

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Revue de la littérature	2
I-RAPPELS	2
I.1 : Rappels anatomiques	2
I.1.1 : Anatomie de l'œil	2
I.1.2 : Anatomie de la rétine	2
I.1.3 : Histologie de la rétine	4
I.1.4 : Embryologie de la rétine	4
I.2 : La génétique du rétinoblastome	4
I.2.1 : La forme héréditaire ou transmissible	5
I.2.2 : La forme non héréditaire	6
II- DIAGNOSTIC POSITIF	6
II.1 : Circonstances de découverte	6
II.2 : Examen ophtalmologique	7
II.2.1 : Tumeurs à développement endophytique	8
II.2.2 : Tumeurs à développement exophytique	8
II.2.3 : Signes rétinien périphériques	8
II.3 : Examen physique	10
II.4 : Examens complémentaires	10
II.4.1 : Radiographies	10
II.4.2 : Echographie orbitaire	11
II.4.3 : Scanner	11
II.4.4 : Imagerie par résonance magnétique	11
II.4.5 : Ponction de la chambre antérieure	11
II.4.6 : Angiographie fluoréscinique	12
II.4.7 : Autres	12
II.5 : Examen anatomopathologique	12
II.5.1 : Etude macroscopique	13
II.5.2 : Etude microscopique	13
II.6 : Evolution anatomique	14
II.7 : Les formes cliniques	15

II.7.1 : Les formes associées	15
II.7.2 : Les formes selon l'âge	15
III- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	15
III.1 : Fibroplasie rétrolentale	16
III.2 : Uvéïtes	16
III.3 : Hyperplasie du vitré primitif	16
III.4 : Infection à Toxocara canis	16
III.5 : Maladies de Coats	17
III.6 : Maladies héréditaires de la rétine	17
III.7 : Fibrose rétinienne massive de l'enfant	18
III.8 : Décollement de la rétine chez le jeune enfant	18
III.9 : Autres tumeurs de la rétine	18
III.10 : Autres anomalies oculaires	18
IV- TRAITEMENTS	19
IV.1 : Buts	19
IV.2 : Les moyens et indications	19
IV.2.1 : La chimiothérapie	19
IV.2.2 : Les traitements conservateurs locaux	20
IV.2.2.1 : Pour les tumeurs postérieures à l'équateur de l'œil	20
IV.2.2.1.1 : La thermochimiothérapie	20
IV.2.2.1.2 : La photocoagulation au Xénon	20
IV.2.2.1.3 : La radiothérapie externe	21
IV.2.2.2 : Pour les tumeurs antérieures à l'équateur de l'œil	22
IV.2.2.2.1 : La curiethérapie par disque radioactif	22
IV.2.2.2.2 : La cryothérapie	22
IV.2.3 : Le traitement chirurgical	22
IV.2.4 : Les traitements complémentaires	23
IV.2.5 : Autres	24
IV.3 : La surveillance	24
IV.4 : Le pronostic	24

DEUXIEME PARTIE : Notre étude	26
I-MATÉRIELS ET MÉTHODES	26
I.1 : Type de l'étude	26
I.2 : Cadre de l'étude	26
I.3 : Méthodes de sélection	26
I.4 : Traitement de l'information	27
I.5 : Paramètres	27
II- RÉSULTATS	28
II.1 : Aspects épidémio-cliniques	28
II.1.1 : Répartition selon l'incidence et fréquence du rétinoblastome	28
II.1.2 : Répartition selon l'âge des patients	30
II.1.3 : Répartition selon le sexe des patients	31
II.1.4 : Répartition le siège de la tumeur	32
II.1.5 : Répartition selon l'origine des patients	33
II.1.6 : Répartition selon la situation économique des patients	34
II.1.7 : Répartition selon la mode de référence	35
II.1.8 : Répartition selon les antécédents oculaires familiaux	36
II.1.9 : Répartition selon les signes de découverte par les parents	37
II.1.10 : Répartition selon le délai de diagnostic	38
II.1.11 : Répartition selon les motifs de consultation	39
II.1.12 : Répartition selon les autres signes extra oculaires	40
II.1.13 : Répartition selon les pathologies associées	41
II.1.14 : Répartition selon les résultats anatomopathologiques	42
II.1.15 : Répartition selon les examens paracliniques	44
II.2 : Aspects thérapeutiques	44
II.2.1 : Répartition selon le traitement chirurgical	44
II.2.2 : Répartition selon le traitement oncologique	45
II.2.2.1. Chimiothérapie première	45
II.2.2.2. Chimiothérapie post opératoire	47
II.2.3 : Répartition selon les effets secondaires du traitement	47
II.2.3.1 : Après chimiothérapie	47
II.2.4 : Répartition selon l'évolution	48
II.2.5 : Répartition selon le suivi	49

TROISIÈME PARTIE : Commentaires et suggestions	50
I- COMMENTAIRES	50
I.1 : Les aspects épidémio-cliniques	50
I.1.1 : Incidence et fréquence	50
I.1.2 : L'âge	51
I.1.3 : Le sexe	52
I.1.4 : Le siège de la tumeur	52
I.1.5 : L'origine des patients	53
I.1.6 : La situation économique des parents	53
I.1.7 : Les antécédents oculaires familiaux	54
I.1.8 : Les signes de découverte par les parents	55
I.1.9 : Le délai de diagnostic	56
I.1.10 : La mode de référence	56
I.1.11 : Les motifs de consultation	57
I.1.12 : Les signes extra oculaires	58
I.1.13 : Les pathologies associées	59
I.1.14 : Les résultats anatomopathologiques	60
I.1.15 : Les examens paracliniques	61
II.2 : Les aspects thérapeutiques	62
II.2.1 : Le traitement chirurgical	62
II.2.2 : Le traitement oncologique	63
II.2.2.1 : La chimiothérapie	63
II.2.2.2 : La radiothérapie	66
II.2.3 : Les effets secondaires des traitements	66
II.2.3.1 : Après chimiothérapie	66
II.2.3.2 : Après radiothérapie	67
II.2.4 : L'évolution	68
II.2.5 : Le suivi	69
II- LES SUGGESTIONS	71
CONCLUSION	74
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES FIGURES

	Pages
- Figure 1 : Coupe sagittale de l'œil	2
- Figure 2 : Schéma d'un fond d'œil	3
- Figure 3 : Incidence par année	29
- Figure 4 : Répartition par âge	30
- Figure 5 : Répartition selon le sexe	31
- Figure 6 : Répartition selon le siège	32
- Figure 7 : Répartition des patients selon l'origine	33
- Figure 8 : Répartition selon la situation économique des parents	34
- Figure 9 : Répartition selon la mode de référence	35
- Figure 10 : Répartition selon les antécédents familiaux de rétinoblastome	36
- Figure 11 : Répartition selon les signes découverts par les parents	37
- Figure 12 : Répartition selon le délai de diagnostic	38
- Figure 13 : Répartition selon le motif de consultation	39
- Figure 14 : Répartition selon les signes extra oculaires	40
- Figure 15 : Répartition selon les pathologies associées	41
- Figure 16 : Répartition selon le résultat anatomopathologique	42
- Figure 17 : Répartition selon l'atteinte du nerf optique	43
- Figure 18 : Répartition selon le traitement chirurgical	44
- Figure 19 : Répartition des patients avec chimiothérapie première	45
- Figure 20 : Répartition des patients avec chimiothérapie post opératoire	46
- Figure 21 : Répartition selon les effets secondaires rencontrés	47
- Figure 22 : Répartition des patients selon leur évolution	48
- Figure 23 : Répartition des patients selon leur suivi	49

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Répartition des cas selon les caractères héréditaires	5
Tableau II : Répartition des patients par année	28
Tableau III : Tableau de comparaison des paramètres	50

LISTE DES ABREVIATIONS

OD : Œil droit

OG : Œil gauche

FO : Fond d'œil

NO : Nerf optique

HJRA: Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona

Dp: Diamètre papillaire

M : masculin

F : féminin

RB : Rétinoblastome

ATCD : antécédents familiaux de rétinoblastome

CADO : Cisplatine- Adriblastine- Déticine- Oncovin

RTE : radiothérapie externe

BSA : Bonne santé apparente

PDV : perdu de vue

BEG : bon état général

DCD : décédé

PREMIERE PARTIE :
Revue de la littérature

INTRODUCTION

Le rétinoblastome est une tumeur cancéreuse intraoculaire du nourrisson et de l'enfant qui se développe à partir des cellules embryonnaires de la rétine. Il affecte le jeune enfant en général avant l'âge de 5 ans avec un pic de fréquence entre 2-3 ans. C'est une maladie grave, souvent héréditaire qui atteint un seul œil dans 60 % des cas et les deux yeux dans 40 % des cas. Des facteurs de risque infectieux ou environnementaux favorisant la survenue du rétinoblastome ont été rapportés, mais ne peuvent être aujourd'hui considérés comme établis **(1)**.

La prévalence du rétinoblastome est environ de 1\15000-20000 naissances dans le monde toute population confondue. Il détient le quatrième rang des cancers qui surviennent dans la petite enfance après les cancers du sang, le lymphome et le néphroblastome. Cependant, c'est le premier cancer intraoculaire qui survient chez l'enfant.**(2)**

L'intérêt médical de cette maladie réside dans la gravité du rétinoblastome car il menace le pronostic vital ainsi que le pronostic visuel de l'enfant.

Notre étude s'intitule : « Réactualisation des aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du rétinoblastome vu à l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona de 2006 à 2009. »

Nous nous proposons de rapporter :

- certains éléments nécessaires permettant de mieux connaître cette affection à travers la revue de la littérature,
- des éléments de réflexion supplémentaire sur la situation actuelle du rétinoblastome à Madagascar,
- l'analyse des cas vus à l'HJRA afin d'évaluer l'efficacité de sa prise en charge,
- l'analyse de l'efficacité des traitements dispensés aux cas considérés.

Notre étude comporte trois parties : la première partie est consacrée à la revue de la littérature, la deuxième à notre étude proprement dite avec la méthode et les résultats, puis la troisième aux commentaires et suggestions. Une conclusion générale terminera notre étude.

I. RAPPELS

I.1 : Rappels anatomiques

I.1.1. : Anatomie de l'œil (3)

L'œil est contenu dans une cavité osseuse appelée orbite qui est ensuite tapissée par un périoste appelé : périorbite. La périorbite est mince mais résistante et peu adhérente aux parois de l'orbite donc elle est facilement décollable. L'œil est inséré à l'intérieur d'un cône musculo-aponevrotique qui assure la motilité du globe oculaire et séparé de l'orbite par un tissu conjonctif et adipeux dans lequel chemine des éléments nerveux et vasculaires.

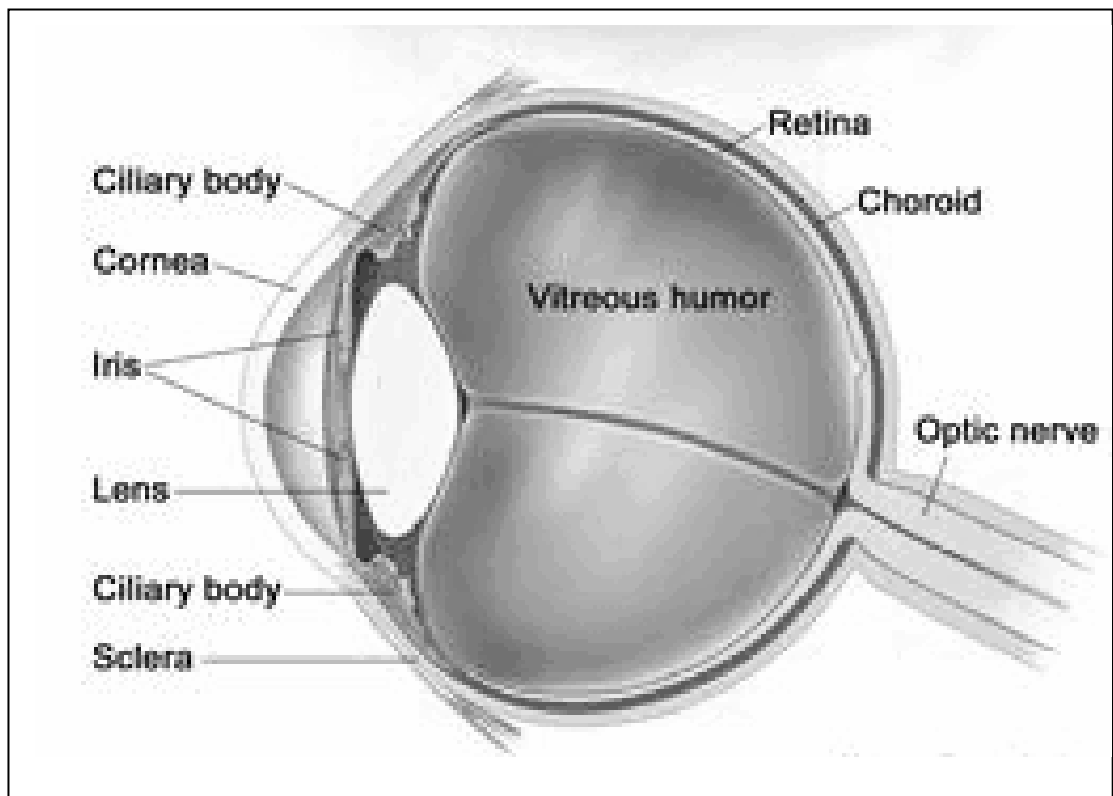


Figure1 : Coupe sagittale de l'œil(3)

I.1.2. : Anatomie de la rétine

La rétine est divisée en deux parties principales séparées par l'ora serrata :

- la rétine centrale ou rétine sensorielle située au niveau du pôle postérieur, c'est la partie optique,

- la rétine périphérique située au niveau de la partie antérieure, c'est la partie ciliaire et irienne.

§ *Le disque du nerf optique ou papille* : point de convergence des fibres optiques de la rétine qui se rassemblent pour constituer le nerf optique. Elle présente une dépression centrale appelée excavation physiologique.

§ *La macula* : C'est une dépression de couleur jaunâtre elliptique, à grand diamètre transversal situé vers le côté temporal.

§ *Les vaisseaux* : Artères et veines temporales et nasales, ascendantes et descendantes.

La vascularisation artérielle vient d'un double système :

- choriocapillaire : qui vascularise notamment les photorécepteurs,
- système d'artères intra rétinienne qui vascularise les couches internes. Ce système vient de l'artère ophtalmique qui donne par la suite l'artère centrale de la rétine. Quelquefois, il peut exister une autre artère, l'artère cilio-rétinienne présente chez 20% des sujets.

La vascularisation veineuse suit en sens inverse le trajet des artères et de leur réunion naît la veine centrale de la rétine.

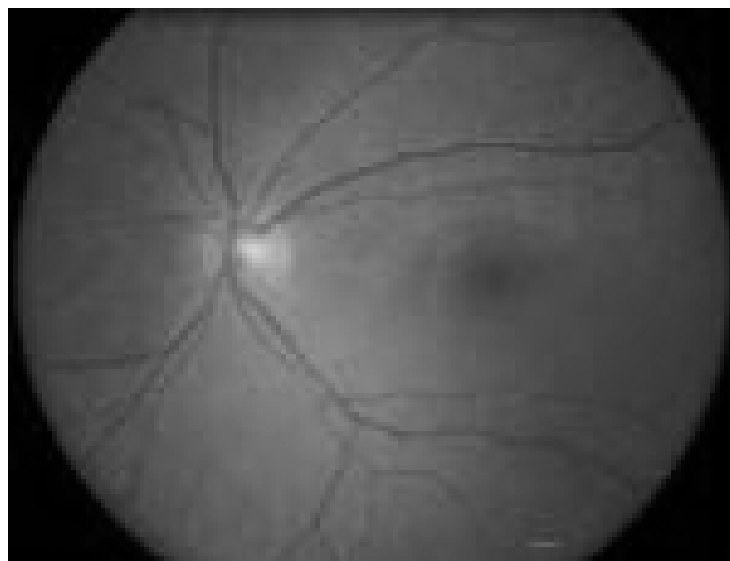


Figure 2 : Schéma d'un fond d'œil normal.(3)

I.1.3 : Histologie de la rétine

La rétine comporte dix couches très organisées :

- l'épithélium pigmentaire
- la couche des cônes et bâtonnets
- la membrane limitante externe
- la couche des corps cellulaires des cônes et bâtonnets,
- la couche plexiforme externe,
- la couche des cellules bipolaires,
- la couche plexiforme interne,
- la couche des cellules ganglionnaires,
- la couche des fibres optiques,
- la membrane limitante interne.

I.1.4 : Embryologie de la rétine

La rétine se forme à partir du tube neural et est d'origine ectoblastique. Différents phénomènes de différenciation vont aboutir à la constitution de la rétine définitive vers le sixième mois de la vie intra-utérine.

I.2 : La génétique du rétinoblastome

Le rétinoblastome est une maladie génétique. Le locus prédisposant au rétinoblastome est le gène RB1 situé en région 13q14. En 1989, WEINBERG a démontré que le gène Rb répondait à la définition d'anti-oncogène. Il exerce une fonction physiologique majeure de contrôle du cycle cellulaire. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur : pour la transformation maligne d'une cellule rétinienne en cellule de rétinoblastome, il est nécessaire qu'une anomalie existe au niveau de chacun des 2 allèles du gène RB1. **(4)**

I.2 .1 : La forme héréditaire ou transmissible (30 - 40%)

Dans cette forme, la transmission du rétinoblastome se fait par voie autosomale dominante et incomplète. Sa pénétrance est de l'ordre de 80 - 85%.

Deux mutations successives et indépendantes seraient nécessaires : la première mutation, pré-zygotique, se porte sur les cellules germinales. Cette mutation est présente dès la conception et résulte soit de la transmission par un parent atteint, soit d'une néo-mutation dans l'un des gamètes parentaux. Un laps de temps relativement court est requis pour qu'une seconde mutation somatique, post-zygotique, survienne dans une des nombreuses cellules cibles. Dans le rétinoblastome, cette dernière mutation survient sur des rétinoblastes. Ce qui explique l'âge moyen de survenue relativement précoce, entre 12 et 15 mois.

La forme héréditaire est caractérisée par la fréquence des formes bilatérales et multifocales, plus rarement, les formes unilatérales multifocales.(5)

Les sujets porteurs de cette forme héréditaire ont un risque supplémentaire de survenue de rétinoblastome et leur descendance est à haut risque de cancer. Le plus précoce d'entre eux est le rétinoblastome trilatéral qui est une tumeur neuroectodermique primitive de la région pinéale ou suprasellaire qui survient vers l'âge de 4-5 ans voir plus tôt. D'autres cancers secondaires comme les sarcomes en dehors ou non de toute irradiation, les mélanomes et les carcinomes peuvent survenir vers l'âge adulte.(6)

HEREDITAIRE (30-40%)	NON HEREDITAIRE (60-70%)
Mutation germinale	Mutation somatique
Unilatérale (10%) Bilatérale (30-35%)	Unilatérale
Multifocale	Unifocale (55-60%)

Tableau I : Répartition des cas selon les caractères héréditaires.(7)

I.2.2 : La forme non héréditaire (60 – 70 %)

Les deux mutations sont somatiques et coexistent sur un même rétinoblaste. La probabilité d'une telle conjonction explique l'âge de début tardif. Les autres cellules de l'organisme ne sont pas concernées par cette mutation. Ces formes non héréditaires sont caractérisées par la forme uniquement unilatérale et uni focale et ont un caractère sporadique car des individus en bonne santé apparente peuvent être porteur du gène Rb et le transmettre à leur descendance.(8)

II- DIAGNOSTIC POSITIF

II.1 : Circonstances de découverte (9)

Le rétinoblastome se rencontre principalement chez les enfants de moins de 5 ans. Les circonstances de découverte sont multiples mais chez les patients ayant des antécédents familiaux de rétinoblastome, la maladie se révèle au cours des examens systématiques des descendants. Le plus souvent simple, le diagnostic du rétinoblastome reste encore trop tardif.

- Leucocorie ou œil de chat amaurotique (50-60%) :

C'est le symptôme le plus révélateur dans 50 à 60% des cas. Un simple reflet blanchâtre perçu dans l'aire pupillaire de l'enfant qui peut être remarqué par la mère traduit déjà une tumeur relativement importante. Son signalement doit faire pratiquer par un ophtalmologiste expérimenté un examen minutieux des deux rétines du nourrisson dans des conditions favorables, sous anesthésie générale après une bonne dilatation des pupilles.

- Strabisme :

Divergent ou convergent, tout strabisme parfois très précoce survenant chez un jeune enfant peut être secondaire à une tumeur intraoculaire englobant la région maculaire ou le pôle postérieur. Il est souvent interprété à tort comme une faiblesse passagère des muscles oculomoteurs. Devant ce signe, il faut pratiquer un fond d'œil complet quelque soit l'âge de l'enfant.

- Atteinte pupillaire :

Il peut s'agir d'une anisocorie ou plus rarement une atteinte à type d'uvéite nodulaire pouvant se confondre aisément à une uvéite tuberculeuse. Cette uvéite peut s'accompagner d'un pseudo-hypopion provenant d'un essaimage important du vitré de la chambre postérieure vers la chambre antérieure.

Ailleurs, l'atteinte pupillaire peut se traduire par une hétérochromie irienne due à une dissémination importante des pigments iriens ou à une rubéose irienne. L'existence de néo vascularisations est en rapport avec l'ischémie du pôle postérieur due à la tumeur et doit déjà donner une idée de l'envahissement du globe oculaire.

- **Nystagmus** : s'il survient chez un tout jeune enfant de 1 à 5 ans, il doit toujours faire suspecter une tumeur rétinienne.

- **Hyphéma** : Signe très rare, il est souvent attribué à tort comme un traumatisme par les parents.

- **Cataracte** : Souvent de diagnostic difficile, il peut masquer l'évolution de la tumeur.

- **Buphtalmie** : Elle traduit un glaucome secondaire et s'accompagne de signes irritatifs et d'une cornée trouble et terne.

- Exophtalmie, exorbitisme :

Signe le plus fréquemment rencontré dans les pays pauvres mais de plus en plus rare dans les pays industrialisés. Au stade d'exorbitisme, toutes les structures de l'œil sont désorganisées et traduit un stade très avancé de la maladie.

II.2 : Examen ophtalmologique

L'examen du fond d'œil doit être réalisé sous anesthésie générale avec une dilatation pupillaire maximale et au besoin une indentation de l'ora serrata pour mieux voir la rétine périphérique. L'utilisation d'ophtalmoscope binoculaire permet de mieux voir les lésions antérieures. Cet examen doit être systématique chez des enfants ayant des antécédents familiaux de rétinoblastome et doit s'effectuer sur les deux yeux.

Le rétinoblastome peut réaliser des aspects ophtalmoscopiques très différents selon que la tumeur est à développement endophytique, vers la cavité vitrénne ou à développement exophytique à partir de l'espace sous-rétinien.

II.2.1 : Tumeurs à développement endophytique (10)

C'est la forme la plus fréquente et se présente sous forme de nodules blanchâtres irréguliers, polycycliques, faisant nettement saillie dans la cavité vitrénne. Les bords sont légèrement estompés et peu nets avec un œdème rétinien périphérique. Sa taille est variable, en général 2 - 3 diamètre papillaire ou moins dans les formes moyennes ou au contraire envahir presque tout le vitré.

Il existe une dilatation angiomateuse et d'anévrysmes sur les vaisseaux alimentant la tumeur. La présence d'un essaimage important dans le vitré est un facteur de gravité.

II.2.2 : Tumeurs à développement exophytique (11)

Plus rare, elles se présentent comme des nodules grisâtres, légèrement surélevés qui s'étendent et lorsqu'ils confluent, provoquent un décollement de la rétine dont la nature tumorale n'est pas toujours évidente et pose un problème diagnostique devant les causes de décollement de la rétine chez l'enfant.

II.2.3 : Signes rétiniens périphériques

Que la tumeur soit endophytique ou exophytique, l'existence de ces signes n'est pas rare :

- modification de la couleur des lésions sous l'influence la pression,
- plaques blanches multiples qui se décolorent à la pression. Selon HOWARD et ELLSWORTH, ces plaques sont dues à la traction de la tumeur par la rétine.

De cet examen découle principalement la classification anatomique de REESE-ELLSWORTH mais une nouvelle classification internationale est utilisée actuellement pour mieux gérer l'orientation thérapeutique initiale.(12)

Classification ABC : Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire :

A : petites tumeurs rétiniennes à distance de la fovéa et du disque optique :

- Tumeur < 3 mm de diamètre
- Située à plus de 3 mm de la fovéa et plus de 1,5 mm du disque optique
- Sans envahissement vitréen
- Sans décollement de rétine associé

B : toutes les autres tumeurs limitées à la rétine, décollement séreux rétinien minime :

- Tumeurs rétiniennes limitées à la rétine mais non incluables dans le groupe A et/ou
- Décollement séreux rétinien de moins de 3 mm autour de la base tumorale, sans fragment visible sous-rétinien

C : décollement séreux rétinien localisé modéré ; fragments sous-rétiniens ou intravitréens localisés :

- Décollement séreux isolé (sans fragment sous-rétinien) entre 3 et 6 mm autour de la base tumorale
- Fragments tumoraux intravitréens ou sous-rétiniens à moins de 3 mm de la tumeur

D : décollement séreux rétinien étendu ou essaimage sous-rétinien ou intravitréen 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

Le contrôle de l'œil adelphe est primordial tant sur le plan diagnostique que thérapeutique et doit être examiné avec soin.

II.3 : Examen physique (11)

Il recherche l'existence d'une ou plusieurs localisations extra oculaires. Ce sont :

- Les adénopathies prétragiennes, cervicales, axillaires et inguinales,
- L'hépatomégalie et la splénomégalie
- Les signes neurologiques : crises convulsives, hypertension intracrânienne
- Les douleurs osseuses
- Les tumeurs cutanées.

II.4 : Examens complémentaires (13)

Le diagnostic du rétinoblastome est souvent clinique. Cependant, quelques examens sont essentiels pour confirmer le diagnostic du rétinoblastome : la radiographie du crâne, le scanner et l'échographie. Les autres examens complémentaires ne peuvent que trancher sur les cas difficiles et permettent d'établir le bilan d'extension de la maladie et de choisir le traitement approprié.

II.4.1 : Les radiographies

La radiographie de l'orbite recherche essentiellement des calcifications intra tumorales. Ces calcifications traduisent l'ossification du vitré dans les dégénérescences anciennes.

Les incidences les plus utilisées sont les incidences de CALDWELL sous anesthésie générale ou l'incidence de VOGT après injection de novocaïne dans la capsule de Tenon pour mieux exposer le globe. On peut aussi mettre en évidence, l'agrandissement du trou optique en cas d'envahissement massif du nerf optique.

II.4.2 : L'échographie orbitaire bidimensionnelle

C'est la méthode la plus utilisée actuellement et peut avoir deux types de réponses :

- En cas de lésions massives, l'échographie montre des échos intra-vitréens très importants et une atténuation ou absence d'échos orbitaires en arrière des zones de calcifications de la tumeur.
- En cas de tumeur nodulaire limitée, l'échographie montre une tumeur bien dessinée avec plusieurs échos intra-tumoraux et une atténuation des échos orbitaires en arrière.

II.4.3 : Le scanner

Il permet de mettre en évidence des masses intraoculaires prenant le contraste après l'injection et avec des calcifications souvent importantes. Le scanner intervient davantage dans la recherche de l'extension extra oculaire, orbitaire ou cérébrale qui prend volontiers le contraste que dans les extensions intraoculaires souvent iso denses, ainsi que le dépistage des récidives.

II.4.4 : L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Si l'échographie et le scanner explorent l'orbite et ses atteintes, l'IRM visualise mieux les voies optiques et les tissus mous comme les gaines méningées.

II.4.5 : La ponction de la chambre antérieure (PCA)

Etant donné le caractère invasif de cette investigation et les risques d'ensemencement orbitaire toujours grave, la PCA ne doit être réalisée que dans les cas difficiles qui posent un problème diagnostique.

Elle permet de faire le dosage de la lacticodehydrogénase (LDH) et de l'énolase. En outre, elle permet aussi la recherche des cellules tumorales dans la chambre antérieure.

II.4.6 : L'angiographie fluoréscéinique

Elle expose à des difficultés techniques de réalisation chez un jeune enfant et elle est peu indiquée pour le diagnostic du rétinoblastome. Cette angiographie montre que les tumeurs rétiniennes présentent une fluorescence précoce qui apparaît dès la phase artérielle, ce qui permettrait de la différencier d'autres lésions tumorales.

II.4.7 : Autres

Ces examens entrent plus dans le cadre d'un bilan d'extension que celui du diagnostic du rétinoblastome. Ils comprennent :

- la ponction lombaire pour analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien à la recherche de cellules tumorales.
- la biopsie médullaire pour examen cytologique des sites de la moelle osseuse. **(14)**
- la scintigraphie osseuse,
- les radiographies pulmonaire et de l'abdomen sans préparation dans de très rares cas où il y a métastase au niveau du foie et des poumons.

Par ailleurs, comme il n'existe pas de marqueurs tumoraux spécifiques du rétinoblastome, on peut observer dans certains cas des taux élevés de catécholamines urinaires : acide vanylmandilique (VMA) et acide homovanylique (HVA) ; d'alpha foeto-protéine (α FP) et d'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

II.5 : Examen anatomopathologique (15)

L'étude histologique faite sur la pièce opératoire a une importance capitale et constitue un facteur histopronostic essentiel. Il permet de :

- confirmer le diagnostic du rétinoblastome,
- préciser le degré de différenciation de la tumeur,
- rechercher l'extension au nerf optique, la choroïde et la sclère,
- choisir le protocole thérapeutique complémentaire.

II.5.1 : Etude macroscopique

La taille du globe énucléé est souvent normale ou dans des cas très avancés, l'œil est buphtalme. A la coupe, cette tumeur présente un aspect blanchâtre et friable crissant sous le couteau ou d'un essaimage tapissant la rétine avec ou sans dissémination vitréenne. On peut déjà apprécier l'extension extra-oculaire à travers la sclérotique ou le nerf optique qui peut augmenter de volume.

II.5.2 : Etude microscopique

Elle doit étudier la différenciation qui montre deux types de rétinoblastome :

- *Rétinoblastome indifférencié ou immature* : forme la plus maligne mais aussi la plus radiosensible. Il est caractérisé par la monotonie de son architecture, des cellules de petite

taille (rétinoblastes) basophiles avec un cytoplasme peu abondant et la présence de nombreuses mitoses.

- *Rétinoblastome différencié* : forme la moins maligne mais aussi la moins radiosensible. On peut distinguer trois groupes :

- § Formes à rosettes de type FLEXNER-WINTERSTEINER

- § Formes à rosettes de type HOMER- WRIGHT

- § Formes à fleurettes.

Ces deux types de rétinoblastome peuvent coexister sur une même tumeur et s'accompagne souvent des zones de nécroses et de micro calcifications.

En plus de la différenciation, l'examen anatomopathologique doit aussi préciser :

- l'atteinte du nerf optique à savoir son rapport à la lame criblée et la tranche de section du nerf.
- l'atteinte des structures adjacentes: choroïde, sclère, vitré, iris...

II.6 : Evolution anatomo-clinique (15)

- **Essaimage dans le vitré** : On peut trouver des masses tumorales flottant dans le vitré.

- **Extension au nerf optique** : C'est un facteur de mauvais pronostic car elle constitue le premier stade de l'envahissement du système nerveux central. Les éléments tumoraux peuvent arriver au niveau du liquide sous-arachnoïdien, et se fixer au cerveau à travers la lame criblée. Ceci nécessite une longue résection du nerf optique au cours de l'énucléation pour avoir une section en zone saine.

- **Extension à la choroïde** : Elle constitue toujours un pronostic péjoratif car elle favorise une dissémination hématogène avec des risques de métastases.

- **Extension à l'iris et au corps ciliaire** : Elle se manifeste par un essaimage dans l'humeur aqueuse et entraîne un pseudo-hypopion.

- **Extension à la sclère** : Elle se fait autour des vaisseaux ou des nerfs réalisant des foyers de véritables embols vasculaires.

- **Extension locorégionale** :

- Localisations orbitaires par atteinte du nerf optique et de la sclère.
- Localisations intracérébrales,
- Métastases à distance, d'origine hématogène avec atteinte de la moelle osseuse, des ganglions, du foie et rarement les poumons.

Une nouvelle classification a récemment été publiée permettant de stratifier la gravité des différentes atteintes extraoculaires .(16)

Nouveau système international de classement en stades du rétinoblastome

- **Stade 0** : Oeil accessible à un traitement conservateur.
- **Stade I** : Oeil énucléé avec résection microscopiquement complète.
- **Stade II** : Oeil énucléé avec résection microscopiquement incomplète
- **Stade III** : Extension régionale :
 - a. Atteinte orbitaire
 - b. Atteinte ganglionnaire prétragienne ou cervicale

- **Stade IV** : Extension métastatique

- a. Métastases hématogènes (sans envahissement du système nerveux central)
- b. Atteinte du système nerveux central

En cas d'atteinte bilatérale, le stade le plus élevé est retenu.

II.7 : Les formes cliniques (17)

II.7.1 : Les formes associées

Le rétinoblastome peut être associée à des lésions du système nerveux central à type d'hydrocéphalie ou de trisomie 21 ou associée à des troubles psychiques à type de déficit mental.

II.7.2 : Les formes selon l'âge

§ Formes du grand enfant : Les plus souvent, il s'agit d'une forme bilatérale dont la première tumeur a été décelée sur l'autre œil au cours des premières années de la vie. Mais il peut s'agir aussi d'un rétinoblastome unilatéral. Le pronostic est souvent meilleur que celui de la petite enfance.

§ Formes de l'adulte : Très rare, leur diagnostic est plus anatomique que clinique.

§ Formes régressives : Très exceptionnelles, la forme spontanément régressive se caractérise cliniquement par une plage de dégénérescence chorio-rétinienne et se traduit histologiquement par une calcification de la tumeur. Le mécanisme pathogénique de cette régression est mal connu et peut être dû, soit à un défaut d'irrigation sanguine, soit par un mécanisme d'immunité acquise.

III – DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS (18), (19)

C'est le fond d'œil sous anesthésie générale pratiqué par un ophtalmologiste entraîné en milieu spécialisé qui permet de poser le diagnostic de certitude. Ce sont

uniquement dans des rares formes atypiques au fond d'œil que le diagnostic différentiel se pose.

III.1 : Fibroplasie rétro-lentale

Elle constitue le stade final de la rétinopathie des prématurés. Elle est due à une oxygénation excessive des prématurés et apparaît entre la 3^e et 4^e semaine de la vie. L'atteinte est toujours bilatérale mais avec une intensité variable. Le diagnostic est posé devant un antécédent de prématurité et d'une oxygénation prolongée.

III.2 : Uvéites

Surtout dans les uvéites postérieures de l'enfant où les signes d'inflammation antérieure sont absents (synéchies, hypotonie,...). Le diagnostic est facile si la maladie causale est connue sinon, la constatation sur l'autre œil de séquelles ou cicatrices de chorio-rétinite et les signes biologiques d'infection peuvent éliminer le diagnostic de rétinoblastome.

III.3 : Hyperplasie du vitré primitif

C'est une anomalie congénitale non héréditaire et unilatérale. Elle est responsable d'un leucocorie et d'un strabisme chez un jeune enfant. L'examen montre une masse rétrocrystallinienne adhérent à la face postérieure du cristallin et une cataracte sous capsulaire postérieure. L'œil est souvent de petite taille et l'évolution se fait vers un glaucome aigu. Le diagnostic du rétinoblastome est éliminé par l'échographie B qui montre une masse rétro cristallinienne, des reliquats de l'artère hyaloïde et l'absence de masse au niveau de la rétine.

III.4 : Infection à Toxocara canis

On doit suspecter devant un contexte favorisant comme un contact avec un jeune chien. L'infection à *Toxocara canis* peut réaliser un tableau d'endophtalmie à Nématodes avec une masse rétinienne unilatérale, des signes inflammatoires (Tyndall).

Le diagnostic de certitude est fait par le sérodiagnostic Elisa au *Toxocara canis* qui est positif dans 90% et négatif dans le rétinoblastome. En cas de doute persistant, on peut toujours faire un dosage de l'énolase par ponction de la chambre antérieure.

D'autres affections oculaires à Nématodes comme le cysticercose peuvent aussi être observées.

III.5 : Maladie de Coats

Il s'agit d'une maladie vasculaire de la rétine qui se caractérise par des télangiectasies rétinienne avec des exsudats intra et sous rétiniens. Toujours unilatérale, cette maladie atteint les garçons entre 4 à 10 ans. L'examen montre des anomalies rétinienne caractéristiques qui peuvent poser des problèmes diagnostiques délicats. L'échographie B est très utile en montrant un décollement total de la rétine sans masse sous jacente. Il n'en est pas de même pour la ponction de la chambre antérieure dont le taux des enzymes peut être élevé en cas de maladie de Coats évoluée avec nécrose rétinienne.

III.6 : Maladies héréditaires de la rétine

§ Dysplasie rétinienne de REESE : C'est une maladie embryonnaire survenant chez les enfants nés à terme. C'est une affection bilatérale caractérisée par une masse fibreuse rétro cristallinienne, une rétine malformée et une microphthalmie. Elle est associée à un retard mental et à des malformations multiples.

§ Maladie de NOORIE : C'est une maladie récessive liée au sexe atteignant les garçons et transmise par la mère. Elle est caractérisée par une dystrophie rétinienne grave avec formation d'une masse rétrolentale bilatérale avec élongation des procès ciliaires.

§ Rétinoschisis congénitale : Maladie congénitale liée au sexe survenant chez les garçons. Le diagnostic est facile car la rétine flotte dans le vitré et elle est mobile avec les mouvements de l'œil.

§ Vitréorétinopathie exsudative familiale : Cette maladie réalise un aspect caractéristique de prolifération fibro-vasculaire périphérique et un décollement rétinien par traction.

§ Incontinencia pigmenti : Il peut aboutir à un décollement rétinien total uni ou bilatérale.

III.7 : Fibrose rétinienne massive de l'enfant

Elle est due à une hémorragie rétinienne massive apparue après la naissance avec présence d'une masse gris-blanchâtre dans le vitré.

III.8 : Décollement de la rétine chez le jeune enfant

Le diagnostic est facile quand le décollement est flottant et mobile avec le mouvement de l'œil. Il est délicat lorsque la rétine est très modifiée avec des masses blanc-jaunâtres faisant saillie dans le vitré jusqu'en arrière du cristallin et parsemée de quelques hémorragies. On a souvent recours à l'énucléation quand les globes sont dépourvus de vision.

III.9 : Autres tumeurs de la rétine

- Hamartome astrocytaire d'expression très tardive, entre 20 et 30 ans,
- Rhabdomyosarcome,
- Médulloepithéliome : tumeur congénitale au niveau du corps ciliaire
- Métastase d'un neuroblastome,
- Gliome du nerf optique

III.10 : Autres anomalies oculaires

- Colobomes,
- cataractes congénitales,
- Syndrome de Morning Glory,

IV- TRAITEMENT

IV.1 : Buts

Le but du traitement est de guérir l'enfant tout en minimisant les séquelles visuelles et esthétiques ultérieures, le risque de deuxième cancer ainsi que les récurrences.

Les traitements sont de plus en plus efficaces : à long terme près de 95 % des enfants sont guéris dans les pays développés (20). Plus nombreuses et mieux ciblées, les thérapies permettent de traiter plus spécifiquement chaque type de tumeur. En revanche, le pronostic visuel peut être compromis selon le siège de la tumeur et l'impact des traitements sur la rétine. Les formes très étendues dans l'oeil nécessitent encore le recours à l'énucléation (ablation chirurgicale de l'oeil) ou à l'exentération.

IV. 2 : Les moyens et indications (21)

L'utilisation des différents traitements est en fonction de la forme de la tumeur (héréditaire ou sporadique, unilatérale ou bilatérale), de sa localisation dans l'œil, de son volume et de l'âge de l'enfant. La mise en œuvre de ces traitements doit s'effectuer dans un centre spécialisé et nécessite une équipe pluridisciplinaire : pédiatres, radiothérapeutes, anatomopathologistes, physiciens, ophtalmologistes, oncologues et généticiens. Cette équipe doit avoir une grande expérience de cette maladie et doit disposer de tout le matériel nécessaire.

IV.2.1 : La chimiothérapie (22)

L'introduction de la polychimiothérapie a amélioré le pronostic du rétinoblastome durant ces dernières années. Dans la majeure partie des tumeurs, qu'elles soient unilatérales ou bilatérales, une chimiothérapie première est réalisée afin de les rendre plus accessibles à des traitements conservateurs quand ils sont envisageables. En effet, le traitement conservateur local du rétinoblastome sera d'autant moins agressif que la tumeur est petite. Cette chimiothérapie consiste actuellement en l'association de deux médicaments : la Vincristine et la Carboplatine.(23)

L'utilisation de la chimiothérapie n'est pas sans risques. Les accidents immédiats les plus fréquents sont les intolérances digestives, les alopecies transitoires, les accidents infectieux et les accidents hématologiques à type de collapsus cardiovasculaire et d'aplasie médullaire pouvant nécessiter une greffe de moelle. Ultérieurement, la chimiothérapie peut augmenter le risque de cancer surtout dans le rétinoblastome bilatéral.

Après la chimiothérapie première, une évaluation des tumeurs par un fond d'œil sous anesthésie générale permet d'orienter le traitement local en fonction de leur taille finale et de leur localisation.

IV.2.2 : Les traitements conservateurs locaux

IV.2.2.1 : Pour les tumeurs postérieures à l'équateur de l'œil

IV.2.2.1.1 : La thermochimiothérapie (24),(25)

Cette nouvelle technique de pointe est utilisée depuis 1995. C'est le premier traitement conservateur après l'irradiation externe pour les tumeurs du pôle postérieure de l'œil mesurant jusqu'à 10-12 mm de diamètre.

Cette technique combine l'action de la chaleur et celle de la chimiothérapie. La chaleur permet de sensibiliser la tumeur au médicament dont l'activité anticancéreuse est ainsi renforcée. Cette technique permet de traiter plusieurs tumeurs touchant le même œil.

La séance de thermothérapie est effectuée au bloc opératoire sous anesthésie générale. La chaleur est appliquée sur la tumeur pendant 5 à 20 minutes à l'aide d'un laser Diode dirigée par l'intermédiaire d'un microscope opératoire. Chaque cycle comprend une perfusion de Carboplatine et un ou deux séances de laser.

IV.2.2.1.2 : La photocoagulation au xénon

Cette technique permet d'éliminer les petites tumeurs postérieures à l'équateur ne dépassant pas 2 mm de diamètre.

Elle consiste à projeter un faisceau lumineux intense et étroit sur les vaisseaux alimentant la tumeur, pour entraîner leur destruction par brûlure. Le traitement indolore ne dure que quelques minutes et se déroule sous anesthésie générale en courte hospitalisation. Deux ou trois traitements successifs peuvent être nécessaires.

IV.2.2.1.3 : La radiothérapie externe

En cas d'échec des traitements précédents ou dans les cas de tumeurs évoluées, volumineuses ou un envahissement du vitré, on peut avoir recours à l'irradiation externe.

Le rétinoblastome est une tumeur très radiosensible. La technique d'irradiation nécessite une parfaite contention de la tête de l'enfant dans un sac de granules appelé « Flexicast ». On utilise actuellement un faisceau d'électron de haute énergie qui permet une irradiation plus précise. Une dose de 4500 rads est délivrée en 5 semaines par un champ latéral. Si les lésions dépassent l'équateur, il est nécessaire de faire également un champ antérieur.

L'évolution favorable se fait vers la régression tumorale en deux à quatre mois. L'évolution défavorable est marquée par une récurrence qui survient dans la première année après le traitement. Une forme particulière est la récurrence miliaire correspondant à de multiples petits foyers tumoraux disséminés sur toute la rétine et dans le vitré.

Des effets secondaires importants sont toutefois décelés tels que le retentissement sur la croissance orbito-faciale, la rétinopathie des radiations, la cataracte même si elle est opérable, et l'hémorragie du vitré, le sarcome radio induit et des insuffisances hypophysaires en cas d'irradiations bilatérales. De telles complications limitent actuellement les indications de la radiothérapie externe.(26)

IV.2.2.2 : Pour les tumeurs antérieures à l'équateur de l'œil

IV.2.2.2.1 : La curiethérapie par disque radioactif

Elle permet de traiter des tumeurs périphériques antérieures à l'équateur ne dépassant pas 15 mm de diamètre. Elle est aussi très efficace en cas d'envahissement localisé du vitré.

Cette technique utilise des disques d'or contenant des grains d'Iode 125 qui permettent une irradiation très localisée de la tumeur sans risque d'endommager le contenu et la paroi orbitaire. La curiethérapie s'effectue sous anesthésie générale et nécessite une hospitalisation de quelques jours. Ce disque est placé sous la conjonctive et laissé en place pendant 2 - 3 jours. Un fond d'œil de contrôle est effectué un mois après l'intervention pour vérifier l'aspect de la tumeur qui évolue en règle générale vers une cicatrice plane ou très peu épaisse en quelques semaines. Les complications de la curiethérapie par disque radioactif sont les mêmes que pour les irradiations externes.
(27), (28)

IV.2.2.2.2 : La cryothérapie

La cryothérapie est efficace pour des tumeurs situées en avant de l'équateur et ne dépassant pas 3 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur. Par contre, elle est contre-indiquée en cas d'envahissement du vitré.

L'intervention consiste à geler la tumeur à plusieurs reprises en appliquant de très basses températures : - 60° C à - 80 ° C, afin de la détruire.

La cryothérapie s'effectue sous anesthésie générale après ouverture de la conjonctive ou en transconjonctival. Un examen du fond d'œil pendant l'intervention permet de contrôler la boule de glace qui doit bien recouvrir la tumeur. Si la rétine n'est pas devenue complètement plane après la première séance, une autre séance de cryoapplication peut être envisagée.

IV.2.3 : Le traitement chirurgical

Lorsque la tumeur est trop volumineuse et que la destruction visuelle est déjà importante, la meilleure solution thérapeutique est l'ablation chirurgicale de l'œil.

Cette solution est surtout proposée aux rétinoblastomes unilatéraux. Dans les formes bilatérales, le traitement chirurgical est réservé à l'œil le plus atteint, des traitements conservateurs locaux étant envisagés pour le deuxième œil.

La technique la plus utilisée est l'énucléation qui vise à enlever tout le globe oculaire et à sectionner le nerf optique aussi loin que possible après avoir sectionné les muscles droits et obliques. La pièce opératoire ainsi que la portion du nerf optique doivent faire l'objet d'un examen anapathologique pour juger l'importance de l'envahissement et de la situation de la tumeur par rapport à la lame criblée, et de décider l'opportunité d'un traitement conservateur complémentaire : chimiothérapie ou radiothérapie ou les deux associées.

L'exentération est réservée à des tumeurs très évoluées où toutes les structures de l'œil sont très désorganisées, et aux récurrences locales. Elle vise à enlever tout le contenu de l'orbite : globe, muscles, tissus conjonctifs et le nerf optique en raclant jusqu'au périoste. Les pièces opératoires doivent toujours subir un examen anatomopathologique. Cette exentération est toujours associée à un traitement complémentaire.

IV.2.4 : Les traitements complémentaires (29), (30)

Dans les atteintes extra-oculaires ainsi que les tumeurs qui présentent un risque de récurrence locale ou de dissémination métastatique, le traitement chirurgical n'est pas toujours suffisant. Il est indispensable de traiter les tissus orbitaires, afin d'éviter les récurrences voire une extension métastatique dans l'organisme par un traitement complémentaire.

La chimiothérapie post-opératoire est pratiquée lorsque la tumeur atteint la partie initiale du nerf optique ou l'épaisseur de la paroi de l'œil. Et si les limites chirurgicales se situent dans le tissu tumoral surtout dans la tranche de section du nerf optique, une chimiothérapie et une radiothérapie seront nécessaires.

IV.2.5 : Autres

Des médecins chercheurs recherchent toujours de nouveaux protocoles à la fois efficaces, extrêmement bien tolérés par le patient et conservent au maximum la vue.

Des stratégies thérapeutiques comme la photothérapie dynamique **(31)** et l'utilisation des analogues de la vitamine D **(32)** sont en cours d'expérimentation et pourront constituer de nouvelles voies futures dans le traitement du rétinoblastome.

IV.3 : La surveillance

Après le traitement, une surveillance mensuelle du fond d'œil doit être effectuée pendant un an. Ensuite, selon les résultats, il s'échelonne tous les deux mois, puis tous les trimestres jusqu'à cinq ans environ. En générale, un fond d'œil sans anesthésie est possible après cinq ans. Une surveillance prolongée de l'œil adelphe est systématique car des bilatéralisations tardives sont toujours possibles.

La surveillance ophtalmologique est complétée par une surveillance en oncologie pédiatrique pour déceler d'éventuels effets secondaires des traitements et pour détecter l'apparition possible d'un nouveau cancer.

IV.4 : Le pronostic

Les traitements du rétinoblastome sont de plus en plus efficaces puisque 5 ans après le traitement, environ 95% des enfants sont en vie. Ils sont considérés comme guéris avec toutefois un degré d'atteinte visuelle variable. Des études menées en Europe et aux Etats-Unis ont permis de dégager des facteurs de mauvais pronostic : **(33)**

- Un long délai au diagnostic,
- Une tumeur unilatérale chez un garçon âgé de plus de trois ans au diagnostic,
- Un envahissement extra rétinien lors de l'énucléation avec :
 - § une atteinte en masse de la choroïde et/ ou de l'uvée antérieure,
 - § une atteinte de la tranche de section du nerf optique,
 - § une atteinte de la sclère avec ou sans effraction de l'orbite,
- Une histologie indifférenciée,
- Une dissémination hématogène ou dans le système nerveux central.

Pour le pronostic vital, les formes endoculaires ont un pronostic excellent de l'ordre de 85-90% de survie. Les formes comportant une extension extra sclérale ou un envahissement du nerf optique ont un pronostic plus médiocre de l'ordre de 65%. Les récurrences orbitaires avec envahissement intracrânien et/ou atteinte méningée ou médullaire ont un pronostic très péjoratif. La survie ne dépasse pas 10-20%. Enfin, les formes métastatiques sont toujours mortelles.

Pour le pronostic visuel, il dépend du résultat du traitement conservateur et de l'existence ou non d'une atteinte maculaire.

DEUXIEME PARTIE :
Notre étude

I- MATÉRIELS ET MÉTHODES

I.1 : Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutive sur dossiers médicaux des malades traités et pris en charge à l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

I.2 : Cadre de l'étude

C'est une étude sur dossiers des patients hospitalisés dans le Service d'Ophthalmologie et le Service d'Oncologie de l'HJRA, durant quatre ans du 01 Octobre 2005 au 31 Octobre 2009.

I.3 : Méthodes de sélection

Nous avons choisi nos cas parmi les patients qui ont été pris en charge à titre d'hospitalisés. Nos patients ont été vus soit en consultation externe soit en urgence pour une symptomatologie évocatrice, ou référé par des centres de santé ayant une unité d'ophtalmologie, public ou privé autre que l'HJRA.

Nous avons retenu trois critères d'inclusion :

- patients hospitalisés ayant suivi ou non un traitement oncologique,
- une confirmation anatomopathologique,
- des dossiers médicaux complets.

Ainsi, les dossiers médicaux incomplets sans résultats anatomopathologiques et les patients non hospitalisés ont été exclus de notre étude. Selon nos critères d'inclusion, nous avons retenu 50 dossiers sur 60 consultés parmi lesquels 3 n'ont pas eu de confirmation anatomopathologique et 7 n'ont jamais été hospitalisés et ont été perdus de vue avant même de commencer le moindre traitement.

I.4 : Traitement de l'information

Les résultats ont été analysés par des méthodes statistiques analytiques et descriptives et traitées sous le logiciel Excel 2000 et Épi Info Version 6.

I.5 : Les paramètres

Nos paramètres d'études ont été regroupés en deux rubriques :

§ *Les paramètres en rapport avec les aspects épidémio-cliniques:*

- L'incidence et fréquence du rétinoblastome à Madagascar.
- L'âge des patients.
- Le sexe.
- Le siège de la tumeur.
- L'origine des patients.
- La situation économique des parents.
- Les antécédents oculaires de rétinoblastome
- Les signes cliniques de découverte.
- Le délai de diagnostic.
- Les motifs de consultation.
- Le mode de référence.
- Les pathologies associées.
- Le résultat anatomopathologique.
- Les examens paracliniques.

§ *Les Paramètres en rapport avec les aspects thérapeutiques:*

- Le traitement chirurgical.
- Le traitement oncologique : chimiothérapie et radiothérapie.
- L'évolution.
- Le suivi.

II- RÉSULTATS

II.1 : Paramètres avec les aspects épidémio-cliniques

II.1.1 : Incidence et fréquence du rétinoblastome

Notre étude s'étale sur quatre ans du 01 Octobre 2005 au 31 Octobre 2009. Ces quatre ans ont été répartie sur 4 groupes :

- A : Octobre 2005 à Octobre 2006
- B : Octobre 2006 à Octobre 2007
- C : Octobre 2007 à Octobre 2008
- D : Octobre 2008 à Octobre 2009

Groupes	A	B	C	D	Moyenne
Nombre	14	11	11	14	12,5
%	28	22	22	28	25

Tableau II : Répartition des patients par année.

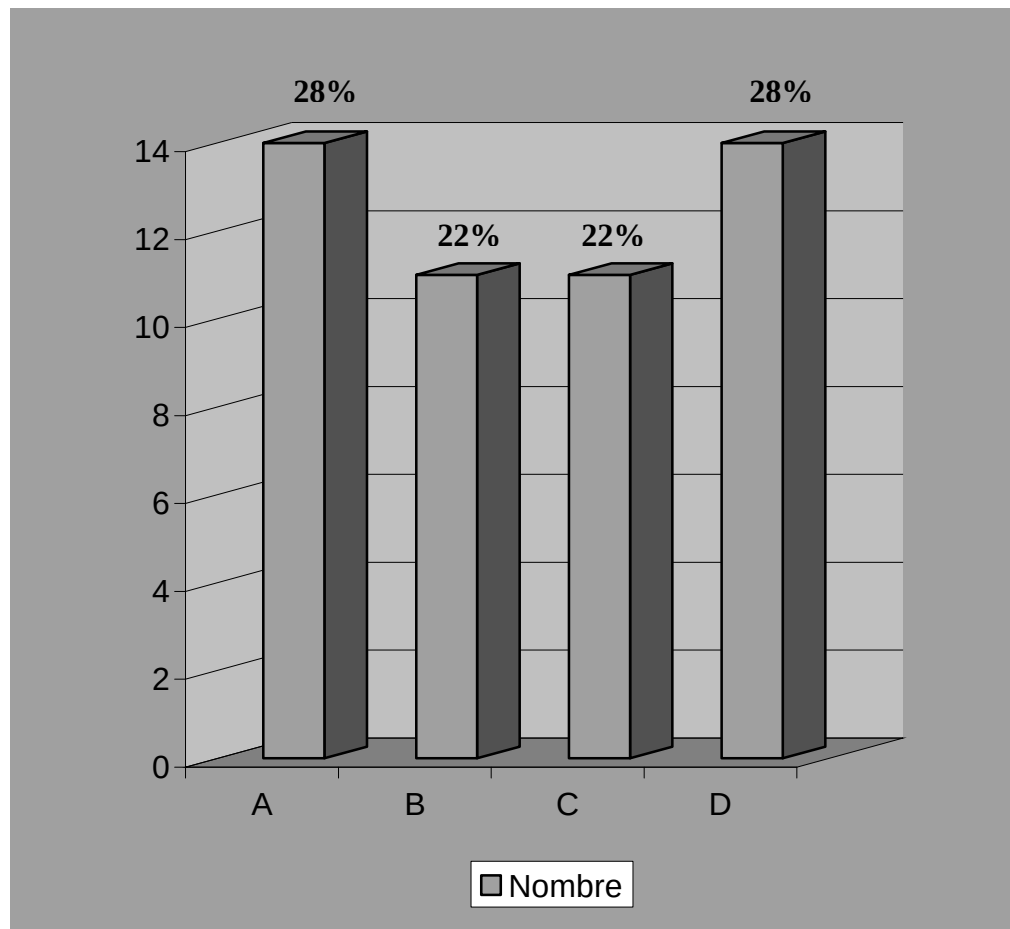


Figure 3 : Incidence par année.

50 cas ont été recensés en 4 ans. On a constaté 12,5 cas en moyenne chaque année soit une incidence de 25 cas pour 100000 consultants.

II.1.2 : Répartition des patients selon l'âge

L'âge des patients a été réparti en six groupes par une tranche d'un an.

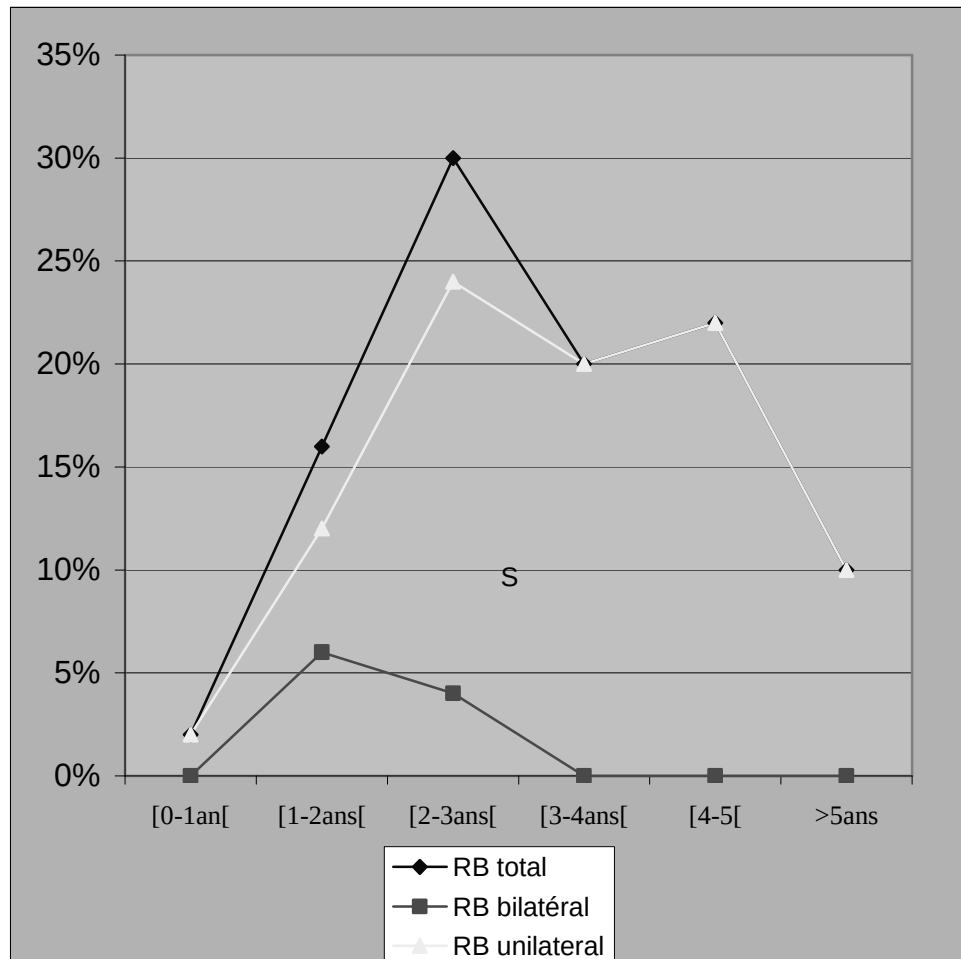


Figure 4 : Répartition selon l'âge.

La moyenne d'âge des patients était de 3 ans 3mois allant de 5 mois à 5 ans 8 mois, et 30% des patients se trouvent dans la tranche d'âge de 2 à 3 ans.

II.1.3 : Répartition selon le sexe des patients

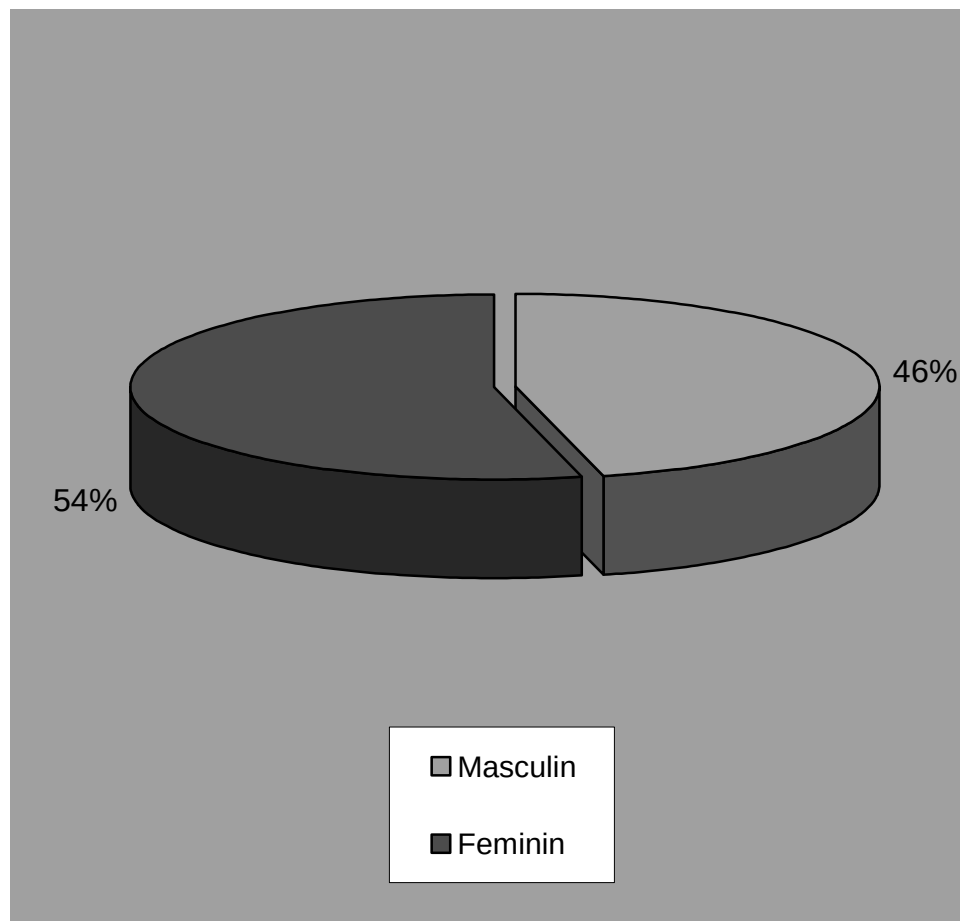


Figure 5 : Répartition selon le sexe.

On a noté une prédominance du sexe féminin (54%) avec un sexe ratio de 0,85.

II.1.4 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur

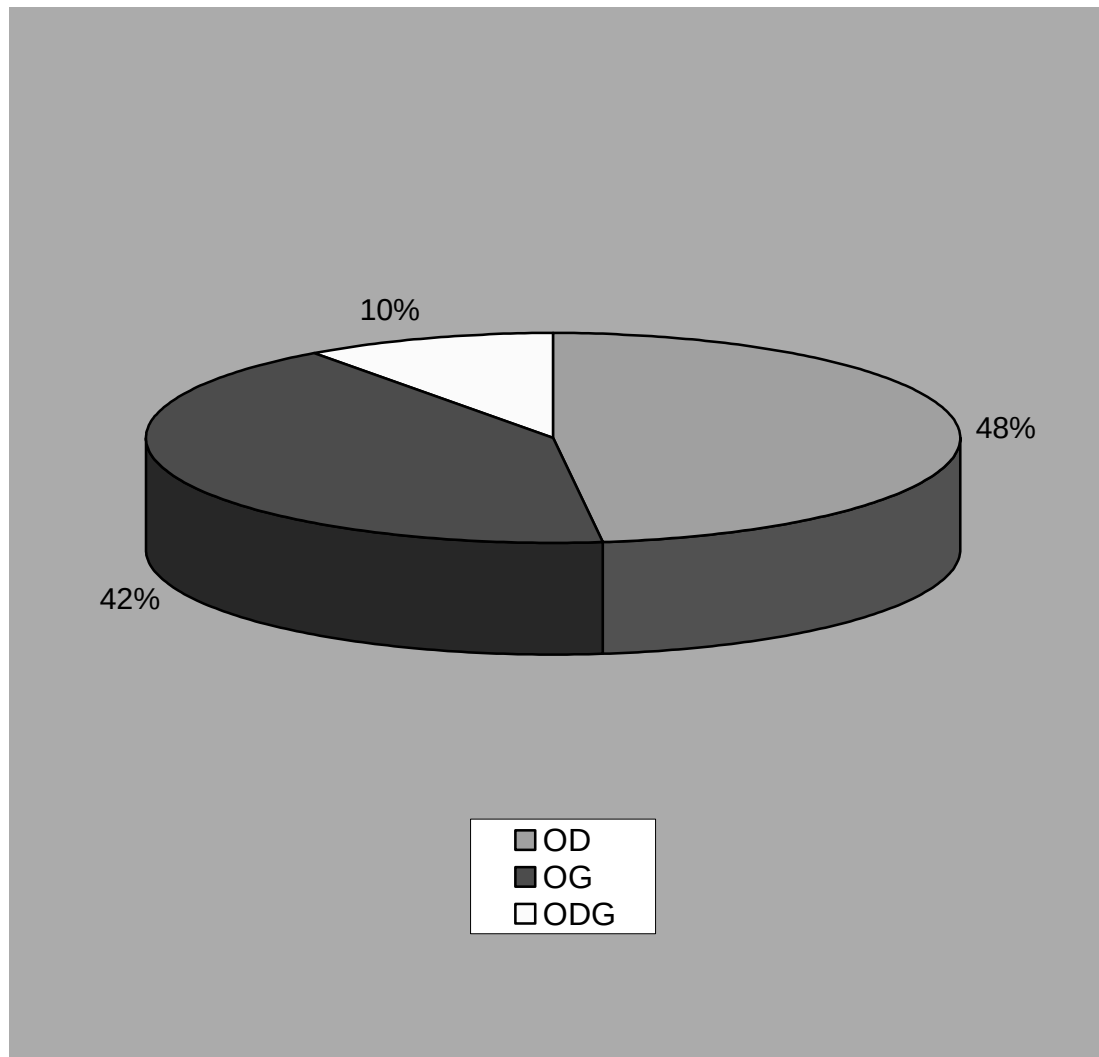


Figure 6 : Répartition selon le siège.

On a recensé 5 cas bilatéraux, soit 10% des cas. Les cas unilatéraux constituaient 90% des cas avec une légère prédominance à droite.

II.1.5 : Répartition des patients selon leur lieu d'origine

Les patients ont été répartis selon la province où ils ont élu domicile.

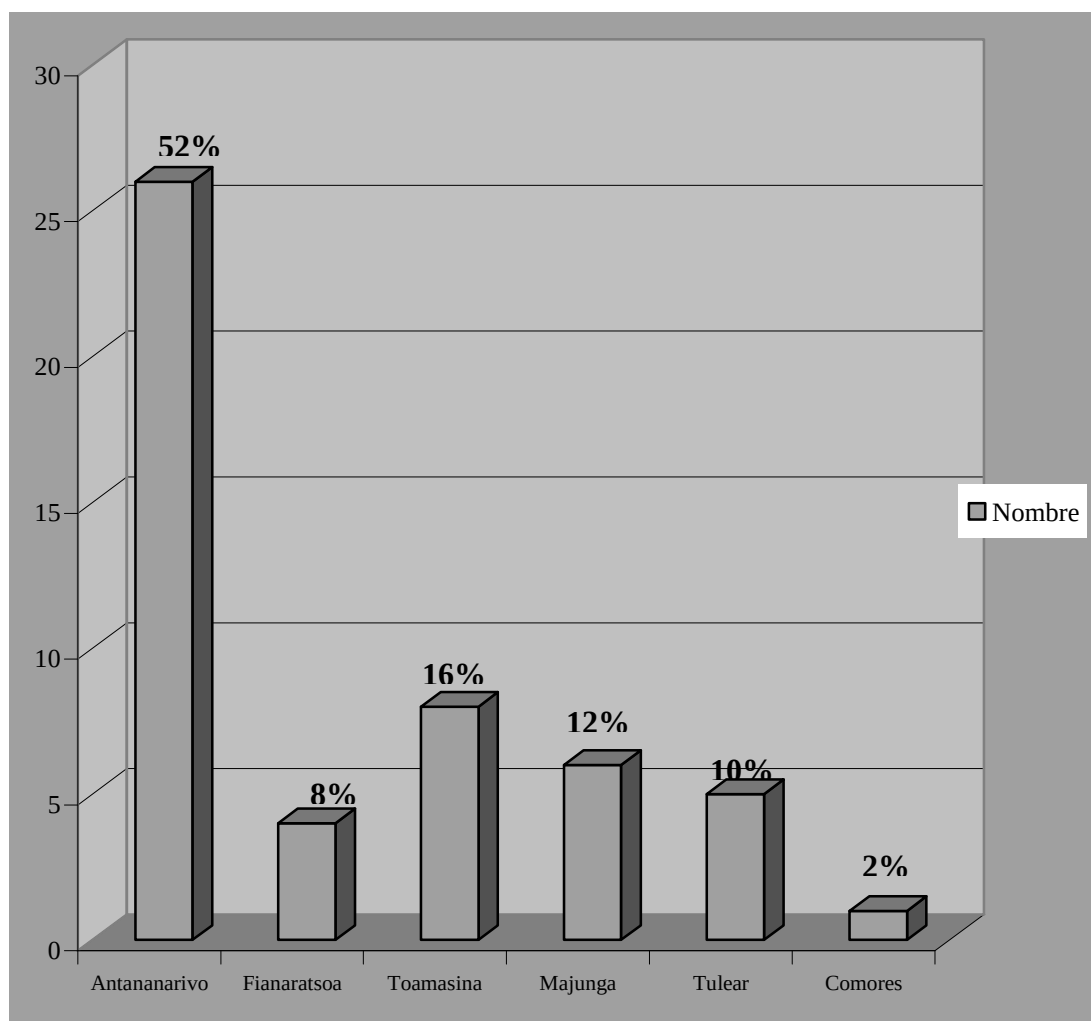


Figure 7 : Répartition des patients selon leur lieu d'origine.

La majorité des patients venaient de la province d'Antananarivo soit 52% et 2% venaient des îles voisines : les Comores.

II.1.6 : Répartition des patients selon la situation économique des parents

La profession des parents a été regroupée en secteurs :

- primaire : agriculture, pêche ou élevage,
- secondaire : fonctionnaires, cadre ou ouvrier dans une entreprise
- tertiaire : commerce.

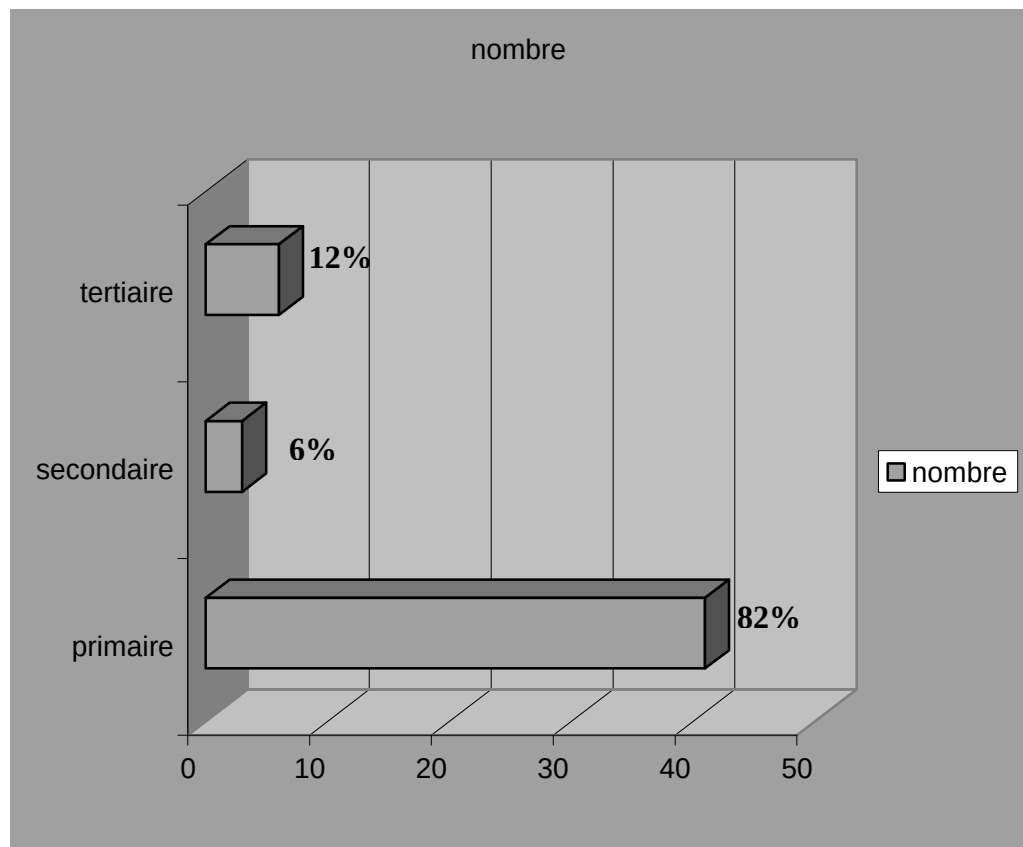


Figure 8 : Répartition selon la situation économique des parents.

On a constaté que 82% des parents des enfants atteints de rétinoblastome étaient des agriculteurs et des éleveurs et venaient des milieux ruraux.

II.1.7. Répartition des patients selon la mode de référence

Les patients qui ont été suspectés de présenter des signes de rétinoblastome ont été référés par des médecins des centres sanitaires avoisinants. .

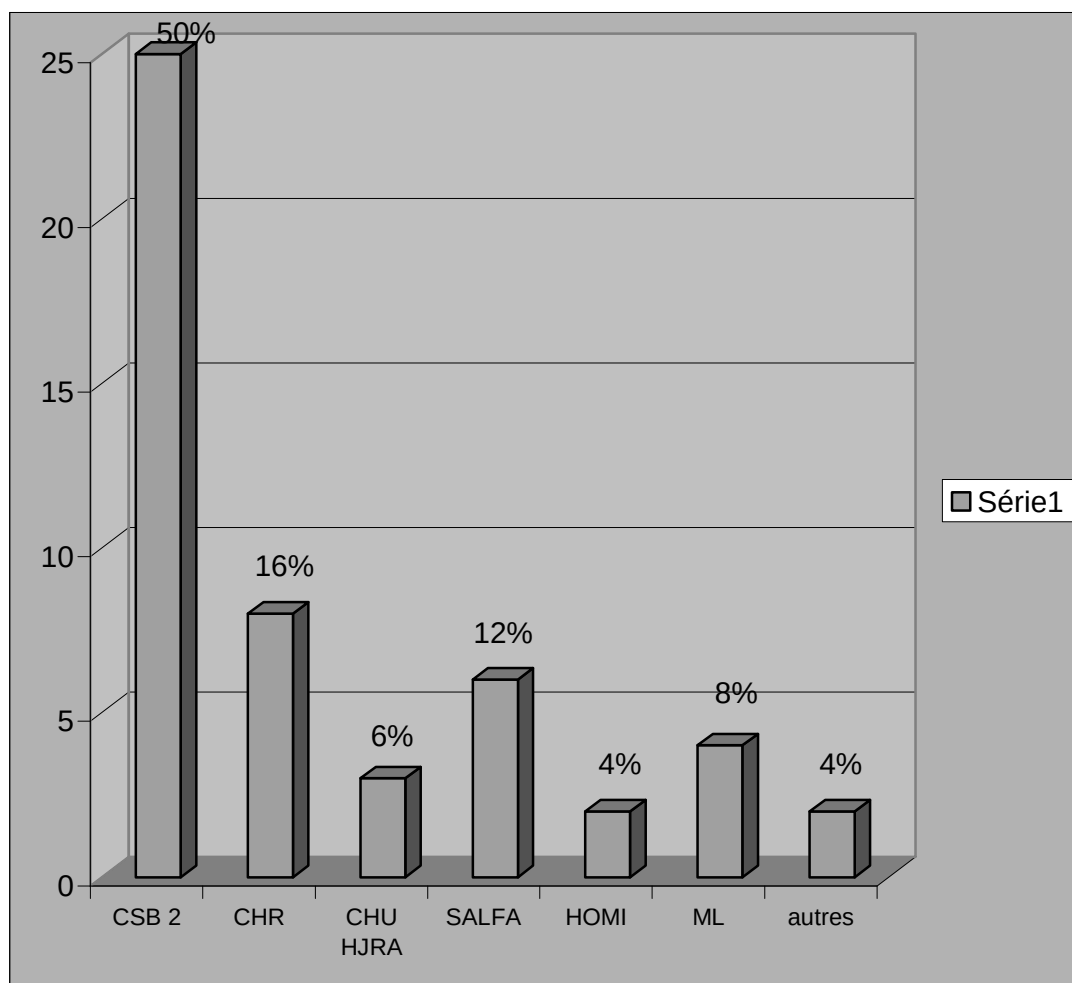


Figure 8 : Répartition selon la mode de référence.

50% des patients ont été référés par des médecins des centres de santé de base de niveau 2 (CSB2).

II.1.8 : Répartition des patients selon les antécédents oculaires familiaux de rétinoblastome

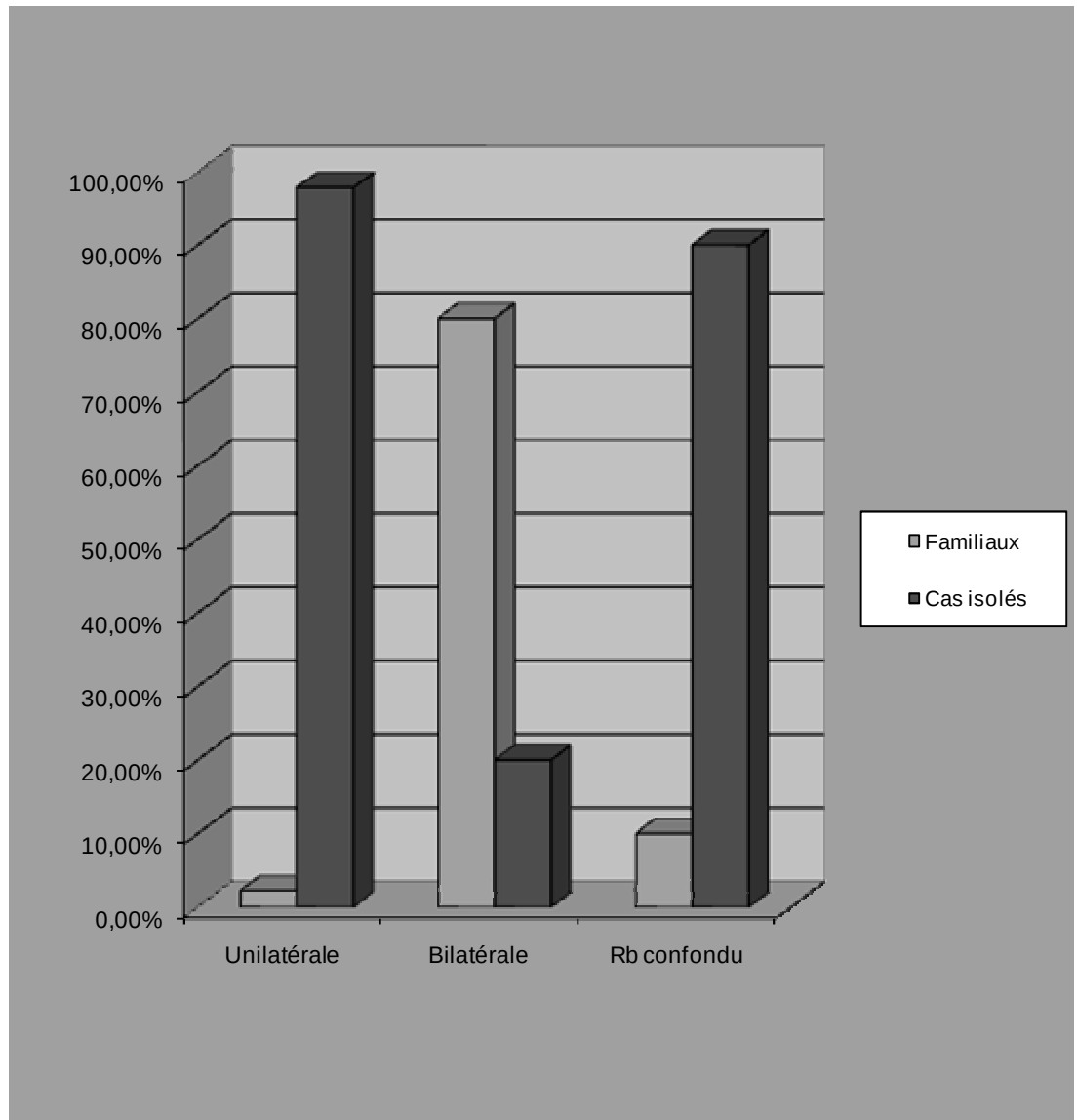


Figure 10 : Répartition selon les antécédents familiaux de rétinoblastome.

Un antécédent familial de rétinoblastome a été retrouvé dans 80% des cas bilatéraux que ce soit du côté paternel, maternel ou chez les frères et sœurs. Par contre, un antécédent de rétinoblastome dans la famille n'a été retrouvé que dans 2,22% des cas unilatéraux.

II.1.9 : Répartition des patients selon les signes de découverte par les parents

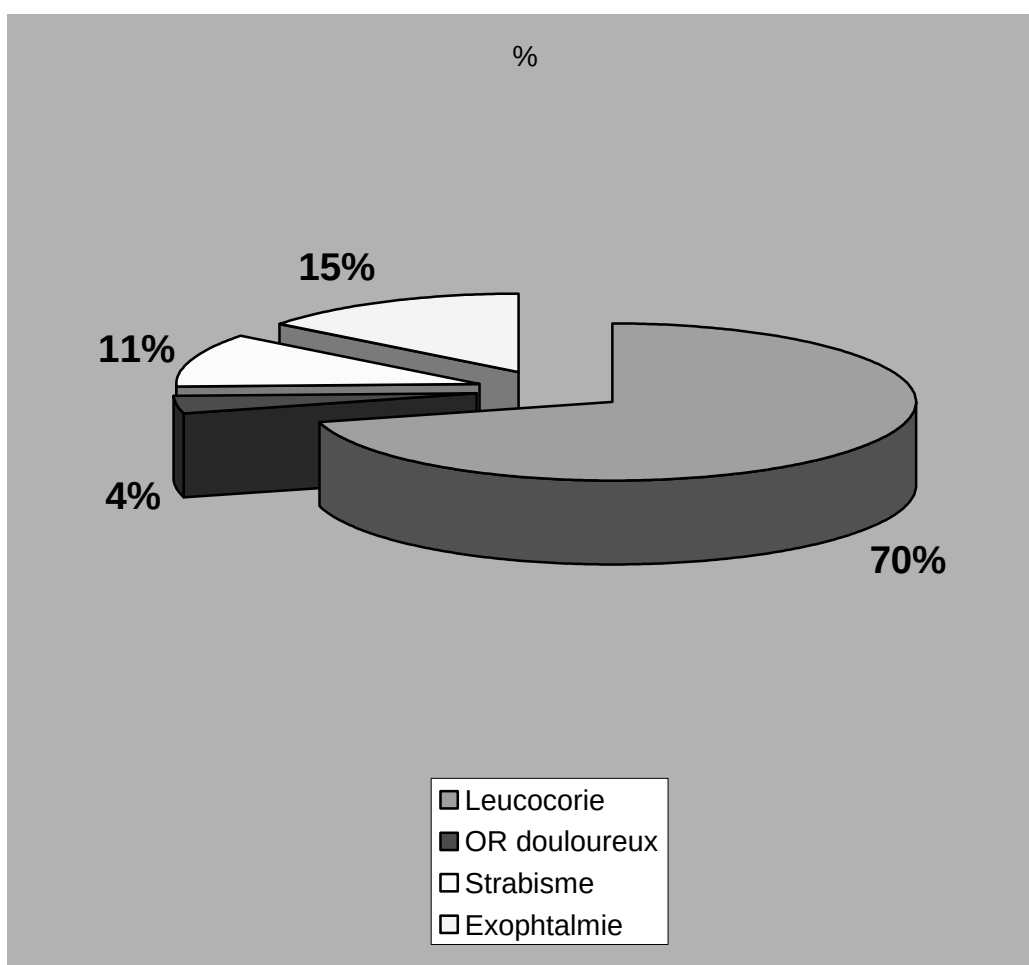


Figure 11 : Répartition selon les signes découverts par les parents.

Le signe de début de la maladie le plus fréquent découvert par les parents était la leucocorie (70%) et l'exophtalmie (15%).

II.1.10 : Répartition des patients selon le délai de diagnostic

Le délai de diagnostic est le temps passé entre la découverte du premier signe par les parents et l'affirmation du diagnostic de rétinoblastome posé par un médecin.

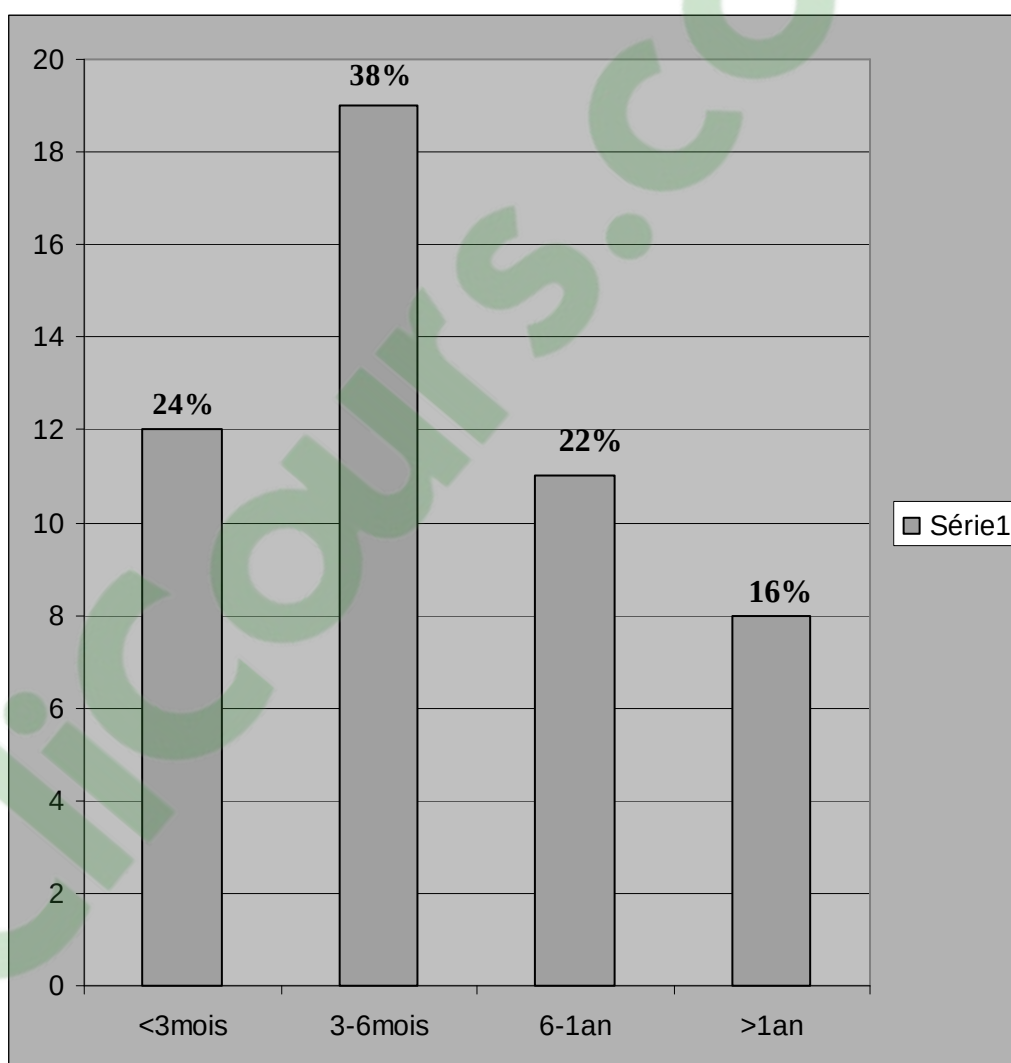


Figure 12 : Répartition selon le délai de diagnostic.

Le délai de diagnostic moyen était de 9mois et 2 jours avec des extrêmes de 1mois et 3 ans et 38% des patients consultaient entre 3 et 6 mois après les signes de début de la maladie.

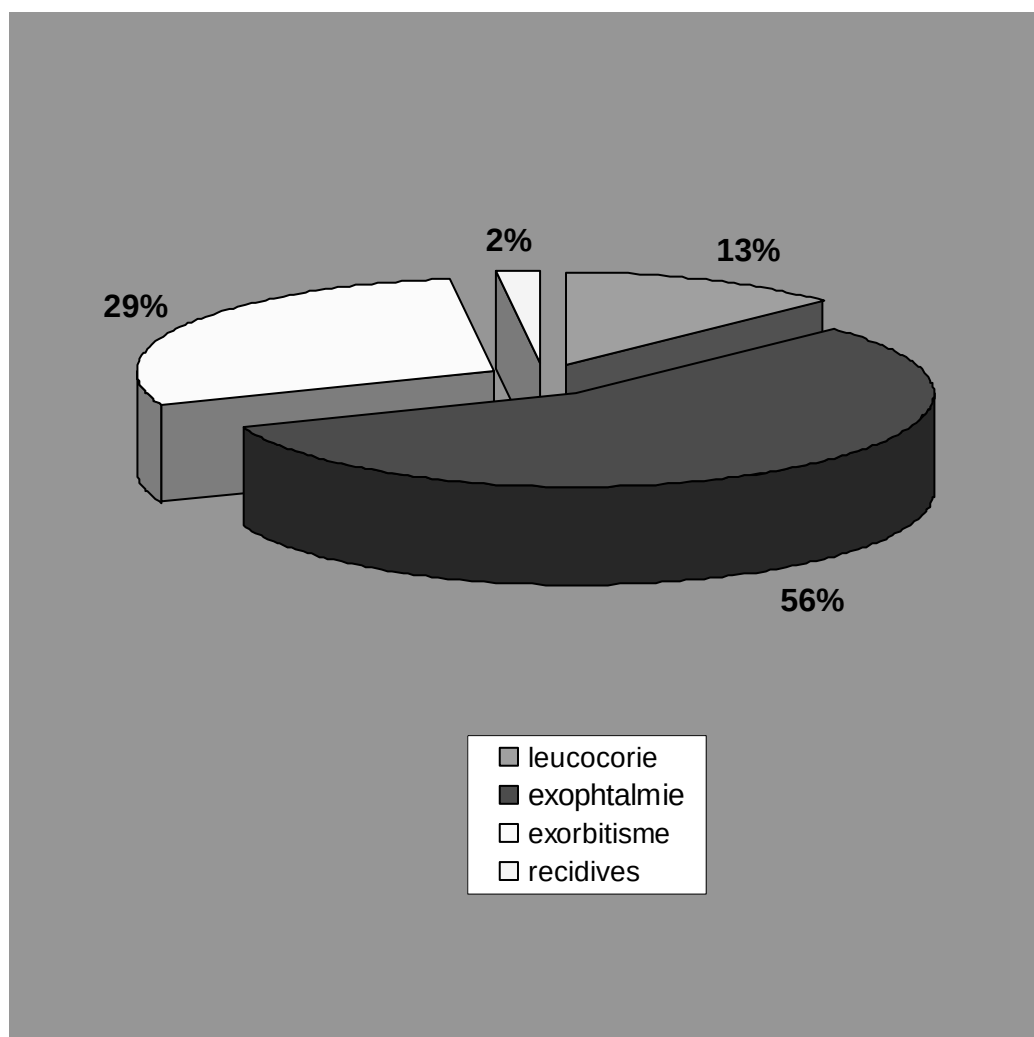
II.1.11 : Répartition des patients selon les motifs de consultation

Figure 13 : Répartition selon le motif de consultation.

Le motif de consultation le plus fréquemment était l'exophtalmie (56%) et l'exorbitisme (29%). La leucocorie ne représentait que 13% du motif de consultation.

II.1.12 : Répartition des patients selon les signes extra oculaires

Les signes extra oculaires correspondent aux métastases qui traduisent une extension extra oculaires de la maladie.

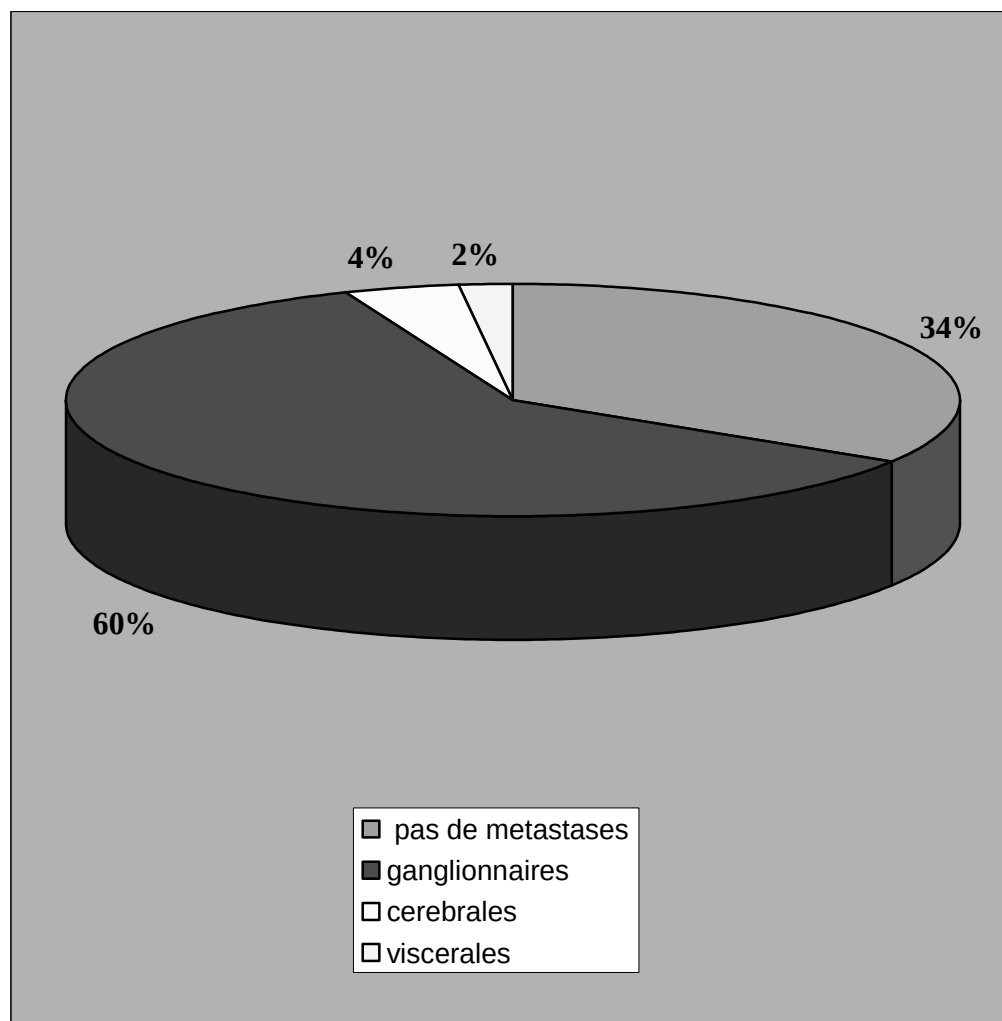


Figure 14 : Répartition des patients selon les signes extra oculaires.

Les signes extra oculaires les plus fréquemment rencontrés étaient les métastases ganglionnaires dans 60% des cas, ensuite il y a les métastases cérébrales (4%) et viscérale (2%).

II.1.13 : Répartition des patients selon les pathologies associées

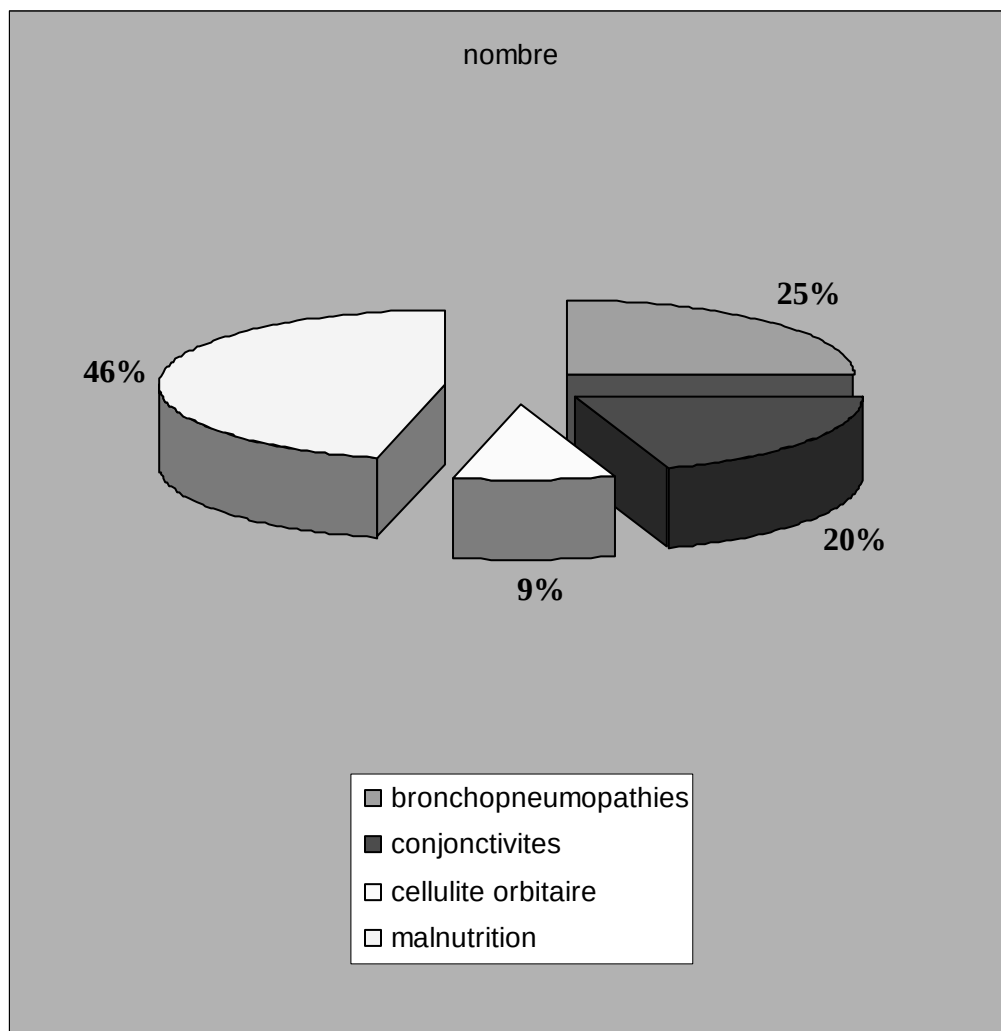


Figure 15 : Répartition selon les autres signes physiques.

On a constaté que 46% des patients atteints de rétinoblastome souffraient de malnutrition avec un rapport poids sur taille souvent inférieur à soixante dix pour cent et 25% présentaient une broncho-pneumopathie.

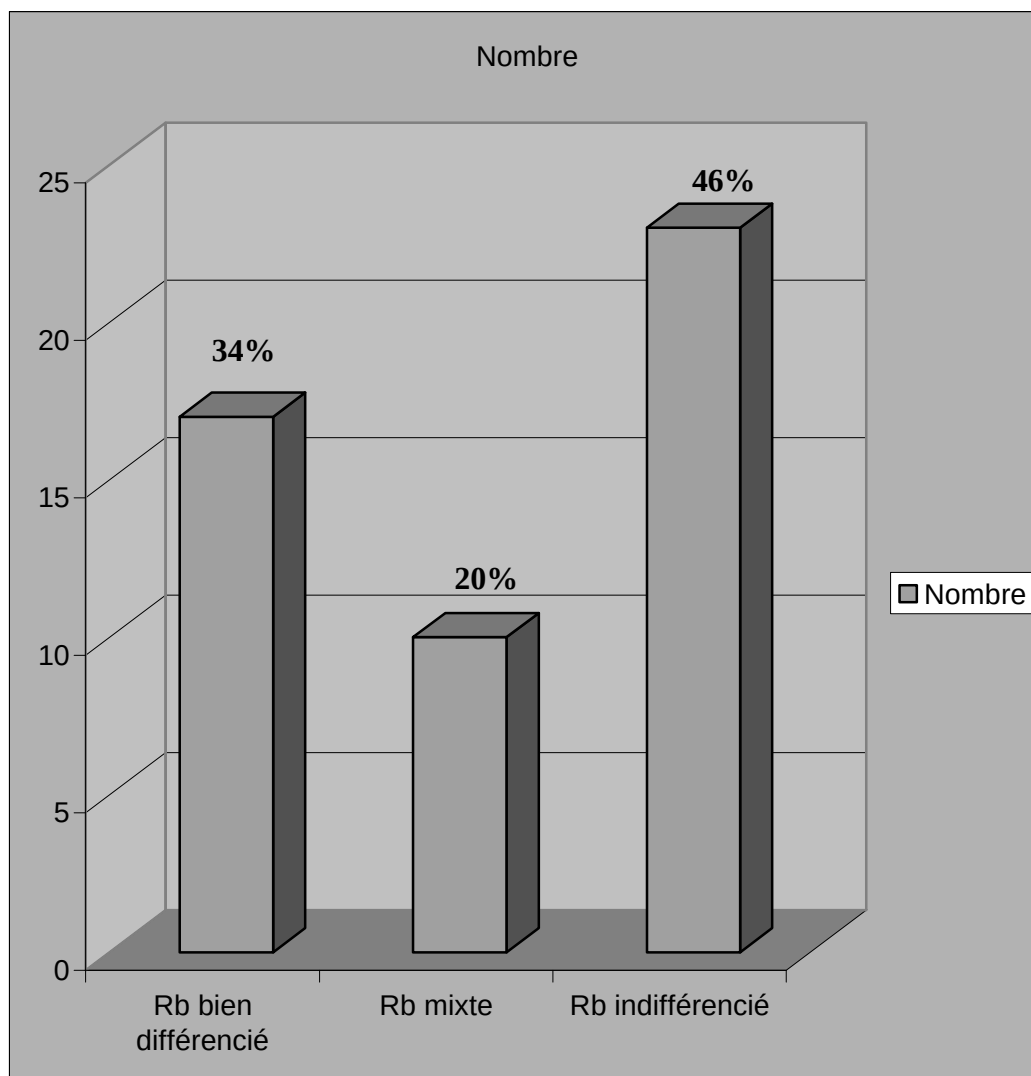
II.1.14 : Répartition des patients selon le résultat anatomopathologique

Figure 16 : Répartition selon le résultat anatomopathologique.

On a noté une prédominance du rétinoblastome indifférencié dans 46% des cas.

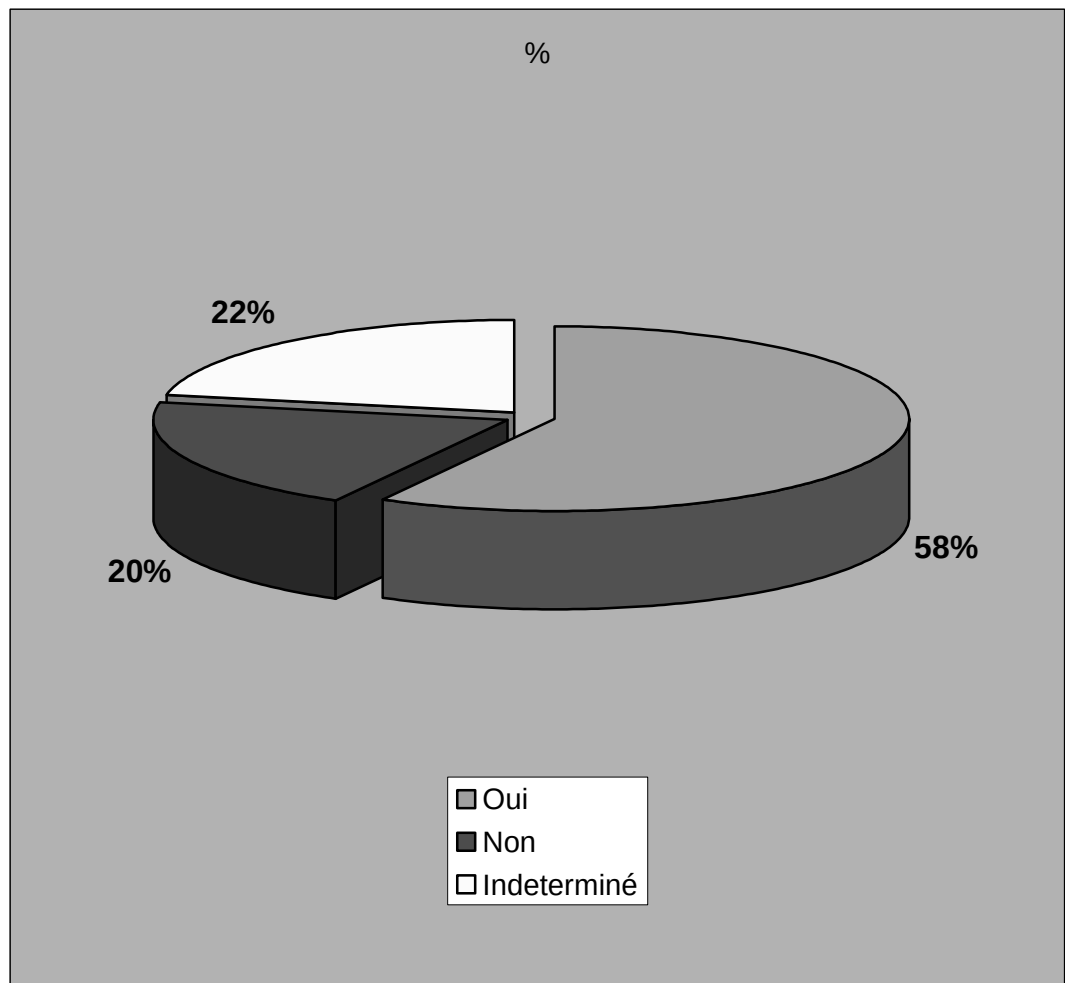


Figure 17 : Répartition selon l'atteinte du nerf optique.

On a constaté que dans plus de la moitié des cas (58%), le nerf optique a été envahi par la tumeur.

II.1.15 : Répartition des patients selon les examens paracliniques effectués

La plupart des patients ont eu des radiographies du crâne, une échographie oculaire ainsi que des bilans standard utiles pour le bilan préopératoire.

Seuls 4 patients (8%) ont pu faire un scanner.

II.2 : Aspects thérapeutiques

II.2.1 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical

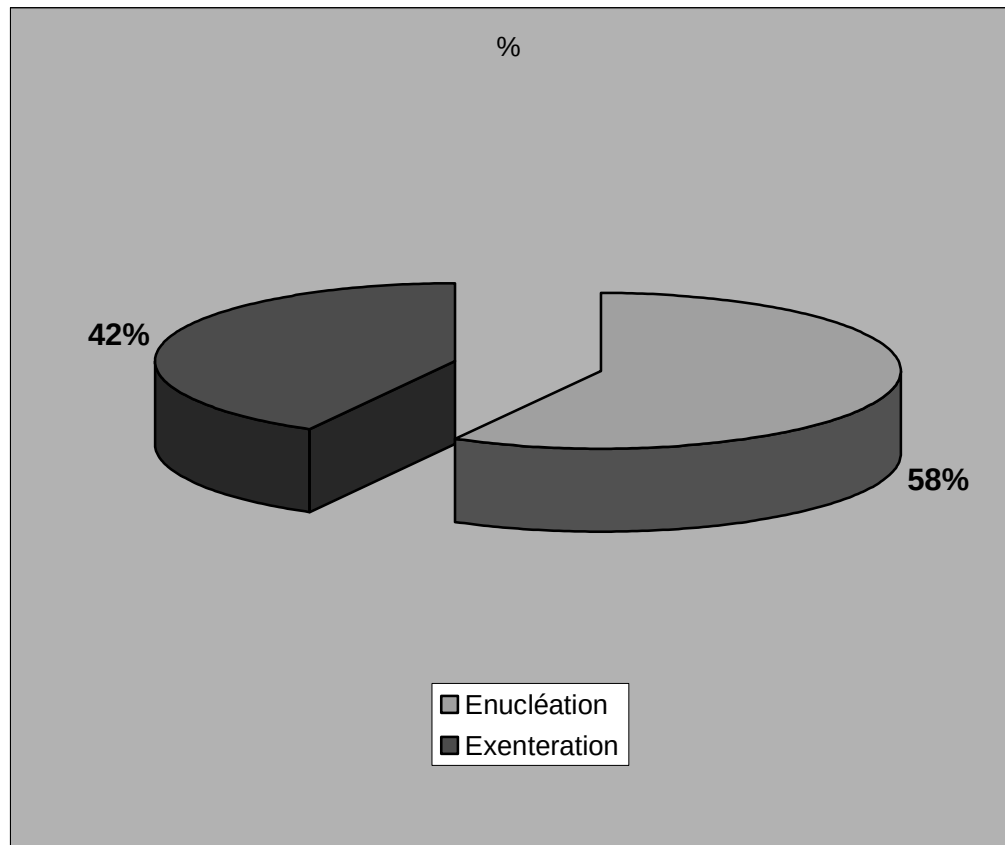


Figure 18: Répartition selon le traitement chirurgical

La majorité des patients ont subi une énucléation soit 58% et 42% ont subi une exenteration.

II.2.2 : Le traitement oncologique

Sur les 50 dossiers consultés, 30 patients ont poursuivi leur traitement au Service Oncologie en chimiothérapie première ou en post opératoire et/ou une irradiation externe.

II.2.2.1. Chimiothérapie

§ Répartition des patients ayant fait une chimiothérapie en première intention :

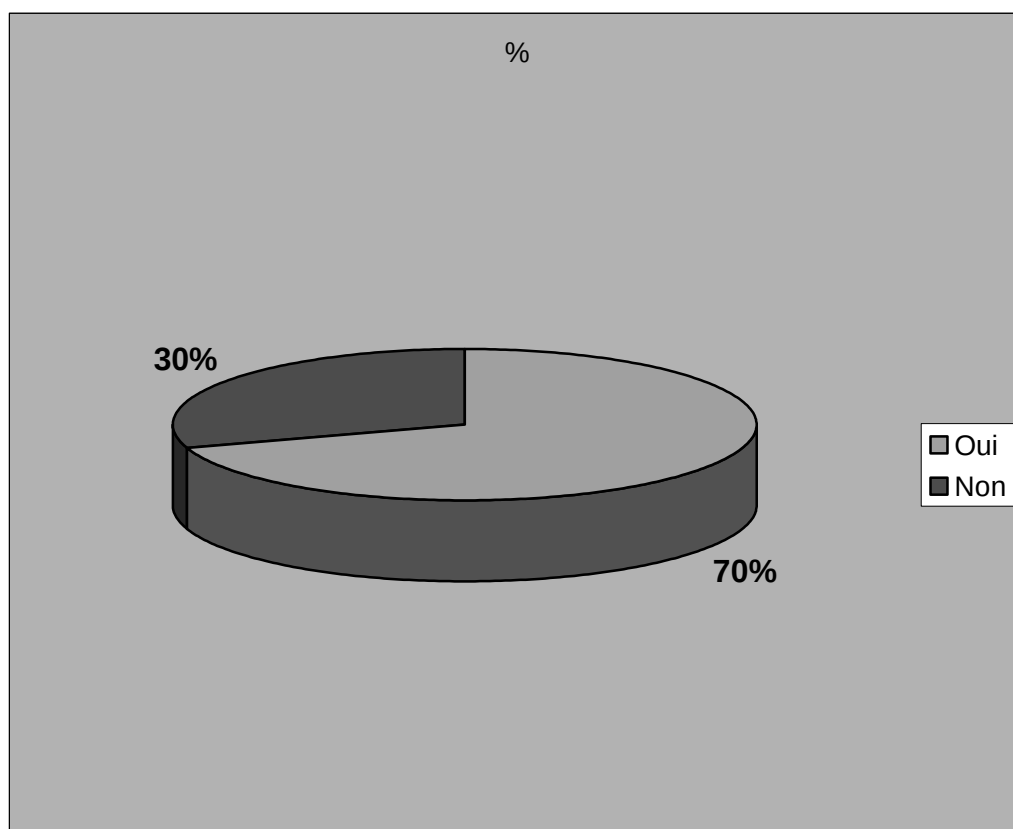


Figure 19 : Répartition des patients selon la chimiothérapie en première intention.

La chimiothérapie néo adjuvante a été réalisée chez 70 % des patients, le reste des patients n'ont eu une chimiothérapie qu'après l'ablation chirurgicale de la tumeur.

§ Répartition des patients ayant fait une chimiothérapie post-opératoire :

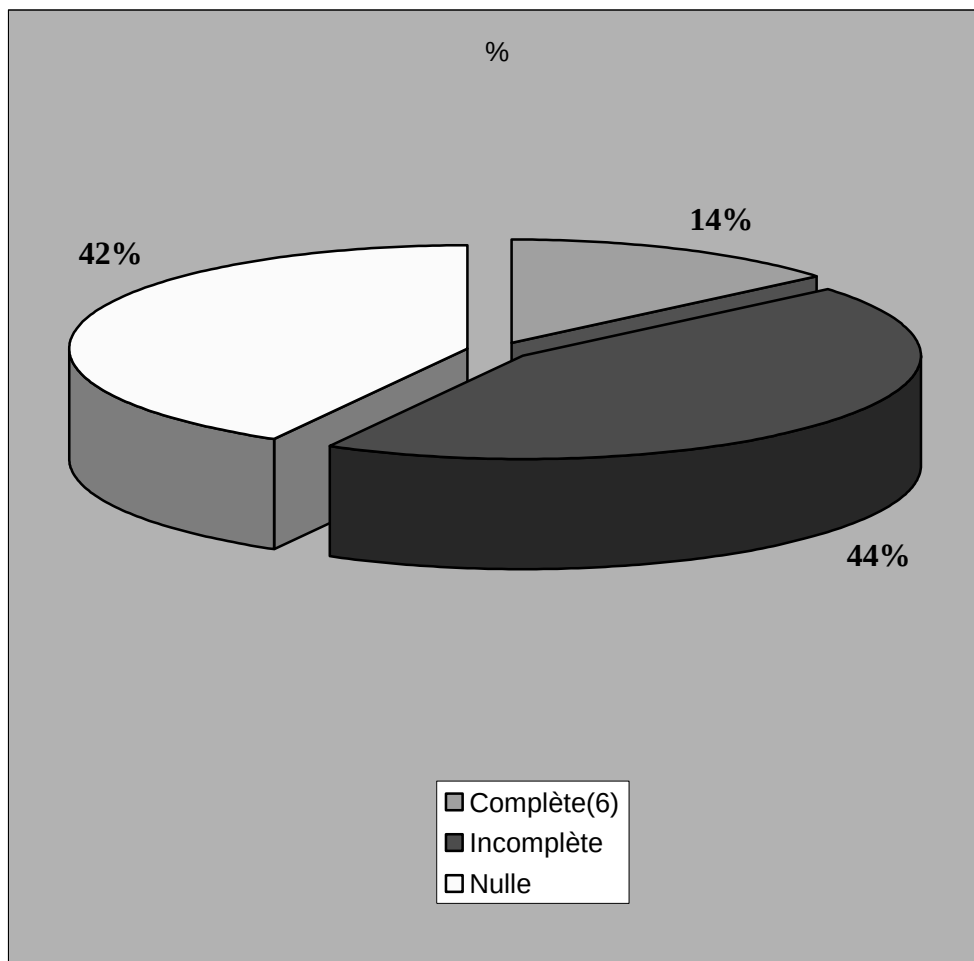


Figure 20: Répartition des patients selon la chimiothérapie post opératoire.

Et dans l'étude qu'on a faite, seul 14 % des patients ont pu faire les six cures complètes.

§ Répartition des patients ayant fait une chimiothérapie pré et post opératoire :

Sur les 30 patients qui ont suivi une chimiothérapie, 60% ont pu faire des séances de chimiothérapie en pré et post opératoire même incomplètes.

II.2.2.2. Radiothérapie

La radiothérapie a été proposée dans seulement 10% des cas.

II.2.3 : Répartition des patients selon les effets secondaires des traitements

II.2.3.1 : Après chimiothérapie

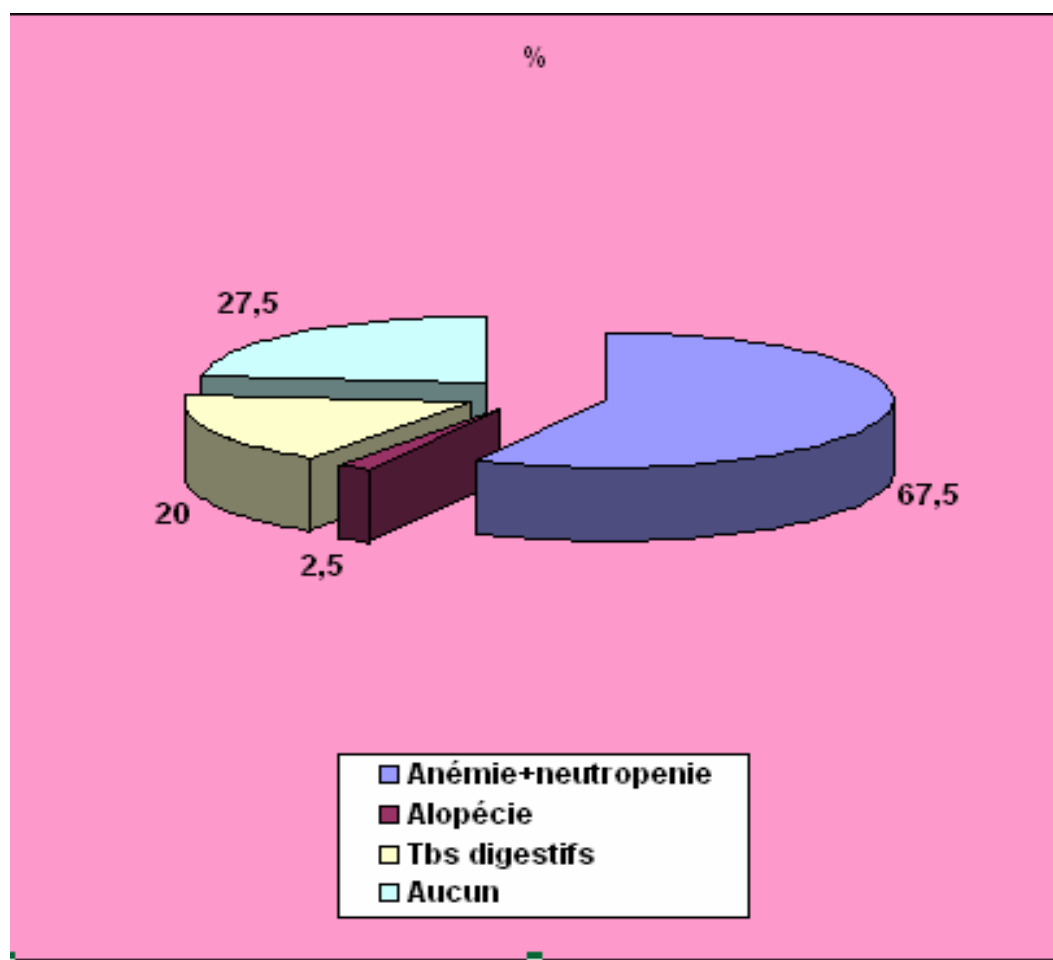


Figure 21 : Répartition des patients selon les effets secondaires rencontrés.

Des anomalies de la formule sanguine ont été constatées dans 67,5% des cas. Aucun effet secondaire notable n'a été enregistré dans 23% des cas.

II.2.4 : Evolution

L'évolution de nos patients a été évaluée durant leur séjour à l'hôpital jusqu'à leur sortie.

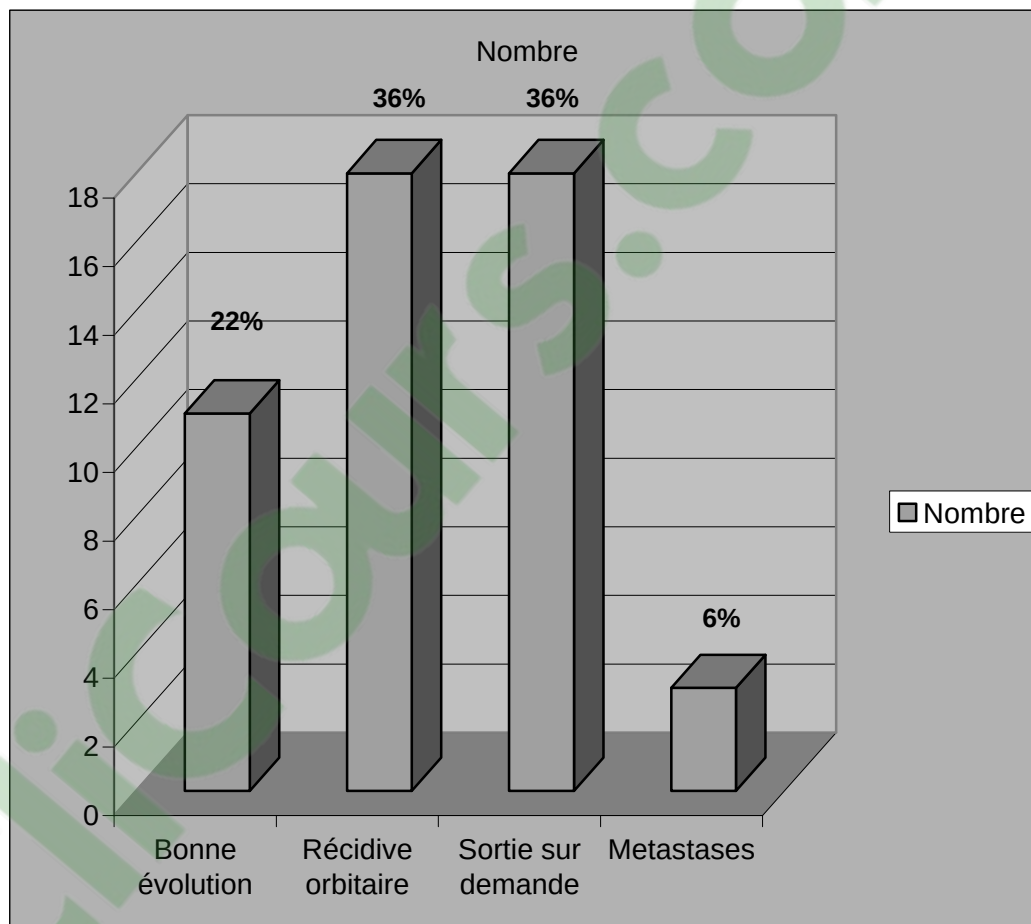


Figure 22: Répartition des patients selon leur évolution.

- 22% des patients étaient exécutés en bon état général apparent avec une cavité orbitaire propre et un bon état général.
- 36% ont eu une récurrence orbitaire
- 36% ont demandé à sortir contre un avis médical favorable
- 6% ont eu des métastases.

II.2.5 : Répartition des patients selon leur suivi

Le suivi des patients concerne la période depuis leur départ de l'hôpital jusqu'à un an après leur sortie pendant lequel ils effectuent leur contrôle mensuellement puis tous les trois mois en fonction de l'éloignement de leur domicile.

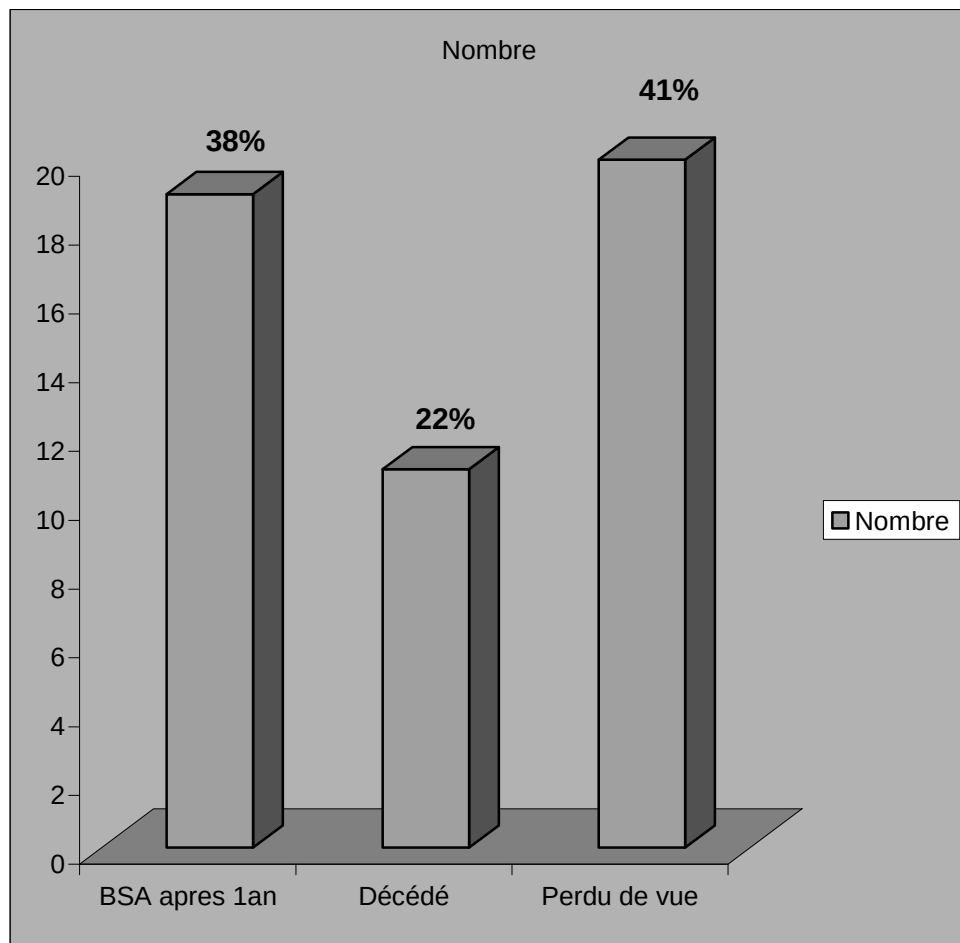


Figure 23 : Répartition des patients selon leur suivi.

Ainsi 1 an après leur sortie :

- 38 % des patients exécutés étaient en vie et en bonne santé apparente après 1 an.
- Le taux de mortalité s'élevait à 22%
- Le nombre de patients perdus de vues était de 41%.

**TROISIEME PARTIE :
Commentaires et suggestions**

Clicours.COM

I- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I.1 : Les paramètres liés au diagnostic

I.1.1 : Incidence et fréquence

Le rétinoblastome est une tumeur maligne rare de la rétine mais la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est de 1/15000 à 1/20000 naissances dans le monde. C'est la tumeur primitive la plus fréquente en pédiatrie après les cancers du sang, les lymphomes et le néphroblastome. Aux Etats-Unis, le rétinoblastome représente environ 3% des cancers chez les enfants de moins de quinze ans **(34)**. A Madagascar, en absence de base de données couvrant tout le territoire il représente environ moins de 10% des cancers pédiatriques selon les estimations du service d'oncologie au CHU HJRA **(2)**.

Dans les pays en développement, l'incidence du rétinoblastome ne cesse d'augmenter à cause des efforts d'amélioration des structures sanitaires mis en place pour dépister les nouveaux cas.

En 1998, une étude antérieure sur le rétinoblastome a montré une incidence de 27 cas sur 100000 consultations **(35)**. Une autre étude en 2006 a recensé environ 21,7 cas sur 100000 consultations avec 7,16 nouveaux cas par an **(36)**. Et dans notre série actuelle, on a compté 12,5 nouveaux cas par an sur une population estimée à environ 20 millions d'habitants dans tout Madagascar. Ce qui représente une incidence de 25 cas pour 100000 consultants.

Ainsi, le nombre de nouveaux cas par année ne cesse d'augmenter. Ceci vient peut-être du fait de l'augmentation du nombre des centres de santé oculaire disséminés dans les régions et les cas suspectés de rétinoblastome dans les pays reculés sont tout de suite référés à l'HJRA.

Aux Etats-Unis, on estime que l'incidence annuelle du rétinoblastome est de 10 à 14 cas par million d'habitants. Ainsi, l'incidence annuelle à Madagascar reste très en dessous des estimations dans la population du monde entier mais on doit s'attendre à ce que ce nombre de nouveaux cas de rétinoblastome augmente dans les prochaines années du fait de l'augmentation du nombre de la population et de l'effort de prévention qu'on pourrait faire dans le futur pour dépister cette maladie. D'après les données sur la population mondiale, les taux de naissance et de mortalité infantile de janvier 2006 pour chaque pays, et dans l'hypothèse de 1 cas sur 15000 naissances vivantes, le nombre projeté de nouveaux cas de rétinoblastome prévus chaque année est d'environ de 8604 cas par an **(37)**. Et parmi eux, 92% des enfants qui seront atteints de rétinoblastome vivent dans des pays qui sont économiquement moins développés.

I.1.2 : L'âge

Dans notre étude, la moyenne d'âge des enfants atteints du rétinoblastome est de 3 ans 3 mois. Cet âge de découverte assez précoce est caractéristique du rétinoblastome. Le plus jeune patient qu'on a trouvé était âgé de 5 mois et le plus âgé de 5ans 8 mois.

Pour les cas bilatéraux, l'âge de découverte était plus précoce car 60% d'entre eux avaient entre 1 et 2ans. Ceci vient du fait de la survenue plus rapide de la mutation somatique au sein d'une rétinoblaste après la première mutation germinale. Dans les pays développés, l'âge médian de la découverte du rétinoblastome familial est environ 1an et a tendance à diminuer grâce au dépistage des enfants à risque dès la période néonatale. Quelques cas de rétinoblastome on été signalés chez les enfants nés de grossesses par procréation médicalement assistée mais jusqu'à aujourd'hui, cette hypothèse n'a pas encore été confirmée **(38)**.

Par contre, pour les cas unilatéraux 26,66% des patients avaient un âge de découverte entre 2 à 3 ans. Cet âge tardif pourrait s'expliquer par la survenue plus tardive de la deuxième mutation germinale. Même dans les pays développés, on retrouve la même

tranche d'âge touchée pour les cas unilatéraux **(39)**. Dans les pays moins avancés, l'insuffisance des structures sanitaires et la difficulté d'y avoir accès retardent l'âge de découverte. La découverte du rétinoblastome après l'âge de 5ans reste exceptionnel car 95% des cas sont diagnostiqués avant cet âge **(40)**.

I.1.3 : Le sexe

Dans notre série actuelle, une légère prédominance féminine (54%) a été notée contre 46% pour le sexe masculin. Dans la littérature, certaines études annoncent une légère prédominance du sexe masculin.

Cependant, deux études ont été faites en France : l'une en 1995 a montré un sexe ratio de 1,12 avec une prédominance du sexe masculin **(41)**, une autre étude en 2001 a montré un sexe ratio de 0,92 avec une prédominance du sexe féminin **(42)**. Ces études prouvent donc que dans la tendance générale, le rétinoblastome peut atteindre aussi bien le sexe masculin que le sexe féminin.

Il a été démontré aussi que dans les cas familiaux, la distorsion du sexe ratio en faveur du sexe masculin est due à l'incapacité du gène XY à effacer l'empreinte génomique du gène RB1 établie sur la moitié du génome héritée de la mère **(43)**.

I.1.4 : Le siège de la tumeur

Dans notre série, les cas unilatéraux constituent 90% des cas avec une légère prédominance à droite. Les cas bilatéraux ne constituent que 10% des cas. Dans la littérature, les cas unilatéraux représente environ 60% des cas alors que les cas bilatéraux et familiaux ne représentent que 40% des cas **(5), (6)**.

I.1.5 : Le lieu d'origine

La majorité des patients vient de la province d'Antananarivo et de ses environs avec 52% et 16% viennent de la province de Toamasina. Le reste des patients étaient répartis dans les autres provinces.

Le nombre élevé des patients originaires de la province d'Antananarivo et de Toamasina pourrait s'expliquer par la proximité des centres de soin de référence et la présence de plusieurs centres de soin ophtalmologique disséminés sur toute la province ainsi que la facilité des moyens de communication pour accéder à ces centres, ce qui n'est pas souvent le cas pour les autres provinces ou un service ophtalmologique n'existe que dans les chefs-lieux de districts.

D'autres patients venaient aussi des îles voisines : Comores avec 2% des patients à cause de l'absence de centre de prise en charge adéquat du rétinoblastome dans ces îles.

Des hypothèses ont été évoquées sur l'existence des facteurs de risques environnementaux sur la survenue du rétinoblastome mais ne peuvent être aujourd'hui considérés comme établis (44).

I.1.6 : La situation économique des parents

Dans notre étude, 82% des parents des patients atteints de rétinoblastome travaillaient dans l'agriculture, l'élevage ou la pêche, expliquant l'incapacité des parents à suivre un traitement souvent long et onéreux. Pour ceux dont les parents vivaient du commerce (12%), leur situation n'était guère mieux. Seuls 6% des parents d'enfants atteints de rétinoblastome avaient une situation économique stable (ouvriers, fonctionnaires ou employés administratifs) permettant à leurs enfants de bénéficier un minimum de prise en charge.

Cette constatation constitue un facteur aggravant dans la prise en charge du rétinoblastome.

Selon **Bunin et coll.**, il n'existe aucune relation entre la situation économique des parents et la prévalence du rétinoblastome **(44)**.

I.1.7 : Les antécédents oculaires familiaux

Des antécédents de rétinoblastome ont été retrouvés chez 80% des patients atteints de rétinoblastome bilatéral. En effet, il a été prouvé depuis longtemps que les cas bilatéraux se transmettent héréditairement et il est courant de voir des antécédents de rétinoblastome chez les parents ou leur collatéraux ainsi que chez les frères et sœurs des enfants atteints de rétinoblastome. C'est d'ailleurs dans ce cadre qu'entrent en jeu les conseils et études génétiques au sein d'une famille avec un rétinoblastome bilatéral **(45)**.

Des antécédents familiaux ont aussi été retrouvés dans le rétinoblastome unilatéral comme c'est le cas dans notre série avec environ 2,22% des cas. Il s'agit probablement d'un rétinoblastome multifocal unilatéral. Généralement, une tumeur unilatérale survenant chez un enfant très jeune est une forme héréditaire. Selon la littérature, cette forme constitue environ 10% des cas de rétinoblastome héréditaire **(5)**. Ainsi, un examen minutieux de l'autre œil doit être systématique jusqu'à l'âge de 5ans pour détecter une bilatéralisation tardive de la maladie.

Selon **Moll et coll.**, les patients porteurs du gène héréditaire du rétinoblastome sont capables de transmettre ce gène à leur descendance et sont plus exposés à un second cancer **(46)**.

I.1.8 : Les circonstances de découverte par les parents

Les signes de découverte retrouvés par les parents étaient :

- o la leucocorie,
- o le strabisme,
- o un œil rouge douloureux qui pourrait être le signe d'une uvéite inflammatoire
- o l'exophtalmie.

La leucocorie constitue la première manifestation du rétinoblastome et dans notre série on a retrouvé ce signe dans 70% des cas. D'abord fugace au début, elle devient permanente par la suite. La plupart des parents n'attribue pas ce symptôme à un quelconque problème oculaire. Souvent on ne retrouve ce signe qu'après un interrogatoire poussé. Il est alors indispensable de reconnaître ce symptôme dans la reconnaissance précoce du rétinoblastome.

D'autres signes ont été observés, tels que le strabisme et les uvéites ce qui concorde avec la revue de la littérature **(47)**. Dans 15% des cas, les parents n'avaient remarqué la maladie qu'au stade tardif de l'exophtalmie ce qui constitue déjà un facteur très péjoratif pour le pronostic de cette maladie.

Ce retard de diagnostic peut être expliqué par certains facteurs socio-économiques :

- parfois, la préoccupation des parents par leur vie quotidienne fait qu'ils sont moins préoccupés par la santé de leurs enfants.
- l'insuffisance des infrastructures routières et sanitaires compliquent encore plus leur accès à des centres de soins adéquats.

I.1.9 : Le délai de diagnostic

Le délai de diagnostic variait de 1 mois à 3 ans avec une moyenne de 9 mois et 2 jours. Ce long délai de diagnostic est un facteur aggravant la prise en charge du rétinoblastome à Madagascar car c'est la précocité du diagnostic qui conditionne le pronostic vital de l'enfant. Ce délai de diagnostic a connu une légère amélioration par rapport à une étude faite sur le rétinoblastome en 2006 où le délai de diagnostic était de 11 mois **(36)**. Mais malgré cela, seuls 38% des patients consultaient dans les 3 à 6 mois suivant le début de la maladie.

Ce long délai de diagnostic de cette maladie peut être dû à plusieurs facteurs :

(48)

- La difficulté d'accès des patients à un centre de santé à cause de l'insuffisance des infrastructures routiers ou l'éloignement,
- L'absence de sensibilisation des personnels de santé sur les signes de découverte de cette maladie et de sa gravité. En effet, la plupart des patients erre de médecins en médecins avant que le diagnostic de rétinoblastome soit posé.
- L'insuffisance des personnels spécialisés et des infrastructures adéquates en ophtalmologie pour prendre en charge efficacement ces patients.

Un long délai diagnostic est très fréquent dans les pays les moins avancés pour les mêmes raisons sus citées **(49)**.

I.1.10 : Mode de référence

La majorité des patients soit 50% ont été référés par des médecins des centres de santé de base de niveau 2 (CSB 2). Ces médecins ont un rôle important à jouer dans le dépistage de cette maladie car ils sont plus proches de la population. Ce sont eux que les parents ayant des enfants malades consultent en premier et ils doivent les diriger vers un centre de soin plus adéquat. Il en est de même pour ceux qui ont été référés par les médecins libres soit 8% des cas.

Les autres patients ont été référés par des centres ayant une unité de soin en ophtalmologie :

- 16% par des centres hospitaliers de districts ou régionaux ayant des unités d'ophtalmologie,
- 12% par les hôpitaux luthériens (SALFA) Ambohibao ou Antsirabe.

Souvent, la chirurgie a été déjà effectuée au sein de ces centres et après les patients ont été référés au centre de référence pour la suite du traitement oncologique.

Seuls 6% des patients étaient venus directement au CHU HJRA où ils ont été vus en consultation externe ou en urgence.

Le reste des patients (4%) ont été référés par l'hôpital militaire Soavinandriana (CENHOSOA), la clinique des Sœurs Ankadifotsy et la Maternité Ave Maria Antsirabe.

Ces données montrent l'importance du rôle des médecins de proximité dans le dépistage du rétinoblastome. Aussi est-il nécessaire de sensibiliser et informer ces médecins à propos de cette maladie afin de réduire le retard de diagnostic de cette maladie et améliorer le pronostic du rétinoblastome.

I.1.11 : Les motifs de consultation

La plupart des parents ne consultaient un médecin qu'après un délai plus ou moins long et les motifs de consultation les plus fréquents qu'on a retrouvés étaient :

- la leucocorie,
- l'exophtalmie,
- l'exorbitisme,
- les récives orbitaires.

Dans notre série, le motif de consultation le plus fréquemment rencontré était l'exophtalmie avec 56% des cas et l'exorbitisme avec 29% des cas. La leucocorie ne venaient qu'à la troisième place avec 13% des cas. Ces constatations ressemblent à celles qu'on a déjà trouvées dans notre première étude en 2006 dans le même hôpital (36). La situation n'a guère évolué et les raisons du retard de consultation restent les mêmes :

- l'insuffisance et la détérioration des infrastructures routières existantes,
- l'éloignement et le nombre réduit des centres spécialisés en ophtalmologie,
- la pauvreté de la population,
- l'ignorance des parents et le peu d'informations dont ils disposent pour les sensibiliser sur cette maladie et qui sont des facteurs non négligeables.

I.1.12 : Les extensions extra oculaires

Au cours de son évolution, le rétinoblastome peut s'étendre en dehors de l'œil constituant les manifestations extra oculaires de la maladie. Dans notre série, seuls 34% des patients n'ont pas eu de métastases. La métastase la plus fréquente était ganglionnaire dans 60% des cas. L'extension métastatique du rétinoblastome se fait d'abord par voie lymphatique ce qui explique la fréquence des métastases ganglionnaires. Les ganglions concernés sont les ganglions prétragien, pré auriculaires, sous maxillaires et cervicales. D'autres localisations ganglionnaires, sous axillaires et inguinales sont possibles mais moins fréquentes.

Des métastases cérébrales aussi ont été observées dans 4% des cas. Cette extension se fait le long du nerf optique quand la tranche du nerf optique n'est pas en zone saine et que l'exérèse n'est pas complète au cours de la chirurgie. Ces métastases cérébrales se manifestent surtout par des crises convulsives dues à une hypertension intracrânienne sévère.

Enfin, les métastases viscérales n'ont été vues que dans 2% des cas. Il s'agissait d'une tumeur hépatique découverte à l'échographie abdominale au cours des bilans d'extension.

D'après **Abramson DH.**, la présence de ces manifestations extra oculaires du rétinoblastome est due au retard considérable du diagnostic et constitue un facteur de très mauvais pronostic au cours de cette maladie **(50)**.

I.1.1 3 : Les pathologies associées

Les enfants atteints de rétinoblastome subissaient un examen physique complet à leur arrivée dans l'hôpital. Ce qui nous a permis de mettre en évidence certaines pathologies avec ou sans relation avec la maladie. Ainsi, on a constaté que 46% des patients présentaient des broncho-pneumopathies diverses allant d'une simple rhinite à de véritables bronchites chroniques persistantes depuis des mois. On a aussi découvert que 9% des patients étaient atteints de malnutrition sévère et avaient un rapport poids sur taille inférieur à soixante dix pour cent. La présence de ces deux paramètres reflètent un état de santé très déplorable de la plupart des enfants de moins de cinq ans à Madagascar aggravant encore plus la situation du rétinoblastome car ces enfants ont plus de difficultés à lutter contre la maladie et à supporter un lourd traitement chimiothérapique. Par rapport à une étude faite sur la maladie en 2006, la proportion de la malnutrition a nettement diminuée mais la présence des infections respiratoires reste sensiblement la même si elle a accusé une légère baisse **(36)**.

Ailleurs, le lit tumoral peut être le siège d'infection allant d'une simple conjonctivite, d'un abcès cornéen due à une kératite d'exposition à une véritable cellulite orbitaire à un stade ultime. Ainsi, on a rencontré une conjonctivite bactérienne dans 20% des cas et une cellulite orbitaire dans 9% des cas. La présence d'une infection oculaire sur le lit tumoral est très fréquent surtout quand la tumeur a beaucoup évolué et que la prise en charge est retardée.

I.1.14: Le résultat anatomopathologique

Après la chirurgie, les pièces opératoires étaient envoyées dans les laboratoires pour un examen anatomopathologique pour confirmer la nature de la tumeur.

Il pouvait s'agir soit :

- de l'œil en entier en cas d'une énucléation ou,
- d'un extrait de tissu tumoral en cas d'exentération ou,
- d'un ganglion au cours d'une biopsie quand la chirurgie est dépassée.

Les résultats de ces examens étaient variés :

- La majorité des patients ont eu un rétinoblastome indifférencié dans 46% des cas,
- 34% un rétinoblastome différencié,
- et seul 20 % ont eu la forme mixte.

Les formes indifférenciées qui étaient les plus fréquentes constituent un facteur de mauvais pronostic car c'est la forme la plus maligne. Nos données rejoignent celles qui ont été faite en 2006 (32). Ces données concordent bien avec les études d'**Olurin** et **Coll** qui ont démontré que c'est la forme indifférenciée qui est la plus fréquemment rencontrée dans le rétinoblastome (51).

En plus de déterminer la nature de la tumeur, l'examen anatomopathologique permet aussi de déterminer l'envahissement ou non du nerf optique. Ainsi, dans notre série on a découvert que 58% des patients ont eu le nerf optique envahi par la tumeur. Il faut le rappeler qu'une atteinte du nerf optique est toujours un facteur de gravité car elle constitue une voie de choix pour une dissémination métastatique vers le cerveau. L'examen histopathologique doit être standardisé avec lecture obligatoire du trajet du nerf optique. Il est très important de savoir l'intégrité ou non du nerf optique dans les rapports d'anatomopathologie pour pouvoir déterminer la suite thérapeutique adéquate(52).

Mais malgré tout dans notre série, il a été impossible d'avoir une lecture du nerf optique dans 22% des cas car quelquefois, les pièces opératoires envoyées au laboratoire ont été incomplètes.

I.1.15 : Les examens paracliniques

Après que le diagnostic de rétinoblastome a été posé, des examens paracliniques ont été effectués pour affirmer le diagnostic. Ainsi, presque tous les patients ont fait une radiographie du crâne, une échographie oculaire.

Dans les pays développés, le scanner et l'IRM font partie des bilans d'extension mais étant donné le coût très élevé du scanner, seuls 8% des patients ont pu l'effectuer et l'IRM n'existe pas encore à Madagascar. Pourtant, le scanner est très utile pour détecter une atteinte du nerf optique ou éventuellement une métastase cérébrale.

A Madagascar, le diagnostic se fait surtout cliniquement et l'examen anatomopathologique confirmera le rétinoblastome. L'idéal serait de faire tous les examens mais étant donné le coût très élevé de ces examens peu de malades peuvent se les permettre.

Concernant les autres examens standard comme les bilan sanguins (NFS - VS, glycémie, créatininémie et ionogramme sanguin) les résultats étaient dans les limites de la normalité et la radiographie cœur poumon avait montré des signes d'infections respiratoires parfois. La totalité des patients les ont effectués car ces examens font partie du bilan préopératoire obligatoire.

Après la chirurgie, tous les patients ont subi des examens complémentaires à la recherche systématique de métastases viscérales ou autre à leur entrée dans le service oncologique. Le plus fréquent était l'échographie abdominale à la recherche de métastases abdominales et l'échographie cardiaque pour éliminer un trouble cardiaque

contre-indiquant l'utilisation de l'Adriablastine. La ponction lombaire et la scintigraphie osseuse ne sont effectuées que si on suspecte fortement une métastase osseuse **(53)**. Etant donné le coût élevé de ces examens, la recherche se fait plutôt selon les circonstances cliniques et selon les possibilités des patients.

II.2 : Aspects thérapeutiques

II.2.1 : Le traitement chirurgical

A Madagascar, la chirurgie reste le seul traitement accessible pour sauver la vie des enfants atteints de rétinoblastome même si dans les pays développés, on a recours de plus en plus aux traitements conservateurs pour réduire les séquelles mutilantes de la chirurgie afin de préserver au maximum le pronostic visuel et fonctionnel ainsi que le pronostic vital de l'enfant.

La décision thérapeutique chirurgicale dépend de la taille de la tumeur et le degré d'atteinte extra oculaire. Ainsi, 58% des patients ont subi une énucléation et 42% une exentération. Par rapport à 2006, on observe une inversion de la tendance car 58,13% ont subi une exentération **(36)**.

Pour les cas bilatéraux asymétriques, l'énucléation de l'œil le plus atteint est réalisée et on tente de conserver l'autre œil par un traitement conservateur **(19)**. Mais à cause de l'absence des moyens conservateurs efficaces tels la cryothérapie ou la photo coagulation à Madagascar, on a recours à la chirurgie pour éviter une aggravation de la tumeur et la survenue des métastases afin de ne pas engager le pronostic vital de l'enfant. Les pièces opératoires sont envoyées en anatomopathologie pour confirmer le diagnostic et pour déterminer le stade évolutif de la maladie.

Dans les pays industrialisés, la technique chirurgicale la plus courante est l'énucléation (54). Ils ne pratiquent l'exentération que très rarement. Ceci vient du fait

que le rétinoblastome est découvert assez tôt. Dans le cas d'un rétinoblastome étendu avec atteinte du nerf optique détectable sur l'imagerie initiale, on réalise une énucléation à double équipe neurochirurgicale et ophtalmologique permettant la section du nerf optique en zone saine avec préservation des muscles oculomoteurs.

A Madagascar, si le délai de diagnostic devient de plus en plus court, on pourrait être amené à ne plus pratiquer une exentération. Cette chirurgie étant réservée à une tumeur très volumineuse avec une perte visuelle relativement importante.

II.2.2: Le traitement oncologique

II.2.2.1 : Chimiothérapie

Même si le traitement chirurgical reste le temps essentiel du traitement du rétinoblastome à Madagascar, un traitement oncologique supplémentaire est nécessaire pour éviter d'éventuelles disséminations tumorales et pour prévenir les métastases.

Selon notre étude avant 2006, le protocole chimiothérapique le plus utilisé était le VAC (Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide) associé ou non à l'Adriblastine ou l'Actinomycine **(36)**. Il a été administré après la chirurgie et comportait jusqu'à 6 cures. A défaut d'être plus efficace contre le rétinoblastome, ce protocole présentait de nombreux effets secondaires plus ou moins sévères et quelquefois mortels surtout chez les enfants.

§ Chimiothérapie pré opératoire :

Depuis l'année 2007, une nouvelle approche thérapeutique a été effectuée dans la prise en charge du rétinoblastome. Ainsi, une chimiothérapie première avant la chirurgie, est souhaitable afin de réduire la taille de la tumeur rendant la chirurgie plus accessible. En général, les patients qui ont subi une chimiothérapie première a effectué 1 à 2 cures pré

opératoires ce qui suffit en général à réduire la taille de la tumeur rendant le globe phtisique.

Ainsi, parmi les 30 patients qui ont suivi un traitement oncologique, 70 % ont pu subir une chimiothérapie première avec 1 à 2 cures de CADO (Cisplatine, Adriblastine, Déticine, Oncovin) et de VPPD 15 (Vépézide). Le reste des patients soit 30 % ne l'ont pas fait car :

- soit ils ont déjà subi un traitement chirurgical dans les centres de santé d'où ils ont été référés,
- soit ils n'ont pas eu une consultation oncologique avant la chirurgie.

Cohen et coll. ont préconisé et ont prouvé l'efficacité de la chimiothérapie première dans les tumeurs très évoluées, la chirurgie seule étant suffisante si on est sûr de la forme strictement intraoculaire de la maladie. (55)

§ Chimiothérapie post opératoire :

Après la chirurgie et le résultat anatomopathologique, des cures de chimiothérapie supplémentaire sont nécessaires pour stériliser le lit tumoral surtout en cas d'exérèse chirurgicale microscopiquementt incomplète (envahissement transscléral ou de la tranche de section du nerf optique) afin de s'assurer une rémission complète de la tumeur.

Ainsi depuis 2007, le nouveau protocole de chimiothérapie mis en place : CADO (Cisplatine, Adriblastine, Déticine, Oncovin) a permis de réduire les effets secondaires et de les rendre plus supportable pour les enfants. Le service oncologie de l'HJRA préconise de faire jusqu'à 6 cures complètes de CADO à trois semaines d'intervalle si on veut espérer une guérison sans récurrence après un an.

Seuls 14 % de nos patients ont pu faire 6 cures complètes de chimiothérapie post chirurgicale, 44 % l'ont suivi partiellement et 42% des patients n'ont suivi aucun traitement oncologique. Chaque cure dure 8 jours avec un intervalle de 3 à 4 semaines. On peut aller jusqu'à 6 cures en fonction de l'évolution de la maladie. Un contrôle hématologique (NFS-VS) est obligatoire à chaque début de série pour détecter les éventuels effets secondaires du traitement et pour savoir si le patient peut supporter une nouvelle série de cure.

Ce protocole utilisé à Madagascar n'est plus d'actualité car il diffère du protocole appliqué dans les pays développés où seul le Carboplatine est utilisé aussi bien dans la chimiothérapie première qu'après la chirurgie. En absence d'envahissement du nerf optique ou des enveloppes oculaires, aucun traitement adjuvant n'est indiqué (56), afin de diminuer les éventuels effets secondaires et rendre le traitement plus tolérable pour les enfants.

Le Carboplatine n'est pas encore utilisé couramment à Madagascar pour traiter le rétinoblastome du fait du coût très élevé de cette molécule et de sa rareté sur le marché des drogues antimitotiques.

Le manque de moyens financiers est la principale cause du non suivi du traitement oncologique. Les médicaments et les analyses sont d'un coût trop élevé pour des gens dont la principale source de revenu est l'agriculture et l'élevage. Par ailleurs, la plupart d'entre eux vivent très loin de la capitale et ne reçoivent aucune aide extérieure. Certains parents estiment qu'après la chirurgie, leurs enfants sont guéris et ils ne sont pas convaincus de l'intérêt à poursuivre un autre traitement plus long et plus coûteux.

Il existe aussi un problème de logistique pour hospitaliser les malades à chaque cure dans le Service Oncologie où le nombre de lits est insuffisant et où de nombreux malades attendent plusieurs jours pour avoir un lit libre. Bien qu'un organisme de bienfaisance prenne en charge une partie des médicaments pour la chimiothérapie des enfants de moins de cinq ans, ceci n'est pas suffisant pour alléger les dépenses des parents.

II.2.2.2 : La radiothérapie

Le deuxième traitement qui existe à Madagascar pour traiter le rétinoblastome est l'irradiation externe. Elle est effectuée seule, simultanément avec la chimiothérapie ou en radiothérapie de clôture.

Avant 2006, la radiothérapie externe a été largement utilisée chez la majorité des patients avec 94,73% des cas (36). Son utilisation a considérablement diminué à partir de 2007 car elle n'a été effectuée que chez 10% des patients. Plus abordable que la chimiothérapie, l'irradiation externe est en général proposée dans les tumeurs à forme indifférenciée qui sont plus radiosensibles et/ou pour ceux qui habitent très loin dont l'observance thérapeutique n'est pas garantie. Actuellement, on a de moins en moins recours à l'irradiation externe en raison des risques de cancer secondaire ultérieur et d'autant plus que les enfants irradiés sont très jeune.

Dans les pays industrialisés, l'irradiation externe est indiquée aux patients ayant une atteinte très étendue de l'œil. Cette indication est devenue très rare, mais des progrès ont été fait dans la réalisation de cette technique comme l'utilisation des faisceaux à protons afin de diminuer les effets secondaires. (57)

II.2.3 : Les effets secondaires des traitements oncologiques

II.2.3.1 : Après chimiothérapie

L'utilisation de drogues antimétabolites en chimiothérapie entraîne toujours des effets secondaires plus ou moins importants.

Les effets secondaires des chimiothérapies se répercutent le plus fréquemment sur la formule sanguine (33). Sur les 30 malades qui ont subi une chimiothérapie :

- 67,5% ont eu une anomalie de la formule sanguine,

- 20% des intolérances digestives et,
- 2,5% une alopécie transitoire.

Par rapport aux drogues anti mitotiques utilisés par le service Oncologie avant 2006, le nouveau protocole (CADO) a beaucoup moins d'effets secondaires et plus tolérés par les enfants.

Dans le cas d'une dépression de la lignée blanche et/ou de la lignée rouge, qui n'est pas trop sévère, on repousse la cure suivante de 1 à 2 semaines. Sinon, la transfusion sanguine reste le seul traitement disponible à Madagascar étant donné que la greffe de moelle n'est pas encore pratiquée chez nous.

Pour les intolérances digestives, elles sont parfaitement gérées par des médicaments anti-nauséeux et les alopécies restent transitoires, les cheveux repoussent toujours à l'arrêt de la chimiothérapie.

Ainsi, les effets secondaires de la chimiothérapie restent toujours sévères et souvent mal tolérés par les enfants. C'est pour cela qu'à l'Institut Curie, un protocole n'utilisant que le Carboplatine seul est effectué afin de rendre plus supportable la chimiothérapie et de réduire les effets secondaires du traitement (58). Des cas d'atteinte otologique ont été bien rapportés avec le Carboplatine mais n'ont pas été prouvée (59).

II.2.3.2 : Après radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie n'apparaissent souvent que tardivement. Les plus fréquents sont l'arrêt de croissance de l'orbite et l'ostéosarcome secondaire qui peut apparaître 10 à 20 ans plus tard (60).

Dans cette étude, on manque de recul et de patients pour évaluer l'impact de l'irradiation externe au long cours mais on peut déjà avancer que ce risque existe.

II.2.4 : L'évolution

Parmi nos 50 patients, 22% ont quitté l'hôpital avec une bonne évolution qui était caractérisée par :

- un lit tumoral propre sans récurrences,
- l'absence de ganglions avec d'autres métastases et,
- une augmentation du poids de l'enfant.

Ces patients ont tous eu une forme endo oculaire de la maladie, aucune extension régionale et la résection chirurgicale a été complète avec intégrité du nerf optique. Ils ont pu aussi bénéficier d'une chimiothérapie première et ont fini la plupart des cures de chimiothérapie en post opératoire. Par contre, malgré une bonne évolution à la sortie de l'hôpital, la guérison n'est pas toujours acquise car on ne parle de guérison dans le cadre du rétinoblastome qu'après 5ans sans récurrences (52).

Le taux de récurrences orbitaires s'élevait à 36% des cas se traduisant par un lit orbitaire suintant avec des bourgeonnements qui apparaissaient au niveau de l'orbite malgré la chimiothérapie. Ces récurrences étaient dues à une exérèse tumorale incomplète ou l'absence de chimiothérapie première ou post opératoire.

Le nombre des patients qui ont demandé à sortir contre l'avis médical était de 36%. Certains n'ont pas entamé une chimiothérapie et d'autres ne l'ont pas poursuivie jusqu'au bout. Ces patients étaient considérés comme perdus de vue car ils ne se s'étaient pas présentés aux séances de contrôle prévu par leur médecin traitant.

Enfin, le nombre de patients avec des métastases au cours de son évolution était de 6%, favorisé par un long délai de diagnostic qui assombrit considérablement le pronostic vital.

II.2.5 : Le suivi

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 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 récidives ou des nouvelles tumeurs peuvent survenir même tardivement **(61)**.

Le taux de survie après un an a été de 38 %, ces enfants étaient en bonne santé apparente et ne montraient aucun signe de récidives ni de métastases. Cependant, ils ne peuvent être considérés comme guéris car la guérison dans le cadre du rétinoblastome se définit comme une absence de récidives après cinq ans. **(33)**

La majeure partie de ces patients a eu une forme intra oculaire de la maladie avec très peu ou pas de métastases ganglionnaires. L'étude histopathologique a montré une intégrité de la tranche de section du nerf optique même dans quelques cas, il y avait un envahissement de la sclère et de la choroïde. Et la totalité de ces patients ont effectué une chimiothérapie première suivi d'une série de chimiothérapie complète après la chirurgie.

Ce taux de survie de 38% montre une amélioration du taux de survie par rapport à 2006 qui était de 23,25% des cas **(36)**. Cette amélioration est probablement due à l'avènement de la chimiothérapie première dans la prise en charge du rétinoblastome et que même si les molécules utilisées ne sont pas parfaites , elles ont quand même contribué à augmenter le nombre des patients vivants après un an.

Ce taux de survie est encore très faible par rapport à celui des pays industrialisés qui disposent plus de moyens pour guérir cette maladie **(62)**. Leur taux de survie avec

une forme intraoculaire est de 85 à 90%, 65% environ pour les formes avec atteinte du nerf optique, et pour les formes métastatiques, la survie se situe autour de 10 à 20%.**(63)**

Le taux de mortalité a été de 22% dans notre étude, ce chiffre ne tient pas compte du nombre de patients qui a été perdu de vue avec sortie contre un avis médical qui atteignaient 40% des cas.

Une étude faite sur le rétinoblastome en 1998 **(35)** a montré un taux de mortalité de 53,3% où la chirurgie n'a été que le seul traitement possible. En 2006, le taux de mortalité a été de 18% et le nombre des récurrences atteignait les 58,13% des cas **(36)**.

L'importance du taux de mortalité du rétinoblastome à Madagascar s'explique par plusieurs facteurs aggravant le pronostic de cette maladie à savoir :

- le long délai diagnostic,
- la nature indifférenciée de la tumeur et la présence de métastases,
- les difficultés liées à la prise en charge au cours de la chimiothérapie,
- la malnutrition qui atteignaient 60% des patients et,
- les problèmes financiers des parents.

Dans notre série, on peut dire que l'introduction de la chimiothérapie première dans la prise en charge du rétinoblastome a contribué à l'amélioration du pronostic de cette maladie à Madagascar.

Le taux de mortalité du rétinoblastome à Madagascar est quand même très important car dans les pays industrialisés, un décès du au rétinoblastome est devenu très rare à cause de la précocité de leur dépistage et l'efficacité de leur prise en charge.

II- SUGGESTIONS

Le rétinoblastome est une maladie très grave et encore mortelle à Madagascar alors qu'elle est parfaitement curable si elle est dépistée assez tôt et que la prise en charge est précoce. Certes, Madagascar fait partie des pays les moins avancés économiquement mais cela ne doit pas nous empêcher d'agir pour que le rétinoblastome ne soit plus une fatalité pour ceux qui en sont atteints. Pour que les efforts d'amélioration ne soient pas vains, le rétinoblastome requiert la coopération de trois piliers principaux : les parents, l'Etat et les personnels de santé.

Pour objectiver ces efforts d'amélioration, il est nécessaire d'établir une stratégie nationale pour le rétinoblastome en prenant exemple sur des pays africains qui disposent des mêmes moyens que nous et ont les mêmes problèmes que Madagascar concernant cette maladie.

Cette stratégie nationale pourrait inclure des médecins pluridisciplinaires, des patients et des agents communautaires. Elle pourrait faciliter la collaboration avec les communautés locales, l'accroissement des connaissances sur le rétinoblastome et la coordination de la sensibilisation sur le dépistage.

On pourrait organiser un atelier sur le rétinoblastome afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie à l'HJRA et de créer une base de données nationale standardisée afin d'apporter une solution à propos des dossiers médicaux incomplets. Cette base de données sera adaptée à la situation de Madagascar et rappellera aux cliniciens les lignes directives consensuelles à suivre pour le traitement et le suivi.

Le grand obstacle à l'établissement d'un diagnostic précoce essentiel à la survie est l'absence de sensibilisation sur le rétinoblastome à Madagascar. Il est nécessaire d'apprendre aux parents et aux professionnels de la santé de premier recours les premiers signes comme la leucocorie, permettant de dépister précocement le rétinoblastome. On peut aussi inclure la participation des optométristes ou des techniciens de la basse vision afin de

détecter des anomalies visuelles chez les enfants et les nourrissons au cours de leurs dépistages systématiques.

Il faut aussi renforcer la formation des personnels de santé sur les signes qui permettent de dépister précocement cette maladie. Cette formation ne doit pas s'appliquer seulement aux médecins mais aussi aux paramédicaux situés dans les zones les plus enclavées.

Actuellement, les retards de diagnostic sont dus aussi en partie au fait que les parents n'ont pas souvent accès à des professionnels de santé qui savent dépister le rétinoblastome. On pourrait initier une campagne de sensibilisation structurée sur ce symptôme ou le faire par le biais des fiches d'enquête utilisées dans la prise en charge intégrée des maladies des enfants ou PCIME au niveau des centres de santé primaire. Ainsi, on pourra inclure tous les signes oculaires nécessaires dans le dépistage du rétinoblastome nécessitant une prise en charge au niveau primaire.

Enfin, afin de pouvoir mieux prendre en charge le rétinoblastome, un rapport anatomopathologique précis et standardisé doit être présenté au médecin traitant afin d'exclure une atteinte métastatique. Les médecins doivent être certains de l'absence d'activité tumorale au niveau du nerf optique ou des couches extérieures de l'œil afin de prodiguer le meilleur traitement approprié à chaque enfant. Souvent, les rapports anatomopathologiques ne font que confirmer les observations pathologiques concordant au rétinoblastome. L'identification des patients présentant une extension tumorale à haut risque de récurrence permettra une application optimale des ressources existantes, réduisant ainsi les cas de traitement inapproprié de sur traitement ou de sous traitement.

Afin de concentrer tous les efforts entrepris pour améliorer la prise en charge du rétinoblastome, il est souhaitable d'avoir un centre de prise en charge du rétinoblastome au sein d'un hôpital de référence. Le mieux serait d'avoir une unité d'ophtalmologie pédiatrique au sein d'un service ophtalmologique et où des médecins ophtalmologistes, des oncologues, des pédiatres, des anatomopathologistes, éventuellement des généticiens et

des organismes sociaux collaboreraient afin de donner la meilleure prise en charge au rétinoblastome.

Enfin, il ne faut pas minimiser l'importance d'un soutien psychologique pour l'enfant et les parents au moment du diagnostic et du traitement. Il faut sensibiliser la famille du patient sur la nécessité de poursuivre avec assiduité et régularité tous les traitements jusqu'au bout après la chirurgie. La chirurgie à elle seule ne garantit pas une guérison complète, les métastases étant fréquentes. Insister sur l'importance du suivi à long terme car la guérison n'est acquise qu'après 5 ans sans récurrences. Pour ceux qui viennent de loin, il faut leur faire comprendre la nécessité de consulter un médecin traitant le plus proche d'eux qui assurera un suivi régulier après le traitement. Dans les pays riches, une étude génétique est proposée aux familles ayant un enfant atteint de rétinoblastome. Mais étant donné que cette branche de la génétique n'existe pas encore à Madagascar, on pourrait prévenir les parents sur les risques qu'encourent leurs enfants de transmettre leur maladie à leur descendance.

CONCLUSION

Le rétinoblastome est un cancer intraoculaire hautement maligne touchant les enfants de moins de cinq ans. C'est une maladie grave car souvent mortelle dans les pays défavorisés comme Madagascar. Ce travail a permis de réactualiser les aspects épidémio-cliniques et surtout thérapeutiques du rétinoblastome à l'HJRA depuis ces quatre dernières années.

Nous avons relevé 50 cas de rétinoblastome durant ces quatre dernières années. Leur analyse a permis de mettre en évidence une augmentation du nombre de cas découvert chaque année et une amélioration du taux de survie par rapport à l'étude que nous avons faite en 2006 grâce à une meilleure prise en charge avec une chimiothérapie première et l'utilisation d'un nouveau protocole de polychimiothérapie plus efficace et plus toléré par les enfants.

Notre étude a permis aussi de mettre en exergue le problème d'un diagnostic précoce et la difficulté de la prise en charge des formes tardives.

Des problèmes de réalisations pratiques et financières nous empêche d'accéder à des traitements conservateurs aussi nos efforts sont axés sur le dépistage précoce du rétinoblastome en mettant en place une stratégie nationale sur le rétinoblastome avec une équipe pluridisciplinaire spécialisée. On espère ainsi diminuer fortement le taux de mortalité de cette maladie afin qu'elle ne soit plus une fatalité pour les enfants atteints.

ANNEXES



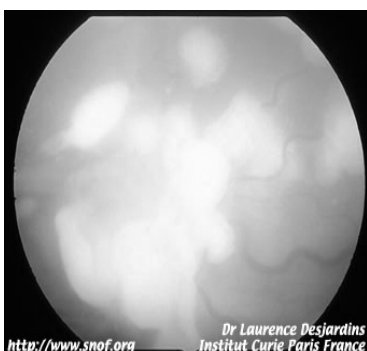
Leucocorie



Exophthalmie



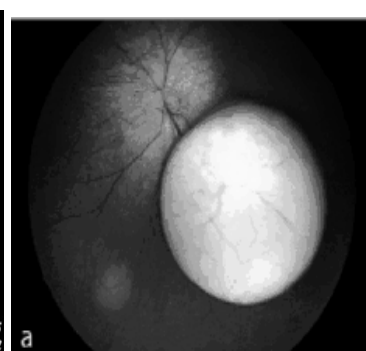
Exorbitisme



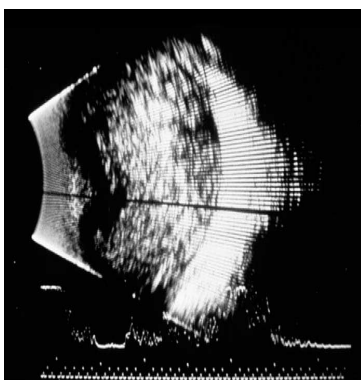
Rb endophytique



Rb exophytique



Tumeur solitaire temporale



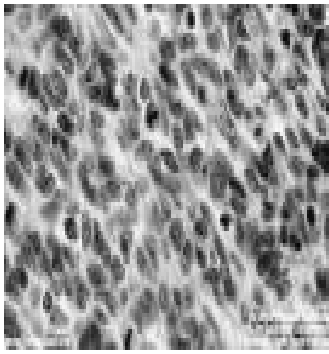
Echographie



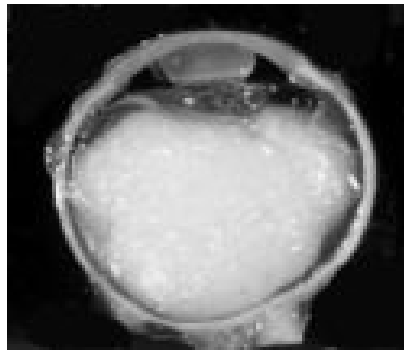
Scanner



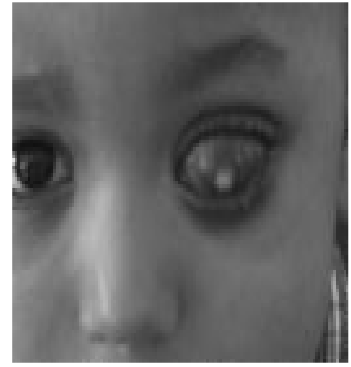
IRM



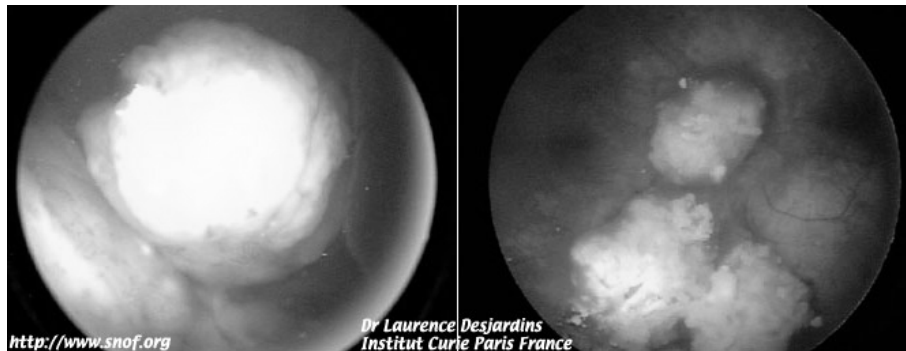
Histologie du Rb



Aspect macroscopique



Phthisie post chimiothérapie



Rétinoblastome avant et après chimiothérapie

FICHE D'ENQUETE DU RETINOBLASTOME

N° :

I-ETAT CIVIL :

Nom : Prénom :
Age : Sexe :
Adresse : Ethnie :
Profession des parents : Fratrie :

II-EXAMEN CLINIQUE : (service ophtalmologie)

Date d'hospitalisation : Date de sortie :
ATCD familiaux de Rb : Signes découverts par les parents :
Motif de consultation :
Siège de la tumeur : Mode de référence :
Délai de diagnostic : Fond d'œil :
Autres SP : Métastases :
Examens paracliniques : Anapath :

III-DONNEES ANTHROPOMETRIQUES :

Poids :
Taille :
Etat de nutrition :

IV-TRAITEMENT :

Traitement chirurgical :
Traitement oncologique :

*Chimiothérapie :

§ Nombre de cures prévues :
§ Nombre de cures faits :
§ Molécules utilisées :
§ Effets secondaires rencontrés :

* Radiothérapie :

§ Nombres de séances prévues :
§ Nombres de séances faits :
§ Doses totales reçues :
§ Effets secondaires rencontrés :

Evolution :

Suivi :

TABLEAU DE COMPARAISON

I . Paramètres liés aux aspects épidémio-cliniques :

PARAMETRES	2000-2005	2006-2009
Incidence par année	7,16	12,5
Moyenne d'âge	2ans 18 jours	3ans 3mois
Sexe ratio	1,52	0,85
Cas bilatéraux	13,95%	10%
Cas unilatéraux	86,04%	90%
Lieu d'origine	46,51% (Antananarivo)	52% (Antananarivo) 2% (Comores)
Situation économique des parents : - primaire : - secondaire : - tertiaire :	69,76% 6,97% 23,25%	82% 6% 12%
Mode de référence		50% (CSB2)
Antécédents familiaux de Rb : - Rb bilatéral : - Rb unilatéral :	20% 80%	2,22% 80%
Signes de découverte par les parents : - Leucocorie : - Exophtalmie :	48% 18,60%	70% 15%
Délai de diagnostic	11mois	9mois 2 jours
Motifs de consultation : - Exophtalmie : - Exorbitisme : - Leucocorie :	41,86% 37,20% 13,95%	56% 29% 13%
Autres signes physiques : - Broncho-pneumopathies - Malnutrition : - Infection oculaire :	58,13% 60,46% 39,53%	25% 46% 29%
Résultats anapath : - Rb mixte : - Rb différencié : - Rb indifférencié :	18,60% 23,25% 58,13%	20% 34% 46%
Atteinte du NO	23,25%	58%

II. Paramètres liés aux aspects thérapeutiques :

PARAMETRES	2000-2005	2006-2009
Scanner	2,32%	8%
Chirurgie :		
- Enucléation :	41,86%	58%
- Exentération :	58,13%	42%
Chimiothérapie :		
- Préopératoire :	0%	70%
- Postopératoire :	63,15%	60%
Molécules utilisées	VAC	CADO+VPPD15
Radiothérapie	41,86%	10%
Effets secondaires après chimiothérapie :		
- Anomalies formule sanguine	90%	67,5%
- Troubles digestifs :	75%	17%
- Alopécie :	58,33%	2%
- Aucun :	0%	23%
Taux de mortalité	18,60%	22%
Perdus de vue	58,13%	41%
Survie à 1 an	23,25%	38%

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Raharisolo Vololonantenaina CR, Pécarrère JL, Roux JF. Le cancer à Madagascar. Expérience de l'Institut Pasteur de Madagascar de début de septembre 1992 à la fin juin 1996. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; 91 : 17-21.
3. Rouvière H, Delmas A, Anatomie Humaine. Paris : Masson, 2002 ; I :370-380.
4. Skuze RG, Ludlow JW, The gene Rb in Retinoblastoma. *The Lancet*, 1995; 345; 8954:902.
5. Murphree L, Singh A. Heritable retinoblastoma the RBI cancer predisposition syndrome. In: Singh A, Damato B: *Clinical Ophtalmologic Oncology*. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007,pp 428-33.
6. Abramson, D.H., Ellsworth, R.M. & Kitchin, F.D. Osteogenic Sarcoma of the Humerus after Cobalt Plaque Treatment for Retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1980; 90: 374-376
7. Cousergue. Mutations ponctuelles oncogéniques du gène rétinoblastome. Paris : Presse Médicale, 1990 ;22 :19
8. Abrahamson DH, Mendelsohn ME, Servovidio CA, et al. Familial retinoblastoma: where and when? *Acta Ophtalmol Scand* 76(3): 334-8, 1998
9. Desjardins L, Putterman M. Tumeurs de la rétine. Paris : Techniques, Encycl-Med-Chir, Ophtalmologie, 1991 ; 21249A30 : 1-8

10. Offret G, Haye C. Tumeurs de l'œil et de ses annexes oculaires. Paris : Masson,1971 : 271-309
11. 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
12. Murphree et AL. Intraocular Rétinoblastoma : the case for a new group classification. Ophtalmol ClinNorth Am 2005; 18:41-53
13. Abramson, DH, Gallie, BG: The Diagnosis and Management of Retinoblastoma, in World Atlas Series of Ophthalmic Surgery Vol IV Highlights of Ophthalmology, B. Boyd, M.D. edp. 248-262, 1999
14. Pratt CB, Meyer D, Chenaille P et al. The use of bone marrow aspirations and lumbar punctures at the time of diagnosis of rétinoblastoma. J Clin Oncol, 1989; 7; 1 : 140-143
15. Schwimmer CJ, Prayson RA: étude du rétinoblastome: Clinicopathologic Ann Diagn Pathol 5 (3) : 148-54,2001
16. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international rétinoblastoma staging system. Pediatr Blood Cancer 2005
17. Doz F, Quintana E, Zucker J M. Rétinoblastome. Traité de Pédiatrie . Encycl-Med-Chir, 1994 :4-120-A-20.
18. Desjardins L, Couturier J, Doz F, Gauthiers-Villars M. Rétinoblastoma. Traité d'ophtalmologie. Paris: Sastre, 2003; 21-249-A-30: 1-21
19. Zucker JM et Coll. Rétinoblastome in Cancers de l'enfant. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1989: 572.
20. Servodidio, C.A., Abramson, D.H. & Romanella, A. Retinoblastoma. Cancer Nurs. 1991; 14: 117-123.

21. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA. Rétinoblastoma In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pédiatrie Oncology. Philadelphia: Williams and Wilkins, Pa: Lippincott, 4th ed, 2002 : 825-846.
22. Lumbroso L et Coll. Chemotherapy in the management of rétinoblastoma in Ophtalmology. 2002; 109: 1130.
23. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular rétinoblastoma with vincristine and carboplatin. J Clin Oncol 2003; 21:2019-25.
24. Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. Ophthalmology 2002; 109:1130-6.
25. Lumbroso L et coll. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of rétinoblastome. JH Ophtalmol, 2003; 26: 154-159.
26. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarane RE, et al.: Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. J Clin Oncol 23 (10): 2272-9, 2005
27. Shields CL, Shields JA, Cater J et al. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. Ophthalmology, 2001; 108; 11: 2116-2121.
28. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW et al. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. Pediatr Blood Cancer, 2004; 2: 134-139.
29. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. Ophthalmology, 2003; 110; 6: 1237-1240.
30. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. Cancer, 2000; 89; 10: 2117-2121.

31. Stephan Harald, Boeloeni Réka ,Eggert Angelika ,Bornfeld Norbert, Schueler Andreas . Photodynamic Therapy in Retinoblastoma : Effects of Verteporfm on Retinoblastoma Cell Lines; Investigative ophthalmology & visual science ; Association for Research in Vision and Ophtalmology, Rockville, MD, Etats-Unis ;2008, vol. 49, n°7, pp. 3158-3163
32. Albert DM et coll. Effectiveness of vitamin D analogues in treating large tumours and during prolonged use in murine retinoblastoma models. Arch Ophtalmol, 2004; 122:1337-1362.
33. Doz F, Zucker JM, Rétinoblastome In : Cancers : Evaluation, traitement et surveillance. Paris : JM et Colonna Edition. ESTEM. 1997 ; 1-7
34. Lacour B, Desandes E, Guissou S , Sommelet D. Résultats préliminaires basés sur les données du registre national des cancers de l'enfant. France : Ellipse,2003 : 3-5,8
35. Andriantsoavinarivomanana Rakotondrazaka MA. Devenir des enfants atteints de rétinoblastome dans le service ORLO de l'Hôpital Général de Befelatanana (1989-1997). Mémoire de médecine, Antananarivo, 1998 ; N° 074 : 1-44
36. Andriamiarimanjaka S. La prise en charge du rétinoblastome à l' HJRA de 2000-2005. Thèse de médecine, Antananarivo, 2006. N° 1224 : 1-70
37. <http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>
38. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet 2003; 361: 309-10
39. Zajaczek S, Jakubowska A, Kurzawski G, et al. Age at diagnosis to discriminate those patients for whom constitutional DNA sequencing is appropriate in sporadic unilateral retinoblastoma. Eur J Cancer 34 (12): 1919-21, 1998

40. De Aguirre Neto JC, Antoneli CB, Ribeiro KB, et al. Retinoblastoma in children older than 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 48 (3): 292-5, 2007
41. Artiges V, Plantaz D, Stephan J, Burillon C, Trepsat C, Grange J, Freycon F, Bachelot C, Brunat-Mentigny M, Frappaz D. Le rétinoblastome en région Rhone-Alpes de 1968 à 1995 ; Volume 6, N°1, January 1999, pp. 122-122(1)
42. Bouguila H, Malek I, Boujemâa C, Mouelhi M, Daghfous F, Nacef L, Ayed S. Le pronostic du rétinoblastome à propos de 50 cas, *Journal Français d'Ophtalmologie*, Vol 24, N° 10, Déc 2001, pp. 1053-1056
43. Naumova A., Sapienza C., Sapienza C. ; La génétique du rétinoblastome, revisité. *American journal of human genetics*; 1994, vol. 54, n ° 2, pp. 264-273 (2 p. 1 / 2)
44. Bunin G, Orjuela M: Géographie and environmental factors. In: Singh A, Damato B: *Clinical Ophthalmic Oncology*. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007, pp 410-6.
45. Kloss K., Wahrisch P., Greger V., Messmer E., Fritze H., Hopping W., Passarge E., Horsthemke B. Characterization of deletions at the retinoblastoma locus in patients with bilateral retinoblastoma. *Am J Med Genet*, 1991; 39: 196-200.
- 46- Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, et al.: Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 18 (1): 27-34, 1997.
47. Abramson, D.H., Frank, C.M., Susman, M., et al: Presenting signs of Retinoblastoma: *J of Pediatrics*. 132:505-508, 1998
48. Rubinfeld, M., Abramson, D.H., Ellsworth, R.M. & Kitchin, F.D. Unilateral vs. Bilateral Retinoblastoma. Correlations Between Age at Diagnosis and Stage of Ocular Disease. *Ophthalmology*. 1986; 93: 1016-1019.

49. Chantada G, Fandino A, Manzitti J, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999;80:171-4.
50. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24: 828-48.
51. Olurin O, Williams AO. Orbito-ocular tumor in Nigeria. *Cancer*, 1972 : 580-587.
52. Abramson DH, Two concerns about obtaining maximal optic nerve length during enucleation, *Archives of Ophthalmology*, vol 119, pg 143, 2001
53. Moscinski LC, Pendergrass TW, Weiss A, et al.: Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 18 (2): 130-4, 1996.
54. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al.: Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 122 (5): 729-35, 2004.
55. Cohen VM, Kingston J, Hungerford JL. The success of primary chemotherapy for group D heritable retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jul;93(7):887-90. Epub 2008 Aug 14.
56. 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.
57. 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.
58. Abramson, DH, Frank, CM, Chantada GL, et al.: Intraocular carboplatin concentrations following intravenous administration for human retinoblastoma. *Ophthalmic Genetics* 20:31-39, 1999

59. Lambert MP, Shields C, Meadows AT: A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 50 (2): 223-6, 2008.
60. Wong,L., Boice,J.D., Abramson, D.H. et al: Cancer Incidence after Retinoblastoma: Radiation Dose and Sarcoma Risk. *JAMA* 278:1262-1267, 1997 (Abstracted *Amer J Ophthalmol* 125:280, 1998)
61. Schulz, CJ, Riddle, MP, Valdimirsdottir, HB, Abramson, DH, Sklar, CA, Impact on Survivors of Retinoblastoma When Informed of Study Results on Risk of Second Cancers, *Med Pediatr Oncol* 2003; 41:36-43.
62. Abramson, D.H. Retinoblastoma Incidence in the United States (letter to the editor). *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 1514.
63. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al.: Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 112 (6 Pt 1): 1248-55, 2003.

LU ET APPROUVE

Le président de Mémoire

Signé : **Professeur BERNARDIN Prisca**

ClicCours.com

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : **Professeur RAJAONARIVELO Paul**

Nom et Prénom : ANDRIAMIARIMANJAKA Sandrify.

Titre de la mémoire : « Réactualisation des aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques du rétinoblastome à l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona : 2006-2009. »

Rubrique : Tête et cou

Nombre de page : 74

Nombre de tableau : 02

Nombre de figures : 23

Nombre de références bibliographiques : 63

RESUME

Le rétinoblastome est le cancer intraoculaire le plus fréquent chez les enfants de moins de 5 ans. C'est une maladie grave et mortelle. On a recensé 50 cas en quatre ans avec 12,5 cas par an en moyenne. Le délai de diagnostic était de 9 mois et 2 jours en moyenne, l'exophtalmie constituait 56% des motifs de consultation, et 60% des patients présentaient des signes de métastases ganglionnaires. Le taux de mortalité était de 22% due à un mauvais état général ou à une extension intracérébrale de la maladie. Le taux de récurrence orbitaire constituait 36% des cas. Le nombre de patients perdus de vues était considérable avec 41 % des malades. Le taux de survie à un an était de 37% pour la totalité des malades. Notre étude a permis de mettre en évidence les avancées de la prise en charge du rétinoblastome à Madagascar avec l'introduction de la chimiothérapie première et l'utilisation d'un nouveau protocole de chimiothérapie. Malgré tout, la prise en charge du rétinoblastome présente de nombreux points faibles et en essayant d'apporter quelques suggestions, nous pouvons espérer améliorer la situation du rétinoblastome à Madagascar.

Mots clés : Rétinoblastome - Œil - Cancer - Intraoculaire – Enfant.

SUMMARY

Retinoblastoma is cancer intraocular most common in children under 5 years. It is a serious and deadly disease. There were 50 cases in four years with 12.5 cases per year on average. The time of diagnosis was 9 months and 2 days on average, the exophthalmos was 56% of reasons for consultation, and 60% of patients had signs of lymph node metastases. The mortality rate was 22% due to poor general condition or intracranial extension of disease. The rate of orbital recurrence was 36% of cases. The number of patients lost of views was substantial with 41% of patients. The survival rate at one year was 37% for all patients. Our study has highlighted the advances in the management of retinoblastoma in Madagascar with the introduction of primary chemotherapy and the use of a new chemotherapy regimen. Nevertheless, the management of retinoblastoma has many weaknesses and trying to make some suggestions, we hope to improve the situation of retinoblastoma in Madagascar.

Keywords: Retinoblastoma - Eye - Cancer - Intraocular - Child.

Supervisor: Professor Prisca BERNARDIN

Author's Address: Lot IJL 65 Lailava Itaosy Antananarivo 102