

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AG : Anesthésie Générale

Cf. : Confère

DES : Diplôme d'études spéciales

Dr : Docteur

FHG : Facteur Histo-pronostique de Gravité

FMPO : Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie

FO : Fond d'œil

HALD : Hôpital Aristide Le DANTEC

HOGGY : Hôpital Général de Grand Yoff

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

NO : Nerf optique

Pr : Professeur

RB : Rétinoblastome

TDM : Tomodensitométrie

VC : Vincristine-Cyclophosphamide

VCE : Vincristine-Carboplatine-Etoposide

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de Reese Ellsworth.....	38
Tableau II : Récapitulatifs des caractéristiques épidémiologique.....	63
Tableau III : Répartition des signes et symptômes du rétinoblastome.....	64
Tableau IV : Répartition des patients en fonction des signes de gravité	68
Tableau V : Répartition des patients en fonction du stade de Reese Ellsworth	69
Tableau VI : Caractéristiques macroscopiques du rétinoblastome	73
Tableau VII : Caractéristiques microscopiques du rétinoblastome.....	75
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des facteurs histologiques et de l'évolution.....	82



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schématisation des étapes de l'embryologie du globe	7
Figure 2 : Coupe schématique de la région neuroblastique de la rétine d'un embryon humain	9
Figure 3 : Anatomie descriptive de l'œil	14
Figure 4 : Coupe schématique du nerf optique	16
Figure 5 : Histologie de la cornée (Faible grossissement).....	18
Figure 6 : Histologie de la cornée (Grossissement intermédiaire).....	19
Figure 7 : Histologie de la cornée (Fort grossissement).....	20
Figure 8 : Histologie normale de la sclère	21
Figure 9 : Histologie normale de la choroïde	23
Figure 10 : Histologie normale de la rétine.....	25
Figure 11 : Schéma descriptif des muscles oculomoteurs	27
Figure 12 : Coupe longitudinale du nerf optique normal.....	28
Figure 13 : Coupe transversale du nerf optique normal.....	29

Figure 14 : Hypothèse de deux mutations proposées par Knudson	32
Figure 15 : Aspect macroscopique du rétinoblastome	40
Figure 16 : Aspect microscopique des rosettes de Flexner-Winterster	42
Figure 17 : Aspect microscopique de Homer Wright.....	42
Figure 18 : Technique de coupe de l'œil opéré.....	55
Figure 19 : Technique de coupe de l'œil opéré (Suite).....	56
Figure 20 : Technique de coupe de l'œil opéré (Suite et Fin).....	57
Figure 21 : Résultat de la technique de coupe de l'œil opéré.....	58
Figure 22 : Répartition des patients en fonction des années	61
Figure 23 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge	62
Figure 24 : Leucocorie de l'œil gauche	65
Figure 25 : Exophtalmie de l'œil droit	65
Figure 26 : Aspect macroscopique du rétinoblastome endophytique	71

Figure 27 : Aspect macroscopique du rétinoblastome exophytique	72
Figure 28 : Aspect microscopique du rétinoblastome bien différencié	76
Figure 29 : Aspect microscopique du rétinoblastome peu différencié	76
Figure 30 : Aspect microscopique des calcifications du rétinoblastome	77
Figure 31 : Aspect microscopique de la nécrose du rétinoblastome	77
Figure 32 : Envahissement du nerf optique retro-laminaire.....	78
Figure 33 : Envahissement de la tranche de section du nerf optique	79
Figure 34 : Courbe de survie globale	80
Figure 35 : Courbe de survie sans récidive	81
Figure 36 : Courbe de survie globale en fonction du stade pathologique du rétinoblastome.....	83



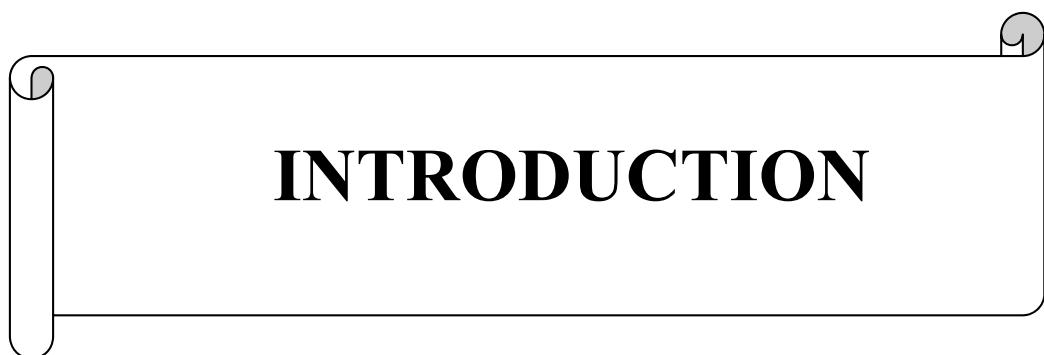
SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	4
I. Embryologie	5
I.1 Embryologie générale.....	5
I.2 Embryologie oculaire	6
II. L'ŒIL.....	12
II.1 Anatomie du globe oculaire...	14
II.2 Histologie des enveloppes de l'œil.....	17
II.3 Annexes du globe oculaire.....	26
III. Le rétinoblastome	30
III.1 Epidémiologie	30
III.2 Circonstances de découverte	33
III.3 Formes cliniques	35
III.4 Diagnostic	37
III.5 Traitement	35

METHODOLOGIE	49
I. Cadre d'étude	50
II. Méthode d'étude	53
II.1 Type de période d'étude	53
II.2 Moyens d'études	53
II.3 Critères d'inclusion	53
II.4 Critères d'exclusion	53
II.5 Critères de non inclusion	54
II.6 Techniques de collectes des données	54
II.7 Technique de prise en charge des yeux énucléés.....	54
II.8 Analyse des données	58
II.9 Difficultés rencontrées	59
RESULTATS	60
I. Aspects épidémiologiques	61
II. Aspects diagnostiques	63

II.1	Aspects cliniques	63
II.2	Aspects échographiques	66
II.3	Aspects scannographiques	66
II.4	Bilan d'extension	67
III.	Aspects thérapeutiques	69
III.1	La chimiothérapie	69
III.2	La chirurgie	71
IV.	Aspects morphologiques	71
IV.1	Aspects macroscopiques	71
IV.2	Aspects microscopiques	74
V.	Aspects évolutifs	80

	Sommaire
DISCUSSION	84
I. Données épidémiologiques	86
II. Données diagnostiques	86
III. Données thérapeutiques	88
IV. Données morphologiques	89
V. Données évolutives	92
CONCLUSION	94
RECOMMANDATIONS	99
REFERENCES	102
ANNEXES	109
RESUME.....	113



Le Rétinoblastome (RB) est une tumeur maligne dérivant des cellules immatures de la rétine ou rétinoblastes [1]. Elle représente une tumeur rare, son incidence dans la population générale est estimée entre 1/15000 à 1/20000 naissances [1, 2]. Bien que rare, il s'agit de la première tumeur oculaire de l'enfant dans le monde [1, 2]. Le Sénégal ne déroge pas à cette règle. Selon une étude réalisée par Sow et al. de 2006 à 2010, le RB représentait la première tumeur maligne oculaire de l'enfant [3].

Le RB est la première maladie cancéreuse pour laquelle une origine génétique a été suspectée en 1970 par Knudson [4]. Après de maints efforts et de recherches, dix ans plus tard, cette mutation génétique a été prouvée par l'équipe de Corson [5]. Le rétinoblastome est un modèle biologique de prototype d'étude d'oncogène récessif. En effet la survenue du RB est la résultante de deux changements génétiques distincts, chacun causant la perte de la fonction de l'une des deux copies homologues à un seul locus génétique [5]. Il s'agit d'une mutation ou d'une délétion du gène Rb1 se trouvant sur le bras long du chromosome 13 [6]. Cette mutation peut être sporadique n'entrant que des formes unilatérales ou héréditaires pouvant alors réaliser une atteinte bilatérale.

Le rétinoblastome est ce qu'on peut appeler une « maladie à deux vitesses ». Dans les pays industrialisés, l'existence de dépistage et d'une bonne éducation de la population entraînent un diagnostic à des stades précoce. De plus, la prise en charge thérapeutique du RB s'est améliorée ces dix dernières années avec les progrès dans la chimiothérapie mais aussi et surtout la survenue des traitements locaux comme la thermothérapie. Les indications de l'énucléation devenaient moindres. La survie à 5 ans du RB dans ces régions est presque de 100% [1, 2].

La situation est différente dans les pays en voie de développement où le rétinoblastome reste un véritable drame. L'absence de dépistage et la faible sensibilisation de la population sur cette maladie entraîne un diagnostic à des stades tardifs. L'œil atteint ayant déjà perdu la vue au moment du diagnostic, l'objectif du traitement demeurait alors la préservation de la vie et l'intervention chirurgicale devenait incontournable. Malgré les efforts réalisés dans le domaine de la chimiothérapie, le taux de décès et le taux de récidive après énucléation dans ces pays demeurent élevés [3, 7].

L'objectif général assigné à ce travail était d'étudier de façon rétrospective, les aspects anatomo-pathologiques des yeux opérés du RB au Sénégal.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- décrire les résultats macroscopiques et microscopiques du RB au Sénégal en mettant l'accent sur le grade, le stade et la classification utilisée,
- décrire les aspects évolutifs du RB au Sénégal en mettant l'accent sur la récidive, les métastases et le décès,
- corrélérer les signes histologiques à la survie, à la récidive et aux métastases afin d'en ressortir les critères de gravité.

Ce mémoire est divisé en deux parties : la première partie abordera la revue de la littérature et dans la deuxième partie sera exposé notre propre travail. Les résultats seront ensuite discutés et comparés aux données de la littérature. Le travail se terminera par une conclusion et des recommandations.



I-EMBRYOLOGIE : [8-10]

1- Embryologie générale :

Durant les deux premières semaines après la fécondation, l'ovule fertilisé subit un repositionnement et une réorientation cellulaire, devenant successivement morula, blastula, et enfin gastrula.

La gastrulation du tissu embryonnaire consiste en la formation du sac jeune rudimentaire, de la plaque embryonnaire, de la cavité amniotique, ainsi que de l'endoderme sous-jacent. Au cours de ce processus de gastrulation se forme l'embryoblaste trilaminaire avec acquisition des trois couches fondamentales suivantes :

- l'épiblaste précurseur de l'ectoderme,
- l'hypoblaste origine de l'endoderme,
- et la couche mésodermique, celle-ci est secondaire à l'invagination des cellules ectodermiques situées au niveau de la partie antérieure de la plaque embryonnaire.

La plus grande partie du cerveau se développe à partir de l'ectoderme situé en avant de la plaque embryonnaire, c'est le neuroectoderme.

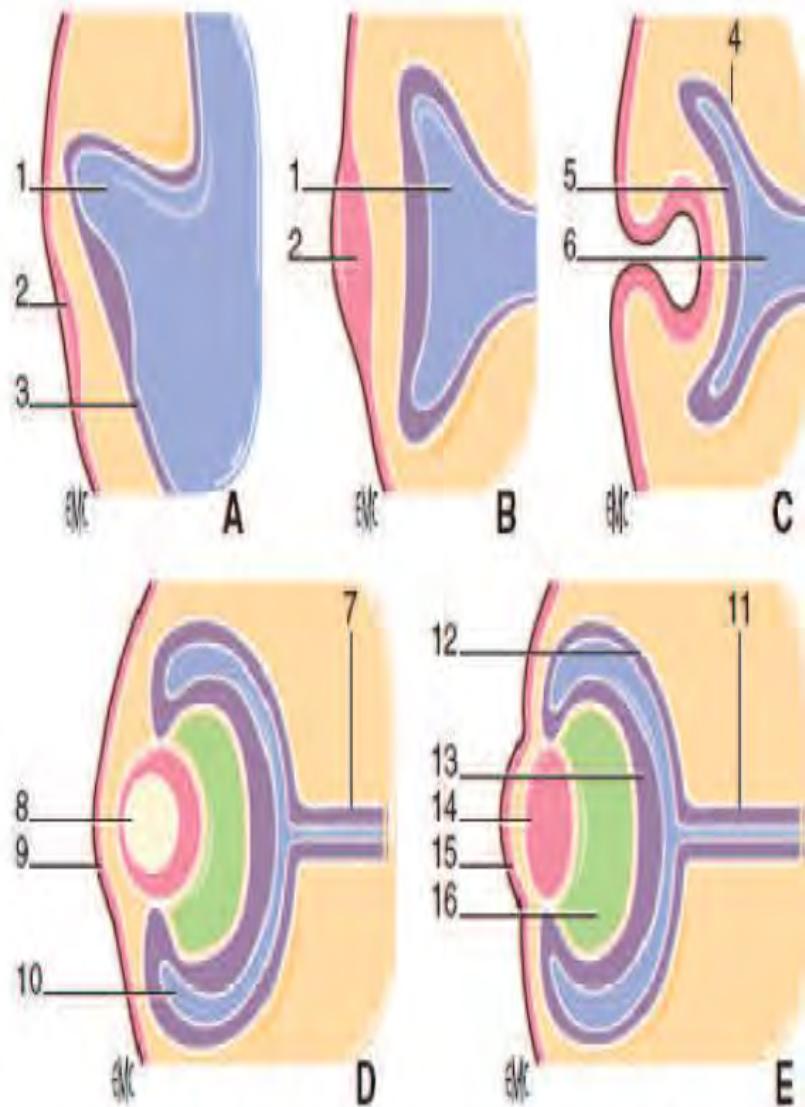
Les cellules du neuroectoderme se divisent et forment le tube neural. Au cours de la phase d'invagination du tube neural, des cellules émanant de la crête neurale migrent vers le côté dorsal du tube neural. Par la suite ces cellules vont donner naissance à plusieurs structures au niveau de l'œil et de l'orbite. A la fin de l'embryogénèse, la partie crâniale du tube neural se différencie en trois vésicules cérébrales primaires : le prosencéphale, le mésencéphale, et le rhombencéphale. Le prosencéphale, se divise encore en télencéphale et diencéphale. Le système oculaire prend naissance entre ces deux dernières structures.

2- Embryologie oculaire

Les deux vésicules optiques prennent naissance au niveau d'un pli neural transverse entre le télencéphale et le diencéphale (embryon de 3,2 mm). Ces deux vésicules sont liées au cerveau par deux pédoncules. Les deux vésicules optiques commencent à se développer et à s'invaginer au niveau de leurs parties inféro-latérales entre la 4ème et la 6ème semaine. Le développement concomitant du cristallin est important pour le développement de la vésicule optique.

La vésicule optique en voie d'invagination, forme une structure appelée cupule optique ayant deux membranes, une interne, l'autre externe, avec une fissure au niveau du futur quadrant nasal inférieur. Cette fissure est destinée à se fermer après avoir livré passage à l'artère hyaloïdienne, structure vasculaire de suppléance de la rétine, du vitré (au cours du développement embryonnaire), et du cristallin. **La membrane interne de la cupule optique sera à l'origine du neuroépithelium rétinien ou rétinoblaste**, alors que la membrane externe sera à l'origine de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le pédoncule optique, donnera naissance aux structures nerveuses et gliales du nerf optique (Figure 1).



- A. Evagination de la vésicule optique (1) à partir du diencéphale.
- B, C. Mise en place successivement de la placode cristallinienne (2) et de la cupule optique (6).
- D, E. Formation du cristallin (14) et de la rétine (réteine neurale : 13 et épithélium pigmentaire de la rétine : 12). 3. Neuroderme ; 4. couche externe ; 5. couche interne ; 7. tractus optique ; 8. vésicule cristallinienne ; 9. future cornée ; 10. espace intrarétinien ; 11. futur nerf optique ; 15. cornée ; 16. corps vitré.

Figure 1 : Schématisation des étapes de l'embryologie du globe oculaire [8]

2-1 Embryologie rétinienne :

2-1-1 Epithélium pigmentaire :

Au moment de la formation de la cupule optique, aux alentours de la cinquième semaine, le processus de différenciation rétinienne est déjà en place. La division cellulaire au niveau de la membrane externe, se fait dans un seul plan, donnant naissance à la couche monocellulaire de l'épithélium pigmentaire rétinien. En effet, les granules pigmentés commencent à apparaître déjà à la 4ème semaine, et sont bien individualisées à partir de la 5ème semaine. Vers la fin de la 8ème semaine, l'épithélium pigmentaire peut être clairement identifié. Du coté choroïdien, l'épithélium pigmentaire est fermement attaché à la membrane de Bruch. L'épithélium pigmentaire et la choroïde participent à la formation de cette membrane, qui a par conséquent une double origine, ectodermique et mésodermique. Elle commence à se développer à la 6ème semaine, et elle devient bien démarquée vers le 6ème mois.

2-1-2. Le neuroépithélium :

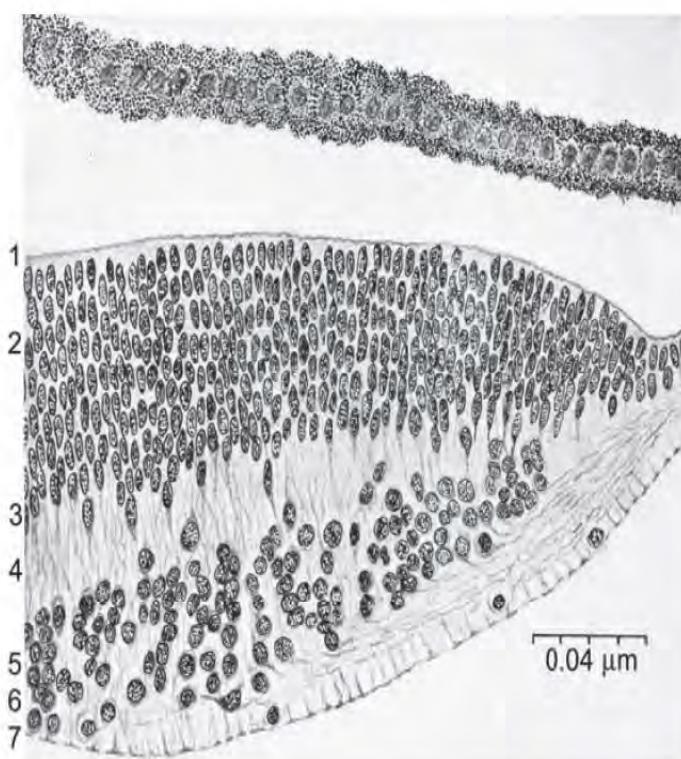
Etape de prolifération des précurseurs des cellules ectodermiques :

Vers la 5ème semaine, deux couches nucléaires s'établissent au niveau du pole postérieur de la future rétine qui correspond à la membrane interne de la cupule optique. Ces deux couches nucléaires sont appelées les deux membranes neuroblastiques interne et externe. Une couche fine appelée la couche des fibres transitoires de Chievitz sépare les deux membranes neuroblastiques (Figure 2). Le développement de ces deux dernières membranes continu d'une manière centrifuge depuis l'ébauche du nerf optique vers la périphérie de la future rétine. Au stade de la taille embryonnaire de 26 mm, les deux couches neuroblastiques sont bien développées au niveau de l'équateur.

Les cellules neuroblastiques se dirigent par la suite vers la sclère et continuent leurs divisions. Si les cellules filles n'arrivent pas à quitter le cycle mitotique cellulaire, ces dernières migrent vers le coté vitréen pour pouvoir synthétiser

encore plus d'ADN. Ce mouvement de va et vient est appelé le processus de migration interkinétique nucléaire.

La prolifération cellulaire cesse au début au niveau de la rétine centrale. Puis progressivement au niveau de la périphérie rétinienne. La persistance de cette prolifération après la différentiation sera à l'origine du rétinoblastome



La membrane basale (1), la couche neuroblastique externe (2), les fibres de Muller (3), la couche de Cievitz (4), la couche neuroblastique interne (5), la couche des fibres optiques (6) et la membrane limitante interne (7).

Figure 2 : Coupe schématique de la région neuroblastique de la rétine d'un embryon humain au stade de 17 mm [8].

Etape de migration des cellules en différenciation :

Les premières cellules qui sortent du cycle cellulaire sont les cellules ganglionnaires et les cellules photo-réceptrices type cônes, les cellules horizontales, et certaines cellules amacrines.

Le développement des couches rétinienques ainsi que la différenciation des différents types cellulaires commencent au niveau de la rétine centrale puis diffusent d'une manière centrifuge vers la périphérie rétinienne. La couche des cellules ganglionnaires ainsi que la couche plexiforme interne sont les premières à apparaître vers la 12ème semaine, et sont bien identifiables vers le 5ème mois. La couche plexiforme externe se forme vers le 4ème mois, et par la suite les cellules localisées entre la couche plexiforme externe et la couche plexiforme interne forment la couche nucléaire interne remplaçant la couche des fibres transitoires de Chievitz.

Etape de différenciation terminale

Elle comprend la formation des synapses, des segments internes puis externes des photorécepteurs. Au quatrième mois, les noyaux les plus externes de la couche neuroblastique externe, formés par une seule rangée de noyaux sphériques et pâles, vont envoyer une expansion cytoplasmique. Les synapses unissent tous ces neurones. Elles apparaissent tôt, dès la formation des couches plexiformes, mais ne se différencient que tardivement.

2-2- Embryologie du vitré

La cupule optique n'est pas totalement fermée mais laisse place, dans sa partie inférieure, à une fente radiaire, la fissure embryonnaire. Cette fissure livre passage à l'artère hyaloïde, branche de l'artère ophtalmique, qui occupe l'axe optique, entourée de cellules du mésoblaste donnant naissance au vitré primitif. Les branches terminales de l'artère hyaloïde irriguent la face postérieure du cristallin et la partie antérieure de la cupule optique. Le vitré primitif est rapidement remplacé (sixième semaine) par le vitré secondaire, translucide. Le vitré primitif est repoussé en avant et au centre. Le système vasculaire hyaloidien régresse dans les semaines suivantes, ne laissant qu'un fin canal central : le canal hyaloidien (ou canal de Cloquet). La persistance de ces structures aboutit à une forme plus ou moins sévère de persistance de la vascularisation fœtale (ou du vitré primitif). La fente embryonnaire se ferme avant la septième semaine. Sa persistance aboutit à un colobome du nerf optique et/ou de la rétine. Le vitré tertiaire est constitué de fibres issues de l'épithélium ciliaire et donne naissance à la zonule.

II/ L'OEIL

L'anatomie de l'œil se divise en deux : celle du globe oculaire et celle de ses annexes [11-14].

1- L'anatomie du globe oculaire :

Il est grossièrement sphérique.

Les dimensions et le poids d'un œil normal ou emmétrope sont :

- longueur sagittal = 24 mm ;
- longueur vertical = 23 mm ;
- poids = 7 grammes ;
- volume = 6,5 cm³.

Le pôle antérieur de l'œil est tangent à une ligne droite qui unit les rebords orbitaires supérieur et inférieur. Le globe n'est pas directement en contact avec l'orbite, il est distant de l'orbite de 6 mm en dehors et de 11 mm en dedans.

Le globe est formé de :

- Trois tuniques ou enveloppes

Ce sont :

- La sclérotique (tunique périphérique)

Elle se transforme en avant en une paroi transparente : la cornée.

- L'uvée (tunique intermédiaire)

C'est la tunique vasculaire nourricière de l'œil. Elle est formée en arrière par la choroïde qui se prolonge en avant par l'iris et le corps ciliaire.

- La rétine (tunique profonde)

C'est la tunique sensorielle. Elle est formée d'un ensemble de fibres qui se rassemblent pour former le nerf optique (Figure 3).

- Trois milieux transparents

Ce sont :

- Le vitré, en arrière, le plus important en volume ;
- Le cristallin ;
- L'humeur aqueuse contenue dans les chambres, de part et d'autre de l'iris.

- Deux segments topographiques

- L'un antérieur en avant du cristallin, superficiel, facile à examiner : cornée et iris. Tous les deux délimitent la chambre antérieure et l'angle irido-cornéen. Le cristallin et le corps ciliaire délimitent la chambre postérieure (entre l'iris et le cristallin). L'envahissement du segment antérieur par le rétinoblastome est un facteur de mauvais pronostic
- L'autre postérieur, en arrière du cristallin, plus difficile à examiner : sclérotique, choroïde, vitré et rétine.

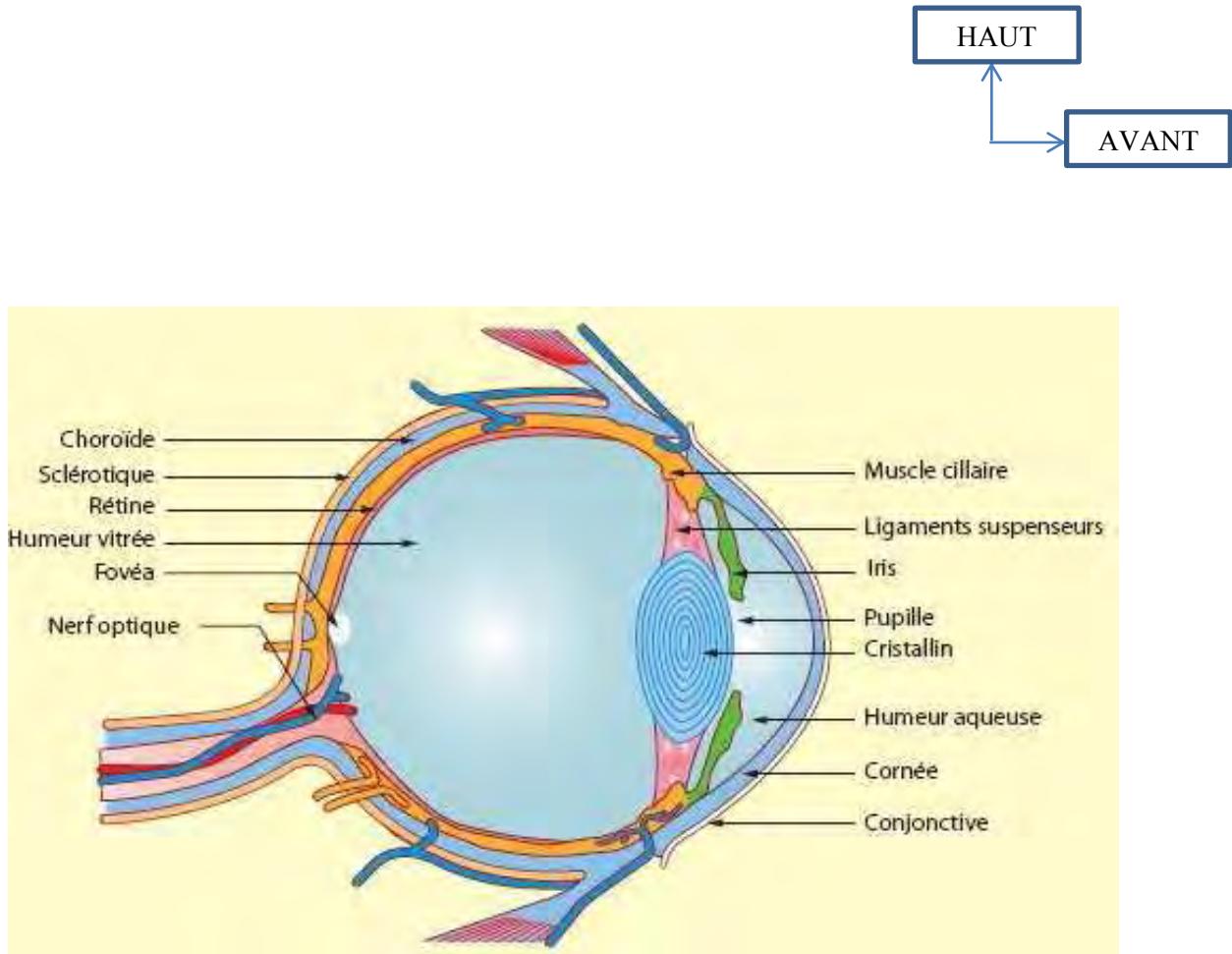


Figure 3 : Anatomie descriptive de l'œil [12]

1-1. La cornée

C'est une portion de sphère transparente, enchâssée dans une ouverture antérieure de la sclérotique comme un hublot ou un verre de montre. C'est le premier dioptrre du système optique oculaire. L'obtention d'une image nette sur la rétine nécessite la transparence absolue, un pouvoir réfractif approprié de la cornée (environ 42 δ) et une surface absolument lisse (rôle des larmes).

Son rayon de courbure central au niveau de la face antérieure est de 7,8 mm en moyenne au niveau du plus petit rayon et de 7,7 mm dans le sens vertical.

L'épaisseur augmente du centre vers la périphérie : environ 0,5 mm au centre et 0,7 mm en périphérie. Cette épaisseur augmente à la fermeture prolongée des paupières (notamment lors du sommeil) ou au port de lentilles par hypoxie entraînant un minime œdème cornéen.

1-2. Le nerf optique

Le début du nerf optique s'appelle la papille. Le nerf optique proprement dit est oblique en arrière et en dedans. On lui décrit 3 parties.

- La portion intra-orbitaire

Elle se divise en deux :

-la partie intraoculaire

Longue d'1 mm, d'un diamètre de 0,5 mm, cette portion chemine dans le canal intra-scléral. Elle est divisée entre son 1/3 antérieur et ses 2/3 postérieurs par la lame criblée par où les fibres optiques vont quitter le globe oculaire.

La lame criblée divise cette portion en 3 régions :

*pré laminaire : en avant de la papille ; les fibres sont amyéliniques.

*laminaire : correspond à la lame criblée.

*rétro laminaire : les fibres optiques sont myélinisées d'un calibre plus augmenté (Figure 4).

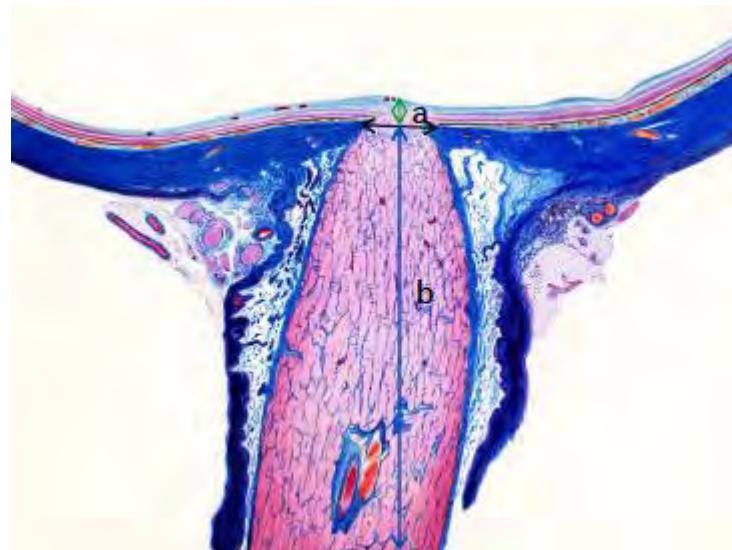


Figure 4 : Coupe schématique du nerf optique. Noter la lame criblée (↔), au-dessus, la région pré laminaire (a) et en dessous la région retro-laminaire (b) [11].

-la portion orbitaire proprement dite

Elle est longue de 2,5 cm. Le nerf optique est l'axe du cône musculo-aponévrotique. Il dessine 2 flexuosités : antérieure à convexité interne et postérieure à convexité externe.

- La portion intra-canalaire

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

- La portion intracrânienne

Elle est longue d'environ 1 cm et représente le tiers postérieur du nerf.

Le nerf optique gagne l'angle antérolatéral du chiasma au niveau duquel il se termine. Le nerf optique à ce niveau est situé dans l'espace sous-arachnoïdien. Il est localisé dans l'étage moyen de la base du crâne.

1-3. L'orbite

L'orbite est une cavité osseuse située dans la partie supérieure du massif facial.

Les deux cavités orbitaires séparées par la cavité nasale contiennent et protègent le globe oculaire et ses annexes.

D'un point de vue ostéologique, chaque orbite est constituée par les prolongements ou les parties de sept os : l'os frontal, l'os zygomatique, l'os maxillaire, l'os sphénoïde (petite aile et grande aile), l'os palatin, l'os ethmoïde et l'os lacrymal. Ces os se juxtaposent pour former une cavité tapissée d'une membrane fibreuse : le périoste orbitaire. L'orbite possède de nombreux orifices la faisant communiquer avec les régions voisines. L'orbite a une forme de pyramide quadrangulaire ouverte en avant, elle possède 4 parois réunies par 4 angles ou bords, une base et un sommet.

2. L'Histologie du globe oculaire

2-1. La cornée

Cinq couches forment la cornée :

- L'épithélium

Il est directement en contact avec le film lacrymal. Il représente 10 % de l'épaisseur de la cornée et est formé de plusieurs couches cellulaires.

- La membrane de Bowman

Elle est formée de fibres de collagène et est acellulaire.

- Le stroma

Il représente les 9/10 de la cornée. Il est constitué de fibrocytes, de fibres de collagène parallèles et de substance fondamentale.

- La membrane de Descemet

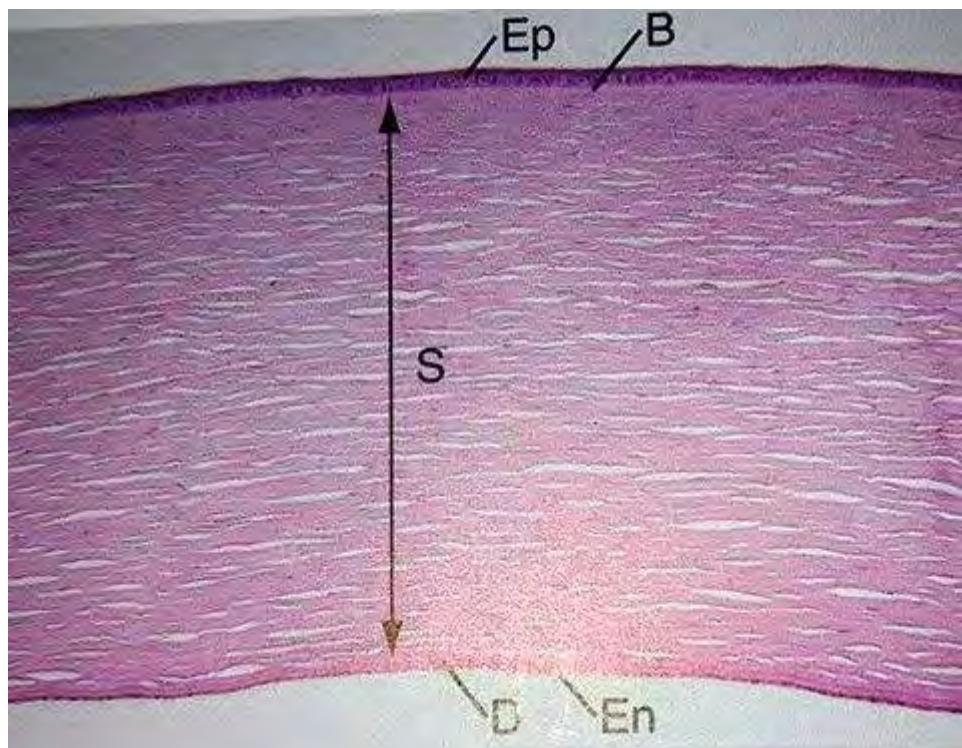
Elle est amorphe et acellulaire.

- L'endothélium

Il est constitué d'une couche de cellules plates et hexagonales. Elles sont directement en contact avec l'humeur aqueuse.

La cornée est très richement innervée à partir des nerfs ciliaires provenant du rameau nasal de la division ophtalmique de la Ve paire crânienne. C'est l'une des zones les plus sensibles de l'organisme. La cornée n'est pas vascularisée. Elle se

nourrit de l'oxygène de l'air et des nutriments de l'humeur aqueuse filtrés par l'endothélium (Figures 5-7).



La cornée se compose de l'épithélium (Ep), de la couche de Bowman (B), du stroma (S), de la membrane de Descemet (D) et de l'endothélium (En)

Figure 5 : Histologie de la cornée (Faible grossissement). [12]

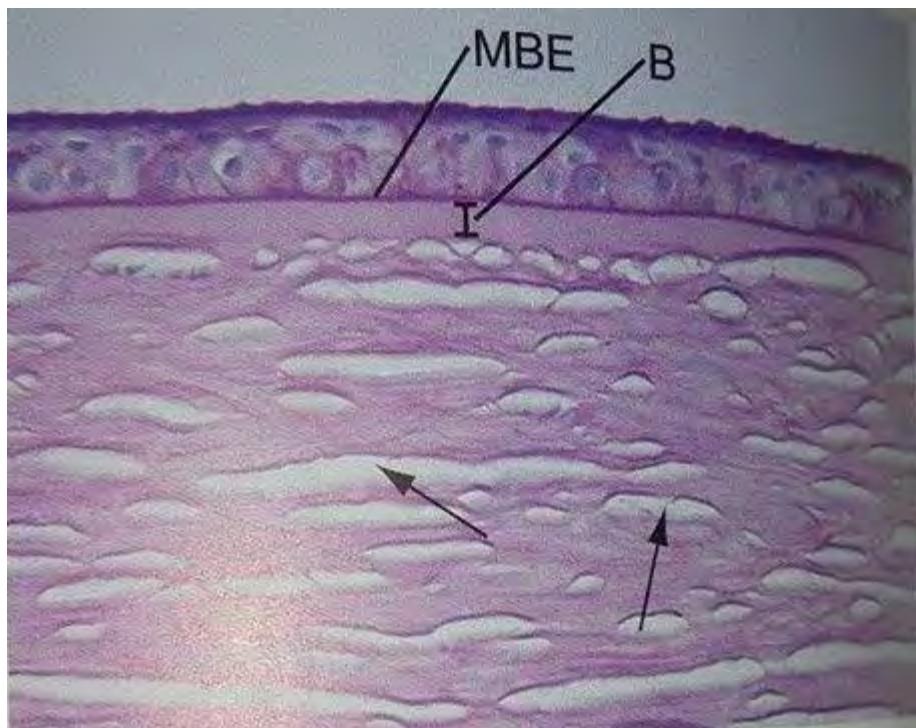


Figure 6 : Histologie de la cornée (Grossissement intermédiaire) ; Un plus fort grossissement met en évidence la membrane basale épithéliale (MBB), en la distinguant de la couche de Bowman. En raison, de la déshydratation tissulaire durant le procédé d'inclusion des fentes séparent les lamelles cornéennes mises en évidence par des flèches [12].

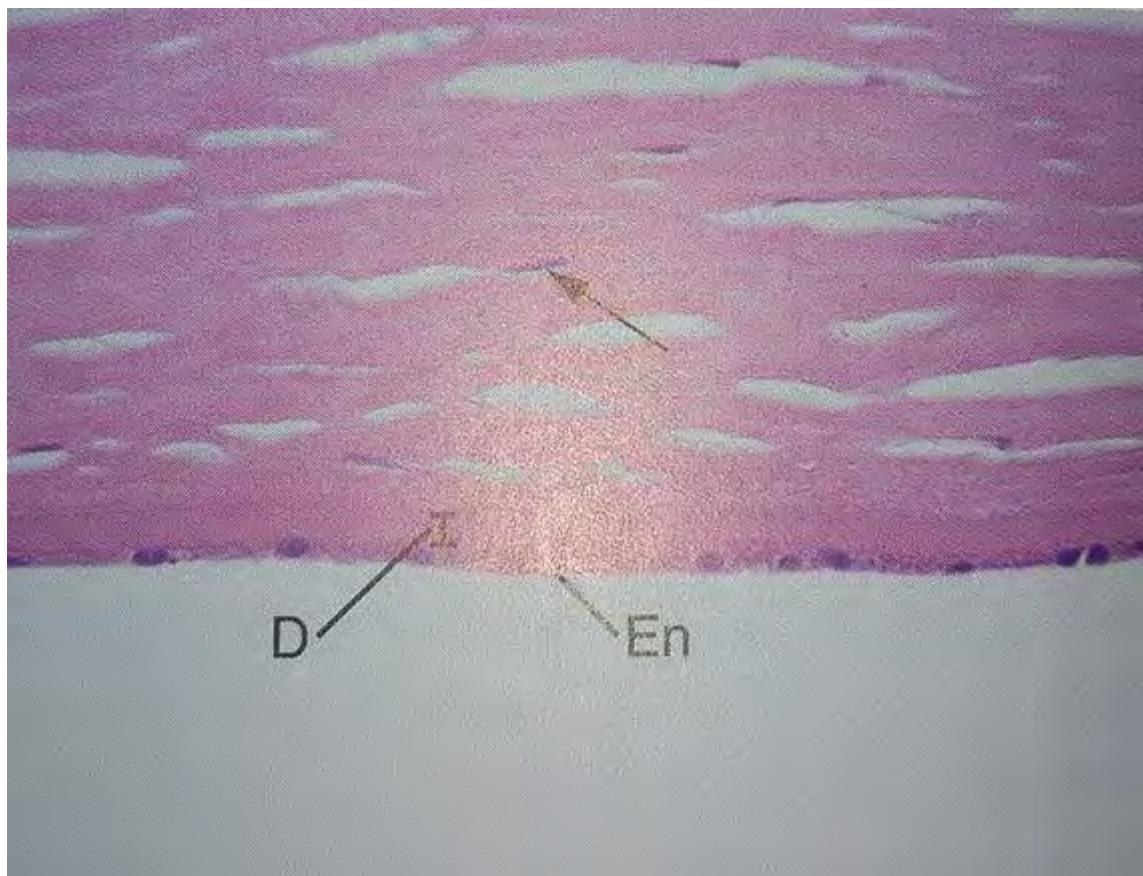


Figure 7 : Histologie de la cornée (Fort grossissement) ; Un grossissement supérieur distingue la membrane de Descemet (D) et l'endothélium (En). Les noyaux des kératinocytes sont apparents (flèche) [12].

2-2. La sclérotique

C'est la plus externe des tuniques du globe. Elle entoure les 4/5 postérieur du globe oculaire dont elle assure l'intégrité. Fibreuse, inextensible (sauf chez le jeune enfant), acellulaire, elle a pour rôle de maintenir le volume, les formes et le tonus oculaire. Les muscles oculomoteurs s'insèrent sur la sclère. Elle est constituée par deux parties : l'épisclère et le stroma. L'épisclère est un tissu fibrovasculaire fin et lâche qui recouvre la surface externe du stroma scléral. Le stroma est formée en grande partie de fibres de collagène de type I denses et rarement vascularisées dont les diamètres varient entre 28 à plus de 300 nm. Comparativement à celles du stroma cornéen, les fibres collagéniques sclérales sont

plus épaisses et plus variables en épaisseur (Figure 8). L'atteinte de la sclère par le rétinoblastome est un facteur de mauvais pronostic.

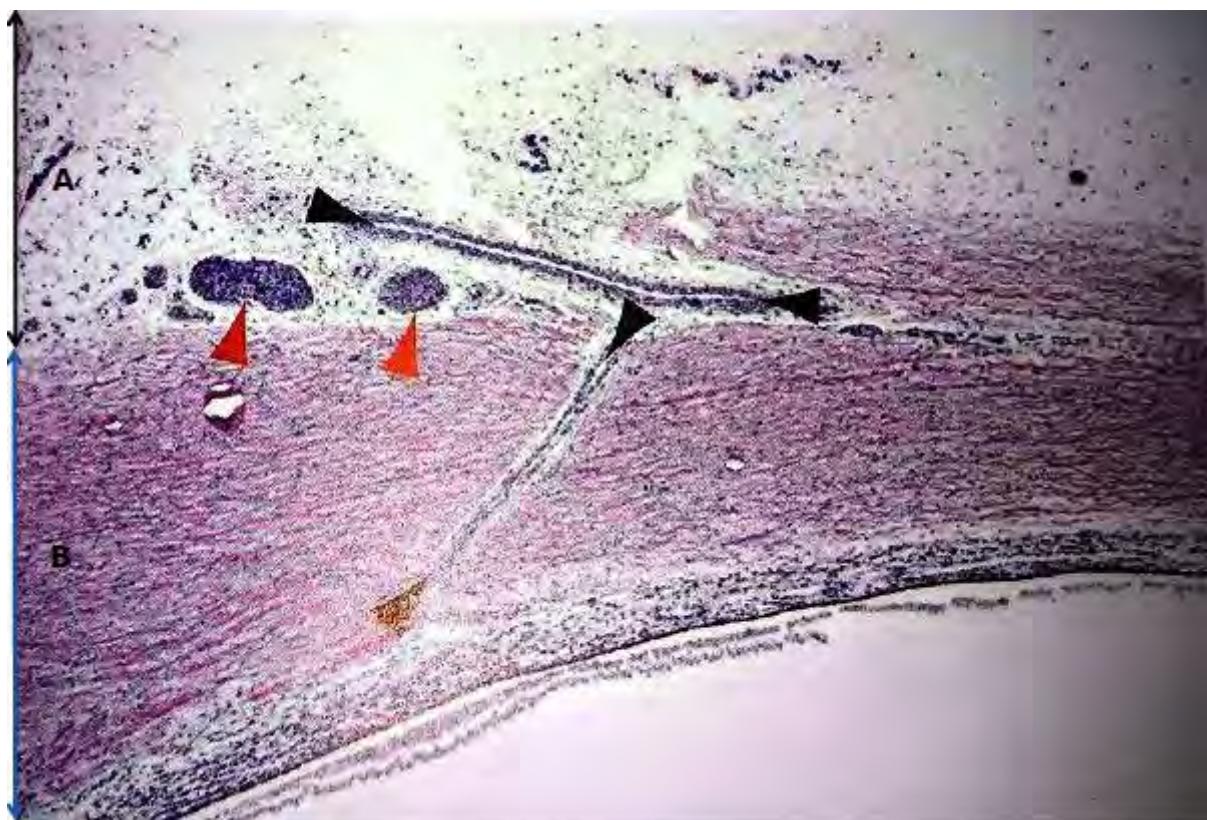


Figure 8 : Histologie normale de la sclère : Noter l'épisclère (A) et le stroma sléral (B). Noter des structures transsclérales émissaires, comprenant des artères ciliaires (têtes de flèches noires) et des nerfs (têtes de flèches rouges) entrant dans la sclère et la perforant [12].

2-3. L'iris

C'est la partie la plus antérieure de l'uvée faisant suite au corps ciliaire.

C'est une membrane en forme de disque bombant légèrement en avant, perforée en son centre d'un orifice circulaire : la pupille. L'iris joue un rôle important grâce à la pupille qui se comporte comme un véritable diaphragme d'ouverture variable qui se règle automatiquement selon l'intensité lumineuse et l'accommodation. Le diamètre de l'iris est de 12 à 13 mm. Son épaisseur varie selon la région considérée.

Au niveau de la collerette, elle est de 0,6 mm, elle diminue progressivement vers la pupille et vers la périphérie où elle est la plus mince et la plus fragile (0,1 mm). L'iris présente 2 faces (antérieure et postérieure) et 2 bords (externe et interne) :

- le bord externe périphérique s'insère sur le corps ciliaire ;
- le bord interne central délimite la pupille.

2-4. Le corps ciliaire

C'est le segment intermédiaire de l'uvée. Il s'agit d'un épaississement de l'uvée sous la forme d'un anneau saillant à l'intérieur du globe oculaire, en arrière de l'iris. Il se divise en deux parties :

- Les procès ciliaires

Ils sont richement vascularisés et chargés de la sécrétion de l'humeur aqueuse.

- Le muscle ciliaire

Il a un rôle essentiel dans l'accommodation. La racine de l'iris et la zonule s'insèrent sur lui. En coupe, le corps ciliaire a une forme grossièrement triangulaire :

2-5. La choroïde

C'est la membrane nourricière de l'œil. Elle constitue une véritable éponge vasculaire. Elle est riche en cellules pigmentées, en éléments vasculaires et nerveux. Elle tapisse les 2/3 postérieurs de la sclère, allant du nerf optique en arrière, jusqu'au corps ciliaire en avant. Elle est décollable de la sclère. Elle est recouverte par la rétine. Elle comporte :

- dans sa partie antérieure, les gros troncs vasculaires artério-veineux et les nerfs ciliaires ;
- dans sa partie postérieure, la chorio-capillaire (Figure 9).

Cette différence anatomique explique l'intérêt de différencier l'atteinte interne (minime) et externe (massive) de la choroïde par le rétinoblastome.

Le risque de dissémination hématogène étant plus faible en cas d'atteinte des chorio-capillaires que des gros troncs vasculaires.

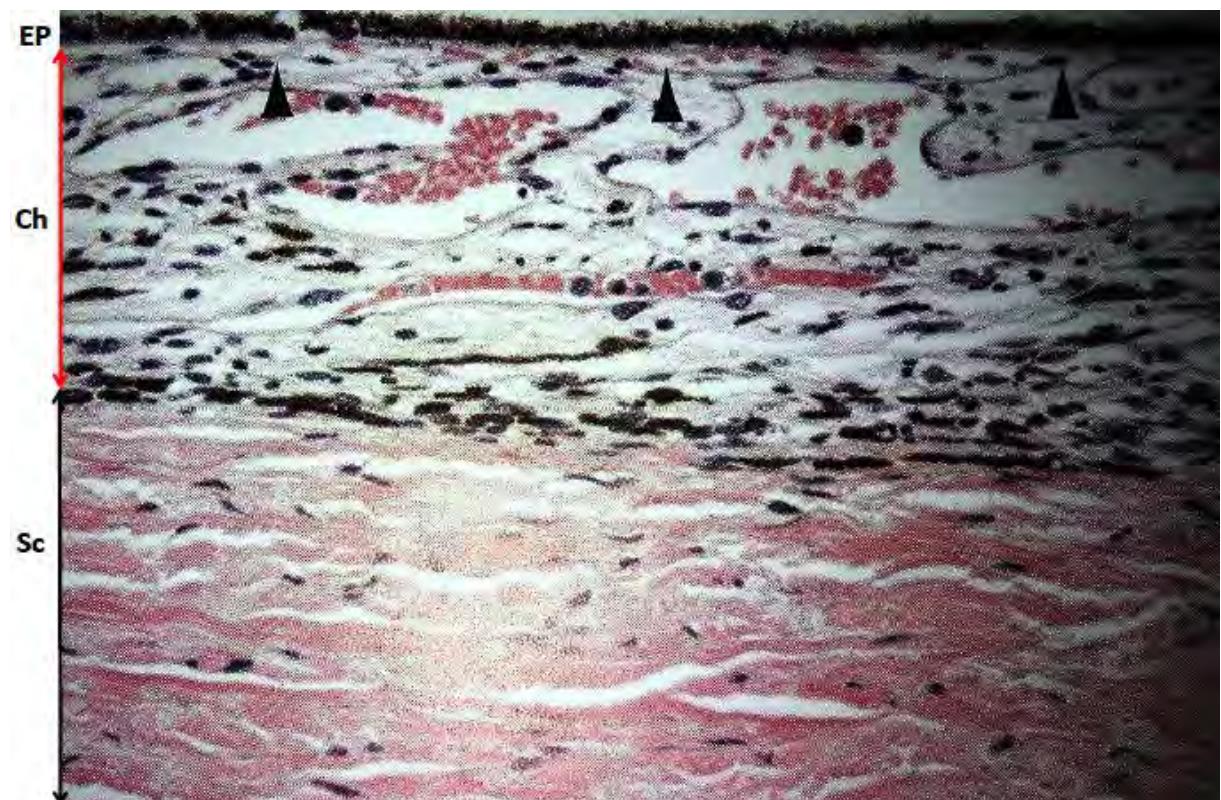


Figure 9 : Histologie normale de la choroïde. Noter entre l'épithélium pigmentaire (EP) et la sclère (Sc), une structure vasculaire pigmentée, la choroïde (Ch). La couche la plus proche de l'épithélium pigmentaire est composée de capillaire et appelé choriocapillaire (tête de flèche) [12].

2-6. La rétine

C'est une membrane tapissant la surface interne du globe. Il s'agit d'un tissu neurosensoriel, capable de transformer les rayons lumineux en un signal nerveux et de le transmettre au système nerveux central.

La rétine recouvre toute la surface de la choroïde de la papille à l'*ora serrata*. La rétine visuelle se divise en deux grandes zones :

- La rétine centrale

Elle mesure 5 à 6 mm de diamètre correspondant au pôle postérieur entre les deux artères temporales supérieure et inférieure avec la région maculaire.

Elle contient en son centre la fovéa (400 µm) au centre de laquelle se trouve la fovéola (150 µm).

- La rétine périphérique est divisée en 4 zones :

- ¬ Périphérie proche

- 1,5 mm autour du pôle postérieur

- ¬ Périphérie moyenne

- Elle s'étend sur 3 mm.

- ¬ Périphérie éloignée

- Elle s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal.

- ¬ *Ora serrata* ou extrême périphérie

- Elle mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

La rétine est composée de 10 couches cellulaires :

- L'épithélium pigmentaire,
- La couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets,
- La membrane limitante externe,
- La couche nucléaire externe (formée par les noyaux des cellules photoréceptrices),
- La couche plexiforme externe,
- La couche nucléaire interne,
- La couche plexiforme interne,
- La couche des cellules ganglionnaires
- La couche des fibres optiques,
- La membrane limitante interne (Figure 10).

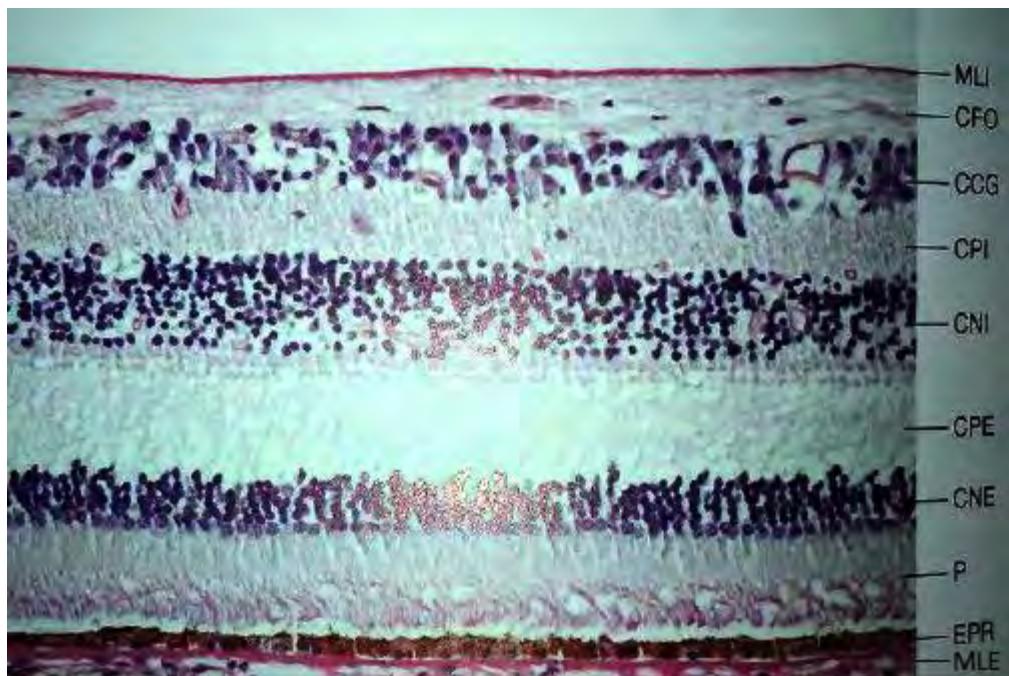


Figure 10 : Histologie normale de la rétine. Du vitré vers la rétine, on note la membrane limitante interne (MLI), la coche des fibres optiques (CFO), la couche des cellules ganglionnaires (CCG), la couche plexiforme interne (CPI), la couche nucléaire interne (CNI), la couche plexiforme externe (CPE), la couche nucléaire externe (CNE), les photorécepteurs (P), l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la membrane limitante élastique externe (MLE) [12].

2-7. Le vitré

C'est un gel qui occupe les 6/10 du volume oculaire (4 ml). Il a un rôle de tamponnement de la rétine. Il est également un site d'échange avec les structures environnantes (réteine, choroïde, corps ciliaire, cristallin). Son degré d'hydratation peut varier considérablement. Il est gélifié au centre et fibreux à la périphérie. La présence de cellules malignes dans le vitré entraîne une migration rapide vers le segment antérieur car il est dépourvu « d'obstacle ». L'envahissement du vitré dans le RB est un facteur de gravité.

2-8. Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe dont les faces antérieure et postérieure se réunissent au niveau de l'équateur. Il est entouré d'une capsule et est relié au corps ciliaire par la zonule de Zinn. Normalement, il est transparent, sans vascularisation ni innervation. Chez le sujet emmétrope, le cristallin a un diamètre frontal de 9 à 10 mm et un diamètre antéro-postérieur de 6 mm. Celui-ci augmente avec l'âge, rendant la lentille plus sphérique.

3/ Les annexes du globe oculaires :

On appelle "annexes", les structures situées autour du globe oculaire. Il s'agit de la paupière, des muscles extra-oculaires, du système lacrymal, du nerf optique et de l'orbite.

3-1. Les paupières

Les paupières sont des lames cutanéo-musculo-membraneuses mobiles, qui recouvrent et protègent la partie antérieure du globe. La paupière supérieure est plus mobile que la paupière inférieure. Elle recouvre totalement la cornée lors de sa fermeture. Les paupières sont formées de la profondeur à la superficie par : un plan muqueux (conjonctive), un plan musculaire profond, un plan fibro-élastique, un plan musculaire superficiel et un plan cutané

3-2. Les muscles extra-oculaires ou muscles oculomoteurs

La mobilité du globe oculaire est assurée par 6 muscles oculomoteurs. On distingue 4 muscles droits et 2 muscles obliques. Ces muscles forment un cône à sommet postérieur et à base antérieure (Figure 11).

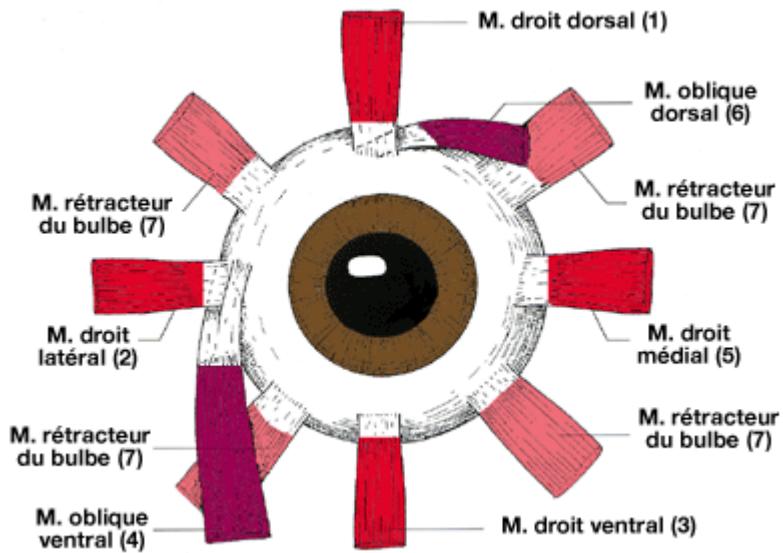


Figure 11 : Schéma descriptif des muscles oculomoteurs [14].

3-3. L'appareil lacrymal :

L'appareil lacrymal est constitué par :

- Les structures qui sécrètent les larmes dont la glande lacrymale principale et les glandes lacrymales accessoires
- Les structures qui facilitent le drainage des larmes c'est à dire le système de la voie lacrymale.

3-4. Le nerf optique

La seconde paire crânienne ou nerf optique est le premier segment des axones des cellules ganglionnaires qui vont de la rétine au corps géniculé latéral où elles font relais (Figure 12, 13). Le nerf optique commence à la papille optique et se termine à l'angle antérieur du chiasma.

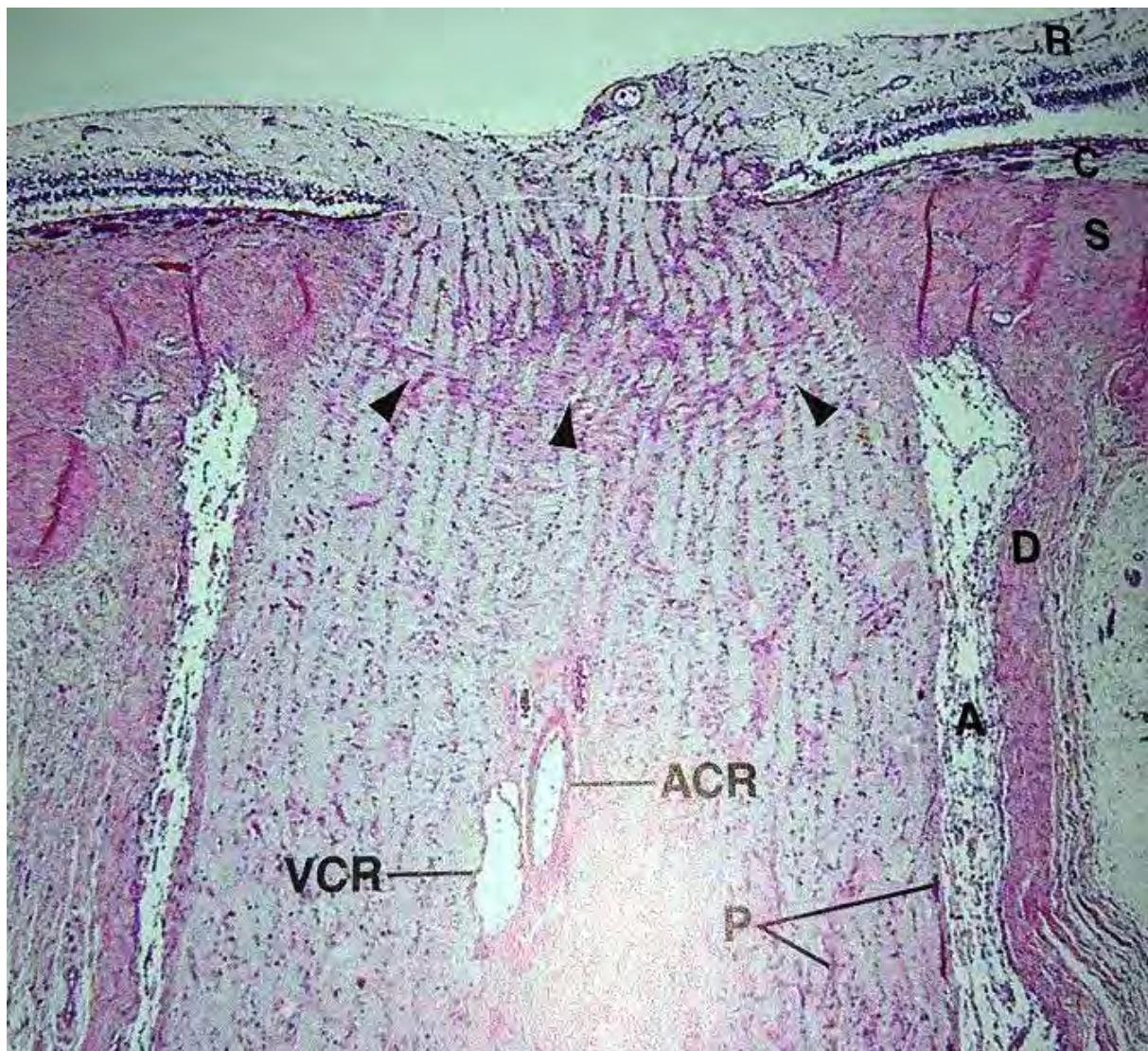


Figure 12 : Coupe longitudinale du nerf optique normal. Les axones des cellules ganglionnaires (R) deviennent des fibres des axones du nerf optique. Les axones du nerf optique passent à travers les fenestrations de la lame criblée (tête de flèche), qui est en continuité avec la partie antérieure de la sclère (S). La partie postérieure de la sclère est en continuité avec la dure mère (D) C= Choroïde, P= Pie mère, ACR= Artère centrale de la rétine, VCR= Veine centrale de la rétine [12].

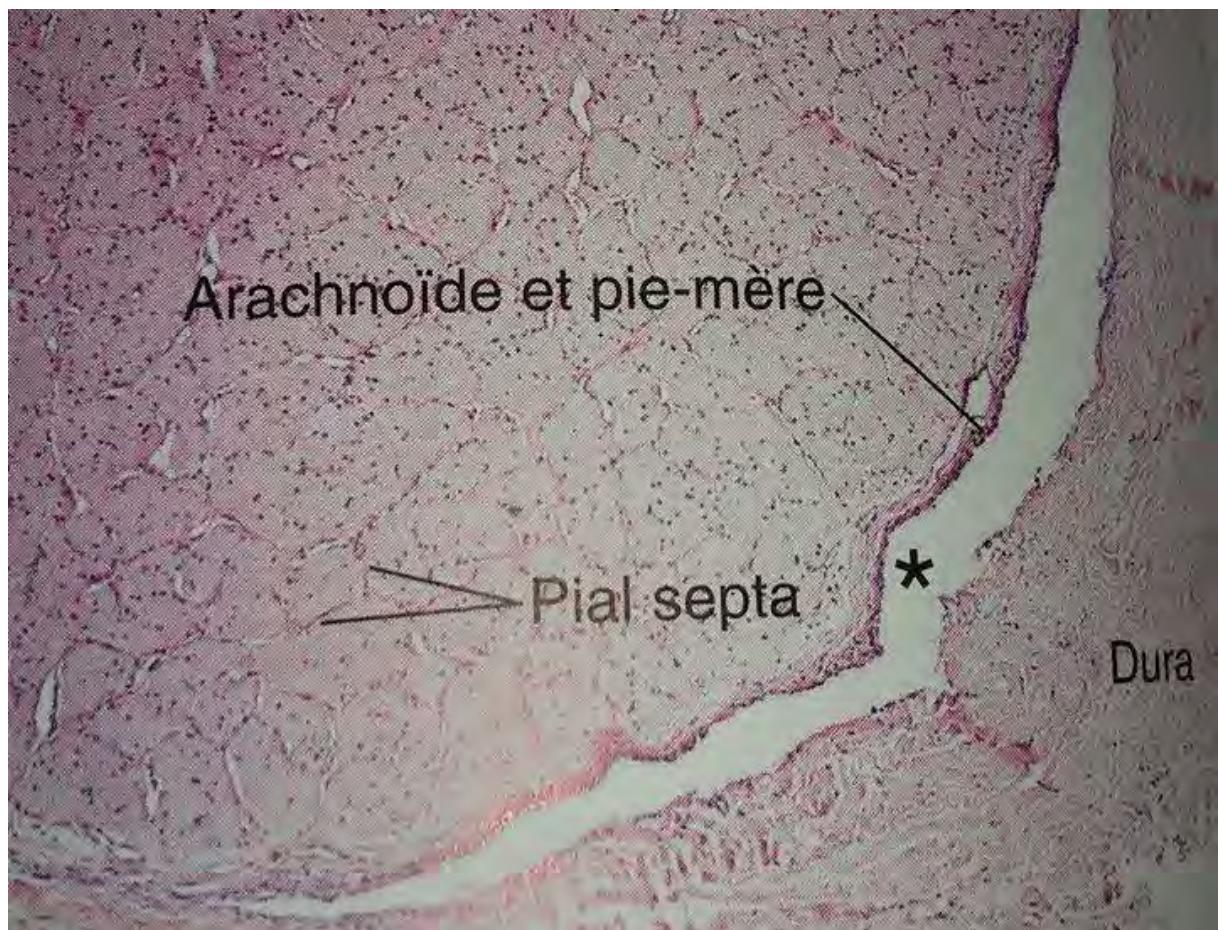


Figure 13 : Coupe transversale du nerf optique normal. Les axones du nerf optique sont regroupés en fascicules et séparés par de délicates cloisons de la pie mère fibro-vasculaires. L'espace sous dural (*) est relativement étroit dans un nerf optique normal [12].

III/ LE RETINOBLASTOME

1 : Epidémiologie

Le rétinoblastome représente environ 3 % de tous les cancers qui affectent les enfants de moins de 15 ans [2]. Le rétinoblastome se développe le plus souvent chez les enfants de moins de 5 ans. La plupart des cas de rétinoblastome, soit plus de 60 %, sont diagnostiqués chez des enfants de moins de 2 ans en France [1]. Il est malgré sa rareté la plus fréquente des tumeurs oculaires malignes de l'enfant [1, 2]. Son incidence mondiale moyenne est de 1 cas pour 15000 à 20000 naissances [2].

La tumeur est unilatérale dans 2/3 des cas et bilatérale dans 1/3 des cas. Le rétinoblastome touche chaque année en France 1 enfant sur 15000 à 20000 naissances [2, 6]. Au Maroc, son incidence est estimée à 50 nouveaux cas par an [15]. En Côte-d'Ivoire, son incidence est de 1 cas pour 877 consultants. En Tunisie il est de 0,08 pour 1000 consultants. Au Sénégal, on compte en consultation hospitalière 15 cas pour 1000 consultants [16].

Selon Desjardins, l'incidence du rétinoblastome est à peu près la même dans toutes les populations (1 cas pour 18000 naissances) sans différence de sexe [2]. Il existe des facteurs qui augmentent le risque d'apparition du rétinoblastome [1, 4, 17].

- Les facteurs de risque certains :

-Mutation du gène RB1

A partir d'une étude épidémiologique, Knudson proposait en 1971, l'hypothèse selon laquelle le rétinoblastome était la conséquence de deux événements mutationnels, le premier germinal ou somatique, le second toujours somatique. Les mécanismes responsables des différences de pénétrance et d'expressivité observées selon les familles restent incertains. Ces mécanismes pourraient d'ailleurs être divers, impliquant parfois une insertion équilibrée intéressant la bande 13q 14 (siège du gène de susceptibilité Rb).

La nature des altérations du locus Rb et des loci environnants, associée à un fond « génétique » modulent la susceptibilité aux mutations somatiques et au cancer. L'existence de cas familiaux est connue depuis longtemps : un certain nombre d'études ont été réalisées dans les années 1950 à 1970 et ont permis de conclure à l'existence de deux types de rétinoblastome, le type héréditaire et le type non héréditaire (ou sporadique). Le type sporadique de rétinoblastome est toujours unilatéral alors que le type héréditaire est plus souvent bilatéral qu'unilatéral et se transmet de façon dominante avec une forte pénétrance. Tous les cas bilatéraux et quelques cas unilatéraux sont donc porteurs d'un gène muté qui leur a été transmis par un parent porteur (atteint ou non) ou bien est le résultat d'une mutation germinale *de novo*. Quand la première mutation est germinale, toutes les cellules, en particulier les cellules rétiniennes, sont porteuses de la mutation. La deuxième mutation serait toujours somatique et aboutirait à la formation d'une tumeur dans chaque cellule déjà porteuse de la première mutation. L'apparition de deux mutations somatiques dans la même cellule rétinienne est un événement très rare (Figure 14).

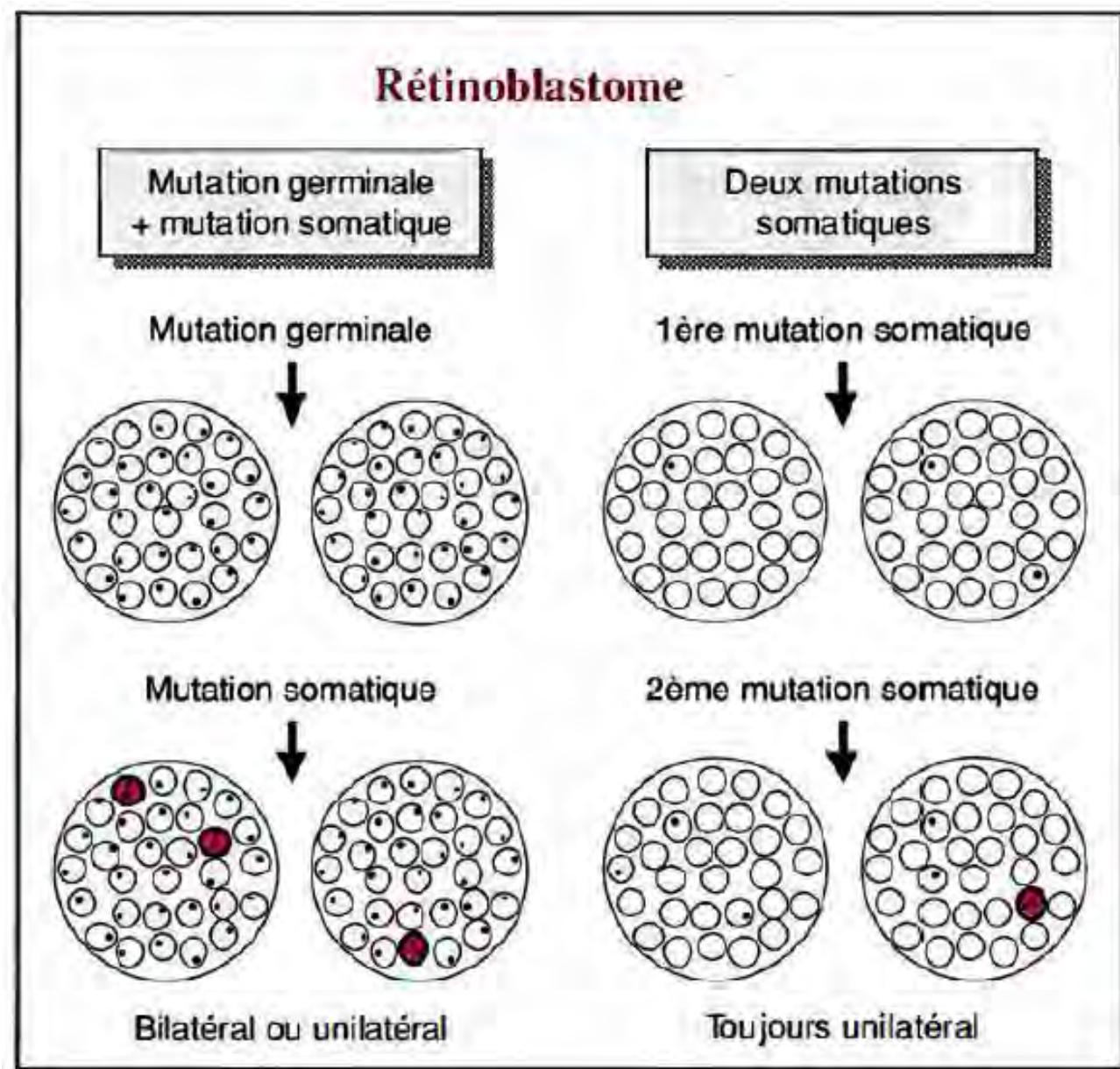


Figure 14 : Hypothèse de deux mutations proposées par Knudson.

- Les facteurs de risque possible

On a établi un certain lien entre les parents plus âgés et le rétinoblastome. Toutefois, il n'existe pas suffisamment de preuves pour dire qu'il s'agisse d'un facteur de risque connu. On doit faire plus de recherches pour clarifier le rôle de ce facteur dans le développement du rétinoblastome.

Les enfants dont les parents sont plus âgés risquent davantage d'être atteints d'un rétinoblastome héréditaire sporadique.

Ce risque semble être le plus important chez les enfants nés d'une mère âgée de 35 ans ou plus ou chez les enfants nés d'un père âgé de 45 ans ou plus.

- Les facteurs de risque inconnus

Pour les facteurs qui suivent, on ne possède pas suffisamment de preuves ou bien la preuve est peu concluante. En d'autres mots, on ne peut pas dire avec certitude que ces facteurs sont associés au développement du rétinoblastome : *exposition professionnelle du père, dont le personnel militaire, les travailleurs de l'industrie des métaux, les soudeurs et les machinistes,

*exposition prénatale à des rayons X (exposition gestationnelle),

*exposition des organes reproducteurs (testicules ou ovaires) des parents à de la radiation médicale,

*enfants conçus par fertilisation in vitro (FIV),

*enfants nés d'une mère qui a fumé en cours de grossesse.

2 : Circonstances de découverte

L'âge de découverte du rétinoblastome unilatéral est entre 2 et 3 ans, les formes bilatérales sont découvertes le plus souvent avant 1 an. En général, plus les sujets atteints sont âgés, moins les formes bilatérales sont fréquentes.

Les signes d'appel les plus fréquents sont la leucocorie et le strabisme.

* La leucocorie ou reflet blanc dans la pupille. Il s'agit du mode de révélation le plus fréquent au Sénégal. **Elle traduit toujours une tumeur relativement évoluée.** Elle n'est d'abord visible que sous certaines incidences, et avec certains éclairages. Dès que la tumeur atteint un volume plus ou moins grand, elle devient permanente (c'est l'aspect classique d'œil de chat amaurotique). La leucocorie est facilement remarquée par l'entourage proche du bébé mais n'est pas toujours visible au début lors de l'examen médical. L'existence certaine ou soupçonnée 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 orange sur l'œil normal et blanche sur l'œil malade.

Malgré cette forte valeur sémiologique, la signification de cette anomalie n'est pas toujours connue des parents [1-3, 6, 7, 15, 16, 18, 19].

* Le strabisme : est un signe d'appel qui peut être relativement précoce lorsque la tumeur est localisée dans la région maculaire ou le pôle postérieur. 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. Il est parfois très précoce et souvent interprété à tort comme une faiblesse passagère des muscles oculomoteurs.

Dans les pays développés, le strabisme représente le mode de révélation de la quasi-totalité des rétinoblastomes.

* Les autres signes sont :

- le nystagmus peut être un signe révélateur surtout lorsque la tumeur est bilatérale. Tout enfant de 1 à 5 ans porteur d'un nystagmus est suspect de tumeur rétinienne.

- les modifications de la taille de la pupille sont en effet fréquemment rencontrées. Toute inégalité pupillaire chez un bébé doit attirer l'attention sur l'état du fond d'œil.

- la buphtalmie traduit en général une forme évoluée de la maladie et justifie une prise en charge thérapeutique adaptée. La prévalence de ce signe n'est pas négligeable dans les pays en voie de développement.

- la neo-vascularisation irienne est fréquente dans les formes évoluées de rétinoblastome. Elle est caractérisée par la présence de neo-vaisseaux sur la surface de l'iris entraînant une hétérochromie irienne. Ce processus neo-vasculaire est secondaire à l'ischémie du segment postérieur provoquée par la tumeur et peut être responsable d'une hypertonie oculaire avec douleurs et œdème cornéen.

-un hyphema spontané 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 peuvent être nécessaires. Une hémorragie du vitré est parfois révélatrice d'un rétinoblastome.

-le pseudo-hypopion 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. On peut observer ainsi une uvéite, un œdème des paupières, une conjonctivite, une panophtalmie ou une cellulite orbitaire avec exophthalmie.

3 : Les formes cliniques

On distingue cinq formes cliniques du RB :

- les formes précoces

Elles sont le plus souvent diagnostiquées lors d'un examen systématique du fond d'œil lorsqu'il existe un antécédent familial de rétinoblastome. Cette forme débutante est néanmoins 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. Les lésions sont presque toujours localisées au niveau du pôle postérieur. Après l'âge de 6 mois, elles se développent de plus en plus au niveau de la périphérie rétinienne et vers l'âge de 1 an, elles sont souvent voisines de l'*ora serrata*.

-les formes évoluées

Elles se voient surtout dans les pays en voie de développement. Elles peuvent se présenter sous forme d'exophthalmie ou sous forme d'hypopion. Elles sont en général caractéristiques d'un stade tumoral avancé. Elles se traduisent également par des signes inflammatoires : douleur, œdème, irritabilité, rougeur des paupières.

On note parfois associés un chémosis et des hémorragies de la conjonctive. L'aspect d'inflammation aiguë et de glaucome secondaire chez l'enfant doit faire évoquer le diagnostic de rétinoblastome.

-les formes associées

Elles sont fréquemment rencontrées. Ainsi qu'on a décrit des cas de rétinoblastome associé

*à des lésions du système nerveux central, comme l'hydrocéphalie et le mongolisme,

*à des troubles psychiques à type de déficit mental,

*à des tumeurs telles le néphroblastome ou le lymphome de Burkitt.

-les formes selon l'âge

Il faut individualiser les formes du grand enfant et de l'adulte

*Chez le grand enfant, le rétinoblastome est souvent bilatéral. En réalité, il s'agit le plus souvent d'enfant opéré dans les premières années de sa vie pour un rétinoblastome dont on surveille l'autre œil. On voit au bout de quelques années apparaître dans l'œil unique (que l'on surveille), une tumeur de même type que la première. Le pronostic est en général meilleur que celui des tumeurs de l'enfant, même si la tumeur semble assez étendue.

*les formes de l'adulte sont rares mais existent néanmoins. Leur symptomatologie est très proche de celle de l'enfant. Etant donné leur rareté, le diagnostic est plus souvent histologique que clinique.

-les formes familiales

On parle de formes familiales lorsqu'un

*sujet atteint, ayant un parent au premier degré ou un premier enfant atteint : le risque pour sa descendance de développer une tumeur est de 45%.

*sujet non atteint, ayant un parent au premier degré et un germain atteint : la probabilité d'être porteur asymptomatique est de 9%, le risque global pour sa descendance est d'environ 4%.

4 Diagnostic

4-1. Diagnostic positif

L'examen du fond d'œil sous anesthésie générale est l'examen essentiel. Il est souvent complété par une échographie et un scanner orbito-cérébral. La confirmation diagnostique sera faite par l'anatomie-pathologique après énucléation.

4-1-1. Le fond d'œil

Il est indispensable de le faire sous anesthésie générale, sous dilatation maximale pour pouvoir apprécier exactement l'étendue des lésions.

L'une des principales caractéristiques des tumeurs de la rétine est la pluri-focalité. Dans l'immense majorité des cas, les patients des pays en voie de développement sont admis à un stade avancé. La tumeur siège en avant de l'équateur et atteint l'*ora serrata*. La tumeur n'est alors visible qu'à dilatation complète. Dans de rares cas, la lésion siège au pôle postérieur, en arrière de l'équateur. Les deux yeux doivent être examinés de façon systématique à cause de l'existence des formes bilatérales.

Les aspects ophtalmoscopiques sont très différents selon que la tumeur est à développement endophytique vers l'intérieur de l'œil ou à développement exophytique à partir des couches externes de la rétine.

*Tumeur à développement endophytique

Elle se présente comme une tache de forme irrégulière, presque toujours polycyclique. Sa couleur est assez caractéristique. Elle est crème clair, quelque fois très blanche. Son étendue est variable, en général 2 à 3 diamètres papillaires (dp) dans les formes moyennes mais il existe des tumeurs précocement découvertes, qui sont plus petites et d'autres au contraire qui peuvent envahir presque tout le vitré. Dans tous les cas, les bords sont légèrement estompés et peu

nets avec un œdème rétinien périphérique. La vascularisation est un élément important. Il est en effet exceptionnel qu'une tumeur rétinienne soit avasculaire. Les vaisseaux rétiniens se dirigent vers la tumeur, ils la traversent, et passent sous elle. L'existence de cette prolifération vasculaire s'explique par une nécrose tumorale plus ou moins importante.

*Tumeur à développement exophytique

L'aspect est souvent différent. Dans ces formes, le développement de la tumeur se fait à partir des couches externes de la rétine ; l'extension est alors sous-rétinienne. Dès que les nodules s'étendent et qu'ils confluent, ils provoquent un décollement de la rétine. Ce décollement se caractérise par l'absence de déchirure mais sa nature tumorale peut parfois être difficile à prouver.

A la fin de l'examen, on établit un schéma précis des tumeurs, de leur taille, de l'état de la rétine et du vitré et le rétinoblastome sera classé. Au Sénégal, la classification de Reese Ellsworth établie en 5 stades de gravité croissante était utilisée par les ophtalmologues (Tableau I).

Tableau I : Classification de Reese Ellsworth [16]

Description	
I	Tumeur unique ou multiple < 4 dp*, en arrière de l'équateur de l'œil.
II	Tumeur unique ou multiple de 4-10 dp, en arrière de l'équateur de l'œil
III	Tumeur isolée > 10 dp, en arrière et /ou toute tumeur en avant de l'équateur de l'œil.
IV	Tumeur multiple dont certaines sont > 10 dp et tumeur allant jusqu'à l'oraserrata
V	Tumeur envahissant > 1/2 rétine et/ou ensemencement du vitre

*diamètre papillaire = 1,5 à 1,75 mm.

4-1-2. L'échographie oculaire

Dans les lésions massives, l'échographie B montre des calcifications sous formes de cône d'ombre postérieurs. Elle note également des zones de calcifications dans la tumeur.

En cas de rétinoblastome nodulaire, on peut voir en échographie B une tumeur bien dessinée avec de nombreux échos intra-tumoraux et une atténuation des échos orbitaires en arrière. En échographie A, on observe un pic initial élevé, suivi d'échos qui restent élevés à l'intérieur de la lésion.

4-1-3. La tomodensitométrie orbito-cérébrale

Elle montre l'existence de masses intraoculaires prenant le contraste après injection et met surtout en évidence des calcifications tumorales. Elle permet également dans certains cas de mettre en évidence un envahissement du nerf optique.

4-1-4. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) orbito-cérébrale

Elle est préférée pour le bilan d'extension, car elle permet de mieux visualiser les nerfs optiques intra-orbitaires et évite toute irradiation chez les sujets porteurs d'une prédisposition génétique au risque de cancers radio-induits. Son coût élevé limite sa réalisation en routine au Sénégal.

4-1-5. Examen anatomie-pathologique de la pièce d'énucléation

Avant l'étape macroscopique proprement dite, un prélèvement à l'aiguille fine sur la tumeur est réalisée pour étude génétique.

- **Etude macroscopique :**

A la coupe de l'œil fraîchement énucléé, la tumeur a l'aspect soit d'une masse blanchâtre friable crissant sous le couteau, soit d'un essaimage rose diffus tapissant la rétine avec ou sans dissémination vitrénne.

Cette tumeur peut infiltrer le segment antérieur. A l'examen macroscopique, il est parfois possible d'apprécier l'extension extra oculaire c'est-à-dire l'extension à travers la sclérotique et au nerf optique.

Le nerf optique peut être augmenté de volume sur une partie plus ou moins importante de son trajet (Figure 15).

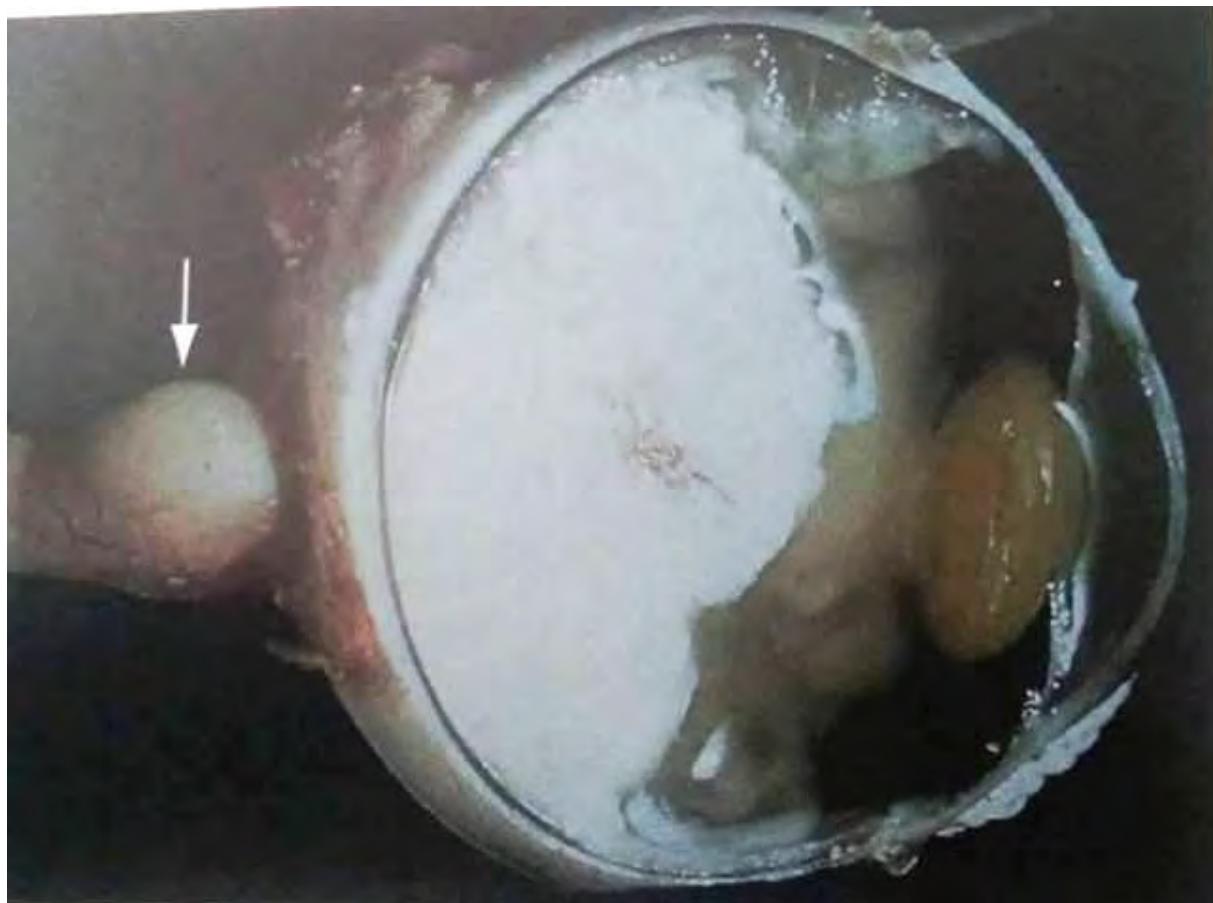


Figure 15 : Aspect macroscopique d'un rétinoblastome : Noter ici une invasion massive de la partie postérieure du globe oculaire par le rétinoblastome avec élargissement nodulaire du nerf optique (flèche) lié à une extension directe [16].

- Examen microscopique :

La cellule type du rétinoblastome est une cellule de petite taille avec un noyau volumineux hyper chromatique, très basophile, pauvre en cytoplasme. L'examen microscopique montre des aspects de différenciation multiple le plus souvent intriqués.

- Rétinoblastome indifférencié

La monotonie cellulaire est sa caractéristique essentielle, les mitoses y sont nombreuses. L'architecture est dans l'ensemble trabéculaire ou pseudo glomérulaire.

- Rétinoblastome différencié

Il existe trois groupes :

-Formes à rosettes de type Flexner-Winter Steiner

Elles sont caractérisées par des formations arrondies constituées de cellules cylindriques disposées radiairement autour d'une cavité centrale bordée par une fine cuticule. L'étude immuno-histochimique montre une positivité au neurone spécifique enolase et une négativité à la «glial fibrillary acidic protein».

- Forme à rosettes de type Homer-Wright

Il s'agit là aussi de formes arrondies, composées de cellules cubo-cylindriques soudées par leur pole basal sans aucune lumière centrale identifiable.

- Forme à fleurettes

Il s'agit d'aspect non plus circulaire mais arciforme, en bouquets constitués par la réunion de cellules émettant des prolongements très éosinophiles.

On rencontre souvent dans la même tumeur la coexistence de plages indifférenciées, et des zones de fleurettes ou de rosettes.

Cette prolifération tumorale s'accompagne le plus souvent de zones de nécrose et de micro-calcifications.

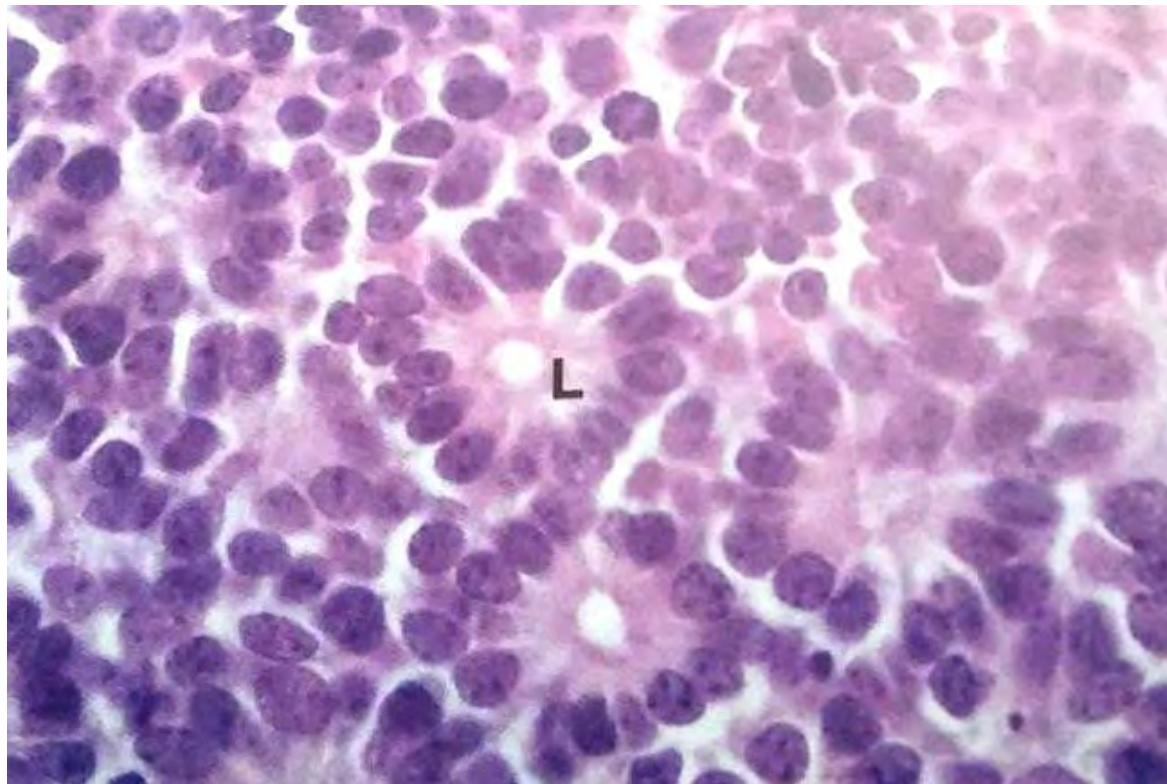


Figure 16 : Aspect microscopique des Rosettes de Flexner-Wintersteiner : Noter ici la lumière (L) centrale.

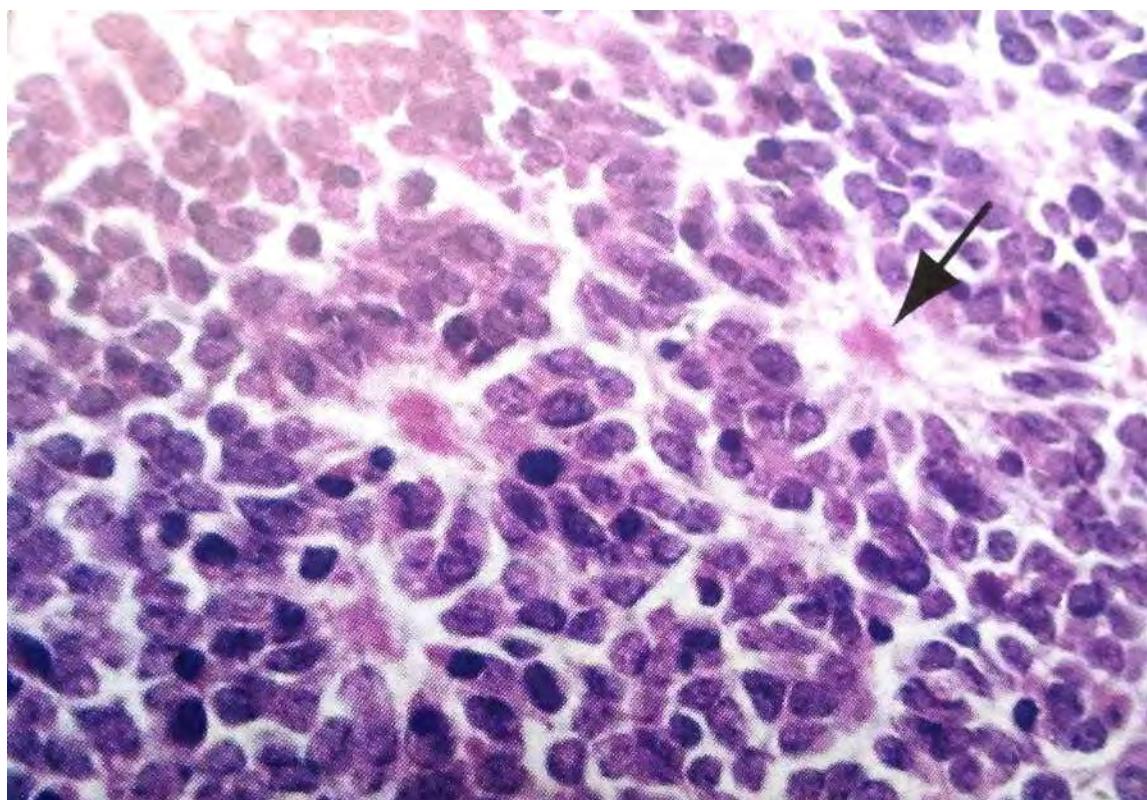


Figure 17 : Aspect microscopique de Homer Wright : noter l'enchevêtrement neurofibrillaire (flèche) au centre de cette structure.

- Classification pTNM 2009 UICC du rétinoblastome

Tumeur Primitive : pT

pTX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
pT0	Aucun signe de tumeur primitive
pT1	La tumeur ne s'est pas propagée hors de l'œil. La tumeur ne s'est pas propagée au nerf optique ou à la choroïde.
pT2	La propagation de la tumeur au nerf optique, à la choroïde, ou au deux, est minimale. pT2a – La propagation de la tumeur au disque, ou bien la tumeur s'est propagée à une petite région de la choroïde. pT2b – La propagation de la tumeur au disque optique est superficielle et elle ne s'étend pas au-delà de la lame criblée et la tumeur s'est aussi propagée à une petite région de la choroïde.
pT3	La propagation de la tumeur au nerf optique, à la choroïde, ou au deux, est importante. pT3a – La tumeur s'est propagée au nerf optique au-delà de la lame criblée, mais on n'observe pas de cellules cancéreuses sur la ligne de résection, ou bien la propagation de la tumeur à la choroïde est importante. pT3b – La tumeur s'est propagée au nerf optique au-delà de la lame criblée, mais on n'observe pas de cellules cancéreuses sur la ligne de résection. La tumeur s'est également propagée de façon importante à la choroïde.
pT4	La tumeur s'est propagée au nerf optique et on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection ou bien le rétinoblastome s'est propagé à une autre région hors de l'œil (extension extraoculaire). pT4a – La tumeur s'est propagée au nerf optique et on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection, mais il n'y a pas d'extension extraoculaire. pT4b – La tumeur s'est propagée au nerf optique, on observe des cellules cancéreuses sur la ligne de résection et il y a une extension extraoculaire.

Ganglions lymphatiques régionaux : pN

pNx	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
pN0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
pN1	Présence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux (ganglions préauriculaires, ganglions cervicaux])
pN2	Métastases ganglionnaires à distance

Métastase à distance : pM

pM0	Absence de métastases à distance
pM1	<p>Présence de métastases à distance</p> <p>pM1a – Le cancer s'est propagé à une région du corps autre que le système nerveux central (SNC).</p> <p>pM1b – Le cancer s'est propagé à de multiples régions du corps autres que le SNC.</p> <p>pM1c – Le cancer s'est propagé au SNC.</p> <p>pM1d – L'un des deux critères suivants s'applique ou bien les deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il y a des tumeurs discrètes (distinctes) qui ne se sont pas propagées aux 2 couches internes de tissu recouvrant le SNC (leptoméninges). • Le cancer s'est propagé au liquide céphalorachidien (LCR) <p>pM1e – Le cancer s'est propagé aux leptoméninges ou au LCR ou bien aux deux.</p>

4-2. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels évoqués dans la littérature sont la maladie de Coats, des tumeurs bénignes telles que l'astrocytome et l'hamartome combiné de la papille et du neuro épithélium, des tumeurs plus agressives comme le médulloépithéliome, des étiologies infectieuses (maladies des griffes du chat, toxocara canis et toxoplasmose), et des malformations congénitales (persistance du vitré primitif, dysplasies rétinovitréennes, colobomes, fibres à myéline).

La rétinopathie du prématuré figure également parmi les diagnostics différentiels [1, 2].

5. Traitement

Le traitement du rétinoblastome a considérablement évolué durant les dix dernières années. Les progrès de la chimiothérapie et la survenue de traitements conservateurs locaux ont remplacé progressivement les indications de la radiothérapie externe [1-3, 7, 12, 19-26].

Le traitement a deux buts : préserver la vie et si possible la vue.

5-1. L'énucléation

Bien que mutilante, elle a contribué à la transformation du pronostic vital de l'affection. Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs évoluées inaccessibles aux traitements conservateurs. Elle consiste à enlever le globe oculaire après désinsertion des muscles oculomoteurs et section du nerf optique. Elle constituait avec la chimiothérapie l'essentiel du traitement au Sénégal.

Le globe oculaire opéré peut être remplacé par une bille bio colonisable (implant en hydroxyapatite).

5-2. L'exentération

Elle emporte le globe oculaire, les muscles oculomoteurs et les annexes. Elle est indiquée au stade très évolué de la maladie (exophthalmie). Cette chirurgie très mutilante n'est presque plus pratiquée dans les pays industrialisés.

5-3. La radiothérapie orbitaire

Ce traitement efficace a permis à de nombreux enfants de conserver une vision utile mais parfois au prix de séquelles majeures. La radiothérapie expose également au risque de cancers radio induits notamment les sarcomes. C'est pour ces raisons que l'orientation thérapeutique actuelle se fait vers une diminution des irradiations externes.

Actuellement elle reste indiquée dans les tumeurs volumineuses inaccessibles aux traitements conservateurs même après chimiothérapie de réduction et lorsqu'il y a un envahissement du vitré [18].

Elle n'était pas disponible au Sénégal.

5-4. La chimiothérapie

Les progrès les plus récents dans le traitement ont été réalisés depuis l'avènement des nouvelles molécules de chimiothérapie comme l'etoposide et le carboplatine. Ces molécules ont permis dans un premier temps une amélioration de la survie des formes extra oculaires. Elles sont actuellement utilisées comme traitement néo adjuvant permettant une réduction de la masse tumorale initiale ce qui la rend plus accessible à un traitement conservateur local [19,20]. Plus récemment la chimiothérapie est utilisée comme traitement conservateur exclusif, surtout à défaut de traitement local [21]. Au Sénégal, la chimiothérapie néo adjuvante était systématique corolaire d'un retard au diagnostic.

5-5. Le traitement local

Il est devenu plus performant depuis l'avènement de la thermo-chimiothérapie. Elle consiste à réaliser une perfusion de carboplatine suivie dans les deux heures par un traitement de la tumeur par le laser diode. Ceci va entraîner une hyperthermie au niveau de la tumeur et renforcer l'action de la carboplatine [22,23].

Les autres traitements locaux sont représentés par :

* **La thermothérapie** : elle comprend deux entités :

- La cryothérapie : Elle consiste à geler la tumeur par une cryode, elle s'applique aux petites tumeurs antérieures.
- La photocoagulation: elle consiste à détruire la tumeur par une énergie lumineuse intense : le Xenon (le plus utilisé), l'argon ou lediode.
- La curiethérapie : elle est utilisée dans les cas de tumeurs périphériques non accessibles à une cryothérapie.

Aucun traitement local n'était encore disponible au Sénégal.

5-6. Les indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques dépendent de la taille de la tumeur, de son siège, de l'uni ou de la multiplicité des foyers tumoraux et enfin de l'existence d'une extension vitrénne, choroïdienne ou extra oculaire associée.

-Dans le rétinoblastome unilatéral, l'énucléation est souvent le moyen thérapeutique de choix. L'examen anatomo-pathologique détermine ensuite le pronostic et conditionne l'attitude thérapeutique ultérieure.

Trois situations peuvent se présenter.

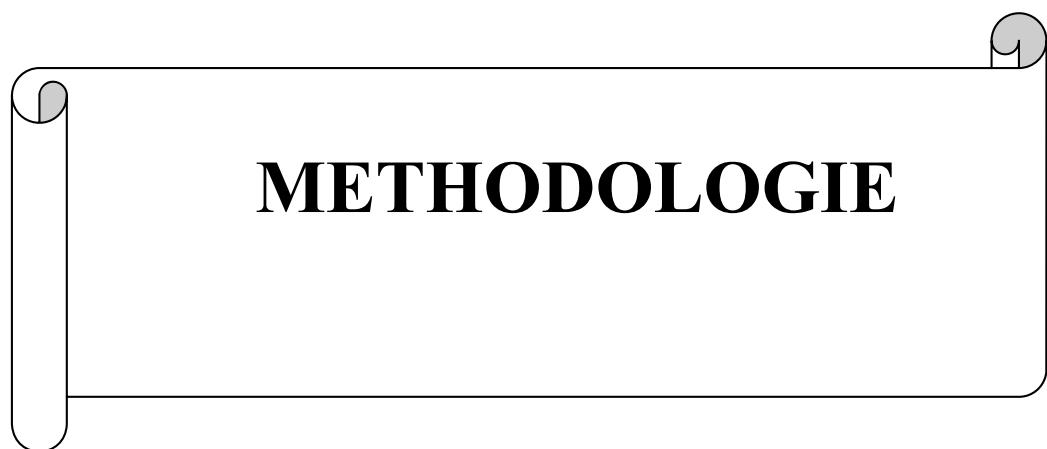
- Pas d'envahissement du nerf optique ou envahissement de sa portion pré-laminaire et / ou envahissement choroïdien minime ou absent : pas de traitement adjuvant.

- Un envahissement choroïdien massif et/ ou de la chambre antérieure ainsi qu'un envahissement du nerf optique retro laminaire nécessitent une chimiothérapie adjuvante

- Envahissement de la tranche de section du NO et/ ou de ses gaines méningées et/ ou envahissement extra scléral : radiothérapie orbitaire en plus de la chimiothérapie.

L'atteinte orbitaire est un facteur de risque pour les métastases et pour l'atteinte neuro-méningée dont l'issu est toujours fatale [25,26]. Elle nécessite des traitements lourds, coûteux et sont toujours responsables de séquelles orbitaires majeurs.

Dans le rétinoblastome bilatéral il faut essayer de conserver au moins un œil. La thermo-chimiothérapie associée aux autres techniques locales permet de conserver une fonction visuelle utile dans la majorité des cas [22]. Au Sénégal, l'œil le plus atteint était opéré. L'œil controlatéral était traité par chimiothérapie et bénéficiait d'une surveillance active.



I/ CADRE D'ETUDE

Cette étude s'est déroulée dans quatre services : le service d'ophtalmologie de l'Hôpital Aristide le Dantec (HALD), le service d'oncologie pédiatrique de l'HALD, les services d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'HALD et de l'hôpital général de grand Yoff (HOGGY).

-Le service d'ophtalmologie de l'HALD est le plus grand centre public d'ophtalmologie au Sénégal à vocation chirurgicale. Outre le volet médical, ce service intervient également dans la formation académique. Divers étudiants de nationalités différentes y pratiquent leur stage. Les étudiants en spécialité d'ophtalmologie, les techniciens en ophtalmologie et les médecins généralistes sont encadrés par leurs séniors dans le cadre de leurs formations. Ce service draine les patients venant du Sénégal mais aussi des pays voisins tel la Gambie, la Mauritanie et la Guinée Conakry. Ce service reçoit en moyenne 6200 patients par an dont 400 enfants. Il opère en moyenne 1000 patients dont 50 enfants. Le service d'ophtalmologie de l'HALD représente le centre de référence de la prise en charge du RB au Sénégal. Tous les cas suspects sont systématiquement référés. Dans ce service se trouve un personnel formé, adapté et souvent recyclé pour la conduite à tenir devant toute anomalie oculaire de l'enfant en vue de confirmer ou d'infirmer un RB.

Le service d'oncologie pédiatrique de l'HALD représente le seul du genre au Sénégal. Il a pour vocation la prise en charge médicale des enfants atteints de cancer. Il est situé au premier étage du service de pédiatrie. Le taux de rémission obtenu, tous cancers confondus était en 2013 d'environ 60%. Le service d'oncologie reçoit en moyenne 700 enfants par an. Le rétinoblastome représentait le troisième cancer en terme de fréquence après le lymphome de Burkitt et le néphroblastome.

-Le service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'HALD est l'un des trois laboratoires publics du Sénégal mais il est le tout premier du genre. Ce service est situé au dessus de la morgue. Il a pour vocation le dépistage et le diagnostic des affections cancéreuses mais aussi des pathologies inflammatoires, malformatives et dystrophiques. Le service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'HALD intervient dans la formation des étudiants au diplôme d'études spéciales (DES). Outre l'activité académique et de diagnostic, ce service intervient dans la réalisation des autopsies à la fois médicales comme médico-légales. Sur le plan du diagnostic et du dépistage, le personnel du service réalise en moyenne annuellement 3500 analyses cytologiques et analyse 3000 prélèvements tissulaires. Les prélèvements tissulaires parviennent dans le service, fixés au formol et accompagnés d'un bulletin d'analyse. **Un fil est placé sur le muscle droit interne pour permettre l'orientation.** Ce bulletin comporte ou devrait comporter le :

- nom, prénom, sexe et date de naissance du patient ;
- adresse du patient et du service de consultation ou d'hospitalisation ;
- nom et coordonnées du médecin prescripteur (adresse ou service), du préleveur et éventuellement des autres médecins correspondants ;
- type de prélèvement, siège et latéralité en cas d'organe pairs comme les yeux ;
- date du prélèvement.

La réception se fait par les techniciens (nes). Elle respecte une procédure précise afin de déceler toute anomalie d'identification, d'acheminement ou de transmission. On vérifie minutieusement que le nom du patient sur le formulaire est bien le même que celui inscrit sur le(s) flacon(s). La quantité et la qualité du formol utilisé sont également contrôlées.

Après cette étape, le prélèvement reçoit un numéro d'enregistrement. Ce numéro sera conservé tout le long du processus.

L'étape macroscopique consiste à décrire et à prélever des échantillons « représentatifs » dans des cassettes pour analyse microscopique. Les cassettes obtenues après cette étape sont confiées aux techniciens. Les prélèvements sont ensuite déshydratés par phénomène d'osmose. On les fait passer successivement dans des bains d'alcool à des degrés croissants de concentration. Les prélèvements seront ensuite enrobés dans de la paraffine puis coupés au microtome pour obtenir des tranches de 3 à 5 microns d'épaisseur. La coloration utilisée est l'*Hématoxyline éosine*. Le noyau est coloré en bleu foncé et le cytoplasme en rose. Cette coloration suffit généralement à faire le diagnostic de nombreuses pathologies dont le rétinoblastome. Le compte rendu histo-pathologique sera saisi par les secrétaires en deux exemplaires. Le premier disponible pour le malade et l'autre pour l'archivage.

-Le service d'anatomie et cytologie de l'HOGGY est le deuxième centre public au Sénégal. Il reçoit en moyenne 1500 examens cytologiques et 2000 prélèvements tissulaires par an. Depuis 2013, le service s'est doté d'outils nécessaires pour la réalisation d'examen extemporané. Ce service réalise des autopsies médicales et médico-légales. La prise en charge macroscopique et microscopique des pièces opératoires sont les mêmes qu'au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques de l'HALD.

II/ METHODE D'ETUDE

II-1/ Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale, multicentrique et descriptive réalisée entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 31 Décembre 2014, soit une période de dix ans.

II-2/Moyens d'étude

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et des comptes rendus anatomo-pathologiques disponibles dans les différents laboratoires. Toutes les lames étaient revues pour les besoins de l'étude.

II-3/ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude, les patients pour lesquels un diagnostic de RB était retenu au cours de la période d'étude quel que soit le stade de découverte. L'âge, le sexe, la nationalité, la religion et la race n'étaient pas des facteurs discriminatoires. Cent six patients (ayant cent trente yeux malades) ont répondu à ces critères.

II-4/ Critères d'exclusion

- les patients dont les yeux opérés n'étaient pas examinés au laboratoire d'anatomie pathologique,
- les patients décédés avant le geste chirurgical,
- les yeux examinés dont les résultats n'étaient pas concluants ou non disponibles (mauvaise fixation, lames non retrouvées...),

Au total, 67 patients (ayant 68 yeux malades) étaient retenus pour l'étude

II-5/ Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans cette étude, les patients ayant une tumeur oculaire autre que le rétinoblastome.

II-6/ Technique de collecte des données

Les données ont été collectées sur une fiche préétablie (Cf. annexe). Une attention particulière a été faite pour éviter les enregistrements multiples. Un recueil systématique des coordonnées des patients a été introduit dans un fichier du programme Excel. Si une même identification apparaissait plus d'une fois, les

données étaient comparées pour vérifier si ce n'était pas la même personne. Les données étaient alors complétées et un seul dossier était pris en compte. Les paramètres étudiés ont été épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques, évolutifs et anatomo-pathologiques.

II-7/ Technique de prise en charge des yeux opérés

La prise en charge macroscopique était une étape très essentielle. Elle permettait de décrire les caractéristiques « à l'œil nu » de la tumeur mais aussi et surtout de faire des prélèvements pour la microscopie. De sa bonne réalisation dépendra la mise à disposition au clinicien d'informations utiles ayant un intérêt pronostique. Le prélèvement était reçu avec les indications nécessaires pour la prise en charge adéquate. Au besoin d'informations supplémentaires, le chirurgien était contacté.

Le déroulement de la prise en charge macroscopique était stéréotypé, bien qu'une attention particulière et spécifique fût portée à chaque œil en fonction des renseignements médicaux. Le globe oculaire était mesuré dans les trois axes et le NO dans le sens de la longueur.

Une recoupe frontale du NO au niveau de sa portion distale était incluse systématiquement dans une cassette. Le globe oculaire était ouvert de façon sagittal en tranche passant par le côté de la tumeur ou de la zone contenant la majeure partie de celle-ci (intérêt de préciser le siège sur la fiche de demande d'analyse) et en prenant soin de traverser la totalité du trajet du NO. Une partie centrale en forme de cylindre aplati et deux calottes périphériques étaient obtenues (Figure 18-21). Les calottes étaient recoupées selon un plan de coupe frontal et inclus en cassettes. Le prélèvement communiqué était inclus en totalité dans un minimum de 6 cassettes. Au cours de la macroscopie était décrite l'aspect de la tumeur, ses dimensions, son siège, son mode de croissance, l'existence de foyer de nécrose et de calcification.

L'examen macroscopique précisait également la présence d'une extension extra-oculaire, d'un décollement de la rétine et d'un envahissement macroscopique des marges de résection.

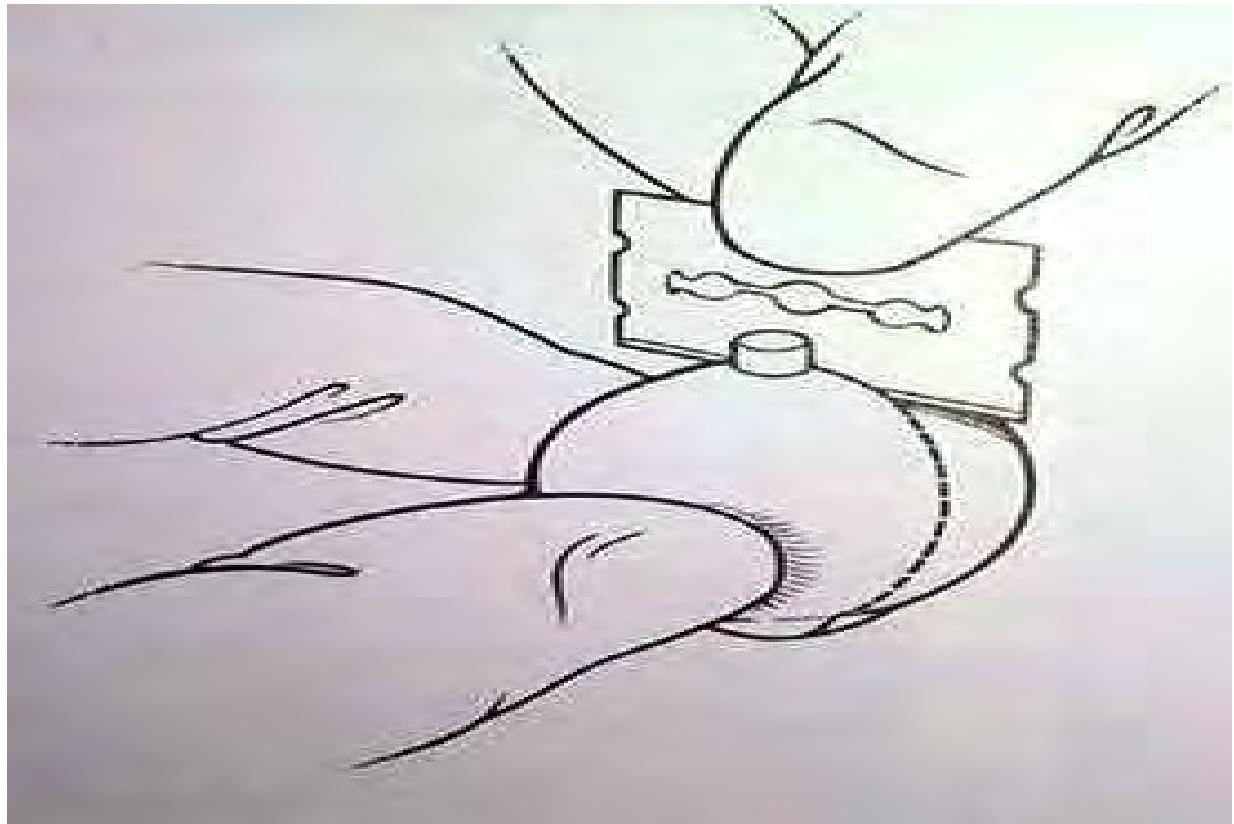


Figure 18 : Technique de coupe de l'œil opéré. Obtention de la première calotte

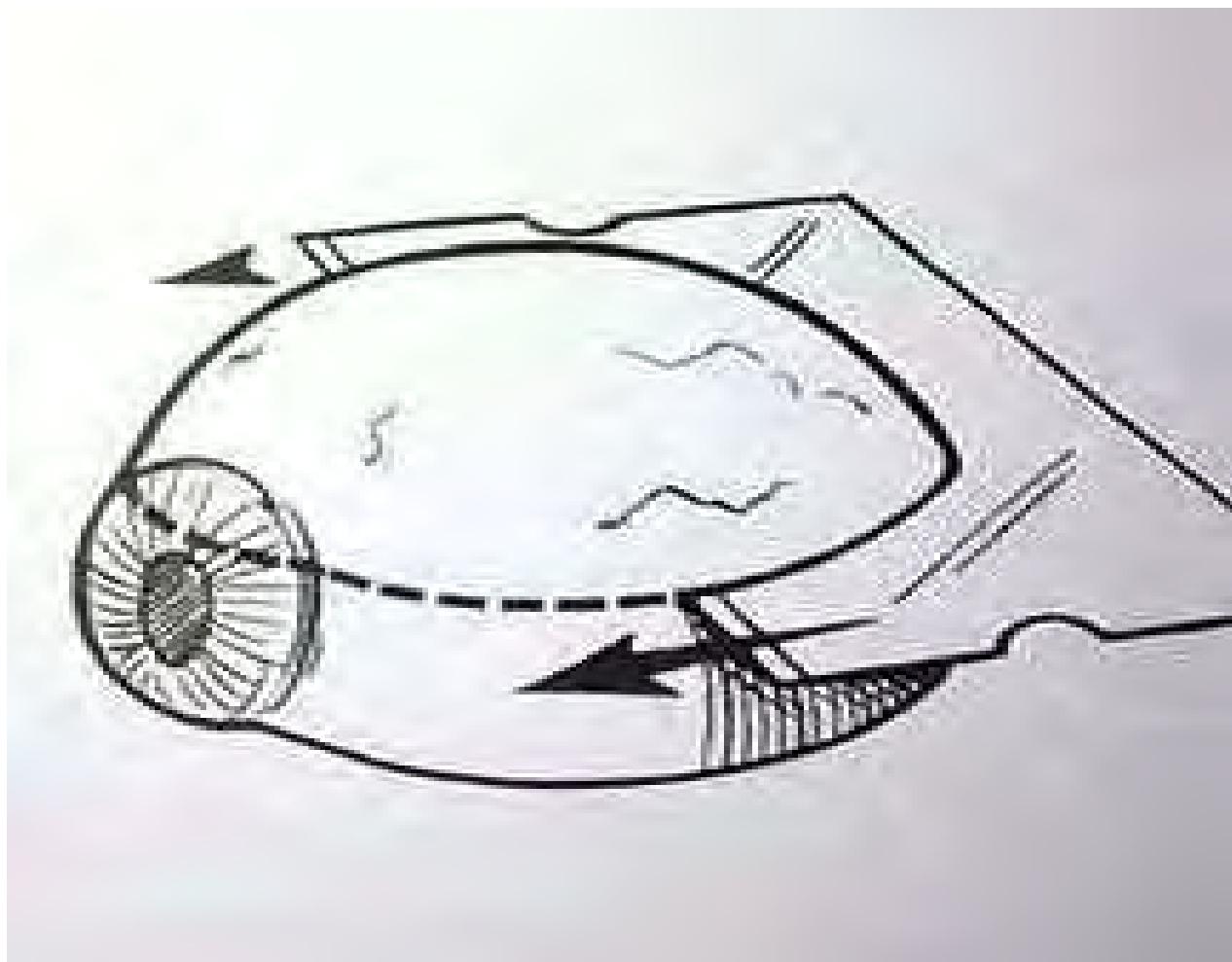


Figure 19 : Technique de coupe de l'œil opéré (Suite). Obtention de la deuxième calotte

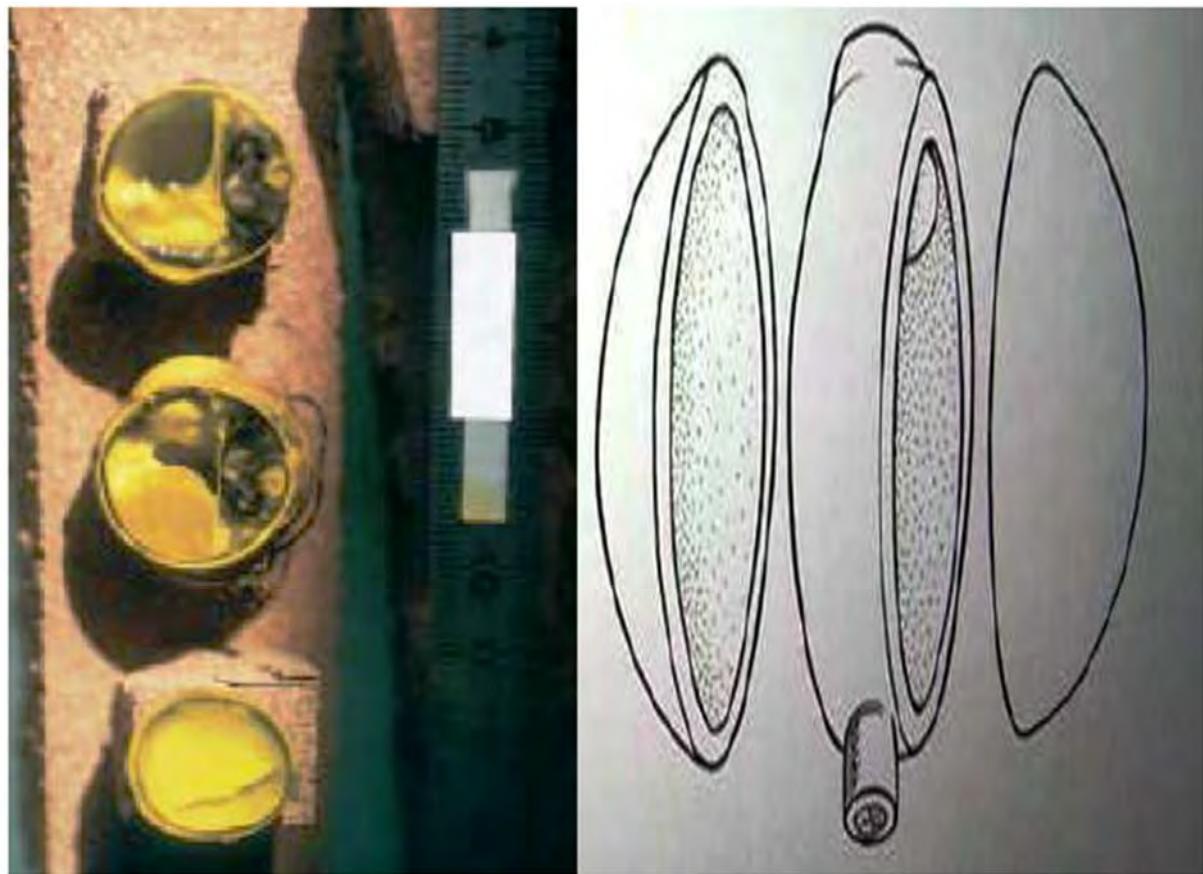


Figure 20 : Technique de coupe de l'œil opéré (Suite et Fin). Noter ici deux calottes et une partie centrale

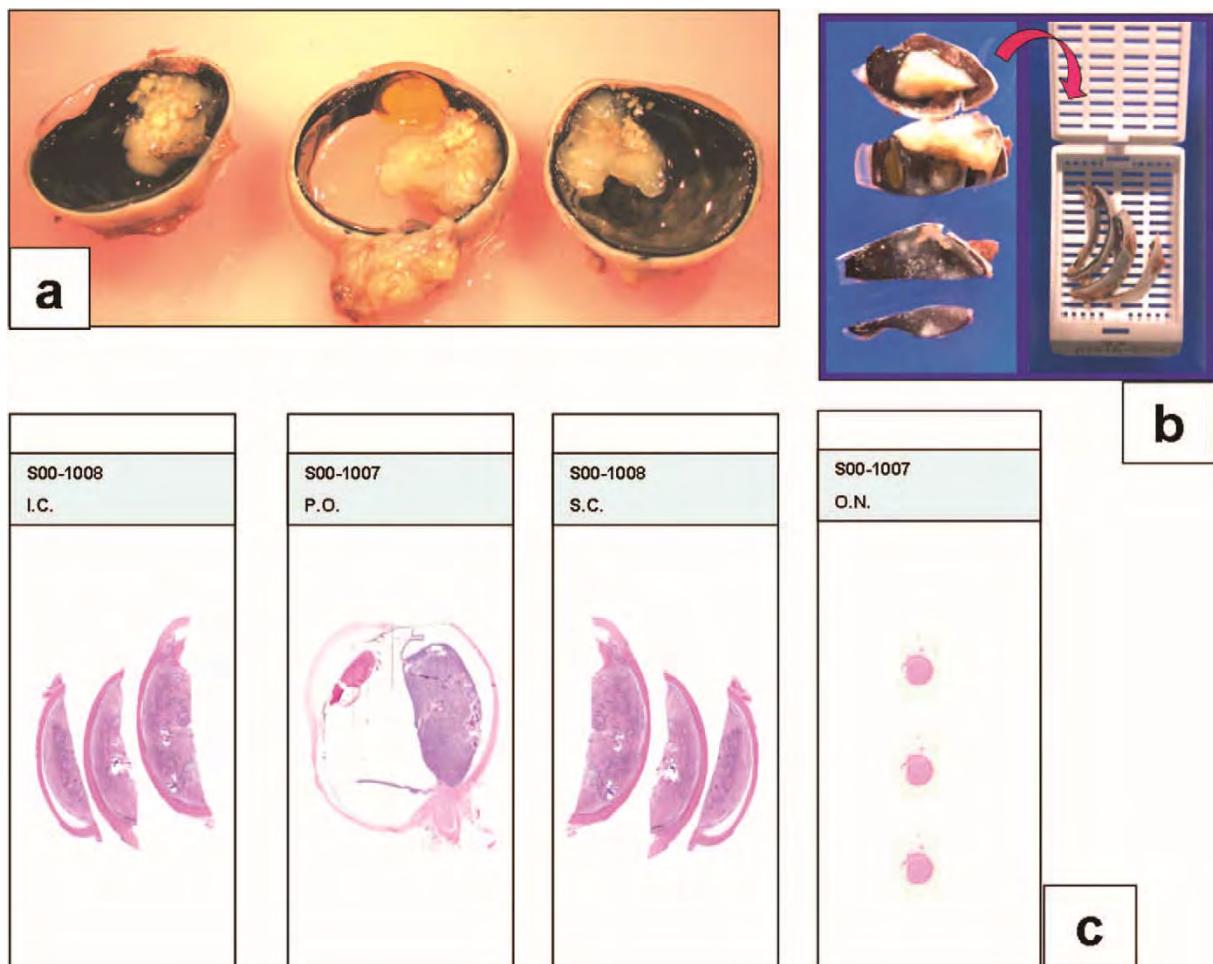


Figure 21 : Résultat de la technique de coupe de l'œil opéré. Noter ici la partie centrale et les deux calottes (a), la recoupe d'une calotte (b) et les lames obtenues (c). Sur les lames de droite à gauche, les calottes supérieures, la partie centrale, les calottes inférieures et la recoupe du nerf optique.

II-8/ Analyse des données

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 *for Windows*. L'étude statistique a été réalisée en utilisant le test Chi2. Les corrélations entre les différents paramètres ont été évaluées par le test de corrélation de Pearson. La relation était considérée comme statistiquement significative si p était inférieure ou égale à 0,05 ($p \leq 0,05$). La méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour établir la courbe de survie.

La date de diagnostic était considérée comme la date d'origine. La date des dernières nouvelles était la date du dernier contact dans le dossier clinique. Elle était évaluée jusqu'au 1^{er} Février 2015.

II-9/ Difficultés rencontrées

Elles ont été principalement liées au type d'étude. Les patients étant suivis dans deux services différents, la correspondance était difficile à faire. De plus il n'était pas rare qu'un seul patient se retrouve avec plusieurs dossiers. Les autres difficultés rencontrées étaient une faible réalisation des examens anatomopathologiques et un nombre important de cas perdu de vue rendant certaines analyses statistiques peu pertinentes.



RESULTATS

I/ ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Au cours de la période d'étude, 106 cas de rétinoblastome étaient recensés soit une prévalence annuelle de 10,6. Durant cette période 115 cas de tumeurs oculaires de l'enfant étaient également retrouvés dans le service. Le RB représentait la tumeur maligne oculaire infantile la plus fréquente au Sénégal avec une prévalence de 92,2%. La distribution du nombre de cas au fil des années ne suivait aucune courbe particulière. Le maximum de patients était recruté en 2006 (Figure 22).

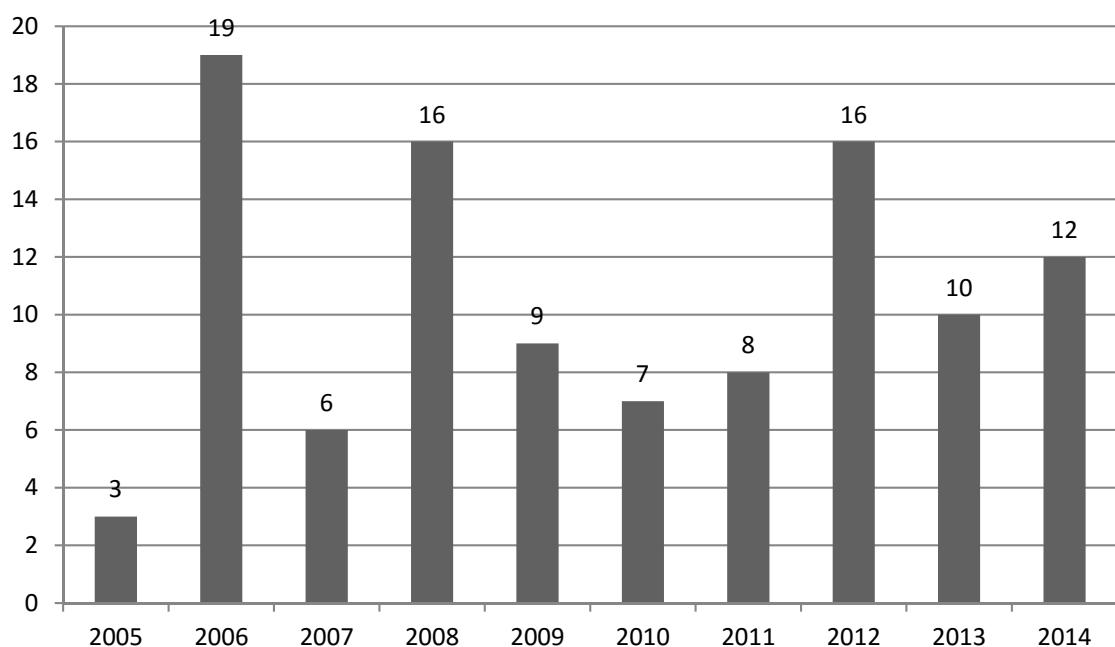


Figure 22 : Répartition des patients en fonction des années

Au cours de cette étude la répartition en fonction du genre était équitable avec un sex-ratio de 1,03. L'âge moyen des patients était de 30 mois (2,5 ans) avec des extrêmes de 2 et 120 mois. Près de la moitié des patients avait 3 ans ou plus (n=49 48,5%) (Figure 23).

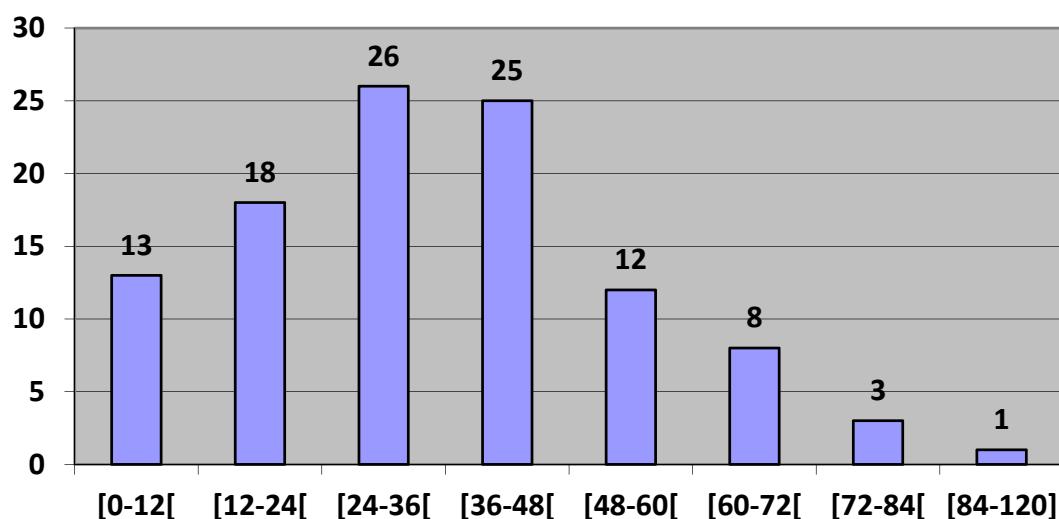


Figure 23 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âges (mois)

Le rétinoblastome était bilatéral dans 24 cas (20,7%). L'âge moyen de diagnostic de la forme bilatérale du rétinoblastome était de 23,3 mois (1,9 ans) avec des extrêmes de 2 et 48 mois. Le RB atteignait un seul œil dans 82 cas à un âge moyen de 30,6 mois (2,5 ans) avec des extrêmes de 2 et 120 mois. Au total 130 yeux étaient diagnostiqués comme touchés par le RB durant cette étude. L'œil droit était atteint dans 66 cas contre 64 cas pour l'œil gauche (Tableau II). La forme familiale du rétinoblastome était retrouvée dans 3 cas. Une notion de consanguinité parentale au premier et au deuxième degré était présente dans 31,1%.

Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques

	Rétinoblastome (cas total)	Rétinoblastome unilatéral	Rétinoblastome bilatéral
Nombre de cas total	106	82	24
Age moyen (mois)	30	30,6	23,3
Sex ratio	1,03	1,10	0,84
Yeux atteints	OD* 66	OG** 64	OD 51
			OG 13

*Œil droit **Œil gauche

II/ ASPECTS DIAGNOSTIQUES

II-1 Aspects cliniques

Les circonstances cliniques de découverte du RB dans cette étude étaient multiples. Vingt-quatre signes et symptômes distincts du RB en proportion variable étaient recensés. Pour des raisons didactiques, ces manifestations étaient réparties en trois groupes. Le premier groupe représentait les événements majeurs, le deuxième les événements fréquents et le troisième groupe les événements rares. Un événement était considéré de façon « arbitraire » comme majeur s'il était retrouvé dans au moins un cas sur trois, fréquent dans au moins un cas sur quatre et rare dans les autres situations. Durant cette période d'étude, la leucocorie et l'exophtalmie étaient des événements majeurs retrouvés dans respectivement 97 cas (74,6%) et 55 cas (42,3%) (Figures 24 et 25). La douleur oculaire, le strabisme, le syndrome inflammatoire annexe, la baisse de l'acuité visuelle (BAV) et le chémosis étaient des événements fréquents. Les manifestations rares du RB dans cette série étaient essentiellement une dystropie cornéenne, une tuméfaction palpébrale, une mydriase aréflexique et un larmoiement (Tableau III).

Tableau III : Répartition des signes et symptômes du rétinoblastome

		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Majeurs (1/3)	Leucocorie	97	74,6
	Exophthalmie	55	42,3
Fréquents (1/4)	Douleur oculaire	42	32,3
	Strabisme	38	29,2
	Syndrome inflammatoire annexiel	39	30
	Baisse de l'acuité visuelle	36	27,7
	Chémosis	34	26,1
Rares	Dystrophie cornéenne	19	14,6
	Tuméfaction palpébrale	15	11,5
	Mydriase aréflexique	14	10,8
	Larmoiement	12	9,2
	Saignement	11	8,5
	Adénopathies	9	6,1
	Hyphéma	8	6,1
	Perte de poursuite lumineuse	8	6,1
	Buphtalmie	8	6,1
	Phimosis	7	5,4
	Ectasie sclérale	6	4,6
	Prurit oculaire	5	3,8
	Pleurs incessants	3	2,3
	Lagophtalmie	3	2,3
	Ophtalmoplégie	2	1,5



Figure 24 : Leucocorie de l'œil gauche (*Source* : HALD)

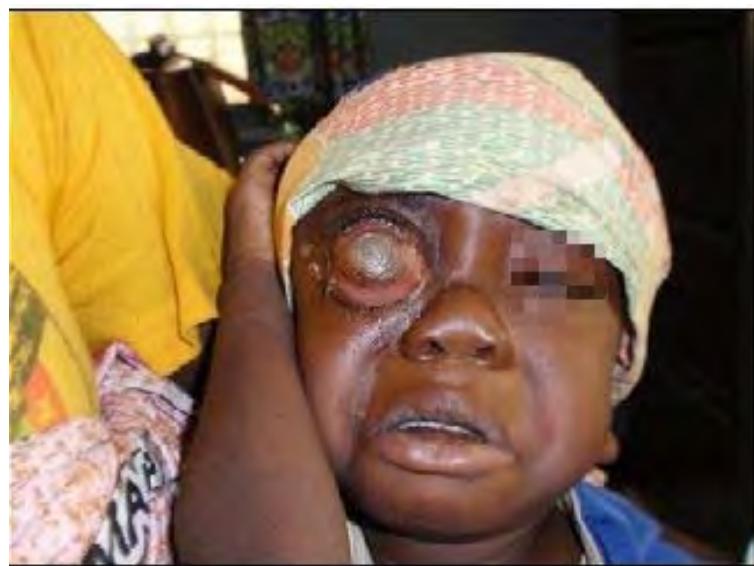


Figure 25 : Exophtalmie de l'œil droit (*Source* : HALD)

Aspects ophtalmoscopiques

Le FO sous AG était réalisé dans 63 cas soit 48,5%. Une tumeur était présente dans tous les cas. La tumeur était hyper vascularisée dans 51 cas (81%) et présentait des foyers de calcifications dans 38 cas (60,3%). La couleur de la tumeur était assez variable. Elle était blanchâtre (49,2%), blanc-jaunâtre (25,4%), quelque fois grisâtre (15,9%) ou au contraire rosée (9,5%). Trois formes ophtalmoscopiques du RB était trouvées dans cette série. La forme endophytique dans 77,8% (n=49), la forme exophytique dans 12,7% (n=8) et une forme mixte dans 9,5%. Un décollement rétinien était noté dans 23,8% des cas (n=15).

II-2 Aspects échographiques

L'échographie oculaire en mode B était utilisée comme moyen diagnostique sur 24 yeux soit une prévalence de 18,5%. Il s'était agi d'une masse tissulaire calcifiée dans tous les cas. La tumeur était endophytique dans 20 cas (84,2%), exophytique dans 2 cas (8,4%) et mixte dans également 2 cas. La tumeur était hyper-échogène dans 14 cas, hypo-échogène dans 6 cas et hétérogène dans 4 cas. Un décollement de la rétine était noté dans 4 cas.

II-3 Aspects scannographiques

La TDM orbito cérébrale était réalisée dans tous les cas (100%). Elle avait permis de constater une tumeur oculaire endophytique (79,2% n= 103), exophytique (11,6% n=12) ou mixte (11,5% n=15).

Un décollement rétinien était associé au processus tumoral dans 27 yeux. La tumeur était rehaussée par le produit de contraste dans 84 cas (64,6%) et des foyers de calcifications étaient présents dans 116 tumeurs (89,2%). Le RB mesurait en moyenne 4 cm avec des extrêmes de 4 mm et de 10 cm.

II-4 Bilan d'extension

Le bilan d'extension avait permis d'identifier cinq groupes (Tableau IV). Quarante-huit yeux (36,9%) présentaient des signes d'extension intraoculaire majeurs. L'exophthalmie, la perte de la sphéricité du globe oculaire et la déformation sclérale étaient les signes les plus rencontrés dans respectivement 56,2%, 37,5%, 18,7% des cas. Le RB s'étendait au-delà de la sclère dans 42 cas (32,3%). Il s'agissait d'une atteinte du nerf optique (NO) dans sa portion retro-laminaire dans 34 cas (80,9%) associée ou non à une atteinte des muscles oculomoteurs dans 21 cas (50%). Une atteinte intracrânienne était décrite à la TDM orbito-cérébrale chez 10 enfants (9,4%). La tige pituitaire était touchée dans 5 cas, le chiasma optique dans 4 cas et les leptoméninges dans 2 cas (un cas d'atteinte concomitante de la tige pituitaire et du chiasma optique). Une localisation du RB au niveau de la région séillaire (RB trilatéral) était diagnostiquée chez trois patients et des adénopathies cervicales étaient retrouvées à l'examen clinique de neuf patients.

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des signes de gravité

		Nombre de Cas	Total
Extension intraoculaires majeurs	Exophtalmie grade III ou IV Perte de sphéricité du globe oculaire Déformation sclérale <u>Buphtalmie</u> A* Nerf optique intra-laminaire A* Nerf optique laminaire	27 18 9 8 3 2	48
Extension orbitaire extra- sclérale	A* Nerf optique retro-laminaire A* Muscles oculomoteurs A* Graisse périorbitaire Lyse osseuse A* Glandes lacrymales	34 21 11 7 4	42
Anomalies intracrânienne	A* Tige pituitaire A* Chiasma optique A* Leptoméninge	5 4 2	10
Atteinte du cerveau	A* Région séillaire	3	3
Envahissement ganglionnaire	Adénopathies cervicales	9	9

A* = Atteinte

Aucun œil sur les 130 yeux diagnostiqués n'était au stade I ni II de Reese-Ellsworth au moment du diagnostic. Trois yeux de patients ayant un RB bilatéral (dont l'autre œil était déjà à un stade plus avancé) étaient au stade III lors du diagnostic (Tableau V).

Tableau V : Répartition des patients en fonction du stade de Reese-Ellsworth

	Cas	Pourcentage (%)
Stade I	0	0
Stade II	0	0
Stade III	3	2,3
Stade IV	41	31,5
Stade V	36	27,7
Stade V dépassé	50	38,5

III/ ASPECTS THERAPEUTIQUES

La prise en charge du RB au Sénégal comportait deux volets : la chimiothérapie et la chirurgie.

III-1 La chimiothérapie

Deux protocoles étaient utilisés. Le premier protocole comportait une association de vincristine et de cyclophosphamide (VC) et le deuxième associait trois molécules à savoir la vincristine, la carboplatine et l'étoposide (VCE). Le protocole VC était pratiqué chez 40 enfants (37,7%) et l'association VCE chez 66 enfants. Le nombre de curé néo-adjuvant était en moyenne de 2.

Les incidents et accidents étaient survenus chez 79 enfants soit une prévalence de 74,5%. L'utilisation du protocole VC entraînait des effets indésirables chez 33 enfants (82,5%) contre 45 enfants (68,2%) chez ceux ayant bénéficié du traitement à base de VCE. Cette différence était statistiquement significative ($p \approx 0,0005$). Au Sénégal l'utilisation de VC était un protocole plus à risque d'effets secondaires indésirables chez les enfants atteints de rétinoblastome. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une fièvre (32% n=34) suivi de vomissements (29,3% n=31) et d'une anémie (23,6% n=25).

III-2 La chirurgie

Quatre-vingt-dix-neuf yeux de 96 patients étaient opérés durant cette étude (10 patients étaient décédés avant la chirurgie et 3 enfants avaient eu une énucléation bilatérale). L'acte chirurgical était double. Une énucléation avec une section postérieure d'environ 1 cm du NO dans 80 cas (80,8%). La seconde technique, réalisée en cas d'atteinte extra-oculaire était une exentération avec conservation des paupières et excision du périoste dans 19 cas de rétinoblastome. Les suites opératoires immédiates étaient simples dans tous les cas.

IV/ ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Au cours de cette étude sur 99 yeux opérés, 68 yeux (de 67 patients) étaient analysés par les pathologistes soit un taux de réalisation de 68,7 %. L'étude anatomo-pathologique des yeux énucléés comportait deux étapes : une macroscopique et l'autre microscopique.

IV-1 Aspects macroscopiques

Le rétinoblastome mesurait en moyenne 3,8 cm avec des extrêmes de 2 et 4,5 cm. La couleur tumorale était variable. Elle était blanchâtre (21 cas), blanc grisâtre (18 cas), blanc nacré (11 cas), noirâtre (10 cas) et blanc jaunâtre (8 cas).

La tumeur était de siège intra-oculaire dans 48 cas. Dans 20 cas, elle dépassait le globe oculaire.

Le développement tumoral était essentiellement endophytique. Cette forme était présente dans 55 cas (80,8%). Une forme exophytique était notée dans 6 cas (8,9%) et une forme mixte dans 7 cas (10,3%). La tumeur s'accompagnait d'un décollement rétinien dans 13 cas (19,2%).

La nécrose était présente dans 45 yeux et des foyers de calcifications dans 60 yeux. (Tableau VI) (Figures 26 et 27).



Figure 26 : Aspect macroscopique du rétinoblastome endophytique (*Source HOGGY*)



Figure 27: Aspect macroscopique du rétinoblastome exophitique; noter ici un décollement de la rétine (flèche) (*Source HOGGY*)

Tableau VI : Caractéristiques macroscopiques du rétinoblastome

		Nombre de cas	Total
Couleur			
	Blanchâtre	21	
	Blanc-grisâtre	18	
	Blanc-nacré	11	
	Blanc-jaunâtre	10	
	Noirâtre	8	68
Siège			
	Intraoculaire	48	
	Extra-oculaire	20	68
Topographie			
	Endophytique	55	
	Exophytique	6	
	Mixte	7	68
	Nécrose >50%	30	30
	Nécrose < 50%	15	15
	Calcifications	60	60
	Décollement de la rétine	13	13

IV-2 Aspects microscopiques

Au cours de la période d'étude, l'examen microscopique avait permis la confirmation du rétinoblastome dans les 68 yeux énucléés inclus dans l'étude. Toutes fois, il nous paraît important de préciser que pour 5 yeux énucléés pour suspicion de rétinoblastome, le diagnostic a été redressé par l'histologie. Il s'agissait de deux cas de gliomes, un cas de rhabdomyosarcome, un cas de mélanome et un cas de neuroblastome.

Au cours de cette période d'étude, trois formes distinctes de différenciation du rétinoblastome étaient présentes. Une forme bien différenciée dans 11 cas (16,2%), une forme moyennement différenciée dans 31 cas (45,6%) et une forme indifférenciée dans 26 cas (38,2%) (Figures 28 et 29).

Des foyers de calcifications et de nécrose étaient retrouvés dans 91,1% des cas (Figures 30 et 31).

L'envahissement du NO était présent dans 18 cas soit 26,5%. Cet envahissement était intra-laminaire dans 1 cas (5,5%), retro-laminaire dans 5 cas (27,8%) et était présente au niveau de la tranche de section dans 12 cas (66,7%) (Figures 32 et 33).

Une invasion de la choroïde était présente dans 14 cas soit 20,6%. Cette invasion était minime dans 5 cas et massive dans 9 cas.

La tumeur envahissait la sclère dans 23 cas soit 33,8%. Il s'agissait d'une atteinte intra-sclérale dans 7 cas et d'un franchissement scléral dans 16 cas.

La chambre antérieure était envahie dans 6 cas soit 8,8%.

Une exérèse incomplète avec résidu microscopique était retrouvée dans 28 cas soit 41,2%.

Quatre stades pathologiques étaient retrouvés selon la classification pTNM UICC 2009. La moitié des yeux examinée était au stade pT3 et pT4 (Tableau VII).

Tableau VII : Caractéristiques microscopiques du rétinoblastome

		Cas	Total
Grade histologique	Bien différencié	11	
	Moyennement différencié	31	
	indifférencié	26	68
Nécrose	Nécrose > 50%	30	30
Invasion de la choroïde	Minime	5	
	Massive	9	14
Sclère	Envahissement sclérale	7	
	Franchissement de la sclère	16	23
Envahissement du nerf optique	Portion Intralaminaire	1	
	Portion retrolaminaire	5	
	Tranche de résection	12	18
Atteinte chambre antérieure		6	6
Stade pT (pTNM 2008)	pT1	25	
	pT2	9	
	pT3	18	
	pT4	16	68

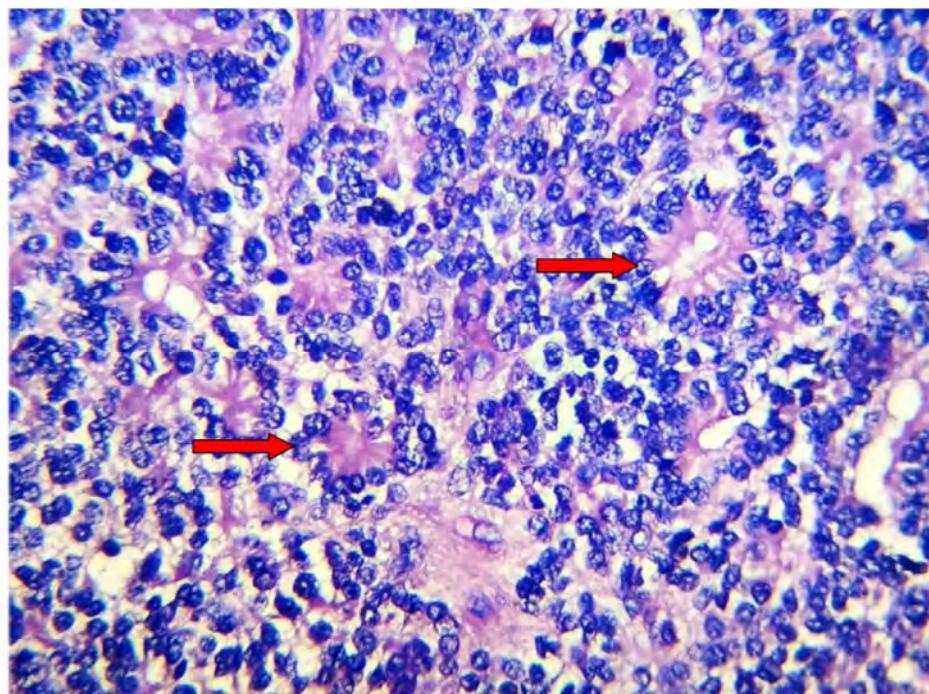


Figure 28 : Aspect microscopique du rétinoblastome bien différencié ; noter ici les rosettes de Flexner (flèche) (Source HOGGY)

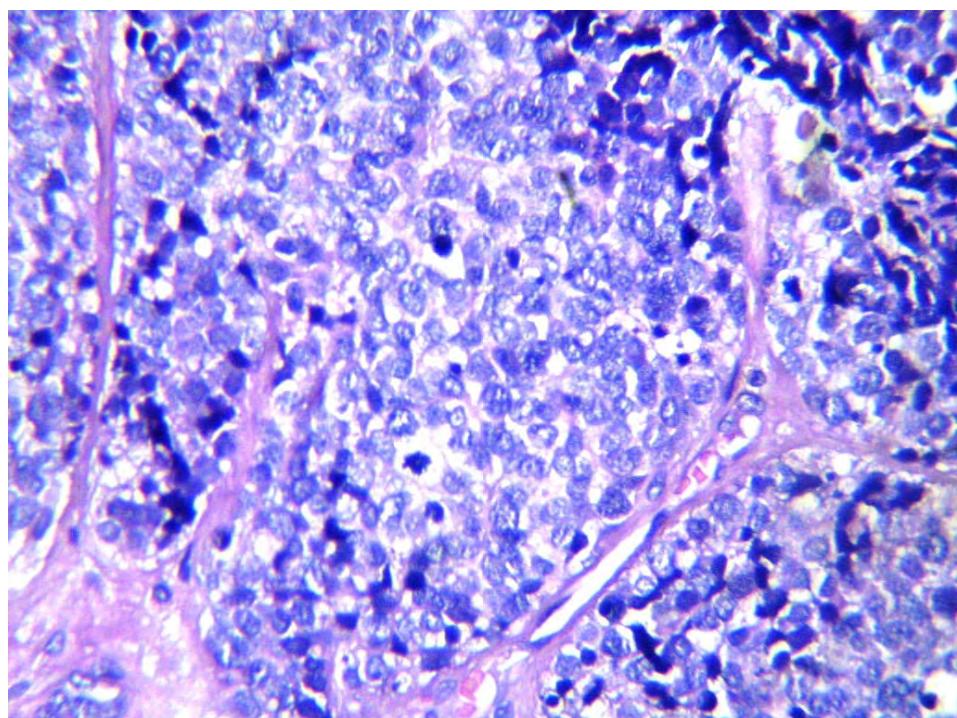


Figure 29: Aspect microscopique du rétinoblastome peu différencié (Source HOGGY)

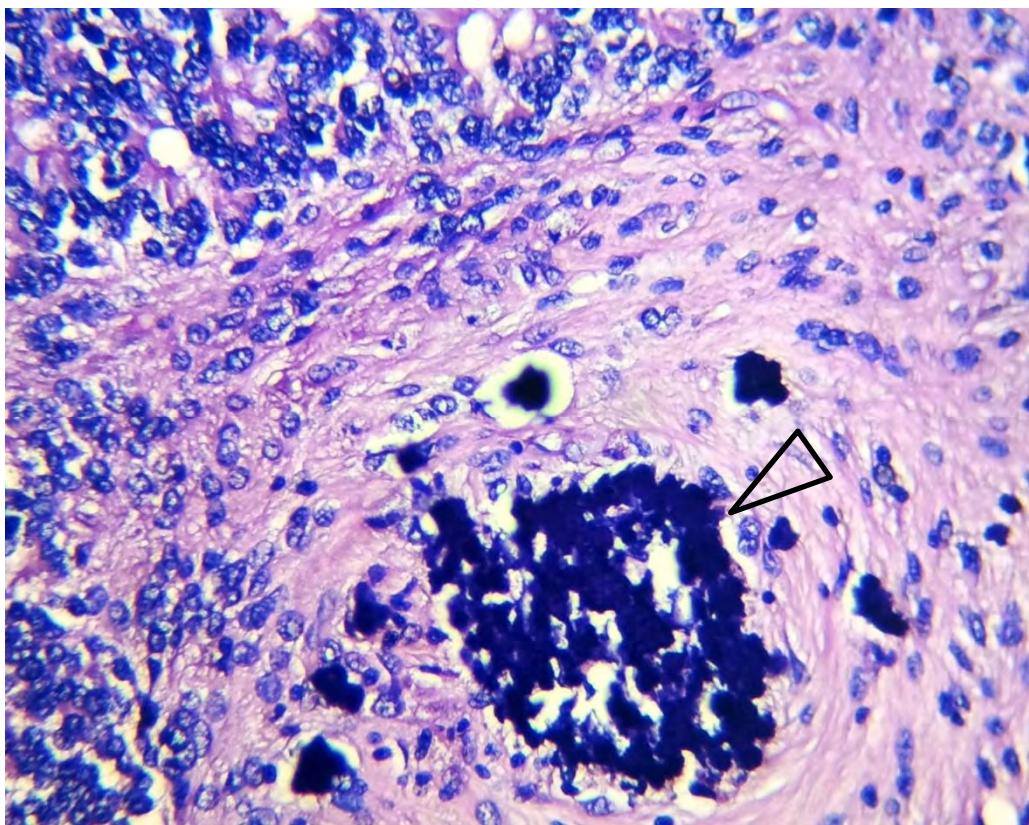


Figure 30: Aspect microscopique des calcifications (pointe) du rétinoblastome (*Source HOGGY*)

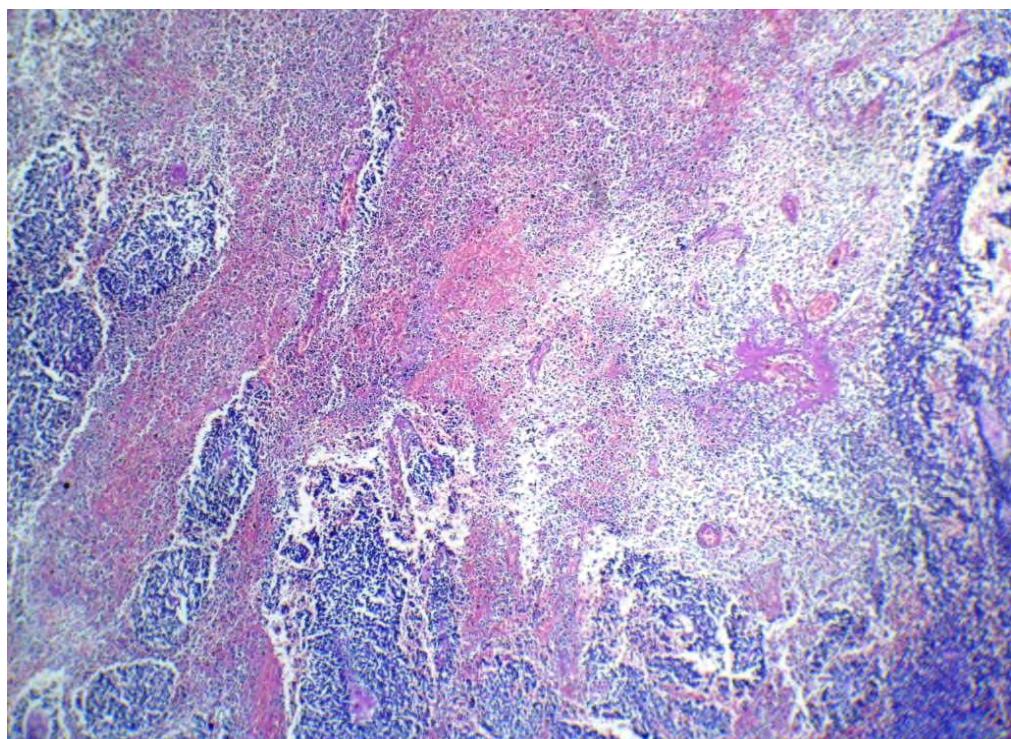


Figure 31 : Aspect microscopique de la nécrose du rétinoblastome (*Source HOGGY*)

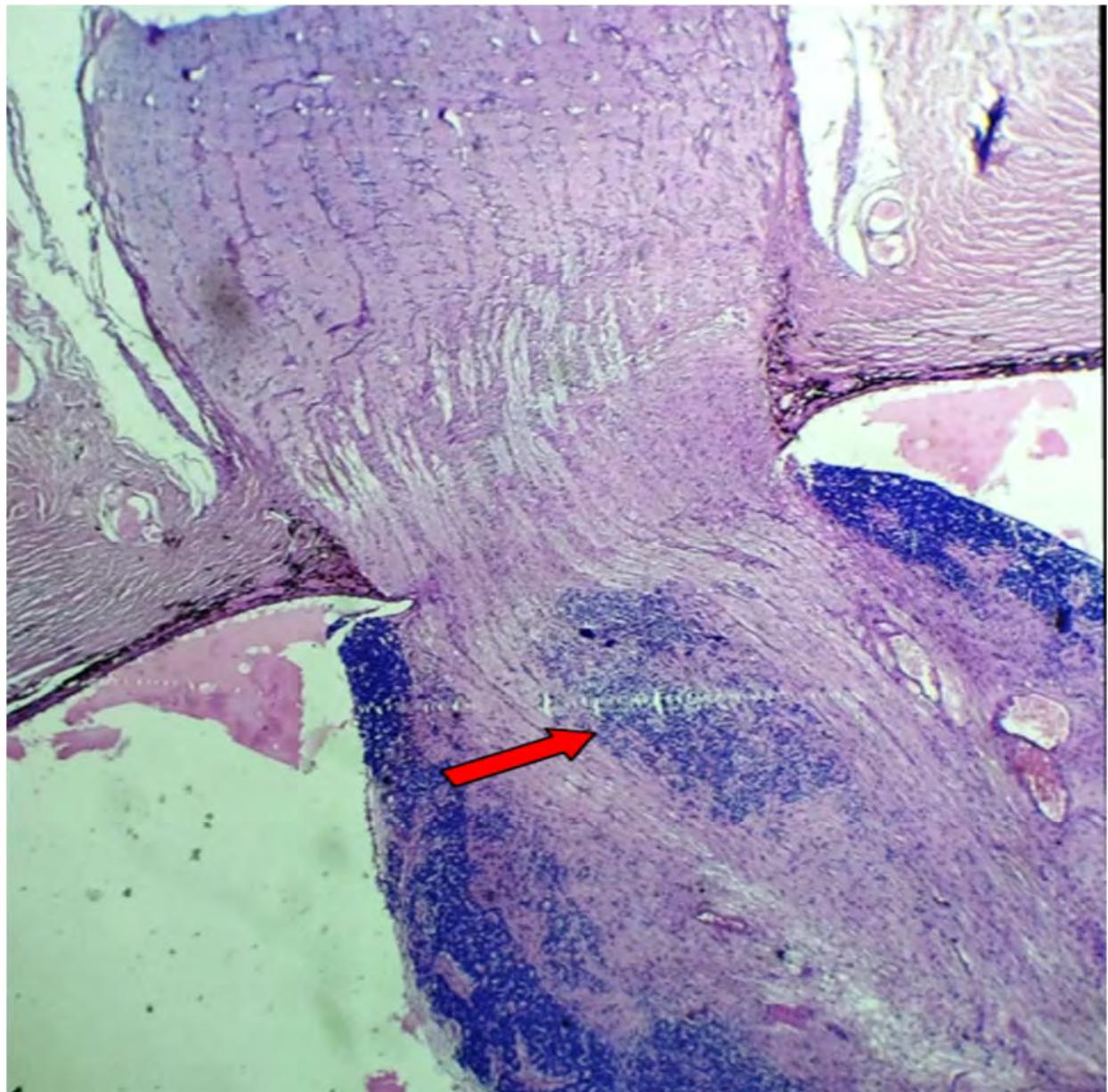


Figure 32 : Envahissement (flèche) du nerf optique retrolaminaire (*Source HOGGY*)



Figure 33: Envahissement (flèche) de la tranche de section du nerf optique (Source HOGGY)

V/ ASPECTS EVOLUTIFS

Seuls les patients inclus et non exclus étaient suivis jusqu'à la date des dernières nouvelles, soit 67 patients. Après un recul moyen de 57,2 mois, 15 enfants étaient perdus de vue. Parmi le reste des patients suivis, 28 (41,8%) étaient en rémission complète, 10 (15%) avaient une récidive du côté énucléé et 14 enfants (20,1%) étaient décédés. Le décès compliquait la survenue d'une métastase dans 11 cas. Huit métastases étaient survenues au niveau du cerveau, 2 au niveau de l'os et 1 enfant présentait une métastase synchrone à l'os et au cerveau. Deux autres cas de

décès survenaient dans un tableau septicémique et un cas de décès de cause inconnue était recensé.

La survie globale à 2 ans était de 84% et la survie globale à 5 ans était estimée à 70% (Figure 34).

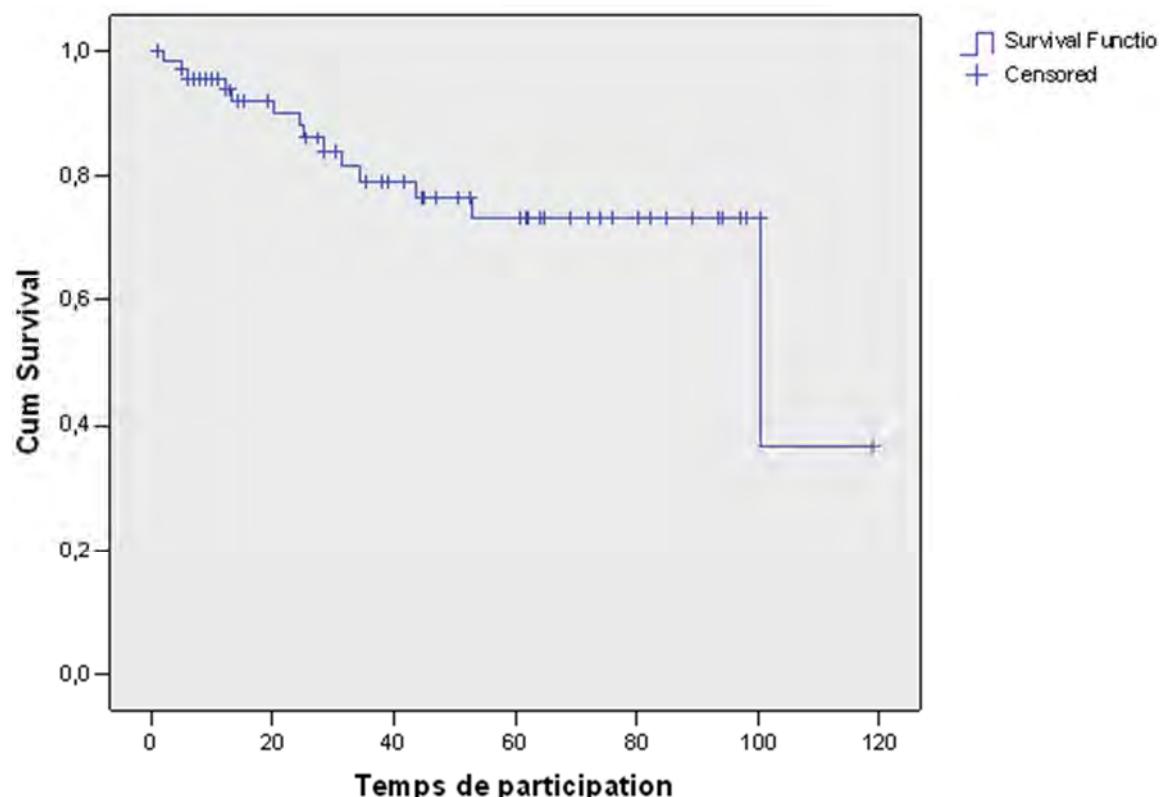


Figure 34 : Courbe de survie globale

Dans cette étude, la survie sans récidive était de 100% à 2 ans, 80% à 5 ans et de 34% à 10 ans (Figure 35).

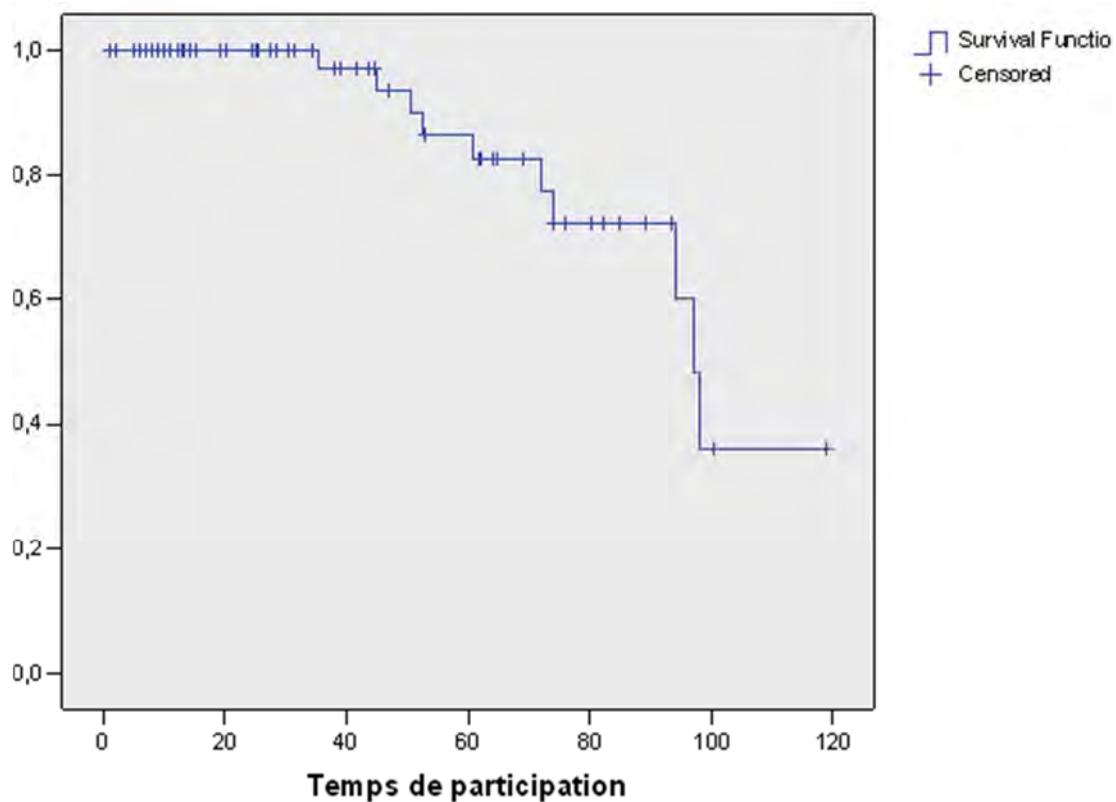


Figure 35 : Courbe de survie sans récidive

En analyse multi variée, une bonne différenciation tumorale, une nécrose tumorale de plus de 50% et un stade pT1 étaient liés à la rémission complète. L'invasion retro-laminaire du NO, l'invasion massive de la choroïde et un stade pT3 étaient des facteurs de risque de récidive. Une faible différenciation tumorale, une atteinte de la tranche de section du NO, un franchissement scléral tumoral et un stade pT4 étaient prédictifs au décès (Tableau VIII).

Tableau VIII : Récapitulatif des patients en fonction des facteurs histologiques et de l'évolution

		Perdue de vue	Rémission complète	Récidive	Décès
Degré de différenciation	Bien	1	10	-	-
	Moyen	8	14	5	3
	Peu	6	4	5	11
Nécrose > 50%		4	19	3	4
Invasion du NO*	Retrolaminaire	2	-	2	-
	T** de section	-	-	4	10
Invasion choroïde	Minime	2	3	-	-
	Massive	1	1	5	2
Atteinte de la sclère	Envahissement	2	1	2	2
	Franchissement	7	-	1	8
	Atteinte de la CA***	-	3	1	1
pT	pT1	2	22	-	1
	pT2	3	5	1	-
	pT3	4	1	8	4
	pT4	6	-	1	9

*Nerf optique **Tranche ***Chambre antérieure

La survie à 6 ans était de 80% pour les patients au stade pT2, 50% pour les patients au stade pT3 et de 40% pour les patients au stade pT4 (figure 36).

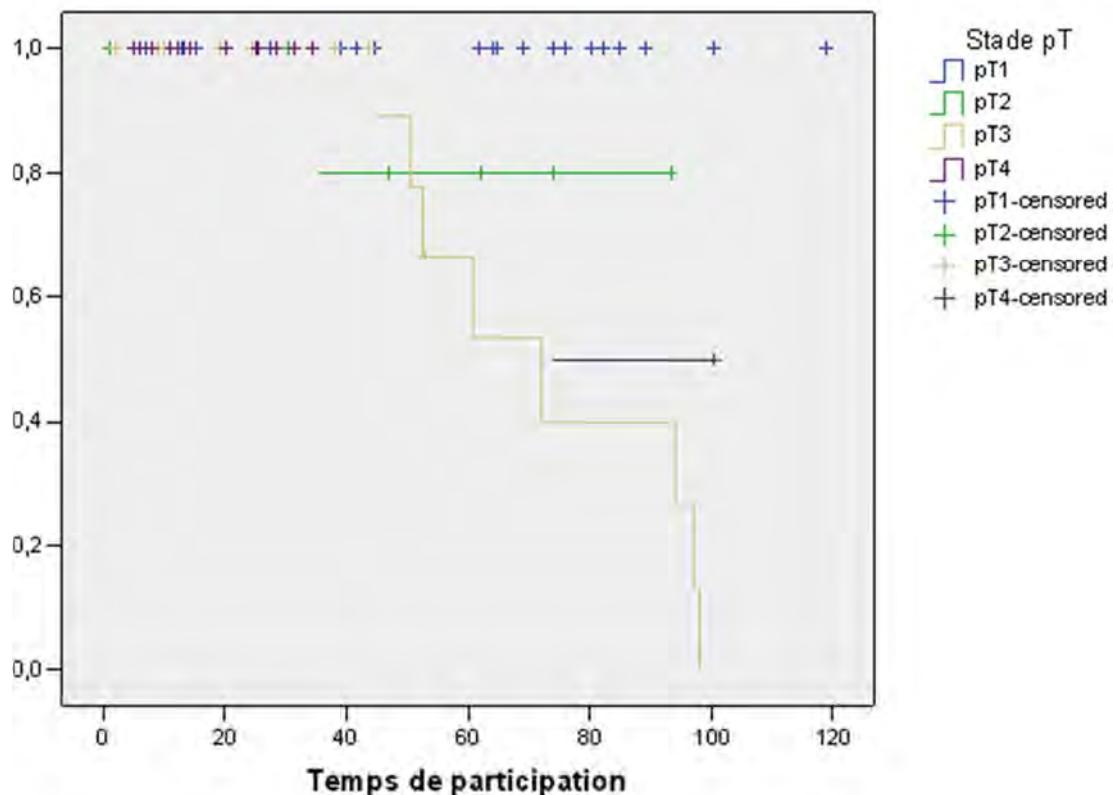


Figure 36 : Courbe de survie globale en fonction du stade pathologique du rétinoblastome.



DISCUSSION

La prise en charge du rétinoblastome au Sénégal s'était complètement modifiée en 2005 avec l'avènement du service d'oncologie pédiatrique et par ça, la pratique de la chimiothérapie. Il s'était agi d'une étude multicentrique témoignant l'exhaustivité mais aussi la pertinence des résultats. Une autre force de cette étude était de s'être déroulée dans le centre de référence de diagnostic et de traitement du rétinoblastome au Sénégal. Il n'existait pas donc de biais de sélection des cas confirmés au Sénégal.

I/ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Le rétinoblastome est une tumeur rare hautement maligne représentant la tumeur oculaire la plus fréquente de l'enfant [1, 6]. En Côte d'Ivoire, selon une étude réalisée en 2013, le rétinoblastome représentait le deuxième cancer de l'enfant après le lymphome de Burkitt [27]. Son incidence dans la population générale est estimée en Occident entre 1 sur 15000 à 20000 naissances en rapport avec onze cas par an en moyenne [18]. Une étude canadienne effectuée en 2009 rapporte une incidence de 23 cas de rétinoblastome par an [1]. Au Maroc, El Kettani rapporte une incidence annuelle de 18 cas [20]. Ces chiffres (en valeur absolue) certes supérieures à ceux de cette étude (10 cas/an) seraient dus à une population plus nombreuse qu'au Sénégal. Le rétinoblastome est une affection ubiquitaire dont l'incidence ne semble pas être influencée par les régions ni les races [6]. Dans cette série, 20,6% des formes étaient bilatérales et diagnostiquées à un âge moyen de 2 ans. Une forme unilatérale était découverte dans 77,4% des cas à un âge moyen de 2,5 ans.

La fréquence de formes bilatérales du rétinoblastome dans cette série était nettement inférieure à celle retrouvée au Maroc (44%) et en France (50,3%) [20, 21]. Pourtant elle était proche de celle de Suryawanshi en Inde (22,4%) de Traoré au Mali (11%) et de Kagmeni au Cameroun (12,5%) [7, 22, 28]. Cette disparité de fréquence des formes bilatérales est difficile à expliquer ; d'autant plus qu'il existe une plus forte fréquence des mariages consanguins dans les pays en voie de développement par rapport aux pays industrialisés. L'autre corolaire direct de cette faible fréquence des formes bilatérales est une population d'étude plus âgée. En effet, l'âge moyen de découverte du rétinoblastome était inférieur à 1,5 an en France et au Maroc mais supérieur à 2,5 ans au Cameroun (3,4 ans), au Mali (4 ans) et en Inde (3,5 ans) [6, 7, 15, 20, 22].

II/ DONNEES DIAGNOSTIQUES

Les circonstances du diagnostic les plus communes dans cette série étaient des manifestations avancées du rétinoblastome telles une leucocorie (74,6%) et une exophtalmie (42,3%). Dans les pays développés, le diagnostic du rétinoblastome se fait au stade de strabisme ou au plus au stade de leucocorie à son début. Le test du reflet rouge est un examen simple dont la réalisation systématique par les pédiatres permet de détecter la leucocorie à un stade précoce [1]. Malgré que la leucocorie soit le signe le plus fréquent de cette série, il était de très peu le motif unique de consultation. Il s'agissait d'un symptôme négligé par les parents, et parfois même par certains agents de santé. C'est la survenue de complications tel l'exorbitisme ou un syndrome inflammatoire qui motivait la consultation.

Les critères de diagnostic étaient la présence d'une formation tumorale volontiers blanchâtre au FO sous AG. Cette tumeur était hypervascularisée et présentait des zones de calcifications à la TDM orbito-cérébrale.

De plus en plus des voix s'élèvent pour recommander l'utilisation de l'IRM à la place de la TDM [19, 29, 30]. Pour ces auteurs, les radiations émises lors de la réalisation du scanner augmenterait le risque de survenue des néoplasies secondaires non rétinoblastomes chez les enfants ayant une mutation de la lignée germinale [29, 30]. L'IRM est également reconnue pour mieux visualiser le NO [19, 23]. Le cout élevé de l'IRM rendait son utilisation très difficile au Sénégal.

Dans cette série, il était recensé 80 (61,5%) formes de rétinoblastome intraoculaires dont 48 (60%) présentait des signes d'extensions intraoculaires majeurs. Le rétinoblastome dépassait le globe oculaire dans 50 (38,5%) yeux, entraînait une invasion locorégionale (tissus mous, ganglions cervicaux, NO retro-laminaire) dans 37 cas (74%) et une atteinte du système nerveux central dans 13 cas (26%). La découverte du rétinoblastome à de tel stade si avancé n'est que l'apanage des pays en voie de développement. Kagemen et al au Cameroun rapportent 73% de formes extra oculaires. El ketani et al au Maroc trouvent 69,5% au stade V de Reese-Ellsworth. Dans les pays développés, le diagnostic du rétinoblastome à un stade extra oculaire est devenu anecdotique [6, 18, 24]. Il se pose également le problème de la pertinence même de la classification de Reese-Ellsworth utilisée dans les pays pauvres. Ne devrait-elle pas être remplacée par la classification TNM révisée [1, 31] ? La première ne prenant en compte que les formes intraoculaires alors que la deuxième étudie aussi bien la maladie intra et extra oculaire, l'atteinte des ganglions et les métastases. La classification ABC et la classification IRSS sont également de bonne qualité.

III/ DONNEES THERAPEUTIQUES

Le rétinoblastome est un cancer dont l'évolution spontanée est mortelle, le traitement est donc un impératif [32, 33]. Le but du traitement est avant tout de sauver la vie, ensuite si possible de conserver la vue (ou du moins ce qui en reste) et enfin permettre une qualité de vie dans des limites raisonnables. Au Sénégal, la prise en charge thérapeutique a complètement changé en 2005 avec l'introduction

de la chimiothérapie. Des résultats préliminaires publiés en 2010 donnaient des signes encourageants avec une réduction de plus de la moitié du taux de mortalité passant de 94% en 1994 à 35,6% en 2010 [3]. Le Sénégal ne dispose pas encore de traitements conservateurs ni de radiothérapie pour enfant. Les moyens thérapeutiques utilisés sont donc limités à la chimiothérapie et à la chirurgie. La chimiothérapie néo-adjuvante était pratiquée chez 100% des patients. Ceci est la conséquence du stade avancé de découverte du rétinoblastome au moment du diagnostic. Tout comme dans cette série, Desjardins pense que deux cures sont généralement nécessaires pour une efficacité thérapeutique [6]. La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur, favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l’envahissement vitréen [34-36]. Pour Desjardins, poursuivre la chimiothérapie au-delà de 2 cures était inutile voire préjudiciable pour l’enfant [21]. Diverses drogues peuvent être utilisées dans le traitement du rétinoblastome [1, 18]. L’association vincristine-carboplatine associé ou non à l’etoposide est la plus utilisée car ayant montré plus d’efficacité et d’innocuité [23, 28, 32-34, 36, 37]. Au Sénégal, la combinaison VCE était recommandée, faute de moyens financiers, certaines familles optent à défaut pour VC. L’indication et le nombre de cures de chimiothérapie post opératoires dépendent en partie des critères histopronostiques de la pièce d’enucléation. Les indications de la chimiothérapie adjuvante ne font pas l’unanimité.

Si tous les auteurs sont d’accord que des critères histologiques de haut risque (invasion de la tranche de section du NO, résection microscopique incomplète) devraient justifier une chimiothérapie adjuvante, il n’en est pas moins qu’ils expriment leurs désaccords sur la conduite à tenir en cas de critères de risques intermédiaires (envahissement massif de la choroïde et/ou du NO dans sa portion retro-laminaire, envahissement du segment antérieur) et de bas risques (atteinte minime de la choroïde et/ou du NO dans sa portion intra-laminaire, absence d’extension extra-rétinienne) [2]. Les recommandations françaises de 6 cures devant des critères histologiques de haut risque, 2 cures en cas de critères de risque

intermédiaire et d'une abstention en cas de faible risque font de plus en plus l'unanimité en Europe [2].

La découverte du rétinoblastome à un stade avancé ne permet aucun traitement conservateur, l'énucléation est alors de règle [23, 32]. Elle vise à vider l'orbite du globe oculaire. Cet acte chirurgical est réalisé par un groupe chevronné de chirurgiens ophtalmologues aidés au besoin par une équipe neurochirurgicale en cas d'atteinte massive du NO [6, 23, 32]. L'intervention doit se faire sans perforer le globe oculaire et la section du NO optique doit être la plus postérieure possible [23, 38].

IV/ DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

La prise en charge macroscopique du rétinoblastome n'est pas encore bien codifiée dans la littérature. Les techniques varient en fonction des services voire des pathologistes. Ceci s'oppose avec la technique de prise en charge macroscopique du mélanome de l'uvée, tumeur oculaire la plus fréquente de l'adulte pour lequel les lignes directrices sont bien établies [39, 40].

Pour remédier à ce problème, 58 experts, provenant de 24 pays de 4 continents se sont réunis en 2009 [41]. Une proposition de prise en charge était élaborée et proposée aux différents laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Malgré les diverses techniques, l'objectif demeure le même. Il s'agit d'obtenir sur les lames, une tranche représentative de la tumeur, d'apprécier l'atteinte du NO dans sa portion intra comme extra oculaire, d'apprécier le degré d'infiltration des différentes enveloppes de l'œil et enfin d'apprécier les caractères complets ou incomplets de l'exérèse.

Dans notre série, six cassettes étaient réalisées au minimum de façon systématique. En France et en Tunisie, le prélèvement était inclus en totalité [43]. En Inde, cinq blocs étaient réalisés [28].

La taille moyenne de la tumeur dans notre série était de 3,8 cm avec des extrêmes de 2 et 4,5 cm. En Inde, le rétinoblastome mesurait entre 0,4 à 5 cm avec une moyenne de 1,5 cm [28]. Le rétinoblastome était plus souvent diagnostiquée au Sénégal à une plus grande taille qu'en Inde.

Au Sénégal comme en Inde et en France, trois formes topographiques du rétinoblastome étaient décrites mais en proportion variable. Une tumeur endophytique était plus fréquente dans notre série. Elle était présente dans 80,8% contre 26% en Inde. Par contre, la forme exophytique et la forme mixte étaient plus fréquentes en Inde qu'au Sénégal. Elles étaient retrouvées dans respectivement 8,9% et 10,3% au Sénégal contre 26% et 48% en Inde [28]. Dans une série française, la forme endophytique était la plus retrouvée dans 88% [6]. Le rétinoblastome semble être une tumeur à caractéristiques topographiques variables selon les régions.

La forme extra-oculaire du rétinoblastome était retrouvée dans 29,4% dans notre série. Au Cameroun, elle était de 73,7% [22]. Dans les pays développés, les formes extra-oculaires sont exceptionnelles à cause d'un dépistage précoce.

Sur le plan histologique, le premier objectif est la confirmation du diagnostic. Il est parfois de constatation que certaines affections soient prises à tort pour un rétinoblastome. Dans notre série, l'histologie avait permis de reconnaître et d'identifier cinq tumeurs préalablement prises à tort comme un rétinoblastome. Dans une série française de 486 cas de suspicion de rétinoblastome, 78 cas étaient des faux positifs et l'histologie avait contribué dans deux cas à redresser le diagnostic [42]. Dans la littérature, la maladie de Coats représente la pathologie la plus mise en cause [42]. Un constat difficile d'explication est l'absence de maladie de Coats dans cette série sur une période de 10 ans contrastant avec la présence d'autres tumeurs beaucoup plus rares chez l'enfant tel un mélanome ou un gliome de l'œil.

La confirmation histologique du rétinoblastome n'est pas indispensable pour débuter un traitement. Toute fois dès que possible, cette confirmation est recommandée [1].

Le grade de différenciation tumorale du rétinoblastome est également variable d'une série à une autre. Dans cette série, une forme peu différenciée était présente dans 38,2%, une forme bien différenciée dans 16,2%, et une forme moyennement différenciée dans 45,6%. En Tunisie, 52% des cas de rétinoblastome étaient indifférenciés, 31% bien différenciées et 17% étaient des formes moyennement différenciées [43]. Au Cameroun, 92% des cas étaient des tumeurs indifférenciées et 8% seulement étaient bien différenciées [22]. En Inde, 41,2% des cas de rétinoblastome étaient indifférenciés [28].

Si la considération du grade est prise en compte par chaque ophtalmologue pour la décision thérapeutique, son apport n'est pas contre pas clairement élucidé dans les recommandations internationales [41]. A l'heure actuelle, le grade tumoral n'est pas encore reconnu comme un facteur pronostique [2].

L'envahissement du nerf optique était présent dans 26,5% dans notre série. En Tunisie, un taux similaire d'envahissement du nerf optique était retrouvé (25%) [43].

Des taux bien plus élevés étaient rapportés en Inde (50,6% des cas) et au Cameroun dans (85,7% des cas) [22, 28].

Dans cette étude la classification pathologique pTNM/2009 de l'UICC était utilisée. Cette classification était également utilisée dans une série Indienne [28]. Dans notre série, 50% des yeux examinés étaient à un stade pT3 ou pT4. En Inde, 39% des yeux examinés étaient à un stade pT3 ou pT4.

Les yeux énucléés au Sénégal, étaient à un stade pathologique plus avancé qu'en Inde. En France, cette classification est abandonnée au profit d'une classification trichotomique. Un groupe de faible risque (atteinte minime de la choroïde et/ou du NO dans sa portion intra-laminaire, absence d'extension extra-rétinienne), un groupe de risque intermédiaire (envahissement massif de la choroïde et/ou du NO

dans sa portion retro-laminaire, envahissement du segment antérieur) et un groupe de haut risque (envahissement de la tranche de section du NO et/ou extension extra-sclérale). Cette catégorisation basée sur les résultats de grandes séries prospectives comme rétrospectives, permettait de choisir aisément en fonction du groupe, la conduite à tenir après l'énucléation [2].

V/ DONNEES EVOLUTIVES

Dans cette série, il était noté une déperdition de 22,4% des patients. Des taux similaires ne permettant pas une étude critique des moyens par rapport aux résultats étaient également retrouvés dans d'autres séries africaines. Traoré au Mali rapporte 20% de cas perdus de vue et Kagmeni trouve un taux exceptionnel de 74,5% au Cameroun [7, 22]. Une si grande proportion des cas perdus de vue en Afrique pourrait être due à l'analphabétisation de la population, laquelle ne comprend pas la maladie qu'elle rattache le plus à des manifestations à caractères religieux ou sociaux. Dans cette série, les « cas perdus de vue » présentaient des tumeurs à un stade avancé. L'hypothèse selon laquelle ces patients seraient « majoritairement » décédés ne serait pas tout à fait erronée.

Le taux de décès était de 20,9%. Ce taux est élevé, comparé aux résultats des études occidentales car la mortalité du rétinoblastome est nulle dans les pays développés tels la France et le Canada [1, 2].

Au Sénégal, la prise en charge du rétinoblastome offre des résultats acceptables avec peu de moyen. Le taux de survie global à 5 ans sans incidents était de 70%. Au Mali la survie à 5 ans était de 50%. Chebbi au Maroc, rapporte une survie globale à 5 ans de 86,7% [43].

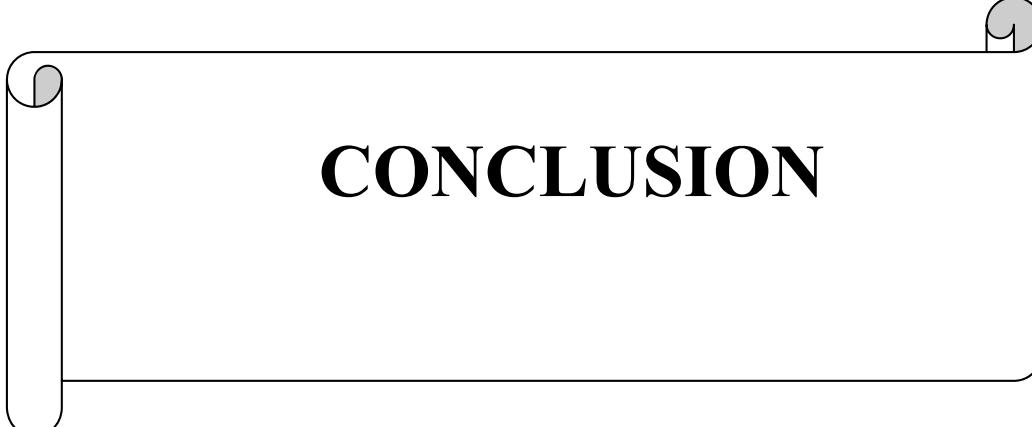
Nul doute que l'évolution de la maladie dépend en grande partie des FHG diagnostiqués à l'examen histopathologiques de la pièce opératoire. La survie à 6 ans dans cette série est passée de 80% pour les patients au stade pT2 à 40% pour les patients au stade pT4.

L'avis du pathologiste est capital dans la prise en charge post-chirurgicale du rétinoblastome.

Ces dix dernières années, plusieurs études avaient recherché les facteurs histopronostiques influençant la récidive et le décès chez les patients atteints de rétinoblastome. Les conclusions de ces études sont corroborées par cette série. Il est admis que l'envahissement du nerf optique dans sa portion retro-laminaire prédispose à la récidive [44-46]. L'atteinte de la tranche de section du NO est considérée par Kopelman et coll. comme une métastase microscopique [46]. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic favorisant le décès. Pour Cuenca et coll. l'extension extrasclérale constitue un marqueur de gravité avec un potentiel d'extension systémique et de décès élevé [47].

L'originalité de cette étude, était de rapporter à côté des facteurs histopronostiques « classiques » de gravité, que la présence d'une faible différenciation tumorale semble être un facteur indépendant de décès. Il s'agit bien sûr, d'un critère à valider par d'autres études comportant une plus grande série de patients.

L'envahissement isolé du segment antérieur sans extension extra-rétinienne considéré comme étant un facteur histologique de mauvais pronostique par certains auteurs n'était pas corroboré par cette étude [43, 48, 49].



CONCLUSION

Cette étude a porté sur les aspects anatomopathologiques des yeux énucléés pour rétinoblastome au Sénégal. Elle décrit les aspects diagnostiques, macroscopiques, histologiques et évolutifs du rétinoblastome en mettant en exergue, la corrélation entre les critères histologiques et l'évolution de la maladie.

Le rétinoblastome représente la première tumeur oculaire de l'enfant au Sénégal. Son diagnostic se fait à un stade tardif dû à une méconnaissance des signes prémices de maladie, corollaire d'un défaut de dépistage et de sensibilisation.

Il s'est agi d'une étude rétrospective du 1^{er} Janvier 2005 au 31 Décembre 2014. Etaient inclus dans cette série 106 patients (130 yeux) atteint de rétinoblastome diagnostiqués et traités au Sénégal. Les patients dont les yeux énucléés n'étaient pas examinés au laboratoire d'anatomie pathologique, les patients décédés avant le geste chirurgical, les patients chez lesquels les résultats anatomopathologiques n'étaient pas concluants ou non disponibles étaient exclus.

Au total, 67 patients (ayant 68 yeux malades) étaient retenus pour l'étude

Au terme de ce travail se dégagent les conclusions suivantes :

- Sur 115 enfants ayant une tumeur oculaire durant la période d'étude, 106 d'entre eux avaient un rétinoblastome soit une prévalence de 92,1%. Le rétinoblastome était la tumeur oculaire la plus fréquente chez l'enfant au Sénégal. L'âge moyen de découverte était de 30 mois (2,5 ans).

Le rétinoblastome était bilatéral dans 24 cas (20,7%) et diagnostiqué à un âge moyen de 23,3 mois (1,9 ans). Le rétinoblastome unilatéral était observé chez 82 enfants à un âge moyen de 30,6 mois (2,5 ans). L'œil droit était atteint dans 66 cas et l'œil gauche dans 64 cas. Le rétinoblastome familial était retrouvé dans 3 cas.

Une notion de consanguinité au premier ou au deuxième degré était présente dans 31,1%. Cette série retrouvait une distribution équitable du genre avec un sexe ratio de 1,03.

- Il était recensé durant cette étude 24 signes et symptômes distincts du rétinoblastome en proportion variable. La leucocorie et l'exophtalmie étaient les signes les plus fréquents retrouvés dans respectivement 97 cas (74,6%) et 55 cas (42,3%).

Le fond d'œil sous anesthésie générale était réalisé systématiquement en absence de contre-indication (exophtalmie, buphtalmie, hyphéma) dans 48,5%. Trois formes ophtalmoscopiques du rétinoblastome était trouvées dans cette série. La forme endophytique dans 77,8% (n=49), la forme exophytique dans 12,7% (n=8) et une forme mixte dans 9,5%. Un décollement rétinien était noté dans 23,8% des cas (n=15).

L'échographie oculaire en mode B, était réalisée que dans 18,5% des cas.

La tomodensitométrie orbito cérébrale était systématiquement réalisée devant toute suspicion de rétinoblastome dans cette étude. Des foyers de calcifications étaient présents dans 116 tumeurs (89,2%) et un décollement rétinien était associé au processus tumoral dans vingt-sept yeux. Le rétinoblastome s'étendait au-delà de la sclère dans 42 cas (32,3%). Il s'agissait d'une atteinte du nerf optique dans sa portion retro-laminaire dans 34 cas (80,6%) associée ou non à une atteinte des muscles oculomoteurs dans 21 cas (50%). Une atteinte intracrânienne était décrite chez 10 enfants (9,4%). La tige pituitaire était touchée dans 5 cas.

Aucun œil sur les 130 yeux diagnostiqués n'était au stade I ni II de REESE au moment du diagnostic. Trois yeux de patients ayant un RB bilatéral (dont l'autre œil était déjà à un stade plus avancé) étaient au stade III lors du diagnostic.

- La prise en charge thérapeutique des patients s'est faite par un traitement médical et chirurgical. Le traitement médical était une chimiothérapie systématique à raison de deux cures en moyenne avant la chirurgie. Sur le plan chirurgical, il était effectué une énucléation dans 80 cas (80,8%) et une exentération avec conservation des paupières et excision du périoste chez 19 enfants.
- Au cours de cette étude sur 99 yeux opérés, 68 (de 67 patients) étaient analysés par les pathologistes soit un taux de réalisation de 68,7%. Le prélèvement reçu était une pièce d'énucléation et une pièce d'exentération. La fixation était faite au formol 10%. La classification pTNM/UICC/2009 était utilisée dans tous les cas. L'étape macroscopique permettait de décrire l'aspect de la tumeur, ses dimensions, son siège, son mode de croissance, l'existence de foyer de nécrose et de calcification. Elle précise également l'existence d'une extension extra-oculaire, d'un décollement de la rétine et d'un envahissement macroscopique des marges de résection. Le rétinoblastome était peu différencié dans 38,2%. Un envahissement du nerf optique était trouvé dans 26,5%. Une invasion de la choroïde était présente dans 20,6% des cas. Une exérèse microscopique incomplète était trouvée dans 23,5%. Le rétinoblastome se caractérisait au Sénégal par son diagnostic à un stade évolué. La moitié des yeux évalués était à un stade pT3 ou pT4.
- Après un recul moyen de 57,2 mois, 15 enfants étaient perdus de vue. Les résultats sont satisfaisants avec une rémission complète chez 28 patients

(41,8%). Dix enfants (15%) avaient eu une récidive du côté énucléée. Il était enregistré 14 décès (20,1%). En analyse uni-variée, une bonne différenciation tumorale, une nécrose tumorale de plus de 50% et un stade pT1 étaient prédictifs d'une rémission complète. L'atteinte tumorale de la tranche de section du NO, l'invasion massive de la choroïde et un stade pT3 étaient des facteurs de risque de récidive. Une faible différenciation tumorale, une atteinte de la tranche de section du NO, un franchissement scléral tumoral et un stade pT4 étaient prédictifs du décès. La survie globale à 2 ans était de 84% et la survie globale à 5 ans était de 70%. La survie sans récidive était de 100% à 2 ans, 80% à 5 ans et de 34% à 10 ans. La survie à 6 ans de 80% pour les patients au stade pT2 passait à 40% pour les patients au stade pT4.



En tenant compte des résultats de ce travail et des difficultés rencontrées pour atteindre les objectifs que nous nous sommes fixés, nous tenons à formuler des recommandations suivantes :

A la population

Nous recommandons de :

- Consulter sans délai un médecin devant tout symptôme chez l'enfant *a fortiori* des symptômes oculaires. Nous leur recommandons de ne rien banaliser, même des larmoiements chez un enfant peuvent cacher des pathologies parfois graves.
- Participer aux campagnes de sensibilisation et de s'intéresser aux émissions de santé sur les mass médias,
- Faire confiance en la médecine moderne.

Au personnel de santé

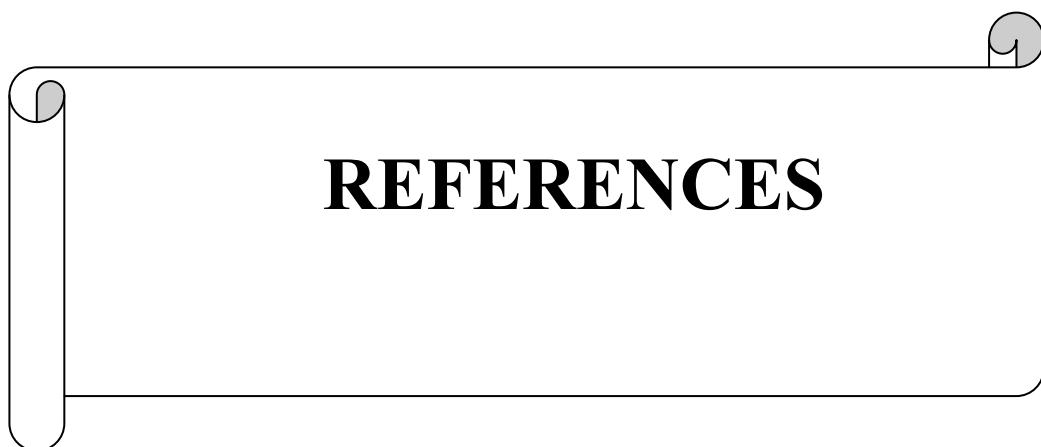
Nous suggérons de :

- Diriger les patients sans délai vers le centre de référence devant toute suspicion de rétinoblastome.
- Examiner systématiquement les yeux de chaque enfant reçu en consultation quel que soit le motif d'admission.
- Savoir passer la main à un spécialiste et d'éviter d'être téméraire jusqu'à la survenue de complication
- Recycler les médecins généralistes et les pédiatres dans le diagnostic du rétinoblastome car ils sont au premier plan de la prise en charge des enfants
- S'organiser en réseau de lutte contre le rétinoblastome.
- Mettre en place des relais de dépistage et de suivi des cas de rétinoblastome.

Aux autorités

Nous proposons de :

- Rendre gratuite la prise en charge du rétinoblastome,
- Délocaliser les centres de prise en charge du rétinoblastome,
- Organiser des campagnes de dépistage spécifique au rétinoblastome,
- Financer les projets déjà établis sur le rétinoblastome,
- Doter les services de santé de système informatique pour faciliter la recherche et le suivi des patients,
- Encourager la formation des spécialistes en ophtalmologie et oncologie pédiatrique,
- Encourager la formation de spécialistes en anatomie et cytologie pathologiques.



REFERENCES

1-National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol.* 2009 ; 44 (2):S1–88.

2-Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A et al. Results of a Multicenter Prospective Study on the Postoperative Treatment of Unilateral Retinoblastoma After Primary Enucleation. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 :1458-63

3-Sow A. S, Ndoye Rotha P. A, Moreira C, et al. Thérapeutique du rétinoblastome : expérience sénégalaise. *J Fr ophtalmol* 2014 ; 37 : 381-7

4-Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971; 68: 8 20-3.

5-Friend SH, Bernards R, Rogelj S et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.

6- Desjardins L, Couturier J, Doz F, Gauthiers-Vilars M, Sastre X. Tumeurs de la rétine. *EMC-Ophthal* 2004 ; 1 :18-37.

7-Traore F, Togo B, Sylla F et al. Le rétinoblastome : état des lieux au Mali et programme d'aide au diagnostic précoce, aux traitements et à la réhabilitation. *Bull Cancer* 2013 ; 100 (2) : 161-5.

8-Offert G, Dhermy P, Offret H. Embryologie et tératologie de l'œil. In Masson et Cie Ed. Paris 1986. Vol 1 p 296.

9-Packer Andrew J. *Manuel of retinal surgery*; 2nd Edition. Boston: Butterworth Heinemann; 2001.

- 10**-Clay CI, Derreumaux C. Embryologie de l'œil et de ses annexes. Tématologie. In : Encyd Med Chir (Ed.) Ophtalmologie , 21-080-A10 Paris Elservier : 4-2-11 ; 22p.
- 11**-Chevaleraud JP. Rappels d'anatomie dans œil et sports : Masson, Paris, 1983, 160 p. 1-7.
- 12**-Sarraux H, Lemasson C, Offert H, Renard G. Anatomie et histologie de l'œil, 2nd Ed, Paris, Masson, 1982, 218 p.
- 13**-Williamson TH. Vitroretinal surgery. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008
- 14**- Andrew J. Manuel of retinal surgery, 4nd Edition, Boston: Butterworth Heinemann, 2010.
- 15**-Chefchaouni MC, Hessissen L, Msefer-Alaoui F, Berraho A. Prise en charge du rétinoblastome. Rev Mar Mal Enf 2004, 4 : 80-4.
- 16**-AS Ka, P Imbert, C. Moreira et al. Rétinoblastome. Med trop 2003, 63 : 521- 6
- 17**-Vogel F, Genetics of retinoblastoma. Hum Genet 1997 ; 52 : 154.
- 18**-Zucker JM ; Desjardins L, Stoppat – Lyonnet D et al. Rétinoblastome EMC - Pediatr 2005 ; 2 : 322 -38
- 19**-Doz F. Rétinoblastome : aspects récents. Arch pediatr 2006 ; 13 : 1329-37.

- 20**-El Kettani A, Aderdour S, Daghoub G et al. Rétinoblastome : résultats préliminaire du protocole national de prise en charge au CHU de Casablanca. J Fr Ophtalmol 2014 ; 37 : 115-24.
- 21**-Desjarains L, Levy C, Lumbroso L et al. Le traitement actuel du rétinoblastome. J. Fr Ophtalmol 2000 ; 23 : 475-81.
- 22**- Kagmeni G, Nguefack F, Monebenimp F et al. Le Rétinoblastome dans la Région de l’Ouest Cameroun : Aspects Cliniques, Histologiques et Thérapeutiques. Health Sci Dis 2013 ; 14: 1-4.
- 23**- Jehanne M, Brisse H, Gauthier-Villars M, Lumbroso-le Rouic L, Freneaux P, Aerts I. Le rétinoblastome : les avancées récentes. Bull Cancer 2014 ; 101 : 380-7.
- 24**- Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schvartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. Med Pediatr Oncol 2003;40:158-61.
- 25**- Bellaton E, Bertozzi A I, Behar C et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2003 ; 87 : 327-9
- 26**- Chan HS, Gallie BL, Munier FL, Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. Ophthalmol Clin North Am 2005 ; 18 (1) :55-63.
- 27**-Effi AB, Koffi KE; Aman NA, Doukoure B, N'dah KJ, Koffi KD et al Descriptive epidemiology of cancers in Cote d'Ivoire. Bull Cancer 2013; 100 (2): 119 -25

28- Suryawanshi P, Ramadwar M, Dikshit R et al. A Study of Pathologic Risk Factors in Post chemoreduced, Enucleated Specimens of Advanced Retinoblastomas in a Developing Country. Arch Pathol Lab Med 2011 ; 135 : 1017-23.

29- Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. J Clin Oncol 2005 ; (23) 10 : 2272-9.

30- Wong FL, Boice JD, Abramson DH et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997 ; 277:1262-7

31-Finger P, Port J, Murphree A et al. Rétinoblastome dans AJCC. Cancer Staging Manuel. Springer Science and Business Media LLC; 2009

32-Balmer A, Munier F, Zografos L. Nouvelles Stratégies dans le traitement du rétinoblastome. J Fr Ophtalmol 2002 ; 25 (2) : 187-93.

33- Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D et al. Étoposide et carboplatine dans le rétinoblastome extraoculaire: une étude réalisée par la Société Française d'Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol 1995; 13 (4): 902-9.

34- Chan HS, Gallie BL, Munier FL, Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. Ophthalmol Clin North Am 2005 ; 18 (1) :55-63.

35- Kiratli H, Bilgiç S, Ozerdem U. Management of massive orbital involvement of intraocular retinoblastoma. Ophthalmology 1998;105:322-6.

36- Desjardins L. Diagnostic et traitement actuel du rétinoblastome. Cancer/Radiothérapie 1999 ; 3 (Suppl 1) : 98-101.

37- L. Desjardin, M Charif Chechaouni, L Lumbrosco, Levy C, B Asselain et al. Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolée ou associée à une chimiothérapie. J Fr Ophtalmol 2005 ; 28, (7) : 725-31.

38- Galle B, Erraguntla, Heon V et al. Rétinoblastome dans D. Taylor, Choyt (Eds). Ophtalmologie pédiatrique et strabisme. Chapitre 50. Elsevier ; Paris 2004 : 486-504.

39- D'Hermies F. la macroscopie du mélanome du corps ciliaire et/ou de la choroïde. J Fr ophtalmol 2002 ; 25 :439-49.

40-F d'Hermies. Aspects macroscopiques et histopronostiques du mélanome malin choroïdien. J Fr Ophtalmol 2007 ; 30 (1) : 99-107.

41- Sastre X, Guillermo L, Chantada F et al. Proceedings of the Consensus Meetings From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of Enucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma. Arch Pathol Lab Med 2009 ; 133 : 1199-202.

42- Vahedi A, Lumbroso-Le Rouic L, Levy C et al. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective à propos de 486 cas. J Fr ophtalmol 2008 ; 31 (2) : 165-172.

43-Chebbi A, Bouguila H, Boussard S, Ahari-Jeridi H, Abess I, Ben Fdhila F et al. Facteurs de risque histopathologies du rétinoblastome en Tunisie. *J Afr Cancer* 2015 ; 7 : 47 – 53.

44- Antoneli CB, Steinhorst F, Cassia Braga RK, et al. Extraocular retinoblastoma : A 13-year experience. *Cancer* 2003 ; 98:1292–8.

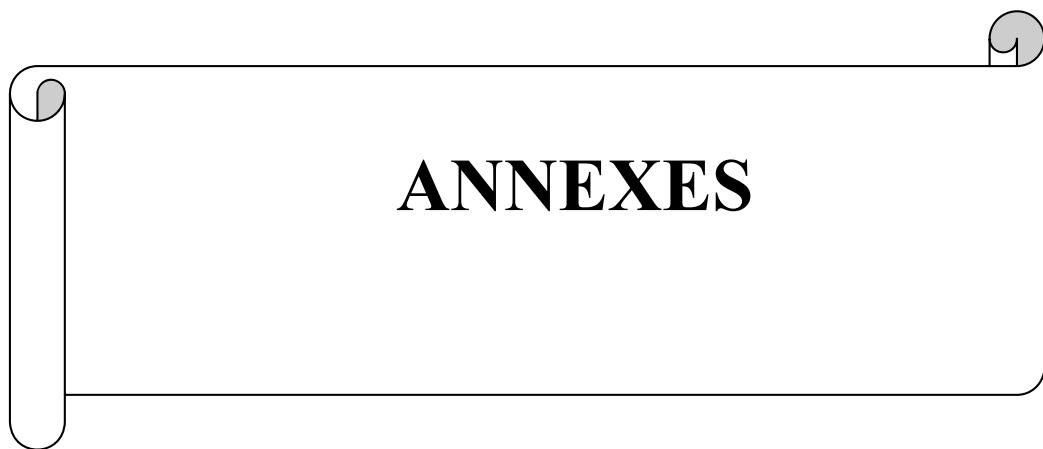
45- Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77:1206-13.

46- Kopelman JE, Mclean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94:371-7.

47- Cuenca A, Giron F, Castro D et al. Microscopic Scleral Invasion in Retinoblastoma Clinicopathological Features and Outcome. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1006-10.

48-Haik BG, Dunleavy SA, Cooke C et al. Retinoblastoma with anterior chamber extension. *Ophthalmology* 1985; 94:367-70.

49-Rubin CM, Robison LL, Cameron JD et al. Intraocular retinoblastoma group V: An analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1985; 3: 680-5.



ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS DU RB**I/ EPIDEMIOLOGIE**

Age ____ mois + 3 ans / ____

II CHIMIOTHERAPIE PRE-OPERATOIRE / ____

Protocole Oncovir-Endoxan / ____

Protocole Oncovir-VP16-Carboplastine / ____

Nombre de cure ____

Incidents et Accidents / ____ Si oui les quels / ____

-Infection et infestation / ____

Infection urinaire / ____ Mycose vulvaire / ____ Muguet buccal / ____ Autres ____

-Troubles du système sanguin et lymphatique / ____

Anémie / ____ Thrombopénie / ____ Neutropénie / ____

-Troubles généraux / ____

Asthénie / ____ veinite / ____ hyperthermie / ____

-Troubles digestifs / ____

Vomissements / ____ diarrhée / ____ constipation / ____ douleur abdominale / ____

-Troubles respiratoire / ____

Rhinorrhée / ____ toux / ____ bronchite / ____ odynophagie / ____

-Troubles du métabolisme et de la nutrition / ____

Anorexie refus de téter / ____ hyponatrémie / ____

-Troubles du système nerveux central

Convulsions / ____ céphalées / ____ léthargie / ____ insomnie / ____ adynamie / ____

-Troubles neurosensoriels / ____

Ototoxicité / ____ paresthésie / ____

-Troubles du tissu cutané et sous cutané / ____

Alopécie / ____ pustule cutanée / ____ pyodermité / ____

III INTERVENTION CHIRURGICALE /__/

Si non pourquoi

Décès /__/ refus des parents /__/ perdue de vue /__/

Si oui

Enucléation /__/ exentération /__/

Incidents et accidents /__/

IV CHIMIO POST OPERATOIRE /__/

Si non pourquoi

Décès /__/ Refus des parents /__/ Perdue de vue /__/

Si oui

Protocole Oncovir-Endoxan /__/

Protocole Oncovir-VP16-Carboplasmine /__/

Nombre de cure __

V/ EVOLUTION

Perdue de vue /__/ Rémission complète /__/ Récidive du coté énucléée /__/ Bi latéralisation /__/

Métastase /__/

Cérébrale /__/ osseuse /__/ hépatique /__/

Décès /__/

Métastase /__/ septicémie /__/ insuffisance respiratoire /__/ cause inconnue /__/

VI ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES

Anapath fait /__/

-Degré de différenciation : bien /__/ moyen /__/ peu /__/

-Nécrose + 50% /__/

-Signes histopronostiques de gravité /__/

-Invasion NO /__/

Intralaminaire /__/ laminaire /__/ retrolaminaire /__/ tranche de section /__/

-Invasion choroïde /__/

Minime /__/ massive /__/

-Invasion de la sclère /__/

-Atteinte extra scléreuse /__/

-Atteinte chambre antérieure /__/

-Sade pT

pT1/__/ pT2/__/ pT3/__/ pT4/__/

ASPECTS EVOLUTIFS DU RB ET CORRELATION AVEC LES CRITERES HISTOLOGIQUES

I/ ETUDE

Date d'origine : ____ / ____ Date des dernières nouvelles ____ / ____ Date de pointe Oct / 201

II/ ETAT A LA DATE DES DERNIERES NOUVELLES

Perdue de vue /__/ Rémission complète /__/ Récidive du coté énucléé /__/ Décès /__/ Décès spécifique /__/

Vivant /__/

III/ ETAT A LA DATE DE POINTE

Perdue de vue /__/ Rémission complète /__/ Récidive du coté énucléé /__/ Décès /__/ Décès spécifique /__/

Métastase /__/ Vivant /__/

IV ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES

-Degré de différenciation : bien /__/ moyen /__/ peu /__/

-Nécrose + 50% /__/

-Invasion NO /__/ Intralaminaire /__/ retrolaminaire /__/ tranche de section /__/

-Invasion choroïde /__/ Minime /__/ massive /__/

-Invasion de la sclère /__/ Envahissement sclèreuse /__/ Franchissement /__/

-Atteinte chambre antérieure /__/

-Sade pT pT1/__/ pT2/__/ pT3/__/ pT4/__/

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

Proposed Classification of Retinoblastoma

Stage 0. Patients treated conservatively

Stage I. Eye enucleated, completely resected histologically

Stage II. Eye enucleated, microscopic residual tumour

Stage III. Regional extension

- a. Overt orbital disease
- b. Preauricular or cervical lymph node extension

Stage IV Metastatic disease

- a. Hematogenous metastasis (without CNS involvement)
 - 1. Single lesion
 - 2. Multiple lesions
- b. CNS extension (with or without any other site of regional or metastatic disease)
 - 1. Prechiasmatic lesion
 - 2. CNS mass
 - 3. Leptomeningeal and CSF disease

Proposed Subclassification of Extra-Retinal Stages I and II Retinoblastoma

N0. No tumor in optic nerve

N1. Pre- or intra-laminar invasion

N2. Retrolaminar invasion, margin clear of tumor

N3. Resection margin and/or subarachnoid invasion

NX. Unknown

C0. Choroid negative

C1. Minor choroid invasiona

C2. Massive choroidal invasiona

S0. No scleral involvement

S1. Microscopical extension into sclera

S2. Microscopical extension through sclera into the orbit