

Tumeurs de la rétine

L. Desjardins
J. Couturier
F. Doz
M. Gauthiers-Vilars
X. Sastre

Résumé. – La définition et l'incidence du rétinoblastome, son épidémiologie, les circonstances de découvertes et les formes cliniques, les éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel sont présentés. Nous abordons la prise en charge thérapeutique avec l'évolution actuelle vers une diminution des indications de radiothérapie externe ; nous définissons les méthodes thérapeutiques qui sont l'énucléation et les traitements conservateurs. Nous donnons des éléments sur l'examen anatomopathologique et les études cytogénétiques. L'irradiation externe, la cryothérapie, la photocoagulation, la curiethérapie et la thermochimiothérapie avec leurs indications, ainsi que le suivi et le conseil génétique sont décrits. Enfin, nous décrivons les formes extraoculaires, leurs causes et leur prise en charge. Nous abordons rapidement les autres tumeurs de la rétine qui sont les hamartomes combinés de la papille et de l'épithélium pigmentaire, les hypertrophies congénitales bénignes de l'épithélium pigmentaire, les astrocytomes rétinien et les angiomes capillaires rétinien.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Rétinoblastome ; Hamartome ; Cryothérapie ; Photocoagulation ; Thermochimiothérapie

Rétinoblastome

DÉFINITION ET INCIDENCE

Le rétinoblastome est une tumeur intraoculaire hautement maligne touchant essentiellement le nourrisson et le jeune enfant. C'est la tumeur intraoculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant. Sa fréquence est estimée approximativement à 1 pour 15 à 20 000 naissances. C'est une tumeur d'origine génétique. Deux mutations du gène rétinoblastome situé sur le bras long du chromosome 13 sont nécessaires à son apparition. Dans les formes bilatérales, il existe une mutation somatique préexistante transmissible à la descendance selon un mode autosomal dominant. Dans les formes unilatérales, les deux mutations surviendraient au niveau de la cellule rétinienne mais 15 à 20 % des formes unilatérales présentent la mutation germinale. Les aspects génétiques et le conseil génétique seront détaillés ultérieurement.

Le rétinoblastome met en jeu le pronostic vital de l'enfant et également le pronostic visuel. Le pronostic vital lié à la tumeur est un problème majeur dans les pays en voie de développement du fait de la fréquence dans ces pays de l'extension orbitaire et des métastases. Dans les pays développés, le pronostic vital peut être mis en jeu par la prédisposition génétique à d'autres cancers comme le pinéaloblastome (rétinoblastome trilatéral) et plus fréquemment à des sarcomes secondaires. Le pronostic visuel peut être mis en jeu lorsque l'atteinte est bilatérale.

■ Épidémiologie

Il n'y a pas de prédisposition pour une race ou un sexe ou un côté droit ou gauche. La tumeur est bilatérale dans environ 35 % des cas. Les formes bilatérales sont en augmentation du fait du



Figure 1 Leucocorie.

développement des formes familiales. Dans les formes bilatérales, le nombre moyen de tumeurs par œil est de 5. Le diagnostic se fait à un âge moyen de 2 ans pour les formes unilatérales et 1 an pour les formes bilatérales. Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de rétinoblastome, le diagnostic peut se faire dès la naissance par un examen systématique du fond d'œil. Les formes diagnostiquées tardivement après l'âge de 5 ans sont rares. La survenue d'un rétinoblastome est exceptionnelle à l'âge adulte.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Les signes d'appel les plus fréquents sont la leucocorie (Fig. 1) et le strabisme.^[1]

■ Leucocorie

La leucocorie ou reflet blanc dans la pupille traduit toujours une tumeur relativement évoluée.

L. Desjardins (Chef de service)
Adresse e-mail: laurence.desjardins@curie.net
J. Couturier, F. Doz, M. Gauthiers-Vilars, X. Sastre
Service d'ophtalmologie, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France.



Figure 2 Buphtalmie.

Elle n'est d'abord visible que sous certaines incidences et avec certains éclairages puis lorsque la tumeur a grossi, elle devient permanente (c'est l'aspect classique d'œil de chat amaurotique). Elle est facilement remarquée par l'entourage proche du bébé mais n'est pas toujours visible au début lors de l'examen médical. Néanmoins l'existence de ce symptôme devrait toujours faire pratiquer un fond d'œil après dilatation pupillaire. La leucocorie est parfois bien mise en évidence sur les photographies aux flashes : la pupille apparaît orangée sur l'œil normal et blanche sur l'œil malade. Malheureusement, la signification de cette anomalie n'est pas toujours connue des parents. Un test de dépistage basé sur cet aspect photographique est en cours d'étude.

■ **Strabisme**

Le strabisme est un signe d'appel qui peut être relativement précoce lorsque la tumeur est localisée dans la région maculaire. Il peut s'agir d'un strabisme convergent ou divergent. Il faut garder à l'esprit que si un strabisme accommodatif intermittent est habituel chez le nourrisson, la survenue d'un strabisme unilatéral permanent est un signe d'appel pouvant correspondre à une tumeur intraoculaire et justifiant un examen du fond d'œil après dilatation.

■ **Autres signes**

Le nystagmus peut être un signe révélateur surtout lorsque la tumeur est bilatérale.

La buphtalmie (Fig. 2) traduit en général une forme évoluée de la maladie et justifie une prise en charge thérapeutique adaptée.

La néovascularisation irienne est fréquente dans les formes évoluées de rétinoblastome. Elle est caractérisée par la présence de néovaisseaux sur la surface de l'iris entraînant une hétérochromie irienne. Ce processus néovasculaire est secondaire à l'ischémie du segment postérieur provoquée par la tumeur et peut être responsable d'une hypertension oculaire avec douleurs et œdème de cornée.

Un hyphéma spontané peut survenir. Celui-ci doit faire pratiquer un examen du fond d'œil surtout en l'absence d'antécédent traumatique. Lorsque le fond d'œil est inexplorable, un examen échographique ou un scanner peut être nécessaire.

Une hémorragie du vitré est parfois révélatrice.

Le pseudohypopion peut se voir lorsqu'il existe un envahissement de la chambre antérieure, soit dans les formes évoluées de rétinoblastome, soit dans les formes infiltrantes. Il peut orienter à tort vers une uvéite.

Des signes inflammatoires sont parfois rencontrés du fait de la nécrose spontanée massive de la tumeur. Ainsi on peut observer une

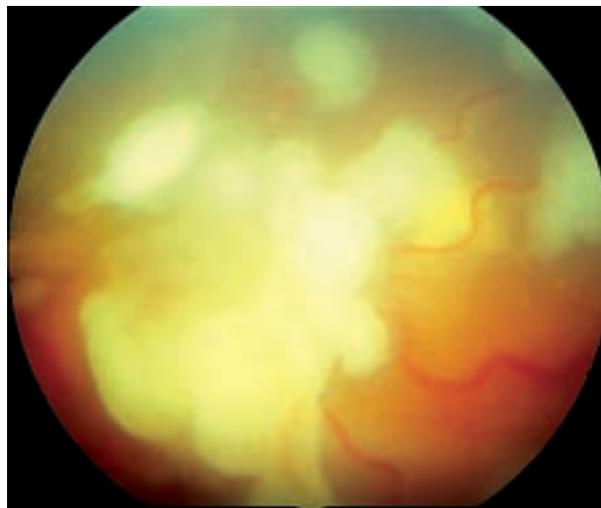


Figure 3 Rétinoblastome endophytique.

uvéite, un œdème des paupières, une conjonctivite, voire parfois une panophtalmie ou une cellulite orbitaire avec exophtalmie.

■ **Associations rares**

Bien que les enfants atteints de rétinoblastome aient le plus souvent un cristallin clair et une longueur axiale normale, le rétinoblastome peut, dans certains cas, être associé à une cataracte congénitale, à une persistance du vitré primitif, voire à une microphthalmie.

FORMES CLINIQUES

■ **Formes évolutives**

Forme précoce

Elle est le plus souvent diagnostiquée lors d'un examen systématique du fond d'œil lorsqu'il existe un antécédent familial de rétinoblastome.

Cette forme débutante est difficile à voir au fond d'œil ; elle se présente comme une lésion peu saillante, transparente, pouvant mesurer moins de 1 mm de diamètre. Chez les nourrissons de moins de 3 mois, les lésions sont presque toujours localisées au niveau du pôle postérieur. Après l'âge de 6 mois, elle se développent de plus en plus au niveau de la périphérie rétinienne et vers l'âge de 1 an, elles sont souvent voisines de l'ora serrata.

Plus tardivement

À un stade ultérieur, le rétinoblastome prend un aspect plus caractéristique.

La forme endophytique (Fig. 3) est de loin la plus fréquente. Elle se présente comme une masse blanchâtre dont la taille peut aller de 1 mm à plusieurs millimètres, voire parfois supérieure à 15 mm. Sa forme est irrégulière fréquemment polycyclique. Elle présente souvent au centre des calcifications spontanées d'un blanc beaucoup plus dense. Dans les formes héréditaires, il s'agit le plus souvent d'une lésion plurifocale. La vascularisation de la tumeur est toujours importante : les vaisseaux afférents présentent une dilatation angiomateuse caractéristique. Plus la lésion est saillante plus elle a tendance à envahir le vitré. L'envahissement du vitré peut prendre la forme d'une fine poussière blanchâtre localisée au sommet de la tumeur mais peut aussi correspondre à une forme massive avec de gros nodules blanchâtres flottant à l'intérieur de la cavité vitréenne ressemblant à des flocons de neige.

La forme exophytique (Fig. 4) est plus rare ; elle se développe sous la rétine et entraîne rapidement un décollement exsudatif, d'abord localisé au pourtour de la tumeur puis évoluant vers le décollement total. Des formes mixtes endophytique et exophytique peuvent se voir.

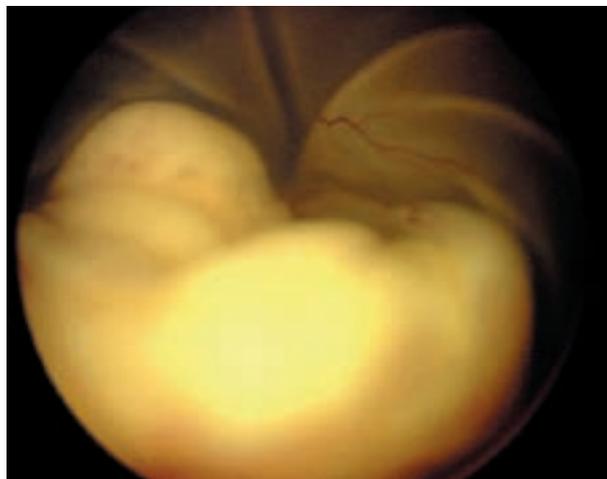


Figure 4 Rétinoblastome exophytique.

Formes évoluées

Elles se voient surtout dans les pays en voie de développement. Elles seront décrites dans le chapitre « Rétinoblastomes extraoculaires ».

Forme infiltrante diffuse

Elle est très importante à connaître car pouvant orienter à tort vers une hyalite (cf. Diagnostic différentiel). En l'absence d'un diagnostic précoce, l'évolution se fait vers un envahissement de la chambre antérieure avec hypopion.^[2]

Rétinocytome

C'est une forme rare bénigne encore appelée rétinome. Cliniquement, le rétinocytome peut ressembler à une tumeur irradiée : il a un aspect translucide peu saillant et ne présente pas de vaisseau dilaté ; des calcifications centrales sont fréquentes.^[3]

Les formes spontanément régressives sont exceptionnelles. Il faudra les rechercher chez les parents des enfants atteints pour éliminer une forme familiale.

DIAGNOSTIC

L'examen du fond d'œil sous anesthésie générale est l'examen essentiel qui est le plus souvent complété par une échographie et un scanner.

On observe au fond d'œil une ou plusieurs masses blanches s'accompagnant d'une dilatation angiomateuse des vaisseaux. Les formes exophytiques ont tendance à décoller la rétine alors que les formes endophytiques envahissent plutôt la cavité vitrénne.

L'essaimage vitrénne est un facteur de gravité non négligeable.

Pendant l'anesthésie, on prend des photographies du fond d'œil et on effectue une échographie et un bilan sanguin.

Dans les formes typiques, l'échographie retrouve une masse très échogène et le scanner montre des calcifications. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile en cas de doute sur un envahissement du nerf optique qu'elle permet de mieux préciser.

À la fin de l'examen, on établit un schéma précis des tumeurs, de leur taille, de l'état de la rétine et du vitré ; on utilise la classification de Reese-Ellsworth et plus récemment la classification ABC pour déterminer un groupe pour chaque œil atteint.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Certaines affections sont de diagnostic facile comme la persistance du vitré primitif (Fig. 5), les colobomes (Fig. 6), les fibres à myéline (Fig. 7), les astrocytomes de la rétine (Fig. 8), les hamartomes combinés de la papille et du neuroépithélium (Fig. 9) et les angiomes rétinien ou choroïdiens. Les dystrophies maculaires (Fig. 10) et les papilles en « fleur de liseron » (Fig. 11) ont également des aspects faciles à reconnaître.

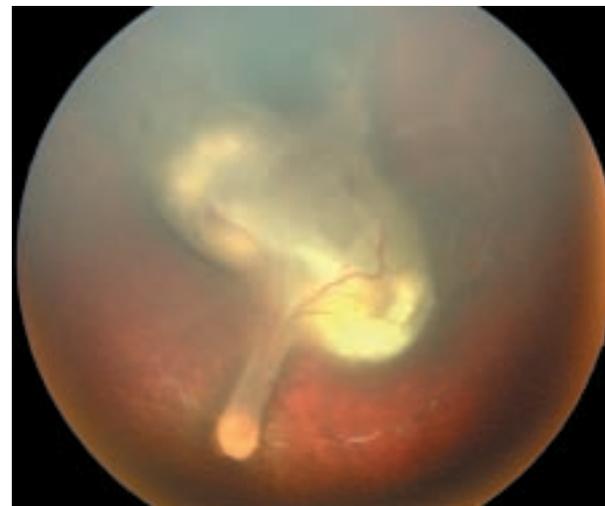


Figure 5 Dysplasie rétinovitrénne.

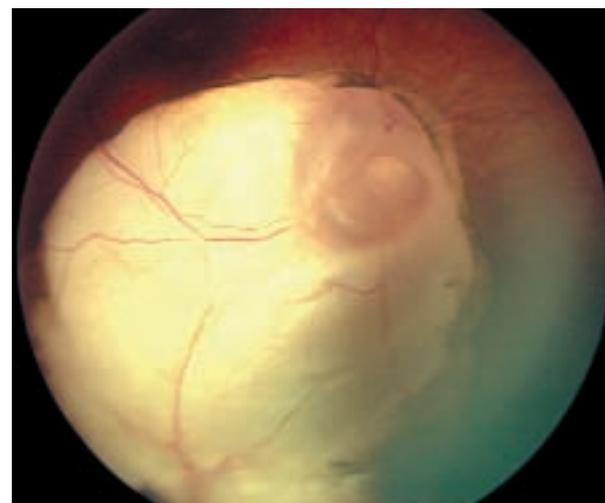


Figure 6 Colobome.

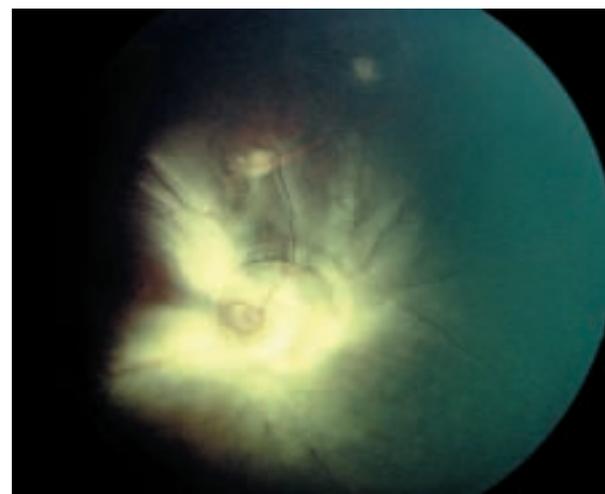


Figure 7 Fibres à myéline.

Le médulloépithéliome a le plus souvent un aspect clinique différent. C'est une tumeur le plus souvent localisée au niveau du corps ciliaire, grisâtre avec des kystes caractéristiques en surface.

■ **Maladie de Coats**

La maladie de Coats est facile à reconnaître dans sa forme précoce qui comporte des téléangiectasies au niveau des vaisseaux rétinien



Figure 8 Astrocytome rétinien (sclérose tubéreuse de Bourneville).

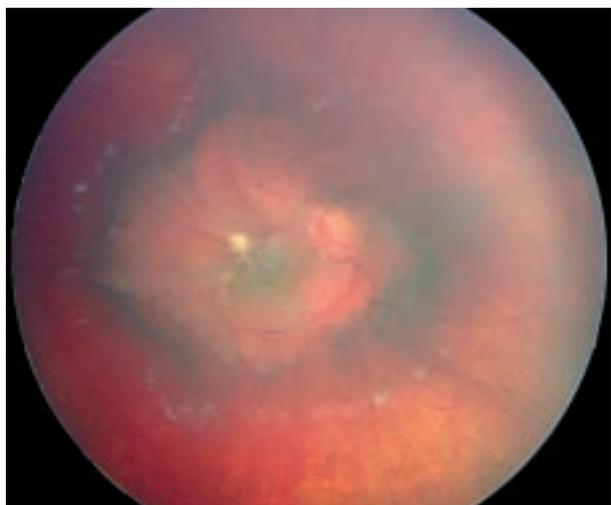


Figure 9 Hamartome combiné.

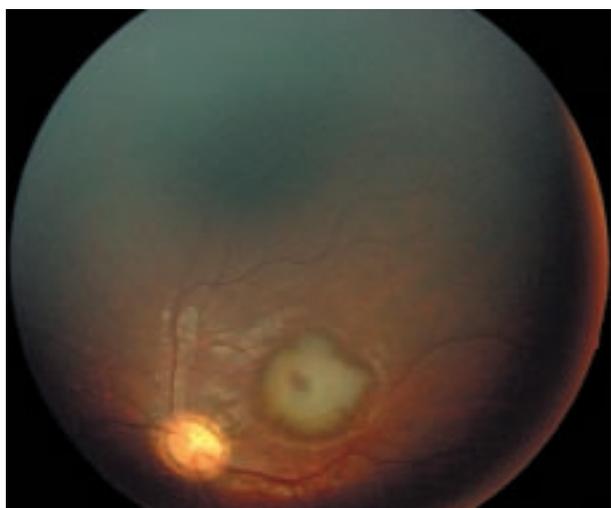


Figure 10 Dégénérescence maculaire vitelliforme.

rapidement responsables d'exsudats jaunâtres (Fig. 12). Il faut savoir néanmoins que le rétinoblastome s'accompagne souvent d'une dilatation angiomatense des vaisseaux avec parfois une exsudation

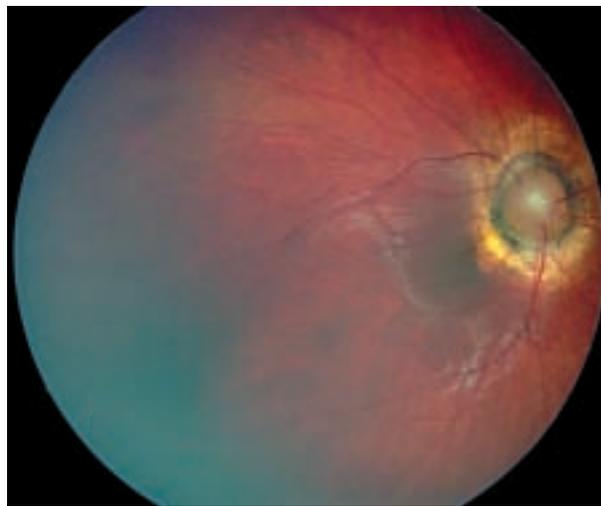


Figure 11 Morning glory (papille en « fleur de liseron »).

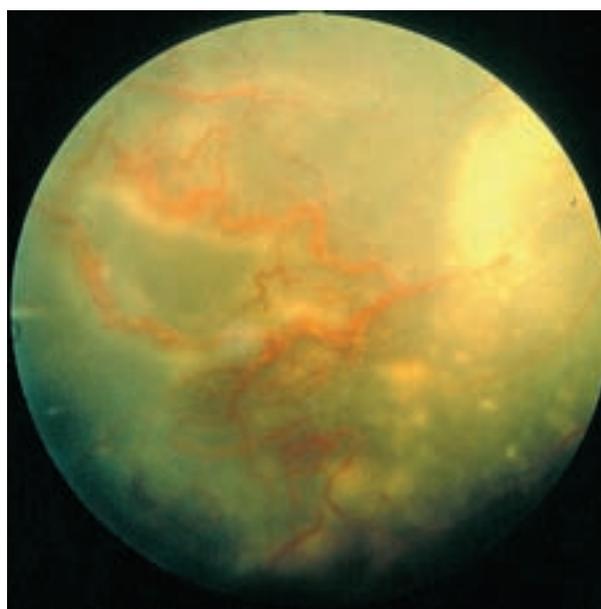


Figure 12 Maladie de Coats (télangiectasies, exsudats).

importante. La constatation cependant de masses blanches souvent plurifocales associées à ces lésions vasculaires oriente facilement vers un rétinoblastome.

Dans sa forme évoluée, la maladie de Coats peut représenter un véritable piège diagnostique. Elle se présente alors sous forme d'un décollement total de la rétine (Fig. 13) derrière lequel les cristaux de cholestérol contenus dans les exsudats peuvent se rassembler, réalisant à l'échographie l'aspect d'une masse rétro-rétinienne avec parfois des microcalcifications. Le scanner est en règle négatif mais peut également montrer des microcalcifications. La ponction de chambre antérieure avec dosage de l'énolase peut être utile. Il existe en principe un taux élevé d'énolase dans le rétinoblastome alors que celui-ci est normal dans la maladie de Coats. Néanmoins, des faux négatifs ont été décrits dans la littérature et en cas de doute diagnostique, il vaut mieux énucléer un œil non fonctionnel plutôt que de laisser évoluer un rétinoblastome.^[4]

■ Uvéite

L'autre gros piège diagnostique dans le rétinoblastome est le rétinoblastome infiltrant diffus qui peut être très difficile à différencier d'une uvéite.^[5, 6]

C'est une forme rare de rétinoblastome dans laquelle la tumeur a plutôt tendance à infiltrer la rétine sans réaliser de masse individualisable. Il existe souvent un essaimage dans le vitré qui



Figure 13 *Maladie de Coats (télangiectasie, décollement de rétine).*

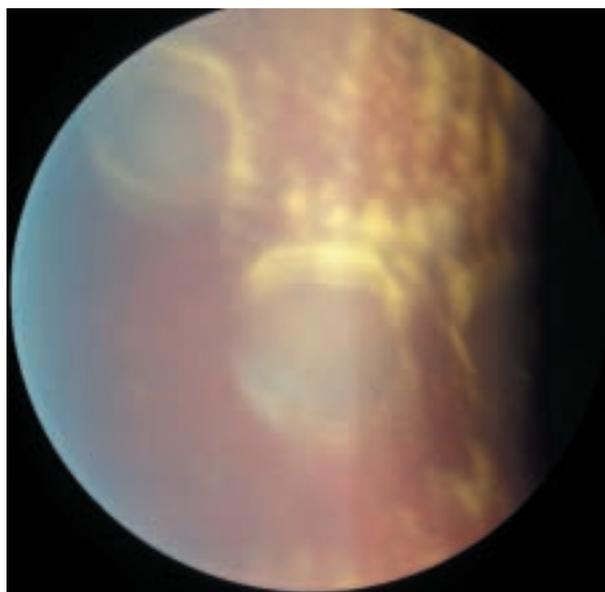


Figure 14 *Rétinoblastome infiltrant diffus : nodules rétinien.*

orienté à tort vers une hyalite. Au début, on peut souvent observer sur la rétine des formations arrondies blanchâtres de 1 ou 2 mm de diamètre très caractéristiques (Fig. 14). Plus tard, le tableau est celui d'un décollement de rétine avec hyalite puis plus tardivement encore, d'un hypopion et d'une rubéose de l'iris. Le diagnostic est d'autant plus tardif que la maladie survient chez des enfants en règle plus âgés (des cas ont été observés jusqu'à 12 ans) et que les explorations radiologiques, scanner et IRM, ne permettent pas de faire le diagnostic. L'échographie montre également un décollement total de la rétine sans masse tumorale individualisable mais on peut parfois constater que la rétine est anormalement épaissie.^[7]

Sur le plan histologique, il s'agit en général d'une tumeur indifférenciée ou peu différenciée.

L'envahissement du nerf optique peut survenir du fait du retard au diagnostic réalisant un tableau gravissime. La ponction de chambre antérieure peut être utile mais n'est pas sans danger lorsqu'il existe un envahissement de la chambre antérieure par des cellules tumorales.

Les uvéites en général peuvent poser des problèmes diagnostiques avec le rétinoblastome d'autant plus que celui-ci peut être responsable d'une inflammation oculaire et parfois orbitaire. Là encore, la ponction de chambre antérieure peut être utile. Outre le dosage de l'énolase, il faut doser les anticorps, notamment anti-*Toxocara*. L'uvéite à *Toxocara canis* comporte souvent une masse blanche au fond d'œil qui peut orienter à tort vers un

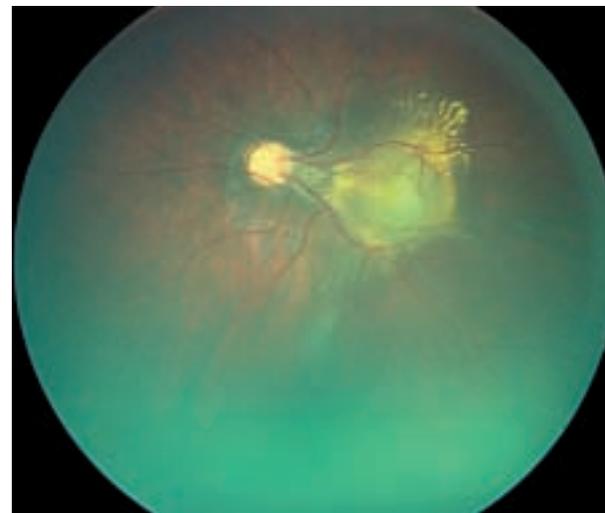


Figure 15 *Choroidite.*

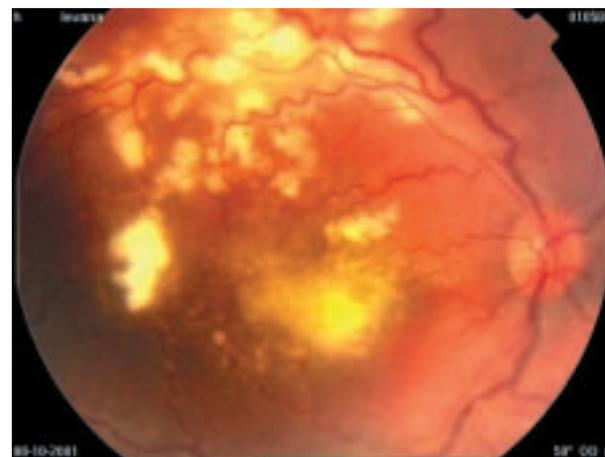


Figure 16 *Maladie des griffes du chat.*

rétinoblastome. Dans certains cas, les sérodiagnostics sont négatifs dans le sang mais positifs dans l'humeur aqueuse, ce qui permet d'éviter l'énucléation. Les choroidites (Fig. 15) et la maladie des griffes du chat (Fig. 16) donnent des masses blanchâtres au fond d'œil parfois trompeuses.

En cas de doute avec un rétinoblastome, la vitrectomie est formellement contre-indiquée.

Au total, il faut toujours suspecter un rétinoblastome infiltrant diffus chez tout enfant, quel que soit son âge, porteur d'une endophtalmie unilatérale inexpliquée.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique (Fig. 17) du rétinoblastome ne se conçoit que dans un centre spécialisé, par une équipe pluridisciplinaire.

■ Effets secondaires de l'irradiation externe

La tendance actuelle à diminuer si possible les indications de l'irradiation externe est justifiée par les effets secondaires à cette irradiation.

Ces effets sont d'autant plus marqués que l'enfant est jeune au moment de l'irradiation.

– Le défaut de croissance du massif facial dans le territoire irradié a des conséquences esthétiques non négligeables avec, en particulier, une hypoplasie orbitaire du côté irradié entraînant, en cas d'irradiation unilatérale, une asymétrie faciale, en cas d'irradiation bilatérale une dépression temporale bilatérale. Il s'y associe en cas d'énucléation secondaire des difficultés de tolérance de la prothèse dues à la sécheresse orbitaire.

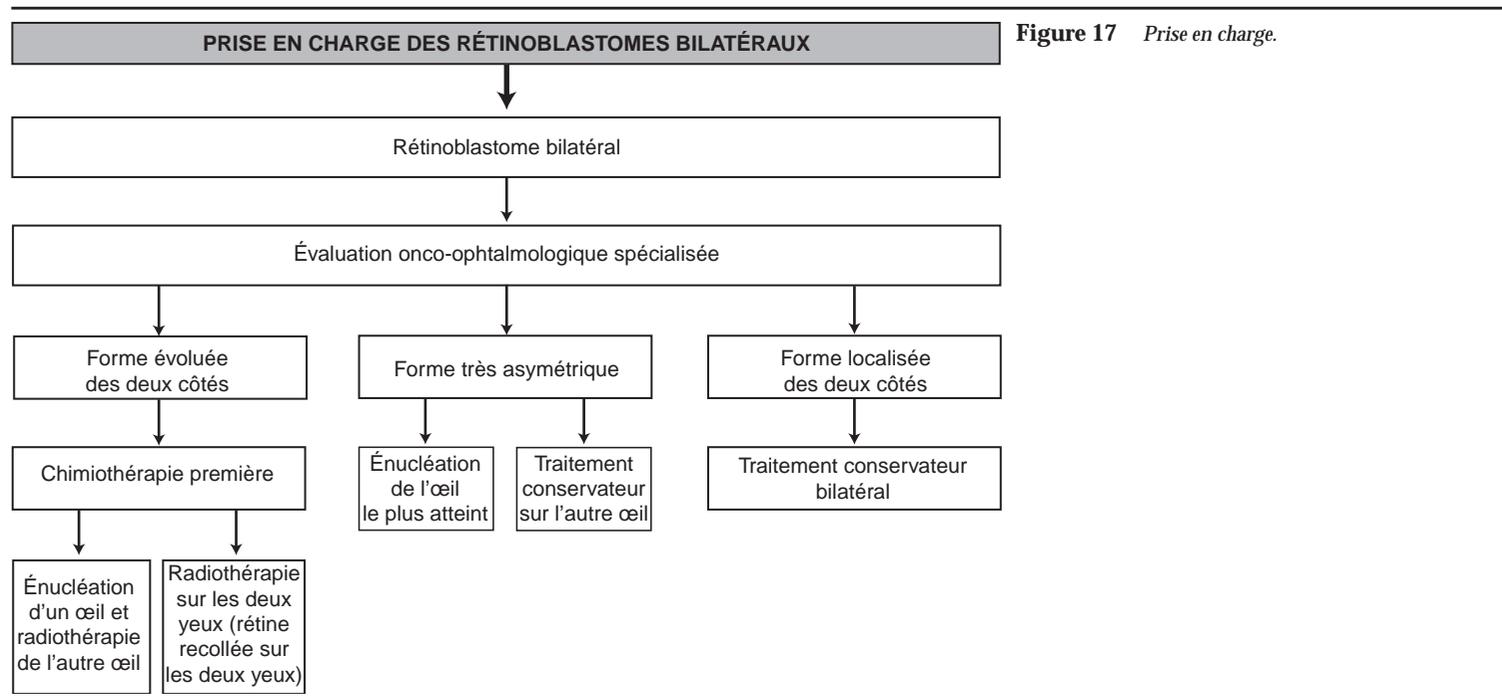


Figure 18 *Sarcome secondaire.*

– Des séquelles endocrines. Malgré le progrès actuel de la dosimétrie, l'irradiation externe entraîne, lorsqu'elle est bilatérale, un risque non négligeable d'irradiation hypophysaire dont la manifestation essentielle est un défaut de sécrétion en hormone de croissance dépisté par un ralentissement de la vitesse de croissance dans les années suivant l'irradiation et qui nécessite en règle un traitement hormonal substitutif. La perturbation d'autres sécrétions endocrines (thyroïdienne, corticotrope) est plus rare.

– Augmentation du risque de sarcome secondaire dans le champ d'irradiation (Fig. 18). Les sujets atteints de rétinoblastome (particulièrement dans les formes bilatérales ou unilatérales multifocales) ont constitutionnellement un risque élevé de deuxième tumeur, en particulier de sarcome. L'irradiation comporte en elle-même un risque de sarcome secondaire dans le champ d'irradiation mais ce risque est particulièrement élevé chez les patients atteints

de rétinoblastome. Le risque de décès par sarcome secondaire dans cette population a pu être estimé jusqu'à 20 % ou 30 % lorsque le recul atteint ou dépasse 40 ans. [8, 9, 10, 11]

– Séquelles oculaires. L'interprétation du retentissement visuel après traitement pour rétinoblastome n'est pas univoque puisqu'il dépend des sites tumoraux initiaux et des effets secondaires de l'ensemble des traitements (effets secondaires de l'irradiation, de la chimiothérapie et des traitements locaux). On sait cependant que la radiothérapie entraîne souvent une sécheresse oculaire et parfois une cataracte.

■ **Chimiothérapie**

Depuis une dizaine d'années, nous avons accompli des progrès significatifs dans le traitement chimiothérapique du rétinoblastome. En témoigne l'amélioration très nette de la survie dans les formes extraoculaires de rétinoblastome. Ces progrès nous autorisent actuellement à utiliser la chimiothérapie dans les formes intraoculaires de rétinoblastome comme traitement d'attaque.

Le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante dans le rétinoblastome avec atteinte intraoculaire peut être envisagé de plusieurs façons :

- dans les formes les moins étendues, la diminution du volume tumoral par chimiothérapie permet une plus grande accessibilité aux traitements locaux ophtalmologiques conservateurs classiques ou nouveaux comme la thermochimiothérapie ;
- dans les tumeurs plus étendues, la chimiothérapie pourrait permettre d'améliorer le taux de conservation oculaire après irradiation externe ;
- dans les formes unilatérales avec buphtalmie, elle diminue les risques de rupture péropératoire du globe oculaire.

Le choix de la combinaison VP 16 et carboplatine pour la chimiothérapie néoadjuvante du rétinoblastome intraoculaire se justifie par l'activité reconnue de cette combinaison dans le rétinoblastome extraoculaire.

En général, le maximum de réduction tumorale est obtenu après deux cures ; il faut ensuite compléter le traitement, soit par une irradiation externe, soit par des traitements locaux.

■ **Méthodes thérapeutiques**

Énucléation

L'énucléation ou ablation chirurgicale de l'œil doit être faite par un ophtalmologiste habitué à ce type d'intervention ; le respect de certaines règles simples y est impératif : éviter les points perforants

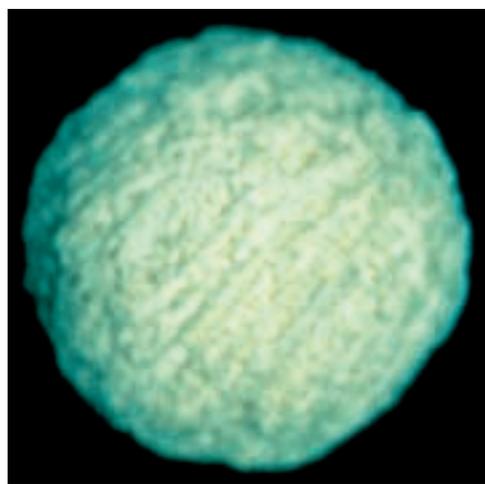


Figure 19 Implant en corail.



Figure 20 Déhiscence conjonctivale minime bien tolérée.

ou les ruptures traumatiques du globe oculaire, sectionner le nerf optique le plus loin possible, confier immédiatement le globe oculaire aux anatomopathologistes qui peuvent ainsi réaliser des prélèvements tumoraux pour étude génétique en biologie moléculaire. Pour obtenir un aspect esthétique satisfaisant avec une prothèse mobile, on remplace le volume de l'œil par un implant en corail (Fig. 19) sur lequel sont greffés les muscles oculomoteurs. Les implants en corail ou hydroxyapatite ont l'avantage par rapport au silicone de s'intégrer dans les tissus orbitaires ce qui met à l'abri d'un rejet de l'implant parfois tardif ;^[12] des déhiscences conjonctivales en regard de la surface rugueuse de ces implants sont possibles, souvent bien tolérées (Fig. 20) ;^[13, 14, 15] la prothèse qui a une forme de lentille peut être mise en place par le prothésiste 1 mois après l'intervention.

L'examen anatomopathologique est essentiel : immédiatement après l'énucléation, on réalise un prélèvement tumoral par ponction à l'aiguille du globe oculaire pour permettre une étude cytogénétique de la tumeur.

Anomalies chromosomiques des rétinoblastomes

Les analyses caryotypiques classiques effectuées sur des tumeurs après énucléation ont montré que les rétinoblastomes présentent des anomalies chromosomiques caractéristiques : isochromosome 6p, trisomie 1q, monosomie 16, délétion du 13 etc.^[16] Dans de rares cas, sont observés des chromosomes doubles-minutes ou des *homogeneously staining regions* (hsr), évoquant l'existence d'amplifications géniques. Ces données ont été complétées récemment par les résultats de l'analyse par hybridation génomique comparative (CGH), une technique de cytogénétique moléculaire permettant l'identification des gains et des pertes de segments

chromosomiques, sans nécessiter l'observation de mitoses, qui peuvent être rares dans certaines tumeurs. Les données de la CGH ont montré un profil de déséquilibres chromosomiques assez systématisé dans les rétinoblastomes :^[17, 18, 19, 20] gain de 6p (environ 60 % des cas), pouvant être présent à titre d'anomalie isolée, gain de 1q (57-58 % des cas), associé dans les trois quarts des cas à une perte de 16q ou une monosomie 16, gain de 2p (environ 30 % des cas), perte de 13q14, site du gène RB (20 %), gain de 13q32-34 (15 %). Dans environ 5 % des cas est observée une amplification du gène MYCN, correspondant aux chromosomes doubles-minutes et hsr détectés par les analyses caryotypiques. La signification de ces anomalies en termes de corrélation avec l'histologie et le pronostic n'est pas établie à l'heure actuelle. Les tumeurs des cas héréditaires montrent relativement moins de déséquilibres que celles des cas sporadiques. Il en est de même pour les tumeurs du nourrisson par rapport à celles de l'enfant plus âgé. Ceci évoque que la progression tumorale pourrait suivre des chemins génétiques évolutifs différents dans les cas héréditaires et chez les enfants les plus jeunes, par rapports aux patients plus âgés.

Formes anatomopathologiques

Macroscopie

Cinq profils architecturaux distincts des rétinoblastomes ont été reconnus, rendant compte des présentations variées à l'examen clinique. Les rétinoblastomes endophytiques se développent essentiellement dans l'espace vitréen. Les rétinoblastomes exophytiques se développent sur le versant externe de l'épithélium rétinien, vers la choroïde, soulevant puis décollant la rétine. Les tumeurs mixtes, les plus fréquentes, associent les deux modes de croissance. Les rétinoblastomes d'infiltration diffuse sont les plus rares. Ils infiltrent la rétine en nappe, sans accroissement sensible en épaisseur. L'aspect réalisé peut évoquer celui d'une rétinite. Enfin, certains cas de rétinoblastomes présentent au diagnostic un aspect de régression complète, parfois dans un contexte inflammatoire.

■ Microscopie

À l'examen histologique, la prolifération tumorale est d'architecture massive et comporte généralement d'importants remaniements nécrotiques et des microcalcifications. Les éléments cellulaires sont de petite taille et présentent un noyau basophile et un cytoplasme peu abondant. L'index mitotique est généralement élevé. La présence de rosettes de Flexner-Wintersteiner représente un mode de différenciation de photorécepteur caractéristique. Ces rosettes sont formées par des cellules cubocylindriques circonscrivant une lumière centrale. Elles sont parfois incomplètes, réalisant des structures cordonnales anastomotiques.

Deux facteurs histopronostiques doivent être recherchés à l'analyse histologique : l'envahissement choroïdien et l'extension tumorale au nerf optique. L'atteinte choroïdienne peut être superficielle, concernant seulement la partie la plus interne de la choroïde, ce qui n'est pas considéré comme un facteur de gravité. L'atteinte profonde touche la partie externe, sur le versant scléral, qui comporte de nombreuses structures vasculaires. Une telle atteinte est considérée comme un facteur de risque d'extension métastatique. L'atteinte du nerf optique représente la voie de dissémination la plus fréquente du rétinoblastome. La lame criblée est la frontière anatomique naturelle du globe oculaire. Une extension tumorale limitée à la partie intraoculaire prélaminaire, ou localisée dans l'épaisseur de la lame criblée (intra-laminaire), n'est pas associée à un risque plus élevé de dissémination tumorale. En revanche, une atteinte du nerf optique dans son trajet extraoculaire doit être considérée comme un facteur histologique de gravité. L'atteinte des gaines méningées ou de la tranche de section terminale du nerf optique est naturellement un critère formel de gravité.

Irradiation externe

L'irradiation externe à visée conservatrice oculaire se fait par un faisceau d'électrons avec un champ latéral et un champ antérieur et une dose de 45 grays en 5 semaines. Actuellement l'irradiation

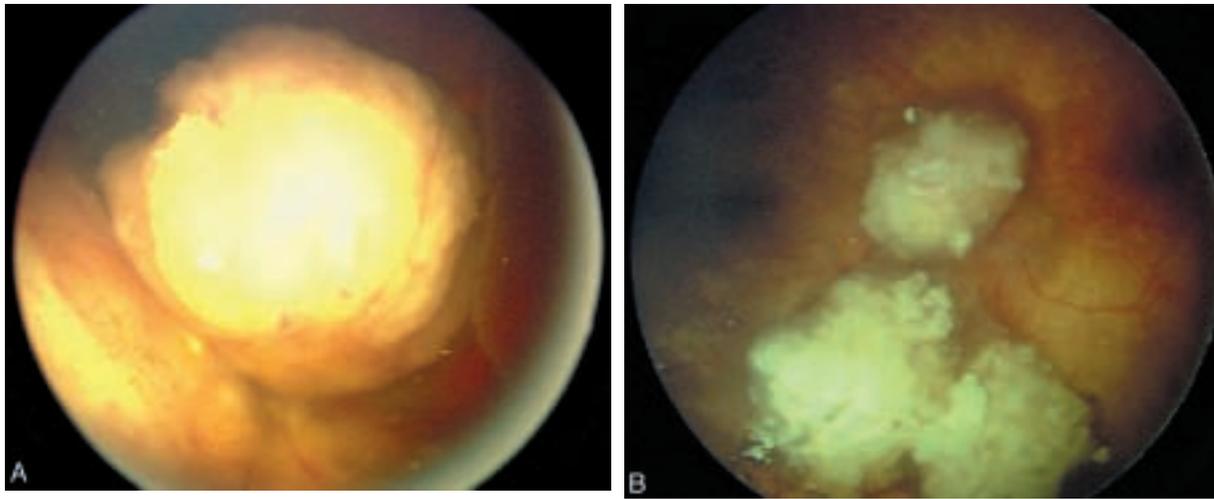


Figure 21 A. Avant chimiothérapie + irradiation externe.
B. Même patient après traitement.

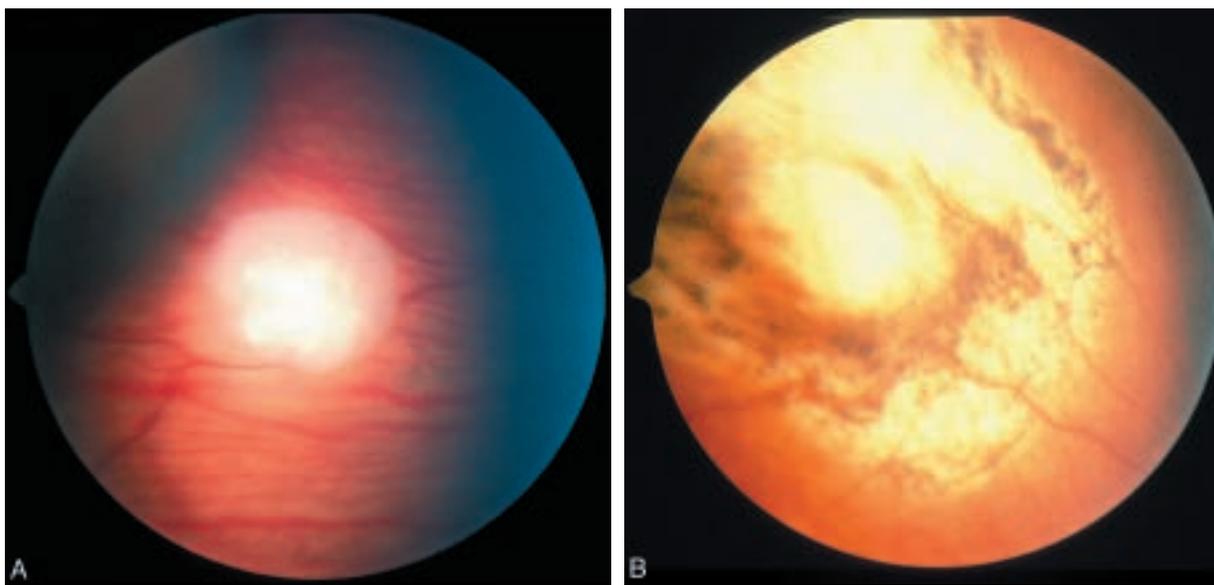


Figure 22 A. Avant cryothérapie.
B. Même patient après traitement.

externe est surtout utilisée dans les groupes 5 de Reese avec atteinte bilatérale évoluée des deux côtés. Le taux de conservation oculaire dans ces formes sévères, après chimiothérapie première et radiothérapie, est d'environ 70 %. L'acuité visuelle est souvent médiocre mais la conservation d'un champ visuel utile permettant une déambulation normale justifie les efforts déployés (Fig. 21).^[21]

Traitements locaux

Les traitements locaux du rétinoblastome sont de plus en plus performants. Ils peuvent être associés sur le même œil car leurs indications dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur.

■ Cryothérapie

Elle consiste à geler la tumeur à l'aide d'une cryode qui descend jusqu'à -180 °C. Le traitement est réalisé sous anesthésie générale et sous contrôle du fond d'œil.

La cryothérapie est efficace pour des tumeurs ne dépassant pas 3 mm de diamètre et 2 mm d'épaisseur situées en avant de l'équateur. Elle est contre-indiquée en cas d'envahissement du vitré. La cryothérapie permet de guérir la tumeur dans environ 76 % des cas. En cas d'échec après trois séances de cryothérapie, il vaut mieux utiliser une thermochimiothérapie ou un disque d'iode 125. La cryothérapie, surtout si elle est utilisée dans de mauvaises indications (tumeur trop volumineuse ou trop postérieure), peut être responsable de complications vitréorétiniennes : déchirure, décollement de rétine, rétraction maculaire (Fig. 22).^[22]

■ Photocoagulation

Elle permet de traiter des tumeurs ne dépassant pas 2 mm de diamètre, postérieures à l'équateur. Nous utilisons, à l'Institut Curie, un photocoagulateur au xénon. On évite soigneusement de photocoaguler directement la tumeur pour ne pas provoquer un essaimage dans le vitré.

■ Curiothérapie

Les disques d'iode 125 permettent de traiter des tumeurs périphériques (antérieures à l'équateur), ne dépassant pas 15 mm de diamètre. Ils sont très efficaces en cas d'envahissement localisé du vitré.

L'iode 125 est un corps radioactif qui émet un rayonnement gamma de faible énergie. Ce rayonnement est totalement arrêté par un métal lourd tel que l'or. En incorporant les grains d'iode dans des disques en or et en fixant ces disques à l'extérieur de l'œil sur la sclère en regard de la tumeur, on peut irradier cette tumeur sans irradier les paupières, les tissus orbitaires et la paroi osseuse (Fig. 23, 24). La mise en place du disque est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale. Le disque est laissé en place le temps nécessaire pour que le sommet de la tumeur ait reçu une dose suffisante de rayons, puis enlevé au bloc opératoire lors d'une très courte anesthésie. Les disques d'iode peuvent également être utilisés en cas de récurrence après irradiation externe ou plusieurs fois sur le même œil. Lorsqu'ils sont utilisés en traitement d'attaque, ils guérissent la tumeur dans 85 % des cas. Les complications



Figure 23 Disques d'iode 125.

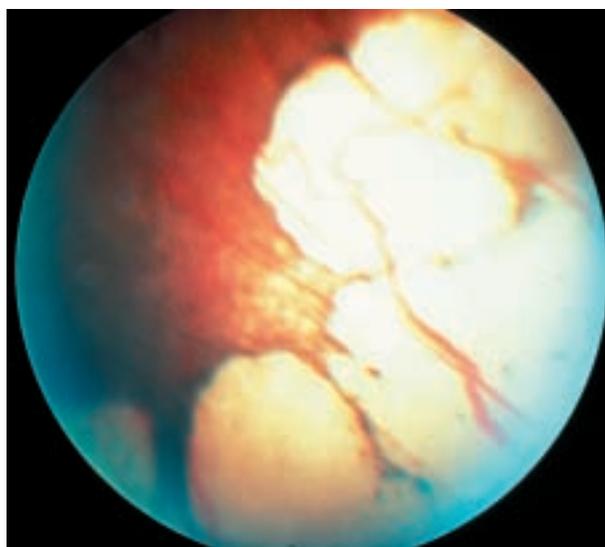


Figure 24 Cicatrice plane après disque.

habituelles sont les cataractes en secteur. Si on utilise un disque trop près du pôle postérieur de l'œil, on risque une papillopathie ou une maculopathie radique.^[23]

■ **Thermochimiothérapie**

Elle est utilisée à l'Institut Curie depuis 1995. Elle consiste à réaliser une perfusion de carboplatine suivie dans les 2 heures par un traitement de la tumeur par le laser diode qui va entraîner une hyperthermie au niveau de la tumeur et renforcer l'action du carboplatine. Le laser diode émet dans le rouge à 810 nm. Le traitement laser est réalisé au bloc opératoire sous anesthésie générale. Le rayon laser arrive dans l'œil par l'intermédiaire d'un



Figure 25 Thermochimiothérapie : laser délivré sous anesthésie générale par l'intermédiaire d'un microscope opératoire.

microscope opératoire, ce qui permet de diriger le rayon laser sur la tumeur avec une grande précision. Chaque tumeur est ainsi traitée au laser en continu pendant 10 à 20 minutes. On réalise en général à j1 une perfusion de carboplatine suivie de laser, à j8 un laser seul et à j28 un nouveau cycle avec trois cycles en tout. Ce traitement nécessite une parfaite collaboration entre pédiatres, anesthésistes et ophtalmologistes.^[24]

La thermochimiothérapie permet de traiter des tumeurs postérieures à l'équateur jusqu'à 10-12 mm de diamètre après chimioréduction. Les premiers résultats donnent des taux de guérison de l'ordre de 90 % dans des indications sélectionnées (tumeurs de moins de 15 mm de diamètre ; pas d'envahissement du vitré ou envahissement localisé).^[25]

La thermothérapie doit être soigneusement dosée : un surdosage peut entraîner une rétraction vitrénne avec traction maculaire ou décollement de rétine.

Les résultats visuels sont souvent excellents lorsque la tumeur est en dehors de la macula^[26] (Fig. 25, 26, 27).

■ **Indications**

Dans le rétinoblastome unilatéral, la forme la plus habituelle est la forme unilatérale étendue qui justifie, dans 80 % des cas, une énucléation.^[27]

Les résultats de l'examen anatomopathologique conditionnent ensuite le pronostic.

Il peut être nécessaire, en cas d'envahissement choroïdien massif et/ou rétrolaminaire du nerf optique, de faire une chimiothérapie adjuvante.^[28, 29, 30, 31]

En cas d'envahissement de la tranche de section ou d'envahissement extrascléral (résection microscopiquement incomplète), une

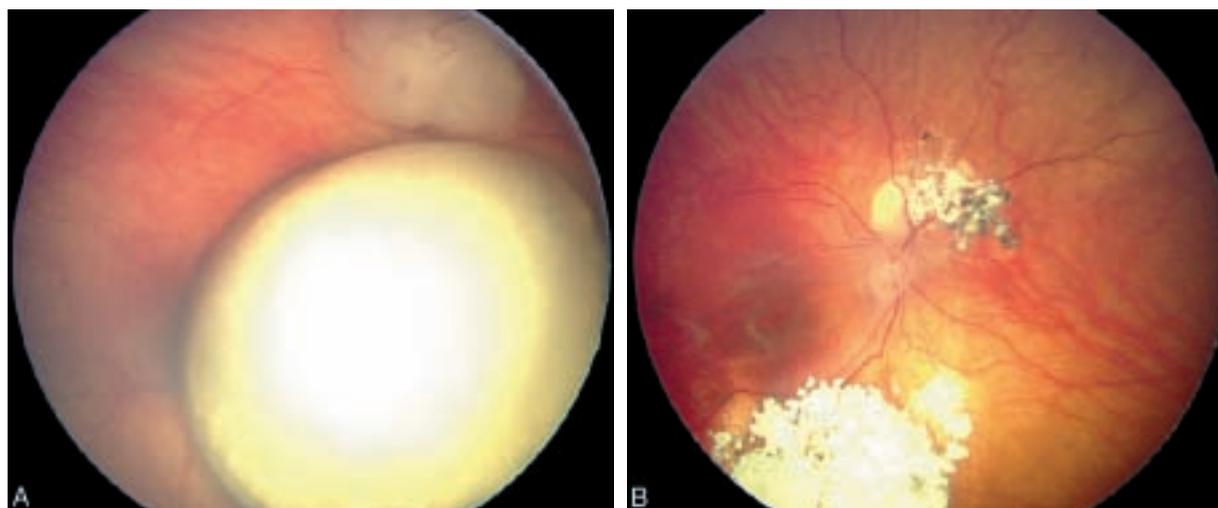


Figure 26 A. Avant thermochimiothérapie. B. Même patient après traitement.

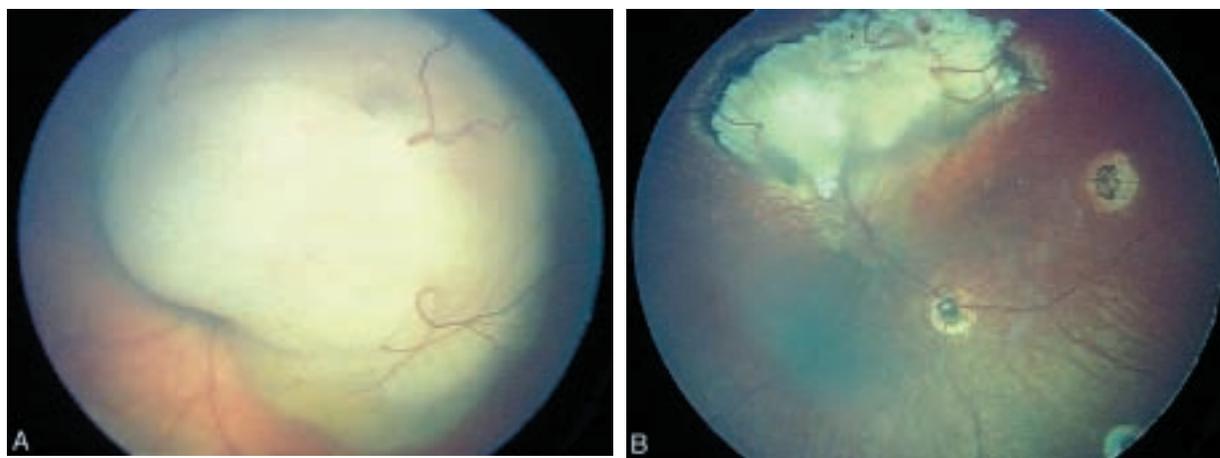


Figure 27 A. Avant thermochimiothérapie.
B. Même patient après traitement.

radiothérapie orbitaire est également indiquée. La radiothérapie externe est responsable de séquelles esthétiques majeures ; actuellement, on peut utiliser plutôt une curiethérapie orbitaire à l'iode 125 qui respecte les paupières et autorise la conservation d'une prothèse.^[32]

Dans les formes bilatérales, s'il s'agit d'une forme évoluée des deux côtés, on réalise le plus souvent une chimiothérapie première par deux cures de VP16-carboplatine suivie d'une irradiation externe d'un ou des deux yeux. La chimiothérapie première permet souvent d'obtenir rapidement une réapplication de la rétine décollée.^[33]

S'il s'agit d'une forme asymétrique, on commence en général par deux cures de VP16-carboplatine et on traite le plus souvent l'œil le moins atteint par des traitements locaux alors que l'œil comportant une forme plus évoluée est énucléé.

En pratique, plus de la moitié des traitements conservateurs sont effectués avec une association de chimiothérapie et de traitements locaux mais sans irradiation externe.^[34, 35, 36, 37]

Suivi

Le suivi des enfants traités se fait par des contrôles du fond d'œil sous anesthésie générale d'abord tous les mois puis espacés progressivement jusqu'à l'âge de 4 ans ; puis les enfants sont suivis en consultation tous les 3 mois.

Dans les formes unilatérales, des bilatéralisations tardives sont possibles ce qui justifie un suivi prolongé^[38].

Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de rétinoblastome, des fonds d'yeux réguliers sont effectués dès la naissance pour permettre un diagnostic précoce (Fig. 28). La fréquence du suivi de dépistage est adaptée en fonction de l'importance du risque. Le suivi ophtalmologique de dépistage peut parfois être arrêté en fonction des résultats des examens génétiques. Pour les enfants atteints et porteurs de l'anomalie génétique, il existe un risque accru de deuxième cancer dans le champ d'irradiation et en dehors du champ. Ceci justifie également une information des parents et un suivi pédiatrique régulier.

■ Conseil génétique du rétinoblastome

Deux tiers des cas de rétinoblastome sont unilatéraux avec un âge médian au diagnostic de 2 ans. Un tiers des cas sont bilatéraux avec un âge au diagnostic souvent plus précoce, voire néonatal. La plupart des cas de rétinoblastomes unilatéraux et bilatéraux sont sporadiques, sans antécédent familial. Cependant, dans 10 à 15 % des cas, le plus souvent bilatéraux, il existe une histoire familiale de rétinoblastome dont la distribution des cas dans la famille est compatible avec l'existence d'un facteur génétique de prédisposition transmis selon le mode autosomique dominant et associé à une pénétrance élevée.

Prédisposition au rétinoblastome

En 1971, afin d'expliquer pourquoi la plupart des rétinoblastomes familiaux étaient bilatéraux et survenaient à un âge précoce et, à l'inverse, pourquoi les cas unilatéraux étaient le plus souvent isolés

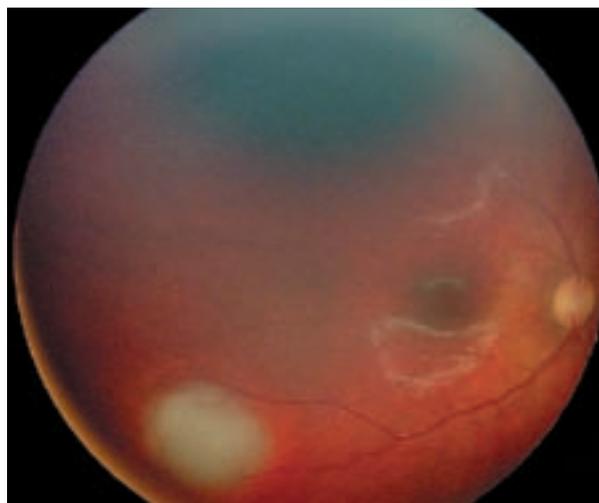


Figure 28 Rétinoblastome familial : tumeur diagnostiquée lors d'un fond d'œil systématique de dépistage.

et tardifs, Knudson émet l'hypothèse que deux mutations de gènes clés dans le contrôle de la division cellulaire survenant dans un neuroblaste de la rétine sont nécessaires (peut-être pas suffisantes) au développement d'un rétinoblastome. Dans les formes bilatérales, la première mutation est constitutionnelle, présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme et a fortiori dans l'ensemble des neuroblastes rétiens, la seconde est somatique, acquise pendant la vie fœtale ou dans les premiers mois de vie. Si la probabilité d'apparition de deux mutations somatiques dans deux gènes clés et dans la même cellule de la rétine est extrêmement faible, en revanche la probabilité d'apparition d'une seule mutation est un événement non rare et qui conduit, lorsqu'une mutation est déjà présente, à l'émergence d'un rétinoblastome.^[39] Les enfants ayant une mutation constitutionnelle ont ainsi un risque important d'avoir une, voire plusieurs tumeurs. Comings, en 1973, compléta cette hypothèse en postulant que les deux mutations nécessaires à l'apparition d'un rétinoblastome correspondaient à l'inactivation des deux allèles d'un même gène, alors inconnu.^[40]

Dans les cas familiaux, la mutation constitutionnelle a été transmise par l'un des parents. Dans les cas sporadiques, bilatéraux, la mutation constitutionnelle correspond le plus fréquemment à une néomutation apparue dans les gamètes de l'un des deux parents (prézygotique) ou à un stade précoce après la fécondation (postzygotique). Il est à noter que la pénétrance de la prédisposition étant majeure, mais incomplète, il peut arriver qu'un parent soit porteur d'une mutation constitutionnelle et n'ait pas été atteint de rétinoblastome dans l'enfance ou qu'il ait été atteint d'un rétinoblastome qui a spontanément involué (rétinome) dont on peut retrouver au fond d'œil la cicatrice. Dans les cas sporadiques unilatéraux, le plus souvent, il s'agit de deux altérations survenues

seulement au niveau somatique. On estime néanmoins que 10 % des patients atteints d'un rétinoblastome unilatéral sont porteurs d'une mutation constitutionnelle.

Les patients porteurs d'une prédisposition génétique au rétinoblastome ont un risque de seconde tumeur primitive. Il s'agit le plus souvent d'ostéosarcomes, de sarcomes des tissus mous.^[41]

Gène RB1

Dès 1963, l'identification de délétions constitutionnelles du chromosome 13 chez de rares patients atteints d'un rétinoblastome bilatéral et présentant un retard mental et une dysmorphie faciale a permis de suggérer que le gène de prédisposition au rétinoblastome était localisé dans cette région chromosomique. Par cartographie délétionnelle, une région d'intérêt en 13q14 a été définie, et en 1986, l'identification d'un gène localisé dans cette région et siège de mutations inactivatrices constitutionnelles chez des enfants atteints d'une forme bilatérale a permis de retenir qu'il s'agissait bien du gène de prédisposition au rétinoblastome baptisé RB1.^[42] Un patient porteur d'une mutation constitutionnelle du gène RB1 a un risque sur deux de la transmettre à sa descendance.

La pathologie moléculaire de RB1 est très variée car plus de 500 mutations distinctes ont été décrites à ce jour.^[43] Le spectre des mutations constitutionnelles est dominé par les mutations non-sens, les insertions ou délétions de quelques bases décalant le cadre de lecture, les anomalies d'épissage et les délétions d'un ou plusieurs exons, voire de la totalité du gène. Si l'analyse complète du gène RB1 est difficile, l'interprétation de ces anomalies moléculaires est relativement simple car elles sont responsables d'une perte de fonction de la protéine correspondante. Il existe cependant quelques mutations faux-sens (substitution d'un acide aminé à un autre) dont la signification n'est pas claire. Notons également l'existence de rares mutations dites de faible pénétrance (mutations faux-sens, mutations du promoteur, quelques délétions ou anomalies d'épissage sans rupture du cadre de lecture), qui peuvent se transmettre sur plusieurs générations sans avoir de retentissement phénotypique. Une activité résiduelle de la protéine mutante pourrait, dans certains cas, être à l'origine de ce phénomène. L'inactivation constitutionnelle de RB1 peut enfin être le fait de cas exceptionnels de réarrangements chromosomiques visibles uniquement en cytogénétique (translocations, inversions par exemple). En revanche, au niveau somatique, l'inactivation du second allèle a lieu par délétion partielle ou complète (65 % des cas), soit par méthylation du promoteur, soit plus rarement par mutation ponctuelle. Autre particularité, l'hyperméthylation du promoteur du gène semble spécifique aux mutations somatiques et n'a jamais été montrée au niveau constitutionnel.

Indications des études génétiques

Devant tout cas de rétinoblastome bilatéral ou unilatéral, il est possible d'évoquer une prédisposition génétique sous-jacente. Ainsi, il est recommandé pour les apparentés d'un patient qui a eu un rétinoblastome (enfant, fratrie, cousins) une surveillance ophtalmologique très contraignante : fond d'œil dès la première semaine de vie, réalisé en milieu spécialisé, à un rythme rapproché et nécessitant une anesthésie générale dès le deuxième ou troisième examen.^[44] La proposition d'une étude génétique à tout patient atteint d'un rétinoblastome puis à ses apparentés peut permettre, en fonction des résultats, de lever la surveillance d'un certain nombre d'enfants.

■ Étude moléculaire directe du gène RB1 à partir de l'ADN leucocytaire

Elle permet la recherche d'une mutation constitutionnelle et peut être proposée à tous les patients.

Si une mutation est mise en évidence, un test génétique, fondé sur la recherche de cette mutation, est recommandé pour la fratrie. La surveillance ophtalmologique pourra être levée si les enfants testés ne s'avèrent pas porteurs de la mutation identifiée dans la famille.

La recherche de la mutation est également proposée aux parents. Si l'un des deux parents s'avérait porteur, un diagnostic prénatal pourrait être discuté en cas de projet parental. Si les parents ne sont pas porteurs, cela permet de rassurer leur famille respective et d'éviter la surveillance ophtalmologique des cousins du patient. En revanche, il n'est pas possible d'indiquer si la mutation identifiée chez l'enfant correspond à une néomutation ou à l'existence d'une mosaïque germinale chez l'un des deux parents avec, par là, un risque de récurrence d'un cas de rétinoblastome dans la fratrie. Dans ce cas, pour chaque nouvelle naissance dans la fratrie du patient, un test génétique néonatal sera proposé.

Si aucune mutation du gène RB1 n'a été mise en évidence et devant un cas de rétinoblastome bilatéral, il faut évoquer les limites des techniques utilisées qui peuvent ne pas mettre en évidence des altérations existantes (dans environ 10 à 15 % des cas). Il faut aussi évoquer l'existence de mosaïques somatiques. En effet, une altération du gène RB1 a pu survenir chez le patient au cours du développement embryonnaire et ne pas être présente dans l'ADN leucocytaire. Si la mutation est présente au niveau germinale, ce patient a un risque de la transmettre à sa descendance. Il est possible de proposer de reprendre l'étude du gène RB1 à la naissance de chacun des enfants d'un patient qui a eu un rétinoblastome bilatéral et chez lequel l'étude moléculaire du gène RB1 s'est avérée négative. Devant un cas de rétinoblastome unilatéral, on peut se montrer plus rassurant, le risque qu'il existe une prédisposition génétique étant très faible. Cependant, on ne peut éliminer dans ce cas encore les limites des techniques utilisées et le risque de mosaïque somatique. Ainsi, il demeure recommandé de poursuivre la surveillance ophtalmologique pour les apparentés du patient.

■ Étude familiale indirecte

Elle est proposée lorsque aucune mutation constitutionnelle du gène RB1 n'a été mise en évidence ou en attendant le résultat de l'étude directe du gène RB1. Cette étude consiste à analyser les marqueurs génétiques polymorphes localisés dans et autour du gène RB1 chez l'enfant atteint et ses parents, et à repérer l'allèle RB1 porteur ou porteur putatif d'une prédisposition. En cas de forme familiale et si deux cas sont accessibles, l'étude indirecte permet de rapidement mettre en évidence l'allèle du gène RB1 porteur de la mutation. Il est alors possible par cette méthode de détecter si les apparentés ont reçu l'allèle à risque. Dans ce cas, cette étude peut être la base d'un diagnostic prénatal. En cas de forme sporadique, l'objectif alors est de lever la surveillance d'un enfant qui n'aurait aucun allèle du gène RB1 en commun avec son frère ou sa sœur atteint d'un rétinoblastome (c'est-à-dire dans un cas sur quatre). Il faut souligner que, si l'enfant est porteur d'un allèle en commun avec le patient, la probabilité qu'il soit porteur d'une altération du gène RB1 reste très faible, mais, par prudence, la surveillance ophtalmologique sera poursuivie. Dans ce cas, le diagnostic prénatal ne peut pas être envisagé.

FORMES EXTRAOCULAIRES

En l'absence d'un diagnostic et d'un traitement précoce, l'évolution se fait vers les formes extraoculaires. Le terme « rétinoblastome extraoculaire » comprend habituellement les atteintes tumorales orbitaires, les extensions ganglionnaires régionales prétragiennes et cervicales ainsi que les atteintes métastatiques. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, la moelle osseuse et le système nerveux central sous forme d'atteinte méningée, sous-arachnoïdienne ou, plus rarement, intraparenchymateuse.

Le pinéaloblastome ou rétinoblastome trilatéral ne doit pas être considéré comme une métastase mais comme l'un des cancers auquel sont prédisposés les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome.^[45] Nous ne traiterons pas non plus ici les atteintes extraoculaires microscopiques révélées par l'analyse histologique de pièce d'énucléation.^[28] Les formes extraoculaires de rétinoblastome sont devenues rares dans les pays économiquement favorisés. En revanche, dans les pays pauvres, les formes

extraoculaires révèlent souvent la maladie, ce qui explique en grande partie la mortalité élevée liée au rétinoblastome dans ces régions du monde.^[46]

Les circonstances du diagnostic sont essentiellement cliniques : la rapidité d'évolution des signes au moment de la survenue rend illusoire le bénéfice d'une surveillance radiologique (tomodensitométrie ou IRM encéphalique) ou d'examens biologiques sanguins. L'atteinte des tissus mous de l'orbite se manifeste par une tuméfaction palpébrale, l'expulsion de la prothèse et éventuellement de l'implant. L'atteinte ganglionnaire est facilement perçue par l'entourage. Les manifestations cliniques des métastases à distance dépendent de leur site (douleurs ou tuméfaction osseuse, céphalées, vomissements, amaigrissement par atteinte méningée sont les signes les plus fréquents).

Il est exceptionnel, dans les pays économiquement favorisés, que le diagnostic de rétinoblastome se fasse au stade extraoculaire. Cela n'arrive en fait qu'après des périodes d'errance diagnostique où le rétinoblastome n'a pas été reconnu et a évolué pendant plusieurs mois. Néanmoins, la réalisation systématique d'une imagerie orbitaire et cérébrale au diagnostic de rétinoblastome s'impose dans presque tous les cas (sauf en cas de tumeur dépistée tôt épargnant les papilles) : cette imagerie peut mettre en évidence une atteinte tumorale le long du nerf optique qui doit être reconnue afin d'en tenir compte dans les indications thérapeutiques. En dehors de cette imagerie orbitaire et cérébrale, la plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'aucun autre examen n'est systématiquement nécessaire pour la réalisation du bilan d'extension lors du diagnostic d'un rétinoblastome.^[47] La recherche de métastases au niveau de la moelle osseuse et du liquide céphalorachidien (LCR) par ponction lombaire ne se justifie que dans les cas où l'analyse histologique de la pièce d'énucléation, lorsqu'elle est nécessaire, fait découvrir des facteurs de risque justifiant éventuellement un traitement adjuvant. Même dans ces formes, il est exceptionnel de faire le diagnostic de forme métastatique sans signe d'appel clinique.

Les possibilités actuelles de guérison des formes extraoculaires de rétinoblastome imposent un stadage très précis :

- imagerie cérébrale et orbitaire associée, selon les circonstances cliniques, à une imagerie cervicofaciale : recherche et mensuration d'une atteinte des tissus mous de l'orbite et ganglionnaire, recherche et mensuration d'une atteinte du nerf optique, d'une atteinte chiasmatique, d'une atteinte intraparenchymateuse cérébrale ou de signes évocateurs d'atteinte leptoméningée ;
- IRM axiale à la recherche d'une atteinte plus souvent leptoméningée qu'intramédullaire ;
- LCR prélevé par ponction lombaire, en l'absence de contre-indication, réalisé après l'IRM axiale pour éviter les artefacts, et avec une étude cytologique du produit de cyto centrifugation du LCR ;
- évaluation médullaire par au moins deux secteurs de moelle en cytologie et histologie ;
- scintigraphie osseuse ;
- d'autres examens tels qu'une échographie abdominale sont effectués en fonction du contexte clinique.

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

- atteinte locorégionale : tissus mous de l'orbite, atteinte ganglionnaire prétragienne et/ou cervicale ; atteinte du nerf optique préchiasmatique (taux de survie supérieur à 50 %) ;
- atteinte métastatique épargnant le système nerveux central ;
- atteinte métastatique comprenant une atteinte du système nerveux central, qui reste presque toujours létale.

■ **Traitement des formes extraoculaires**

Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des formes extraoculaires de rétinoblastome est majeur. Les agents cytotoxiques utilisés en première ligne restent les agents alkylants (au premier

plan desquels le cyclophosphamide), les poisons du fuseau (vincristine), les antracyclines (adriamycine), les dérivés du platine (cisplatine et carboplatine) et les épipodophylotoxines (étoposide).^[48, 49, 50] D'autres agents ont fait l'objet d'évaluation récente en phase II dans les formes à très haut risque : soit des analogues de structure de produits existants mais avec un avantage théorique d'indication, tels que l'idarubicine,^[51] antracycline diffusant dans le système nerveux central, soit des agents ayant un nouveau mécanisme d'action tels que les inhibiteurs de topoisomérases I comme le topotécan.^[52]

La place de la chimiothérapie à haute dose avec support d'autotransfusion de cellules souches hématopoïétiques n'est pas clairement établie dans l'ensemble des formes de rétinoblastome extraoculaire. Néanmoins, l'analyse de la littérature montre que ces techniques renforçant l'intensité et la dose de chimiothérapie administrée apparaissent utiles dans les formes de rétinoblastome extraoculaire avec atteinte métastatique épargnant le système nerveux central et sensible à la chimiothérapie conventionnelle initiale.^[53, 54]

L'irradiation joue un rôle essentiel dans le contrôle tumoral des formes locorégionales de rétinoblastome extraoculaire, notamment en cas d'atteinte des tissus mous de l'orbite ou en cas d'atteinte ganglionnaire prétragienne et cervicale. En revanche, l'indication d'irradiation dans les formes métastatiques de rétinoblastome est beaucoup plus rare et limitée.

La chirurgie :

- l'exentération n'a jamais empêché l'évolution d'une atteinte orbitaire alors qu'elle représente une mutilation majeure ;
- l'exploration chirurgicale d'adénopathie résiduelle en région prétragienne ou cervicale peut se justifier avant une éventuelle radiothérapie dont l'indication peut être guidée par la viabilité du résidu tumoral ;
- la place de la chirurgie dans les métastases est bien entendu très restreinte, sauf en cas de compression d'organe de voisinage (le plus fréquemment compression médullaire, sachant que ce tableau clinique peut faire discuter éventuellement une chimiothérapie première au même titre que les compressions médullaires liées aux atteintes de neuroblastome en « sablier »).

Indications

En cas de rétinoblastome unilatéral étendu, l'efficacité de la chimiothérapie dans les formes extraoculaires peut justifier son utilisation en phase néoadjuvante et une énucléation secondaire à double équipe ophtalmologique et neurochirurgicale pour section du nerf optique en région préchiasmatique afin de diminuer le risque de diffusion dans le système nerveux central et de limiter les indications d'irradiation orbitaire et cérébrale.^[55]

En cas d'atteinte métastatique épargnant le système nerveux central, la chimiothérapie conventionnelle suivie, en cas de réponse, par la chimiothérapie à haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques paraît une attitude aujourd'hui admise dans les pays pour lesquels cette technique est accessible ; la place de l'irradiation des atteintes osseuses paraméningées est à discuter.

Dans le cadre des formes métastatiques atteignant le système nerveux central, aucun traitement efficace n'est actuellement connu. C'est une situation pour laquelle des traitements nouveaux, expérimentaux, peuvent et doivent être tentés dès le diagnostic afin d'identifier de nouveaux agents actifs. Cette attitude doit toutefois être individuellement discutée car la place du traitement palliatif reste aujourd'hui majeure dans ces formes de si mauvais pronostic.

Conclusion

À l'avenir, la diminution du nombre d'yeux irradiés reposera sur l'amélioration des autres traitements conservateurs mais aussi et surtout sur un diagnostic plus précoce de la maladie.

L'examen soigneux du fond d'œil, dès qu'il existe une déviation strabique ou une leucocorie, est donc essentiel.

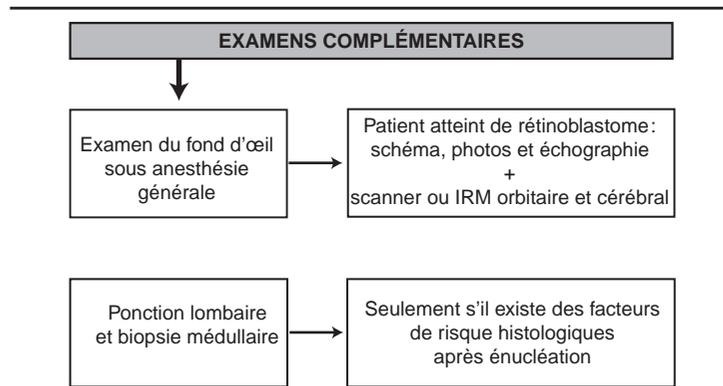


Figure 29 Examens complémentaires. IRM : imagerie par résonance magnétique.

La meilleure prévention des formes extraoculaires reste encore et toujours le diagnostic précoce du rétinoblastome et le traitement adapté des facteurs de risque histologiques après énucléation (Fig. 29, 30).

Tumeurs vasculaires et congénitales de la rétine et de l'épithélium pigmentaire

HAMARTOME COMBINÉ DE LA PAPILLE ET DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE (Fig. 9)

Il s'agit d'une tumeur bénigne congénitale hamartomateuse intéressant l'épithélium pigmentaire et la rétine péripapillaire ou périphérique. Elle est légèrement saillante, de coloration grisâtre et s'accompagne d'une tortuosité vasculaire caractéristique bien visible au fond d'œil et en angiographie. Elle peut être isolée ou associée à une neurofibromatose. Elle est parfois responsable de la formation d'une membrane épirétinienne avec décollement maculaire par traction et baisse visuelle.

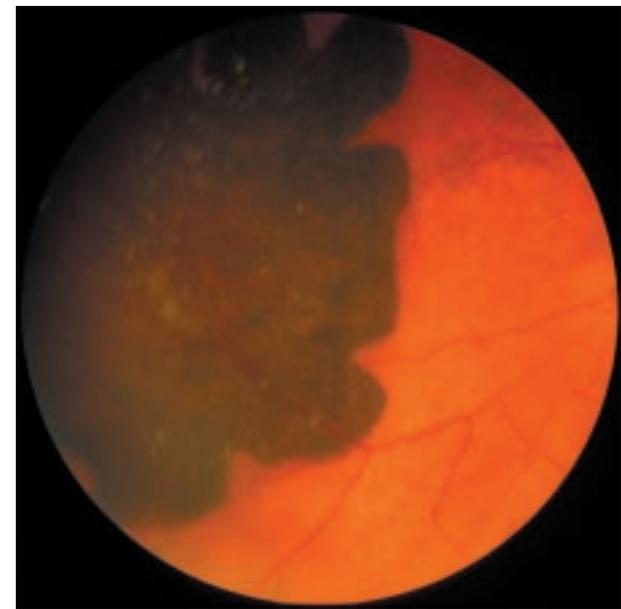


Figure 31 Hypertrophie congénitale bénigne de l'épithélium pigmentaire.

HYPERTROPHIE CONGÉNITALE BÉNIGNE DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE (Fig. 31)

Ce sont des lésions uniques ou multiples, planes, fortement pigmentées avec des zones de dépigmentation au centre ou en halo périphérique et des contours abrupts. En angiographie, on observe des zones d'effet masque et d'effet fenêtre. Lorsque ces hypertrophies sont multiples, elles peuvent être associées au syndrome de Gardner ou polypose rectocolique familiale et l'ophtalmologiste peut en faire le dépistage dans les familles à risque. Le fond d'œil serait cependant moins fiable que les examens génétiques.

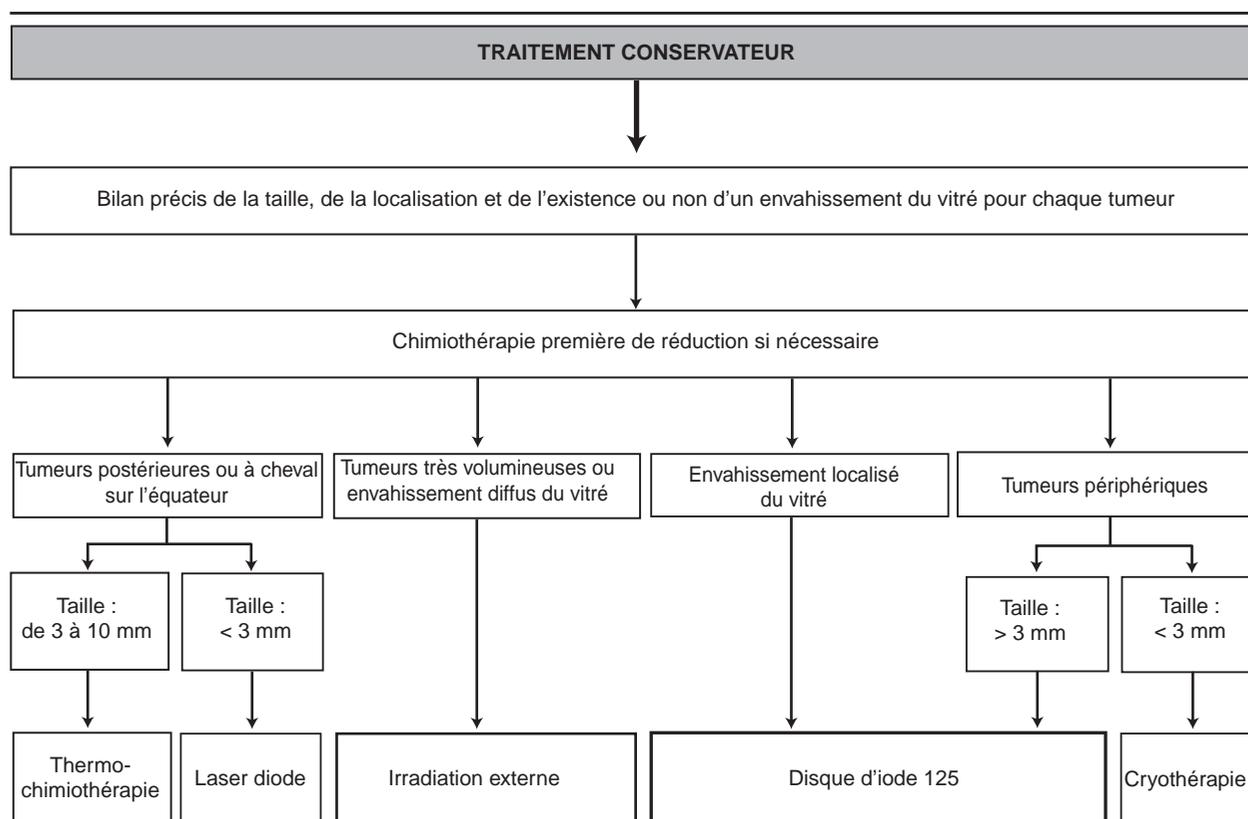


Figure 30 Traitement conservateur.



Figure 32 A. Angiome rétinien (von Hippel).
B. Même patient : aspect angiographique.

ASTROCYTOME RÉTINIEN (SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE) (Fig. 8)

L'astrocytome rétinien est un hamartome rétinien unique ou multiple typiquement blanc, bien délimité et légèrement surélevé. Il est fréquemment localisé dans la région péripapillaire. Cette lésion est le plus souvent associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville mais peut également se voir dans les neurofibromatoses ou être isolée.

ANGIOME CAPILLAIRE (VON HIPPEL-LINDAU) (Fig. 32)

L'hémangiome capillaire de la rétine peut être isolé (von Hippel) ou associé à des malformations vasculaires viscérales ou du système nerveux central (von Hippel-Lindau).

Il s'agit alors d'une affection d'origine génétique à transmission autosomale dominante.

Le gène responsable est localisé sur la région p 25 du chromosome 3. Des tumeurs peuvent être associées à la maladie de von Hippel-Lindau : hémangioblastome du système nerveux, carcinomes rénaux, phéochromocytome.

Cliniquement, la tumeur rétinienne est unique ou multiple, parfois localisée au niveau de la papille. Elle est arrondie, rouge, de taille variable et s'accompagne d'une dilatation angiomateuse des vaisseaux. Il existe des formes exsudatives avec souvent des exsudats maculaires. En angiographie, on observe une imprégnation massive avec hyperfluorescence tardive et diffusion. Le traitement peut se faire par photocoagulation au laser argon et/ou cryothérapie.

Références

- [1] Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW^{3rd}. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998; 132: 505-508
- [2] Flick H, Schwab B. Infiltrating retinoblastoma - a difficult differential diagnosis (author's trans). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1980; 177: 220-224
- [3] Gallie BL, Ellsworth RM, Abramson DH, Phillips RA. Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation?. *Br J Cancer* 1982; 45: 513-521
- [4] Shields JA, Shields CL. Differentiation of coats' disease and retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001; 38: 262-266 quiz 302-3
- [5] Croxatto JO, Fernandez Meijide R, Malbran ES. Retinoblastoma masquerading as ocular inflammation. *Ophthalmologica* 1983; 186: 48-53
- [6] Mansour AM, Greenwald MJ, O'Grady R. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 152-154
- [7] Bhatnagar R, Vine AK. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991; 98: 1657-1661
- [8] Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, Desjardins L, Schlienger P, Doz F et al. Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet* 2001; 22: 77-88
- [9] Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AY, Kuik DJ, Hofman P, Boers M. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997: is there an age effect on radiation-related risk?. *Ophthalmology* 2001; 108: 1109-1114
- [10] Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, Frank CM. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 1868-1876
- [11] Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk [see comments]. *Ophthalmology* 1998; 105: 573-580
- [12] Jordan DR, Gilberg S, Mawn L, Brownstein S, Grahovac SZ. The synthetic hydroxyapatite implant: a report on 65 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1998; 14: 250-255
- [13] Lumbroso L, Levy C, Plancher C, Validire P, Asselain B, Doz F et al. Complications of hydroxyapatite orbital implants in children: a series of 105 cases. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 249-254
- [14] DePotter P, Shields CL, Shields JA, Singh AD. Use of hydroxyapatite ocular implant in the pediatric population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 208-212
- [15] Kim Y-D, Goldberg RA, Shorr N, Steinsapir KD. Management of exposed hydroxyapatite orbital implants. *Ophthalmology* 1994; 101: 1709-1715
- [16] Cowell JK, Hogg A. Genetics and cytogenetics of retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 64: 1-11
- [17] Chen D, Gallie BL, Squire JA. Minimal regions of chromosomal imbalance in retinoblastoma detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2001; 129: 57-63
- [18] Mairal A, Pinglier E, Gilbert E, Peter M, Validire P, Desjardins L et al. Detection of chromosome imbalances in retinoblastoma by parallel karyotype and CGH analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28: 370-379
- [19] Herzog S, Lohmann DR, Buiting K, Schuler A, Horsthemke A, Rehder H et al. Marked differences in unilateral isolated retinoblastomas from young and older children studied by comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 2001; 108: 98-104
- [20] Lillington DM, Kingston JE, Coen PG, Price E, Hungerford J, Domizio P et al. Comparative genomic hybridization of 49 primary retinoblastoma tumors identifies chromosomal regions associated with histopathology, progression, and patient outcome. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 121-128
- [21] Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1339-1343
- [22] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Cryotherapy for retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 101-105
- [23] Shields CL, Shields JA, Cater J, Othman I, Singh AD, Micaely B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001; 108: 2116-2121
- [24] Levy C, Doz F, Quintana E, Pacquement H, Michon J, Schlienger P et al. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1154-1158
- [25] Lumbroso L, Doz F, Levy C, Dendale R, Vedrenne J, Bours D et al. Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26: 154-159
- [26] Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, Levy C, Asselain B, Bours D et al. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J AAPOS* 2002; 6: 108-111
- [27] Desjardins L, Levy C, Lumbroso L, Doz F, Schlienger P, Validire P et al. Current treatment of retinoblastoma. 153 children treated between 1995 and 1998. *J Fr Ophtalmol* 2000; 23: 475-481

- [28] Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77: 1206-1213
- [29] Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994; 73: 692-698
- [30] Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 544-548
- [31] Hungerford J. Factors influencing metastasis in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 541
- [32] Stannard C, Sealy R, Hering E, Hough J, Knowles R, Lecuona K et al. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1446-1454
- [33] Shields CL, Shields JA, Grossniklaus HE, Dhaliwal RS, Martin DF. Recent developments in the management of retinoblastoma. Diffuse anterior retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36: 8-18 quiz 35-6
- [34] Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321-1328
- [35] Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolawkin M, Fisher A et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348-1356
- [36] Shields CL, DePotter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-1338
- [37] Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Meadows AT, Gross N, Cater J et al. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1613-1617
- [38] Poncet P, Levy C, Doz F, Quintana E, Zucker JM, Schlienger P et al. Unilateral retinoblastomas with late bilateralization. Three case reports. *J Fr Ophthalmol* 1998; 21: 223-226
- [39] Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823
- [40] Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3324-3328
- [41] Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Kuik DJ, Den Otter W, Bezemer PD et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer* 1996; 67: 515-519
- [42] Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646
- [43] Lohmann DR. RB1 gene mutations in retinoblastoma. *Hum Mutat* 1999; 14: 283-288
- [44] Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, Boers M. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1170-1172
- [45] Blach LE, McCormick B, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma--incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 729-733
- [46] Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999; 80: 171-174
- [47] Karcioğlu ZA, al-Mesfer SA, Abboud E, Jabak MH, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma. A review of 261 patients. *Ophthalmology* 1997; 104: 307-312
- [48] Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, Courbon B, Genet JC, Bouffet E et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Onco-gologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995; 13: 902-909
- [49] Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994; 74: 722-732
- [50] Schwartzman E, Chantada G, Fandino A, de Davila MT, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1532-1536
- [51] Chantada GL, Fandino A, Mato G, Casak S. Phase II window of idarubicin in children with extraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1847-1850
- [52] Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 158-161
- [53] Namouni F, Doz F, Tanguy ML, Quintana E, Michon J, Pacquement H et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2368-2375
- [54] Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, Kushner B, Bayer L, Gollamudi SV et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89: 2117-2121
- [55] Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, Chastagner P, Brisse H, Sainte-Rose C et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 327-329