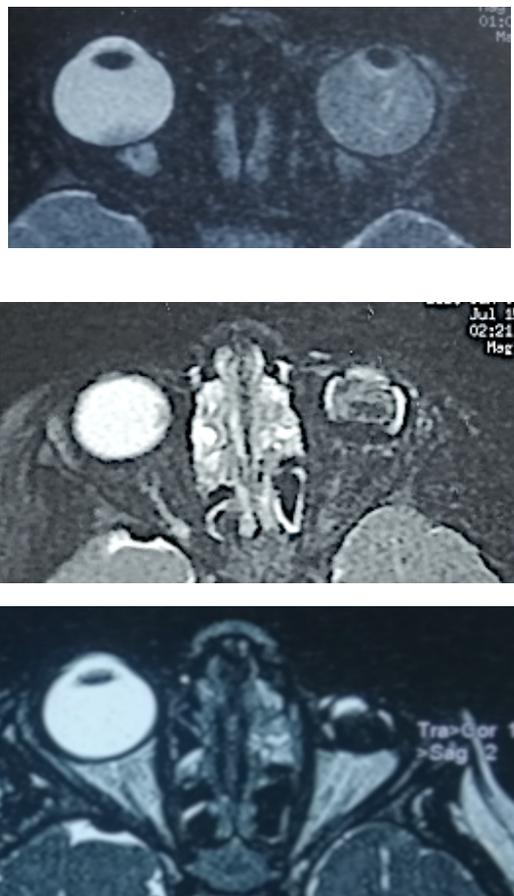
- Parmi ces derniers 2 patients sont décédés au cours du traitement :
  - Il s'agissait d'un enfant de 2 ans porteur d'un rétinoblastome bilatéral stade D 1<sup>er</sup> œil et E 2<sup>ème</sup> œil avec extension au nerf optique dans sa portion rétrolaminaire intraorbitaire , décédé au cours de la phase de chimiothérapie néoadjuvante,
  - La 2<sup>ème</sup> patiente était âgée de 9 mois au moment du diagnostic , décédée après énucléation du 1<sup>er</sup> œil des suites d'une neutropénie fébrile .
  
- 4 patients ont été perdus de vue au cours de leur prise en charge .
  
- Parmi les autres patients :
  - 2 ont bénéficié d'un traitement palliatif vu l'extension métastatique
  - 3 cas d'énucléation bilatérale ont été recensés , il s'agit :
    - d'une enfant de 4 ans , suivie initialement à Rabat pour rétinoblastome de l'œil gauche pour lequel elle a été énucléée puis perdue de vue , les parents ont reconsulté dans notre formation plus de 3 ans plus tard pour une leucocorie de l'œil droit évoluant depuis 1 an , l'examen avait mis en évidence un rétinoblastome stade E avec extension au segment antérieur
    - Une 2<sup>ème</sup> fillette de 3 ans diagnostiquée porteuse d'un rétinoblastome stade E bilatéral , sans possibilité d'un traitement conservateur malgré une tentative de chimioréduction préalable.
    - Et enfin, d'un enfant de 3 ans chez qui le diagnostic de rétinoblastome bilatéral a été posé à l'âge de 7 mois , candidat initialement à un traitement conservateur du côté droit et à une énucléation du côté gauche . Le nourrisson avait été perdue de vue, les parents n'ayant reconsulté que 2 ans

plus tard pour cette fois ci une atteinte bilatérale stade E des 2 côtés avec extension orbitaire du côté gauche . L'enfant a été énuclé du côté gauche puis droit après chimiothérapie néoadjuvante

- Un traitement conservateur bilatéral a pu être proposé à un nourrisson de 2 mois , initialement avec une atteinte stade D d'un œil et A de l'autre , reclassée en stade C de l'un et A de l'autre après chimioréduction . il a bénéficié d'une thermothérapie du 1<sup>er</sup> œil et d'une cryothérapie pour le 2<sup>ème</sup> .
- Pour les 7 derniers patients l'atteinte était asymétrique l'œil le plus atteint a été énuclé, après chimiothérapie néoadjuvante et un traitement conservateur a été proposé pour le second , dans 5 cas il s'agissait d'une thermothérapie et dans 2 cas d'une cryothérapie.

| <b>TRAITEMENT SUIVI</b>   | <b>Nombre de cas</b> | <b>Pourcentage</b> |
|---|----------------------|--------------------|
| Traitement conservateur des 2 yeux  | 1                    | 7,7                |
| Chimiotherapie néoadjuvante / Énucléation bilatérale secondaire avec chimiothérapie adjuvante | 3                    | 23,1               |
| Chimio néoadjuvante<br>Énucléation / thermotherapie 2ème œil                                  | 4                    | 30,7               |
| Chimio néoadjuvante<br>Énucléation / cryothérapie 2ème œil                                    | 2                    | 15,4               |
| Chimio néoadjuvante<br>énucléation + chimio adjuvante /<br>thermotherapie 2ème oeil           | 1                    | 7,7                |
| Traitement palliatif  | 2                    | 15,4               |
| <b>TOTAL</b>  | <b>13</b>            | <b>100</b>         |

**Tableau XX** : Répartition des rétinoblastomes bilatéraux suivant le traitement reçu



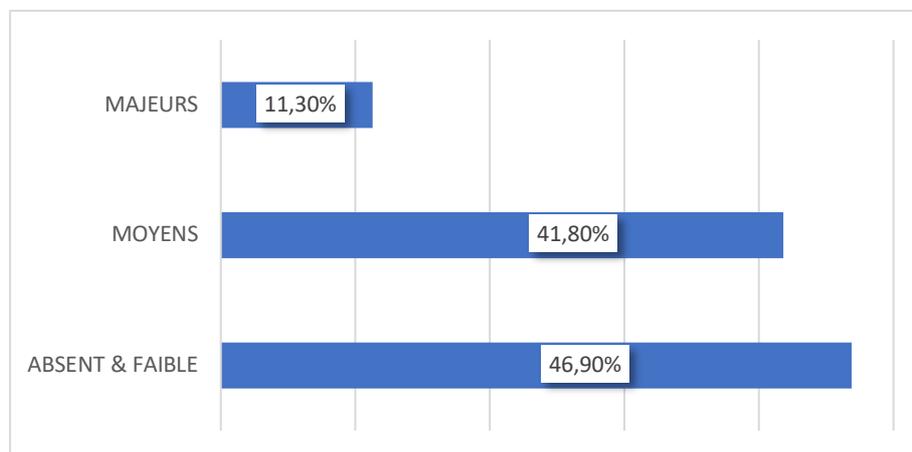
**Figure 38 :** Evolution radiologique vers la phtyse (IRM en séquence T2) au cours d'une chimiothérapie néoadjuvante d'un rétinoblastome de l'oeil droit stade E initialement (image du service )

## 8- Résultats de l'examen anatomopathologique

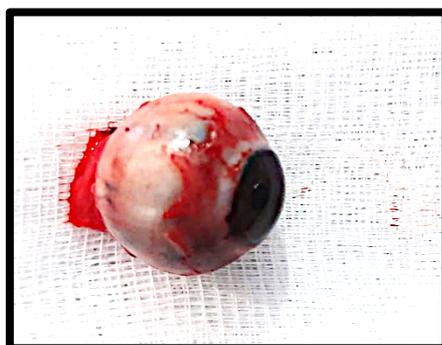
Un total de 37 pièces d'énucléation a été adressé pour étude anatomopathologique .

### 8-1. Facteurs de risque histologiques (FRH)

L'identification des FRH sur l'ensemble des pièces d'énucléations a révélé que 11,3% des yeux énucléés présentaient des FRH majeurs, alors que l'absence ou la présence de FRH faibles est retrouvée dans 46,9 % des cas .



**Figure 39 :** Répartition suivant les facteurs de risque histologiques de l'ensemble des yeux énucléés



**Figure 40 :** pièce d'énucléation (photo du service )

### 9- Evolution :

Dans notre série l'évolution a été favorable dans la majorité des cas sauf pour les formes métastatiques avec un total de 58,15% toutes formes confondues. En ce qui concerne les formes unilatérales, la durée moyenne de suivi est de 3,2 ans. Nous avons pu compter 23 cas de rémission complète, soit 79,3% des cas. 3 cas ont été mis d'emblée sous traitement palliatif vue l'infiltration médullaire, soit 10,3% des cas unilatéraux dont 2 sont décédés actuellement et 1 toujours sous traitement . Parmi nos patients 1 seul a été perdu de vue ce qui ne représente que 3,5 % .

Nous avons pu suivre nos cas de rétinoblastomes bilatéraux sur une durée moyenne de 3,5 ans. 37% de nos patients sont actuellement en rémission complète. Nous avons déploré 3 décès dont 2 décédés au cours de la phase de chimiothérapie néoadjuvante et 1 au cours du traitement palliatif . nous avons malheureusement perdu de vue 6 de nos patients au cours du traitement .

| EVOLUTION            | UNILATERAL    |      | BILATÉRAL     |      |
|----------------------|---------------|------|---------------|------|
|                      | NOMBRE DE CAS | %    | NOMBRE DE CAS | %    |
| TRAITEMENT EN COURS  | 1             | 3,5  | 3             | 15,7 |
| REMISSION COMPLETE   | 23            | 79,3 | 7             | 37   |
| TRAITEMENT PALLIATIF | 1             | 3,5  | 0             | 0    |
| DECES                | 3             | 10,2 | 3             | 15,7 |
| PERDUS DE VUE        | 1             | 3,5  | 6             | 31,6 |
| TOTAL                | 29            | 100  | 19            | 100  |

**Tableau XXI :** Répartition des patients selon leur évolution

### **III. Discussion**

#### **1 – Aspects épidémiologiques**

##### **1-1. Fréquence**

Durant la période de notre étude qui a couvert une durée de 10 ans, 48 patients atteints de rétinoblastome ont été colligés soit en moyenne 4,8 cas par an.

Notre moyenne apparait plus faible que celle enregistrée par nos voisins tunisiens ou encore en Jordanie . Ceci peut être expliqué par le fait que notre moyenne est régionale et non nationale notamment.

|                                   | <b>Nombre de cas / an</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Notre série (2021)</b>         | <b>4,8</b>                |
| <b>Chehbi (2014) (26)</b>         | 12,4                      |
| <b>Tunisie 1993–2009 C.R</b>      |                           |
| <b>Alnawaisseh (2011) (27)</b>    | 11,8                      |
| <b>Jordanie (2006–2010) C.R</b>   |                           |
| <b>C.R (centre de référence )</b> |                           |

**Tableau XXII : Comparaison du nombre de cas par an**

## 1-2. Distribution temporelle des malades

La répartition annuelle du rétinoblastome montre une augmentation progressive du nombre de cas au fil des années. Alors qu'il n'était que de 3 patients en 2010, il a atteint 8 cas en 2015 . Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées : une augmentation réelle des cas, ou simplement un meilleur dépistage facilité par l'extension de la couverture sanitaire au Maroc .

L'étude menée par Khetan V en 2011 (28), qui a porté sur une revue des publications faites sur le rétinoblastome souligne une augmentation du nombre de cas du rétinoblastome non héréditaire ces dernières années dans les pays en développement et accuse différents facteurs environnementaux.

Cependant, d'autres auteurs en se basant sur des études épidémiologiques faites sur plusieurs années ont montré que l'incidence du rétinoblastome est restée relativement stable et l'augmentation des cas dans les pays sous-développés est proportionnelle au taux élevé de natalité (29) (30).

### 1-3. Sexe

Si aucune prédominance par rapport au sexe n'a été rapportée par Broaddus (31) et Zografos (14), ces dernières années la prédominance chez le sexe masculin a été observée et certains auteurs notamment Wong JR et Heck JE décrivent le sexe masculin comme un facteur de risque du rétinoblastome (32) (33). L'étude européenne, menée par Mac Carthy (34), n'a observé aucune prédilection de sexe sauf une légère prédominance masculine chez les enfants de moins d'un an et dans les formes bilatérales .

|   | Sex ratio H/F |
|---|---------------|
| Notre série (2021)<br>Région Fès-Meknès         | 1,1           |
| Chehbi (2014) (26)<br>Tunisie 1993-2009         | 1,6           |
| Alnawaisseh (2011) (27)<br>Jordanie (2006-2010) | 2,3           |
| Wong 2014 (32)<br>USA                           | 1,36          |

**Tableau XXIII :** Comparaison du sex ratio

#### 1-4. Age au diagnostic

Le rétinoblastome est un cancer spécifique de l'enfant en bas âge diagnostiqué avant l'âge de 5 ans dans 95% et l'ensemble des auteurs s'accordent sur la notion d'âge avancé au diagnostic comme étant un facteur de mauvais pronostic (49 ;52) (35) (36).

L'âge moyen au diagnostic est précoce dans les pays où le dépistage se fait systématiquement dans la population à risque , au Canada, aux Etats Unis et en Europe cet âge varie entre 15 et 19 mois. Il est de 24 mois dans la forme unilatérale et de 12 mois dans la forme bilatérale(8 ;22 ;135).

En Afrique et en Asie sauf le Japon, cet âge moyen est plus avancé et varie entre 28-48 mois du fait de l'insuffisance du dépistage (56 ;57).

Ainsi dans notre série, l'âge moyen au diagnostic était de 23,2 mois, il est plus précoce par rapport à celui des séries africaines mais reste plus avancé que dans les pays développés.

|   | Age moyen au diagnostic (mois) |                           |                          |
|---|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|   | Global                         | Rétinoblastome unilatéral | Rétinoblastome bilatéral |
| <b>Notre série (2021) –Région Fès–<br/>Meknès</b> | <b>23,2</b>                    | <b>22,6</b>               | <b>23,8</b>              |
| <b>Dimaras H 2012 (30) Canada</b>                 | 17                             | 24                        | 12                       |
| <b>Palazzi MA 2013 <sup>[150]</sup> Brésil</b>    | 25,3                           | 30,9                      | 15,9                     |
| <b>Chebbi A 2014 (26) Tunisie</b>                 | 29,5                           | 34,2                      | 18,9                     |
| <b>Traore 2013 (37) Mali</b>                      | 38                             | 48                        | 28                       |

**Tableau XXIV :** Comparaison de l'âge au moment du diagnostic

## 2- Etude des facteurs de risque

### 2-1 Age des parents et leurs professions (144 ;147-149)

Le rétinoblastome est un cancer d'origine génétique survenant dans la petite enfance où l'examen des facteurs de risque périnataux a suscité un vif intérêt et a porté essentiellement sur l'âge des parents au moment de la conception et leurs expositions professionnelles dans les années précédant celle-ci.

Des études ont incriminé l'âge avancé des parents, surtout du père dépassant les 45 ans, dans la survenue des rétinoblastomes héréditaires sporadiques. Ceci a été expliqué par la fréquence de nouvelles mutations germinales du gène RB1 avec l'âge surtout au cours de la spermatogénèse. Dans notre série l'âge paternel dans l'année de la conception ne dépassait 45 ans que dans 8,3% des cas .

L'exposition professionnelle du père a aussi fait l'objet de quelques études épidémiologiques de type cas – témoin qui ont constaté que certaines professions étaient associées à la maladie dans sa forme bilatérale. L'exposition, aux pesticides dans l'agriculture et aux métaux lourds a été retrouvée. D'autres professions ont été incriminées telles que les personnes engagées dans l'armée. Il est également rapporté que les produits toxiques provenant de l'essence et la combustion du diesel ont été associés à la forme bilatérale.

Par rapport à notre étude et relativement à la profession des parents au cours de l'année précédant la conception, nous avons constaté que 41,6% des pères avaient une exposition professionnelle à un facteur de risque potentiel.

## 2-2 Notion de consanguinité

Dans notre série, la notion de consanguinité a été rapportée dans un tiers des cas avec 21,4% des enfants nés d'un mariage consanguin de 1er degré et elle était de 55,5% dans les formes bilatérales.

Le caractère dominant de la mutation et sa pénétrance élevée ne nécessite pas forcément l'atteinte des deux parents. Ainsi, dans la littérature, la consanguinité n'est pas évoquée comme un facteur de risque du rétinoblastome dans les séries des pays occidentaux. A l'inverse, cette notion a été rapportée par l'étude faite en Jordanie par Al Nawaiseh (27) qui avait incriminé l'importance des mariages consanguins dans la fréquence élevée des cas de rétinoblastomes familiaux qui ont atteint 17,1% dans sa série.

## 2-3 Antécédents familiaux de rétinoblastome

Comme pour toutes les pathologies héréditaires, la recherche d'antécédents familiaux de rétinoblastome s'avère d'une grande importance et revêt un grand intérêt pour guider le dépistage et le conseil génétique .

La notion d'antécédents familiaux a été signalée dans plusieurs études. Elle était de 17,1% en Jordanie (27) et de 7% au Brésil (38) .

Dans notre série aucun antécédent familial de rétinoblastome n'a été retrouvé à l'interrogatoire .

### 3-Aspects cliniques de la maladie

#### 3-1. Formes cliniques du rétinoblastome

Le rétinoblastome se présente en réalité sous trois formes cliniques distinctes : le rétinoblastome unilatéral qui représente 60%, le rétinoblastome bilatéral 40% et le rétinoblastome trilatéral qui de part sa rareté est exceptionnellement cité .

Dans notre série, nous avons eu 60,4% soit 29 cas d'atteinte unilatérale et 39,6% soit 19 cas de rétinoblastome bilatéral rejoignant ainsi les données décrites dans la littérature Européenne et Américaine.

|  | Rétinoblastome unilatéral | Rétinoblastome bilatéral |
|--|---------------------------|--------------------------|
| Notre série (2021)                                   | 60,4 %                    | 39,6 %                   |
| Lumbroso Le-Rouic (39)<br>2015 France                | 56,3 %                    | 43,7 %                   |
| Frikha H (40)<br>2009 Tunisie                        | 60 %                      | 40 %                     |
| Mac Carthy (34)<br>2006 Amérique du nord &<br>Europe | 70 %                      | 30 %                     |

**Tableau XXV :** Comparaison des pourcentages des différents types du rétinoblastome

Parmi les formes bilatérales, nous avons recensé 2 cas de bilatéralisation métachrone avec un délai de 10 mois dans le premier cas et 13 dans le 2<sup>ème</sup>.

Ce caractère de bilatéralisation métachrone a été amplement décrit dans la littérature par plusieurs auteurs (14 ;125) . Ainsi Temming et al (41) ont rapporté 3,1% de bilatéralisation métachrone sur une série de 480 patients prise en charge à Essen en Allemagne, survenus après un délai allant de 1-27 mois. L'âge de survenue du rétinoblastome au dessous de 6 mois et le caractère multifocal de la tumeur ont été décrits par l'auteur comme des facteurs de risque de bilatéralisation métachrone .

Chez nos patients le caractère multifocal de la tumeur était difficile à préciser vu le stade avancé des cas lors du diagnostic. Cependant ce risque de bilatéralisation métachrone est pris en considération et la surveillance régulière et minutieuse du 2<sup>ème</sup> œil est faite chez tous les cas de rétinoblastomes unilatéraux précoces. Malheureusement, malgré la programmation des malades pour les examens réguliers sous anesthésie générale, quelques parents, vu l'éloignement, la pauvreté et la non conviction ou la peur de découvrir l'atteinte du 2<sup>ème</sup> œil, ne se présentaient pas à leurs rendez vous et ne viennent qu'après l'apparition d'un signe d'appel alarmant. C'est le cas d'un des 2 malades qui avaient présenté une bilatéralisation métachrone diagnostiquée au stade E. Pour le 2<sup>ème</sup> cas la bilatéralisation métachrone a été découverte à un stade précoce (stade B) et l'enfant a bénéficié d'une thermo chimiothérapie .

### 3-2. Signes d'appels

Les signes cliniques révélateurs habituels du rétinoblastome sont la leucocorie et le strabisme. La leucocorie est notée dans 50-60% des cas, c'est un signe constant dans toutes les séries.

Dans notre série la leucocorie est présente dans 64,5%. Nous rejoignons ainsi les données de la littérature sur le fait qu'il s'agisse du signe le plus constant du rétinoblastome.

Quant au strabisme, dans notre série, ce symptôme est révélateur de la maladie dans 12,5% des cas. Il vient en 2<sup>ème</sup> position après la leucocorie.

La buphtalmie est observée dans 12,5% des cas également. Elle témoigne que le processus tumoral a débuté très tôt après la naissance ou peut être même en intra utérin. Dans les séries des pays développés, la cellulite comme la buphtalmie sont rarement citées. Cependant, ces signes sont fréquemment décrits dans les cohortes des pays où le système de santé est insuffisant (42). Dans notre étude, le patient qui s'était présenté dans un tableau de cellulite orbitaire, la présence d'une exophtalmie associée a indiqué d'emblée la réalisation d'une imagerie qui a permis de poser le diagnostic de rétinoblastome .

4 cas d'exophtalmie (8,3 %) a été enregistré dans notre série, révélant un rétinoblastome avec une extension orbitaire au moment du diagnostic. Dans les séries Européennes et de l'Amérique du nord, l'exophtalmie est considérée comme un signe historique et ne représente que 1-2% (45). Cependant elle reste très fréquente dans les séries africaines, celles de l'Amérique latine et certaines régions de l'Asie. Au Mali, notamment, elle représente 30% (42) elle est le 2<sup>ème</sup> signe d'appel après la leucocorie au Pakistan (46).

|                                       | 1 <sup>er</sup> signe d'appel (%) |           |            |        |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|--------|
|                                       | LEUCOCORIE                        | STRABISME | BUPHTALMIE | AUTRES |
| Notre série 2020<br>Région Fès-Meknès | 65,4                              | 12,5      | 12,5       | 9,6    |
| Abramson DH (8) 2003<br>USA           | 56                                | 23        | 1          | 9,2    |
| TogoB (42)<br>2010 Mali               | 34                                | 6         | 54,5       | 5,5    |
| Faranoush M (43)<br>2014 Iran         | 67,5                              | 25,4      | 7          |        |
| Selistre SGA (44) 2016<br>Brésil      | 73,6                              | 20,7      | 8,7        | 1,4    |

**Tableau XXVI** : 1<sup>ers</sup> signes d'appel et leur pourcentages dans différentes séries

### 3-3. Délai de consultation (30) (38) (43)

Selon de nombreux auteurs, le délai pour consulter après l'apparition du premier signe d'appel reflète la qualité de la culture médicale du pays et le niveau de sensibilisation des parents. Ce délai conditionne le pronostic visuel, esthétique et surtout vital de la maladie.

Le meilleur exemple est donné par le Canada qui enregistre le taux de survie le plus élevé 99% où le délai moyen pour consulter est de 2,8 semaines. Ainsi, le risque d'énucléation augmente de 5% pour chaque mois de retard selon Palazzi MA et al (38), de même que le risque de métastase augmente significativement à partir d'un retard de 5-6 mois selon Butros L (47).

|   | Délai (mois ) |
|---|---------------|
| Notre série (2021)<br>Région Fès-Meknès | 5,7           |
| Chehbi (26)<br>2014 Tunisie             | 4,8           |
| Faranoush M (43)<br>2014 Iran           | 3,4           |
| SelistreSGA (44)<br>2016 Brésil         | 5,4           |
| LinP (48)<br>2009 Canada                | 0,7           |

### 3-4. Examen ophtalmologique

#### ❖ Examen du segment antérieur

Les différentes atteintes du segment antérieur, isolées ou associées sont le reflet d'un retard de diagnostic . Elles ont pour conséquence le grand risque de dissémination métastatique de la maladie conduisant inévitablement à l'énucléation.

L'hypertonie oculaire associée au rétinoblastome a été rapportée dans 1 à 23% des cas par Chebbi A en Tunisie (26) et par Séliste SGA au Brésil (44). Elle est responsable de la buphtalmie quand elle survient chez l'enfant âgé de moins d'un an par distension des parois du globe oculaire dont le collagène est encore immature. L'œdème cornéen qu'elle entraîne est très gênant pour l'examen du fond œil et souvent le diagnostic du rétinoblastome est posé radiologiquement.

Dans notre série nous avons eu 20,8 % d'hypertonie oculaire qui était responsable d'un œdème cornéen dans 20%. L'hypertonie oculaire isolée sans buphtalmie était présente chez 4 patients alors que l'hypertonie oculaire compliquée de la buphtalmie était présente chez 6 patients .

#### ❖ Examen du fond œil (60 ;65 ;70)

Le diagnostic du rétinoblastome est clinique . Il se fait à l'examen du fond œil qui met en évidence la présence d'une ou plusieurs tumeurs qui sont le plus souvent à développement endophytique, parfois exophytique ou mixte. Rarement, dans 1-2% des cas, la tumeur se présente sous la forme infiltrante diffuse . Nos résultats concordent avec ceux de la littérature: nous avons pris en charge 72 % de formes endophytiques et 13 % exophytiques . Aucun cas de rétinoblastome infiltrant diffus n'a été recensé dans notre série .

#### **4- Bilan radiologique**

L'ensemble des auteurs a souligné la place importante qu'occupent les examens radiologiques dans le bilan du rétinoblastome. Ces examens interviennent et suivent les différentes étapes de la prise en charge de la maladie. L'échographie oculaire en mode B, non invasive, apporte une grande aide pour éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels surtout si elle est couplée au doppler (78) .

Dans notre série, l'échographie en mode B a complété l'examen chez 27 % de nos patients. Elle a permis d'approcher le diagnostic dans 84,7 % des cas. La majorité des persistance du vitré primitif qui posaient un problème de diagnostic différentiel avec le rétinoblastome ont été écartées uniquement par cet examen.

Le scanner orbito cérébrale, considéré pendant plusieurs années comme l'examen de choix dans le rétinoblastome a été utilisé chez la majorité de nos malades, 56,2 %. Il nous a été utile pour confirmer le diagnostic, évaluer l'extension tumorale et rechercher des métastases cérébrales . Cependant seul 1 cas d'extension au nerf optique a pu être détecté par cette imagerie qui est connue pour être très limitée dans ce domaine (49).

La tomographie a cédé la place à l'IRM qui est considérée actuellement comme l'imagerie de choix dans le rétinoblastome . En plus de son innocuité par l'absence d'irradiation, l'IRM permet l'évaluation exacte des facteurs de risque radiologiques à savoir l'extension tumorale au niveau du nerf optique dans ses différentes portions, de la chambre antérieure, de la choroïde, de la sclère et de la graisse orbitaire qui sont les voies de disséminations

métastatiques du rétinoblastome . Elle permet également la détection d'un éventuel rétinoblastome trilatéral. (75–78)

Dans ce sens, Song KD et al (72) ont rapporté dans leur étude que l'IRM préopératoire indiquée chez 41 rétinoblastomes avancés avait objectivée 11 cas d'infiltration post laminaire du nerf optique ayant nécessité une chimiothérapie neoadjuvante précédant l'énucléation (50).

Dans notre étude, 36 patients soit 75 % ont bénéficié d'une IRM . 10 yeux présentaient une atteinte rétro-laminaire du nerf optique.

## 5-Classification de la maladie

### 5-1. Classification du rétinoblastome unilatéral

Dans la majorité des publications, le rétinoblastome unilatéral est connu pour être diagnostiqué tardivement, mais les pourcentages diffèrent suivant les séries et le niveau du développement du système de santé.

Dans la série brésilienne de Palazzi MA et al (150), 91% des rétinoblastomes unilatéraux sont au stade D et E (38); alors que ce pourcentage baisse à 78,9% dans la série de l'institut Curie rapporté par Lumbroso L (39) .

Tous nos rétinoblastomes unilatéraux ont consulté à un stade tardif (D ou E), ce qui exclut majoritairement toutes les possibilités de conservation de la fonction visuelle et même du globe oculaire. Ce résultat est compatible avec les nombreuses données de la littérature.

|   | NOMBRE DE CAS ( %) |          |          |           |           |
|---|--------------------|----------|----------|-----------|-----------|
|   | STADE A            | STADE B  | STADE C  | STADE D   | STADE E   |
| <b>Notre série 2020<br/>Région Fès-Meknès</b> | <b>0</b>           | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>31</b> | <b>69</b> |
| <b>Lumbroso L (125)<br/>2015 Paris</b>        | 1,8                | 8,4      | 11       | 53,3      | 25,6      |
| <b>BatraR (51)<br/>2014 Birmingham</b>        | 0                  | 9,09     | 16,36    | 49 25     | 25        |
| <b>Naseripour M (52)<br/>2009 Iran</b>        | 0                  | 7        | 9        | 43        | 41        |
| <b>ZhaoJ (53)<br/>2011 Pékin</b>              | 0                  | 1        | 1        | 28        | 70        |

**Tableau XXVII :** Comparaison des stades évolutifs du rétinoblastome unilatéral selon la classification de MURPHREE

## 5-2. Classification du rétinoblastome bilatéral

Contrairement au rétinoblastome unilatéral où la tumeur est découverte à un stade souvent tardif, dans la forme bilatérale, des tumeurs à des stades assez précoces sont retrouvées dans au moins un œil, car l'atteinte est souvent asymétrique. Dans l'ensemble nos données rejoignent celles de différentes séries européennes et sud américaines notamment .

|   | POURCENTAGE D'YEUX ATTEINTS ( % . ) |            |              |              |
|---|-------------------------------------|------------|--------------|--------------|
|   | STADE A                             | STADE B    | STADE C      | STADE D+E    |
| <b>Notre série (2020)<br/>Région Fès-Meknès</b> | <b>23,6</b>                         | <b>5,3</b> | <b>5,3</b>   | <b>65,8</b>  |
| <b>Lumbroso L (39)<br/>2015 Paris</b>           | <b>6,5</b>                          | <b>5,2</b> | <b>17,2</b>  | <b>71,1</b>  |
| <b>SelistreSGA (44)<br/>2016 Brésil</b>         | <b>1,6</b>                          | <b>16</b>  | <b>4,3</b>   | <b>71,1</b>  |
| <b>Ghassemi F (54)<br/>2014 Iran</b>            | <b>5,3</b>                          | <b>6,4</b> | <b>11,45</b> | <b>75,15</b> |

**Tableau XXVIII** : Comparaison des stades évolutifs du rétinoblastome bilatéral selon la classification de MURPHREE

## 6- Traitement

Le traitement d'un patient présentant un rétinoblastome est considéré dans les pays développés comme un réel défi. Il est multidisciplinaire directement lié au stade évolutif de la pathologie auquel le patient est reçu.

Les indications thérapeutiques diffèrent suivant qu'il s'agisse d'un rétinoblastome uni ou bilatéral et selon la disponibilité des moyens thérapeutiques.

### 6-1 Traitement du rétinoblastome unilatéral

L'énucléation est encore une modalité thérapeutique d'actualité dans le rétinoblastome unilatéral. Elle est indiquée dans les stades tardifs quand aucun espoir de récupération visuelle n'est possible et que le risque de dissémination de la maladie existe

Dans la série de l'institut Curie (39), sur 411 cas de rétinoblastomes unilatéraux pris en charge durant la période (1995-2009), 79% (324 cas) ont été énucléés. Cette énucléation a permis, à elle seule, la guérison complète de la maladie dans 42,33% . Une chimiothérapie adjuvante était nécessaire dans 27% des cas alors que seulement 8,25% des cas ont reçu chimioadjuvante. Nous avons remarqué que la moitié des stades tardifs (42%) sont restés en intra rétinien et n'ont pas nécessité de traitement adjuvant (ni chimiothérapie, ni radiothérapie).

Dans la série algérienne (55), 82,1% des patients ont nécessité une énucléation complétée d'une chimiothérapie adjuvante témoignant du stade tardif et de l'extension du processus tumoral aux parois , à noter 17,8% d'exentération soit 22 malades accentuant encore plus la notion de retard diagnostic .

Dans notre série, 88,8 % des cas ont été énuclées dont 39,3 % après une chimiothérapie première . 39,3 % des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

|  | <b>Notre série<br/>2020<br/>Fès-Meknès</b> | <b>Oussedik N<br/>(103)<br/>2002 Alger</b> | <b>Lumbroso L<br/>(39)<br/>2015 Paris</b> |
|--|--|--|---|
| <b>NOMBRE TOTAL</b>  | 29   | 123  | 411                                       |
| <b>Pourcentage d'yeux (%)</b>  |  |  |   |
| <b>Énucléation seule</b>   | 21,5                                       | 0  | 42,3                                      |
| <b>Chimio néoadjuvante +<br/>énucléation</b>                               | 25   | 0  | 8,2                                       |
| <b>Chimio néoadjuvante +<br/>énucléation + chimio<br/>adjuvante</b>        | 14,3                                       | 0  | 0   |
| <b>énucléation + chimio<br/>adjuvante</b>                                  | 21,5                                       | 57,7                                       | 27  |
| <b>énucléation + chimio<br/>adjuvante + radiothérapie de<br/>la cavité</b> | 3,5  | 24,4                                       | 1,2                                       |
| <b>Chimio néo-adjuvante +<br/>traitement conservateur</b>                  | 3,5  | 0  | 21,1                                      |
| <b>Exentération+chimiothérapie<br/>+radiothérapie de cavité</b>            | 0  | 17,8                                       | 0   |

**Tableau XXIX :** Comparaison des modalités de prise en charge des rétinoblastomes unilatéraux

## 6-2 Traitement du rétinoblastome bilatéral

Il est plus complexe, plus long, et son but est de sauver les 2 yeux ou au moins un œil.

Les indications sont posées au cas par cas. Chaque patient bénéficie d'un traitement personnalisé en fonction : de son âge, du stade de la maladie dans les deux yeux au moment du diagnostic, de l'atteinte ou pas de la macula et de la papille, de la présence ou pas d'un essaimage vitréen et/ou sous rétinien et son importance sans oublier le degré de la compliance des parents.

Nous avons remarqué que dans la série de l'institut Curie 33,5% des patients pu bénéficier d'un traitement conservateur pour les deux yeux. 58 % ont bénéficié de la conservation d'un œil et seulement 8% ont subi l'énucléation bilatérale ce qui reflète ici encore que les malades sont pris en charge à des stades assez précoces permettant un protocole conservateur majoritairement.

D'un autre côté dans la série algérienne les résultats reflètent le stade tardif auxquels consultent les patients d'une part , d'autre part, et ce jusqu'en 2015 ,ne disposant pas des moyens therapeutiques permettant un protocole conservateur les patients se doivent d'aller à l'étranger pour en bénéficier avec comme conséquence direct un retard supplémentaire dans la prise en charge car la procédure administrative est longue . Nos résultats rejoignent ceux du Dr Oussedik rappelant les efforts qui restent à faire sous nos cieux .

|   | Notre série 2020<br>Fès-Meknès | Oussedik N<br>(55)<br>2002 Alger | Lumbroso L<br>(125)<br>2015 Paris |
|---|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>NOMBRE TOTAL</b>                               | 29                             | 77                               | 310                               |
| <b>Pourcentage d' yeux (%)</b>                    |                                |                                  |                                   |
| Traitement conservateur<br>des 2 yeux             | 7,7                            | 6,49                             | 33,5                              |
| Énucléation bilatérale                            | 23,1                           | 13                               | 8                                 |
| Énucléation / TTT<br>conservateur 2ème œil        | 53,8                           | 72,72                            | 58,38                             |
| Exentération un œil /TTT<br>conservateur 2ème œil | 0                              | 7,8                              | 0                                 |

**Tableau XXX :** Comparaison des modalités de prise en charge des rétinoblastomes bilatéraux

## **7-Facteurs de risques histologiques (FRH) (162-164)**

L'évaluation des facteurs de risques histologiques après l'énucléation est une autre étape importante de la prise en charge du malade. Elle doit se faire par un anatomopathologiste spécialisé en oncologie oculaire. Il doit analyser par des coupes très fines l'extension au niveau des parois, de la chambre antérieure et au niveau des différentes portions du nerf optique laminaire, pré et retro laminaire et surtout la tranche de section sans oublier les gaines méningées qui l'entourent. Cet examen conditionne le traitement adjuvant et permet de prédire le pronostic de l'affection.

De nombreux auteurs ont classé les facteurs de risques histologiques en trois groupes : absent ou faible ne nécessitant aucun traitement, moyen et majeur obligeant toujours un traitement adjuvant, une chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie de la cavité pour éviter les rechutes locales et la survenue de métastases.

L'ensemble des auteurs s'accordent sur l'atteinte de la tranche de section du nerf optique, l'invasion extra sclérale et l'atteinte des gaines méningées du nerf optique, comme des facteurs nécessitant un traitement adjuvant chimiothérapie et radiothérapie de la cavité . Baroni et al (56) ajoutent que l'atteinte de la chambre antérieure même isolée est un facteur de risque moyen requérant une chimiothérapie adjuvante . Par ailleurs Mendoza PR (57) et Suryawanshi P (58) tiennent compte aussi du degré d'anaplasie. Ils considèrent les formes peu et indifférenciées comme étant des facteurs de risque de récurrence ou de métastases.

Ces critères ont été établis grâce aux résultats obtenus dans les différentes études comparatives effectuées.

Cependant selon Zhao J (53) l'évaluation de ces derniers doit tenir compte des cas qui ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante qui risque de les masquer et par conséquent de les sous-estimer, exposant ainsi le malade aux risques de la progression de la maladie et des métastases.

Dans les séries des pays développés, la majorité des cas ne présentait pas de facteurs de risques histologiques. Les formes tumorales tardives dans leurs séries ne franchissaient pas la rétine et la lame criblée du nerf optique.

A titre d'exemple, la série décrite par Aerts (124) rapporte que 57% des cas de rétinoblastome aux stades avancés énucléés ne présentaient pas de facteurs de risques histologiques, et que seulement 42% en présentaient dont un seul cas soit 0,81 % majeur . (59)

Dans notre série, 53,1 % des rétinoblastomes énucléés ont présenté des FRH dont 11,3 % sont majeurs. Tous ces malades ont nécessité un traitement adjuvant.

La présence de tous ces facteurs de risques histologiques moyens et majeurs étaient prévisibles, étant donné le stade tardif auquel nous avons reçu la majorité de nos malades. Cependant nos résultats sont plus proches de la série française que de son homologue algérienne .

**FACTEURS DE RISQUES HISTOLOGIQUES**

|  | Absent et faible<br>% | Moyens<br>% | Majeurs<br>% |
|--|-----------------------|-------------|--------------|
| <b>Notre série (2020)</b>                              | <b>46,9</b>           | <b>41,8</b> | <b>11,3</b>  |
| <b>Hannachi L (60) 2011<br/>Alger, ALGERIE</b>         | 40                    | 30          | 30           |
| <b>Aerts I (124) 2013<br/>Paris, FRANCE</b>            | 57                    | 42,2        | 0,81         |
| <b>Orellana ME (61)<br/>2009<br/>Caracas/Venezuela</b> | 38,7                  | 19,2        | 19,2         |

**Tableau XXXI** : Facteurs de risques histologiques retrouvées dans différentes séries

## **8-Evolution et la survie**

Tous les patients atteints de rétinoblastome nécessitent un suivi régulier, rigoureux et à vie aussi bien en ophtalmologie qu'en oncologie, particulièrement ceux avec une forme héréditaire.

En ophtalmologie ce suivi doit être très rapproché et maintenu au long court. Ce contrôle pourra se faire sans anesthésie générale lorsque la coopération de l'enfant le permet vers l'âge de 4 ans. Son but est de vérifier la cicatrisation des tumeurs sous traitement, de rechercher des rechutes, l'apparition de nouveaux nodules ou la bilatéralisation métachrone.

La surveillance sur le plan oncologique permettra de détecter et de corriger les effets secondaires des traitements et surtout de dépister un éventuel cancer primitif secondaire.

Dans notre série, nous avons perdu de vue de 14,5 % soit 7 de nos patients. Ce chiffre n'est pas loin des 10,6% enregistré en 2002 par Oussedik.

6 cas étaient suivis pour rétinoblastome bilatéral dont 2 ayant subi une énucléation bilatéral avec facteurs de risques histologiques majeurs à l'examen anatomopathologique d'au moins 1 des 2 yeux. La totalité de ces patients habitaient en zone rurale éloignée et sont complètement démunis. Cette pathologie lourde se doit être couverte par un accompagnement social durable et une prise en charge totale par la sécurité sociale.

Sur le reste des patients régulièrement suivis, nous avons enregistré 6 décès soit 12,5 % dont 4 cas par maladie métastatique.

L'effet mortel du retard du diagnostic est évident: la buphtalmie, l'infiltration de la moelle retrouvés chez la majorité des patients décédés sont le plus grand témoin. Ce taux reste malheureusement encore une fois relativement élevé comparé au 1-3% enregistré dans les pays développés (29) (48), toutefois il reste largement inférieur aux 29,5 % enregistrés par Oussedik . nous soulignons encore une fois la nécessité de campagne de dépistage et de sensibilisation dans nos pays du Maghreb .

Il existe actuellement une grande disparité dans le taux de survie du rétinoblastome dans le monde.

Alors que la survie est de 99% au Canada (62), de 98-99% aux USA (36), 98,7% en France (125), la mortalité avoisine 100% au Nigeria (25) et en Indonésie (63).

Dans notre série, la survie globale est de 79 %. Le taux de survie diffère significativement dans notre série suivant qu'il s'agisse d'un rétinoblastome uni ou bilatéral. Il a atteint 89,6 % dans les rétinoblastomes unilatéraux et seulement 68,4 % dans les bilatéraux.

Cette différence de taux de survie entre les 2 formes cliniques du rétinoblastome a également été notée dans le travail de Ghassemi F (54). Cet auteur a rapporté, dans sa série de 557 cas (177 formes bilatérales et 380 unilatérales) pris en charge dans un centre de référence à Téhéran entre 1979-2007, un taux de survie de 80,9% chez les rétinoblastomes unilatéraux et seulement 48,6% pour les cas bilatéraux.



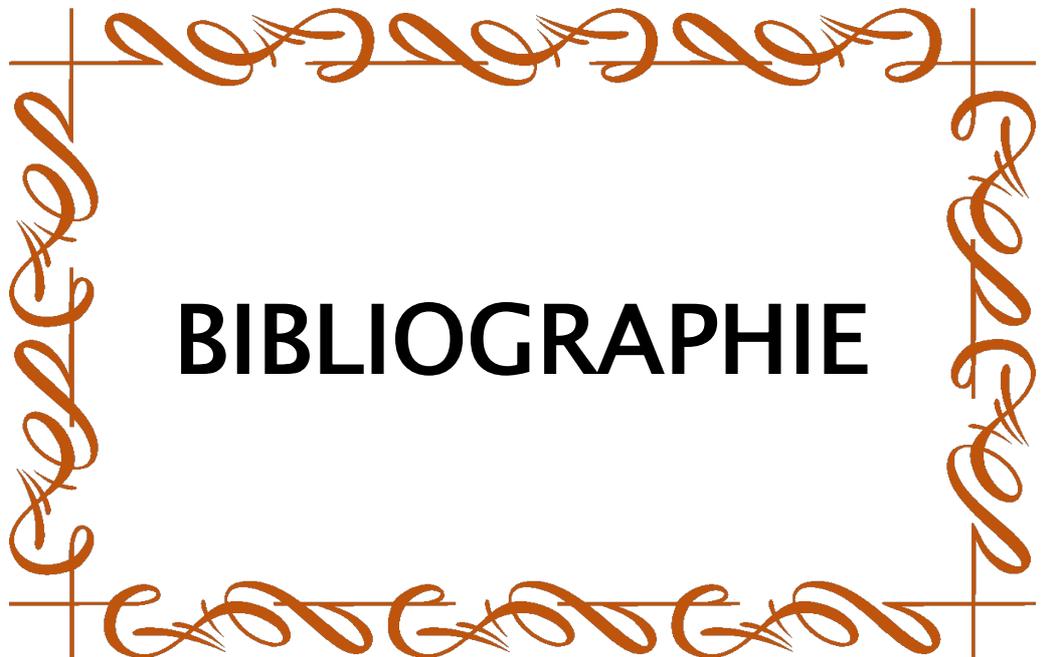
**CONCLUSION**

Le rétinoblastome (Rb) est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, et la majorité des cas sont diagnostiqués avant cinq ans . Dans environ 60 % des cas, il est unilatéral et l'âge médian au diagnostic est de 2 ans. Il est bilatéral dans 40 % des cas, l'âge médian au diagnostic étant alors de 1 an. Le Rb est considéré comme une tumeur rare dans les pays développés, représentant environ 3% des cancers infantiles et 11% des tumeurs qui se développent au cours de la première année de vie [2].

Son incidence globale est estimée à 1 cas sur 15 000–25 000 naissances vivantes avec environ 7 000 cas chaque année dans le monde dont au moins 2 000 cas en Afrique. L'incidence du Rb paraît plus élevée dans les pays en développement et par conséquent, il représenterait la tumeur solide pédiatrique la plus fréquente .

Le taux de guérison du Rb dans les pays industrialisés est de l'ordre de 95 %, et la majorité des cas sont diagnostiqués au stade précoce de la maladie . Le Rb met en jeu le pronostic vital et visuel de l'enfant. Les plus grandes avancées thérapeutiques concernent les traitements conservateurs proposés pour au moins un oeil dans la plupart des formes bilatérales : chimiothérapie, thermo-chimiothérapie, cryothérapie, disque d'iode. Récemment, le développement de nouvelles techniques de traitement à visée conservatrice comme la perfusion sélective intra-artérielle de chimiothérapie, et chimiothérapie intra-vitréenne ont pour but de tenter de préserver la vision de ces enfants et de diminuer le recours à l'énucléation et à l'irradiation externe.

Le pronostic vital lié à la tumeur est un problème majeur dans les pays en développement du fait de la fréquence des formes évoluées dans ces pays. C'est une tumeur relativement simple à traiter, s'il est diagnostiqué précocement. La prise en charge d'un enfant atteint de Rb doit être pluridisciplinaire, assurée par une équipe comprenant ophtalmologiste, onco-pédiatre, radiothérapeute, radiologue, pathologiste, généticien et oculariste.



**BIBLIOGRAPHIE**

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. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Review article. Saudi Journal of Ophthalmology (2014)28, 310–316.
3. Woo KI, Harbour JW. Review of 676 Second Primary Tumors in Patients With Retinoblastoma association between Age at Onset and Tumor Type. ArchOphthalmol. 2010 et 128(7):865–870.
4. Jess L. berry et al., retinoblastoma , clinical ophtalmic oncology , 3rd edition , springler.
5. Skatet et al., screening for children at risk for retinoblastoma, american academy of ophtalmology , 2017.
6. Abadie C, Gauthier–Villars M, Coupiera I. Genetic predisposition to childhood cancer. Archives de Pediatrie 2012, 19:863–875.
7. Kivela T. Trilateral Retinoblastoma: A Meta–Analysis of Hereditary Retinoblastoma Associated With Primary Ectopic Intracranial Retinoblastoma Journal of Clinical Oncology, Vol 17, No 6 (June), 1999: pp 1829–1837.
8. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC et al. Screening for Retinoblastoma: Presenting Signs as Prognosticators of Patient and Ocular Survival. Pediatrics. Vol.112 No.6 December 1, 2003 pp. 1248–1255.
9. Munier FL, Gaillard M–C, Balmer A, Beck–Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives. Saudi Journal of Ophthalmology (2013) 27, 147–150.
10. Khurana A, Eisenhut CA, Wan W. Comparison of the diagnostic value of MR imaging and ophthalmoscopy for the staging of retinoblastoma. Eur Radiol (2013) 23:1271–1280.
11. Rushlow DE, Dimaras H, Moll AC, Houdayer C, Lohmann.D, Gallie B. Genomic, Characterization of retinoblastoma without RB1 mutations: gene Expression, and clinical studies. Lancet Oncol 2013 et 327–34., 14:.
12. Yang J, Dang Y, Zhu Y. Difuse anterior retinoblastoma: current concepts. Onco Targets Ther. 2015 et 8:1815–1821.
13. Jijelava K.P, Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma: A review Ocular Oncology Update Saudi. Journal of Ophthalmology (2013) 27, 135–139.
14. intraoculaires., Zografos L. Tumeurs et Chapitre V, VI. Diagnostic, génétique, pathologie. Société française d'ophtalmologie et Masson, Paris 2002.Pages 466–535.
15. al, Guillermo L. et et Staging Systems for Extraocular Retinoblastoma, JAMA Ophthalmology September 2013 Volume 131, Number 9.

16. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006 et 801–805., 47:.
17. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol.* Dec 2007 et 439., 1(4): 431–.
18. Shields CL, Elizabeth Schoenberg E, Shukla SY, Kaliki S, Schields JA Lesions Simulating Retinoblastoma (pseudo retinoblastoma) in 604 cases Results based on age at presentation. *Ophthalmology.* Volume 120, Number 2, February 2013 et 311–316.
19. Vahedi A, Lumbroso–Le Rouic L, Doz F, Aerts I, Desjardins L. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective de 486 cas. *JFO*, 2008 et 31, 2,165–172.
20. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian journal of ophthalmology* 2013, Vol 61, issue 9 pages 479–485.
21. 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* vol. 121, Issue 7, July 2014 Page 1453.
22. Krauss JM, Puliafito CA. Lasers in ophthalmology. *Lasers Surg Med.* 1995 et 17(2):102–159.
23. Sameh Soliman, Stephanie Kletke, Kelsey Roelofs, Cynthia VandenHoven, Leslie Mckeen & Brenda Gallie (2018): Precision laser therapy for retinoblastoma, *Expert Review of Ophthalmology*, DOI: 10.1080/17469899.2018.1478729.
24. Swathi K et al., Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy , *Indian J Ophthalmol.* 2015 Feb et 103–109, 63(2):.
25. Ali MJ, Honavar SG, Reddy VAP. Orbital retinoblastoma: Present status and Future challenges a review. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2011) 25, 159– 167.
26. Chebbi A, Bouguila H, Boussaid S, Zgholi H et al. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. Les caractéristiques cliniques de rétinoblastome en Tunisie. *JFO* Volume 37, issue 6 Juin 2014, Pages 442–448.
27. Alnawaiseh I, Jaradat I, Yousef YA, Mehayar M, Sultan I, Khurma S. Retinoblastoma in Jordani: An epidemiological study (2006–2010). *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011 et 4(3):126–131.
28. Khetan V, Gupta A et Gopal L. Rétinoblastome: tendances récentes Une mini révision fondée sur la littérature publiée. *Oman J Ophthalmol.* 2011 Sep– Oct et 108–115., 4 (3) :.
29. 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.

30. Dimaras H, Kimani K, Chan H.SL, Gallie B.L. Retinoblastoma. *The Lancet*, Vol 379, Issue 9824 Pages 1436–1446, 14 April 2012.
31. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br J Ophthalmol* 2009 et 93:21–23.
32. Wong JR, Tucker MA, Kleinerman RA, Devesa SS. Retinoblastoma incidence patterns in the US Surveillance. Epidemiology and results program. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Apr 1 et 478–83., 132(4):.
33. Heck JE, Lombardi CA, Meyers TJ, Cockburn M et al. Périnatal characteristics and retinoblastoma. *Cancer Causes Control* (2012) 23:1567– 1575.
34. (13):, Mac Carthy A et al. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978–1997) Rapport from the automated childhood cancer information system projecteur. *J Cancer sept* 2006 42.
35. Kivela T. 200 ans de succès initiées par James monographie sur le rétinoblastome. *Acta Ophthalmologica*, 2015. 87:810–812. Doi10.1111/j.1755– 3768.2009.01807. x.
36. Rodriguez–Galindo C, Orbach DB, Vanderveen D. *Epidemiology. Retinoblastoma*, 2015– 02–01Z, Volume 62, Issue 1, Pages 201–223. Copyright © 2015 Elsevier Inc.
37. Traore F, Togo B, Sylla F, Sidibé T, Doz F, Desjardins L. Rétinoblastome, Afrique Subsaharienne. Mali, diagnostic précoce, traitements conservateurs, Réhabilitation. *Pan Afr Med J*. 2013, 14 et 64.
38. Palazzi MA, Stephan C, Brandaliseand SR and Dos Santos Aguiar S. Retinoblastoma Diagnosis: A Proposal Based on the Experience of Centro Infantil Boldrini. *Brazil Pediatric Hematology and Oncology. Informa, Early Online: 1–7, 2013.*
39. Lumbroso Le–Rouic L, Levy–Gabriel, Aerts I, Cassoux N, Gauthier–Villars M, Freneaux P, Desjardins L et al. Treatment of retinoblastoma : The institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *JFO* (2015) 38, 535–541.
40. Frikha H, Chaari N, Nasr C, Bouguila H, Chebbi A, Bhourli L. et al. Radiotherapy in the treatment of retinoblastoma : About 40 cases. *Cancer/Radiotherapy* 13 (2009) 30–36.
41. Temming P, Viehmann A, Biewald E, Lohmann DR. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease? *Br J Ophthalmol* April 1, 2013, (4), 97 et 475–80.
42. Togo B, Sylla F, Traoré F, Sylla M. A30–month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Touré Teaching Hospital, Bamako Mali. *Br J Ophthalmol* 2010, 94 et 467–469.
43. Faranoush M, Hedayati AA, Tashvighi M et al. Conséquences du retard de diagnostic ou de traitement du rétinoblastome. *J Pediatr Iran*.2014 Aout et 381–386., 24(4):.

44. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatrics* (2016) 16:48. DOI 10.1186/s12887-016-0579-9.
45. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP et al. presenting signs of retinoblastoma. *Pediatrics*. Mars 1998 et Volume 132, Issue 3, Pages 505–508.
46. Islam F, Zafar SN, Siddiqui SN and Khan A. Clinical Course of Retinoblastoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013, Vol. 23 (8): 566– 569.
47. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed Diagnosis of Retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and Potential Consequences. *Pediatrics* Vol. 109 No. 3 March 2002 et 10.1542/peds.109.3.e45., pages 1– 5.Doi:.
48. Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2009 et 10.1016/j.ajo.2009.04.004., 148: 192–198. doi:.
49. Brisse H, Guesmi M, Aerts I, Desjardins L et al Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison Springer-Verlag 2007 1–8.
50. Song KD, Eo H, Kim JH, Yoo SY, Jeon TY. Can preoperative MR imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma? *European Journal of Radiology* 81 (2012) 4041– 4045.
51. Batra R, Abbott J, Jenkinson H, Ainsworth JR et al. Long-Term Retinoblastoma Follow-Up With or Without General Anesthesia. *Pediatric Blood Cancer* 2014 et 61:260–2.
52. Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P et al. Retinoblastoma in Iran : outcomes in terms of patients survival and globe survival. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan et 28–32., 93 (1):.
53. 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: 2014. *Journal of clinical oncology l'American society*.
54. Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H et al Combined intravitreal Melphalan and Topotecan for Refractory or Recurrent Vitreous Seeding from Retinoblastoma *JAMA Ophthalmol*. 2014 et 132(7):936–941.
55. 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.
56. Baroni L.V, Sampor C, Chantada GL Anterior Segment Invasion in Retinoblastoma : Is it a Risk Factor for Extraocular Relapse ? *J Pediatr Hematol Oncol* Vol 00, Number 00,2014.
57. Mendoza PR, Specht CS, Hubbard GB et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2015 Apr et 764–76., 159(4):.

58. Suryawanshi P, Ramadwar M, Dikshit R, Kane SV et al. A Study of Pathologic Risk Factors in Postchemoreduced, Eucleated Specimens of Advanced Retinoblastoma in a Developing Country. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 et 135[8]:1017-1023.
59. Aerts I, Sastre-Garau X, Gauthier-Villars M, Desjardins L, Doz F. Results of a Multicenter Prospective Study on the Postoperative Treatment of Unilateral Retinoblastoma After Primary Eucleation. *J Clin Oncol.* Vol 11 April 2013 31:1458-1463.
60. Hannachi L. Le rétinoblastome étude anatomo-clinique et facteurs histopronostiques. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales, faculté de médecine d'Alger année 2011.
61. Orellana MA, Fernandes BF, Arean C, Pifano I et al. Clinical Pathologic Study of a Cohort of Patients with Retinoblastoma from a Developing Country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009 et 46:294-299.
62. Canadian Retinoblastoma Society National Retinoblastoma Strategy Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol*, 44 (suppl 2) (2009), pp. S1-88.
63. 10.4172/2161-0711.1000323., Rahman A (2014) Dilemma in Management of Retinoblastoma. *J Community Med Health Educ* 4: 323. Doi:.
64. Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Doz F. « Dymorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion », *Clin Genet.* 55, 478-482 (1999).
65. Caselli R, Speciale C, Pescucci C, Sampieri K. et al. Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using arrayCGH. *The Japan Society of Human Genetics and Springer* 2007. Doi 10.1007/s10038-007-0151.
66. Jehanne M, Brisse H, Gauthier Villars M, Lumbroso-Le Rouic L, Freneaux P, Aerts I. Le rétinoblastome : les avancées récentes. *Bulletin du cancer.* Volume 101, n°4, 380-7, Avril 2014.
67. Kagmeni G, Nguéack F, Monebenimp F, Moukouri E. Le rétinoblastome dans la région de l'ouest Cameroun : Aspects cliniques, histologiques et thérapeutiques. *Health Sci. Dis: Vol 14 (2) June 2013.*
68. Mullaney PB, Karcioglu ZA, Huaman AM, Al-Mesfer S. Retinoblastoma associated orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol* 1998 et 82:517-521.
69. 2019, Desjardins L. Rétinoblastome. *EMC – Ophtalmologie et 21-249-A-30*., 16(4):1-7 [Article].
70. Othman IS. Retinoblastoma major review with updates on Middle East management protocols. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2012) 26, 163-175.

71. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra arterial chemotherapy. *Current opinion in ophthalmology* 2010 21:203–212.
72. Ray A, Gombos DS. Retinoblastoma: An Overview Symposium on pediatric oncology: malignant solid tumors. *Indian J Pediatr* (July 2012) 79(7):916–92.
73. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, and De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol*. 1993 Sep et :544–548., 77 (9).
74. Doz F. Retinoblastoma: a review. *Arch Pediatr*, 2006 Oct et 1329–37., 13 (10):.
75. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Shields JA. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* September 1, 2014, (5), 25 et 374–85.
76. Cellier C, Brisse H. Rétinoblastome Imagerie. DU oncologie oculaire. Institut Curie / Paris VI 2015.
77. Radhakrishnan V, Sharma S, Vishnubhatla S, Bakhshi S. MRI findings at baseline and after neoadjuvant chemotherapy in orbital retinoblastoma (IRSS stage III). *Br J Ophthalmol* 2013 et 97:52–58.
78. De Graaf P, Goricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Brisse HJ. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol* 2012 et 2–14., 42:.
79. Brisse HJ et al. Assessment of early-stage optic nerve invasion in retinoblastoma using high-resolution 1.5 Tesla MRI with surface coils: a multicentre, prospective accuracy study with histopathological correlation. *Eur Radiol*. 2014. Doi 10.1007/s00330-01.
80. Brisse H, Neuenschwander S, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Rétinoblastome: Apport de l'imagerie à la décision thérapeutique : protocole d'examen, nouveautés : séance scientifique Jeudi 7 Avril 2011 Nouveautés en imagerie de l'œil et de l'orbite.
81. A A K Abdel Razek and S Elkhamary, Review article: MRI of retinoblastoma, *The British Journal of Radiology*, September 2011.
82. Yousef YA, Shroff M, Halliday W, Gallie BL et al. Detection of optic nerve disease in retinoblastoma by use of spectral domain optical coherence tomography. *Journal of AAPOS*. Vol 16. Number 5/October 2012.
83. Rootman DB, Gonzalez E, Mallipatna A, VandenHoven C, Dimaras H, Gallie BL et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br J Ophthalmol* 2013 et 59–65., 97 :.

84. Francis JH, Abramson DH, Gaillard M-C, Munier FL et al. The classification of vitreous seeds in Retinoblastoma and Response to intravitreal melphalan *Ophtalmology* et 1173-1179., vol 122. Issue 6 June 2015 Pages.
85. Carlos Rodriguez-Galindo, MDa,\* , Darren B. Orbach, MD, PhD, Deborah VanderVeen, MDc .Retinoblastoma. *Pediatric Clinics of NorthAmerica* Volume 62, Issue 1, February 2015, Pages 201-223.
86. Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, et al . Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Mar 1 et 81(5):370-4.
87. D'Elia G, Grotta S, Del Bufalo F et al. Two novel cases of trilateral retinoblastoma: genetics and review of the literature. *Cancer Genetics* 206 (2013) 398-401.
88. Yanagisawa T. Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* (2004)9:.
89. Ramasubramanian A, Shields CL et al. Incidence of Pineal Gland Cyst and Pinealoblastoma in children with Retinoblastoma During the Chemoreduction Era. *Am J Ophthalmol* 2013 et 825-829., 156:.
90. Rodjan F, De Graaf P, Brisse HJ et al. Trilatéral retinoblastoma: neuroimaging characteristics and value of routine brain screening on admission. *J Neurooncol* (2012) 109:535-544.
91. Thomas C. Lee, Dan S. Gombos, J. William Harbour, et al .Retinoblastoma. *Retina* (Fifth Edition), Volume Three, 2013, Pages 2104-2149.
92. Guillermo Chantada, Adriana Fandiño, Julio Manzitti, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999 et 80:171-174.
93. Abouzeid H, Balmer A, Moulin AP, et al. Phenotypic variability of retinocytomas: preregression and postregression growth patterns. *Br J Ophthalmol.* 2012 et 96(6):884-9.
94. Korswagen LA, Moll AC, Imhof SM, et al. A second primary tumor in a patient with retinoma. *Ophthalmic Genet.* 2004 et 25(1):45-8.
95. Sampieri K, Amenduni M, Papa FT, et al. Array comparative genomic hybridization in retinoma and retinoblas.
96. Gombos D and Chavez-Barrios P. Current Treatment and Management of Retinoblastoma. *Current Oncology Reports* 2007, 9:453-458.
97. Murphree AL, Clark RD, Randolph LM, Sachdeva UM, Gombos DS, O'Brien JM. Retinoblastoma and the RB1 Cancer Syndrome Emery and Rimoin s Principales and Practice of Medical Genetics. Book chapter 140, 1-27 et 2015.
98. Co, Wardrop J. Observations on fungus haematodes or soft cancer. Edinburgh: Archibald Constable & et 1809.

99. Wang JK, Liao SL, Lin LL , Kao SC , Tseng SH. Implants poreux orbitales, enveloppements, et le placement PEG dans la population pédiatrique après énucléation. *Am. J. Ophthalmol.* 1 Juillet 2007, (1), 144 et 109–116.
100. Gobin YP, Dunkel IJ, Francis J, Abramson DH. Combined, Sequential Intravenous and Intra-Arterial Chemotherapy (Bridge Chemotherap) for Young Infants with Retinoblastoma. *PLOS ONE/www.plosone.org* 1Septembre 2012/Volume7/Issue 9/e44322.
101. Abramson DH, Scheffer AC Transpupillary Thermotherapy as Initial Treatment for Small Intraocular Retinoblastoma Technique and predictors of success *Ophthalmology* 2004 et 984–991., 111:.
102. Chintagumpala M, Chevez–Barrios P, Paysse EA et al. Review of Current Management the Retinoblastoma. *Oncologist* 2007 et 12:1237–1246.
103. Levy C, Doz F, Quintana E, Desjardins L et al Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma : preliminary results *Br J Ophthalmol*1998 et 1154–1158., 82:.
104. Abramson DH, Lawrence SD, Beaverson KL et al. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time *Br J Ophthalmol* 2005 et 1616–1619., 89:.
105. Palanker D, Blumenkranz MS. Chapter 39. Retinal laser therapy: biophysical basis and applications. In: Ryan SJ, editor. *Retina. I.* 5th ed. China: Saunders, Elsevier Inc et 746–760., 2013. p.
106. Mallipatna A, Gallie BL, Chévez–Barrios P, et al. Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. New York, NY:Springer et p.819–831., 2017.
107. Kiratli H, Tarlan B. Head and neck: Retinoblastoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2010 et (7)., 14.
108. *AnnuRevMed*2014, AbramsonDH.Retinoblastoma:savinglifewithvision. et 84., 65: 171–.
109. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Shields JA, et al. Plaque Radiotherapy as salvage Treatment for Retinoblastoma Recurrence after chemo reduction in 84 Tumors. Presented as the Ingrid Kreissig Award at: European Society of Retina surgeons meeting, May 20,.
110. Frikha H, Chaari N, Nasr C, Bouguila H, Chebbi A, Bhourri L. et al. Radiotherapy in the treatment of retinoblastoma : About 40 cases. *Cancer/Radiotherapy* 13 (2009) 30–36.

111. Ciralsky JB, Warden SM, Munzenrider JE, et al. The use of gantry decreases normal tissue exposure in proton beam radiotherapy of intraocular retinoblastoma Invest Ophthalmol Vis Sci 2006 et 2815., 47: E-Abstract.
112. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 2006, 25(38) et 5341–5349.
113. Basil K. Williams Jr. and Amy C. Scheffler (2012). Second Malignancies in Retinoblastoma: The Real Problem, Retinoblastoma: An Update on Clinical, Genetic Counseling, Epidemiology and Molecular Tumor Biology, Prof. Govindasamy Kumaramanickavel (Ed.), ISBN:.
114. Chan MPY, Hungerford JL, Kingston JE et al Salvatage external beam radiotherapy after failed primary chemotherapy for bilateral retinoblastoma: rate of eye and vision Preservation Br. J. Ophthalmol. 2009, 93 et 891–894.
115. Özge Yanık et al., Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches, Turk J Ophthalmol 2015 et 45:259–267.
116. Hamidi.Z, Le rétinoblastome : Expérience de l'unité d'hémo-oncologie Thèse N° : 231/16, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc.
117. Wilson MW, Rodriguez-Galindo.C, HaiBG et al Multiagent Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Multifocal Intraocular Retinoblastoma. Ophthalmology 2011 et 2106–2115., 108:.
118. Khetan V, Al-Kharusi N, Ganesh A, Al-Futaisi A, Biswas J, Kumar K et al. Diffuse infiltrant rétinoblastome avec nerveux central métastases du système. Arch Ophthalmol. 2011 et 375–7., 129. :.
119. Fairouz P Manjandavida et al., Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change , Indian J Ophthalmol. 2019 Jun et 740–754., 67(6):.
120. Yannuzzi.NA, Francis.JH, Marr. BP Gobin.YP,, AbramsonDH, Enucleation VS Ophthalmic Artery Chemosurgery for Advanced Intraocular Retinoblastoma A Retrospective Analysis. JAMA Ophthalmol. 2015 et (9):1062–1066., 133.
121. Abramson DH, Shields CL, Munier F, Chantada GL. Treatment of retinoblastoma in 2015. Agreement and Disagreement, Special Communication Clinical Review & Education. JAMA Ophthalmology Published on line September 17, 2015 et 1–7., p.
122. Rodriguez-Galindo C and Wilson MW. (eds), Retinoblastoma. Oncology, Doi 10.1007/978-0-387-89072-2\_2, © Springer Science Business Media, LLC 2010.
123. Pia R. Mendoza et al., Therapeutic Options for Retinoblastoma, Cancer Control 9April 2016, Vol. 23, No. 2.
124. Maillard P, Thomas CD, Mispelter J. Vers un nouveau traitement du rétinoblastome. Annales Pharmaceutiques Françaises (2010) 68, 195–202.

125. Chang Luo, Ying-Ping Deng. Retinoblastoma: concerning its initiation and Treatment. *Int J Ophthalmol.* 2013 et 397-401., 6(3):.
126. Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, Abramson D, Tusker MA Variation of Second Cancer Risk by Family History of Retinoblastoma Among Long-Term Survivors *Clin Oncol* 30 February 21, 2012 1-9.
127. Boubacar T, Fatou S, Fousseyni T et al. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Touré. Teaching Hospital, Bamaco, Mali *Br J Ophthalmol* 2010, 94(4): 467-469.
128. Orjuela M, Leal C, Abramson D. Risk factors for the development of sporadic retinoblastoma in Mexico.( 2000) In: Proceedings of the 91st annual meeting of the American association for cancer research.
129. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancer: a population based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol* 2006 et 1503., 35:1495-.
130. Abdolahi A, Van Wijngaarden E, Herrick RF, Bunin GR. A case-control study of paternal occupational exposures and the risk of childhood sporadic bilateral retinoblastoma. *Occup Environ Med* - June 1, 2013, (6), 70 et 372-98.
131. Zucker J-M, Desjardins L, Doz F et al. Retinoblastoma. *EMC Pédiatrie* 2005 et 1-10.
132. Lee BJ, Kim JH, Kim DH, Park S-H, Yu YS. The validity of routine brain MRI in detecting post-laminar optic nerve involvement in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2012 et 1237-1241., 96:.
133. Sastre-Garau et al. Consensus Meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009, 133, 1199-1202.
134. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Shields JA et al. High-Risk Retinoblastoma Based on International Classification of Retinoblastoma: Analysis of Enucleated Eyes. *Ophthalmology* Volume 120, Number 5, May 2013 et 997-1003.
135. Kashyap S, Meel R, Pushker N, Sen S et al. Clinical Predictors of High Risk Histopathology in Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012 et 58:356-361.
136. 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.
137. Yanoff M, Sassani JW. Retinoblastoma and Pseudo glioma Ocular pathology 18, 649-674. e 7 2015, Elsevier Inc.
138. 2013., Castéra L. Etude des relations génotype/phénotype dans le rétinoblastome. 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.

139. Houdayer C, Gauthier Villars M, Stoppa Lyonnet D. Prédiposition génétique au Rétinoblastome Archétype de la prédiposition génétique au cancer institut Curie master conseil génétique Recherche : 21.3.2008.
140. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty Years of progressss. The LXXI Edrward Jackson Memorial Lecture, Am J Ophthalmol 2014 et 158:875–891.
141. Albert DM, Historic review of retinoblastoma – Ophthalmology – June 1, 1987, 94(6) et 654–62.
142. Behar–Cohen F., Kowalczuk L., Keller N., Savoldelli M., Azan F., Jeanny J.–C. Anatomie de la rétine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21–003–C–40, 2009.
143. Goddé–Jolly D, Dufier J–L. Ophtalmologie Pédiatrique, Masson, Développement embryologique et fœtal du globe oculaire. et 1–6., Paris 1992. Pages.
144. Dureau P, Jeanny JC. Embryologie. Décollement de rétine. Société Française d'ophtalmologie. Rapport 2011. Pages 5–6.
145. Ducasse A, Arndt C. Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré. Décollement de rétine. Société Française d'ophtalmologie. Rapport 2011 et –13., Chapitre 2 : Pages 8.
146. Xu XL, Singh HP, Wang L, Qi DL, Poulos BK, Abramson DH, Jhanwar SC, Cobrinik D. Rb suppreses human cone–precursor–derived retinoblastoma tumours. Nature, et al.
147. 2014, Villanueva MT. Tumorigenesis: establishing the origin of retinoblastoma: Nature Rev Cancer et 706–7., Nov 14(11):.
148. Bremner R et al. The origin of human retinoblastoma. Nature october 16, 2014, (7522), 514 et 312–3.
149. Sameh E et al., Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma—An Update, Asia–Pacific Journal of Ophthalmology · Volume 6, Number 2, March/April 2017.
150. Mallipatna et al, Genetics of Retinoblastoma, Asia–PacificJournalofOphthalmology · Volume5,Number4,July/August2016.
151. Laurent Castéra. Etude des relations génotype/phénotype dans le rétinoblastome. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes – Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05T059 . tel– 00794201.
152. Lee TC, Gombos DS, Harbour JW, Murphree AL. Retinoblastoma. Retina, 2013 Chapter 128, 2104–2149.
153. Bunin GR, Li Y, Ganguly A, Meadows AT, Tsen M. Parental nutrient intake and risk of Retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. Cancer Causes Control (2013) 24:343–355.
154. Derkinderen DJ, Kotten JW, Tan KE, Beemer FA, Van Romunde LK, Den Otter W. Parental age in sporadic hereditary retinoblastoma. Am.J.Ophthalmol. December 15, 1990, (6), 110 et 605–9.

155. Matsunaga E, Minoda K, Sasaki MS. Parental age and seasonal variation in the births of children with sporadic retinoblastoma: a mutation–epidemiologic study. *Hum. Genet.* January 1, 1990, (2), 84 et 155–8.
156. Saremi L, Imani S, Rostaminia M, Nadeali Z. Parental age–related risk of retinoblastoma in Iranian children. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* January 1, 2014, (6), 15 et 2847–50.
157. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez–Ortiz et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers prev.* 2005 Jun et 1433–40., 14(6):.
158. Shetty OA, Naresh KN, Joshi R et al. Evidence for the Presence of High Risk Human Papillomavirus in Retinoblastoma Tissue From Non familial Retinoblastoma in Developing Countries. *Pediatr Blood Cancer* 2012 et 58:185–190.
159. Bhuvanewari A, Pallavi VR, Jayshree RS, RV Kumar. La transmission maternelle du virus du papillome humain dans le rétinoblastome: Un itinéraire possible du transfert. *J Paediatr indienne Med Oncol [série en ligne]* 2012 [cité le 28 mai 2015] et 210–, 33:.
160. Marees T, Dommering CJ, Imhof SM and Moll A.C. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Human Reproduction*, Vol.24, No.12 pp. 3220–3224, 2009.
161. Foix–L’Helias, Aerts I, Marchand L, Lumbroso–Le Rouic, Gauthier–Villars M et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma ? *Human Reproduction*. Vol 27.N°.7 pp.2186–2192. 2012.
162. bdolahi A, Van Wijngaarden E, Herrick RF, Bunin GR. A case–control study of paternal occupational exposures and the risk of childhood sporadic bilateral retinoblastoma. *Occup Environ Med – June 1, 2013, (6), 70 et 372–98.*
163. Genetic perspective of retinoblastoma: From present to future Madhavan Jagadeesan, Vikas Khetan, Ashwin Mallipatna *Indian J Ophthalmol.* 2016 May.
164. Knudson AG., Jr Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 et Scholar, 68:820–3. [PMC free article] [PubMed] [Google.
165. . Bowles E, Corson TW, Bayani J, Squire JA, Wong N, Lai PB, et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB1. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007 et 46:118–29.
166. Apr, Naseripour M. Retinoblastoma survival disparity: The expanding horizon in developing countries. *Saudi J Ophthalmol.* 2012 et 157–161., 26(2):.
167. Steliarova–foucher E et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005 et (7):1457–67., 103.
168. 2010., Chantrain C. Epidémiologie des cancers de l’enfant centre de cancer clinique universitaire. Saint Luc Newsteller 12 Juin.

169. Mourits DL, Harton DT, Moll AC. Worldwide Enucleation Techniques and Materials for Treatment of retinoblastoma: An International Survey. PLOS ONE et March 13, 2015, 1–10.



**ANNEXES**

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. Identité :

IP:..... n°dossier :.....

· Nom .....Prénom.....

· Date de naissance ..... Sexe M F

Père : âge : ..... Profession : .....

Mère : âge : ..... Profession : .....

· Niveau socio-économique bas moyen élève

· Originaire de.....

· Couverture sociale :

✓ RAMED

✓ mutualiste : CNOPS FAR CNSS ·

### II. ANTECEDENTS

ATCDs personnel :

Déroulement grossesse et accouchement

Notion oxygénothérapie

ATCDs pathologique familiaux :

Consanguinité :

Grossesse :

Accouchements :

poids de naissance, prématurité, oxygénothérapie

Dvpmt :

Maladie oculaire, cécité, énucléation

Traumatisme

Contact avec les chiots, géophagie

Autres cancers ds la famille :

Cas similaires : (arbre généalogique au verso si nécessaire) :

### III. Diagnostique clinique :

1. Délai entre la date 1<sup>er</sup> symptôme et consultation :.....mois

2. Date du diagnostique.....

3. Circonstance de découverte :

Signes d'appel :

Leucocorie : buphtalmie : hémorragie

intravitréenne:

Strabisme : hyphéma : pseudohypopion :

Nystagmus            signes inflammatoire (cellulite ) :

Examen systématique

Dépistage de la fratrie d 'un cas confirmé

#### 4. Examen ophtalmologique

Date :

Photos ou dessins

OD

OG

Segment antérieur

Cornée : transparence,  
diamètre

Chambre antérieure :  
profondeur, réaction  
inflammatoire, hyphéma  
,hypopion,  
pseudohypopion,

iris : RPM , rubéose

cristalin : transparence

Tonus oculaire ( Perkins)

Segment postérieur

Nombre de tumeurs

Siège

Endo/ exo/ infiltr diffuse/  
mixte

Taille

Essaimage vitréen ou sous  
rétinien

Calcifications

Ensemencements

secondaires rétiniens

Anomalies vasculaires,

hémorragies,

exsudats

Décollement de rétine et son degré

Mal associées (cat cong, PHVP , microphthalmie )

5. Examen général :

Signes cutanés, dysmorphiques, neurologiques (surdité, retard mental ...) :

Extension :

IV. Diagnostic para -clinique :

1. Echographie oculaire : .....

2. TDM cérébro-orbitaire :

▪ Taille de la tumeur :.....

▪ Aspect de la tumeur :.....

.Calcifications

. Densité : .....

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

▪ Extension locale :

Atteinte de nerf optique :.....

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

Envahissement des muscles oculomoteurs :.....

• Atteinte du parenchyme cérébrale :.....

3. IRM cérébro-orbitaire :

▪ Taille de la tumeur :.....

▪ Aspect de la tumeur : .....

T1 :.....

T2 :.....

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

▪ Extension locale : .....

Atteinte de nerf optique :.....

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

Envahissement des muscles oculomoteurs :.....

• Atteinte du parenchyme cérébrale :.....

V. Stadification

1. Reese–Ellsworth
2. ABC (Murphree)

VI. Bilan d'extension :

1. Indications :
2. Résultats :
  - ✓ Etude cytologique de Liquide céphalorachidien :
  - ✓ Myélogramme :
  - ✓ Biopsie ostéo–médullaire :
  - ✓ Echographie abdominale.....
  - ✓ Scintigraphie osseuse : .....
  - ✓ Rx thorax :.....
  - ✓ Autres :.....

V. Prise en charge thérapeutique :

Chimiothérapie néo–adjuvant : oui non

- Nombre de cure :.....
- Indication :.....

Chimiothérapie postopératoire : oui non

- Nombre de cure :.....
- Indication

Traitement chirurgicale :.....

➤ énucléation : non oui si oui

- unilatéral :.....
- bilatérale :.....
- indication :.....

Etude anatomopathologique

Type hystologique :

Risque :

traitement conservateur

- type de ttt :.....
- Indication :.....

Radiothérapie :  
Durée :..... Gry:.....  
Indication :.....

Traitement palliatif :

- Indication :.....
- Protocole : .....

VII ) Evolution

-rémission complet : oui non

▪ Durée :.....

-récidive : locale controlatérale

▪ date de survenu de la récidence :.....

▪ délai de survenu de la récidence :.....

▪ traitement de la récidence : .....

