

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



U.S.T.T.B

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



F.M.O.S

**Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
(USTTB)**

**Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
(FMOS)**

Année universitaire 2022-2023

N°...../M

MEMOIRE

RETINOBLASTOME ET SECONDS CANCERS : A PROPOS DE 3 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

Présenté et soutenu le 29 / 03 / 2024 à la Faculté de Médecine et d'Odonto-
Stomatologie par :

Dr SIDIBE Zeinaba

Pour l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées (DES) en Pédiatrie

JURY

Président : M. Boubacar TOGO, **Professeur Titulaire**
Directeur : M. Fousseyni Traoré, **Maître de Conférences Agrégé**
Membres : M. Abdoul Aziz DIAKITE, **Professeur Titulaire**
: M. Belco MAIGA, **Maitre de Conférences Agrégé**

Dédicaces

À ALLAH : Gloire et pureté à lui.

Au nom d'ALLAH Le Tout Miséricordieux, Louange à ALLAH, le Seigneur de l'Univers, l'Être Suprême, le Créateur de tout, à qui nous appartenons et vers qui nous retournerons, l'Omniscient, l'Omnipotent qui par sa Miséricorde, nous a permis de réaliser cette œuvre. Que Ses Noms soient les plus exaltés.

À son Prophète Mohamed (paix et salut sur lui)

« Apprend du berceau jusqu'à la tombe » telle était une de tes paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage. Nous te témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que tu as fait pour l'humanité.

À ma famille,

“À l'honneur de la continuité de la vie, souvenirs du passé, joies du présent et espoir d'avenir”.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

À mon Père Abacar Sidibé

Papa idéal que vous êtes, Vous nous avez appris le sens de l'honneur, de la dignité, du respect du soi et des autres. Votre soutien moral, affectif et matériel ne m'a jamais fait défaut. Ce travail, je vous le dédie entièrement, Il est votre œuvre ; C'est le fruit de votre privation, de vos longues nuits de prière, et de votre soutien. C'est grâce à vous si ce rêve est aujourd'hui devenu une réalité. Vous avez toujours cru en moi tout au long de ces années, vous m'avez toujours soutenue.

Qu'Allah le Tout Puissant vous comble de ses bienfaits.

À ma mère Zaliha Diallo

Maman, vous êtes une mère exceptionnelle, vous avez joué pleinement le rôle de mère et de bon guide en assumant votre responsabilité de mère de famille. Votre amour pour nous n'a jamais fait défaut ; votre générosité, bonté sans limite, courage indéfectible, et votre gratitude ont beaucoup contribué à la stabilité de notre famille.

Notre amour pour vous est si fort qu'on ne peut le vaincre, si haut qu'on ne peut le surmonter, si profond qu'on ne peut le sonder, si vaste qu'on ne peut le contourner. Mère, tous ces mots me sont insuffisants pour exprimer mon amour pour toi. Qu'Allah vous bénisse et vous garde longtemps auprès de nous. Avec tout mon amour je vous dédie cette thèse.

À mon mari Abdourhamane Diallo

Tout d'abord je te demande pardon pour toutes les absences causées par ce travail, malgré tout cela, tu as été toujours là. Tel un ami, tel un père m'exhortant à toujours aller de l'avant. Tu t'es privé de tant de choses afin de m'apporter le soutien nécessaire. Ce travail est le tien. Merci pour ta compréhension et ton soutien affectif, moral et matériel durant tout ce moment difficile. Ton amour pour moi n'a jamais fait défaut ; les mots ne peuvent pas tout dire. Qu'Allah bénisse notre union

À mes filles Oumou Diallo et Aminta dite Inna Diallo

Les mots me sont insuffisants pour exprimer mon amour

À mes frères et sœurs : Ibrahim Dicko, Oumar Sidibé, Youssouf Sidibé, Aichata Sidibé, Adija Sidibé, Fatoumata, Sidibé, Safiatou Sidibé.

Vous avez été pour moi un modèle, qui laissera une trace indélébile dans ma mémoire. La fraternité n'a pas de prix comme on le dit. J'espère qu'elle restera toujours un bien sacré pour nous. Vos soutiens moraux, affectifs et matériels n'ont jamais fait défaut.

Merci à vous tous ; Allah vous récompense de ces bienfaits.

À mes oncles et tantes

Votre aide, vos conseils et votre compréhension m'ont été précieux. Quoi que je puisse dire, je ne saurais exprimer mes sentiments de reconnaissance et de respect à votre égard. Que Dieu Tout Puissant puisse vous procurer une longue et heureuse vie pleine de succès. Merci pour tout, je ne vous oublierai jamais.

À mes cousins et cousines

Par la présente permettez-moi d'afficher mon attachement au lien sacré du cousinage. Merci pour toutes les considérations à mon égard. Que Dieu vous bénisse.

À ma belle-famille

Merci pour votre soutien, votre accompagnement et votre compréhension dans ce moment si important pour moi ; les mots me manquent pour exprimer tous mes sentiments. Qu'Allah vous bénisse.

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais en ce jour remercier très sincèrement toutes les personnes de bonne volonté qui de loin ou de près ont contribué à la réalisation de ce travail. Je ne saurais jamais énumérer de façon exhaustive les parents, les amis (es), les connaissances, les collègues et les maîtres qui m'ont apporté leurs soutiens moraux, matériels et scientifiques tout au long de mon parcours. Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude.

Au docteur Bory Traoré, votre qualité humaine, et rigueur dans notre encadrement m'ont beaucoup impressionnée. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

À tous les DES de pédiatrie ;

Pour l'esprit du groupe, la solidarité, la fraternité, et le partage chose que chacun de nous doit faire pour le développement de la santé au Mali et celui de l'Afrique.

Trouvez ici l'expression de ma profonde sympathie.

Au personnel de la pédiatrie du CHU Gabriel Toure

Pour leur soutien, leur qualité humaine, leur admiration.

Au corps professoral de la F M OS sans lequel ce travail n'aurait pas lieu ou serait plus difficilement réalisable. C'est donc l'occasion pour moi de reconnaître la bonne qualité de votre enseignement ; je ne cesserai jamais de vous remercier.

À toutes les personnes qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail

À mes amis pour vos sages conseils et soutiens et pour témoigner sincèrement toute mon amitié et toute ma sympathie.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À notre Maître et Président de jury

Pr Boubacar TOGO

- ✘ Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS;
- ✘ Pédiatre Oncologue ;
- ✘ Chef du Département de Pédiatrie au CHU Gabriel Toure ;
- ✘ Chef de l'unité d'oncologie pédiatrique ;
- ✘ Trésorier de l'Association Malienne de Pédiatrie (AMAPED) ;
- ✘ Membre Titulaire de l'Académie des Sciences du Mali ;
- ✘ Président de Comité de Recherche Ouest Africain de la Société International d'Oncologie Pédiatrique (SIOP);
- ✘ Membre de l'Association des Pédiatres d'Afrique Noire Francophone (APANF);
- ✘ Membre de l'Union Internationale de Lutte Contre le Cancer.

Cher Maître,

C'est un immense honneur et un privilège pour nous que vous ayez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Scientifique chevronné, infatigable, votre nom dans le domaine de la pédiatrie inspire abnégation, rigueur, simplicité.

Votre éloquence vous offre le rang de personnalité internationale respectable et admirée par tous.

Nous ne pourrions pas certainement trouver les mots justes, les mots qui peuvent nous permettre de vous exprimer toute notre gratitude.

Retrouvez ici Cher Maître toute notre admiration et profonde gratitude.

Puissent vos distinctions scientifiques nous servir de modèle.

Puisse ALLAH le tout Puissant, vous garder aussi longtemps que possible auprès de nous.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

À notre Maître et Juge

Pr. Abdoul Aziz DIAKITE

- ✘ Professeur Titulaire de Pédiatrie à la FMOS ;
- ✘ Spécialiste en Hématologie Pédiatrique ;
- ✘ Diplômé Universitaire en Surveillance Épidémiologique des Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- ✘ Chef de Service de Pédiatrie Générale du CHU Gabriel Touré ;
- ✘ Responsable de l'Unité de Prise en Charge des enfants drépanocytaire au CHU Gabriel Touré ;
- ✘ Membre de l'Association Malienne de Pédiatrie ;
- ✘ Membre de l'Association Malienne des Pédiatres d'Afrique Noire Francophone ;
- ✘ Président de la Commission Médicale d'Établissement ;
- ✘ Président du Groupe Technique Consultatif sur les vaccins et vaccination.

Chère Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail malgré vos multiples occupations. Votre immense savoir, votre esprit méthodique, vos qualités de pédagogue, votre rigueur scientifique font de vous un prototype rare et une référence sûre tant pour nous que pour les autres générations. Nous vous prions d'accepter cher maître, l'expression de nos sincères remerciements et de notre gratitude éternelle.

Que Dieu vous assiste encore longtemps au service et au secours de vos semblables.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

À notre Maitre et Juge

Pr. Belco MAIGA

- ✘ Maitre de Conférences Agrégé en pédiatrie à la FMOS ;
- ✘ Praticien Hospitalier ;
- ✘ Chef de Service des Urgences Pédiatrique du CHU Gabriel Touré.

Cher Maître,

Vous nous avez impressionnés au cours de notre formation par votre qualité humaine et votre amour pour le travail bien fait. Vos distinguées qualités morale et pédagogique, vos qualités exceptionnelles de formateur et votre rigueur scientifique font de vous un grand maître respecté et admiré de tous.

Recevez ici, cher Maître, l'expression de notre admiration et soyez assuré de notre profonde gratitude.

Puisse ALLAH le tout Puissant, vous garder aussi longtemps que possible auprès de nous.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

À notre Maître et Directeur de mémoire

Professeur Fousseyni TRAORÉ

- ✘ Maître de Conférences Agrégé en Pédiatrie USTTB- FMOS
- ✘ Pédiatre Oncologue
- ✘ Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE

Cher Maître,

Vous nous avez fait l'insigne honneur de nous confier ce travail et en suivre l'élaboration avec une grande rigueur scientifique. Votre disponibilité, votre humilité et votre rigueur scientifique forcent l'admiration. Vos remarquables suggestions ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Cher Maître, ce travail est le fruit de vos efforts. L'opportunité nous est donnée aujourd'hui de vous faire part de la grande estime et admiration que nous vous portons. Recevez ici, cher Maître, l'expression de notre admiration et soyez assuré de notre profonde gratitude.

Puisse ALLAH le tout Puissant, vous garder aussi longtemps que possible auprès de nous.

SIGLE ET ABREVIATIONS

%	: Pourcentage
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Carbo	: Carboplatine
CE	: Carboplatine Etoposide
CEV	: Carboplatine Etoposide Vincristine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CO	: Cyclophosphamide –oncovin
COP	: Cyclophosphamide oncovin Prednisone
COPADM	: Cyclophosphamide Oncovin Prednisone Adriamycine Dacarbazine Méthotrexate
CyM	: Cytarabine Méthotrexate
EBRT	: Radiothérapie externe
Echo	: Échographie
FO	: Fond d'œil
Gy	: Gray
IOTA	: Institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LAL	: Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	: Leucémie Aiguë Myéloblastique
LMNH	: Lymphomes Malins Non Hodgkiniens
LOH	: Loss of heterozygosity
NO	: Nerf Optique
OD	: Œil droit
OG	: Œil gauche
PNET	: Tumeurs Neuroectodermique Primitive
pRB	: Protéine du rétinoblastome
Rb	: Rétinoblastome
RB1	: Gène 1 du rétinoblastome
SMN	: Néoplasmes malins ultérieurs
SNC	: Système Nerveux Central
TDM	: Tomodensitométrie
VAC	: Vincristine Actinomycine D Cyclophosphamide
VP16	: Etoposide
DES	: Diplôme d'Études Spécialisées
GFAOP	: Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
CA	: Cyclophosphamide-Adriamycine
KG	: Kilogramme
LMB	: Lymphome Malin de Burkitt
LDH	: Lactate Déshydrogénase

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

SPT	: Second Primary Tumors
CNOS	: Centre National d Odonto-Stomatologie
PEV	: Programme Elargi de Vaccination
CSCom	: Centre de Santé Communautaire
ICRB	: Intraocular Classification of Retinoblastoma
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
ND	: Non Déterminé

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste de tableaux

Tableau I : Liste des variables 9

Tableau II : RB cancer 2nd revue littérature..... 21

Liste de figure

Figure 1 : Service de pédiatrie..... 5

Figure 2 : Images histologiques du sarcome d'Ewing du patient BK 18

Figure 3 : Images histologiques du lymphome de Burkitt du patient TM 19

Figure 4 : Images histologiques du rhabdomyosarcome du patient DC..... 20

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
1. Objectif général	4
2. Objectifs spécifiques.....	4
METHODOLOGIE	5
1. Cadre et lieu d'étude.....	5
2. Type d'étude	5
3. Période d'étude	5
4. Population d'étude.....	5
6. Termes de recherche :.....	8
7. Collecte des Données.....	9
7. Analyse de la littérature.....	9
8. Approbation Éthique.....	9
OBSERVATIONS CLINIQUES.....	10
1. Dossier N°1 (BK)	10
2. Dossier N°2 (TM)	13
3. Dossier N°3 (DC)	16
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	21
COMMENTAIRES ET DISCUSSION	25
➤ Caractéristiques cliniques.....	26
➤ Aspects génétiques et moléculaires	27
➤ Approches diagnostiques et thérapeutiques	27
➤ Suivi et pronostic.....	28
CONCLUSION.....	30
RÉFÉRENCES	32
ANNEXES.....	35
Résumé	35
Abstract.....	37

INTRODUCTION

Le rétinoblastome (Rb) est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez les nourrissons et le jeune enfant [1,2]. C'est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, et la majorité des cas sont diagnostiqués avant cinq ans [3].

Le rétinoblastome est unilatéral dans 60% des cas et bilatérale dans 40% des cas. Près de 60% des cas sont sporadiques, 40% des cas sont familiaux (hérédité autosomique dominante, 85% bilatéraux et 10-15% unilatéraux presque toujours multifocal, alors que les formes sporadiques sont unilatérales et uni focales) avec une pénétrance de 80 à 90% ; le diagnostic se fait à un âge moyen de 2 ans pour les formes unilatérales et 1 an pour les formes bilatérales. Son incidence globale est estimée à 1 cas sur 16 000 à 18 000 naissances vivantes, avec environ 8 000 nouveaux cas par an 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 [3-5].

Le pronostic vital et visuel de l'enfant dans les pays en voie de développement est encore engagé et représente un problème majeur du fait de la fréquence de diagnostic à un stade avancé avec extension extra orbitaire voire une forme métastatique [6].

Les plus grandes avancées thérapeutiques concernent les traitements conservateurs proposés pour au moins un œil dans la plupart des formes bilatérales : chimiothérapie, thermo-chimiothérapie, cryothérapie, disque d'iode. Récemment, le développement de nouvelles techniques de traitement à visée conservatrice comme la perfusion sélective intra-artérielle de chimiothérapie, et chimiothérapie intra-vitréenne ont pour but de tenter de préserver la vision de ces enfants et de diminuer le recours à l'énucléation et à l'irradiation externe [4]. Mais la survie à long terme des patients atteints de forme héréditaire reste menacée par le risque de survenue de tumeurs secondaires ou les néoplasmes malins ultérieurs (SMN) après un rétinoblastome (Rb) sont également appelés seconds cancers ou secondes (ou ultérieures) tumeurs malignes primaires. Il s'agit de nouvelles tumeurs à l'histologie différente, qui se forment indépendamment après l'apparition du Rb primaire [7].

On appelle « cancer secondaire » un cancer de nature différente du rétinoblastome mais pouvant survenir chez les sujets prédisposés avec mutation constitutionnelle du gène *RBI*. Il ne s'agit donc pas de métastase de rétinoblastome mais bien d'un deuxième cancer. Il n'existe pas

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

de données fiables sur l'incidence des cancers secondaires. Jadis, la plupart des cancers secondaires sont en territoire irradié par irradiation externe.

L'incidence de survenue de cancers en territoire irradié après irradiation externe est difficilement évaluable car cela demande un suivi sur plusieurs dizaines années. Dans la littérature cela varie de 30 à 50%. Mais ces résultats sont à prendre avec précaution car, d'une part, les techniques et les doses d'irradiation ont changé par rapport aux premières séries publiées et, d'autre part, les données sur le suivi à long terme sont souvent incomplètes [8].

L'inactivation bi-allélique du gène RB1 est considérée comme la lésion génétique initiatrice dans presque tous les rétinoblastomes. La première étude génomique du rétinoblastome a été réalisée en 2012 sur 4 rétinoblastomes primaires et leur ADN germlinal correspondant, Malgré la petite taille de la cohorte, de nombreuses caractéristiques génomiques communes du rétinoblastome ont été identifiées : Les rétinoblastomes sporadiques et héréditaires étaient représentés, et l'inactivation bi-allélique de RB1 s'est produite par divers mécanismes, notamment des mutations non-sens et de décalage de cadre de lecture, des mutations au site d'épissage, une perte d'hétérozygotie (LOH) et une hyper méthylation du promoteur [9]. Les patients porteurs d'un variant pathogène RB1 constitutionnel sont aussi prédisposés à des cancers secondaires, dont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, et le mélanome cutané [10].

Les tumeurs présentent une mutation des deux copies du gène suppresseur de tumeur RB1 situé sur le bras long du chromosome 13 (13q14), qui code pour la protéine du rétinoblastome (pRB). L'origine cellulaire du rétinoblastome est probablement une cellule précurseur de photorécepteur conique particulièrement sensible dans la rétine du nourrisson, qui reste dans la couche nucléaire interne après avoir perdu les deux allèles du gène suppresseur de tumeur RB1. Cela initie un précurseur bénin, le « rétinome », qui évolue généralement vers un rétinoblastome avec accumulation de modifications génomiques croissantes et prolifération cellulaire incontrôlée.

Il existe 2 formes génétiques majeures de rétinoblastome : héréditaire (également appelé lignée germinale) et non héréditaire. Le rétinoblastome héréditaire représente 45 % de tous les cas ; 80 % sont bilatéraux, 15 % unilatéraux et 5 % trilatéraux (rétinoblastome bilatéral avec tumeur neuroectodermique pinéale/médiane).¹ Un allèle RB1 est muté dans toutes les cellules et un deuxième événement mutagène somatique affecte l'allèle restant dans une cellule rétinienne primitive (connu comme le « modèle à 2 coups »), initiant ainsi la tumorigenèse. Un allèle RB1 muté est hérité chez seulement 5 % des enfants atteints d'un rétinoblastome héréditaire. Les

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

enfants d'un parent atteint d'un rétinoblastome héréditaire ont 45 % de chances d'être affectés (50 % risque d'hérédité et pénétrance de 90%). Cependant, la plupart des rétinoblastomes héréditaires apparaissent de novo et la mutation RB1 peut être présente dans toutes les cellules (mutation préconceptionnelle) ou seulement dans un sous-ensemble de cellules, appelé « mosaïcisme » (mutation postconceptionnelle). Les enfants ayant une prédisposition germinale RB1 courent également un risque élevé au cours de leur vie, de développer des deuxième tumeurs malignes primaires, en particulier les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous et les mélanomes [11].

En Afrique subsaharienne en général, et au Mali en particulier il n'existe pas d'étude sur ce thème sur la fréquence des seconds cancers chez les patients atteints du rétinoblastome du gène RB1.

Nous avons initié ce travail afin d'étudier la survenue du cancer secondaire chez les patients traités pour rétinoblastome en oncologie pédiatrique du CHU-GT et faire une revue de la littérature.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

1. Objectif général :

Étudier la survenue du cancer secondaire chez les patients atteints du rétinoblastome.

2. Objectifs spécifiques :

- Décrire le profil clinique du rétinoblastome et du cancer secondaire
- Déterminer la fréquence du cancer secondaire au rétinoblastome.
- Décrire les cas des trois enfants traités pour le rétinoblastome ayant développé des cancers secondaires.
- Identifier les types de cancers secondaires observés.
- Faire une revue de la littérature.

METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude

La présente étude s'est déroulée au service de pédiatrie, spécifiquement à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako, Mali. Cette unité est dédiée à la prise en charge du rétinoblastome chez les enfants.



Figure 1 : Service de pédiatrie

2. Type d'étude

Il s'est agi d'une étude rétrospective et descriptive. L'analyse repose sur l'examen détaillé des dossiers médicaux des patients traités pour le rétinoblastome à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré, ainsi que sur une revue systématique de la littérature pour recueillir des informations sur l'évolution des patients développant des seconds cancers après le rétinoblastome.

3. Période d'étude

La période d'étude s'étend sur 19 ans, de janvier 2005 à décembre 2023, pour permettre une compréhension approfondie des évolutions sur une période significative.

4. Population d'étude

La population d'étude se compose d'enfants de 0 à 15 ans traités pour le rétinoblastome à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako pendant la période d'étude.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

❖ Critères d'inclusion

✓ Cas du service

Enfants de 0 à 15 ans traités pour le rétinoblastome à l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré et ayant développé un second cancer.

✓ Revue de la littérature

- Publications de plus de 2 patients ayant été traitées, tout type de cancer secondaire à un rétinoblastome de 2005 à 2023.
- Moteur de recherche : Google
- Sites Web de recherche : Pubmed, Science direct, Google Scholar, Medline, Embase.

❖ Critères de non-inclusion

✓ Cas du service

- Patients de plus de 15 ans
- Patients sans dossiers médicaux complets
- Cas de cancers secondaires non confirmés
- Cas traités par radiothérapie.

✓ Revue de la littérature

- faites avant 1995 ou après 2023
- Publications traitant des cas cliniques ou ayant un nombre de patients inférieur à 2
- Publications dont le type de rétinoblastome et/ou de second cancer a été non précisé
- Publications dont le suivi des patients n'est pas terminé

5. Protocole du rétinoblastome

Programme spécifique rétinoblastome 2019-2028, coordonné par l'Alliance Mondiale contre le Cancer en partenariat avec GFAOP, permet de soutenir les équipes de prise en charge plus précoce et efficace.

Les recommandations thérapeutiques pour le rétinoblastome intraoculaire unilatéral

L'énucléation est la base du traitement. Elle doit être faite selon les règles précises. Elle peut intervenir :

- D'emblée pour les yeux classés B, C et certains D;
- Après chimiothérapie néoadjuvante (2 cycles de CE) à décider par l'équipe en fonction de l'état du globe (glaucome, buphtalmie) pour les yeux classés E et certains D..

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Pour les patients énucléés d'emblée : l'histologie de la pièce opératoire déterminante pour la suite du traitement.

- ❖ Soit risque élevé de rechute locale (pT4) : envahissement de la tranche de section optique et/ ou de ses gaines méningées ou envahissement microscopique des tissus de l'orbite au-delà de la sclère.
 - *Le traitement post opératoire est fonction de la possibilité de faire de faire de la radiothérapie*
 1. Si possibilité de radiothérapie :
 - Radiothérapie orbitaire précoce à 45 Gy en 25 séances et 5 semaines
 - Six cycles de chimiothérapie : 3 cycles de CE et 3 cycles de CO
 2. Si impossibilité de radiothérapie :
 - *Arrêt du traitement à visée curative et démarrage d'une chimiothérapie palliative.*
- ❖ Soit risque moyen : envahissement retro-laminaire sans envahissement de la tranche de section du nerf optique, envahissement du segment antérieur de l'œil (corps ciliaire, iris, chambre antérieure), envahissement choroïdien massif

Chimiothérapie post opératoire : 2 cycles de CE et 2 cycles de CO.
- ❖ Soit risque faible (absence d'atteinte choroïdienne ou atteinte minimale < 3mm, absence d'envahissement de la tranche de section du nerf optique)

Pas de traitement post opération : ni chimiothérapie ni de radiothérapie.

Les recommandations thérapeutiques pour le rétinoblastome intraoculaire bilatéral

Repose sur la chimiothérapie associée à des traitements ophtalmologique locaux

- La chimiothérapie peut être intraveineuse (Carboplatine, VP16, Vincristine), intra-artérielle (Melphalan) ou intra vitrénne (Melphalan)
- Les traitements ophtalmologiques comprennent :
 - La thermothérapie transpupillaire ou laser diode
 - La cryothérapie
 - La curiethérapie (iode 125)
 - Les injections intra-vitréennes de Melphalan

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Forme asymétrique avec un œil groupe A, B ou C et un œil D ou E

- Chimiothérapie à débiter le plus tôt possible pour espérer conserver l'œil le moins atteints : 2cures CEV
- Énucléation du côté le plus atteint après la phase de chimiothérapie néoadjuvante puis un traitement adjuvants selon résultat histologique (comme pour une forme unilatérale)
- Traitement conservateur de l'œil controlatéral (thermo-chimiothérapie et ou Melphalan en intra vitréen et/ ou thermothérapie seule par laser diode).
- En cas de non –disponibilité du traitement conservateur ophtalmologique, discuter la possibilité d'une radiothérapie, sinon l'énucléation bilatérale est la seule solution à proposer associée à 6cures de chimiothérapies.

Formes bilatérales évoluées localement des deux côtés

- Chimiothérapie initiale avec 6 cures de CEV
- Traitement ophtalmologique commencé dès que la rétine est recollée d'un cote et si, possible dès le 3eme cycle
- Énucléation secondaire selon l'évolution (réponse tumorale, reapplication retienne) +si nécessaire radiothérapie locale, en tentant qu'au moins un œil puisse avoir un traitement conservateur
- Énucléation bilatérale secondaire si impossibilité ou échec de traitement conservateur.
- Si la chimiothérapie intraartérielle par Melphalan est disponible, elle peut être utilisée :
 - En traitement conservateur initial dans les formes bilatérales asymétrique
 - En traitement conservateur initial dans les unilatéraux groupes D avec tumeur localisée,
 - En traitement de recours chez les patients monophthalmes en cas d'échec des 6 cures de 3 drogues avec traitements ophtalmologiques locaux.

6. Termes de recherche :

- "Retinoblastoma"
- "Retinoblastoma second primary neoplasms"
- "Retinoblastoma, second cancer"

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

- "Retinoblastoma multiple primary neoplasms".

7. Collecte des Données

Cas du service : les dossiers médicaux des patients ont été examinés en mettant l'accent sur les informations liées au rétinoblastome initial, aux traitements reçus, et au développement ultérieur de cancers secondaires.

Revue de la littérature

Les informations suivantes ont été recherchées :

Tableau I : Liste des variables

Pays d'origine de l'étude
Année de l'étude
Nombre de patients
Formes du rétinoblastome
Traitements (protocole reçu par les patients)
Temps de recul à survenue du second cancer après traitement
Nombre de patients dont le suivi est terminé
Nombre de patients avec second cancer
Type de second cancer
Taux de survie (%)
Taux de décès (%) dû au second cancer

8. Analyse de la littérature

- **Analyse Statistique :** Les données ont été analysées de manière descriptive, utilisant des statistiques telles que les moyennes, les médianes, les écarts-types, et les fréquences pour résumer les caractéristiques des patients et des cancers secondaires.
- **Comparaison des Cas :** Une analyse comparative approfondie a été effectuée entre les trois cas et les données de la revue de la littérature pour identifier les similitudes et les différences, ainsi que pour détecter d'éventuels facteurs de risque communs associés aux cancers secondaires après le rétinoblastome.

9. Approbation Éthique

Avant le début de l'étude, une approbation écrite a été obtenue auprès des parents. La confidentialité et l'anonymat des enfants ont été strictement préservés conformément aux principes éthiques et aux réglementations en vigueur.

OBSERVATIONS CLINIQUES

1. Dossier N°1 (BK) :

Il s'agit d'un garçon de deux mois (né le 11 novembre 2012), sexe masculin, référé par le CHU-IOTA le 18 janvier 2013 pour rétinoblastome intraoculaire bilatéral.

Le début de la symptomatologie remonterait au 25/12/2013 3 marqué par la découverte fortuite par la mère d'une tâche blanchâtre bilatérale dans les yeux. Devant ce symptôme les parents consultent au service d'ophtalmologie pédiatrique du CHU IOTA le 18/01/2013. Les fonds d'yeux réalisés en urgence sous anesthésie générale ont objectivés des lésions tumorales évocatrices d'un rétinoblastome bilatéral. Le staging au fond d'yeux était le suivant : œil droit grade B, œil gauche grade D. les foyers tumoraux n'ont pas été précisés. L'enfant fut adressé en oncologie pédiatrique pour sa prise en charge.

Il est le 3^{ième} enfant de sa fratrie. Ces deux frères sont bien portants. Il est issue d'une grossesse suivie estimée à terme, accouchement par voie basse dans un centre de santé sans notion de réanimation. Son score d'Apgar et son poids de naissance non documentés. La période néonatale était normale. sa prise de poids est normale ; le sourire-réponse est acquis. Il est nourri au sein de façon prédominante. La vaccination selon le PEV est à jour.

Les conditions socio-économiques de la famille sont jugées favorables. Le grand père de BK a un antécédent de cancer de l'œsophage. Son père SK est âgé de 39ans. Il est enseignant de profession. Il n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux. La mère de BK est âgée de 33 ans. Elle est secrétaire de profession. Il n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux. Elle a fait quatre grossesses, trois parités et un avortement.

À l'admission,

Il pesait 5kgs ; Taille 55 cm ; PC 39 cm ; température axillaire 37°C. La leucocorie était bilatérale. Il n'y avait pas de lésions périorbitaires. Le reste de l'examen physique était normal.

TDM orbito-cérébrale du 20/01/2013 : masse hyperdense bilatérale avec des calcifications. Les portions du nerf optique et les parties molles de l'orbite ne sont pas infiltrés. Le tissu cérébral n'est pas atteint. Le bilan prethérapeutique était strictement normal.

L'enfant a reçu une chimiothérapie néoadjuvante type CEV selon modalités du protocole RB1-GFAOP, avec réduction des doses de 1/3 ; Bonne tolérance hématologique et digestive de la chimiothérapie.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

L'énucléation de l'œil gauche a été faite le 24/4/2013 à l'IOTA. L'histologie a confirmé rétinoblastome moyennement différencié infiltrant la choroïde. La sclère et le nerf optique étaient normaux. La nécrose a été estimée à 90%. La thermochimiothérapie pour la conservation de l'œil droit a été programmée par l'équipe de l'IOTA.

Les parents ont préféré partir à Tunis pour le traitement conservateur. Il a reçu des séances de thermo-lasers dans une structure privée à Tunis, non documentées.

Ils reviennent en oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré le 15/02/2017 soit quatre années après la fin du traitement (énucléation œil gauche + conservation œil droit) pour un contrôle. L'examen physique était normal et le fond d'œil avait objectivé un foyer cicatriciel stable.

Du 2/06/2013 au 01/05/2022, il était en rémission complète avec 9 ans de recul.

Ces mesures anthropométriques pendant cette période étaient : poids 23 kgs ; Taille 131 cm ; PC 51 cm.

Le 07/06/2022 il a présenté une douleur d'intensité 8/10 au niveau du genou droit irradiant vers la cuisse et la jambe. Devant la persistance de la douleur et l'adjonction d'une tuméfaction les parents consultent dans une structure médicale privée de Bamako le 09/08/2022 où il a reçu un traitement à base de pommade sans succès. L'IRM réalisée dans cette structure a objectivé une tumeur du fémur distal droit sans autre précision. La biopsie de la lésion visualisée a été faite. L'histologie a montré des nappes de cellules arrondies présentant des atypies et de nombreuses mitoses, compatible sarcome D'EWING du fémur distal droit. L'immunohistochimie n'a pas été faite.

Avec ce diagnostic histologique, les parents consultent dans plusieurs structures hospitalières de Bamako : Le Luxembourg, polyclinique Pasteur et CHU de Kati. Dans cette dernière structure, une intervention au niveau du genou droit a été faite. Le compte rendu chirurgical n'était pas disponible. Il fut ensuite référé en oncologie pédiatrique pour la suite de son traitement.

À l'admission,

On notait une impotence fonctionnelle du membre inférieur droit et une cicatrice du site opératoire. La Radiographie du thorax de face a objectivé des métastases pulmonaires.

Diagnostic retenu : Sarcome d'Ewing métastatique sur terrain d'une mutation du gène RB1.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

L'enfant a été mis traitement palliatif à base de Cyclophosphamide à 50 mg trois fois par semaine plus de la Morphine orale à 5 mg trois fois par jour. Bonne tolérance de la chimiothérapie. Au bout de trois mois de suivi, un abandon de traitement a été constaté.

Aux dernières nouvelles, la famille aurait fait le reste du suivi à l'hôpital « Golden life » de BAMAKO et l'enfant est décédé vers mi-décembre 2023 dans cette structure.

Conclusion

Ce premier dossier est caractérisé par l'errance thérapeutique, ne facilitant pas la prise en charge et le suivi du patient. La culture de la pluridisciplinarité a beaucoup manqué dans cette prise en charge. La tumeur d'Ewing est un second cancer fréquent dans le rétinoblastome. Les formes non métastatiques ont un bon pronostic.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

2. Dossier N°2 (TM) :

Il s'agit du nourrisson TM, âgée de 3 mois sexe féminin, adressé par CHU- l'IOTA le 10/05/2016 pour la prise en charge d'un rétinoblastome intraoculaire unilatéral droit. La famille réside à Bamako.

La découverte fortuite de la tâche blanche dans l'œil droit par les parents, remonte au 01/03/2016. La première consultation a été faite dans un CSOM de leur localité, où le nourrisson a reçu le traitement suivant : tétracycline pommade ophtalmique plus gentamycine collyre. Devant la persistance des signes, les parents consultent au CHU-IOTA. L'examen du fond d'œil sous anesthésie générale a montré une tumeur de la chambre postérieure de l'œil droit, grade D.

Notre patiente est le 2eme enfant d'une fratrie de trois enfants. Les deux frères sont bien portant ; il est issu d'une grossesse à terme, accouchement par voie basse sans notion de réanimation. Son poids de naissance n'est pas précisé. La période néonatale serait sans particularité

Le développement staturo-pondéral est normal. Sur le plan psychomoteur, le sourire-réponse et la poursuite oculaire sont acquises. Sa vaccination est à jour selon le PEV. L'allaitement maternel est prédominant.

La notion de cancer familial n'est pas connue. Le père du nourrisson TM a 32 ans. Il a un niveau d'instruction supérieur. Il n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers.

La mère de TM a 22 ans. Elle a niveau d'instruction secondaire. Elle est femme au foyer. Elle a fait trois grossesses et trois parités. Tous les enfants sont vivants. Les conditions socio-économiques sont favorables.

À l'admission,

Poids 7 kgs ; Taille 60 cm ; PC 40 cm.

On notait une leucocorie à l'œil droit. Le reste de l'examen physique était sans particularités.

La TDM orbito-cérébrale a objectivé une masse tumorale de la chambre postérieure de l'œil. Il n'y avait pas d'extension au niveau des parties molles de l'orbite. Le nerf optique et le parenchyme cérébral étaient normaux. Le bilan prethérapeutique était normal.

L'enfant a reçu une cure de chimiothérapie type CE selon les modalités du protocole RB1-GFAOP. Bonne tolérance hématologique et digestive de la cure.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Son énucléation a été faite le 25/6/2016. L'histologie a confirmé rétinoblastome moyennement différencié infiltrant la choroïde. La sclère et le nerf optique étaient normaux. La nécrose a été estimée à 80%. Il a reçu trois cures CE en post opératoire.

En fin de traitement, sa surveillance était régulière et sans particularités.

25/6/2016 au 20/02/22 elle était en rémission complète avec 6 ans de recul.

Le 9/3/22 elle consulte à l'hôpital d'odontologie (CNOS) pour une tuméfaction maxillo-faciale droite un traitement à base d'injections et des sirops n'ont pas apporté d'amélioration. Devant la persistance des symptômes, une TDM et une biopsie furent réalisées. À L'examen histologique a conclu à « une localisation endobuccale secondaire d'un rétinoblastome ». L'enfant a été référée en oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré.

À l'admission,

Poids 19 kg ; Taille 102 cm ; PC 50 cm. Lansky 100%.

L'examen physique, on notait une tuméfaction de la joue droite, dure, douloureuse mesurant 9,5/9,5 cm ; un déchaussement dentaire et une hypertrophie gingivale. Le reste de l'examen était sans particularités.

Cytoponction de la masse maxillo-faciale : lymphome de Burkitt classique. Le frottis médullaire et LCR étaient normaux.

Le bilan prethérapeutique a montré un taux de LDH X 6N.

L'enfant a été traité selon les modalités du protocole LMB-09 modifié, Burkitt stade 2 Bulky. Il a reçu une préphase, un COP, 2 COPADM, 2CYM et 3 séquences. Toxicité grade 2 et 3 lors du COPADM1 et du CYM2.

En fin de traitement Le 10/10/2022, elle était en rémission complète.

Le 3/1/2023 : reprise de la tuméfaction maxillo-faciale droite avec tuméfaction gingivale et déchaussement dentaire. L'extension vers le palais était discrète.

Une cytoponction a objectivé la présence des cellules de Burkitt. Elle a reçu deux cures COP, plus une réinduction, suivies d'une consolidation, selon le protocole. Le 27/3/2023, à J15 du CYM1, la patiente a fait une fièvre 40°, une mucite et une déshydratation aigue sévère. Elle fut mise sous Ceftazidime, Vancomycine et Amikacine ; réhydratation avec le Ringer lactate plus les antalgiques. Elle est décédée le 04/4/2023 dans un tableau de progression tumorale.

Conclusion

Le second cancer peut survenir après les formes sporadiques du RB. En termes de dose cumulée de chimiothérapie, notre patiente était à la limite. La rechute précoce du lymphome de Burkitt a entraîné une restriction des marges thérapeutiques.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

3. Dossier N°3 (DC) :

Il s'agit du nourrisson DC, âgé 17mois (né le 01/01/2013), sexe masculin, adressé le 06 /01/2015.par le CHU-IOTA pour rétinoblastome bilatéral intraoculaire.

Vers l'âge de 15 mois, sa maman a découvert de façon fortuite une tâche blanchâtre dans les deux yeux. Devant ce symptôme les parents consultent au service d'ophtalmo-pédiatrique du CHU-IOTA. Le fond d'œil sous anesthésie générale a montré le grading suivant : Œil droit : E ; œil gauche : B. il fut adressé en oncologie pédiatrique pour sa prise en charge.

Le nourrisson DC est le 5eme enfant d'une fratrie de 5. Il est issu d'une grossesse suivie et à terme. La période néonatale était sans particularité. La marche autonome a été acquise à 13mois. La vaccination selon le PEV est correcte. L'allaitement maternel a été prédominant jusqu'à l'âge de 6mois suivi d'une diversification à base de bouillie enrichie. La notion de cancer familial n'a pas été notée.

Le père de DC est âgé de 41 ans. Il est scolarisé et n'as pas d'antécédents médico-chirurgicaux. La mère de DC a 28 ans. Elle a fait cinq grossesses et 5 parités. Tous ces enfants sont vivants et bien portants. La notion de cancer familial n'a pas été relevée dans la famille. Les conditions socio-économiques sont jugées défavorables.

À l'admission, S

Poids 11 kg, Taille 79 cm ; PC 47 cm ; Lansky 100%. Présence d'une leucocorie bilatérale à l'examen ophtalmologique. Le reste de l'examen physique était sans particularités.

La TDM orbito-cérébrale a montré une masse intraoculaire bilatérale avec des calcifications. Le nerf optique et le parenchyme cérébral étaient normaux.

Le bilan prethérapeutique était normal.

Après une réunion de concertation pluridisciplinaire, la conduite thérapeutique était la suivante : énucléation OD le 26 février 2015 après chimio néo adjuvante et thermo chimio pour la conservation de l'OG.

Il a reçu deux cures CE, entre le 7 janvier et le 2 février. Sa première cure de thermochemiothérapie a été couplée à l'énucléation de l'œil droit. La longueur de la section du nerf optique n'était pas satisfaisante (3mm).

En post opératoire, il a reçu 3 cures CEV entre le 16/3/2015 et 20/4/2015 et 3cures thermochemiotherapie le 4/6/2015.Bonne tolérance digestive et hématologique des cures.

Du 9/11/2015 au 10/10/18 .Le nourrisson DC était en rémission complète avec 3 ans de recul.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Le 17/12/2018, à l'âge de 5ans, il est revenu pour une douleur au niveau de l'épaule gauche.

Il a reçu un traitement traditionnel sans succès notable. La tuméfaction de l'épaule gauche est apparue un mois après, motivant une consultation en oncologie pédiatrique.

A la réadmission,

Poids 16 kg ; taille 112 cm ; PC 51 cm ; le score de Lansky était à 90%. On notait une impotence fonctionnelle du membre supérieur gauche plus une tuméfaction chaude et douloureuse de l'épaule gauche.

À l'examen ophtalmologique,

La cavité de l'OD était calme. Au niveau de l'OG, on notait des cicatricielles stables.

Le 15 /02/ 2019, L'histologie de la pièce de biopsie réalisée au niveau de l'épaule gauche a conclu à un rhabdomyosarcome alvéolaire.

27/3/2019 et le 15/7/2019 : il a reçu 5 cures Cyclophosphamide- Adriamycine (CA).

26/8/2019 : désarticulation de l'épaule gauche en chirurgie pédiatrique. La seconde histologie a conclu à un lymphome malin non Hodgkinien à petites cellules.

Du 17/12/2019 au 23/1/2020 : il a reçu une irradiation du reliquat tumoral de l'épaule droite à la dose de 30Gy en 10 fractions dont l'évaluation donne une réduction de plus de 80%.

Le 23/3/2020 le patient a consulté pour une douleur du genou Gauche. L'examen physique était marqué par une impotence fonctionnelle du membre inférieur gauche et une tuméfaction chaude et douloureuse. En cours d'investigation, le patient est décédé le 20/5/2020.

Conclusion

L'Immunohistochimie est un outil indispensable pour la précision diagnostique dans les cancers à petites cellules rondes. Les méthodes d'histologies classiques ont leurs limites. Le rhabdomyosarcome comme second cancer dans le RB, peut-être sporadique ou après irradiation.

ICONOGRAPHIES

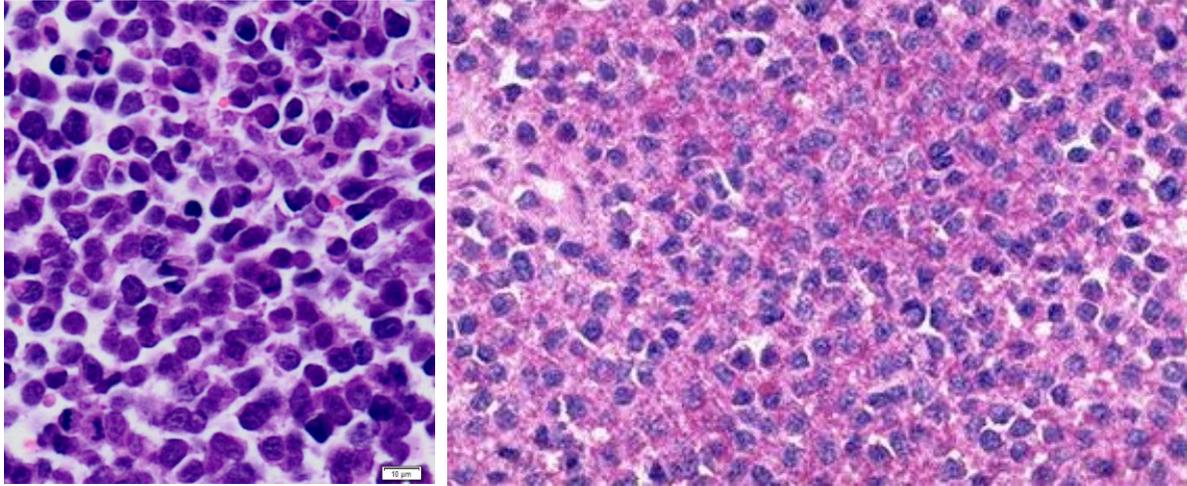


Figure 2 : Images histologiques d'un sarcome d'Ewing.

Source : <https://d7lju56vldri.cloudfront.net/Noticias/Descubierto-un-gen-crucial-para-el-desarrollo-del-sarcoma-de-Ewing>

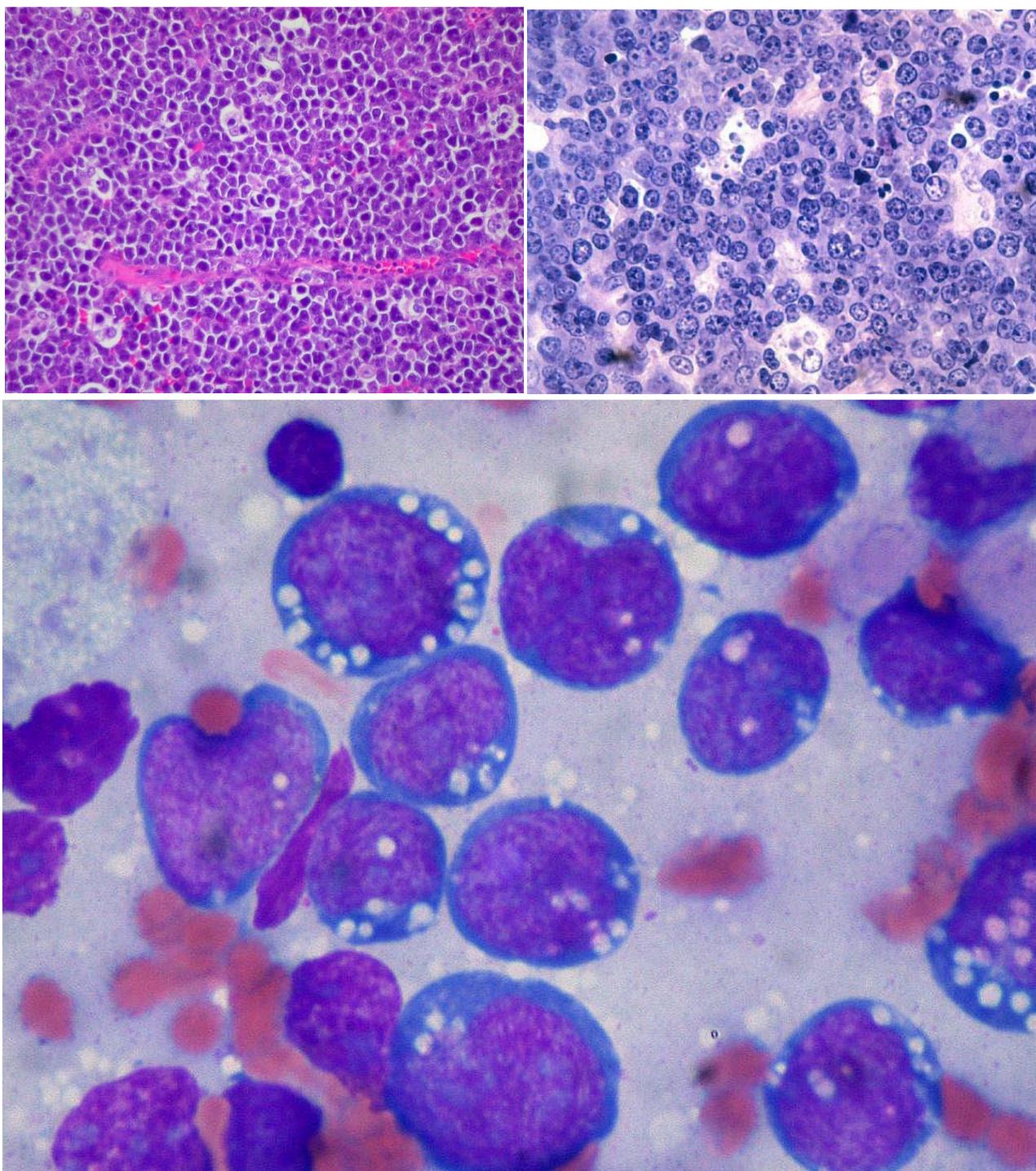


Figure 3 : Images histologiques du lymphome de Burkitt.

Source : <https://th.medicineh.com/92-burkitt-lymphoma-prognosis-diagnosis-treatments-15045>

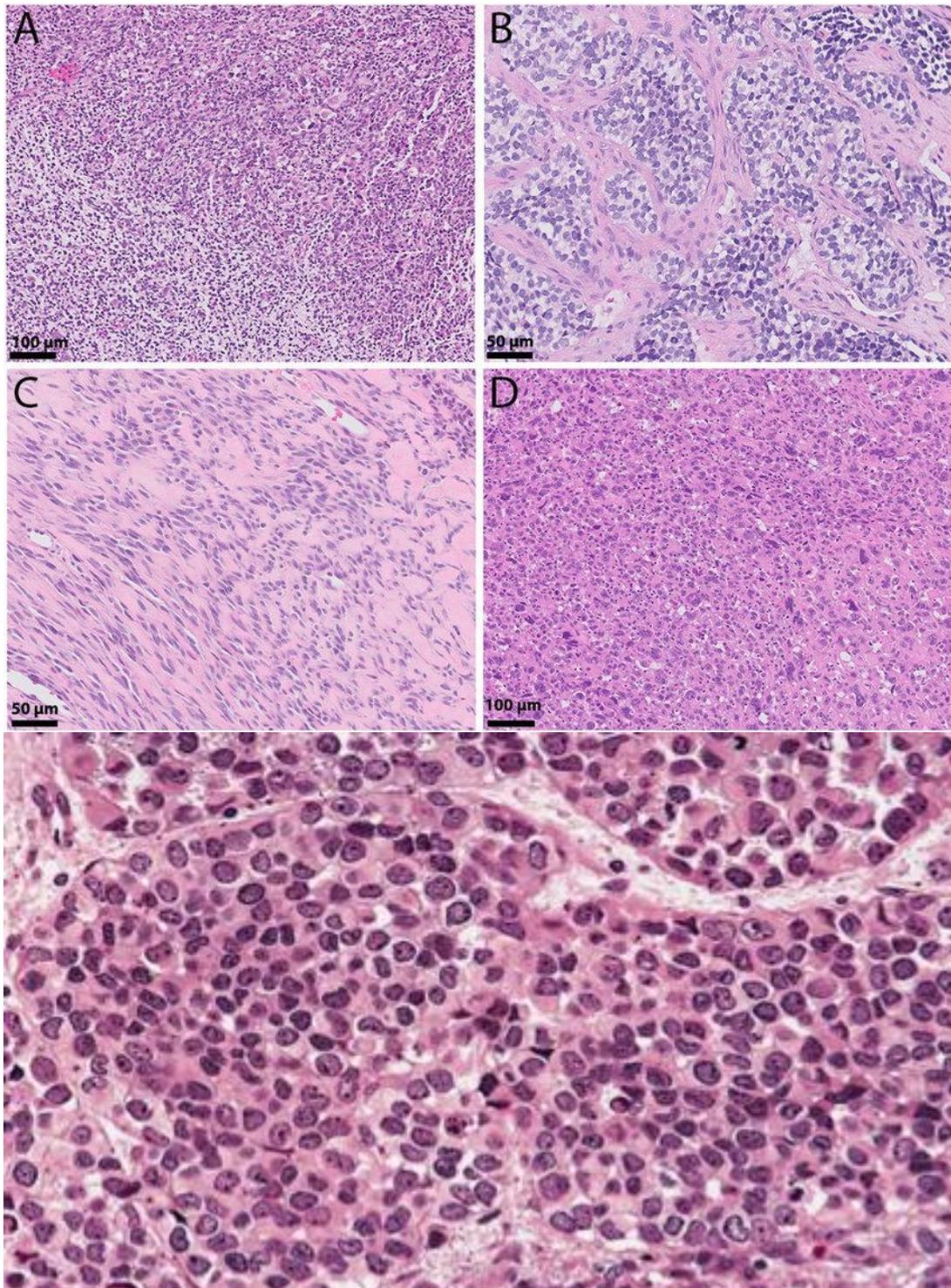


Figure 4 : Images histologiques du rhabdomyosarcome.

Source : <http://www.research-journal.net/fr/Orbital-rhabdomyosarcoma-of-the-child-a-case-report.html>

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Tableau II : RB cancer 2nd revue littérature

	Auteurs	Pays	Année	Sexe	Nbre patients	Forme de rétinoblastome	Temps Recul après TTT	Nbre de patients ayant terminé suivi	Nbre de 2 nd K	Type 2 nd K	Taux survie	Taux décès
1	I. Aerts et al.	France	2004	M15 F10	427	25 bilatérales 402 unilatérales	11,2ans (3,8-20,6)	427	25	12 Ostéosarcomes, 12 Sarcomes des tissus mous, 1 Oligodendrogliome	24%	76%
3	T. Marees et al	Pays Bas	2010	M543 F485	1028	336 bilatérales 692 unilatérales	28.6 ans (0–89.7)	1028	129	28 Tissus mous 18 Cancers des os 14 Mélanome cutané 56 Cancer épithélial 13 autres	2,4%	97,6%
4	Yuko Araki et al	Japon	2010	M 384 F 370	754	359 bilatérales 395 unilatérales	108 mois (0 à 594 mois)	754	21	7 Ostéosarcomes 7 Rhabdomyosarcome 2 Meibomiens carcinome 1 Névrome acoustique 1 Méningiome 1 LAM 1 Tumeur neuroendocrine	53%	47%
5	Kyung In Woo	Corée du sud	2010	M 202 F 196 inconnu 204	602	479 bilatérales 82 unilatérales 41 inconnus	12,0 ans (Moyenne : 14,7 ans ; plage : 0-59,0 ans)	602	541	351 Sarcomes 71 Carcinomes 68 PNET intracrâniens médians, 43 Mélanomes 23 Lipomes, 21 Leucémies/lymphome 20 Systèmes nerveux centraux (hors PNET) 12 Tumeurs embryonnaires ou indifférenciées	ND	ND
6	Petra Ketteler et al	Allemagne	2012		317	317 bilatérales	19,6 ans (médiane)	317	51	Melanome, sarcomes, cancers du sein, cancer du poumon, méningiome, etc.	51%	28

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

7	Eric T. Shinohara et al	USA	2014	M 294 F 301	595	157 bilatérales 430 unilatérales 8 inconnus	17,0 ans (5 à 36 ans)	595	27	20 sarcomes (ostéosarcome 13, histiocytome fibreux malin 2, liposarcome 2, léiomyosarcome 2 et rhabdomyosarcome alvéolaire 1). 4 LAM 1 mélanome 1 neurofibrome 1 adénocarcinome du col de l'utérus	48 %.	52 %
8	Temming et al	Allemagne	2016	M332 F301	648	589 bilatérales 59 unilatérales 8 inconnus	Non spécifié	633	97	LAL, LAM, Sarcome des tissus mous, ostéosarcome, cancer, cancer des poumons, tumeurs cérébrales et autres	ND	ND
10	Johnson et al	Canada	2018		150	150 unilatérales	3 ans	140	15	Leucémie	93%	7%
11	Amélie Chaussade et al	France	2018	M92 F68	160	160 bilatérales	Médiane de suivi de 22 ans [1-51]	120	40	25 Sarcomes des tissus mous, 13 Ostéosarcomes, 5 Tumeurs cérébrales 3 Autres	88%	12%
12	Smith et al.	USA	2020		200	200 bilatérales	5 ans	180	20	Ostéosarcome	90%	10%
13	Seth,et al	Inde	2020	2.5:1	213	24 bilatérales 189 unilatérales	8ans	213	3	1 Leucémie myéloïde aiguë 1 Lymphome de Hodgkin 1 Chondrosarcome.	33%	67%
14	P. Ketteler et al.	Allemagne	2020	M166 F151	317	273 bilatérales 44 unilatérales	20.6 ans (range: 2.4-57.4)	317	51	8 Osteosarcomes 21 Sarcomes des tissus mous, 4cancers du sein, 5 Cancers du poumon, 4 Hémopathies malignes 1 Cancer ovaire 2 Mélanomes 2 Méningiome, 4 autres tumeurs	69%	31%

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

15	Swathi Kaliki et al.	Inde	2020	M 7	7	7 bilatérales	7 ans (1–41 ans)	7	7	2 Ostéosarcomes des os longs 2 Carcinomes des glandes sébacées (CGS) 1 Épendymome 1 Neuroblastome orbitaire 1 LAL	86 %	(14%)
16	Ning O et al.	USA	2021	M 30 F32	62	40 bilatérales 17 unilatérales 5 inconnus	34,6(0–80)	62	46	40 Sarcomes 3 Cancers du sein 2 Carcinomes gastro-intestinaux 3 Blastomes 2 Méningiomes 4 Adénocarcinomes sébacé	5ans : 53,6 % et 10ans 36,0 %.	46,4% 64%
17	Sunwoo Y et al	Corée du sud	2022	M 7 F13	20	20 unilatérales	99,6 mois	20	1	Rhabdomyosarcome paupière supérieure droite	100%	0%
18	G. Villanueva et al.	Argentine	2022		714	311 bilatérales 403 unilatérales	9 ans (0,18 à 16,9)	714	24	12 Sarcomes (ostéosarcomes, Ewing, Rhabdomyosarcome) 5 Leucémies (LAM) 3 Tumeurs du système nerveux central (SNC)	42%	58%
19	A MacCarthy et al	Britannique	2013	M 987 F940	1927	728 bilatérales 1178 unilatérales 21 inconnus	13,7ans	1927	169	38 Osteosarcome 52 Sarcomes tissus mous 34 Leiomyosarcomes 16 Mélanomes peau 6 Leucemie 19 Tumeurs du SNC 12 Méningiomes 9 Tumeurs vessie 11 Tumeurs sein 6 Tumeurs trachée bronche et poumon 7 Tumeurs utérus 3 Tumeurs testicule	52%	48%

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

20	A Acquaviva et al	Italie	2006	M595 F516	1 111	353 bilatérales 758 unilatérales	1-48 ans.	1 111	38	20 Sarcomes 6 Carcinomes 3 Tumeurs cérébrales 3 LAL	23%	97%
----	-------------------	--------	------	--------------	-------	-------------------------------------	-----------	-------	----	--	-----	-----

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

➤ Fréquences de rétinoblastome

Cette étude vise à examiner trois cas pédiatriques de rétinoblastome, en les comparant à différents aspects cliniques, génétiques, diagnostiques, thérapeutiques et de suivi, tout en confrontant ces observations aux données disponibles dans la littérature.

Au cours des 19 dernières années, notre service de pédiatrie a enregistré 2 632 cas de cancers pédiatriques. Parmi ces divers types de cancers, le rétinoblastome s'est avéré être le plus fréquent, totalisant 679 cas, ce qui représente une prévalence de 25,79%. Parmi ces cas de rétinoblastome, trois patients ont développé un cancer secondaire, générant ainsi une prévalence de cancer secondaire sur rétinoblastome de 0,44%.

Comparativement, nos résultats présentent des similitudes avec d'autres études. Par exemple, l'étude menée par Seth R et al [12] en Inde en 2017 a également rapporté trois cas de cancers secondaires sur 213, correspondant à une prévalence de 1,40%. De même, les résultats de Araki Y et al [13] au Japon en 2011 indiquaient un taux de 2,78% (21/754), tandis qu'Eric T. Shinohara et al [14] aux États-Unis en 2014 rapportaient un taux de 4,53% (27/595). Une étude menée par Aerts I et al [15] en France en 2004 a signalé 25 cas de seconds cancers sur 427 rétinoblastomes, représentant une prévalence de 5,85%.

Cependant, nos résultats se distinguent notablement de certaines études, notamment celle de Woo KI et al [16] en Corée du Sud en 2010, qui a rapporté une prévalence remarquablement élevée de 89,86% (602/541). De même, l'étude de Kaliki S et al. en [17] Inde en 2020 a signalé des taux de 100% (7/7) de cas de seconds cancers.

La prévalence relativement basse de seconds cancers dans notre étude pourrait être attribuée au stade avancé auquel nos patients atteignent fréquemment leur diagnostic, les exposants à un risque accru de mortalité avant même la prise en charge.

➤ Caractéristiques sociodémographiques

La précocité du diagnostic s'avère être un élément crucial dans l'efficacité de la prise en charge du rétinoblastome. Nos trois cas de rétinoblastome ont été diagnostiqués à des âges de 2, 3 et 17 mois, avec une moyenne de $7,33 \pm 6,51$ mois, comprenant deux garçons et une fille, soit un sex-ratio de 2.

Ces résultats rejoignent ceux de Araki Y et al [13] au Japon en 2010, qui ont rapporté un taux de 94,2% de diagnostics effectués chez les enfants de moins de 12 mois, avec une prédominance

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

masculine à hauteur de 50,9% (384/370), équivalent à un ratio de 1,04. Une étude de Ketteler P [18] et al en Allemagne en 2020 a indiqué un âge moyen de diagnostic de 9 mois, avec une majorité de cas chez les garçons, représentant 52,4% (166/151) et un ratio de 1,10.

L'analyse de nos données, ainsi que celles tirées de la littérature, n'a pas révélé de différences significatives en termes de sexe et d'incidence du rétinoblastome [19]. Cependant, en accord avec les résultats d'Eric T. Shinohara et al [14] aux États-Unis en 2014, nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre l'âge du diagnostic et la survenue d'un second cancer ($p = 0,005$).

Ces constatations soulignent l'importance cruciale de diagnostiquer le rétinoblastome dès les premiers mois de vie, permettant une intervention précoce, et améliorant ainsi les perspectives de traitement. Par ailleurs, la relation statistique entre l'âge du diagnostic et le risque accru de seconds cancers souligne la nécessité d'une surveillance attentive et continue chez les patients diagnostiqués à un âge plus avancé ou à vie.

➤ **Caractéristiques cliniques**

Les caractéristiques cliniques observées dans nos cas de rétinoblastome correspondent étroitement à la présentation classique de cette tumeur chez les enfants [19–22]. La leucocorie bilatérale, définie comme une réflexion anormale de la lumière dans la pupille, s'est avérée être un signe clinique caractéristique dans notre étude, alignée avec la littérature existante [23].

Dans notre série, le rétinoblastome était bilatéral dans 2 cas (66,7%) et unilatéral dans 1 cas (33,3%). Ces proportions sont en concordance avec les résultats de Ketteler P et al [18] en Allemagne en 2020, qui ont rapporté des taux de rétinoblastomes bilatéraux de 86,1% et unilatéraux de 13,9%. D'autre part, Chaussade A et al [24] en France en 2018 ont observé uniquement des cas de rétinoblastomes bilatéraux (100%).

Ces constatations convergent avec la littérature, soulignant l'hétérogénéité des présentations cliniques de ces tumeurs. Dans nos cas de rétinoblastome, la leucocorie bilatérale a été identifiée comme le symptôme prédominant, en accord avec la littérature existante [19,25,26]. La leucocorie, en tant que manifestation de la présence de tumeurs dans la rétine, revêt une importance particulière, étant souvent le premier signe perceptible par les parents [27].

La diversité des symptômes dans le rétinoblastome met en évidence l'importance d'une sensibilisation accrue parmi les professionnels de la santé et les parents pour permettre un dépistage rapide de cette maladie. La reconnaissance précoce de la leucocorie, associée à une

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

intervention prompt, demeure cruciale pour améliorer les perspectives de traitement chez les enfants atteints de rétinoblastome.

➤ Aspects génétiques et moléculaires

Dans notre cas de Rétinoblastome, l'âge du patient et la présence d'une leucocorie bilatérale ont conduit à la suspicion de la maladie. Le Rétinoblastome est étroitement lié à des mutations du gène RB1, supprimant la fonction du suppresseur de tumeur [28]. Les formes héréditaires de la maladie sont souvent associées à des mutations constitutionnelles transmises par un parent porteur. Dans les cas sporadiques, des mutations somatiques surviennent pendant le développement embryonnaire [27].

Dans l'étude de Gregersen PA et al [29] les patients présentant une forme héréditaire du rétinoblastome avaient un risque substantiellement plus élevé de développer des SPC que leurs homologues non héréditaires.

La compréhension de ces aspects génétiques est cruciale pour orienter les approches thérapeutiques. Le Rétinoblastome est souvent lié à des mutations du gène RB1, un constat qui correspond aux recherches existantes [30].

Les aspects génétiques et moléculaires des Rétinoblastomes jouent un rôle déterminant dans la compréhension de la biologie de ces tumeurs pédiatriques.

L'étude de Sadeghi et al. [31] a approfondi l'évaluation des tumeurs secondaires chez les enfants traités pour le Rétinoblastome. Leur analyse bioinformatique a révélé des gènes avec une expression élevée et basse entre les Rétinoblastomes non invasifs et invasifs. Les voies de signalisation, en particulier liées au cancer de la vessie et au cancer du poumon à petites cellules, étaient associées aux gènes surexprimés. Les gènes sous-exprimés étaient liés à des cancers tels que l'endométriose, le cancer de la prostate, le cancer du poumon non à petites cellules, le glioblastome et le carcinome rénal.

➤ Approches diagnostiques et thérapeutiques

Les approches diagnostiques jouent un rôle essentiel dans la confirmation du diagnostic de rétinoblastome, conformément aux recommandations standard [20,32]. Dans nos cas, le diagnostic de rétinoblastome a été établi cliniquement en se basant sur la présence de leucocorie bilatérale, et cette évaluation a été renforcée par des examens ophtalmologiques, des échographies oculaires, et des tomodensitométries orbito-cérébrales [33]. La Classification

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

ICRB a été utilisée pour évaluer l'étendue de la maladie, révélant un stade relativement avancé pour tous nos patients, avec une répartition de 2 cas en stade B, 2 en D et 1 en E.

L'imagerie médicale, notamment la tomodensitométrie, a été cruciale pour identifier la masse tumorale [34]. Ces méthodes diagnostiques ont permis une évaluation approfondie de la maladie, contribuant à orienter le plan de traitement.

Le traitement du rétinoblastome dans nos cas a adopté une approche multidisciplinaire, alignée sur les recommandations contemporaines. L'énucléation a été réalisée, accompagnée d'une chimiothérapie néoadjuvante et de thermo chimiothérapie. Les protocoles de chimiothérapie ont inclus l'utilisation de médicaments tels que le VP16 et le Carboplatine [26].

Cette stratégie thérapeutique globale a été choisie en tenant compte du stade avancé de la maladie chez nos patients. L'approche combinée a pour objectif de maximiser l'efficacité du traitement et d'assurer une prise en charge complète du rétinoblastome, tout en minimisant les risques potentiels pour le patient.

➤ Suivi et pronostic

Le suivi régulier des cas de rétinoblastome dans notre étude, incluant des évaluations ophtalmologiques tous les trois mois, a révélé une rémission continue et complète, en accord avec d'autres recherches [15]. La période de latence moyenne après le traitement, de 6 ans dans notre étude, est comparable à celle observée par Seth et al. en Inde (8 ans) et Swathi Kaliki et al. en Inde (7 ans) [12,17].

Cependant, notre étude se distingue par la présence de seconds cancers chez nos patients. Les sarcomes, tels que l'Ewing, le rhabdomyosarcome, et le Burkitt maxillo-facial, ont été majoritairement observés, confirmant une tendance déjà signalée dans d'autres études [13,17,35–37]. Villanueva G et al. [35] en Argentine ont également rapporté des cas de sarcomes (50%) et de leucémies (20,8%).

Malheureusement, notre étude a enregistré un taux de décès de 100%, un résultat discordant avec certains rapports de la littérature. Marees T et al. [37] et Acquaviva A et al [36] rapportaient des taux de décès de 97,6% et 97%, tandis que Kaliki S et al en Inde et Chaussade A et al. en France mentionnaient des taux significativement plus bas de 14% et 12%, respectivement [17,24].

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Les différences dans le pronostic du second cancer peuvent être influencées par des facteurs tels que le stade de la maladie et la présence d'une prédisposition génétique, comme souligné par Gregersen PA et al. au Danemark [29].

CONCLUSION

En conclusion, bien que nos résultats témoignent d'une rémission continue du rétinoblastome, la survenue de seconds cancers soulève des défis significatifs en matière de prise en charge. L'exploration approfondie des mécanismes sous-jacents et des options thérapeutiques adaptées à ces situations est essentielle pour améliorer les perspectives de survie et de qualité de vie des patients.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Aux autorités sanitaires et politiques :

- Mettre en place un programme national de sensibilisation contre le rétinoblastome au Mali.
- Promouvoir la vulgarisation des signes du rétinoblastome par les médias.
- Promouvoir la formation continue sur la prise en charge multidisciplinaire du rétinoblastome.
- Assurer les gratuités des examens complémentaires lors de la prise en charge du rétinoblastome afin d'améliorer le pronostic.

❖ Aux prestataires :

- Renforcer la prise en charge pluridisciplinaire du rétinoblastome.
- Référer précocement les cas suspects vers l'unité d'oncologie pédiatrique
- Faire un examen histologique de toute tumeur de l'œil chez l'enfant.
- Continuer la surveillance après le traitement de rétinoblastome pour dépister précocement une rechute où un second cancer.
- Expliquer aux parents le risque de seconds cancers après rétinoblastome

❖ A la population :

- Consulter le plus rapidement possible devant toute anomalie de l'œil, notamment le reflet blanchâtre de la pupille des enfants.
- Faire une consultation pédiatrique systématique des enfants dès la naissance surtout en cas d'ATCD familial de rétinoblastome.
- Respecter la consultation post natale pour la précocité du diagnostic.
- Accepter un examen histologique sur chaque pièce d'énucléation.
- Promouvoir la création d'association d'aide aux enfants atteints de cancer
- Insister sur l'importance du suivi même après guérison

RÉFÉRENCES

1. Doz F. Rétinoblastome : aspects récents. Arch Pediatr - Arch Pediatr. 1 oct 2006;13:1329-37.
2. Sidibé H. Etude des aspects épidémio-cliniques rétinoblastome dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré [Internet] [Thesis]. Université de Bamako; 2009 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/8882>
3. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. Orphanet J Rare Dis. 25 août 2006;1:31.
4. Jehanne M, Brisse H, Gauthier-Villars M, Lumbroso-le Rouic L, Freneaux P, Aerts I. Le rétinoblastome : les avancées récentes. Bull Cancer (Paris). 1 avr 2014;101(4):380-7.
5. Desjardins L, Couturier J, Doz F, Gauthiers-Vilars M, Sastre X. Tumeurs de la rétine. EMC - Ophtalmol. 1 févr 2004;1(1):18-37.
6. Delage S, Grange J, Bonnet M, Bouffet E. Analyse rétrospective de 20 rétinoblastomes. Bull Sociétés Ophtalmol Fr [Internet]. 1993 [cité 28 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Analyse-r%C3%A9trospective-de-20-r%C3%A9tinoblastomes-Delage-Grange/7b34e1f3cd74439952c08dc4da0e833f10295223>
7. Fabius AWM, van Hoefen Wijsard M, van Leeuwen FE, Moll AC. Subsequent Malignant Neoplasms in Retinoblastoma Survivors. Cancers. 10 mars 2021;13(6):1200.
8. Doz F. Rétinoblastome et cancers secondaires. 2019;4.
9. McEvoy JD, Dyer MA. Genetic and Epigenetic Discoveries in Human Retinoblastoma. Crit Rev Oncog. 2015;20(3-4):217-25.
10. Le gall J. Exploration moléculaire et fonctionnelle du gène RB1 dans le rétinoblastome [Internet] [These en préparation]. Université Paris sciences et lettres; 2019 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/s239944>
11. Zhang X, Lin F, Li F, Lee JWY, Tham CC. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: A New Era in Glaucoma Treatment. Asia-Pac J Ophthalmol. déc 2023;12(6):509.
12. Seth R, Singh A, Guru V, Chawla B, Pathy S, Sapra S. Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India. South Asian J Cancer. 2017;6(4):176-9.
13. Araki Y, Matsuyama Y, Kobayashi Y, Toyokawa S, Inoue K, Suzuki S, et al. Secondary neoplasms after retinoblastoma treatment: retrospective cohort study of 754 patients in Japan. Jpn J Clin Oncol. mars 2011;41(3):373-9.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

14. Shinohara ET, DeWees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2014;61(1):116-9.
15. Aerts I, Pacquement H, Doz F, Mosseri V, Desjardins L, Sastre X, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2004;40(10):1522-9.
16. Woo KI, Harbour JW. Review of 676 second primary tumors in patients with retinoblastoma: association between age at onset and tumor type. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 2010;128(7):865-70.
17. Kaliki S, Palkonda VAR. Second primary tumors in retinoblastoma survivors: a study of 7 Asian Indian patients. *Int Ophthalmol*. déc 2020;40(12):3303-8.
18. Ketteler P, Hülsenbeck I, Frank M, Schmidt B, Jöckel KH, Lohmann DR. The impact of RB1 genotype on incidence of second tumours in heritable retinoblastoma. *Eur J Cancer*. 2020;133:47-55.
19. Cheung NKV, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental Biology, Cancer Genomics, and Immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. juin 2013;13(6):397-411.
20. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2009;27(2):289-97.
21. Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson DH, Phillips RA. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer*. avr 1982;45(4):513-21.
22. Lucena JN, Alves MTS, Abib SCV, de Souza GO, Neves RP de C, Caran EMM. Clinical and epidemiological characteristics and survival outcomes of children with neuroblastoma: 21 years of experience at the instituto de oncologia pediátrica, in São Paulo, Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):254-60.
23. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(3):181-9.
24. Chaussade A, Millot G, Wells C, Brisse H, Laé M, Savignoni A, et al. Correlation between RB1 germline mutations and second primary malignancies in hereditary retinoblastoma patients treated with external beam radiotherapy. *Eur J Med Genet*. 1 mars 2019;62(3):217-23.
25. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. *JAMA Ophthalmol*. nov 2015;133(11):1341-7.

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

26. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. févr 2017;65(2):133-9.
27. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. avr 1971;68(4):820-3.
28. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Gronsdahl P, White A, Chan HSL, et al. Retinoblastoma. *Lancet Lond Engl*. 14 avr 2012;379(9824):1436-46.
29. Gregersen PA, Olsen MH, Urbak SF, Funding M, Dalton SO, Overgaard J, et al. Incidence and Mortality of Second Primary Cancers in Danish Patients With Retinoblastoma, 1943-2013. *JAMA Netw Open*. 1 oct 2020;3(10):e2022126.
30. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet Lond Engl*. 23 juin 2007;369(9579):2106-20.
31. Sadeghi R, Pirankuraim H, Javanshir ST, Arabi M, Bereimipour A, Javanshir HT, et al. Risk of secondary tumours in patients with non-metastatic and metastatic human retinoblastoma. *Eye Lond Engl*. 2023;37(11):2327-34.
32. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. juin 2006;17(3):228-34.
33. Mallipatna AC, Gallie BL, Chévez-Barríos P, Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual*. Retin 8th Ed N Y Springer. 2017;819-31.
34. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group*. *N Engl J Med*. 14 oct 1999;341(16):1165-73.
35. Villanueva G, Sampor C, Moreno F, Alderete D, Moresco A, Pinto N, et al. Subsequent malignant neoplasms in the pediatric age in retinoblastoma survivors in Argentina. *Pediatr Blood Cancer*. août 2022;69(8):e29710.
36. Acquaviva A, Ciccolallo L, Rondelli R, Balistreri A, Ancarola R, Cozza R, et al. Mortality from second tumour among long-term survivors of retinoblastoma: a retrospective analysis of the Italian retinoblastoma registry. *Oncogene*. 28 août 2006;25(38):5350-7.
37. Marees T, van Leeuwen FE, Schaapveld M, Imhof SM, de Boer MR, Kors WA, et al. Risk of third malignancies and death after a second malignancy in retinoblastoma survivors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2010;46(11):2052-8.

ANNEXES

Résumé :

Introduction : Le rétinoblastome (Rb) est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez les nourrissons et le jeune enfant. C'est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, et la majorité des cas sont diagnostiqués avant cinq ans.

Objectif : Étudier la survenue du second cancer chez les patients atteints du rétinoblastome

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 19 ans (2005 à 2023) portant sur l'analyse détaillée des dossiers médicaux des patients traités pour le rétinoblastome et ayant développé un second cancer à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré, ainsi que sur une revue de la littérature pour recueillir des informations sur l'évolution des patients ayant développant des seconds cancers après le rétinoblastome.

Résultats : Dossier N°1 (BK) : L'enfant a reçu une chimiothérapie néoadjuvante type CEV selon modalités du protocole RB1-GFAOP, avec réduction des doses de 1/3 ; Bonne tolérance hématologique et digestive de la chimiothérapie, l'énucléation de l'œil gauche.

Ils reviennent en oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré le 15/02/2017 soit quatre années après la fin du traitement (énucléation œil gauche + conservation œil droit) pour un contrôle. L'examen physique était normal et le fond d'œil avait objectivé un foyer cicatriciel stable. Il était en rémission complète avec 9 ans de recul. BK a présenté des symptômes inquiétants. Des examens ont révélé un sarcome d'Ewing du fémur distal droit avec des métastases pulmonaires. L'enfant a été mis sur un traitement palliatif à base de Cyclophosphamide à 50 mg trois fois par semaine plus de la Morphine orale à 5 mg trois fois par jour. Bonne tolérance de la chimiothérapie. Au bout de trois mois de suivi, un abandon de traitement a été constaté.

Dossier N°2 (TM) : atteinte de rétinoblastome unilatéral, a subi avec succès une énucléation après des cures de chimiothérapie pré et post-opératoires. Les résultats post-opératoires et les examens de suivi ont montré une régression remarquable de la masse tumorale, confirmée par l'examen ophtalmologique et les investigations radiologiques. Elle était en rémission complète avec 6 ans de recul. TM a développé : lymphome de Burkitt classique, L'enfant a été traité selon les modalités du protocole LMB-09 modifié, Burkitt stade 2 Bulky. Il a reçu une préphase, un COP, 2 COPADM, 2CYM et 3 séquences. Elle était en rémission complète.

Le 3/1/2023 : reprise de la tuméfaction maxillo-faciale droite avec tuméfaction gingivale et déchaussement dentaire. L'extension vers le palais était discrète. Une cytoponction a objectivé la présence des cellules de Burkitt. Elle a reçu deux cures COP, plus une réinduction, suivies d'une consolidation, selon le protocole. Le 27/3/2023, à J15 du CYM1, la patiente a fait une fièvre 40°, une mucite et une déshydratation aigue sévères. Elle est décédée dans un tableau de progression tumorale.

Dossier N°3 (DC) : a été traité pour un rétinoblastome bilatéral, montrant une réponse positive aux cures de chimiothérapie et de thermo-chimiothérapie. DC était en rémission complète avec 3 ans de recul. À l'âge de 5 ans, une nouvelle présentation clinique a conduit à la découverte d'un rhabdomyosarcome alvéolaire. Le traitement comprenant la chimiothérapie, la radiothérapie, a montré une réduction de la masse tumorale de plus de 80%. Il a développé une

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

synovite au genou gauche. Malheureusement, DC est décédé avant la poursuite des investigations.

Mots clés : rétinoblastome, second cancer, pédiatrie

Rétinoblastome et seconds cancers : à propos de 3 cas et revue de la littérature

Abstract:

Introduction: Retinoblastoma (Rb) is a malignant tumour of neuroepithelial origin occurring in infants and young children. It is the most common malignant intraocular tumour in children, and the majority of cases are diagnosed before the age of five.

Objective: To investigate the occurrence of second cancers in patients with retinoblastoma.

Methodology: This was a retrospective descriptive study over a 19-year period (2005 to 2023) involving detailed analysis of the medical records of patients treated for retinoblastoma and who developed a second cancer in the paediatric oncology unit of the Gabriel Touré University Hospital, as well as a review of the literature to gather information on the evolution of patients who developed second cancers after retinoblastoma.

Results: Case N°1 (BK): The child received neoadjuvant chemotherapy type CEV according to modalities of protocol RB1-GFAOP, with dose reduction of 1/3; Good haematological and digestive tolerance of chemotherapy, enucleation of the left eye.

They returned to paediatric oncology at CHU Gabriel Touré on 15/02/2017, four years after the end of treatment (enucleation of the left eye + conservation of the right eye) for a check-up. The physical examination was normal and the fundus showed a stable scar. He was in complete remission after 9 years. BK presented with worrying symptoms. Investigations revealed Ewing's sarcoma of the right distal femur with pulmonary metastases. The child was put on palliative treatment with Cyclophosphamide 50 mg three times a week plus oral Morphine 5 mg three times a day. The chemotherapy was well tolerated. After three months' follow-up, the treatment was discontinued.

Case N°2 (TM): suffering from unilateral retinoblastoma, successfully underwent enucleation after pre- and post-operative courses of chemotherapy. Post-operative results and follow-up examinations showed remarkable regression of the tumour mass, confirmed by ophthalmological examination and radiological investigations. She was in complete remission after 6 years. TM developed: classic Burkitt lymphoma, The child was treated according to the modified LMB-09 protocol, Burkitt stage 2 Bulky. He received a prephase, a COP, 2 COPADM, 2CYM and 3 sequences. She was in complete remission.

On 3/1/2023: recurrence of right maxillofacial swelling with gingival swelling and loosening of the teeth. Extension to the palate was inconspicuous. A cytopunction showed the presence of Burkitt cells. She received two courses of COP, plus one reinduction, followed by consolidation as per protocol. On 27/3/2023, at D15 of CYM1, the patient developed a 40° fever, severe mucositis and acute dehydration. She died with tumour progression.

Case N°3 (DC): was treated for bilateral retinoblastoma, showing a positive response to chemotherapy and thermo-chemotherapy. DC was in complete remission after 3 years. At the age of 5, a new clinical presentation led to the discovery of an alveolar rhabdomyosarcoma. Treatment, including chemotherapy and radiotherapy, reduced the tumour mass by more than 80%. He developed synovitis in his left knee. Unfortunately, DC died before further investigations.

Key words: **retinoblastoma, second cancer, paediatrics.**