

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

N°.....

THESE

**Les traitements conservateurs de
rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel
Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie
Tropicale Africaine (IOTA)**

Présentée et soutenue publiquement le 16/08/2019 devant la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par Mlle. DOUMBIA Hawa

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat).

Jury

Président : Pr Cheick Bougadari TRAORE

Membre : Dr Koniba DIABATE

Co-directeur: Dr Fousseyni TRAORE

Directeur: Pr Boubacar TOGO



**DEDICACES ET
REMERCIEMENT**

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 : DOUMBIA Drissa

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 : Mme DOUMBIA ASSITAN Damba

Merci pour toute l’affection que tu m’as donnée en ce jour solennel, personne mieux que toi ne mérité 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. Trouvez ici tout l’amour que je porte pour toi ma maman.

A mes oncles :DOUMBIA Issouf , Mahamadou , Djémory , Ibrahim , Daouda , Abdoulaye , Diabaté Moussa , Sinè , Basékou , Chaka , Souleymane , Seyba.....

Pour toute une vie d’attention et d’écoute à mon éducation. Recevez ici ma profonde Gratitude pour tous les soutiens moraux que vous m’avez apportées durant tout le long trajet de mes études. Trouvez ici ma gratitude.

A mes tantes :Pr Djènèba , Maman, Tenin Aichata, Tenin Batoma , Tenin Mariama , Tani Massan , Tani Awa , Tani , Bagnini , Tan Mamou , Tani Alimatou , Tani Aicha ,

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Je ne saurais vous remercier assez pour vos soutiens, surtout matériel, trouvez à travers ce travail qui est le votre toute mon affection. Que Dieu vous bénisse.

À mes très chères grand-mères : SOUMANO Aminata, KOUYATE Maimouna , DOUMBIA Djénéba

Vous avez toujours été là pour moi, avec tendresse, générosité, et tolérance. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma grande estime et de ma profonde affection.

A mes frère et sœurs : Liliane, M'Polo , Djamal , Fatoumata , Moussa

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

A mes cousin(e)s : Je me réserverai de citer des noms au risque d'en omettre quelques-uns. Remerciements infinis à vous tous.

A tous les membres des grandes familles Samaké , Kéita , Diabaté ,Sidibé ,
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 monde

Remerciements

La promotion FEU Pr ALWATA IBRAHIM :

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, tante Lucienne, Adam Cissé, MALLE Adam

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.

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.

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 traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Les désormais docteurs et thésards du service : Keïta Mohamed , Zigmé Salif , Diarra Fatoumata Nana , Touré Hama , Touré Niakalé

Pour votre sympathie et la bonne collaboration.

Mes amis :Coulibaly Moussa , Cissé Oumou , Diarra Adama ,DIALLO Cheickh T ,Kéïta Ismaël , Diallo Lamine , DIAKITE Bakary , TOGOLA Nana Kadidiatou , KOUMARE Mariam , SYLLA Fatoumata Bintou , TANAPO Kadidja , DANSOKO Nassira ,DIAKITE Djènèba , SOUMANA Abdoulaye Salamatou , MAÏGA Houssenatou , Koné Bakary, Fatoumata SOGODOGO

Je ne sais point comment vous rendre le trésor de solitude manifesté par votre personne pour me soutenir dans ces moments difficiles que j’ai traversés .Vos grandes attentions et votre disponibilité ont été une aide précieuse pour moi. Par ces quelques mots d'amitié je tiens à vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance sans failles. Que dieu vous bénisse. Amen !

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**

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur TRAORE Cheick Bougadari

- ✓ 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 JUGE

Pr SYLLA Fatou

- ✓ Professeur en ophtalmologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie
- ✓ Pédiatre Ophtalmologiste
- ✓ Chef de service d'ophtalmo-pédiatrie
- ✓ Présidente du fond social du CHU IOTA
- ✓ Présidente de la CME

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.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

A NOTRE MAITRE ET JUGE

DOCTEUR DIABATE KONIBA

- ✓ Maître Assistant en Radiothérapie du CAMES
- ✓ Membre de Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
- ✓ Membre de la Société Malienne d'Imagerie Médicale
- ✓ Praticien Hospitalier à l'Hôpital du Mali
- ✓ Nous sommes profondément honorés par votre présence au sein de ce jury.

Cher maître,

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



Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Dr TRAORE Fousseyni

- ✓ Maître-assistant en pédiatrie à la FMOS
- ✓ Pédiatre oncologue
- ✓ Praticien Hospitalier au CHU Gabriel TOURE

Cher maître,

C'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités scientifiques, votre disponibilité et votre simplicité nous ont marquées dès le premier abord.

Vous avez accepté malgré vos multiples sollicitations d'évaluer ce travail et de l'améliorer par votre contribution.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre très haute considération.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR

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
- ✓ Chef de la filière de Pédiatrie à la FMOS
- ✓ Membre groupe franco-africain d’oncologie-pédiatrique
- ✓ Professeur agrégé et maître 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 MATIERES**

Liste des tableaux et figures.

Tableaux

Tableau 1. . Répartition selon le pays d’origine	60
Tableau 2. . Répartition selon le Sexe	60
Tableau 3. . Répartition selon la forme.....	61.
Tableau 4. . Répartition selon la circonstance de découverte.....	62
Tableau 5. . Répartition selon la classification histologique	62
Tableau 6. . Répartition selon l'exclusion.....	63
Tableau 7. . Répartition selon la trophicité.....	63
Tableau 8. . Répartition selon la toxicité	64
Tableau 9 . . Répartitiion selon la classe ABC.....	64
Tableau 10. .Répartition selon le devenir du malade par traitement conservateur intravitréen.....	65
Tableau 11. . Répartition selon le devenir du malade par chimiothérapie néoaduvante.....	65
Tableau 12. . Répartition selon le type de traitement conservateur	66
Tableau 13.. Répartition du devenir du malade concernant la forme extraoculaire non métastatique.....	66

Figures

Figure 1. : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.....	12
Figure 2.Schéma montrant les 3 portions du nerf optique.....	14
Figure 3. Anatomie des voies lacrymales	16
Figure 4. . Leucocorie	17
Figure. 5. fond d’œil au moment du diagnostic d’un rétinoblastome.....	19
Figure 6. Visualisation d’une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit l’ensemble de la cavité vitréenne.....	21
Figure 7. Atteinte intra-oculaire et du nerf optique intra-orbitaire en IRM..	22
Figure. 8. Aspect macroscopique du rétinoblastome sur une pièce d’énucléation la tumeur est blanc friable endophytique.....	25
Figure 9. Aspect histologique d’un rétinoblastome bien différencié : prédominance des formations en rosette de Flexner Wintersteiner (flèche rouge).....	26
Figure. 10. Schéma montrant les voies de dissémination du rétinoblastome.	28
Figure.11.Etude indirecte de gène RB1	53
Figure. 12. Survies globales fonction de l’extension.....	75



ABREVIATIONS

Liste des abréviations

Abréviations

AMCC: Alliance Mondiale Contre le Cancer.

CAMES: Conseil Africain et Malgache pour l'Enseignement Supérieure.

Carbo : Carboplatine.

CHU GT : Centre Hospitalier et Universitaire Gabriel Touré.

CO : Cyclophosphamide Oncovin.

GFAOP : Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique.

IOTA : Institut d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IV : Intra-Veineuse.

IVD : Intra Veineuse Directe.

IVT : Intra-Vitréenne.

KG : Kilogramme.

LCR : Liquide Céphalo-rachidien.

LDH : Lactate Déshydrogénase.

NFS : Numération Formule Sanguine.

ONCO : Oncologie.

Rb : Rétinoblastome.

TDM : Tomodensitométrie.

VCE : Vincristine-Etoposide-Cysplatine.

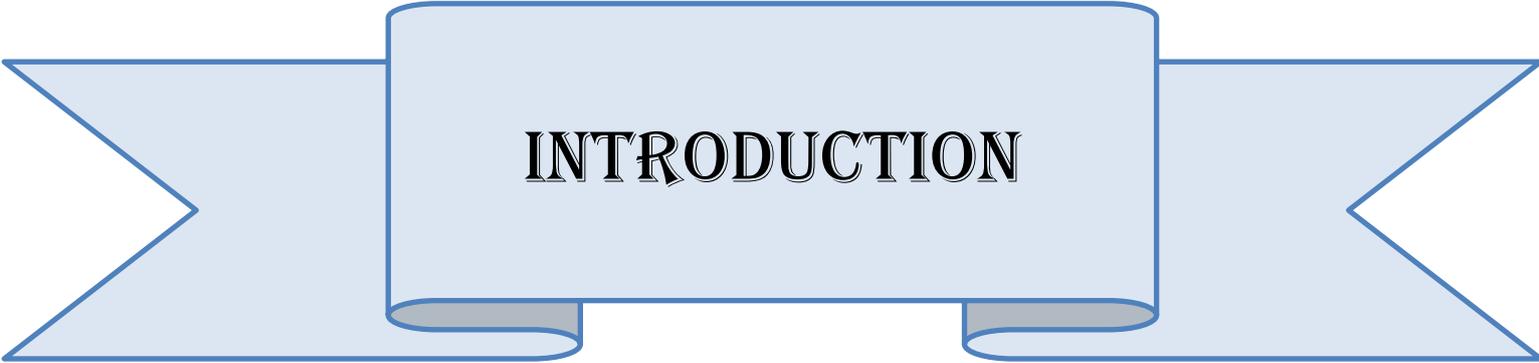
VCR : Vincristine.

Table des matières

1. Introduction	2
▪ 2 Objectifs	5
Objectif général :	5
3 . Généralité.....	7
I. Définition :	7
II. Épidémiologie :	7
III. Rappel Anatomique :	8
▪ L’enucléation	29
▪ Les indications de l’enucléation	30
4. Matériels et Méthodes :	56
1. Cadre d’étude :	56
2. Type d’étude :	56
3. Période d’étude :	56
4. Population d’étude :	56
5. Critères d’inclusion :	56
6. Critères de non-inclusion :	56
7. Échantillonnage :	57
Résultats	59
Discussion :	66
Conclusion :	74
Recommandation	77
References	79

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel
Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

ANNEXES 96



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

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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].

La survie à long terme des patients atteints de forme héréditaire reste menacée par le risque de survenue de tumeurs secondaires. Le pronostic vital 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 une extension orbitaire voire une forme métastatique. Plusieurs études ont été faites sur la prise en charge du Rb mais concernant le traitement conservateur aucune étude n'a été menée, motivant ainsi notre travail à l'I.O.TA et au CHU Gabriel Touré.



OBJECTIFS

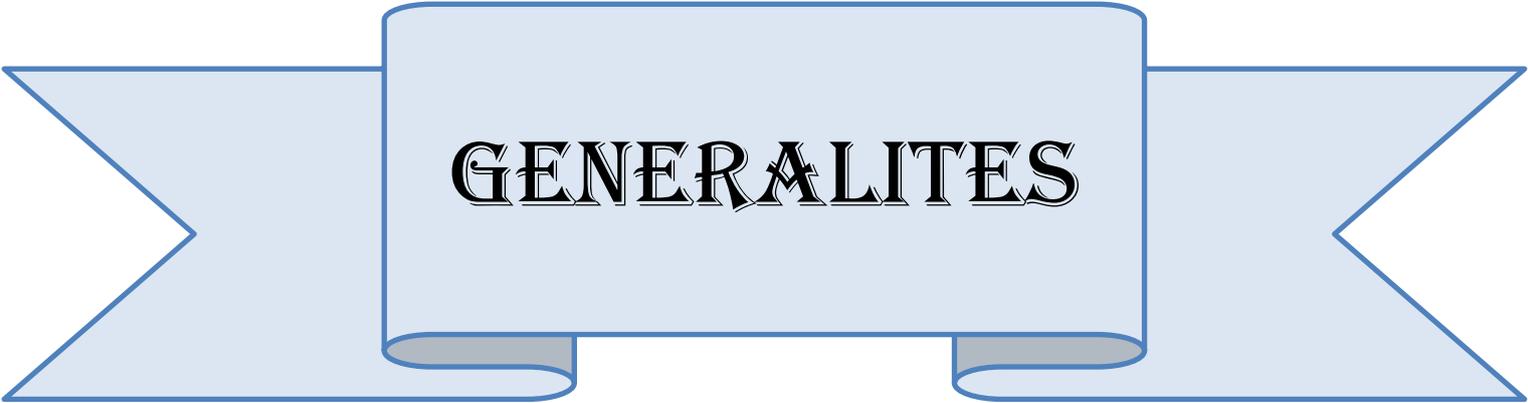
1. 2 Objectifs

Objectif général :

Evaluer le maintien de l'efficacité du traitement en termes de conservation oculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du GHU Gabriel Touré et à l'Institut d'Ophtalmologie Tropical de l'Afrique (I.O.T.A)

Les Objectifs Spécifiques :

1. Evaluer les différentes modalités thérapeutiques conservatrices utilisées et soulever les difficultés de prise en charge
2. Décrire les aspects cliniques, para-cliniques et thérapeutiques conservatrices du rétinoblastome intraoculaire bilatéral
3. Déterminer la survie globale des enfants atteints de rétinoblastome intra-oculaire bilatéral ayant bénéficié de traitements conservateurs.



GENERALITES

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].

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 a 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 2 symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la **leucocorie** et le **strabisme**.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

L’examen du fond d’œil permet le diagnostic, l’échographie, le scanner et l’IRM pouvant y contribuer.

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

Le risque visuel, la possible nature héréditaire 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 :

L’anatomie de l’œil 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 :

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

- ✓ 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 couvre environ un cinquième de la surface de l'oeil. C'est le premier dioptré du système optique oculaire, et sert de fenêtre qui laisse pénétrer la lumière dans l'oeil. Sur le plan histologique la cornée est composée de 5 couches parallèles entre elles :

- ✓ 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'oeil, auquel elle assure ainsi la protection. Elle donne insertion aux muscles oculomoteurs et se continue en avant par la cornée.

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

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.

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 sa couleur.
- ✓ Des cellules musculaires lisses : certaines disposées en rayon (qui constituent le muscle dilatateur de la pupille) et d'autres en cercle (qui constituent le muscle sphincter de la pupille).

b. **Le corps ciliaire** :

Partie intermédiaire de l'uvée, sous forme d'un anneau saillant à l'intérieure de l'oeil. Il joue un rôle fondamental dans l'accommodation et la sécrétion de l'humeur aqueuse.

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 couche visuelle (ou couche interne)**

C'est la couche la plus interne des couches qui constituent le globe oculaire. Elle comprend la rétine et le nerf optique.

a. **La rétine** :

La rétine est une membrane nerveuse hypersensible qui tapisse le fond de l'oeil. C'est une pellicule formée de 10 couches de cellules. Elle est très vascularisée. Elle est composée de centaines de millions de cellules nerveuses : les cônes et les bâtonnets. Les cônes et les bâtonnets sont des cellules photoréceptrices. On a beaucoup plus de bâtonnets (130 millions) que de cônes (6-7 millions). Les cônes ont besoin de plus de lumière que les bâtonnets pour être excités. Ils réagissent plus en éclairages diurnes qu'en éclairage nocturne. Les bâtonnets ont besoin de beaucoup moins de lumière pour produire un potentiel récepteur, ils assurent la vision nocturne. Il existe 3 sortes de cônes qui réagissent à des longueurs d'onde différentes : bleu, vert, rouge. Les cônes sont donc responsables de la vision des couleurs. Les bâtonnets ne participent pas à la vision des couleurs. C'est un tissu sensible et fragile. Elle a comme épaisseur de 0.1 à 0.4 mm.

L’histologie de la rétine :

La rétine humaine présente du point de vue histologique 10 couches (figures 2). 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.

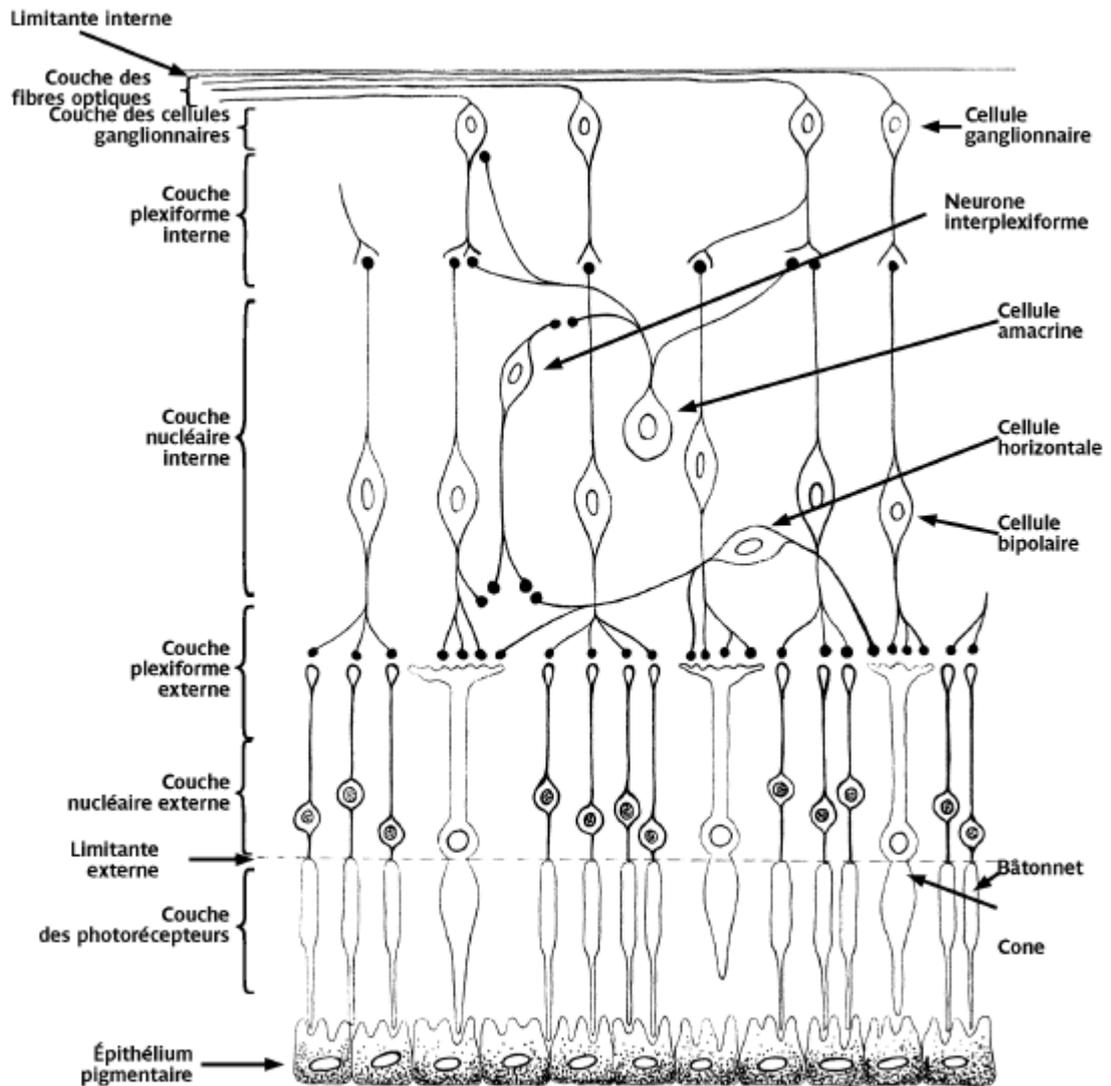


Figure 1 : schéma objectivant les différentes couches de la rétine.

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 fovéale au centre et le clivus qui borde latéralement la dépression

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

- ✓ 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-canaulaire :

- ✓ 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 crâne.

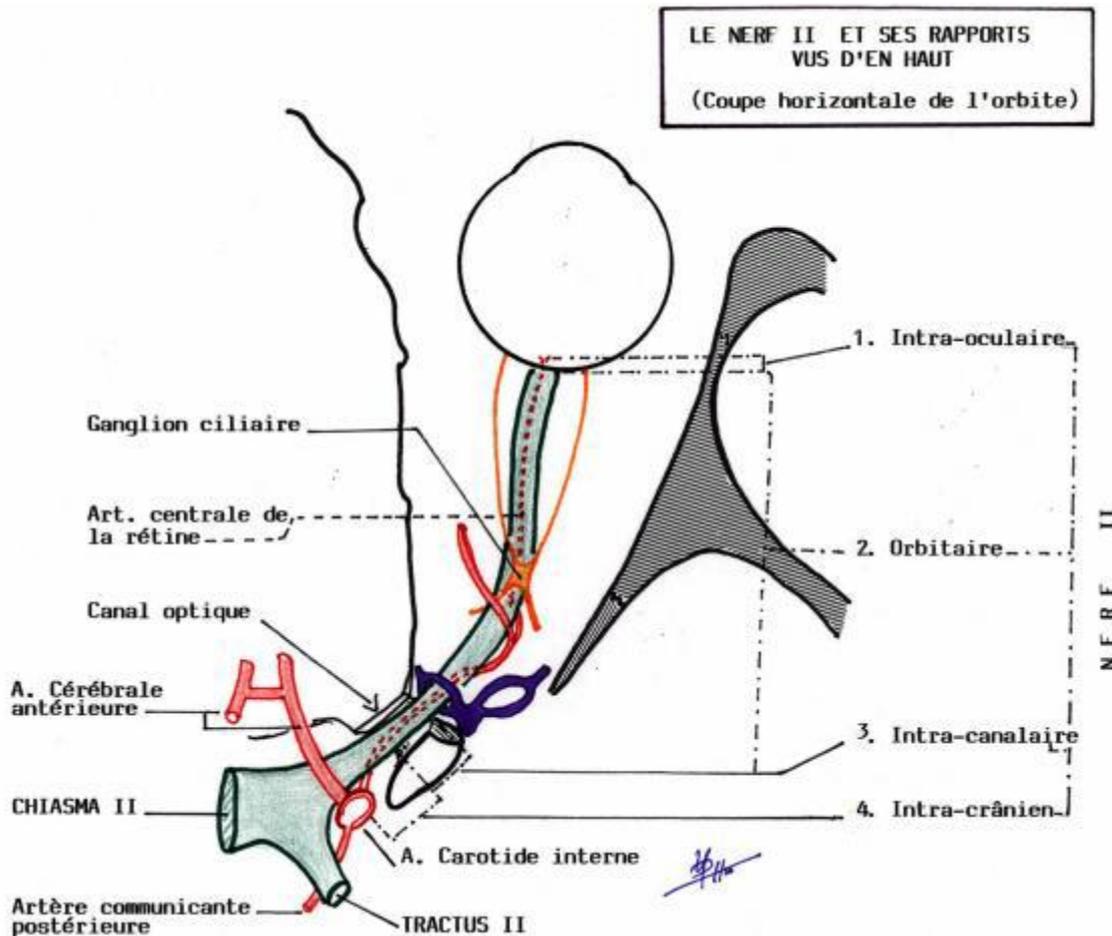


Figure 2 : schéma montrant les 3 portions du nerf optique

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 constamment renouvelé, 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.

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.

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

La motilité du globe oculaire est assurée par 6 muscles oculo-moteurs comprenant 4 muscles droits et 2 muscles obliques.

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 traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

- ✓ 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.

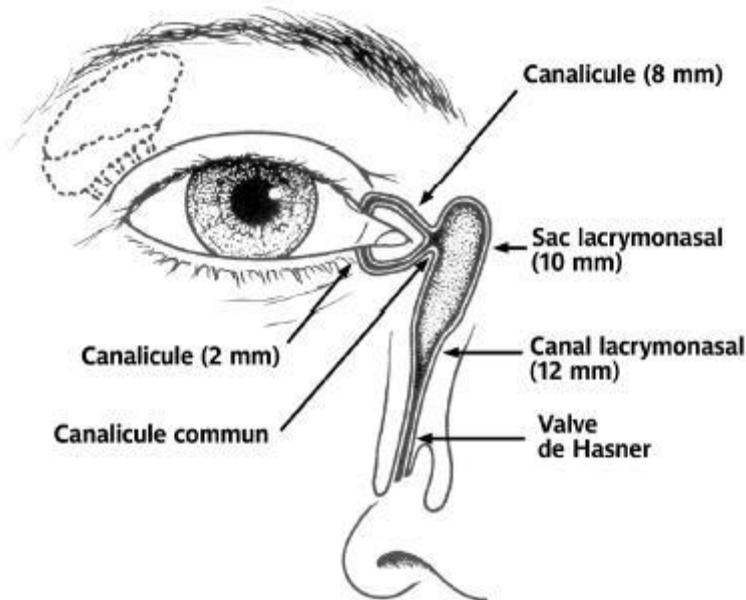


Figure 3 : Anatomie des voies lacrymales.

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 et le strabisme**.

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

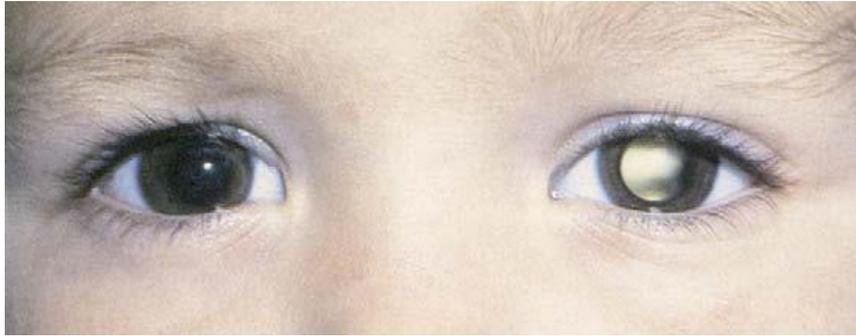


FIGURE 4 : Leucocorie

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 médecins ; 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'oeil en ophtalmoscopie indirecte sous anesthésie générale afin de permettre un diagnostic précoce.

Les autres signes :

Les autres circonstances de diagnostic 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 permettant le plus souvent d'emblée le diagnostic de rétinoblastome.

Confirmation du diagnostic

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

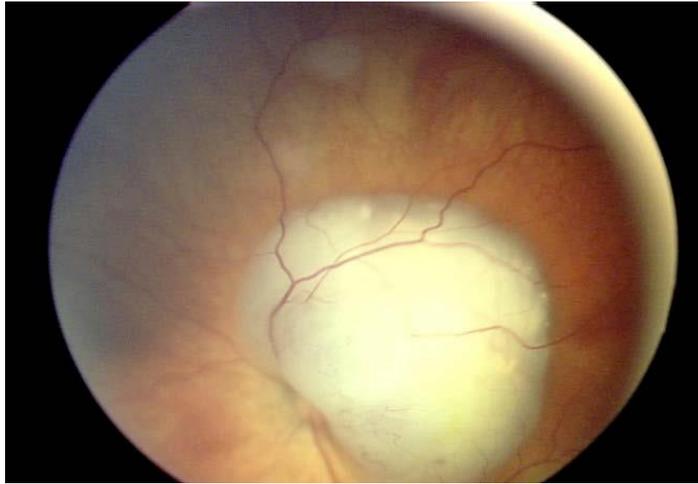


Figure 5 : Fond d'œil au moment du diagnostic de rétinoblastome

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**) [15]. 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 [15]

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.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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 intravitréens 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

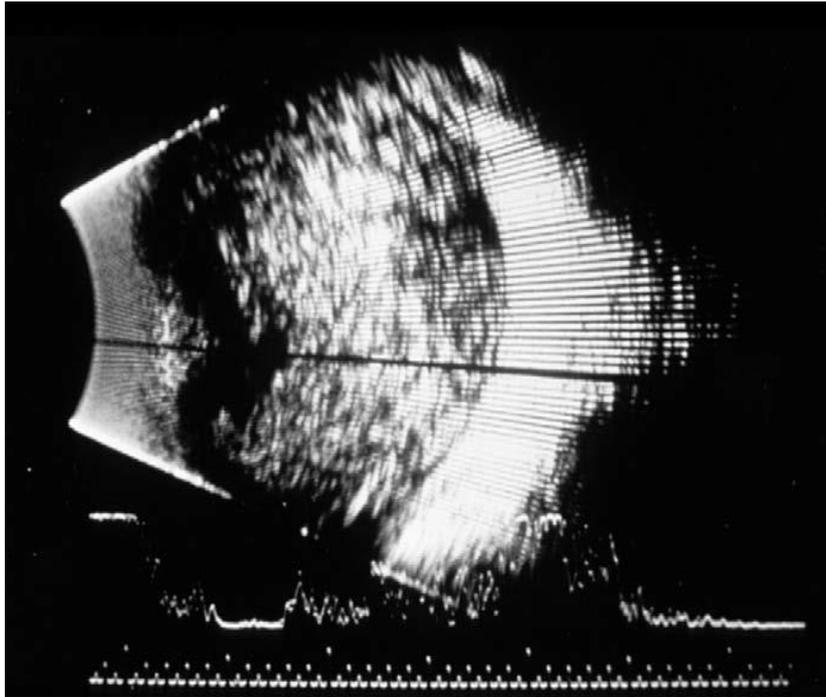


Fig. 6. Visualisation d’une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit l’ensemble de la cavité vitréenne.

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 [16] et évite toute irradiation chez les sujets porteurs d’une prédisposition génétique au risque de sarcome.

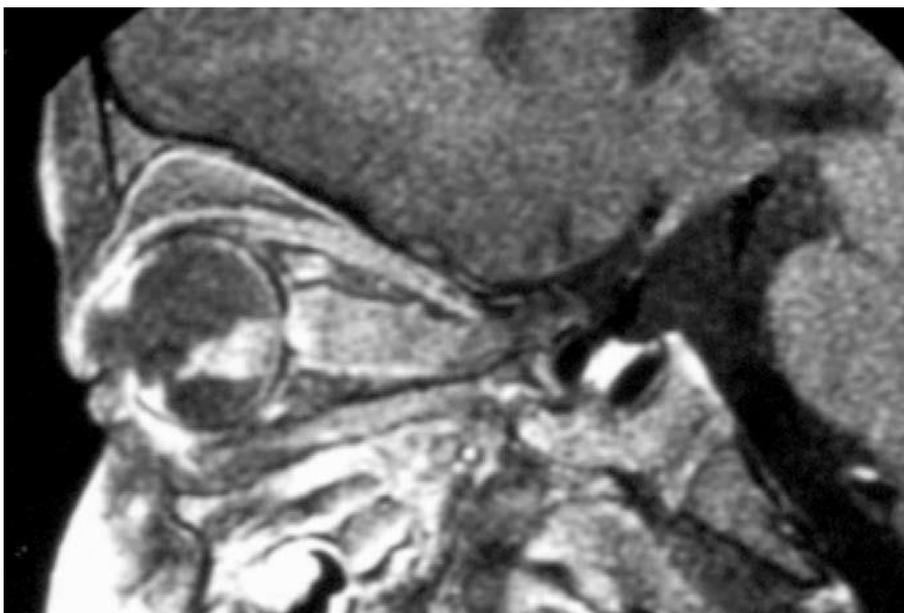


Fig. 7 Atteinte intra-oculaire et du nerf optique intra-orbitaire en IRM

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 la vitre. L'envahissement de la vitre 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 a 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 entraine 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 :

De nombreuses affections du fond œil chez l'enfant en bas âge peuvent simuler un rétinoblastome. Certaines sont de diagnostic facile, d'autres par contre posent un réel problème pouvant aller jusqu'à l'énucléation.

La classification des différents diagnostics différentiels [92].

A. Malformations congénitales :

- Persistance et hyperplasie du vitré primitif
 - Colobome de l'uvée postérieur
 - Fibres à myéline
 - Morning Glory Syndrome
 - Plis falciforme de la rétine
 - Retinoschésis congénital lié à l'X
 - Dysplasie rétinienne
 - Maladie de Norrie
 - Incontinentia pigmenti
 - Cataracte congénitale
- B. Maladies vasculaires :
- Rétinopathie des prématurés
 - Maladie de Coats

- Vitréorétinopathies exsudatives familiales C. Maladies inflammatoires :
 - Toxocarose oculaire
 - Toxoplasmose congénitale
 - Cytomégalovirus congénitale
 - Rétinite à herpes simplex
 - Endophtalmie endogène
 - Cellulite orbitaire
- D. Phacomatoses
- Hamartome astrocytaire de la rétine
 - Hémangiome capillaire de la rétine
 - Neurofibromatoses de Von Recklinghausen type 1
- E. Tumeurs
- Leucémie
 - Xanthogranulome juvénile
 - Medulloépithélium
 - Gliome du nerf optique
 - Syndrome de Sturge Weber et Krabb
 - Hamartome combiné de la rétine et de l’épithélium pigmenté
- F. Traumatismes
- Corps étranger intra oculaire
 - Contusion du globe
 - Syndrome de l’enfant battu
- G. Divers
- Hémorragie du vitré
 - Décollement de rétine reghmatogene

Une étude récente faite en 2013 par Shields a montré que 604 patients soit 22% d’un total de 2775 cas qui sont reçu pour suspicion de rétinoblastome, étaient des pseudo-rétinoblastomes [59].

■ ***Diagnostic anatomopathologique***

L’examen anatomopathologique de la pièce d’énucléation comporte
Macroscopie

A l’ouverture du globe, le rétinoblastome se présente comme une masse friable, de la consistance d’une purée de pois blanc gris, parfois rosé, homogène ou granuleuse par la présence de calcifications blanches crayeuses, parfois parsemée de petites cavités correspondant à des foyers de nécroses (Fig. 17) Sastre-Garau X. 2009 [62].

L'étude macroscopique permet aussi la distinction entre les différentes formes d'évolution de la tumeur : endophytique, exophytique, mixte



Figure 8 Aspect macroscopique du rétinoblastome sur une pièce d'énucléation la tumeur est blanc friable endophytique [62]

■ Microscopie

Le tissu tumoral du rétinoblastome est formé de cellules avec un noyau rond, ovale ou en fuseau. Ce noyau est hyper chromatique entouré d'un cytoplasme très peu abondant. L'activité mitotique est élevée. C'est une tumeur de haute malignité à fort index mitotique [63].

Chaque tumeur est entourée d'une vascularisation trop dense ce qui crée des images de nécrose avec formation de rosettes de Flexner Wintersteiner (cellules tumorales viables entourant un vaisseau). La rosette est caractérisée par une seule rangée de cellules en forme de colonne avec cytoplasme éosinophile et un noyau situé en périphérie [25].

La formation de rosettes de Flexner-Wintersteiner, bien organisées, est un trait caractéristique du rétinoblastome que l'on ne voit pas dans les autres tumeurs neuroblastiques [103].

Cette tumeur présente plusieurs niveaux de différenciation : bien, moyen, peu et indifférencié. □ le rétinoblastome bien différencié : il est caractérisé par une densité cellulaire importante et uniforme avec une disposition péri vasculaire en fleurettes qui sont des amas curvilignes de cellules composés de segments internes de cônes et de bâtonnets (traduisant un haut degré de différenciation) ou une organisation en rosettes (rosettes de Flexner et Wintersteiner) (Fig. 8). Ces dernières sont très caractéristiques du rétinoblastome et sont très fréquentes dans les tumeurs très jeunes. Cette forme est lentement évolutive, elle est réputée d'être très peu chimio et radiosensibles.

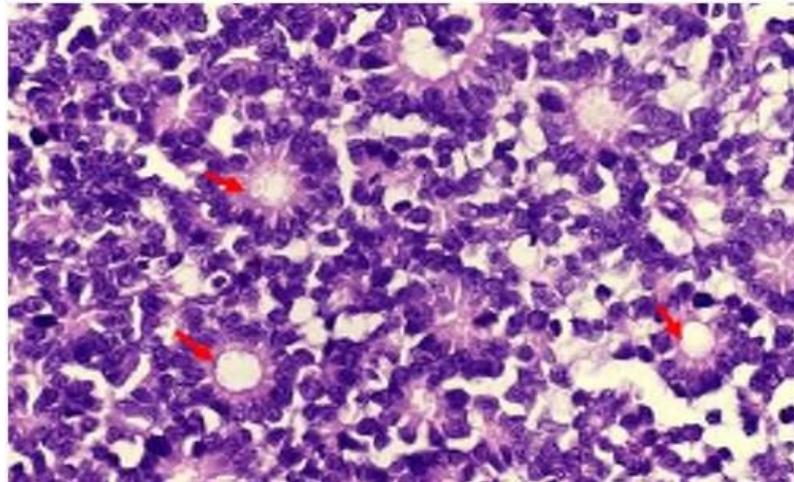


Figure 9 :Aspect histologique d’un rétinoblastome bien différencié : prédominance des formations en rosette de Flexner Wintersteiner (flèche rouge) [76]

- Les rétinoblastomes moyennement différenciés, peu ou indifférenciés se présentent avec une perte progressive de cet aspect en fleurettes et en rosettes.

Certains auteurs comme Mendoza PR (2015) et Suryawanshi P (2011) considèrent le degré de différenciation de la tumeur comme un indicateur pronostic important et que ces formes indifférenciées sont pourvoyeuses de récurrences et de métastases [64, 65].

Les cellules du rétinoblastome libérées par la tumeur restent viables dans le vitré et dans l’espace sous rétinien et vont donner de nouvelles tumeurs. Sur le plan histologique, il est difficile de différencier un rétinoblastome multifocal par mutation génétique (héréditaire) d’un rétinoblastome non héréditaire dont les foyers de la dissémination l’ont rendu multifocal [63].

■ Voies de dissémination

Le rétinoblastome est classiquement une tumeur de haute malignité. Il est capable d’infiltrer les tissus, de rompre les barrières, de disséminer et de proliférer n’importe où. La vitesse de croissance précise n’est pas connue. Elle varie selon la vascularisation, la nature histologique, la localisation ou les facteurs de croissance [66].

A l’intérieur d’un même foyer, se produit à la fois des proliférations rapides autour d’axes vasculaires et des nécroses massives. Ces nécroses favoriseraient les métastases locales et à distance, en ouvrant des voies

vasculaires et en isolant des fragments de tumeurs qui peuvent migrer dans le vitré ou dans l’espace sous rétinien [66].

La tumeur s’étend localement dans 3 directions principales: (Fig. 19)

- 1) en antérieur: elle s’étend dans la cavité vitréenne, vers le corps ciliaire et la chambre antérieure entraînant la formation d’un pseudo-hypopion ou un glaucome par passage des cellules tumorales friables (très faible cohésion) dans l’humeur aqueuse.
- 2) en postérieur : elle s’étend vers le nerf optique et l’espace sous arachnoïdien.
- 3) en profondeur: elle s’étend vers la choroïde, la sclère et l’orbite.

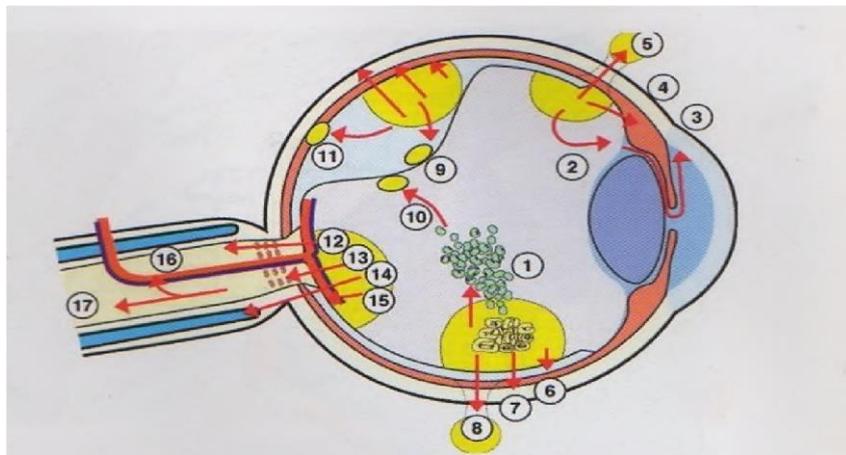


Figure 10 : Schéma montrant les voies de dissémination du rétinoblastome: Voie antérieure segment antérieur, voie postérieure le nerf optique et la voie sous arachnoïdienne, voie sanguine par atteinte choroïdienne et orbitaire [18].

- | | |
|--|--|
| 1-essaimage vitréen | 10- ensemencement épi rétinien |
| 2-envahissement de la chambre postérieure | 11- ensemencement s/rétinien et choroïdien |
| 3-envahissement de la chambre antérieure | 12- infiltration rétro laminaire NO |
| | 13- infiltration laminaire du NO |
| 4-infiltration du corps ciliaire | 14- infiltration de l'espace sous arachnoïdien |
| 5-extériorisation transsclérale antérieure | 15- infiltration pré |

	laminaire
6- infiltration rétinienne profonde	16- infiltration de la veine centrale de la rétine
7-envahissement choroïdien	
8- extériorisation transsclérale	17- infiltration du nerf optique
9- ensemencement sous rétinien	

La tumeur s'étend en dehors du globe aussi en 3 directions :

- 1) vers l'orbite : par l'intermédiaire de la choroïde et de la sclère.
- 2) vers le cerveau : à partir de l'espace sous arachnoïdien par l'intermédiaire du LCR ou par métastase par voie hématogène.
- 3) vers le corps entier : par diffusion hématique ou lymphatique préférentiellement vers l'os (boîte crânienne et les os longs), vers le foie, le rein et rarement vers le poumon.

L'extension extra oculaire selon Gombos DS (2007) se produit généralement dans les 6 mois après le début de la maladie [39].

■ 7.4. Facteurs de risque histologiques

Dans la littérature plusieurs auteurs ont porté une grande importance à l'évaluation des facteurs de risque histo pathologiques [25, 64, 67, 68].

Divers facteurs ont été pris en considération : le degré de différenciation, l'index mitotique, la nécrose mais surtout le degré d'extension.

Cette extension est recherchée au niveau du nerf optique (pré-laminaire, laminaire, rétrolaminaire, tranche de section), au niveau de la choroïde (superficielle ou profonde), de la sclère et de la chambre antérieure.

Il existe 3 types de facteurs de risque histologiques (FRH) de gravité croissante:

- FRH minimales
- FRH moyennes
- FRH majeures

Cependant il n'existe pas de consensus quand à l'évaluation de ce risque.

Les FRH minimales : regroupent l'atteinte choroïdienne minimale inférieure à 3 mm isolée ou associée à l'atteinte pré-laminaire et laminaire du nerf optique [64, 168170]. Tous ces FRH ne nécessitent pas de traitement adjuvant.

L'atteinte choroïdienne massive isolée est considérée par certains auteurs comme Aerts I (2013) et Chantada GL (2004) comme FRH minimale [68, 70].

- Les FRH moyens : regroupent l’atteinte rétro-laminaire, l’atteinte de la chambre antérieure et l’atteinte choroïdienne massive [25, 67, 69, 70].
- Les FRH majeurs : tous les auteurs s’accordent sur l’atteinte sclérale et ou l’atteinte des gaines méningées et ou de la tranche de section du nerf optique comme des facteurs de haut risque de métastase.

■ **3.9 Traitement du rétinoblastome**

La prise en charge thérapeutique d’un patient atteint de rétinoblastome est très complexe. Elle nécessite la collaboration d’une équipe multidisciplinaire expérimentée (onco-pédiatre, pédiatre, ophtalmo pédiatre, anatomopathologiste, radiologue, radiothérapeute, généticien, psychologue, neurochirurgien interventionniste et oculariste) regroupée le plus souvent dans un centre de référence équipé d’une variété de moyens thérapeutiques.

Le but du traitement est d’abord de sauver la vie, ensuite de garder le globe et enfin de préserver une fonction visuelle toute en minimisant la toxicité et les effets secondaires à long terme des différents traitements [33, 20, 71].

Au début du XXe siècle, le traitement du rétinoblastome se basait sur l’énucléation systématique, la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Ces stratégies lourdes comportaient le gros désavantage d’être radicales en supprimant l’organe malade ou en entraînant des effets secondaires importants comme c’est le cas de la radiothérapie externe qui est responsable des tumeurs malignes radio induites.

Ces dernières années ont connu un développement de nouvelles molécules anticancéreuses moins toxiques, des voies d’administrations plus sélectives, des techniques de radiothérapie plus ciblées et sans oublier la série de nouveaux traitements conservateurs focaux, performants qui peuvent être associés sur le même œil voire la même tumeur [72].

Donc actuellement, le rétinoblastome est un cancer potentiellement curable.

■ Modalités thérapeutiques du rétinoblastome et leurs indications

Traitements radicaux

■ L’énucléation

Procédé radical, décrit pour la première fois par Wardrop 1809, rejeté dans son époque [27], l’énucléation est restée, pendant une longue durée, le seul traitement du rétinoblastome et demeure jusqu’à ce jour l’unique traitement de 1^{ère} intention pour les rétinoblastomes intra oculaire très avancés ; indiquée

dans le groupe E et certains stades D avancés de la classification IRC [33, 106, 114].

Malgré le développement des méthodes de traitement conservateur, de nombreuses études rapportent que le taux d'énucléation indiqué dans le traitement du rétinoblastome unilatéral qui se rapproche des 80% n'a pas changé depuis plus d'une décennie [98, 113-115]. .

Cette technique s'est amélioré actuellement par :

- D'une part, l'utilisation du serre nœud qui a remplacé les ciseaux permettant la section du nerf optique le plus loin possible du globe oculaire (8-10 mm) et minimisant ainsi le risque d'atteinte de la tranche de section (principale voie de dissémination du RB) [113].
- D'autre part, la reconstruction de l'orbite anophtalme au moyen d'un implant permettant son développement harmonieux avec une bonne symétrie du visage. Différents types d'implants ont été utilisés. L'implant bio colonisable en hydroxyapatite, recouvert de treillis de vicryl, semble donner d'excellents résultats esthétiques. Grâce à sa colonisation vasculaire, il est très peu exposé aux infections et aux rejets [116, 117].

■ Les indications de l'énucléation

L'énucléation est indiquée dans les formes majeures du rétinoblastome qui ont un risque réel de dissémination métastatique, le stade D avancé et le stade E.

Une IRM doit être pratiquée systématiquement en préopératoire pour rechercher une extension de la tumeur au nerf optique auquel cas l'énucléation est précédée d'une chimiothérapie neoadjuvante.

En pratique, l'énucléation se discute en fonction de l'uni ou bilatéralité de l'atteinte.

- Dans le cas du rétinoblastome unilatéral, elle est indiquée d'emblée dans les cas suivants [108, 109]:
 - Un rétinoblastome occupant plus de 2/3 de la cavité oculaire.
 - Un glaucome néo vasculaire.
 - Une extension au niveau de la chambre antérieure.
 - Une infiltration du nerf optique clinique confirmée radiologiquement.
 - Une extériorisation de la tumeur à l'orbite.
 - Enfin, en absence de moyens pour un traitement conservateur ou impossibilité d'un suivi régulier du patient.
- Dans le cas du rétinoblastome bilatéral, l'indication de l'énucléation doit être décidée avec une grande prudence même si au départ l'atteinte

est très asymétrique. L'évolution du meilleur œil est imprévisible. Dans ces cas, il faut toujours tenter un traitement conservateur au niveau des deux yeux et n'indiquer l'énucléation que s'il existe un réel risque de dissémination de la maladie.

L'énucléation est suivie immédiatement d'un prélèvement tumoral à l'aiguille en vue d'une étude génétique de la tumeur en biologie moléculaire avant d'adresser la pièce pour l'examen anatomopathologique. Ce dernier permet de confirmer le diagnostic histologique du rétinoblastome et surtout d'évaluer les facteurs de risque qui conditionnent le pronostic [118].

Le protocole RBSFOP 2001 (RB société française oncologie pédiatrique) standardisant les indications de traitement adjuvant post énucléation classe les FRH en 3 groupes [83, 118, 114, 119]:

✓ 1^{er} groupe à bas risque: absence ou infiltration superficielle de la choroïde, absence ou atteinte pré laminaire du nerf optique ; dans tous ces cas la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée.

✓ 2^{ème} groupe risque moyen ou intermédiaire: atteinte massive de la choroïde et ou atteinte laminaire et post laminaire et ou atteinte du segment antérieur. Ces atteintes nécessitent quatre cures de chimiothérapie adjuvante.

✓ 3^{ème} groupe à haut risque : l'atteinte de la tranche de section et ou atteinte des gaines méningées du nerf optique et ou atteinte extra sclérale.

Ce groupe nécessite six cures de chimiothérapie adjuvante associant 3 drogues avec intensification et transplantation de cellules souches autologues ou alors une radiothérapie externe de la cavité est indiquée.

Tous les auteurs s'accordent sur l'atteinte orbitaire et l'atteinte de la tranche de section comme étant des facteurs à haut risque [106, 109, 119,] nécessitant un traitement adjuvant.

La réhabilitation de la cavité anophtalme :

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

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

L'effet psychologique associé à ces défauts sur le patient exige une réparation immédiate et une intervention de réadaptation par une équipe de spécialistes

(ophtalmologiste, prothésiste, chirurgien plastique, maxillo-faciale et psychologue).

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

▪ *L'exentération*

C'est une modalité de traitement du rétinoblastome très rarement citée dans la littérature récente de la prise en charge du rétinoblastome dans les pays développés. Intervention très mutilante, l'exentération est malheureusement encore pratiquée dans les pays en développement. Elle est l'ultime traitement des formes très tardives avec envahissement des parties molles orbitaires. Elle est indiquée aussi dans certaines formes de récurrences intra cavitaires en absence de la radiothérapie.

Elle consiste en l'ablation du globe et de toutes les parties molles de l'orbite ainsi que la glande lacrymale, les voies lacrymales d'excrétions, les paupières et le périoste en laissant la paroi osseuse à nue [114].

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 [22–26]. 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 [27,28]. 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 [29,30]. Lorsqu'il existe une atteinte très étendue de la rétine ou du vitré, le seul traitement conservateur possible est l'irradiation externe [28], mais les progrès dans la réalisation de cette technique (technique conformationnelle, utilisation de faisceaux de protons) permettent également d'espérer en diminuer les effets

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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 peut bénéficier d’un traitement conservateur bilatéral [32]

Traitement du Rb intraoculaire Bilatérale (recommandation du protocole GFAOP

<p>♦ Énucléation du côté le plus atteint après 2 cures VCE</p> <p>Traitement conservateur de l’œil controlatéral (Thermo-chimiothérapie et/ou Melphalan en intra vitréen)</p>	
<p>♦ Cure VCE</p> <p>Vincristine (1,5 mg/m²) à J1</p>	
<p>♦ Thermo-chimiothérapie</p>	<p>♦ Melphalan intravitréen</p>
<p>Carboplatine (600 mg/m²) à J1</p> <p>-Chimiothérapie : Carboplatine 560 mg/m²</p> <p>Perfusé entre 1 et 3 heures précédant le</p> <p>Laser.</p> <p>- Hyperthermie du lit tumoral sous AG au bloc</p> <p>- laser diode Trans pupillaire</p>	<p>- Indication : Essaimage vitréen</p> <p>- Melphalan 40µg en intravitréen (4-6 cycles)</p>

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

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

récidives 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-50 Gy

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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 [36]

- **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 (pinéaloblastome) 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 [41].
- 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 [42] ; 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 [40]. 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.

Le traitement conservateur du rétinoblastome comprend une série de différentes techniques utilisées seules ou le plus souvent en association dans un même œil voire dans la même tumeur [182].

Leurs indications sont très complexes. Elles doivent être posées en milieu onco ophtalmologique [178].

Ces indications dépendent de l'uni ou bilatéralité de l'atteinte, de l'âge de l'enfant, de la taille de la ou les tumeurs, de leur siège antérieur ou postérieur, de leur localisation par rapport à la papille et la macula et de l'existence ou non d'essaimage sous rétinien et ou vitréen.

▪ *Radiothérapie externe*

La radiothérapie externe a été utilisée pour la première fois en 1903 par Hilgartner [104]. Elle est restée pendant presque un siècle comme le seul traitement conservateur de cette tumeur très radiosensible [114]. Elle utilise un faisceau d'électron avec un champ latéral et un champ antérieur, une dose de 45 Gy est délivrée en cinq semaines. La radiothérapie en pédiatrie est perçue comme une arme à double tranchant.

La plupart du temps elle réussit le contrôle local de la tumeur mais ses risques à long terme sont malheureusement très menaçants. Ses indications ont beaucoup diminué ces 20 dernières années.

Elle est actuellement exceptionnellement proposée en première intention en raison de ses nombreux effets secondaires énumérés par plusieurs auteurs [119, 123-125], tels que :

- Le retentissement sur la croissance orbito-faciale surtout dans la zone irradiée entraînant des séquelles inesthétiques.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

- Le retentissement endocrinien par irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant un retard de croissance par insuffisance de sécrétion de l'hormone de croissance.
- Le déficit neurosensoriel et la perturbation cognitive
- La cataracte
- Hyposécrétion lacrymale avec ses conséquences sur la cornée
- La neuropathie et la rétinopathie post radique.
- La majoration significative du risque de second cancer dans le territoire irradié (l'ostéosarcome et le rhabdomyosarcome) ainsi qu'à distance.

Ces risques semblent diminuer considérablement avec le développement de nouvelles techniques de curiethérapie et les progrès de la radiothérapie conformationnelle.

Cependant la radiothérapie garde actuellement encore quelques indications limitées aux échecs des autres traitements conservateurs sur le seul œil restant ou dans le groupe V de Reese avec atteinte bilatérale évoluée selon Desjardins L (1999) [186] et Chan MPY 2009 [87] ou encore comme complément de traitement de la cavité orbitaire après énucléation présentant des FRH majeurs [88].

▪ *Radiothérapie stéréotaxique (conformationnelle)*

Une nouvelle méthode d'irradiation du rétinoblastome qui utilise un matériel sophistiqué permettant une réduction significative de la dose délivrée aux organes critiques (le cristallin, le nerf optique, la glande lacrymale, le tissu péri oculaire et l'orbite). Cette technique est aussi efficace que la radiothérapie externe classique avec l'irradiation ciblée du seul volume tumoral [88].

Elle nécessite une anesthésie générale et un masque thermoformé qui assure l'immobilisation parfaite du patient. La réduction de la dose au niveau des tissus sains permet d'obtenir une réduction des anomalies de la croissance au niveau orbitaire ainsi qu'une réduction de l'incidence des sarcomes radio-induits.

Ses indications restent cependant limitées aux rétinoblastomes de stades avancés V de la classification de Reese dans leurs formes surtout bilatérales [33].

▪ *Protonthérapie*

Il s'agit d'une autre forme de radiothérapie sélective utilisant le faisceau de proton accéléré. Ce traitement a été initialement indiqué dans le cas du mélanome malin choroïdien. Il est appliqué récemment à certaines indications limitées du rétinoblastome. Elle conduit à une distribution homogène de la dose tout en diminuant le risque de cataracte de neuropathie et surtout d'hypoplasie orbitaire [89].

Le traitement nécessite le marquage du foyer tumoral par quatre clips de tantale fixés sur la sclère en regard de la tumeur sous une courte anesthésie générale afin de les repérer radiologiquement au moment de l'irradiation. Cette technique nécessite la bonne collaboration du malade, de ce fait elle n'est indiquée que chez le grand enfant à partir de 4 ans [88, 90].

Les indications sont les tumeurs bien limitées de la région papillo-maculaire et du pôle postérieur (résistant à la chimiothérapie et aux traitements locaux) et aux récives avant d'indiquer l'énucléation. Elle est aussi indiquée dans l'irradiation de la cavité orbitaire comme complément de traitement après énucléation dans les cas avec infiltration de la tranche de section du nerf optique. Contrairement à la radiothérapie externe, elle permet une meilleure épargne de l'os [88].

▪ Curiethérapie (brachythérapie)

La première utilisation de la curiethérapie dans le traitement du rétinoblastome date de 1980. Abramson et Ellsworth ont recommandé l'utilisation d'une plaque sclérale chez des patients avec une grosse tumeur solitaire ou chez les malades qui ont une progression de la maladie suite à une radiothérapie externe [91, 92].

La curiethérapie utilise soit des plaques d'iode 121, Iridium 192, du Cobalt 60 ou le Ruthénium 106. Le choix de l'isotope dépend de l'épaisseur de la tumeur : le Cobalt 60 est utilisé pour les tumeurs les plus épaisses alors que l'Iode 121 pour les tumeurs les moins épaisses [91].

Les disques d'iode 121 sont les plus utilisés émettant un rayonnement gamma de faible énergie qui permet de traiter avec efficacité des tumeurs périphériques antérieures à l'équateur ne dépassant pas 15 mm de diamètre et 3-7mm d'épaisseur avec un essaimage vitréen focal localisé [93].

La curiethérapie est indiquée aussi dans le traitement des tumeurs résiduelles ou récurrentes unilatérales [92].

Le disque d'iode est fixé à la sclère en regard de la tumeur au bloc opératoire sous anesthésie générale. Il est laissé en place le temps nécessaire pour

irradier le sommet de la tumeur, en générale 3-4 jours puis retiré sous une courte anesthésie générale.

Les disques sont utilisés en première intention dans les tumeurs périphériques dépassant l'indication de la cryothérapie ou en cas d'échec de cette dernière. Ils permettent la cicatrisation de la tumeur dans plus de 95% des cas.

Actuellement ils sont aussi utilisés à la place de la radiothérapie externe pour le traitement complémentaire de la cavité orbitaire selon Desjardins L (2012) [105].

Les complications sont la cataracte sectorielle, la maculopathie et la papillopathie post radique dans les tumeurs très postérieures [94].

▪ *Photocoagulation au laser xénon et laser argon*

Cette technique a été utilisée dans les années 70-80. Elle était indiquée dans le traitement des petites tumeurs ne dépassant pas 3 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur, distantes de 4 mm de la macula confinées à la rétine sans décollement de rétine et sans essaimage sous rétinien ou vitréen.

Elle consistait à entourer la tumeur par de impacts de laser afin de détruire complètement ses vaisseaux nourriciers.

Ce traitement a été rapidement abandonné à cause de ses nombreuses complications: la rupture accidentelle de la surface de la tumeur avec essaimage vitréen, la traction rétinienne et les phénomènes de fibrose qu'elle entraîne [95, 96].

▪ *Cryothérapie*

Cette technique a été utilisée pour la première fois en 1967 par Lincoff puis par Abramson en 1982 qui l'ont indiquée pour les tumeurs confinées à la rétine sensorielle sans essaimage vitréen, localisées en avant de l'équateur, ne dépassant pas 3,5 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur [95, 97].

La cryothérapie induit une congélation du tissu tumoral jusqu'à -90° c. Elle provoque une dénaturation des protéines de la cellule tumorale et des altérations de l'endothélium vasculaire avec thrombose et infarctus du tissu tumoral [33, 198].

Le traitement est réalisé sous anesthésie générale et sous contrôle du fond œil après une bonne dilatation. La tumeur est traitée par un triple gel dégel en trans conjonctival jusqu'au blanchiment de son sommet. Il peut être répété après un intervalle d'un mois. En cas d'échec après trois séances, il est préférable d'utiliser un disque d'iode 125 [146].

90% des tumeurs inférieure à 3 mm d'épaisseur sont cicatrisées de façon permanente, laissant une cicatrice plane atropho-pigmentaire. Les complications sont rares : œdème palpébral, chémosis, décollement séreux

rétinien localisé et rarement une hémorragie du vitré dans les cas des grandes tumeurs [145, 149].

La cryothérapie « open cryothérapie » est aussi indiquée dans les formes avancées du rétinoblastome pour augmenter l'absorption de la chimiothérapie systémique par la tumeur. Quelques impacts de gel dégel en inférieur sont suffisants [120].

▪ *Thermothérapie*

Cette technique a été utilisée au départ pour le traitement du mélanome de la choroïde. En 1982 Lagendij K l'introduit pour la première fois dans le traitement du rétinoblastome [101].

C'est une technique qui utilise l'hyperthermie et non la photo coagulation du laser diode (infrarouge à 810 nm) qui est responsable de la destruction de la cellule tumorale par la dénaturation de ses protéines et le respect de la vascularisation rétinienne.

Elle n'est utilisée que pour les tumeurs du pôle postérieur et retro-équatoriales ne dépassant pas 3 mm de diamètre. Le traitement s'effectue sous anesthésie générale.

Le laser diode est monté soit sur l'ophtalmoscopie indirecte (le schepens) soit sur le microscope opératoire avec l'utilisation du V3M. Il consiste à diriger le rayon laser, après réglage de ses paramètres, en continu sur toute la surface de la tumeur avec une grande précision jusqu'à l'apparition d'un halo d'œdème péri-tumorale.

Cette technique permet à elle seule la destruction complète des foyers tumoraux inférieurs ou égaux à 1,5 mm [45].

▪ *Thermo chimiothérapie*

C'est actuellement le traitement conservateur le plus utilisé dans le rétinoblastome.

Ce mode de traitement associe l'administration du carboplatine dont l'action est potentialisée par la chaleur émise par le laser diode. Il consiste à administrer une perfusion de carboplatine 1 à 2 heure avant le traitement de la ou des tumeurs par le laser diode sous anesthésie générale [102, 103].

La thermo chimiothérapie est indiquée dans les tumeurs ne dépassant pas 10-12 mm de diamètre siégeant au pôle postérieur et en rétro-équatorial à distance de la fovéa et du disque optique et sans essaimage vitréen. Le réglage du laser doit répondre aux caractéristiques suivantes : une taille du spot de 0,8-1,2 mm, une puissance entre 200-600 mW et une durée de quelque secondes à 20 minutes. Ces paramètres sont réglés en fonction de la taille de

la tumeur et du degré de pigmentation de l'épithélium pigmenté. Chaque tumeur est ainsi traitée au laser jusqu'au blanchiment de sa surface. On réalise en général 3 cycles à 1 mois d'intervalle. Cette technique permet une cicatrisation de la tumeur dans 86% des cas, laissant une cicatrice atropho-pigmentaire le plus souvent calcifiée.

De rares complications sont rapportées comme l'occlusion vasculaire, la fibrose rétinienne et le décollement de rétine [33, 54,74].

Cette thermo chimiothérapie est souvent précédée de 2 ou 3 cures de chimiothérapie associant 2 ou 3 drogues pour réduire au maximum le volume tumoral.

▪ Chimiothérapie dans le rétinoblastome

Introduite dans le traitement du rétinoblastome depuis 1990, la chimiothérapie est devenue la modalité de choix de première intention pour le traitement conservateur de l'œil. De nombreuses publications dans le monde entier ont décrit l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement du rétinoblastome [106, 118, 125-127].

Il existe quatre voies d'administration :

- La chimiothérapie systémique par voie veineuse
- La chimiothérapie périoculaire : sous conjonctivale et sous ténonienne.
- La chimiothérapie intra artérielle : injection sélective dans l'artère ophtalmique
- La chimiothérapie intravitreene.

▪ *Chimiothérapie systémique*

Elle est indiquée dans trois situations :

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

La chimiothérapie systémique seule est rarement curative du rétinoblastome [103, 108, 109]. Son but est de réduire le volume de la tumeur (chimio réduction). En effet elle entraîne une fonte tumorale de plus de 50% en quelques semaines (l'effet est maximum au bout de la 2^{ème} cure) et assèche le

décollement de rétine préparant ainsi le terrain à la thérapie focale. Ce traitement est décidé après le premier fond œil d'évaluation.

Il existe plusieurs protocoles qui diffèrent très peu selon les différents centres de référence.

A l'institut Curie de Paris, la chimiothérapie systémique fait partie du protocole RETINO 2011 (en annexe) utilisé dans le traitement conservateur des patients atteints de rétinoblastome.

En fonction du type d'atteinte (uni ou bilatéral), du volume de la tumeur et de son siège, deux schémas sont indiqués:

- le 1^{er} schéma consiste en: deux cycles de carboplatine et étoposide (VP16) à trois semaines d'intervalle, suivi de 3 cycles de thermo chimiothérapie à 3-4 semaines d'intervalle utilisant le carboplatine seul. c'est le plus recommandé et ses indications sont :
 - Les rétinoblastomes unilatéraux aux stades B et C (avec un essaimage vitréen localisé) et le stade D chez des enfants d'âge inférieur à 6 mois.
 - Les rétinoblastomes bilatéraux aux stades A, B et stade C (avec un essaimage vitréen localisé) sans menace maculaire.
 - Les rétinoblastomes bilatéraux très asymétriques au stade D au niveau d'un œil et l'autre œil accessible au traitement local sans chimiothérapie chez les patients âgés de moins de 6 mois.
- le 2^{ème} schéma comprend trois cycles associant trois drogues (carboplatine, VP16 et vincristine) à 3 semaines d'intervalle ; suivi de 3 cycles de thermo chimiothérapie utilisant le carboplatine seule à 3-4 semaines d'intervalle. Les traitements focaux sont commencés après la fin de la 3^{ème} cure. Les indications de ce schéma sont :
 - Les rétinoblastomes bilatéraux aux stades B, C, D avec menace maculaire
 - les rétinoblastomes bilatéraux au stade D sur les deux yeux ou sur le seul œil accessible à un traitement conservateur.

Les effets secondaires de la chimiothérapie systémique :

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

- effets secondaires habituels: aplasie médullaire avec exposition au risque infectieux, troubles digestifs, alopecies,
- leucémie myéloïde secondaire à l'utilisation de l'étoposide quelques cas ont été rapportés récemment [108, 109].
- ototoxicité causée par le carboplatine [33, 109],

▪ □ *Chimiothérapie perioculaire*

L'injection sous ténonienne de carboplatine a été utilisée dans les formes de rétinoblastomes bilatéraux avancées avec essaimage vitréen diffus.

Elle est associée avec la chimiothérapie systémique permettant ainsi d'augmenter la concentration du traitement dans la cavité vitréenne. Cette voie a été délaissée car elle comporte une forte toxicité locale du produit [106, 148].

▪ □ *Chimiothérapie sélective intra artérielle (IAC)*

Il s'agit d'une technique ancienne, tentée depuis les années 50, mais particulièrement développée depuis l'apparition de nouveaux micros cathéters de manipulation plus aisée.

Cette voie permet l'administration de doses de chimiothérapie directement dans le lit tumoral, ce qui améliore l'effet biologique.

Elle permet un très bon contrôle de la tumeur et réduit au maximum le risque de récurrence ainsi que les effets secondaires systémiques [140, 141].

Le produit le plus utilisé est le melphalan à la dose de 2,7 à 7,5 mg. L'injection se fait au centre de neuroradiologie interventionnelle sous anesthésie générale.

Après cathétérisme de la carotide interne en passant par l'artère fémorale, une injection très lente pendant 30 minutes d'une quantité de melphalan calculée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant, en moyenne (5 mg) est administrée au niveau de l'artère ophtalmique du côté de l'atteinte.

Ces injections sont répétées 3-6 fois à 1 mois d'intervalle [140, 141].

L'évaluation ophtalmologique se fait à 15 jours à partir de la deuxième injection.

Un complément par un traitement local; de laser diode, de cryothérapie, d'injection intra vitréenne de melphalan ou d'un disque d'iode 121 est possible en cas de tumeur résiduelle. En cas d'échec l'énucléation est recommandée [142, 143]

Les indications de la chimiothérapie intra artérielle :

Elle est indiquée seule en première intention dans le rétinoblastome unilatéral non héréditaire au stade D, chez l'enfant âgé de plus de 6 mois et combinée à la chimiothérapie systémique dans certaines formes au stade E avant d'indiquer l'énucléation [131, 134-136]. En absence de complication, cette technique permet d'écourter l'hospitalisation à une journée contrairement à la chimiothérapie systémique.

Les limites de cette technique :

- Elle ne permet pas le contrôle des micros métastases systémiques dans les formes très évoluées.
- Son efficacité est limitée dans les formes avec essaimage vitréen diffus et massif.
- En cas d'échec de cette technique l'examen de la pièce d'énucléation ne permet pas une bonne évaluation des facteurs de risques histologiques selon Shields CL (2014) [106].

Ses complications: elles sont liées à la technique et la toxicité du produit.

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

Les complications oculaires sont : l'ischémie choroïdienne, l'occlusion de l'artère ophtalmique, atrophie choroïdienne, hémorragie du vitré, le décollement de rétine œdème important oculaire et périoculaire et le ptosis par paralysie du III [106, 146].

▪ □ *Injection intra vitréenne de Melphalan*

Les injections intra vitréennes de melphalan sont indiquées comme complément du traitement des rétinoblastomes avec un essaimage vitréen localisé ou diffus primitif ou récurrent qui n'a pas répondu à la chimiothérapie systémique [147, 148].

Ce traitement est préconisé comme une dernière alternative pour sauver le globe oculaire avant l'utilisation de la radiothérapie externe et de procéder à l'énucléation [101, 119-121].

La technique consiste en:

- Le repérage soigneux à l'ophtalmoscopie indirecte du bon endroit de l'injection (l'absence de nodule rétinien et d'un essaimage vitréen diffus).
- La ponction de la chambre antérieure de 0,1 ml d'humeur aqueuse pour hypotoniser le globe et éviter ainsi le reflux et l'essaimage après l'injection (la chambre antérieure doit être normale) [131]. Une cytologie de l'humeur aqueuse ainsi retirée est obligatoire pour vérifier l'absence de son infiltration.
- L'injection se fait à l'aide d'une aiguille 31 gauge à 2,5 - 3,5 mm du limbe (en fonction de l'âge de l'enfant) d'une quantité de 20-30 ug/0.1 ml de melphalan (préparation stérile faite par le pharmacien de l'hôpital et gardée au frais et à l'abri de la lumière) en prenant soins d'injecter une

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

petite quantité en sous conjonctivale au retrait de l'aiguille. Cette injection est suivie par une cryoapplication au point d'injection (triple gel dégel). Ces injections intra vitréennes peuvent être répétées toutes les 2-3 semaines voire plusieurs fois en fonction de l'importance de l'essaimage vitréen.

Les effets secondaires : sont liés à la technique et la toxicité du produit et qui sont :

Chémosis conjonctivo-tenonien, hémorragie sous conjonctivale, inflammation du segment antérieur, synéchies postérieures, cataracte, hémorragie du vitré, atrophie choroïdienne, décollement de rétine et phtisis bulbi [120].

Traitement du rétinoblastome avec extension intra orbitaire

Ces formes diagnostiquées cliniquement par une exophtalmie tumorale ou radiologiquement, nécessitent suivant l'étendue de la maladie intra orbitaire d'abord une chimiothérapie néoadjuvante de réduction, faite de 2 à 3 cures associant 2 à 3 drogues, suivie, selon la réponse à la chimiothérapie, d'une énucléation ou une exentération. Le complément thérapeutique après chirurgie radicale se fait par 4-6 cures de chimiothérapie associée à la radiothérapie de la cavité [96, 102].

Traitement du rétinoblastome trilatéral

Le traitement de cette forme rare est décevant, le plus souvent palliatif.

Il fait appel à la chimiothérapie systémique intensive associée à des injections intrathécales complétées par la radiothérapie de la tumeur et de l'axe craniospinale et parfois combinée à la chirurgie [113, 116].

Traitement du rétinoblastome métastatique

L'incidence de la maladie métastatique varie considérablement dans le monde. Aux USA et en Suisse, moins de 5% des malades avec un rétinoblastome développent des métastases. Dans les pays en développement plus de 50% des patients meurent par des métastases [108, 115].

Les métastases cérébrales :

Dans les formes tardives du rétinoblastome avec FRH majeurs, les métastases cérébrales sont fréquentes et de mauvais pronostic.

La dissémination se fait souvent par infiltration postérieure à partir de l'espace sous arachnoïdien et le passage des cellules tumorales dans le LCR.

Le traitement combine une chimiothérapie intensive incluant plusieurs drogues à pénétration intra cérébrale (la vincristine, l'adryamicine, le cisplatine et le cyclophosphamide) à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ; associée à une chimiothérapie intrathécale.

L'irradiation du site métastatique est controversée. Les résultats sur la survie sont très faibles [38, 135].

Les métastases extra crâniennes :

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

Ce traitement permet une survie dépassant les 75% selon Abramson DH (2015) [135].

▪ **Perspectives thérapeutiques**

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

Ce traitement comprend le raffinement de l'administration de la chimiothérapie péri-oculaire en utilisant des dispositifs à libération lente [98, 25] et les progrès convergent actuellement vers d'autres voies :

- La thérapie génique encore au stade expérimental : elle consiste en l'injection du gène suicide Thyrosine Kinase de l'herpès simplex qui colonise les cellules tumorales uniquement, suivie par l'administration systémique de ganciclovir [125].
- La substitution du RB1 muté dans la cellule tumorale par un gène normal au moyen de vecteurs viraux [188].
- Le développement de petites molécules inhibitrices de l'interaction p53/ MDMX, et MDM2, (Nutlin 3 A) qui entraînent la mort des cellules tumorales dans le rétinoblastome humain [47, 98]. . En Europe, de petites molécules inhibitrices de l'oncogène N-Myc, ayant prouvé leur efficacité sur le traitement du neuroblastome, sont en voie d'essai dans certaines formes de rétinoblastomes unilatéraux avec surexpression de l'oncogène (Mycn) [98].
- Dans le domaine de la prévention, le développement des techniques de dépistage génétique préimplantatoires permettraient le transfert d'embryon sain chez les couples à grand risque de rétinoblastome familial et héréditaire [126].
- La photothérapie dynamique est une approche récente du traitement du rétinoblastome. Ce procédé, encore à l'état expérimental, associe l'action d'un photo sensibilisateur non toxique à l'obscurité

concentré dans la tumeur et d'une lumière de longueur d'onde appropriée focalisée sur celle-ci.

Le suivi de la réponse thérapeutique se fait à l'aide de l'utilisation de l'IRM au sodium. Quelques résultats sur modèle animal de Rb sont obtenus sur la photo efficacité et la bio distribution pharmacocinétique. C'est une nouvelle voie ouverte vers le traitement conservateur du rétinoblastome [127]

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.

L'examen histologique de la pièce d'énucléation doit donc être réalisé par un pathologiste expérimenté, car il conditionne les indications thérapeutiques postopératoires.

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 [17]. 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 [18].

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 [19]. 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.

t

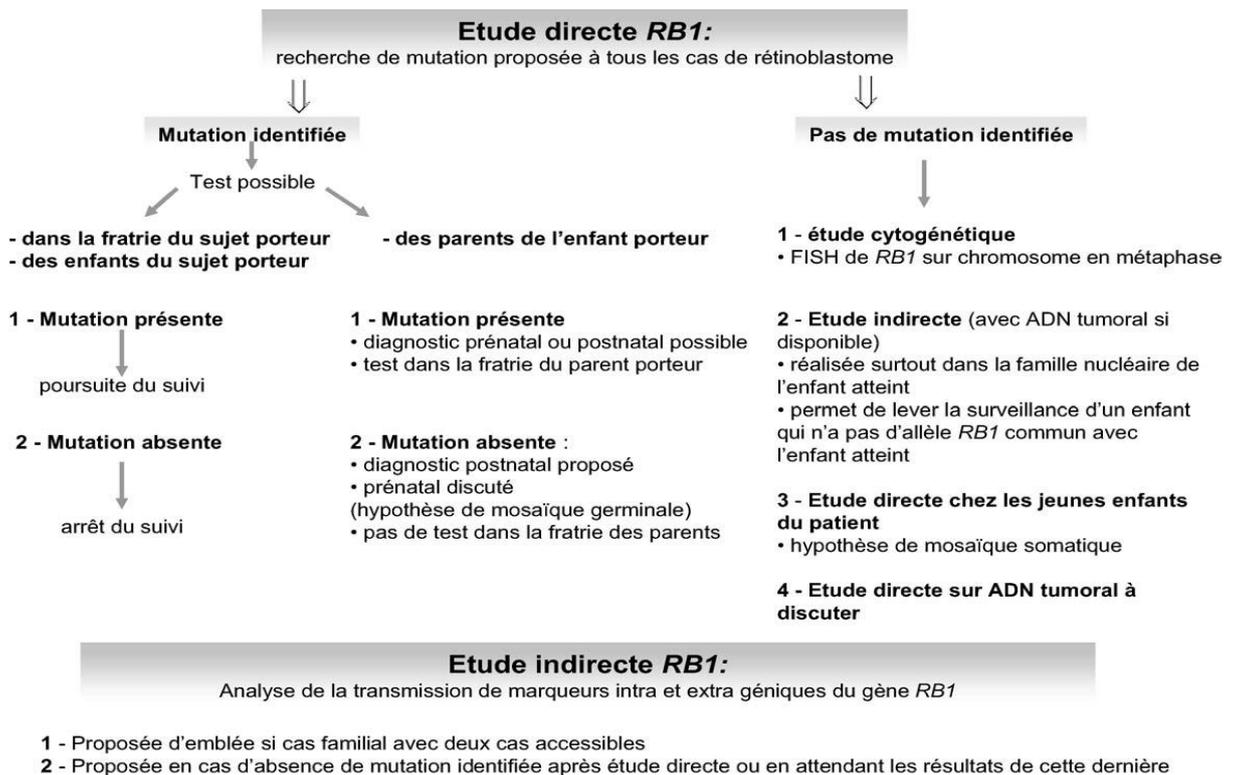


Figure 11 Etude indirecte du Gene RB1

Remarque : les effets secondaires de la chimiothérapie :

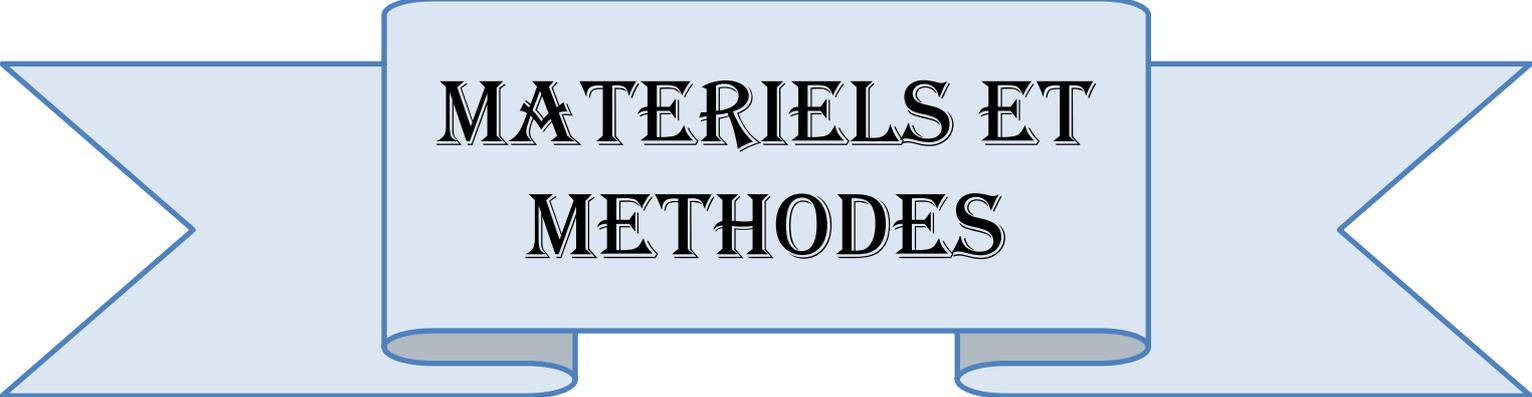
Les médicaments de la chimiothérapie ont en commun d'entraîner certains effets secondaires, plus ou moins accentués selon les produits.

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, il varie selon le Protocole utilise 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 et ou virales et ou 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

2. Type d'étude

- Cadre: l'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako / 10 lits
 - Personnel soignant : **4 oncologues et 4 infirmières.**
 - L'unité d'ophtalmologie pédiatrique à l'IOTA.
- Il s'agit d'une étude retro-prospective portant sur les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire bilatéral au CHU-GT et au CHU IOTA.

3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur une période de 6 ans allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2018.

4. Population d'étude :

Elle est constituée de tous les enfants enregistrés dans le service chez qui le diagnostic de rétinoblastome intraoculaire bilatéral fut posé

5. Critères d'inclusion :

- ✓ Rb intraoculaire bilatéral au diagnostic
- ✓ 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 ;

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

- 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.

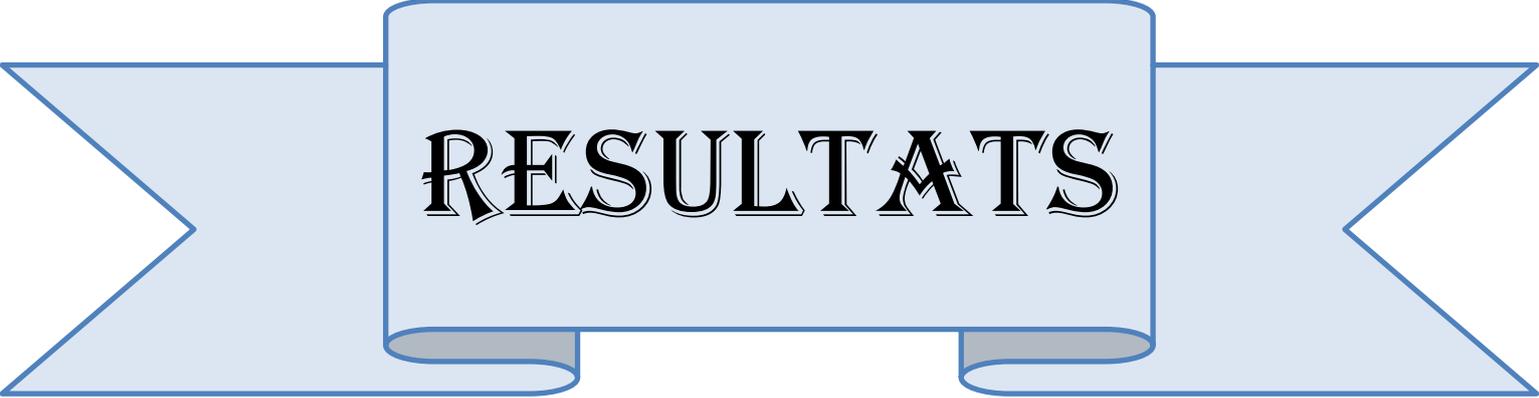
5. Support de données :

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.

6. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS version 19.0 et Microsoft Office Excel et Word 2010 (reference de spss et de word ,e)



RESULTATS

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Résultats

Tableau 1. Répartition des patients selon le pays d’origine.

Pays	Effectif	Pourcentage
Mali	126	84
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

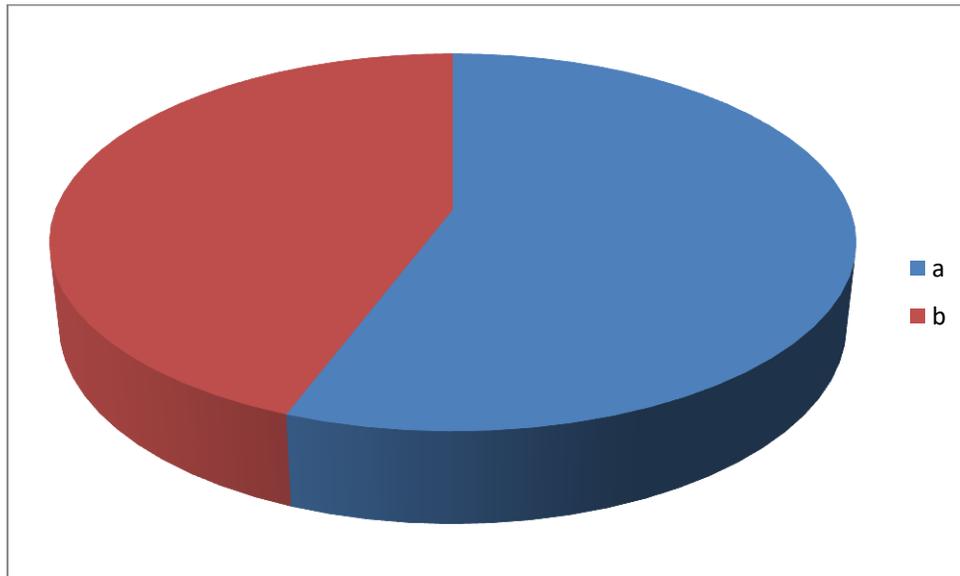
Le Mali était le plus représenté avec 84% de l’effectifs suivie de la Guinée avec respectivement 6,7 %

Tableau 2. Répartition des patients selon le Sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	83	56
Féminin	66	44
Total	149	100

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Le sexe Masculin était le plus représenté avec 56% des cas



a : Masculin

b : Féminin

Tableau 3 = de Répartition selon la forme

Forme	Effectif	Pourcentage
Unilatérale intraoculaire	50	57
Extra oculaire non métastatique	14	16
Intraoculaire bilatérale	24	27
Total	88	100

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

Tableau 4. Répartition selon la circonstance de découverte

Circonstance de découverte	Effectif	Pourcentage
Leucocorie	71	41,61
Strabisme	16	10,73
Masse oculaire Extériorisée	97	47,65
Total	184	100

La Masse oculaire était la forme la plus fréquente avec 47,65% des cas suivie de la Leucocorie avec 41,61%

Tableau 5. 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%

Tableau 6. 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 7= Répartition selon la trophicité

Trophicité	Effectif	Pourcentage
Normale	60	66 ,67
-1DS	30	33,33
Total	90	100

60% de nos patients avait une trophicité normale

TABLEAU 8 : 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 39,28% des cas suivi de la radiothérapie orbitaire avec 21,43%

TABLEAU 9 : Répartition selon la Classe ABC

Classe ABC	Effectif	Pourcentage
A	2	4
B	3	6
C	8	16
D	32	64
E	5	10
Total	50	100

64% de nos patients appartenait à la classe D

Tableau 10. Répartition du devenir du malade par traitement conservateur intra-vitréen

Devenir du malade	Effectif	Pourcentage
Abandon	7	25
Décès	9	37,5
Perdu de vue	4	4,16
Rémission complète	13	33,33
Total	33	100

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

Tableau 11. Répartition selon le devenir du malade par chimiothérapie néo adjuvante

Devenir du malade	Effectif	Pourcentage
Abandon	5	10
Décès	6	12
Perdu de vue	5	2
Rémission complète	38	76
Total	54	100

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

Tableau 12. Répartition selon le type de traitement conservateur

Traitement conservateur	Effectif	Pourcentage
IVT	12	66
Thermochimio	9	21
IVT +Thermochimio	3	13
Total	24	100

66% de nos patients était en rémission complète par le mephalan intra vitréen suivie la thermo chimiothérapie

Tableau 13. Répartition du devenir du malade concernant la forme extraoculaire non métastatique

Forme extraoculaire non Métastatique	Effectif	Pourcentage
Abandon	4	14
Décès	7	43
Rémission complète	8	43
Total	19	100

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

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%**. 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

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

d'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 [46]. Au Ghana, 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, le sexe masculin a été légèrement prédominant avec un 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 [53,54].

La plupart des auteurs rapportent une atteinte des deux sexes de manière quasi-égale [56,44]. 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 [57, 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) [59 ,58].

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 [60,61, 62,63].

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 41,61.

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 rencontré, 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 consultation tardive des enfants est due à l'ignorance des parents vis-à-vis des premiers signes cliniques du rétinoblastome, et aussi l'habitude de faire un traitement traditionnel. 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 :

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

La forme intraoculaire unilatérale (n=50 ; 56,81%) et bilatérale (n=24 ; 27,27%) était prédominante 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 69 % 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 [80,81].

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 énucléés, 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 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 [82, 83,84]. Tous nos patients non inclus ont été traité selon les modalités d'un traitement métronomique associé à des soins palliatifs [85,86].

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 16% de mortalité, 85% 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

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophthalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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. 10]. Tous nos patients énucléés, 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 [86].

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 [87]. 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)

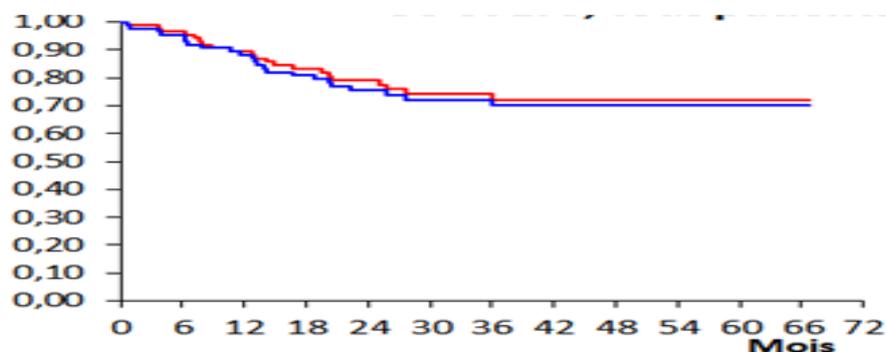


Fig.3: Survie globale, toutes formes confondues (n=88)

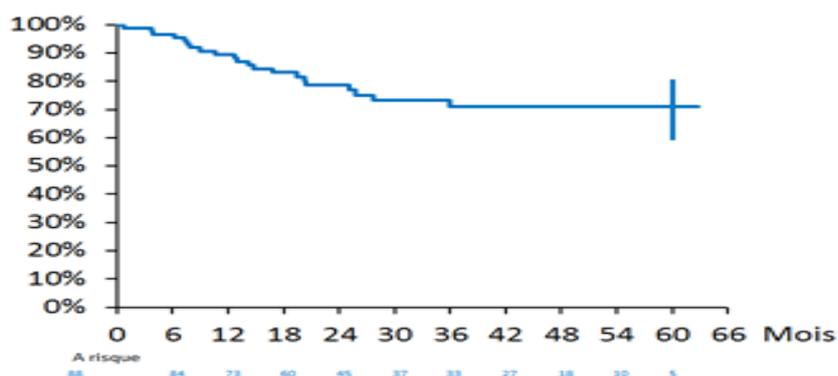
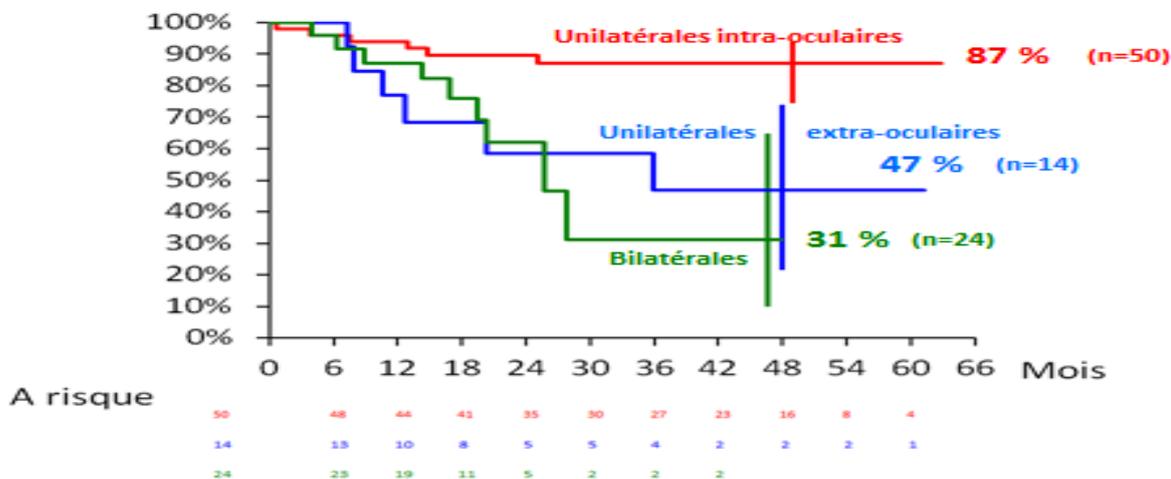


Fig.4: Survies globales, en fonction de l’extension (n=88)



Conclusion :

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.
- Le dépistage des sujets à risque afin de poser un diagnostic précoce. -Une consultation d'information génétique doit être proposée aux parents d'enfants atteints de rétinoblastome et pour tout patient ayant une histoire familiale ou un antécédent de rétinoblastome même unilatéral.
- Avoir un plan national de traitement du rétinoblastome.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Nous espérons qu'à l'avenir nos patients pourront bénéficier de techniques thérapeutiques modernes et des progrès de la génétique. Tout ceci pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des enfants atteints de rétinoblastome.

Remerciements : Nous remercions le GFAOP, l'AMCC, l'institut Curie de Paris et le St Jude children's hospital de Memphis, USA, L'IOTA, le service de pédiatrie du CHU Gabriel Toure.



RECOMMANDATIONS

Recommandation

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.
- ✓ 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 pour une meilleure prise en charge de tout cas de rétinoblastome.

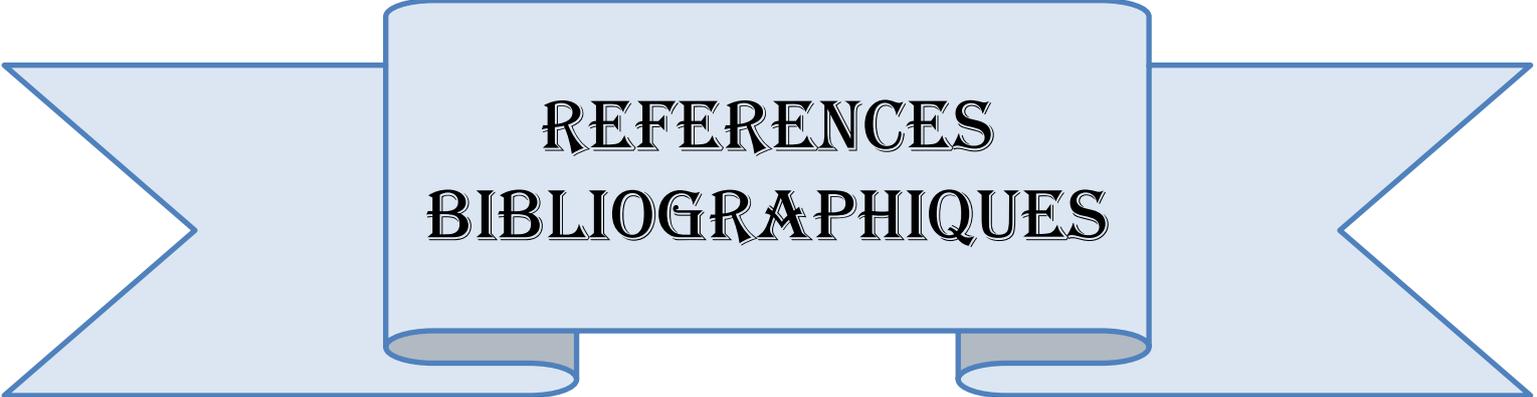
Aux prestataires :

- ✓ 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
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références *Bibliographiques*

1. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma Orphanet. Journal of Rare Diseases 2006, Page 1-11 1:31.
2. Doz F. Retinoblastoma: a review. Arch Pediatr, 2006 Oct; 13 (10): 1329-37.
3. Yanoff M, Sassani JW. Retinoblastoma and Pseudo glioma Ocular pathology 18, 649-674. e 7 2015, Elsevier Inc.
4. Scat Y, Liotet S, Carre F. Etude épidémiologique de 1705 tumeurs malignes de l’œil et de ses annexes. J Fr Ophtalmol 1996, 19: 83-88.
5. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer. Retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol Vol 93 N°9 2009 1129-1131.
6. Broaddus E, Topham A , Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21-23.
7. Gauthier Villards M, Stoppa-Lyonnet D, Dufier J-L. Le rétinoblastome. Livre Chapitre 22 page 331 Jeudi 26 février 2009 3 ; 40 15.
- 8 . Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers prev.2005 Jun; 14(6): 1433-40.
9. Castéra L. Etude des relations génotype/phénotype dans le rétinoblastome.
10. Thèse pour Obtention de grade de Docteur de l’université Paris Descartes Discipline Génétique présenté et soutenue le 22.11.2012 Version 1-25 Feb 2013.
11. Houdayer C, Gauthier Villars M, Stoppa Lyonnet D. Prédisposition génétique au Rétinoblastome Archétype de la prédisposition génétique au cancer institut Curie master conseil génétique Recherche : 21.3.2008.

12. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP et al. presenting signs of retinoblastoma. *Pediatrics*. Mars 1998; Volume 132, Issue 3, Pages 505-508.
13. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook*. Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2008:293–318.
14. Cellier C, Brisse H. *Rétinoblastome Imagerie*. DU oncologie oculaire. Institut Curie / Paris VI 2015.
15. Oussedik N. *Le rétinoblastome et son traitement*. Thèse pour l’obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales, faculté de médecine d’Alger année 2002.
16. Chachoua L. Qu’en est-il de la prise en charge du rétinoblastome, en Algérie. *Santé-MAG Mars 2016 Supplément Ophtalmo* pages 24-27.
17. Goddé-Jolly D, Dufier J-L. *Ophtalmologie Pédiatrique ; Développement embryologique et fœtal du globe oculaire*. Masson ; Paris 1992. Pages 1-6.
18. Dureau P, Jeanny JC. *Embryologie. Décollement de rétine*. Société Française d’ophtalmologie. Rapport 2011. Pages 5-6.
19. Zografos L. *Tumeurs intraoculaires. Le rétinoblastome; Chapitre V, VI. Diagnostic, génétique, pathologie*. Société française d’ophtalmologie et Masson, Paris 2002. Pages 466-535.
20. Ducasse A, Arndt C. *Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré. Décollement de rétine*. Société Française d’ophtalmologie. Rapport 2011; Chapitre 2 : Pages 8 -13.
21. Xu XL, Singh HP, Wang L, Qi DL, Poulos BK, Abramson DH, Jhanwar SC, Cobrinik D. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. *Nature*; October 16, 2014; 514 (7522); 385-8.
22. Villanueva MT. Tumorigenesis: establishing the origin of retinoblastoma: *Nature Rev Cancer* 2014; Nov 14(11): 706-7.
23. Bremner R et al. The origin of human retinoblastoma. *Nature* october 16, 2014; 514 (7522); 312-3.

24. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty Years of progresss. The LXXI Edrward Jackson Memorial Lecture, Am J Ophthalmol 2014;158:875–891.
25. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Review article. Saudi Journal of Ophthalmology (2014)28, 310-316.
26. Ray A, Gombos DS. Retinoblastoma: An Overview Symposium on pediatric oncology: malignant solid tumors. Indian J Pediatr (July 2012) 79(7):916–92.
27. Albert DM, Historic review of retinoblastoma - Ophthalmology - June 1, 1987; 94(6); 654-62.
28. Wardrop J. Observations on fungus haematodes or soft cancer. Edinburgh: Archibald Constable & Co; 1809.
29. Murphree AL, Clark RD, Randolph LM, Sachdeva UM, Gombos DS, O’Brien JM. Retinoblastoma and the RB1 Cancer Syndrome Emery and Rimoin s Principales and Practice of Medical Genetics. Book chapter 140, 1-27; 2015.
30. Abadie C, Gauthier-Villars M, Coupiera I. Genetic predisposition to childhood cancer. Archives de Pediatrie 2012, 19:863-875.
31. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC et al. Screening for Retinoblastoma: Presenting Signs as Prognosticators of Patient and Ocular Survival. Pediatrics. Vol.112 No.6 December 1, 2003 pp. 1248-1255.
32. Dimaras H. Evidence based care for trilateral retinoblastoma. The Lancet Oncology. Volume 15, Issue 10 September 2014, Pages 1054-1055.
33. Naseripour M. Retinoblastoma survival disparity: The expanding horizon in developing countries. Saudi J Ophthalmol. 2012 Apr; 26(2): 157–161.
34. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. Indian journal of ophthalmology 2013, Vol 61, issue 9 pages 479-485.
35. Dimaras H. Retinoblastoma genetics in India: From research to implementation Ophthalmology of Journal Indian Vol. 63 No. 3 March 2015; 219-22.

36. Rodriguez-Galindo C and Wilson MW. (eds), Retinoblastoma. Oncology, Doi 10.1007/978-0-387-89072-2_2, © Springer Science Business Media, LLC 2010.
37. Akhiwu WO, Igbe AP. Epidemiology of Retinoblastoma published in print edition March, 2012 pages 170.
38. Alnawaiseh I, Jaradat I, Yousef YA, Mehyar M, Sultan I, Khurma S. Retinoblastoma in Jordani: An epidemiological study (2006-2010). Hematol Oncol Stem Cell Ther 2011; 4(3):126-131.
39. Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, Vanderveen D. Epidemiology. Retinoblastoma, 2015-02-01Z, Volume 62, Issue 1, Pages 201-223. Copyright © 2015 Elsevier Inc.
40. Gombos D and Chavez-Barrios P. Current Treatment and Management of Retinoblastoma. Current Oncology Reports 2007, 9:453-458.
41. Kivela T. 200 ans de succès initiées par James monographie sur le rétinoblastome. Acta Ophthalmologica, 2015. 87:810-812. Doi10.1111/j.17553768.2009.01807. x
42. Steliarova-foucher E et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer 2005; 103 (7):1457-67.
43. Chantrain C. Epidémiologie des cancers de l’enfant centre de cancer clinique universitaire. Saint Luc Newsteller 12 Juin 2010.
44. Krishna SM, Yu G, Finger PT. The effect of race on retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009; 46 (5) 288-293.
45. Wong JR, Tucker MA, Kleinerman RA, Devesa SS. Retinoblastoma incidence patterns in the US Surveillance. Epidemiology and results program. JAMA Ophthalmol. 2014 Apr 1; 132(4): 478-83.
46. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA et al. Review of Current Management the Retinoblastoma. Oncologist 2007; 12:1237–1246.

47. Shinohara ET, De Wees T and Perkins SM. Subsequent Malignancies and Their Effect on Survival in patients with Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 116-119.
48. Epelman S. Preserving Vision in Retinoblastoma Through Early Detection and Intervention. *Curr Oncol Rep* (2012) 14:213–219.
49. Palazzi MA, Stephan C, Brandaliseand SR and Dos Santos Aguiar S. Retinoblastoma Diagnosis: A Proposal Based on the Experience of Centro Infantil Boldrini. *Brazil Pediatric Hematology and Oncology*. Informa, Early Online: 1–7, 2013.
50. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatrics* (2016) 16:48. DOI 10.1186/s12887-016-0579-9.
51. Leal-Leal CA et al. First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2011, 57(7): 1109-1112.
52. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sanso’n A et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1074-1077 doi: 10.1136/bjo.2003.035642.
53. Mac Carthy A, Birch JM, Draper GJ et al. Rétinoblastome en Grande-Bretagne 1963-2002. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 33-37.
54. Mac Carthy A et al. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997) Rapport from the automated childhood cancer information system projecteur. *J Cancer sept* 2006 42 (13): 2092-102.
55. Temming P, Viehmann A, Biewald E, Lohmann DR. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease? *Br J Ophthalmol* April 1, 2013; 97 (4); 475-80.
56. Künkele A, Jurklies C, Wieland R, Lohmann D et al. Chemo reduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the

German Retinoblastoma Reference Centre. *Br J Ophthalmol* 2013; 97:1277–1283.

57. Little MP, Kleinerman RA, Li G and Murphy MFG. Analysis of retinoblastoma age incidence data using a fully stochastic cancer model *Int. J. Cancer* 2012; 130, 631–640.

58. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, Dendale R, Sastre X, Esteve M, Asselain B, Bours D, Doz F, Desjardins L. Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008;115: 1405–1410.

59. Lumbroso Le-Rouic L. Le rétinoblastome du diagnostic au suivi après traitement. *Pratique en ophtalmologie*. Décembre 2011. Vol. 5 numero 49.

60. Sachdeva S. Trend of reported cases of retinoblastoma under five hospital based cancer registries *Indian. J Cancer* 2010 47 (4): 473-474.

61. Zhao J, Li S, Shi J, Wang N. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1372-1375.

62. Bai S, Ren R, Li B, Xu X, Zhao B, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophthalmol*. 2011 Feb; 89(1): e72-4.

63. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Jun; 17(3): 22834.

64. Arif M, Islam Z. Retinoblastoma: post enucleation orbital recurrence. *Can J Ophthalmol* 2010;45:606–9.

65. Islam F, Zafar SN, Siddiqui SN and Khan A. Clinical Course of Retinoblastoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013, Vol. 23 (8): 566- 569.

66. Jaradat I, Yousef YA, Mehyar M, et al. Retinoblastoma in Jordan: an epidemiological study (2006–2010). *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011; 4:126–31.

67. Othman IS. Retinoblastoma major review with updates on Middle East management protocols. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2012) 26, 163–175.

- 68.** Al-Idrissi I, Al-Kaff AS, Senft SH. Cumulative incidence of retinoblastoma in Riyadh, Saudi Arabia. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1992 Mar; 13(1):9-12.
- 69.** Saremi L, Imani S, Rostaminia M, Nadeali Z. Parental age-related risk of retinoblastoma in Iranian children. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* January 1, 2014; 15 (6); 2847-50.
- 70.** Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P et al. Retinoblastoma in Iran : outcomes in terms of patients survival and globe survival. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jan; 93 (1): 28-32.
- 71.** Khandekar R, Ganesh A, Al Lawati JA. 12 year epidemiological review of retinoblastoma in Omani children. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004 Jul; 11(3): 151-9.
- 72.** Gunduz K, Kose K, Kurt RA, Suren E et al. Rétinoblastome en Turquie: résultats d’un centre de soins tertiaires à Ankara. *J Pediatr Ophthalmol strabisme.* 2013 Sep-Oct ; 50 (5) : 296-303.
- 73.** Ochicha O et al. pediatric malignancies in Kano, Northern Nigeria. *World J Pediatr* 2012, 8(3): 235-239.
- 74.** Abdu L, Malami S. Clinicopathological pattern and management of retinoblastoma in Kano, Nigeria. *Ann Afr Med* 2011 Vol: 10 Issue: 3 Page: 214-219.
- 75.** Seck SM, Agboton G, Gueye NN, Diop J, Seck CM, Lam A. Aspects épidémiologiques et cliniques des cancers oculaires primitifs du mélanoderme notre expérience à propos de 111 cas. *JFO* (2015) 38, 41-45.
- 76.** Bowman RJC , Mafwiri M, Luthert P, Luande J. Outcome of Retinoblastoma in East Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:160–162.
- 77.** Chebbi A, Bouguila H, Boussaid S, Zgholi H et al. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. Les caractéristiques cliniques de rétinoblastome en Tunisie. *JFO* Volume 37, issue 6 Juin 2014, Pages 442-448.

- 78.** El kettani A, Aderdour S, Benchekroun S et al. Le rétinoblastome: résultats préliminaires de protocole national de traitement à un centre médical universitaire de Casablanca. JFO Vol.37 N° 2 février 2014 pages 115-124.
- 79.** Rabah A. Epidémiologie des cancers de l'enfant dans l'ouest Algérien. Thèse de doctorat en sciences médicales spécialité Oncologie Médicale Université d'Oran soutenue le 07.Déc.2011.
- 80.** Boumeddane A. Place de la lactico-déshydrogénase comme facteur pronostique dans le traitement des neuroblastomes. Thèse de doctorat en sciences médicales, spécialité pédiatrie. Université d'Oran. Faculté de Médecine. Département de Médecine. Soutenue le 17/06/2012.
- 81.** Freedman J, Goldberg L. Incidence of retinoblastoma in Bantu south Africa. Br J Ophthalmol 1976;60: 655-56.
- 82.** Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. Br J Ophthalmol 1999; 83:1320-1323.
- 83.** Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed Diagnosis of Retinoblastoma: Analysis of Degree, Cause, and Potential Consequences. Pediatrics Vol. 109 No. 3 March 2002; pages 1- 5. Doi: 10.1542/peds.109.3.e45.
- 84.** Jehanne M, Brisse H, Gauthier Villars M, Lumbroso-Le Rouic L, Freneaux P, Aerts I. Le rétinoblastome : les avancées récentes. Bulletin du cancer. Volume 101, n°4, 380-7, Avril 2014.
- 85.** Dimaras H, Kimani K, Chan H.SL, Gallie B.L. Retinoblastoma. The Lancet, Vol 379, Issue 9824 Pages 1436-1446, 14 April 2012.
- 86.** Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Spectre clinique de l'infiltration diffuse rétinoblastome dans 34 yeux consécutifs. Ophthalmology 2008; 11. 2253-8.
- 87.** Yang J, Dang Y, Zhu Y. Diffuse anterior retinoblastoma: current concepts. Onco Targets Ther. 2015; 8:1815-1821.

- 88.** Zafar SN, Ahmad SQ and Zafar N. Retinoblastoma in an adult. BMC Research Notes 2013, 6:304 page 1-4. <http://www.biomedcentra.com/1756-0500/6/304>
- 89.** Khetan V, Gupta A et Gopal L. Rétinoblastome: tendances récentes Une mini révision fondée sur la littérature publiée. Oman J Ophthalmol. 2011 SepOct; 4 (3) : 108-115.
- 90.** Murphree AL, Samuel MA, Mansfield NC. Rétinoblastome. Dans: Ryan SJ, éditeur. Retina 4e éd. Philadelphie: Mosby Elsevier; 2006. pp 565-6.
- 91.** Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Doz F.« Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion», Clin Genet. 55, 478-482 (1999)
- 92.** Caselli R, Speciale C, Pescucci C, Sampieri K. et al. Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using array CGH. The Japan Society of Human Genetics and Springer 2007. Doi 10.1007/s10038-007-0151-4.
- 93.** Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clin Ophthalmol. Dec 2007; 1(4): 431–439.
- 94.** Shields JA. Diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis, MO:
CV Mosby; 1983; 439.
- 95.** Pichi F, Lembo A, De Luca M, Hadjistilianou T. Bilateral retinoblastoma: clinical presentation, management and treatment case report. Int Ophthalmol 2013 33:589–593.
- 96.** Kagmeni G, Nguefack F, Monebenimp F, Moukouri E. Le rétinoblastome dans la région de l'ouest Cameroun : Aspects cliniques, histologiques et thérapeutiques. Health Sci. Dis: Vol 14 (2) June 2013.

- 97.** Ali MJ, Honavar SG, Reddy VAP. Orbital retinoblastoma: Present status and Future challenges a review. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2011) 25, 159–167.
- 98.** Chantada G, Fandino A, Manzitti J. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999; 80: 171-4.
- 99.** Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 192-198. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.004.
- 100.** Jijelava K.P, Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma: A review *Ocular Oncology Update Saudi. Journal of Ophthalmology* (2013) 27, 135–139.
- 101.** Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 Eyes: Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma. *Ophthalmology* vol. 121, Issue 7, July 2014 Page 1453.
- 102.** Manjandavida FP, Honavar SG et al. Management and Outcome of Retinoblastoma with Vitreous Seeds. *Ophthalmology*; volume 121, Issue 2, February 2014, pages 517- 524.
- 103.** Francis JH, Abramson DH, Gaillard M-C, Munier FL et al. The classification of vitreous seeds in Retinoblastoma and Response to intravitreal melphalan *Ophthalmology*; vol 122. Issue 6 June 2015 Pages 1173-1179.
- 104.** Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, Soliman S et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug; 96(8):1078-83.
- 105.** Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006; 25(38); 5341-5349.
- 106.** Desjardins L. Les tumeurs oculaires et des annexes. *EMC. Traité de médecine Akos* 2012, 7(2) : 1-9 [Article 6-02 15].
- 107.** Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Shields JA. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, perio

- 108.** 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.
- 109.** 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.
- 110.** Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist* 2007; 12:1237-46.
- 111.** 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.
- 112.** 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.
- 113.** 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.
- 114.** 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.
- 115.** 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.
- 116.** 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.

- 117.** 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.
- 118.** Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004 ;24: 828–48.
- 119.** 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.
- 120.** 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.
- 121.** Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361:309–10.
- 122.** Murphree AL. Intraocular Retinoblastoma: The Case for a New Group Classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18:41–53.
- 123.** 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.
- 124.** 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.
- 125.** Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003 ;87 :327–9.
- 126 .** 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.
- 127.** Khelfaoui 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.

128. 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.

129. Beck MN, Balmer A, Dessing 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.

130. 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.

131. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1339–43.

132. 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.

133. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 :2019–25.

134. 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.

135. 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.

136. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996 ;114 :1348–56.

- 137.** Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemo thermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002; 109:1130–6.
- 138.** 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.
- 139.** 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.
- 140.** 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.
- 141.** Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2005 (on line).
- 142 .** 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.
- 143.** 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.
- 144.** Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic Retinoblastoma. *Cancer* 2000 ;89 :2117–21.
- 145.** 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.
- 146.** 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.

- 147.** 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.
- 148.** Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:18–23.
- 149.** 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.
- 150.** Houdayer C, Gauthier-Villars M, Lauge A, et al. Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSF. *Hum Mutat* 2004; 23:193–202.
- 151.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457–481.
- 152.** Debra Gaddy Cohen. Retinoblastoma: a hereditary tumor in children *Seminars in Oncology Nursing*, Vol 8, No 4 (November). 1992 : pp 235-240
- 153.** James M. Provenzale, Alfred L. Weber, Gordon K. Klintworth, and Roger E. McLendon. Radiologic-pathologic correlation bilateral retinoblastoma with coexistent pinealoblastoma ;(trilateral retinoblastoma). *Am Jnr* 16 :157-165 jan
- 154.** Hossam El Zomor, Radwa Nour, Adel Alieldin, et al. Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2015) 27, 195–203
- 155.** Mwanda OW. Cancers in children younger than age 16 years in Kenya. *East Afr Med J*. 1999 Jan 76(1):3-9.
- 156.** 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.*

- 157.** 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*
- 158.** 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.*
- 159.**Rodriguez-Gallindo C, Wilson M W, Chantada G, et al. Retinoblastoma: one world, one vision. *Pediatrics 2008; 122(3):763-70.*
- 160.** Bais, Ren R, Li B, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophtalmol 2011;89(1):72-4.*



ANNEXES

ANNEXES

**Fiche d'exploitation des rétinoblastomes suivis au sein de l'unité
D'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Toure.**

Identification :

Nom

Prénom.....

Date de naissance

Age au moment de diagnostiquemois · Sexe M / F ·

Niveau socio-économique

Bas :

Moyen :

Élève :

Originaire de Couverture sociale :

Mutualiste :

Autre :

· ATCDs pathologique familiaux :

Non

Non précisés

Oui.....

· Consanguinité :

OUI

NON

Non précisée ·

Adressé par :

-ophtalmologue

- pédiatre

- Généraliste

- autres :.....

II. Diagnostique clinique : ·

Délai entre la date 1er symptôme et consultationmois

Date du diagnostic :

Circonstance de découverte :

Leucocorie

Strabisme.....

Buphtalmie

Exophtalmie :

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel
Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

BAV :

Autre signe :

Examen clinique :

Dysmorphie

Autre :

Examen ophtalmologique :

OEil droit :

-Examen segment antérieur :

Cornée :

Chambre antérieure :

Pupille :

Tonus oculaire :

-Examen segment postérieur :

Fond d oeil :

Vitre :

Forme :

Unique multifocale

Aspect de la lésion :

Taille :

Rapport de la lésion avec macula et papille

OEil gauche:

- Examen segment antérieur :

cornée:

chambre antérieure:

pupille:.....

tonus oculaire:.....

- Examen segment postérieur :

Vitre :

Fond d oeil :

Forme : Unifocale multifocale Aspect de la lésion :

..... Taille :.....

Rapport de la lésion avec macula et papille

I. Diagnostic para -clinique :

échographie oculaire:.....

TDM cérébro-orbitaire :

Taille de la tumeur

Aspect de la tumeur :

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel
Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

. Calcifications. Densité : Rehaussement après injection de produit de contraste :
non... oui... Si oui : Minime..... Modère Intense....

Extension locale:

Atteinte de nerf optique :

Envahissement de la graisse intra conique:

Envahissement des muscles oculomoteurs :.....

Atteinte de parenchyme cérébrale

T1 :

T2 :

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

Si oui : Minime..... Modère Intense....

Extension locale:

Atteinte de nerf optique :

Échographie abdominale :

Rx thorax :

Autres :

V Étude anatomopathologique

Aspect macroscopique:

Aspect microscopique:

Présence de rosette : Cellule tumorale

Infiltration de la choroïde: non Oui....

Si oui minime.... Modère..... Massif.....

Infiltration de la sclère:

Infiltration de nerf optique: non.... Oui

Si oui : niveau d’infiltration tumorale :.....

Infiltration de la limite de résection de nerf optique: non ... oui....

Infiltration de du tissu musculo-graisseux périorbitaire: non Oui

VI. Prise en charge thérapeutique :

Date de début de traitement:

Chimiothérapie néo-adjuvant: oui non

Si oui Protocole

Nombre de cure :.....

Indication :.....

Evaluation après les cures :

Examen ophtalmique:

Autres:

Chimiothérapie postopératoire: oui non

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel
Touré et au CHU-Institut d’Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Si oui Protocole

- Nombre de cure:
- Indication
- Traitement chirurgicale
- énucléation: non / oui

Si oui

- unilatéral :
- bilatérale :
- indication :
- traitement conservateur
- type de ttt :
- Indication :
- Radiothérapie:

Durée :

Gry:

Indication

- Traitement palliatif
- Indication
- Protocole :

- Date de fin ttt
- Autre modalité

VII) Évolution

- rémission complet : oui / non
- Durée
- récidive : locale controlatérale
- date de survenu de la récidence
- délai de survenu de la récidence
- traitement de la récidence:
- curatif:

Protocole

- palliatif

Protocole

- décès non / oui
- si oui cause de Dèce
- abandonnement de traitement oui / non
- perdu de vue oui / non

VIII. Surveillance après traitements

- Clinique
- Examen ophtalmologique :
- Autres :

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Fiche signalétique :

Nom : DOUMBIA

Prénom : Hawa

Titre : Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-IOTA, Bamako.

Secteur d'intérêt : le service de pédiatrie, unité d'oncologie du CHU Gabriel Touré et à l'unité d'ophtalmo-pédiatrie à IOTA et à l'hôpital du MALI

Période d'étude : Etude rétro-prospective (1^{er} Janvier 2011- 31 Décembre 2018).

Année universitaire : 2018-2019.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Pays : Mali.

Mots clés : Rétinoblastome bilatéral , Traitement conservateur

ABSTRACT

Introduction : Le rétinoblastome est le cancer oculaire le plus fréquent chez l'enfant.

L'Age médian du diagnostic du rétinoblastome était de 12 mois pour la forme bilatérale et 24 mois pour la forme unilatérale.

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.

Le taux de survie du rétinoblastome est supérieur à 95% en occident

Le Rb est le second cancer le plus fréquent en oncologie pédiatrique environ 35 nouveau cas /an.

Objectifs : Evaluer le maintien de l'efficacité du traitement en termes de conservation oculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du GHU Gabriel Touré et à l'Institut Ophtalmologie Tropical d'Afrique (I.O.T.A)

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

Matériels et Méthodes : Tous les enfants d'âge compris entre 12 mois à 5 ans atteints de rétinoblastome intraoculaire bilatéral au CHU Gabriel Touré et au CHU IOTA.

Résultats : Durant la période d'étude, 88 cas de rétinoblastomes intraoculaires bilatéraux ont été traités.

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 retro prospective sur la prise en charge des rétinoblastomes à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré et à l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique (IOTA), du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2018.

Les objectifs de cette étude retro prospective étaient d'évaluer : le traitement des Rb intraoculaire bilatérale ; les traitements injection intravitréenne dans les formes bilatérales et la survie sans récurrence des patients traités pour Rb.

Ont été inclus les patients atteints de Rb bilatéraux 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 184 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 29 patients soit 49% des patients enregistrés.

Les traitements conservateurs de rétinoblastome intraoculaire au CHU Gabriel Touré et au CHU-Institut d'Ophtalmologie Tropicale Africaine (IOTA)

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%). Onze yeux chez 11 enfants ont bénéficié des traitements conservateurs (le Melphalan intravitréen et la thermochimiothérapie- hyperthermie tumorale par laser diode Trans pupillaire combinée à la chimiothérapie par carboplatine). 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%. En conclusion, la survie des patients est étroitement liée à la précocité du diagnostic. Nous devons inlassablement intensifier l'assistance. La pluridisciplinarité est l'une des clés du succès thérapeutique.

Mots clés : Rétinoblastome, enfants, Afrique

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.

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 !