

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET TECHNOLOGIES DE BAMAKO



U.S.T.T-B



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUE, THÉRAPEUTIQUES ET PRONOSTIC DU RÉTINOBLASTOME NON MÉTASTATIQUE DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DU CHU GABRIEL TOURE

M . AMADOU BOCOUM

En vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'État)

Membres du Jury

Président

Professeur Cheick B TRAORE

Directeur

Professeur Boubacar Togo

Codirecteur

Docteur Fousseyni TRAORE

Membre

Docteur Sangho Assiatou Simaga

Année universitaire 2017 - 2018

Dédicaces

Je dédie ce travail

A **Allah**, le Tout Puissant ; le clément et le miséricordieux.

Par ta bonté et ta grâce, tu m'as permis de mener à terme ce travail si long et pénible.

A mon père : Ousmane Bocoum

Pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard afin que je puisse mener à bien mes études. Vous avez su m'inculquer le sens du devoir ; de la responsabilité ; de L'honneur et de l'humilité. Vous m'avez toujours fait confiance et je n'espère ne jamais vous décevoir. Que Dieu vous donne une longue vie. Amen !

A ma mère : Kadidia Bathily

Merci pour toute l'affection que tu m'as donnée en ce jour solennel, personne mieux que toi ne mérite cette reconnaissance. Ce travail, fruit de ton amour, de ta bénédiction et de ta sagesse, traduit toute ta volonté et ta disponibilité pour la réussite de tes enfants. En toi, nous avons trouvé l'amour et l'attention d'une mère. Nous espérons être à la hauteur de ta confiance, ce travail est le tien. Que Dieu fasse en sorte que tu vives longtemps pour récolter le fruit de tant d'années de labeur.

A ma tante : Fanta Bathily

Pour toute une vie d'attention et d'écoute à mon éducation. Reçois ici ma profonde Gratitude pour tous les soutiens moraux que tu m'as apporté durant tout le long trajet de mes études.

A ma petite sœur : Fatoumata Bocoum

Je ne saurais te remercier assez pour ton soutien, surtout matériel, trouve à travers ce travail qui est le tien toute mon affection. Que Dieu te bénisse.

A ma femme : Kadidia Bathily

Le mariage est basé sur le soutien mutuel des uns des autres. Si j'ai pu faire ce travail c'est parce que tu as été là pour moi ; me soutenir. Ta patience est irréprochable. Je prie Dieu pour que cette patience perdure et que ton soutien soit toujours effectif. Longue vie à toi et à notre Bébé du nom Mariam Bocoum.

À ma très chère grand-mère Fadima Waigalo :

Tu as toujours été là pour moi, avec tendresse, générosité, et tolérance. J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de ma grande estime et de ma profonde affection.

A mes frère et sœurs : Djénéba, Fatoumata, Aissata, Amadou, Kassim, Ousmane, Adja, Maimouna,

Puisse Dieu nous prêter encore longue vie et nous aider à rester unis pour la bonne marche de la famille.

A mes oncles et tantes : Je me réserverai de citer des noms au risque d'omettre quelques-uns. Remerciements infinis à vous tous.

A tous les membres des grandes familles Diarra, Diallo Merci pour tout et je resterai fidèle aux idéaux de nos chères familles.

A tous les enfants atteints de Rétinoblastome

A tous ceux qui œuvrent pour la lutte contre le cancer dans le

Remerciements

La promotion FEU Pr MOUSSA TRAORE :

Merci pour toutes ces années que j'ai eu le plaisir de partager avec vous. Même si nos débuts n'ont pas été faciles, nous avons appris à nous apprécier les uns les autres et à nous accepter... Je sais que je n'ai pas toujours été là pour vous, mais vous ne m'avez jamais laissés tomber. Aujourd'hui, bientôt tous docteurs, je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite en espérant qu'on se retrouvera tous un jour.

Le corps professoral de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako (FMOS) pour la qualité des cours dispensés.

Le service d'oncologie pédiatrique :

Pr TOGO, Dr Fousseyni, Dr Arsène, Dr Doumbia, Dr Pierre Togo, Mme DIARRA, tantie Lucienne, Adam Cissé, Fatim :

Merci infiniment pour l'accueil dans le service et tout l'enseignement que vous m'avez procuré. Pour la bonne collaboration et l'amitié indéfectible qui est restée constante. Courage pour le dur labeur à fournir. Pour votre sympathie et la bonne collaboration. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, les enseignements et la bonne collaboration.

Au GFAOP :

Pour votre apport inestimable dans la lutte contre cette pathologie et les autres cancers de l'enfant en général.

Mes maîtres : Pr Boubacar Togo Dr Fousseyni Traore ; Pierre Togo, Dr Doumbia :

Merci infiniment pour l'accueil dans le service et tout l'enseignement que vous m'avez procuré.

Les désormais docteurs et thésards du service : Internes Abdou Diarra ; Diabé Coulibaly ; Aly Ba. Mohamed Keita ; Mory Coulibaly, Dr Saly Konate ; Dr Camara Boureima

Pour votre sympathie et la bonne collaboration.

Mes amis : Issouf Maiga, Issiaka Konaté, Mamadou Sidibé ; Mohamed Lamine Cissé, Boubacar Diarra, Amara Diallo, Mamadou Diop, Moussa Diakité

A mon groupe d'expose du Point G :

Merci Pour vos conseils multiples qui m'ont permis d'être rigoureux dans la discipline médicale, je vous souhaite bonne carrière médicale

A tous ceux que j'ai malheureusement oubliés ; exercice difficile que de remercier tout le monde sans omettre une personne ! Ne m'en portez point rigueur, je vous porte tous dans mon cœur.

Hommages aux membres du jury

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ✓ Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques A LA FMOS
- ✓ Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques AU CHU-PG
- ✓ Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (D.E.R) des sciences fondamentales à la FMOS
- ✓ Chercheur et praticien hospitalier,
- ✓ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali.
- ✓ PROFESSEUR Agrégé et *Maître* des conférences à la FMOS

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre sympathie, votre disponibilité, votre humilité et votre rigueur scientifique forcent l'admiration. Vos remarquables suggestions ont contribué à l'amélioration de ce travail. Permettez-nous de vous exprimer ici monsieur le président, l'expression de notre profonde gratitude.

Puisse Allah le tout puissant vous garde longtemps que possible afin que nous profitons de la légende que vous êtes.

A NOTRE MAITRE et Co-Directeur

Dr Fousseyni TRAORE

- ✓ Pédiatre oncologue,
- ✓ Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE
- ✓ Membre du GFAOP
- ✓ Maître-assistant en pédiatrie à la FMOS

Cher maître,

Votre rigueur scientifique, votre engagement pour la formation et la réussite des jeunes font de vous un maître sûr et respecté.

Nous sommes très fiers et ravis, d'être parmi vos élèves. Auprès de vous j'ai acquis l'amour de la médecine et le courage dans le travail.

Veillez accepter cher maître, nos sincères remerciements et notre respect.

Que le seigneur vous protège et vous assiste dans toutes vos entreprises.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Sangho Assiatou Simaga

- ✓ Ophtalmologiste
- ✓ Maître assistante en ophtalmologie a la FMOS
- ✓ Praticienne Hospitalier du CHU IOTA

Cher maître, nous sommes profondément honorés par votre présence au sein de ce jury.

Votre pragmatisme et vos qualités scientifiques ont marqué notre esprit.

Malgré vos multiples sollicitations, vous avez spontanément accepté d'évaluer ce travail et de l'améliorer par votre contribution.

Recevez, cher Maître, l'expression de toute notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur TOGO Boubacar

- ✓ Professeur titulaire en Pédiatrie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- ✓ Pédiatre oncologue
- ✓ Chef du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE
- ✓ Chef de service de l'unité d'oncologie de pédiatrie du CHU Gabriel Touré
- ✓ Membre groupe franco-africain d'oncologie-pédiatrique
- ✓ Professeur agrégé et maitre des conférences à la FMOS

Cher maître,

L'opportunité nous est donnée de vous faire part de la grande estime et du respect que nous portons à votre égard.

Nous nous souviendrons de la confiance que vous avez placée en nous en acceptant de nous confier ce travail.

Votre abord facile a été possible grâce à votre simplicité.

Veillez trouver ici cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I. Répartition selon la tranche d'age.....	63
Tableau II. . Répartition selon le Sexe	64
Tableau III. Répartition selon le pays d'origine	65
Tableau VI. . Répartition selon la forme.....	66
Tableau V. . Répartition selon la circonstance du decouverte	67
Tableau VI. . Répartition selon La classification histologique	68
Tableau VII. . Répartition selon l'exclusion	69
Tableau VIII. . Répartition selon la trophicite	70
TableauIX: Répartition selon le devenir du malade par traitement conservateur	71
TableauXI : Répartition selon le devenir du malade par chiomiotherapie neoadjuvante.....	72
TableauXI : Répartition selon La classification IRC	73
Tableau XII : Répartition selon la toxicite.	74

Figures

Figure 1. : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.....	34
Figure 2. . schéma montrant les 3 portions du nerf optique.....	36
Figure 3. Anatomie des voies lacrymales	38
Figure 4. . Leucocorie.....	39
Fig. 5. fond d'œil au moment du diagnostic d'un rétinoblastome.....	41
Fig 6. Visualisation d'une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit l'ensemble de la cavité vitrénne.....	43
Fig 7. Atteinte intra-oculaire et du nerf optique intra-orbitaire en IRM.....	44
Fig. 8. Visualisation d'une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit L'ensemble de la cavité vitrénne.....	56
Fig. 9. Visualisation d'une tumeur oculaire gauche calcifiée en TDM	
Fig. 10. Survies globale (rouge) et survie sans évènement(bleu) toutes formes confondues	86
Fig.11.survies globales toutes formes confondues.....	87
Fig. 12. Survies globales fonction de l'extension.....	87

Liste des abréviations

Abréviations

Carbo	Carboplatine
IR M	Imagerie par résonance magnétique
IVT	Intra vitréen
Rb	Rétinoblastome
CHU GT	Centre Hospitalier et Universitaire Gabriel TOURE
CHU Point g	Centre Hospitalier et Universitaire du Point G
GFAOP	Groupe franco-africain d'Oncologie pédiatrique
AMCC	Alliance mondial contre le cancer
IOTA	Institut Ophtalmologie Tropicale d'Afrique
IV	Intraveineuse
IVD	Intraveineuse directe
Kg	Kilogramme
NFS	Numération Formule Sanguine
LCR	Liquide céphalo-rachidien
TDM	Tomodensitométrie
VCE	Vincristine – etoposide-cisplatine
VCR	Vincristine
ONCO	Oncologie
HIV	Virus de l'immunodefience humaine
LDH	Lactate déshydrogénase
CO	Cyclophosphamide-oncovin

SOMMAIRE

1.Introduction :	23
2 Objectifs	26
3. Généralités :	30
4 Matériels et Méthodes :	
5. Résultat :	63
6 Discussion.....	73
7 Conclusions	83
8. Recommandation.....	85
9. Bibliographies.....	87
10. Annexes.....	102

Introduction

1 Introduction

Le rétinoblastome (Rb) est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, et la majorité des cas sont diagnostiqués avant cinq ans [1]. 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 [3, 4,5]. 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 [6]. 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. Une première étude sur le Rb à

l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako avait montré un taux de guérison à 50% [7]. En 2011, l'Alliance mondiale contre le cancer (AMCC), l'Institut Curie de Paris, centre de référence en France pour le Rb, et les équipes de Bamako de l'hôpital Gabriel Touré et de l'IOTA ont initié un programme d'aide au diagnostic précoce, aux traitements, y compris conservateurs, et à la réhabilitation orbitaire du Rb au Mali [8,9]. Nous présentons dans ce travail les résultats de l'étude rétrospective du CHU Gabriel Touré et à l'IOTA, du 01 Janvier 2011 au 31 décembre 2015.

Objectifs

2. Objectifs :

Objectif général :

Étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, Thérapeutiques et Pronostiques du Rétinoblastome non métastatique chez l'enfant à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU-Gabriel TOURE et l'unité d'Ophtalmologie Pédiatrique de l'IOTA

Les Objectifs Spécifiques :

- ✓ Évaluer les caractéristiques sociodémographiques et épidémiologiques des enfants traités pour rétinoblastome non métastatique.
- ✓ Décrire les aspects cliniques de rétinoblastome non métastatique.
- ✓ Décrire les aspects thérapeutiques et pronostiques du rétinoblastome non métastatique
- ✓ Déterminer le devenir des patients traités pour rétinoblastome non métastatique
- ✓ Déterminer la survie globale des enfants atteints de rétinoblastome non métastatique

Généralités

3. GÉNÉRALITÉS :

I. Définition :

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant.

Le rétinoblastome est un cancer rare de la rétine survenant chez de jeunes enfants [10,11].

C'est la tumeur intra oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant.

II. Épidémiologie :

Son incidence est stable allant de 1/15 000 à 1/20000 naissances. Soixante pour cent des cas de rétinoblastome sont unilatéraux avec un âge médian au moment du diagnostic de 2 ans, la plupart étant des formes non héréditaires. Son pronostic est bon puisque plus de 95 % des enfants sont guéris dans les pays industrialisés.

Le rétinoblastome est bilatéral dans 40 % des cas, avec un âge médian de survenue au moment du diagnostic de 1 an. Toutes les formes bilatérales et unilatérales multifocales sont héréditaires et ont tendance à diminuer dans les pays industrialisés grâce au dépistage des enfants à risque dès la période néonatale. Des facteurs de risque infectieux ou environnementaux favorisant la survenue du rétinoblastome ont été rapportés, mais ne peuvent être aujourd'hui considérés comme établis [12,13].

La survenue plus fréquente de rétinoblastomes chez les enfants nés de grossesses par procréation médicalement assistée a été signalée, mais encore non confirmée [14].

Le rétinoblastome héréditaire constitue un syndrome de prédisposition génétique au cancer : un sujet porteur d'une mutation constitutionnelle du gène RB1 présente un risque supérieur à 90 % de développer un rétinoblastome et est par ailleurs exposé au risque de tumeur secondaire.

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la **leucocorie** le **strabisme** et la **masse oculaire**.

L'examen du fond d'œil ne permet pas le diagnostic à tous les cas, les examens paracliniques tel que l'échographie, le scanner et l'IRM permettent de poser le diagnostic si fond d'œil est inaccessible en cas de leucocorie.

La prise en charge des patients doit prendre en compte divers facteurs :

Le risque visuel, la possible nature héréditaire par rapport au retinoblastome bilatéral de l'affection et le risque vital. Une énucléation est souvent nécessaire en cas de forme unilatérale, un traitement adjuvant étant indiqué en fonction des facteurs de risques histologiques. Un traitement conservateur pour au moins 1(un) œil est possible dans la plupart des formes bilatérales : thermo chimiothérapie, cryothérapie, disque d'iode. Les indications de radiothérapie externe sont maintenant limitées aux grosses tumeurs avec essaimage vitréen en raison des effets tardifs, dont le risque de sarcomes secondaires. Un suivi à long terme et une information précoce des patients et de leur famille concernant les risques de transmission et de tumeurs secondaires sont nécessaires.

III. Rappel Anatomique : (15)

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

Le globe oculaire :

Il comprend quatre parties principales :

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

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

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

- ✓ La chambre postérieure entre l'iris et le cristallin.

1. La couche protectrice :

a. La cornée :

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

La cornée couvre la pupille et l'iris, elle recouverte de vaisseaux.

Sur le plan histologique la cornée est composée de 5 couches parallèles entre elles : qui sont de dehors en dedans

- ✓ L'épithélium : Il est directement en contact avec le film lacrymal. Il représente 10% de l'épaisseur de la cornée, et est formé de plusieurs couches cellulaires.
- ✓ La membrane de Bowman : Elle est formée de fibres de collagène et est acellulaire.
- ✓ Le stroma : Il représente les 9/10 de la cornée. Il est constitué de fibrocytes spécialisés, de fibres de collagène parallèles et de substance fondamentale.
- ✓ La membrane de Descemet : Elle est amorphe et acellulaire.
- ✓ L'endothélium : Il est constitué d'une couche de cellules plates et hexagonales. Elles sont directement en contact avec l'humeur aqueuse.

b. La sclère :

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

2. La membrane intermédiaire :

Elle est aussi appelée « l'uvée », elle comprend trois parties : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. C'est la partie la plus vascularisée du globe oculaire.

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

a. L'iris :

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

- ✓ Des épithéliums pigmentés qui vont donner la teinte de l'oeil.
- ✓ Des cellules musculaires lisses : le jeu pupillaire est sous le contrôle du muscle dilatateur et du muscle sphinctérien

b. Le corps ciliaire :

Partie intermédiaire de l'uvée, sous forme d'un anneau saillant à l'intérieur de l'oeil. Il joue un rôle fondamental dans l'accommodation et la sécrétion de l'humeur aqueuse par l'intermédiaire des cellules qui le composent et contient de nombreuses cellules qui produisent un pigment les mélanocytes. Ces cellules aident l'oeil à absorber tout excès de lumière et à réduire ou diminuer la réflexion à l'intérieur de l'oeil.

c. La choroïde :

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

3. La membrane interne ou rétine :

C'est la couche la plus interne des membranes qui constituent le globe oculaire. Elle comprend l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle.

a. L'épithélium pigmentaire :

Est une couche cellulaire monostratifiée opposée contre la face externe de la rétine neurosensorielle.

b. La rétine neurosensorielle : est composée des premiers neurones de la voie optique comprenant les cellules photoréceptrices qui sont deux types :

- Les cellules à bâtonnets : responsable de la vision périphérique et de la vision nocturne. Ils sont au nombre de 130 millions
- Les cellules à cônes : au nombre de 70 millions et responsable de la vision diurne, de détails et de couleur.
- Les cellules photoréceptrices sont constamment renouvelées.

L'histologie de la rétine :

La rétine humaine présente du point de vue histologique 10 couches (figures 1).

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

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

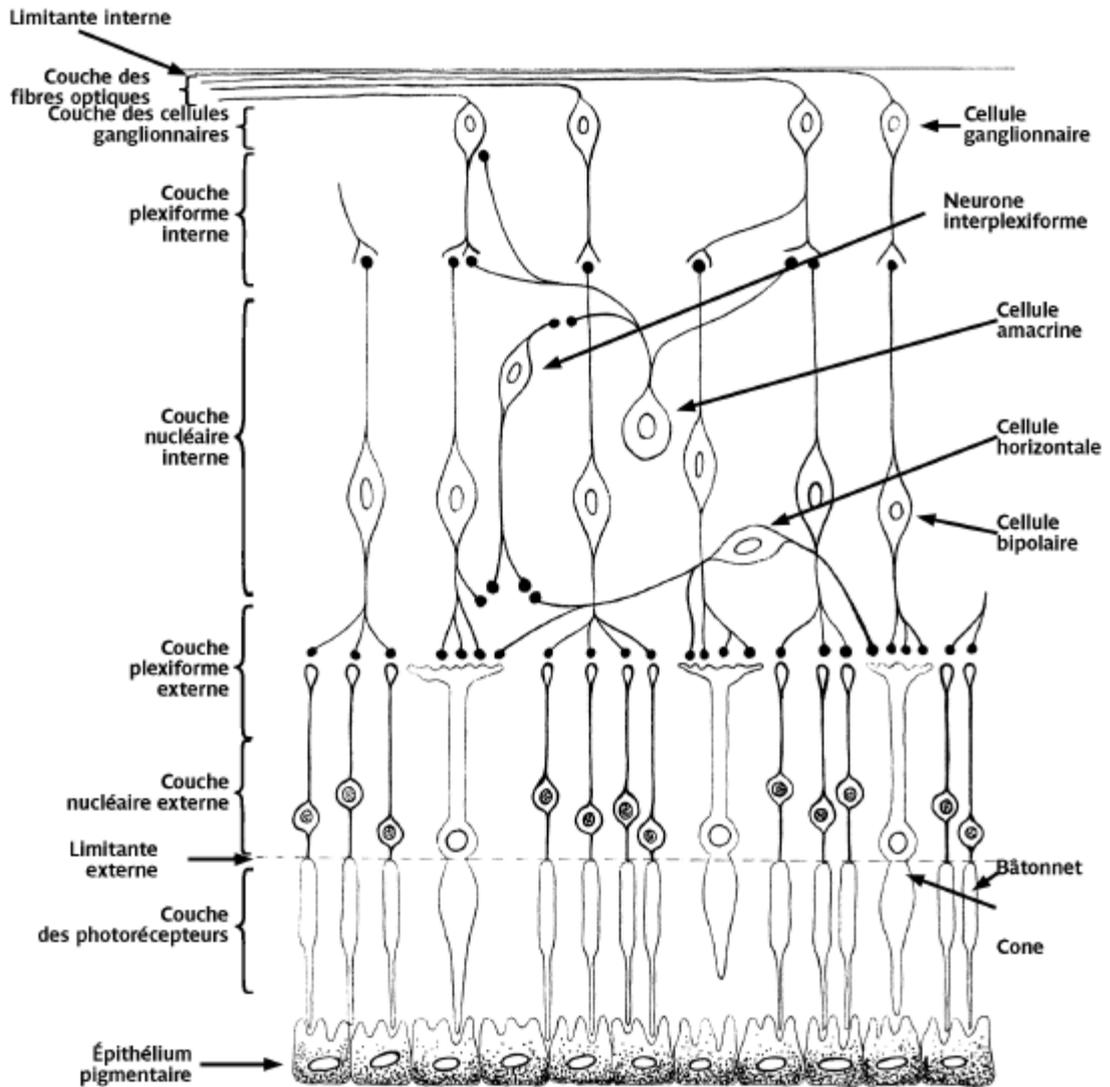


Figure 1 : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.

La rétine centrale :

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

La fovéola :

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

La macula :

C'est une zone elliptique de 1,5 mm de largeur pour 1 mm de hauteur. Elle comprend la fovéola au centre et le clivus qui borde latéralement la dépression

fovéolaire. Son aspect légèrement jaunâtre est dû à la présence d'un pigment xanthophylle. Les capillaires rétiniens s'arrêtent à 200 μm du centre de la fovéole, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 400 μm de diamètre.

La région maculaire :

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

La rétine périphérique :

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

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

b. Le nerf optique :

La transmission des informations vers le cerveau est opérée par le nerf optique. Toutes les fibres optiques issues des cellules visuelles convergent vers un point précis de la rétine : la papille.

Celle-ci ne contient pas des cellules visuelles mais seulement des fibres nerveuses. La papille est donc un point de l'oeil qui ne voit pas. On l'appelle aussi la tache aveugle. En ce point débouchent aussi les réseaux veineux et artériels de la rétine. Les fibres optiques se rejoignent toutes pour former le nerf optique.

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

La portion intra-orbitaire :

Elle se divise en 2 :

- ✓ La partie intra-oculaire : Elle est représentée par la portion rétro-laminaire de la papille.

- ✓ La portion orbitaire proprement dite : Elle est longue de 2,5 cm, où le nerf optique est l'axe du cône musculo-aponévrotique. Il dessine 2 flexuosités : antérieure à convexité interne, et postérieure à convexité externe.

La portion intra-canalairre :

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

La portion intra-crânienne :

Elle est longue d'environ 1 cm et représente le tiers postérieur du nerf. Le nerf optique gagne l'angle antérolatéral du chiasma au niveau duquel il se termine. Ainsi à ce niveau il est situé dans l'espace sous-arachnoïdien. On se localisant dans l'étage moyen de la base du **Figure crâne 2** : schéma montrant les 3 portions du nerf optique

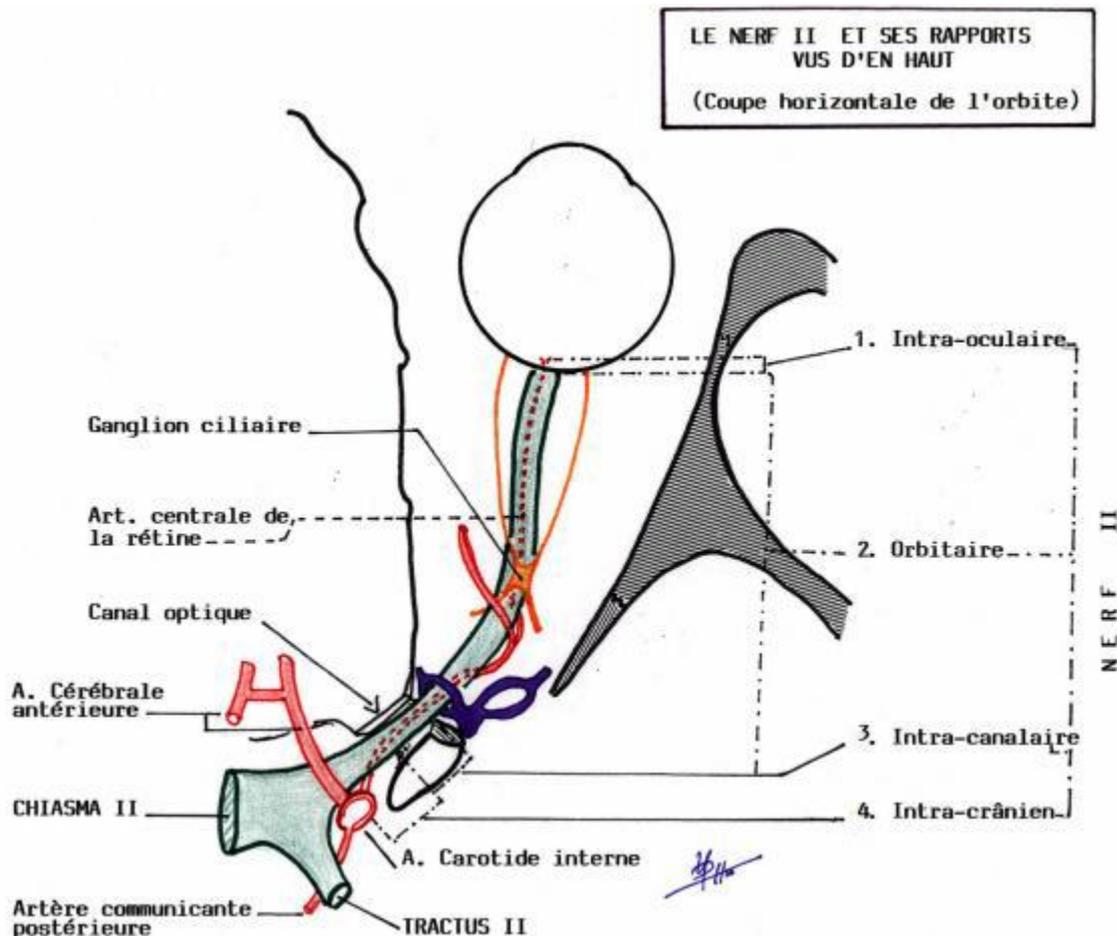


Figure crâne 2 : schéma montrant les 3 portions du nerf optique

4. Le contenu de la cavité interne :

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

a. L'humeur aqueuse :

L'humeur aqueuse est un liquide transparent secrété par les processus ciliaires et remplis l'espace entre la cornée et le cristallin, responsable du maintien de la pression intra-oculaire.

b. Le cristallin :

Le cristallin est une lentille biconvexe transparente, avasculaire, entouré d'une capsule dont les faces antérieure et postérieure se réunissent au niveau de l'équateur où s'insèrent les fibres zonulaires qui amarrent le cristallin au corps ciliaire. Le cristallin est élastique. Sous l'action du muscle ciliaire ils vont se modifier. Cette élasticité diminue avec l'âge

c. Le corps vitré :

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

Les annexes du globe oculaire :

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

1. Les paupières :

Les paupières sont des lames cutané-musculo-membraneuses mobiles, qui recouvrent et protègent la partie antérieure du globe. Des muscles permettent de fermer et d'ouvrir les paupières : ce sont les muscles oculo-moteurs La motilité du globe oculaire est assurée par 6 muscles oculo-moteurs comprenant 4 muscles droits et 2 muscles obliques.

2. la conjonctive :

Tapisse la surface interne des paupières que la surface externe

3. Les voies lacrymales :

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

Successivement, elles traversent :

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

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

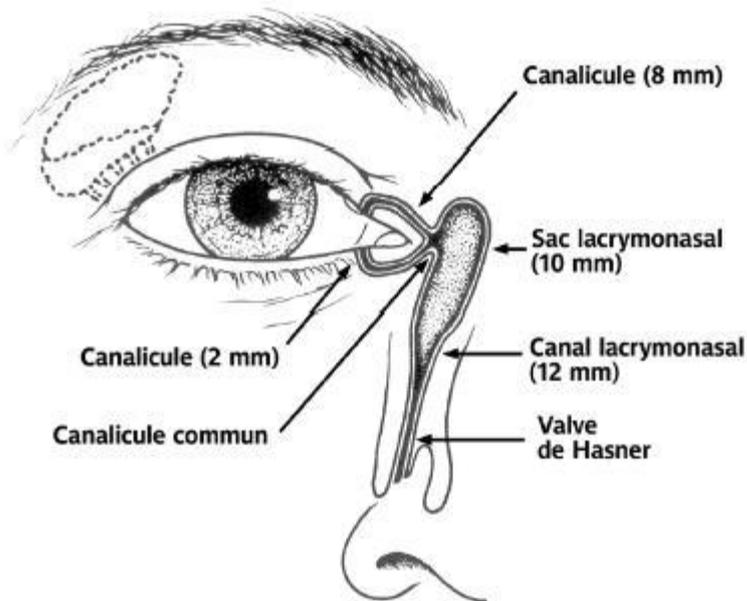


Figure 3 : Anatomie des voies lacrymales.

IV. Études cliniques :

Les aspects récents de cette maladie concernent :

Le Diagnostic :

Il faut insister sur la nécessité de prise en charge des symptômes, souvent d'apparence banale et anodin, afin de favoriser un diagnostic précoce ; Les traitements, dont la morbidité a récemment diminué surtout grâce à la diminution des indications de l'irradiation externe lorsqu'un traitement conservateur oculaire est possible ; L'information génétique aux patients et leur famille.

Circonstances et modalités du diagnostic

Deux signes majeurs : Les 2 symptômes révélateurs majeurs et encore trop souvent méconnus sont **la leucocorie le strabisme et la masse oculaire.**

La leucocorie : (reflet blanc pupillaire, « œil de chat ») correspond à la visualisation directe de la tumeur à travers l'aire pupillaire (Fig. 1).

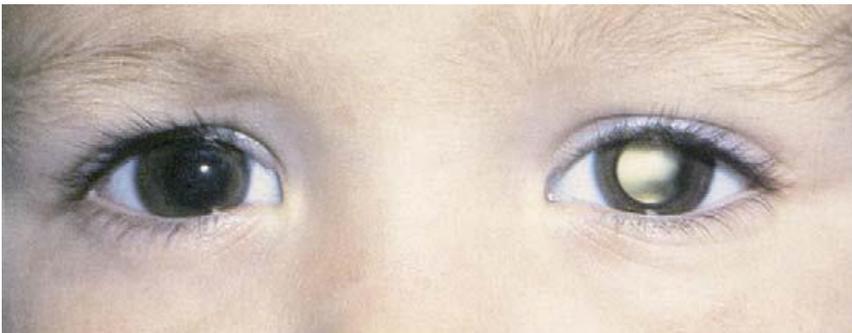


FIGURE 4 : Leucocorie

Il suffit que les parents signalent un tel symptôme, même s'il n'est pas observé à l'examen clinique, pour devoir faire adresser l'enfant sans délai à un

ophtalmologiste afin de procéder à un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

Le strabisme, qu'il soit signalé par les parents ou observé par les médecins, ne doit pas non plus être négligé, même chez le jeune enfant. Il ne faut pas confondre le spasme accommodatif physiologique avec un authentique strabisme du nourrisson. Un strabisme, même intermittent, impose une consultation urgente d'ophtalmologie avec examen du fond d'œil. Dans le cadre du rétinoblastome, le strabisme est lié à une tumeur recouvrant toute ou partie de la macula entraînant une perte visuelle centrale de l'œil concerné.

Trop souvent encore, ces symptômes sont signalés par les parents, mais non pris en considération par les agents de santé de premier contact ; ils sont alors retrouvés rétrospectivement, mais seulement quelques mois plus tard, lorsque le diagnostic de rétinoblastome est finalement posé. Pourtant une prise en compte précoce de ces symptômes peut permettre un diagnostic au moment où le volume tumoral intraoculaire est moindre et où la morbidité des traitements peut être diminuée.

Une autre circonstance de diagnostic

Le dépistage chez les sujets à risque, est aujourd'hui de plus en plus fréquent, grâce à une meilleure information des patients devenus adultes et traités dans l'enfance pour rétinoblastome.

Les performances accrues de détection des anomalies constitutionnelles du gène Rb permettent souvent d'orienter le dépistage.

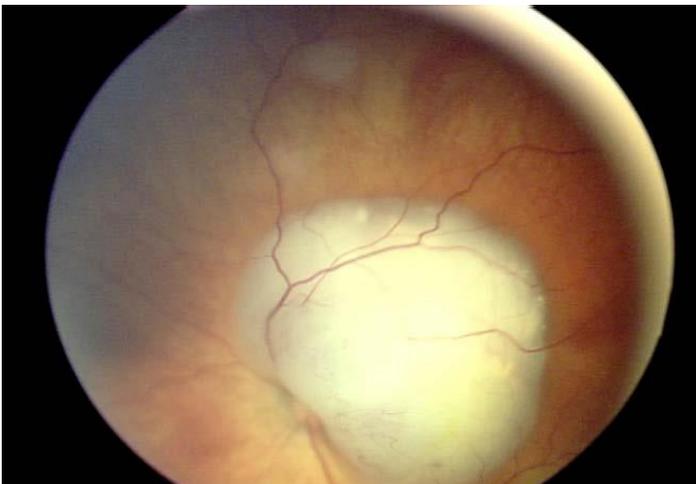
Les sujets à risque sont les porteurs d'une mutation identifiée du gène Rb, mais aussi ceux chez qui, en l'absence de mutation familiale connue, les analyses indirectes par études de polymorphismes ne permettent pas d'écarter qu'ils soient porteurs d'une anomalie constitutionnelle du gène Rb et enfin ceux chez qui les analyses génétiques familiales ne sont pas informatives malgré les antécédents familiaux. Tous ces sujets à risque doivent bénéficier d'une surveillance du fond d'œil en ophtalmoscopie indirecte sous anesthésie afin de permettre un diagnostic précoce.

Les autres signes :

Les autres circonstances de découverte sont rares (hypopion, hétérochromie irienne, glaucome, perte visuelle) et ne sont jamais méconnues, car elles mènent rapidement à une consultation ophtalmologique avec examen du fond d'oeil si possible permettant d'écarter le diagnostic de rétinoblastome.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de rétinoblastome reste clinique, fondé sur l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale dans la plupart des cas grâce à la visualisation de la lésion tumorale qui apparaît en relief, blanche et hypervascularisée lors de l'examen en ophtalmoscopie indirecte (**Fig. 5**).



Cet examen permet le bilan précis des lésions intraoculaires pour lesquelles une nouvelle classification internationale est en cours et constitue une aide pour l'orientation thérapeutique initiale (**Tableau 1**) [16]. La mémorisation des Images du fond d'oeil a été améliorée grâce à la caméra spécifique grand angle RETCAM®. Dans le même temps d'anesthésie, on réalise en milieu spécialisé une échographie oculaire qui permet de mesurer les dimensions tumorales et de confirmer le diagnostic de rétinoblastome par la présence fréquente de calcifications intra tumorales. (Fig. 6). En dehors des formes dépistées en période néonatale qui n'ont pas de lésion tumorale affleurant la papille, on réalise toujours au moment du diagnostic un bilan par imagerie orbitaire et cérébrale. En cas de

difficulté diagnostique, la tomodensitométrie (TDM) peut être utile si elle met en évidence de fines calcifications intra lésionnelles (Fig. 7).

Tableau 1

Classification ABC. Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire [16]

A : petites tumeurs rétiniennes à distance de la fovéa et du disque optique Tumeur <3 mm de diamètre Située à plus de 3 mm de la fovéa et plus de 1,5 mm du disque optique Sans envahissement vitréen, Sans décollement de rétine associé.

B : toutes les autres tumeurs limitées à la rétine ; décollement séreux rétinien minime Tumeurs rétiniennes limitées à la rétine mais non incluables dans le groupe A et/ou Décollement séreux rétinien de moins de 3 mm autour de la base tumorale, sans fragment visible sous-rétinien

C : décollement séreux rétinien localisé modéré ; fragments sous-rétiniens ou intra vitréens localisés décollement séreux isolé (sans fragment sous-rétinien) entre 3 et 6 mm autour de la base tumorale Fragments tumoraux intra vitréens ou sous-rétiniens à moins de 3 mm de la tumeur

D : décollement séreux rétinien étendu ou essaimage sous-rétinien ou intra vitréen diffus. Décollement séreux isolé à plus de 6 mm de la base tumorale Fragments tumoraux intravitréens ou sous-rétiniens à plus de 3 mm de la base tumorale

E : présence de l'un au moins de ces facteurs pronostiques péjoratifs pour la conservation oculaire

Masses tumorales prenant plus des 2/3 du globe

Atteinte du segment antérieur

Atteinte du corps ciliaire

Néovascularisation irienne

Glaucome néovasculaire

Hémorragie intravitréenne

Nécrose tumorale avec cellulite orbitaire aseptique

Phtise du globe

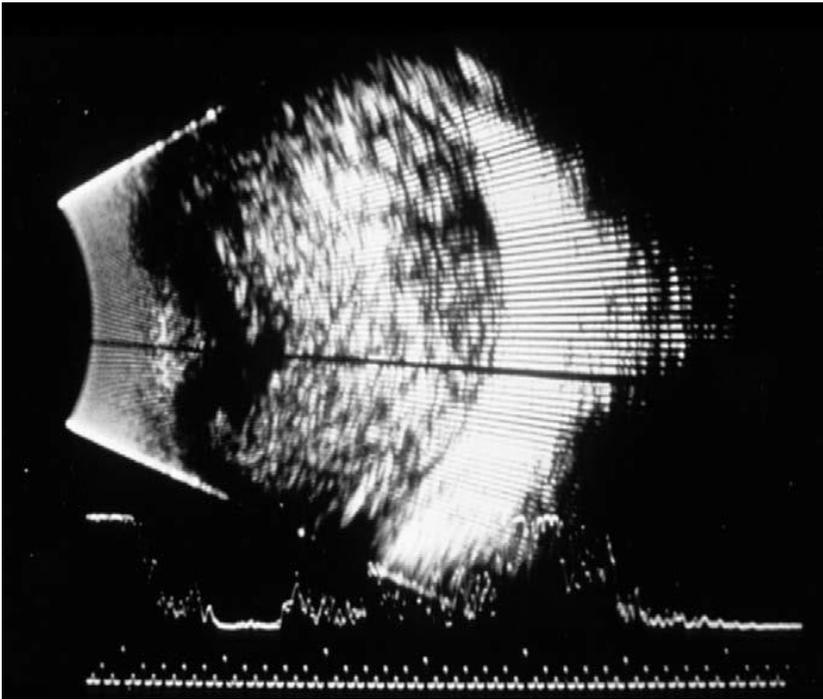


Fig. 6. Visualisation d'une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit l'ensemble de la cavité vitréenne.

Le bilan d'extension, car elle permet de mieux visualiser les nerfs optiques intra orbitaires (**Fig. 7**), elle contribue au diagnostic différentiel dans les formes infiltrantes diffuses dont le tableau clinique est proche de celui des uvéites [17] et évite toute irradiation chez les sujets porteurs d'une prédisposition génétique au risque de sarcome.

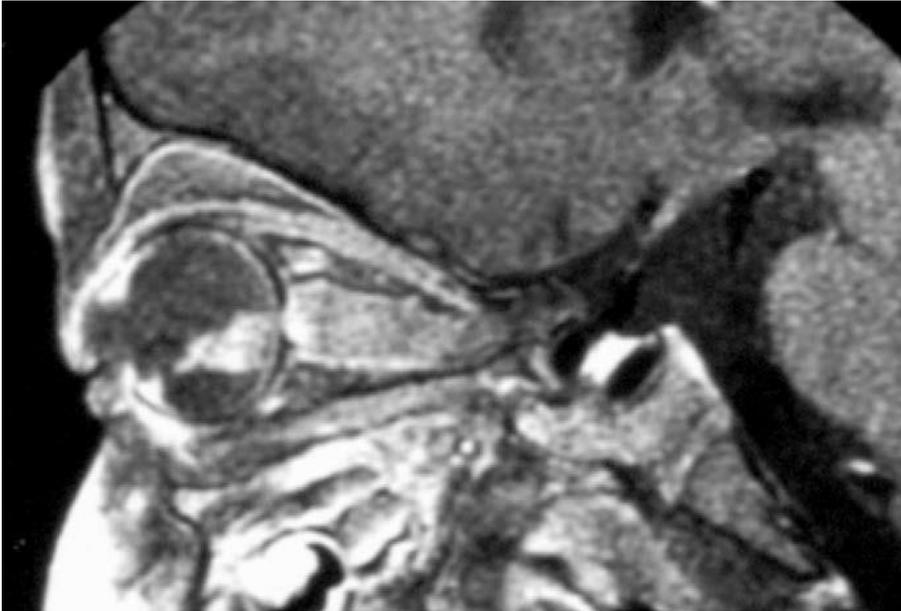


Fig. 7 Atteinte intra-oculaire et du nerf optique intra-orbitaire en IRM

Les formes cliniques :

Formes évolutives :

- Forme précoce :

Elle est le plus souvent diagnostiquée lors d'un examen systématique du fond d'oeil lorsqu'il existe un antécédent familial de rétinoblastome cette forme débutante est difficile à voir au fond d'oeil ; elle se présente comme une lésion peu saillante, transparente, pouvant Mesurer moins de 1 mm de diamètre chez les nourrissons de moins de 3 Mois, les lésions sont presque toujours localisées au niveau du **pole postérieur**. Après l'âge de 6 mois, elles se développent de plus en plus au Niveau de la **périphérie rétinienne** et vers l' âge de 1 an, elles sont souvent Voisines de l'**Ora serrata**.

- Plus tardivement : A un stade ultérieur, le rétinoblastome prend un Aspect plus caractéristique.

- La forme endophytique :

Est de loin la plus fréquente. Elle se présente comme une masse blanchâtre dont la taille peut aller de 1 mm a plusieurs millimètres, voire parfois supérieure à 15 mm Sa forme est irrégulière fréquemment polycyclique. Elle présente souvent au centre

des calcifications spontanées d'un blanc beaucoup plus dense. Dans les formes héréditaires, il s'agit le plus souvent d'une lésion plurifocale. La Vascularisation de la tumeur est toujours importante : les vaisseaux Afférents présentent une dilatation angiomateuse, caractéristique, plus la Lésion est saillante plus elle a tendance à envahir le vitré. L'envahissement du vitré peut prendre la forme d'une fine poussière Blanchâtre localisée au sommet de la tumeur mais peut aussi correspondre à une forme massive avec de gros nodules blanchâtres flottant à l'intérieur de la cavité vitrénne ressemblant à des flocons de neige.

La forme exophytique :

Est plus rare ; elle se développe sous la rétine et entraîne rapidement un décollement exsudatif, d'abord localisé au Pourtour de la tumeur puis évoluant vers le décollement total. Des formes mixtes endophytique et exophytique peuvent se voir.

Formes évoluées :(exophtalmie plus ou moins importante)

Elles se voient surtout dans les pays en voie de développement

Forme infiltrante diffuse :

Elle est très importante à connaître car pouvant orienter à tort vers une Hyalite. En l'absence d'un diagnostic précoce, l'évolution se fait vers un Envahissement de la chambre antérieure avec hypopion.

- Retinocytome :

C'est une forme rare bénigne encore appelée retinome. Cliniquement le retinocytome peut ressembler à une tumeur irradiée : il a un aspect translucide peu saillante et ne présente pas de vaisseaux dilates ; des calcifications centrales sont fréquentes. Les formes Spontanément régressives sont exceptionnelles. Il faudra les rechercher chez les parents des enfants atteints pour éliminer une forme familiale.

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel se fait avec les autres causes de leucocorie :

- ✓ **Cataracte congénitale,**
- ✓ **La persistance du vitré primitif,**

✓ **Le décollement de Rétine,**

✓ **La fibroplasie rétrolentale et les autres tumeurs intraoculaires.**

Dans les formes inflammatoires, il se fait avec les autres causes d'uvéites de l'enfant :

✓ **Maladie de coats,**

✓ **Toxocarose canis,**

Mais il faut toujours se rappeler que tout retard ou erreur de diagnostic Peut compromettre le pronostic vital de l'enfant. Dans les cas difficiles, si Le doute persiste, il ne faut pas hésiter à faire une énucléation d'un globe non voyant et ceci, après consentement écrit des parents, plutôt que de laisser évoluer un rétinoblastome.

Traitement :

Rétinoblastome unilatéral étendu

C'est la forme la plus fréquente du rétinoblastome : 80 % des patients atteints de rétinoblastome unilatéral doivent aujourd'hui encore être traités par énucléation première, car l'extension intraoculaire ne permet pas d'envisager un traitement conservateur.

Il est indispensable que les critères de qualité de l'énucléation soient optimaux, car ils conditionnent le pronostic vital et esthétique : l'énucléation doit être réalisée par un chirurgien ayant une expérience suffisante de cette intervention pour garantir ces critères de qualité. En effet, toute effraction oculaire doit impérativement être évitée, car cela exposerait à un risque d'envahissement tumoral orbitaire, la section du nerf optique doit être suffisamment postérieure pour augmenter les chances de passer en zone saine, et un implant intra orbitaire, le plus souvent de type hydroxyapatite, doit être mis en place et suturé aux muscles oculomoteurs, afin d'améliorer les résultats esthétiques postopératoires. L'examen histopathologie doit être standardisé, examinant l'ensemble du globe oculaire et le trajet du nerf optique. Il est indispensable de réaliser des prélèvements tumoraux aux fins d'études moléculaires qui peuvent contribuer précieusement à l'information génétique des

patients et leurs familles, mais ces prélèvements doivent être effectués dans des conditions standardisées, afin de ne pas gêner l'interprétation des facteurs de risque histologique.

Après l'énucléation le tissu est envoyé en anapath pour savoir sa nature et d'orienter la prise en charge post opératoire.

En l'absence d'envahissement du nerf optique ou des enveloppes oculaires, aucun traitement adjuvant n'est indiqué : c'est le cas aujourd'hui de la majorité des patients dans les pays industrialisés.

Lorsque l'exérèse est microscopiquement incomplète (envahissement transscléral ou envahissement de la tranche de section du nerf optique), une chimiothérapie postopératoire et une irradiation orbitaire doivent être réalisées : ces cas sont devenus rares dans les pays industrialisés et le développement de la curiethérapie orbitaire permet aujourd'hui de diminuer les séquelles de l'irradiation [18]. Dans le cas particulier et rare d'un rétinoblastome étendu avec atteinte du nerf optique intraorbitaire détectable sur l'imagerie initiale, on réalise actuellement plutôt une chimiothérapie première suivie d'une énucléation à double équipe neurochirurgicale et ophtalmologique permettant la section du nerf optique en zone saine, l'énucléation avec préservation des muscles oculomoteurs et la mise en place d'un implant orbitaire ; le traitement se poursuit par une chimiothérapie postopératoire [19].

Les indications thérapeutiques sont plus débattues en cas d'envahissement microscopique du nerf optique n'atteignant pas la tranche de section, en cas d'envahissement choroïdien ou intra scléral ne franchissant pas la sclère, ou en cas d'envahissement du segment antérieur de l'œil [20]. Une chimiothérapie sans irradiation orbitaire est néanmoins souvent recommandée dans ces circonstances.

Les études génétiques tumorales permettent de mieux comprendre l'oncogenèse du rétinoblastome et les anomalies associées à l'inactivation du gène RB1 [21]. Toutefois, aucun facteur de risque biologique n'est à ce jour identifié en

complément des facteurs de risque histologiques pour aider à la décision thérapeutique postopératoire.

Protocole de Traitement du rétinoblastome intraoculaire unilatérale
(recommandation du protocole GFAOP)

✦ **Énucléation** : Première pour les yeux classés A, B et C ;

Pour les classes D et E, après 2 cycles de CE.

✦ **Histologie** de la pièce pour les patients énucléés d'emblés :

Risque élevé : Nerf optique (+) et sclère (+) : radiothérapie précoce à 45 Gy plus trois cycles CE et 3 cycles CO

Risque moyen : Choroïde (+) et lame criblée (+) : 2 cycles CE plus 2 cycles CO

Risque faible : Choroïde (-) et nerf optique (-) : Pas de chimiothérapie

✦ **Détails des cures** :

CE : Etoposide 150 mg/m² à J1, J2, J3
Carboplatine 200 mg/m² à J1, J2, J3

CO : Vincristine 1,5 mg/m²/j à J1
Cyclophosphamide (300 mg/m²/j) de J1 à J5.

Les traitements conservateurs :

Les plus grandes nouveautés thérapeutiques dans le domaine du rétinoblastome concernent les traitements conservateurs. Dans les pays industrialisés, ces traitements sont presque toujours choisis au moins pour un côté dans les formes bilatérales. Ils sont également tentés de plus en plus souvent dans les formes unilatérales en cas de petites tumeurs épargnant la macula (laissant donc espérer une préservation visuelle de l'œil atteint), ou survenant chez un très jeune enfant, notamment dans le cadre d'un dépistage, et donc dans un contexte de risque de développer un rétinoblastome bilatéral métachrone, c'est-à-dire décalé dans le temps. Les traitements conservateurs concernent aujourd'hui environ 20% des patients atteints de rétinoblastome unilatéral.

Les principes de base des traitements conservateurs sont les suivants :

- Diminuer le plus possible le recours à l'irradiation externe en raison de ses risques : retentissement sur la croissance orbitofaciale, cataracte (même si elle est opérable), rétinopathie radique, risque aujourd'hui rare d'irradiation de l'axe hypothalamohypophysaire et de retentissement endocrinien, et surtout majoration du risque de second cancer dans le territoire irradié ;

- **Préserver le plus possible la vision.**

L'indication des traitements conservateurs doit impérativement être posée en milieu Onco-ophtalmologique spécialisé en raison de leur complexité. Une phase initiale de chimiothérapie Néo-adjuvante peut être utile lorsque le volume tumoral initial ne permet pas l'accessibilité directe aux différentes techniques de traitements locaux conservateurs ou en cas de décollement rétinien pour favoriser une ré application rétinienne et une meilleure vision [22–27]. Les indications des différentes techniques des traitements conservateurs sont posées en fonction de l'évaluation de chaque tumeur diamètre, épaisseur et situation par rapport à la papille et la macula (cette topographie conditionne le pronostic visuel et le type de traitement utilisable pour ne pas compromettre la vision). On

prend également en compte l'existence d'un envahissement vitréen (localisé en regard d'une tumeur ou diffus dans toute la cavité vitréenne), ainsi que l'existence d'un envahissement pré rétinien et d'un décollement de rétine, partiel ou total. En avant de l'équateur de l'œil, les tumeurs peuvent être traitées par cryothérapie ou curiethérapie interstitielle (par disque d'iode ou de ruthénium radioactifs). Cette technique étant indiquée en cas de tumeur plus volumineuse ou avec envahissement vitréen localisé [28,29]. En arrière de l'équateur de l'œil, une technique de traitement par laser seul ou en combinaison avec de la chimiothérapie par carboplatine a été introduite il y a plus de 10 ans par Murphree et a permis un changement radical dans la prise en charge du rétinoblastome en rendant possible la préservation oculaire sans irradiation externe dans les cas, très fréquents, de tumeur du pôle postérieur [30,31]. Lorsqu'il existe une atteinte très étendue de la rétine ou du vitré, le seul traitement conservateur possible est l'irradiation externe [29], mais les progrès dans la réalisation de cette technique (technique conformationnelle, utilisation de faisceaux de protons) permettent également d'espérer en diminuer les effets secondaires en minimisant l'irradiation des tissus orbitaires, ainsi que le risque de second cancer en territoire irradié.

Actuellement la majorité des patients atteints de rétinoblastome bilatéral doit encore subir une énucléation unilatérale et un traitement conservateur controlatéral : seul un tiers des patients peuvent bénéficier d'un traitement conservateur bilatéral [32].

Les différents types de traitement conservateur :

Thermo-chimiothérapie :

Carboplatine 560 mg/m² perfusé sur 2 heures précédant le laser.

- Hyperthermie de la tumeur sous AG au bloc
- laser diode en mode continu transpupillaire

3 cycles au total

Melphalan intra-vitréen :

- Melphalan 30µg
- + Application de cryode au Point d'injection

4 - 6 cycles au total

Traitement du Rb intraoculaire Bilatérale (recommandation du protocole GFAOP)

◆ **Énucléation** du côté le plus atteint après 2 cures VCE

Traitement conservateur de l'œil controlatéral (Thermo-chimiothérapie et/ou Melphalan en intra vitréen)

◆ **Cure VCE**

Vincristine (1,5 mg/m²) à J1

Carboplatine (600 mg/m²) à J1

Etoposide (300 mg/m²) à J1

◆ **Thermo-chimiothérapie**

- Chimiothérapie : Carboplatine 560 mg/m²
Perfusé entre 1 et 3 heures précédant le Laser.

- Hyperthermie du lit tumoral sous AG au bloc
- laser diode Trans pupillaire (3 cycles (tous 28 jours))

◆ **Melphalan intravitréen**

- Indication : Essaimage vitréen
- Melphalan 40µg en intravitréen (4-6 cycles)
- application de de cryode au point d'injection

Dans les mois et les premières années qui suivent la fin du traitement, la surveillance ophtalmologique se poursuit sous anesthésie générale au rythme mensuel, puis progressivement espacé, mais maintenu au moins au rythme

trimestriel. Le but de ce suivi est de dépister le plus précocement possible les récurrences intraoculaires ou les nouvelles tumeurs, afin d'augmenter les chances de préservation oculaire et visuelle.

Le risque de récurrence diminue avec le temps, mais des récurrences ou des nouvelles tumeurs peuvent survenir même tardivement ; la collaboration de l'enfant s'améliorant, la surveillance ophtalmologique se poursuit en consultation, mais ne s'espace pas au-delà du rythme trimestriel.

Cette surveillance a également pour objectifs de repérer les lésions oculaires induites par le traitement et d'évaluer précisément la vision [33]. Enfin, l'évaluation du retentissement fonctionnel et de l'orientation vers les structures spécialisées du handicap visuel, lorsque cela est nécessaire, est une partie également essentielle du suivi, dès la petite enfance et même lorsque le handicap est relativement Modéré : une prise en charge précoce et adaptée est le garant de l'optimisation des résultats à long terme. Le suivi multidisciplinaire impliquant les pédiatres oncologues se poursuit également au-delà de la prise en charge initiale. Le risque oncologique de récurrence extra oculaire du rétinoblastome est devenu rarissime dans les pays industrialisés.

Une nouvelle classification a récemment été publiée permettant de stratifier la gravité des différentes atteintes extra oculaires [34] (Tableau 2).

Le pronostic des formes avec atteintes extra oculaires orbitaires et ganglionnaires prétragiennes ou cervicales est nettement amélioré par le recours à la chimiothérapie conventionnelle et la radiothérapie [33].

Traitement du Rb Extraoculaire non métastatique (recommandation du protocole GFAOP)

- ◆ 2 cycles CE en neoadjuvante
- ◆ Énucléation
- ◆ Radiothérapie précoce à 45 Gy
- ◆ 3 cycles CE plus 3 cycles CO en adjuvante

Les atteintes métastatiques, essentiellement de l'os et la moelle osseuse, mais épargnant le système nerveux central, sont devenues plus souvent accessibles aux traitements grâce à l'utilisation de chimiothérapies intensives avec support de cellules souches hématopoïétiques [35].

En revanche, les atteintes métastatiques atteignant le système nerveux central restent de mauvais pronostic, malgré des résultats préliminaires encourageants de certaines combinaisons de chimiothérapie [36].

Nouveau système international de classement en stades du rétinoblastome [34]

- **Stade 0** : œil accessible à un traitement conservateur.
- **Stade I** : œil énucléé avec résection microscopiquement complète.
- **Stade II** : œil énucléé avec résection microscopiquement incomplète
- **Stade III** : Extension régionale

Atteinte orbitaire

Atteinte ganglionnaire prétragienne ou cervicale

- **Stade IV** : Extension métastatique

Métastases hématogènes (sans envahissement du système nerveux central)

Atteinte du système nerveux central En cas d'atteinte bilatérale, le stade le plus élevé est retenu.

Le risque de second cancer existe malheureusement toujours chez les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome [37].

Le plus précoce d'entre eux est le rétinoblastome dit « trilatéral » qui est une tumeur neuroectodermique primitive centrale de la région pinéale (pinéloblastome) ou suprasellaire : il s'agit d'une cause rare de second cancer après rétinoblastome, survenant le plus souvent vers l'âge de 4–5 ans,

Mais parfois plus précoce, voire concomitant au diagnostic de rétinoblastome ; son pronostic est sombre [38].

Les plus fréquents des cancers secondaires sont des sarcomes dont la majorité se développe dans le champ d'irradiation du rétinoblastome, mais des sarcomes

de type ostéogène peuvent également survenir, souvent sur des os longs, en dehors de toute irradiation 39]. De nombreux autres cancers secondaires sont possibles chez ces patients, souvent à l'âge adulte (tumeurs gliales, mélanomes, carcinomes). Il est important d'informer les familles et les patients eux-mêmes sur l'attention à apporter aux symptômes possibles de ces secondes tumeurs et de leur suggérer d'éviter les conduites majorant le risque telles que le tabagisme ou l'exposition solaire excessive. La surveillance comprend également le suivi du handicap visuel et de sa prise en charge, ainsi que la détection d'un exceptionnel retentissement auditif de la chimiothérapie par carboplatine.

L'objectif essentiel de ces consultations de suivi est l'information graduée de ces patients sur le risque de transmission de la maladie et le risque de second cancer, les conduisant à une consultation d'information génétique à l'adolescence ou l'âge adulte jeune.

Détection d'une anomalie constitutionnelle du gène RB1, tous les patients atteints de rétinoblastome bilatéral sont à risque de transmettre la maladie à leurs descendants. Une anomalie génétique constitutionnelle du gène RB1 n'est retrouvée que dans 10 à 15 % des cas de rétinoblastome unilatéral. Les cas négatifs correspondent alors pour la plupart à des formes de rétinoblastome unilatéral unifocal où les 2 mutations du gène RB1 sont d'origine somatique, survenues au niveau d'une cellule rétinienne ; toutefois, l'absence de détection d'anomalie constitutionnelle du gène RB1 ne doit pas faire conclure à l'absence de prédisposition et de risque de transmission dans les formes unilatérales.

4. Consultation d'information génétique :

Les questions posées lors de cette consultation concernent :

Le risque d'avoir un enfant atteint lorsqu'on a été traité dans l'enfance pour un rétinoblastome, le risque d'avoir un second enfant atteint, le risque de second cancer.

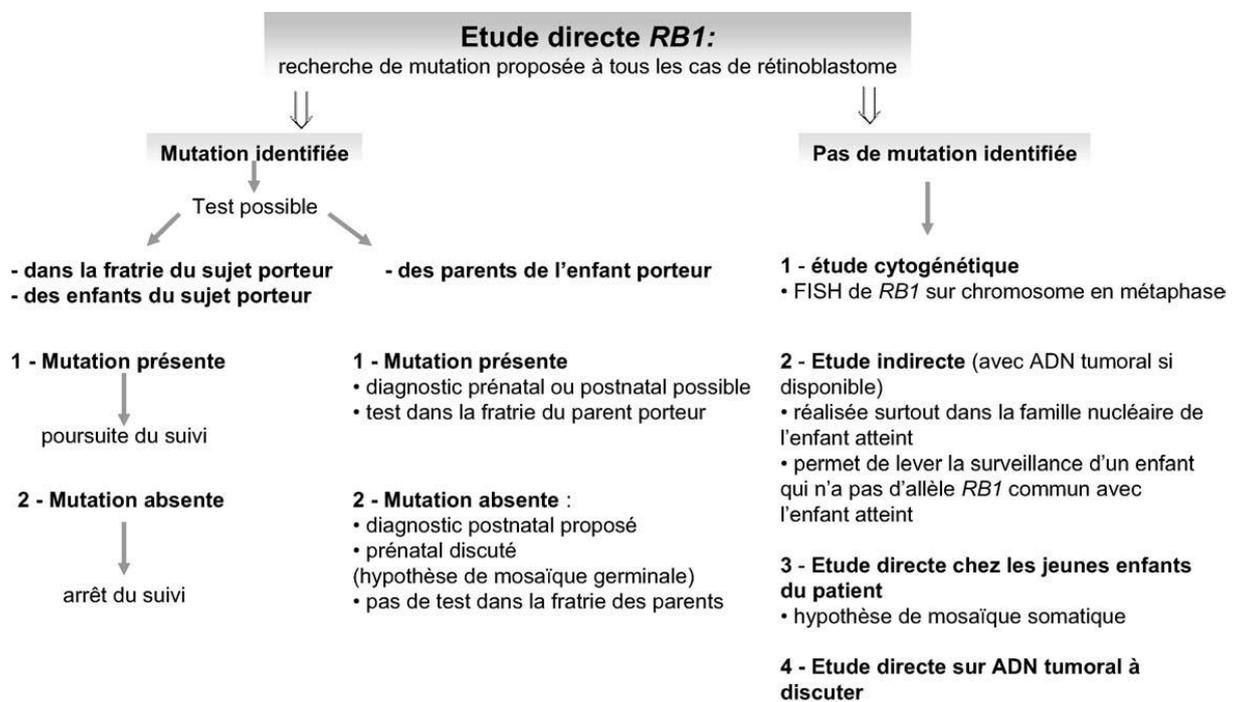
Les outils disponibles pour cette consultation sont :

- Le diagnostic et l'examen clinique : l'existence d'antécédents familiaux, uni- ou bilatéralité du rétinoblastome, uni ou plurifocalité en cas de tumeur unilatérale, l'existence d'un syndrome dysmorphique en cas de délétion constitutionnelle portant sur une région plus large du chromosome 13q que le seul gène Rb [40].
- La détection directe de mutation constitutionnelle du gène RB1. Il s'agit d'un gène complexe, comprenant 27 exons, et pour lequel il n'existe pas de site préférentiel identifié de survenue de mutation ;
- Les études indirectes sur le matériel constitutionnel et le cas échéant, sur le matériel tumoral (études de perte d'allèles, pertes d'hétérozygotie).

Des progrès majeurs ont été réalisés ces dernières années dans la détection d'anomalies constitutionnelles du gène RB1, permettant d'identifier une anomalie génétique dans plus de 80 % des cas de forme bilatérale de rétinoblastome [41] ; les cas négatifs font surtout discuter des mutations introniques non détectées ou des mosaïques germinales. Même en l'absence de détection d'une anomalie constitutionnelle du gène RB1, tous les patients atteints de rétinoblastome bilatéral sont à risque de transmettre la maladie à leurs descendants. Une anomalie génétique constitutionnelle du gène RB1 n'est retrouvée que dans 10 à 15 % des cas de rétinoblastome unilatéral. Les cas négatifs correspondent alors pour la plupart à des formes de rétinoblastome unilatéral unifocal où les 2 mutations du gène Rb sont d'origine somatique, survenues au niveau d'une cellule rétinienne ; toutefois, l'absence de détection d'anomalie constitutionnelle du gène Rb ne doit pas faire conclure à l'absence de prédisposition et de risque de transmission dans les formes unilatérales.

Les modalités proposées de la surveillance ophtalmologique en fonction des risques sont exposées sur **la Fig. 8** : il s'agit de recommandations de surveillance avant toute étude génétique. Les analyses génétiques proposées sont résumées sur **la Fig. 8** : lorsqu'elles sont informatives, elles permettent souvent d'éviter la surveillance ophtalmologique contraignante après avoir identifié

l'absence de risque ou au contraire de la renforcer en cas de présence de mutation. Elles permettent également de proposer un diagnostic anténatal ou postnatal. Le diagnostic pré-implantatoire peut être également proposé dans cette maladie [42]. Les progrès récents concernant la recherche d'anomalies constitutionnelles du gène Rb rendent indispensable l'information complète des anciens patients, y compris ceux traités pour rétinoblastome unilatéral. Jusqu'à présent, on n'a pas pu démontrer de relation entre le type d'anomalie constitutionnelle du gène RB1 et le risque de second cancer.



Etude indirecte RB1:
Analyse de la transmission de marqueurs intra et extra géniques du gène RB1

- 1 - Proposée d'emblée si cas familial avec deux cas accessibles
- 2 - Proposée en cas d'absence de mutation identifiée après étude directe ou en attendant les résultats de cette dernière

Remarque : les effets secondaires de la chimiothérapie :

Les médicaments de la chimiothérapie ont en commun d'entraîner certains effets secondaires, plus ou moins accentués selon les produits.

Ces effets régressent à l'arrêt des produits, mais peuvent être prévenus ou corrigés lors de leur apparition.

- ✓ Les nausées et vomissements : redoutés par les malades, ils sont heureusement aujourd'hui moins intenses grâce aux médicaments utilisés et l'action préventive d'antiémétiques.
- ✓ La diarrhée : il faut boire abondamment d'eau, bouillon, ou des boissons gazeuses pour éviter tout risque de déshydratation. En cas de persistance, des médicaments anti diarrhéiques peuvent être prescrits.
- ✓ La constipation : assez fréquente, elle est liée à la chimiothérapie, aux médicaments antiémétiques, ou encore à l'inactivation physique. Elle sera soulagée par un traitement spécifique.
- ✓ Les aphtes ou mucites buccales : relativement rares, ils varient selon le Protocole utilisé et seront prévenus par des bains de bouche après les repas. Lorsqu'ils sont nombreux, ils peuvent être la conséquence d'une diminution du nombre de globules blancs, dont le taux doit être contrôlé par une prise de sang.
- ✓ La chute des cheveux ou alopécie : elle peut être fréquente mais pas systématique. Elle est le plus souvent progressive, démarrant 2 à 3 semaines après la première perfusion. Elle est toujours temporaire, les cheveux repoussent toujours à la fin de la chimiothérapie.
- ✓ La diminution de certains globules blancs : le nombre de neutrophiles diminue souvent ; la neutropénie sévère source de complications infectieuses bactériennes, virales et parasitaires. Cependant, une surveillance par prise de sang régulière est effectuée car en cas de chute très importante (aplasie), le malade court un risque d'infection.
- ✓ La diminution des globules rouges ou anémie : peut survenir en fin de traitement et est responsable de fatigue importante.

- ✓ La diminution des plaquettes : la thrombopénie est responsable des complications hémorragiques imposant des hospitalisations parfois prolongées.
- ✓ L'asthénie : la fatigue est un effet secondaire fréquent de la chimiothérapie. Elle est généralement liée à plusieurs facteurs : la maladie elle-même, les traitements associés entre eux, la baisse des globules rouges lors de la chimiothérapie, mais aussi le stress et l'angoisse.

En outre, on peut observer des neuropathies à la vincristine, une toxicité myocardique de l'Adriamycine.

Matériels et méthodes

4. Matériels et Méthodes :

1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée conjointement à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Toure et à l'unité d'ophtalmologie pédiatrique de l'institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique (IOTA).

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les aspects épidémiologiques, diagnostique et de prise en charge du rétinoblastome non métastatique (forme orbitaire pure).

3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 4 ans allant du 1^{er} novembre 2011 au 31 décembre 2015.

4. Population d'étude :

Elle est constituée de tous les enfants enregistrés dans le service chez qui le diagnostic de rétinoblastome non métastatique a été posé.

5. Critères d'inclusion :

- Rb non métastatique au diagnostic (forme orbitaire pure)
- Rb non antérieurement traité par chimiothérapie ou radiothérapie
- Rb ne présentant pas de contre-indication aux traitements envisagés et pour lesquels un suivi à long terme est possible.
- Consentement éclairé, des parents, ou du représentant légal.

6. Critères de non-inclusion :

- Rb Extra oculaire métastatique ;
- Rb Bilatérale extra oculaire ;
- Rb trilatéral ;
- Refus parental du traitement

7. Échantillonnage :

Il s'agit d'un recrutement exhaustif de tous les cas de rétinoblastome répondant aux critères d'inclusions.

8. Support de données :

Nous avons utilisé :

- Les fiches de référence provenant du service de l'IOTA
- Les dossiers de suivi des patients à L'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Toure.

9. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS version 19.0 et Microsoft Office Excel et Word 2016

Résultats

5. Résultats

Tableau I : Répartition selon l'âge

AGE	Effectif	Pourcentage
2 mois – 5 ans	50	56,86
2 ans	14	15,90
6 mois -1,5 ans	24	27,27
Total	88	100

La tranche d'âge 2 mois – 5 ans était la plus fréquente avec 57%

Tableau II. Répartition des patients selon le Sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	44	50
Féminin	44	50
Total	88	100

Il n'y a pas de prédominance en fonction du sexe

Tableau III. Répartition des patients selon le pays d'origine.

Pays	Effectif	Pourcentage
Mali	126	84,5
Guinee	10	6,7
RCI	7	4,7
Benin	2	1,34
Burkina	2	1,34
Liberia	1	0,67
Congo	1	0,67
Total	149	100

La majorité de nos patients résidaient au Mali avec 84,5% des cas suivi de la Guinée avec 6,7. Cela est du a la proximité de la guinée par rapport au Mali ou le programme est implante

Tableau IV= Répartition selon la forme

Forme	Effectif	Pourcentage
Unilatérale intraoculaire	50	57
Extraoculaire non Métastatique	14	16
Intraoculaire bilatérale	24	27
Total	88	100

La forme intraoculaire unilatérale était la plus fréquente avec **57%** des cas

Tableau V. Répartition selon l'année d'inclusion

Année d'inclusion	Effectif	Pourcentage
2011	16	11
2012	27	18
2013	39	26
2014	37	25
2015	30	20
Total	149	100

L'année 2013 a été la plus représentée avec 26 % des cas.

Tableaux VI. Répartition selon la circonstance de découverte

Circonstance de découverte	Effectif	Pourcentage
Leucocorie	68	77,2
Strabisme	9	10,2
Masse oculaire	11	12,5
Extériorisée		
Total	88	100

La Leucocorie était la forme la plus fréquente avec 77,2% des cas suivie de la Masse oculaire avec 12,5%

Tableaux VII. Répartition selon la Classification histologique

Histologie	Effectif	Pourcentage
Bas risque	5	33 ,33
Moyen	9	60
Haut risque	1	6,7
Total	15	100

Histologie moyen risque était la plus fréquente avec 60%

Tableaux VIII. Répartition selon l'exclusion

Exclusions	Effectif	Pourcentage
Extra oculaire métastatiques	49	80 ,32
Bilatérale extra oculaire	7	11,5
Trilatérale	3	5
Intraoculaire unilatérale avec refus de traitement	2	3
Total	61	100

La forme extraoculaire métastatique était la plus fréquente avec 80,32% des cas.

Tableau IX = Répartition selon la trophicité

Trophicité	Effectif	Pourcentage
Normale	53	60
-1DS	35	40
Total	88	100

60% de nos patients avait une trophicité normale

TABLEAU X : Répartition selon la toxicité

Toxicité	Effectif	Pourcentage
Anémie	6	21,43
Neutropénie	11	39,28
Mucite	5	17,86
Radiothérapie orbitaire	6	21 ,43
Total	28	100

La toxicité hématologique était la fréquente avec 60,71%

TABLEAU XI : Répartition selon la Classification ABC de la forme intraoculaire et la forme intraoculaire bilatérale

Classe ABC	Effectif	Pourcentage
A	2	2,04
B	15	15,30
C	15	15,30
D	49	50
E	17	17,34
Total	98	100

Les patients des classes D et E étaient les plus fréquents avec respectivement 50%

Tableau XII. Répartition selon le devenir du malade au cours du traitement conservateur

Devenir du malade	Effectif	Pourcentage
Abandon	6	25
Décès	9	37,5
Perdu de vue	1	4,16
Rémission complète	8	33,33
Total	24	100

37,5% de nos patients sont décédés au cours du traitement conservateur et 33,33% était en rémission complète

Tableau XIII. Répartition selon le devenir du malade par rapport à la chimiothérapie néo adjuvante

Devenir du malade	Effectif	Pourcentage
Abandon	5	10
Décès	6	12
Perdu de vue	1	2
Rémission complète	38	76
Total	50	100

76% de nos patients étaient en rémission complète Par la chimiothérapie neoadjuvante et 12 % de décès

Tableau XIV. Répartition selon le type de traitement conservateur

Traitement conservateur	Effectif	Pourcentage
IVT	2	18
Thermochimio	7	64
IVT +Thermochimio	2	18
Total	11	100

11 patients ont reçu un traitement conservateur et dont 64% était en rémission complète par la thermo chimiothérapie.

Tableau XVI. Répartition selon le devenir du malade par rapport à la forme extraoculaire non métastatique

Forme extraoculaire non Métastatique	Effectif	Pourcentage
Abadon	2	14
Décès	6	43
Rémission complète	6	43
Total	14	100

43% de nos patients était en rémission complète concernant la forme extraoculaire non métastatique

Commentaires et Discussion

Discussion :

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

La Fréquence :

Le Rb est une pathologie complexe, nécessitant une pluridisciplinarité étroite pour sa prise en charge. L'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré et l'IOTA ont une vocation sous régionale (en Afrique de l'ouest) dans le cadre du suivi à long terme du rétinoblastome. La moyenne d'enregistrement annuel était de 35 patients/an.

Dans **notre étude** le Rb occupait le second rang des cancers traités avec une fréquence de **19,78%** après **les lymphomes**. Dans les pays développés, le Rb représente 3% des tumeurs malignes chez l'enfant [43]. L'incidence du rétinoblastome aux USA était de 11 cas par million d'enfants de moins de 15 ans, donc une moyenne de 1 cas par 15 000 à 20 000 naissances viables avec 200 à 300 nouveaux cas par an [44, 45].

Une étude menée par **Zomor H.E. et al.**, portant sur 262 patients traités pour un rétinoblastome au sein de l'hôpital égyptien du cancer de l'enfant, entre juillet 2007 et décembre 2012, a objectivé que le rétinoblastome représente 4.2% de nombre total des cancers traités à l'hôpital au cours de la même période [46]. Dans une autre étude prospective sur une période de 6 mois (Juin - Décembre 1997), menée par **MWANDA** sur la fréquence des cancers chez les enfants de moins de 16 ans au Kenya, portant sur 157 cas le rétinoblastome représente 5.7% des tumeurs diagnostiquées durant cette période précédé par le lymphome de Burkitt (45%) [47]. Dans une autre étude rétrospective, allant du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2007, menée par **TOGO. B.** et qui a inclus tous les enfants âgés de 0 à 15 ans atteints de cancers documentés et traités au service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré à Bamako, le rétinoblastome occupe la première place avec **32.3%**, suivi par le lymphome de Burkitt avec **22.1%** [48].

Au Maroc, l'incidence est estimée à 50 nouveaux cas par an, dont la plupart sont des formes sporadiques. Dans l'unité d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Enfants de Rabat, le rétinoblastome représente **74%** de toutes les tumeurs orbitaires et **2%** parmi les nouveaux cas de cancers tous types confondus [49].

L'âge :

L'âge médian du diagnostic varie selon plusieurs facteurs tels que la nature du premier signe, l'histoire familiale, la forme unilatérale ou bilatérale, le caractère héréditaire ou sporadique, la localisation de la tumeur, le niveau socio-économique, la qualité, et la disponibilité des soins médicaux. Le diagnostic se fait en générale à un âge moyen de 3 ans [2mois-5ans]. Dans **notre série**, l'âge moyen du diagnostic est de 24 mois pour les formes bilatérales, et de 12 mois pour les formes unilatérales avec un sex ratio égal 1 ; ceci peut être expliqué par les difficultés d'accès aux soins, et le bas niveau socio-économique de la population.

Dans des séries publiées au Brésil et en Chine, on retrouve respectivement un retard du diagnostic de 6 mois et 8,3 mois [50, 51], similaire au résultat trouvé dans notre série ; on retrouve cette moyenne d'âge au **Ghana** [52].

En Égypte, Zomor et al ont rapporté 262 cas de rétinoblastomes ayant un âge moyen de 20.6 mois au moment du diagnostic. Dans la forme bilatérale de la maladie le diagnostic a été précoce avec un âge moyen de 18.87 mois par rapport à 25.7 mois dans la forme unilatérale au Ghana [46]. L'âge moyen de diagnostic a été de 36 mois (1-84 mois) Selon **Eussman V.** dans son étude publiée en 2010 [53].

Dans les pays développés le diagnostic de rétinoblastome se fait à un âge plus précoce par rapport aux pays en voie de développement, il est de l'ordre de 20 mois avec une différence marquée entre les cas bilatéraux (11 mois) et les cas unilatéraux (29 mois), et ceux grâce au bon niveau socio-économique et à un

système de santé efficient, avec un accès aux soins qui est facile et plus rapide [54,55].

Le sexe :

Dans notre étude, **il n'y a pas de prédominance en fonction du sexe avec un sexe ratio H/F à 1. Il s'agit de 44 garçons et 44 filles.**

Une prédominance masculine est retrouvée dans les études faites au Sénégal et au Nigeria [55,56].

La plupart des auteurs rapportent une atteinte des deux sexes de manière quasi-égale [57,44]. Au Ghana, **Eussman** dans son étude, rapporte un sexe ratio de 1.1 avec 12 garçons (52.2%) et 11 filles (47.8%), bien qu'une légère prédominance masculine a été régulièrement mentionnée [58, 46, 53],

Une étude publiée par **Sahu en inde**, à propos de 286 cas de rétinoblastomes, a objectivé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.4,

Contrairement à l'étude de **Moukouri EN** au Cameroun qui a objectivé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.16 (2 garçons et 12 filles) [60 ,59].

2 La répartition géographique et socio-économique des patients :

Le Rb est une tumeur solide de l'enfant fréquente en Afrique subsaharienne, due à des facteurs environnementaux non encore élucidés [61,62, 63,64].

Dans **notre étude** 90% de nos patients avaient un niveau socio-économique bas et 60% vivaient en milieu rural. Ce qui pourrait expliquer le retard de diagnostic qui était de 60 jours environ et aucun d'entre eux n'étaient assurés.

Dans l'étude menée par **H. Sidibé**, parmi les tumeurs solides malignes de l'enfant diagnostiquées dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré (Mali) entre janvier 2005 et mars 2011, le rétinoblastome occupe le 2ème rang après les lymphomes avec une fréquence de 33,1% des cas [65]. Dans une autre étude réalisée par **J.F. Peko**, parmi les tumeurs solides malignes de l'enfant, diagnostiquées dans le service d'anatomo-pathologie du CHU du Brazzaville, le rétinoblastome occupe la 2ème place après les lymphomes [66]. Cette tumeur semble également être fréquente en Amérique du Sud [67]. Le rétinoblastome a été le plus fréquent des tumeurs solides diagnostiquées au département de pédiatrie à l'hôpital de Cancer de Sao Paulo en Brésil avec une prévalence de 19% des tumeurs malignes pédiatriques, entre 1953 et 1962, et 11,1% de toutes les tumeurs, classé comme la deuxième tumeur solide par ordre de fréquence entre 1988 et 1994 [68]. Il existe aussi une variation d'incidence de rétinoblastome entre les pays développés et les pays en voie de développement probablement dûe à la consanguinité qui est fréquente dans les pays en voie de développement [69].

3. PRÉSENTATION CLINIQUE

Circonstances de découverte :

Dans **notre étude** la leucocorie était le fréquemment rencontré soit 77,2%.

La leucocorie a été le mode de révélation des formes intraoculaires le plus fréquent (n=68 ; 77,2%), suivi par le strabisme (n=9 ; 10,2%), ce qui est retrouvé dans la littérature [70,71]. Les deux signes majeurs révélateurs et encore très souvent méconnus sont la **leucocorie** et le **strabisme**. Généralement, la leucocorie est le signe révélateur de la tumeur dans plus de 60 % des cas [72].

Dans une étude menée par **C. Doutetien**, au C.N.H.U de Cotonou, le stade V de Reese Ellsworth était le plus rencontrer, soit 63,6% des cas [73].

N. oussediK, a trouvé la leucocorie comme signe le plus fréquent avec 68% des cas [74]. Par contre l'exophtalmie a été le signe d' appel le plus fréquent (1/2 cas) dans une étude menée par **A.S. Ka**, au Sénégal [75].

La présentation tardive des enfants africains a la consultation à un stade évolué de la maladie est due à l'ignorance des parents vis-à-vis des premiers signes cliniques du rétinoblastome, et a l'habitude de consulter d'abord le tradithérapeute. C'est après l'échec d'un traitement traditionnel (au long cours et onéreux) que les patients sont dirigés vers une structure sanitaire. Ils sont vus dans une structure spécialisée à un stade tardif de la maladie. Le retard diagnostic du Rb est le facteur principal à l'origine des formes métastatiques dans les pays en développement ; leur prise en charge nécessite plus d'efforts et plus de moyens (autogreffe de moelle), avec un taux de survie inférieur à 30% [76, 77].

Localisation :

Dans notre étude la forme intraoculaire unilatérale (n=50 ; 56,81%) était prédominante par rapport à la forme bilatérale (n=24 ; 27,27%) avec une majorité des groupes D et E, ce qui est comparable à la stratification retrouvée au Brésil et en Chine [78,79].

La forme extraoculaire non métastatique du Rb est de 12,5% (n=11). Dans notre série, l'unilatéralité prédominait avec 57%, contre 27,27% des cas bilatéraux. **C.Doutetien**, avait trouvé 62,5% de forme unilatérale (l'oeil gauche et droite) dans leur étude [80]. Dans notre étude, nous avons exclu les formes métastatiques évoluées du Rb et les formes bilatérales avec atteinte orbitaire, soit 40,9% (n=61).

3 Aspect thérapeutique :

Chimiothérapie Néoadjuvante

Dans notre étude 64 % de nos patients ont bénéficié la Chimiothérapie neoadjuvante. C. Doutetien, avait trouvé 75% de chimiothérapie préopératoire. Dans notre étude, les yeux des groupes D et E de la forme intraoculaire unilatérale ont reçu de la chimiothérapie neoadjuvante, sans prise en compte des facteurs de risques histologiques après énucléation. Le Rb est une tumeur chimiosensible, mais pas chimiocurable. L'énucléation première ou un traitement conservateur sont les traitements actuels du Rb intraoculaire unilatéral, au stade précoce [81,82].

Énucléation

L'énucléation était le traitement initial pour le rétinoblastome intra-oculaire et reste un traitement majeur à ce jour pour la maladie intra-oculaire avancée. L'énucléation est indiquée pour l'atteinte unilatérale avec une large diffusion de la tumeur intra-oculaire. Tous nos patients énuclés, ont reçu une prothèse oculaire. Cette amélioration du pronostic de nos patients est le fruit d'une

campagne de sensibilisation sur le diagnostic précoce du Rb, d'une collaboration pluridisciplinaire étroite et d'une collaboration internationale.

Chimiothérapie post-énucléation :

Dans notre étude 64% de nos patients ont reçu la thermo chimiothérapie plus du mephalan intra vitréen dans le traitement conservateur. Notre série de traitements conservateurs des cas de Rb est une première en Afrique subsaharienne. Nous n'avons pas noté d'atteinte orbitaire après injection intravitréenne chez nos patients

Delage et al dans leur étude ont trouvé 40% de cas comme taux de chimiothérapie post-opératoire.

Nous avons utilisé la thermo-chimiothérapie et le Melphalan intravitréen. Les indications des différentes techniques des traitements conservateurs sont posées en fonction de l'évaluation de chaque œil, et la présence d'essaimage vitréen ou non [83, 84,85]. Tous nos patients non inclus ont été traités selon les modalités d'un traitement métronomique associé à des soins palliatifs [86,87].

4 Toxicité

La toxicité hématologique (anémie, leucopénie, et thrombopénie) était la fréquente avec 60,71% des cas suivi de la mucite avec 18%.

A noter que 6 de nos patients ont reçu le traitement par l'irradiation orbitaire.

5 Devenir :

Notre étude a révélé 12% de mortalité, 76% de rémission complète à l'examen, 2% de perdu vue, 10% d'abandon de traitement. Ce taux était influencé par le non-respect des rendez-vous par les parents de nos patients. Le pronostic a le plus souvent été influencé par l'itinéraire thérapeutique des patients. En effet, c'est après l'échec d'un traitement traditionnel (au long cours et onéreux), que les patients sont dirigés vers une structure sanitaire. Beaucoup de nos patients

étaient vus à un stade tardif ou ils leur arrivaient de décéder parfois même avant le début de la chimiothérapie.

Le retard diagnostique du Rb est le facteur principal à l'origine des formes métastatiques dans les pays en développement ; leur prise en charge nécessite plus d'efforts et plus de moyens (autogreffe de moelle), avec un taux de survie inférieur à 30% [75, 76].

6 La survie globale :

Le Rb intraoculaire unilatéral a un meilleur pronostic (taux de survie globale de 87%), suivi de la forme extraoculaire non métastatique (47%) et du Rb intraoculaire bilatéral (31%), $p=0,002$ [Fig. 3]. Tous nos patients énuclés, ont reçu une prothèse oculaire. Cette amélioration du pronostic de nos patients est le fruit d'une campagne de sensibilisation sur le diagnostic précoce du Rb, d'une collaboration pluridisciplinaire étroite et d'une collaboration internationale.

On note un certain parallélisme entre le taux de survie du Rb et le développement économique d'un pays. Elle est d'environ 30% en Afrique, 60% en Asie, 80% en Amérique latine et 95 à 97% en Europe et en Amérique du Nord [87].

Ceci ne fait pas l'unanimité dans la littérature ou Desjardins, Adramson, et Shields ont noté dans leur étude un taux de survie globale de 90% ; selon N. Oussedik, le taux est de 68,13% dans sa série [88]. Ce taux de survie observés dans notre série pourrait s'expliquer par le fruit d'une campagne de sensibilisation sur le diagnostic précoce du Rb, d'une collaboration pluridisciplinaire étroite et d'une collaboration internationale.

Les différentes courbes de survies :

Fig.2: Survie globale (en rouge) et survie sans évènement (en bleu), toutes formes confondues (n=88)

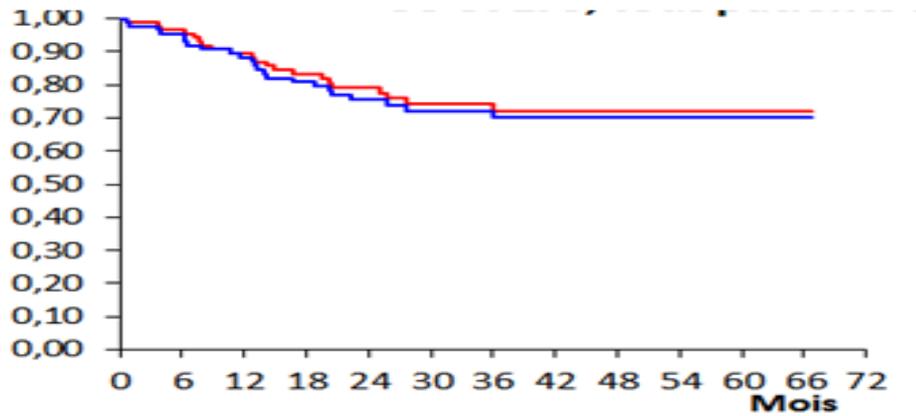


Fig.3: Survie globale, toutes formes confondues (n=88)

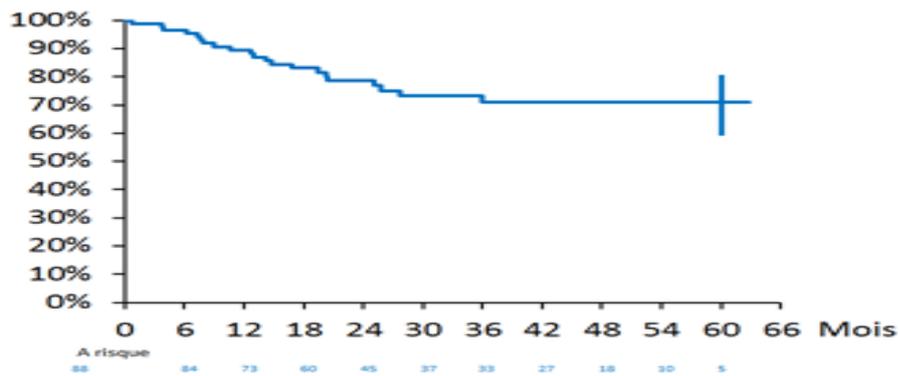
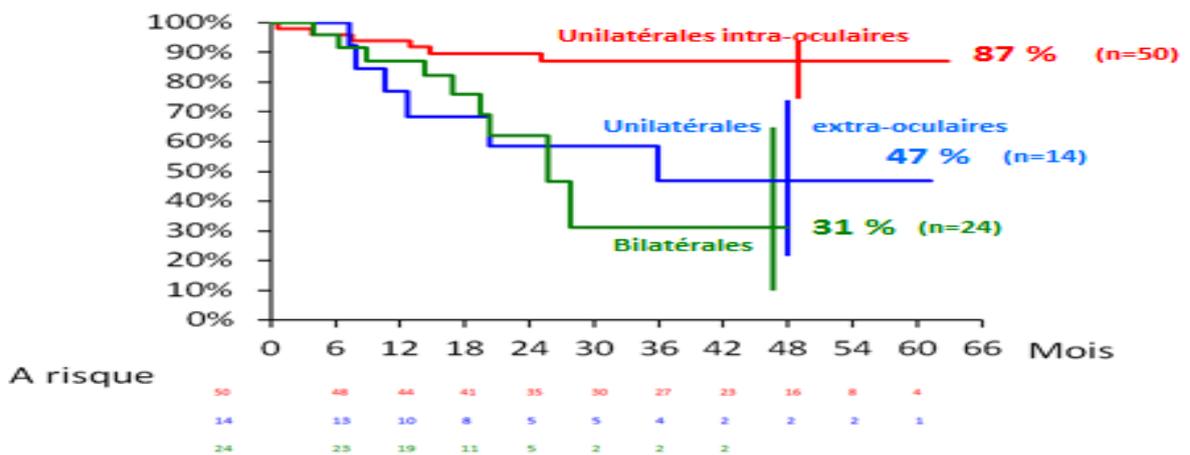


Fig.4: Survies globales, en fonction de l'extension (n=88)



CONCLUSION

Conclusion : le Rb est le cancer oculaire le plus fréquent de l'enfant. La survie des patients est étroitement liée à la précocité du diagnostic. Nous devons inlassablement intensifier la sensibilisation sur les signes initiaux de la maladie, au niveau de la population et du personnel socio-sanitaire. La pluridisciplinarité est l'une des clés du succès thérapeutique. Il est indispensable d'améliorer la précocité du diagnostic de rétinoblastome. Cependant, son pronostic vital reste sombre dans les pays en voie de développement, le plus souvent, suite au retard de diagnostic à cause d'une méconnaissance des symptômes, souvent d'apparence banale (principalement la leucocorie et le strabisme), et l'accès difficile aux soins médicaux. Le rétinoblastome nécessite une prise en charge multidisciplinaire ainsi qu'un suivi spécialisé à long terme. L'information précoce des patients et de leurs familles concernant les risques de transmission de la maladie et du risque de développement de tumeurs secondaires est nécessaire. Le succès dans la prise en charge du rétinoblastome dépend de :

- La précocité du diagnostic
- L'application rigoureuse du protocole
- . - Le suivi régulier des patients pendant et après le traitement.
- La sensibilisation de la population, les généralistes, les ophtalmologues, et les pédiatres de la gravité de cette maladie, afin d'en connaître les signes du début et d'orienter l'enfant rapidement vers un centre spécialisé.

Recommendations

Les résultats de la présente étude indiquent de formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires et politiques :

- ✓ Mettre en place un programme national de lutte contre les cancers au Mali.
- ✓ Encourager la formation des anatomopathologistes et des pédiatres oncologues par l'octroi de bourses de spécialisation et des ophtalmologues pédiatriques
- ✓ Créer un centre pédiatrique anticancéreux au Mali.
- ✓ Construire un service autonome d'oncologie pédiatrique et le doter d'un nombre suffisant de personnels soignants.
- ✓ Favorise la collaboration étroite entre l'ophtalmologie pédiatrique et oncologie pédiatrique et l'anatomopathologiste pour une meilleure prise en charge de tout cas de rétinoblastome.

Aux prestataires :

- ✓ Promouvoir la prise en charge pluridisciplinaire des enfants cancéreux.
- ✓ Référer précocement les cas suspects vers l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré.
- ✓ Organiser l'acheminement de la pièce opératoire au service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Point G.

Aux parents :

- ✓ Amener l'enfant dans une structure de santé, si possible spécialisée dès l'apparition d'une leucocorie ou d'un strabisme

Ne pas se laisser influencer par les préjugés entourant cette pathologie

References

References

- [1] Kivela T, « The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death » [archive] *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1129-1131.
- [2] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 ; 1 :31.
- [3] Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist* 2007; 12:1237-46.
- [4] Ali AA, Elsheikh SM, Elhaj A, Osman N, Abuidris D, Eltayeb EA, et al. Clinical presentation and outcome of retinoblastoma among children treated at the National Cancer Institute (NCI) in Gezira, Sudan: a single Institution experience. *Ophthalmic Genet.* 2011; 32:122–25.
- [5] Togo B., Traore F., Togo A.P. et al. Épidémiologie et pronostic des cancers pédiatriques au CHU Gabriel-Touré de Bamako (Mali). *Médecine et Santé Tropicales* 2014 ; 24 : 73-77.
- [6] Doz F, Brisse H, Stoppa-Lyonnet D, et al. Retinoblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. *Paediatric Oncology*. London: Arnold; 2004. p. 323–38.
- [7] Togo B, Sylla F, Traore F. et al. A 30-month prospective study on the treatment of retinoblastoma in the Gabriel Touré Teaching Hospital, Bamako, Mali
Br J Ophthalmol 2010 94 : 467-469.

- [8] Fousseyni Traore, Boubacar Togo, Fatoumata Sylla et al. Le rétinoblastome : état des lieux au Mali et programme d'aide au diagnostic précoce, aux traitements et à la réhabilitation. Bull cancer 2013 ; 100 :161-5.
- [9] Pierre Bey, Fousseyni Traore, Fatoumata Sylla, Gabrielle Chenge et al. Retinoblastoma: an exemplary Tumor in young children that can be cured in low income Countries. Cancer control 2014 ; 2: 111-114.
- [10] Doz F, Brisse H, Stoppa-Lyonnet D, et al. Retinoblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Paediatric Oncology. London: Arnold; 2004. p. 323–38.
- [11] Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. Retina 2004 ;24 : 828–48.
- [12] Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. Clin Cancer Res 2000; 6:4010–6.
- [13] Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:1433–40.
- [14] Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet 2003; 361:309–10.
- [15] M Santallier, J & A Péchereau. Anatomie pour les écoles d'Orthoptie, Ed A & J Péchereau. Nantes, 2008.

- [16] Murphree AL. Intraocular Retinoblastoma: The Case for a New Group Classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18:41–53.
- [17] Brisse HJ, Lumbroso L, Freneaux PC, et al. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:499–504.
- [18] Stannard C, Sealy R, Hering E, et al. Post-enucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ;54 :1446–54.
- [19] Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003 ;87 :327–9.
- [20] Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, et al. Retinoblastoma patients With high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1069–73.
- [21] Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77:1206–13.
- [22] Mairal A, Pinglier E, Gilbert E, et al. Detection of chromosome imbalances in retinoblastoma by parallel karyotype and CGH analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28:370–9.
- [23] Beck MN, Balmer A, Delsing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in lowstage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:2881–7.

- [24] Levy C, Doz F, Quintana E, et al. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1154–8.
- [25] Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1339–43.
- [26] Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1996; 2:1499–508.
- [27] Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003 21 :2019–25.
- [28] Desjardins L, Levy C, Labib A, et al. An experience of the use of radioactive plaques after failure of external beam radiation in the treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993; 14:39–42.
- [29] Hernandez JC, Brady LW, Shields CL, et al. Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:397–401.
- [30] Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996 ;114 :1348–56.

- [31] Lumbroso L, Doz F, Urbieta M, et al. Chemo thermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002; 109:1130–6.
- [32] Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, et al. External beam radiation for retinoblastoma: results, patterns of failure, and a proposal for treatment guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:125–32.
- [33] Conservative treatment of intraocular retinoblastoma: new therapeutic approaches. In: Lumbroso L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, et al., editors. *International Retinoblastoma Symposium*. Canada: Whistler; 2005.
- [34] Desjardins L, Charif Chefchaoui M, Lumbroso L, et al. Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolée ou associés à une chimiothérapie. *J Fr Ophtalmol* 2005;28: 725–31.
- [35] Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2005 (on line).
- [36] Doz F, Khelfaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994; 74:722–32.
- [37] Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; 33:2368–75.

- [38] Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic Retinoblastoma. *Cancer* 2000 ;89 :2117–21.
- [39] Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005; 23:2272–9.
- [40] Blach LE, McCormick B, Abramson DH, et al. Trilateral retinoblastoma: incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:729–33.
- [41] Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institute Curie. *Eur J Cancer* 2004 ;40 :1522–9.
- [42] Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:18–23.
- [43] Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 1999; 55:478–82.
- [44] Houdayer C, Gauthier-Villars M, Lauge A, et al. Comprehensive screening constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSF. *Hum Mutat* 2004; 23:193–202.
- [45] Chantada G, Fandino A, Manzitti J, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999; 80:171-174.

- [46] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457–481.
- [47] Debra Gaddy Cohen. Retinoblastoma: a hereditary tumor in children *Seminars in Oncology Nursing*, Vol 8, No 4 (November). 1992 : pp 235-240
- [48] James M. Provenzale, Alfred L. Weber, Gordon K. Klintworth, and Roger E. McLendon. Radiologic-patologic correlation bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma ;(trilateral retinoblastoma). *Am Jnr* 16 :157-165 jan
- [49]. Hossam El Zomor, Radwa Nour, Adel Alieldin, et al. Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2015) 27, 195R203
- [50]. Mwanda OW. Cancers in children younger than age 16 years in Kenya. *East Afr Med J*. 1999 Jan 76(1):3-9.
- [51] B. Togo, F. Traoré, M. Sylla, et al. Aspects épidémiologiques et suivi des cancers de l'enfant au service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré Bamako. *Archives de Pédiatrie* Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Pages 99.
- [52] MC. chefchaounil, L. Hessissen, F. Msefer Alaoui, A. Berrah. Prise en charge du rétinoblastome. *Revue Marocain des maladie de l' enfant* 2004.4 :80-84
- [53] Traore F., Togo B., Pasquier E., Dembélé A, André N. Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. *Indian Journal of Cancer* 2013; 50: 250-253.

- [54] Rodriguez-Gallindo C, Wilson M W, Chantada G, et al. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics* 2008; 122(3):763-70.
- [55] Bai S, Ren R, Li B, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):72-4.
- [56] V Essuman, C T Ntim-Amponsah, S Akafo, L Renner, and L Edusei. Presentation of Retinoblastoma at a Paediatric Eye Clinic in Ghana. *Ghana Med J*. 2010; 44(1): 10–15.
- [57] Balmer A, Munier F: Rétinoblastome. In: Zografos L, editor. *Tumeurs intraoculaires*. Paris, Masson ; 2002. pp. 485 2002. pp. 485 –
- [58] Ames J. Augsburger, Ulrich Oehlschläger, Julio E. Manzitti. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. *Retinoblastoma International Collaborative Study report 2*. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. August 1995, Volume 233, Issue 8, pp 469-475
- [59] Ka AS, Imbert P, Moreira C, et al. Retinoblastoma. *Med Trop* 2003 ;63 :521-6.
- [60]. L. Desjardins, J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers-Vilars, X. Sastre. Tumeur de la rétine. *EMC-Ophtamologie 1* (2004) 18R37
- [61] Ilhan Günalp, Kaan Gündüz, Yasemin Arslan. Retinoblastoma in turkey : diagnosis and clinical characteristics. *Ophthalmic Genet* .17: 21-27. 1996.

[62] Moukouri EN, Mc Moli T, Mba S. Epidemiologic aspects of retinoblastoma in a tropical region; Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Santé Publique. 1994; 71:95-101.

[63] S. SAHU. Retinoblastoma: problems and perspectives from India. *Pediatr hematol Oncol.* 15: 501-508 .1998.

[64]. Shields CL1, Douglass AM, Beggache M, et al. intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections. the 2015 Howard Naquin lecture. *Retina* 2016 Jun 36(6) :1184-90.

[65] Chintu C, Athale UH, Patil PS. Childhood cancers in Zambia before and after the HIV epidemic. *Arch Dis Child* 1995; 73:100– 104.

[66] Ochichia O, Gwarso AK, Gwarzo D. Pediatric malignancies in Kano, Northern Nigeria. *World J Pediatr.* 2012; 8 (3): 235-239.

[67] Mohammed A, Aliyu HO. Childhood cancers in a referral hospital in northern Nigeria. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2009. 30 (3): 95-98.

[68]. Hamadi SIDIBÉ. Etude rétrospective du rétinoblastome intraoculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU GT à propos de 32 cas, Thèse de médecine présentée Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine 2009.

[69] J.F. Peko, G. Moyen et C. Gombe Mbalawa. Les tumeurs solides malignes de l'enfant à Brazzaville : Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques. Bull soc. pathol. Exot, 2004, 97, 2, 117-118.

[70] Karla E. S. Rodrigues; Maria do Rosário D. O. Latorre; Beatriz de Camargo. Delayed diagnosis in retinoblastoma. J. Pediatr. (Rio J.) vol.80 no.6 Porto Alegre Nov./Dec. 2004

[71]. Mohamed Harif : rétinoblastome. Le cancer chez l'enfant Aspects pratiques, page 131-140.

[72] Carlos Rodriguez-Galindo, MDa, Darren B. Orbach, MD, PhD, Deborah VanderVeen, MDc. Retinoblastoma. Pediatric Clinics of North America Volume 62, Issue 1, February 2015,

[73] Ajaiyeoba IA, Komolafe OO, Olusanya BA, et al. Histological determinant of mortality in retinoblastoma in Ibadan. Br J Ophthalmol 2008;92;1297e8. Ajaiyeoba IA, Komolafe OO, Olusanya BA, et al. Histological determinant of mortality in retinoblastoma in Ibadan. Br J Ophthalmol 2008;92;1297-8.

[74] Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2006. p. 1780.

[75] Levy C Et al. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br. j ophthalmol*, 1998; 82: 1154-1158.

[76] C. Doutetien, G. Oussa, M.Babagbeto, S.K Bassabi. Le retinoblastome au C.N.H.U de Cotonou (à propos de 24 cas). *Le Benin Medical* N°12-13 années 1999 p106.

[77] N. Oussedik, N.Chemri, F.Gachiz, El Haffaf. Epidemiologie du retinoblastome en Alger. *Bull soc.pathol, Exot*, 2002, 85, 3,115-120.

[78] A.S. Ka, P. Imbert, C. Morevia, A. Niang, G. Banjant, M.N.Seye, P.Guyon.

Retinoblastome

[79] Anand B, Ramesh C, Appaji L, Kumari BS, Shenoy AM, Nanjundappa, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1014-8.

[80] Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:149–152.

[81] Akhiwu WO, Igbe AP, Aligbe JU, Eze GI, Akang EE. Malignant childhood solid tumours in Benin City, Nigeria. *West Afr J Med*. 2009; 28:222–26.

- [82] Selistre SG, Maestri MK, Santos-Silva P, Schüler-Faccini L, Guimarães LS, Giacomazzi J, Evangelista Júnior MC, Ashton-Prolla P. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatr.* 2016;16:48.
- [83] Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 2002; 109:45.
- [84] Guillermo Chantada, Sandra Luna-Fineman, Rita S. Sitorus et al. SIOP-PODC Recommendations for Graduated-Intensity Treatment of Retinoblastoma in Developing Countries. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:719–727.
- [85] Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D, Lévy-Gabriel C, Savignoni A, Algret N, Cassoux N, Bertozzi AI, Esteve M, Doz F, Desjardins L. Conservative treatment of retinoblastoma: a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy. *Eye (Lond).* 2016; 30:46-52.
- [86] Guillermo L. Chantada, Adriana C. Fandino, Enrique Schwartzman, Elsa Raslawski, Paula Schaiquevich, Julio Manzitti. Impact of Chemoreduction for Conservative Therapy for Retinoblastoma in Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:821–826.
- [87] Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, et al. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:55-59.

- [88] Traore Fousseyni, MD, Maimouna Diawara, MD, Eddy Pasquier, PhD, and Nicolas André, MD, PhD. Children Treated with Metronomic Chemotherapy in a Low-income Country: Metro-Mali-01. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33:31-4.
- [89] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:31.

Année de soutenance : 2017 -2018

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Faculté de Médecine et d'odontostomatologie de Bamako.

Secteurs d'intérêt : Anatomie pathologique, Pédiatrie, IOTA

Annexes

Résumé :

Le rétinoblastome (Rb) est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant et la majorité des cas sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans. Nous présentons dans ce travail le résultat préliminaire de l'étude Rétrospective sur L'aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et pronostique du rétinoblastome non métastatique à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré et à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique (IOTA), du 01 Novembre 2011 au 31 décembre 2015.

Les objectifs de cette étude rétrospective étaient d'évaluer : Évaluer les caractéristiques sociodémographiques et épidémiologiques des enfants traités pour rétinoblastome non métastatiques.

Décrire les aspects cliniques de rétinoblastome non métastatiques.

Décrire les aspects thérapeutiques et pronostiques du rétinoblastome non métastatique.

Déterminer le devenir des patients traités pour rétinoblastome non métastatique.

Déterminer la survie globale des enfants atteints de rétinoblastome non métastatique.

Ont été inclus les patients atteints de Rb non métastatique au diagnostic et non antérieurement traités par chimiothérapie ou radiothérapie, et ne présentant aucune contre-indication aux traitements envisagés. A l'admission, tous les patients avaient un examen ophtalmologique détaillé avec un fond d'œil sous anesthésie général en ophtalmoscopie indirecte. La chimiothérapie néo adjuvante, adjuvante et les traitements conservateurs, ont été effectués selon le protocole RB1-GFAOP.

Nous avons enregistré 149 cas de Rb. Le Rb représentait 19,78% des cancers dans notre unité. La majorité des patients étaient des Maliens (n=126 ; 84,5%). La moyenne d'enregistrement annuel était de 35 patients/an. Ont été exclus 61 patients (40,9%). Les causes de non inclusion étaient : Les Rb extraoculaires métastatiques (n=49 ; 32%), les Rb bilatéraux extraoculaires (n=7 ; 4,6%), les

Rb trilatéraux (n=3 ; 2%) et les cas de refus parentaux de l'énucléation (n=2 ; 1,34%).

Ont été inclus dans l'étude 88 patients soit 59% des patients enregistrés. La durée médiane des symptômes était de 45 jours pour le Rb intraoculaires et de 90 jours pour la forme extraoculaire non métastatique.

Le sex ratio était de 1 (M=44 ; F=44). L'âge médian au diagnostic était de 3 ans (2 mois-5 ans). Le Rb intraoculaire unilatéral était majoritaire (n=50 ; 56,81%), suivi du Rb intraoculaire bilatéral (n=24 ; 27,27%) et du Rb extraoculaire non métastatique (n=14 ; 15,9%). Le taux de survie globale, toutes formes confondues a été de 71% et le taux de survie sans évènement a été de 70%, avec un recul médian de 2,3 ans (21 jours - 5,6 ans).

Le Rb intraoculaire unilatéral avait un taux de survie globale meilleur, soit 87%.

Mots clés: Rétinoblastome, enfants, Afrique

Abstract:

Retinoblastoma (Rb) is the most frequent intraocular malignancy in children, and the majority of cases are diagnosed before five years. We present in this work the preliminary result of the prospective study on the management of retinoblastomas in the pediatric oncology unit Gabriel Touré Teaching Hospital and African institute of tropical ophthalmology, from 01 November 2011 to 31 December 2015.

The aims of this prospective study were to evaluate: the treatment of non-metastatic Rb and the rehabilitation of the orbits after enucleation as well as the conservative treatments in the bilateral Rb and the survival rate of patients were evaluated. Non-metastatic Rb and not previously treated with chemotherapy or radiotherapy, were included. All patients had a detailed ophthalmological examination including an eye fundus exam under general anesthesia with

indirect ophthalmoscopy. Neoadjuvant chemotherapy, adjuvant and conservative treatments, were performed according to the RB1-GFAOP protocol.

Were registered 149 cases of Rb. Rb accounted for 19.78% of cancers in our unit. The majority of patients were Malians (n = 126, 84.5%). The average annual recording was 35 patients / year. Sixty-one patients (40.9%) were not included.

The causes of non-inclusion were: Extraocular metastatic Rb (n = 49, 32%), bilateral extraocular Rb (n = 7, 4.6%), trilateral Rb (n = 3, 2%), parental refusal of enucleation (N = 2, 1.34%). Eighty-eight patients were included and represented 59% of the registered patients. The sex ratio was 1 (M = 44, F = 44). The median age was 3 years (2 months-5 years). Unilateral intraocular Rb was predominant (n = 50, 56.81%), followed by bilateral intraocular Rb (n = 24, 27.27%) and non-metastatic extraocular Rb (n = 14, 15.9%).

Conservative treatments were performed in eleven eyes in eleven patients (intravitreal Melphalan and thermo-chemotherapy-combining diode laser tumor hyperthermia and systemic chemotherapy using carboplatin). The overall survival rate of all forms was 71% and the event-free survival rate was 70%, with median follow up of 2, 3 years (21 days - 5, 6 years). Unilateral intraocular Rb had a better overall survival rate of 87%. In conclusion, Rb is the most common eye cancer in children. Patient survival is closely linked to early diagnosis. We need to increase awareness about the initial signs of the disease. Multidisciplinary is one of the keys to therapeutic success.

Keywords: Retinoblastoma, children, Africa

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !