

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 2019

N°25

**PRISE EN CHARGE DU RETINOBLASTOME AU
SENEGAL : A PROPOS DE 178 CAS.**

MEMOIRE

Pour obtenir le Diplôme D'Etudes Spécialisées (D.E.S)

En Ophtalmologie

Présenté et soutenu publiquement

Le 14 février 2019

PAR

Dr El Hadji Coumba Diouf Guissé

JURY

PRESIDENT: M. Papa Amadou NDIAYE Professeur titulaire

MEMBRES : Mme Paule Aida NDOYE ROTH Professeur titulaire

M.EL Hadji Amadou BA Professeur assimilé

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Mme Paule Aida NDOYE ROTH Professeur titulaire

CO-DIRECTEUR DE MEMOIRE : M. Aboubacry Sadikh SOW Maître de conférences titulaire

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A MES PARENTS

Je ne vous remercierai jamais assez mes chers et adorables parents.

Par la grâce de Dieu vous avez bien pris soin de moi alors que je n'étais rien ; inculquée une bonne éducation et me mettre sur le droit chemin.

Je prie ALLAH de veiller sur vous et de vous prêter longue vie avec une très bonne santé.

A MES BEAUX PARENTS

C'est une très grande chance pour moi de vous avoir à mes côtés. Votre soutien et vos conseils me vont tout droit au cœur.

Que la protection d'ALLAH soit votre compagnon de tous les jours.

Longue vie à vous avec une santé de fer.

A MA TRES CHERE EPOUSE

Dr Awa Ndiaye GUISSÉ

Gynécologue-obstétricienne

Tu as toujours été là pour me soutenir ; merci de m'avoir donné deux magnifiques filles qui me procurent une énergie incommensurable. Sur tous les murs que je trouverai, juste en dessous j'écirai, que j'ai la meilleure épouse sur terre. Je te souhaite longue vie avec une santé de fer pour bien s'occuper de moi et de nos deux trésors ; je te souhaite également une carrière professionnelle remplie de succès.

A MES FRERES ET SŒURS

Un très grand merci à vous aussi ; je vous souhaite une excellente carrière professionnelle dans vos domaines respectives.

Faites de l'éthique, le travail pour un intérêt général et l'amour de votre patrie un combat de tous les jours.

A MES CAMARADES DE PROMOTION

Ce fût un grand honneur pour moi d'être à vos côtés durant ces quatre dernières années. Je vous souhaite une excellente carrière professionnelle et vous exhorte à créer autour de vous un environnement compétent garantie d'une réussite.

A TOUT LE PERSONNEL ENSEIGNANT DU D.E.S D'OPHTALMOLOGIE

AUX INTERNES ET ANCIENS INTERNES

Un grand merci à vous tous.

A notre Maître et co-directeur de Mémoire

Le Maître de conférences titulaire Aboubacry Sadikh SOW

Vos conseils avisés et votre soutien quotidien ont été d'un grand apport dans notre formation et dans la réalisation de ce travail. Votre simplicité et votre esprit d'ouverture nous ont particulièrement impressionnés. Travailler avec vous a été un honneur.

Personnellement je vous dis merci pour tout.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos sentiments respectueux et de notre reconnaissance.

Qu'ALLAH veille sur vous et sur tous les vôtres.

Au Dr Joseph Matar NDIAYE

Maître de conférences assimilé

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre.

Nous apprécions votre soutien sans faille pour la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de mon estime et de ma profonde reconnaissance. Puisse Dieu vous accorder longue vie avec beaucoup de succès.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements à :

- Tout le personnel de la clinique ophtalmologique de l'hôpital Aristide Le DANTEC
- Tout le personnel de la clinique ophtalmologique de l'hôpital Abass NDAO
- L'unité d'oncopédiatrie de l'hôpital Aristide Le DANTEC

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître, Président du jury

Professeur Titulaire Papa Amadou NDIAYE

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président de notre jury de mémoire.

Notre passage dans votre service nous a confortés dans notre décision d'embrasser cette noble spécialité qu'est l'ophtalmologie.

Votre rigueur scientifique, vos qualités de formateur et votre goût du travail bien fait ne sont plus à démontrer.

Soyez assuré, cher maître, de notre profond respect et de notre éternelle reconnaissance.

QU'ALLAH le tout puissant veille sur vous et sur les vôtres.

A notre Maître et juge

Professeur assimilé El Hadji Amadou BA

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury de Mémoire nous honore. Nous avons été particulièrement séduits par votre simplicité, votre abord facile et votre culture médicale.

Veillez croire, cher Maître, à l'expression de nos sincères remerciements et notre éternelle reconnaissance.

QU'ALLAH veille sur vous et sur les vôtres.

A notre Maître et Directeur de Mémoire

Professeur titulaire Paule Aida Ndoeye RHOT

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail. Votre rigueur sans égale, votre goût du travail bien fait, votre humanisme nous ont particulièrement marqués depuis nos premiers pas en ophtalmologie. Vous nous avez conforté dans notre choix pour cette spécialité par vos enseignements tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

Nous ne trouverons jamais assez de mots pour vous témoigner de notre reconnaissance et notre profonde estime.

Puisse ALLAH vous donner une très bonne santé et répandre sa grâce sur vous et tous les vôtres.

LISTE DES ABREVIATIONS

DR : Décollement de rétine

FO : Fond d'œil

GO : Globe oculaire

IRC : International Retinoblastoma Classification

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MOM : Muscles oculomoteurs

NO : Nerf optique

OCT : Tomographie en cohérence optique

PDC : Produit de contraste

RB1 : Gène du rétinoblastome situé sur le bras long du chromosome 13

RETCAM : Caméra numérique grand angle pour la rétine

TDM : Tomodensitométrie

GFAOP : Groupe Franco-Africain d'oncologie pédiatrique

HALD : Hôpital Aristide le Dantec

HOGGY : Hôpital Général de Grand Yoff

Rb : Rétinoblastome

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Leucocorie	6
Figure 2	: Exorbitisme	6
Figure 3	: Buphtalmie	6
Figure 4	: Répartition selon le sexe	35
Figure 5	: répartition des patients selon la notion de consanguinité parentale	36
Figure 6	: Répartition selon la latéralité du rétinoblastome	37
Figure 7	: répartition selon le type de rétinoblastome	38
Figure 8	: Evolution en fonction de l'issu	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Répartition selon l'incidence annuelle de cas de rétinoblastome .	
	34
Tableau II	: Résultats de l'échographie oculaire	39
Tableau III	: Résultats de la TDM	39
Tableau IV	: Envahissement du NO à l'histologie	40
Tableau V	: Répartition selon le traitement.....	41

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	0
PREMIERE PARTIE	2
1. Epidémiologie.....	3
1.1. Fréquence	3
1.2 Age de survenue	3
1.3 Facteurs de risque.....	4
2. Diagnostic	4
2.1. Diagnostic positif	4
2.1.1. Sémiologie.....	4
2.1.1.1 Les signes classiques.....	4
2.1.1.2. Les signes atypiques.....	5
2.1.2. L'examen clinique.....	7
2.1.2.1 L'anamnèse	7
2.1.1.2. L'examen ophtalmologique	7
2.1.1.3.L'examen oncopédiatrique.....	8
2.1.3. Les examens paracliniques.....	9
2.1.3.1 Les examens radiologiques	9
2.1.4. Les présentations cliniques	11
2.1.5. Le rétinoblastome trilatéral	11
2.2. Diagnostic différentiel.....	11
3. Suivi	13
4. Pronostic.....	14
5. Classifications	16

5.1. Classification de REESE ELLSWORTH.....	16
5.2. Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)	17
6.3 Classification ABC ou classification internationale rétinoblastome intraoculaire (CIRI)	17
6. Traitement.....	19
6.1. Traitement curatif.....	19
6.1.1. Buts.....	19
6.1.2. Moyens	19
6.1.2.1. Moyens chirurgicaux.....	19
6.1.2.1.1 L'énucléation.....	19
6.1.2.1.2 L'exentération	21
6.1.2.2. Moyens conservateurs.....	22
6.1.2.2.1 La chimiothérapie.....	22
6.1.2.2.2 La thermochimiothérapie	24
6.1.2.2.3 La radiothérapie externe.....	24
6.1.2.2.4 La brachythérapie	24
6.1.2.2.5 La photocoagulation.....	25
6.1.2.2.6 La cryothérapie.....	25
6.1.2.2.7 La protonthérapie	26
6.1.3. Nouvelles modalités Thérapeutiques du GFAOP	26
6.1.4. Indications	27
6.1.5. Traitement préventif.....	28
6.1.6. Surveillance	29
DEUXIEME PARTIE.....	29
1. Patients et méthodes.....	30
1.1. Cadre d'étude	30

1.2. Type et période d'étude.....	30
1.3. Méthode de collecte des données	32
1.4. Traitement des données.....	33
1.5 .Protocoles de chimiothérapie	33
2. Résultats	34
2.1. Données épidémiologiques	34
2.1.1. Fréquence	34
2.1.2. Age au diagnostic	34
L'âge moyen au moment du diagnostic était de 32,5 mois avec des extrêmes allant de 2mois à 8ans.....	34
2.1.3. Sexe	35
2.1.4. Facteurs étiologiques.....	35
2.2. Donnés cliniques	36
2.2.1. Signes cliniques.....	36
2.2.2. Latéralité.....	37
2.2. 3. Fond d'œil	38
2.3. Données paracliniques.....	39
2.3.1. Echographie.....	39
2.3.2. Tomodensitométrie (TDM).....	39
2.3.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)	40
2.3.4. Histologie	40
2.4. Traitement	41
2.5. Evolution et pronostic	42
3. Commentaires	43
3.1. Aspects épidémiologiques.....	43
3.1.1. Fréquence	43
3.1.2. Age au moment du diagnostic.....	43
3.1.3. Sexe	44

3.1.4. Facteurs étiologiques.....	45
3.1.4.1. Antécédent familial	45
3.1.4.2 Consanguinité parentale	45
3.2. Aspects cliniques.....	45
3.2.1. Latéralité.....	45
3.2.2. Signes fonctionnels	46
3.2.3. Fond d'œil	47
3.3. Aspects paracliniques.....	48
3.3.1. Echographie.....	48
3.3.2. TDM et IRM.....	48
3.3.3. Histologie	50
3.4. TRAITEMENT	50
3.4.1. La Chimiothérapie.....	50
3.4.2. Geste chirurgical	52
3.5. Evolution	53
CONCLUSION.....	54
BIBLIOGRAPHIE	54

INTRODUCTION

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale, développée aux dépens des cellules jeunes de la rétine, survenant ainsi chez le nourrisson et le jeune enfant.

C'est la tumeur intra oculaire la plus fréquente de l'enfant et son diagnostic prénatal est possible.

L'incidence du rétinoblastome tourne autour d'un cas pour 15000 à 20000 naissances [45].

Ce cancer se développe chez les enfants porteurs de deux allèles pathologiques du gène RB1 (gène suppresseur de tumeur) situé sur le chromosome 13 [48].

Il est unilatéral dans 60% des cas et les formes bilatérales sont héréditaires.

Le principal signe clinique d'appel est la leucocorie qui implique un examen ophtalmologique urgent et complet avec fond d'œil sous anesthésie générale, des examens complémentaires (échographie oculaire en mode B, IRM, la tomomodensitométrie par contre est à limiter du fait de ces effets nocifs sur les enfants) et une prise en charge précoce.

L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 2 ans .En cas d'atteinte bilatérale, le pronostic visuel peut être mis en jeu. Des facteurs de risque infectieux et environnementaux ont été rapportés, mais leur impact est non encore établi [20].

Il s'agit dans cette étude de poursuivre la thèse du Docteur Nafissatou Fall Diagne qui portait sur la prise en charge du rétinoblastome par l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie sur une durée de 8 ans (de janvier 2006 à Mai 2014) et qui portait sur 117 patients.

L'objectif de ce travail est d'apprécier les résultats définitifs de l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie dans le traitement du rétinoblastome sur une durée de 12 ans (de Janvier 2006 à Décembre 2017.)

Notre étude a porté sur une population de 178 malades suivis à la Clinique Ophtalmologique de l'Hôpital Aristide Le Dantec, en collaboration avec le service d'Oncologie Pédiatrique du même hôpital.

Après un rappel sur le rétinoblastome, nous décrirons notre méthodologie, puis nous livrerons les résultats obtenus lors de l'exploitation des dossiers, que nous comparerons aux données de la littérature sous forme de commentaires, suivis d'une conclusion.

PREMIERE PARTIE

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence

Le rétinoblastome est le cancer le plus fréquent de l'enfant et survient dans 1 cas sur 15000 à 20000 naissances. Il est en général diagnostiqué avant l'âge de 5ans.

Néanmoins, même s'ils concernent toujours les jeunes enfants, les âges moyens au diagnostic sont très nettement supérieurs dans les pays en développement.

En effet, la méconnaissance des signes discrets précoces de la pathologie et le manque de moyens des systèmes médicaux de ces pays sont responsables de retards au diagnostic qui compromettent le pronostic vital [10]. Il n'y a pas de prédominance de race ni de sexe, ou pour l'œil droit ou gauche [73].

1.2 Age de survenue

Le rétinoblastome est une maladie du début de la vie. Il peut déjà se développer pendant la période de gestation. Les signes d'appels peuvent donc être présents à la naissance, mais les diagnostics aux premiers jours ne sont pas la règle, sauf peut-être pour les cas familiaux.

Cependant en pratique, l'âge moyen lors d'apparition du premier signe est différent selon l'uni ou la bilatéralité des lésions (plus tardif dans les formes unilatérales). Cette notion est subjective puisqu'elle n'est enregistrée qu'au moment de son observation et non de sa réelle apparition [83].

Cet âge est de l'ordre de 16 mois en moyenne, 7 mois pour les cas bilatéraux, 24 mois pour les cas unilatéraux [4, 5, 19, 32].

1.3 Facteurs de risque

Des facteurs de risque infectieux (infection à HPV) ou environnementaux favorisant la survenue du rétinoblastome ont été rapportés, mais ne peuvent être considérés comme établis [20].

La survenue plus fréquente de rétinoblastome chez les enfants nés de grossesse par procréation médicalement assistée a été signalée, mais non encore confirmée [6].

Des antécédents familiaux de rétinoblastome constituent aussi un facteur de risque [6]. Parmi les formes héréditaires, on définit les formes familiales par l'existence d'au moins deux patients atteints dans une même famille, le plus souvent un parent et un enfant. Dans les formes unilatérales, 60% des cas sont sporadiques et 15% multifocaux héréditaires. [75]

2. Diagnostic

2.1. Diagnostic positif

2.1.1. Sémiologie

2.1.1.1 Les signes classiques

La découverte d'une leucocorie ou d'un strabisme persistant chez le jeune enfant ou le nourrisson sont souvent les premiers signes du rétinoblastome [10].

- **La leucocorie :** c'est la manifestation la plus fréquente du rétinoblastome. Elle est présente dans près de 60% des cas [83]. Elle correspond au reflet blanchâtre de la pupille et traduit toujours une tumeur relativement évoluée [73]. Elle correspond à la visualisation directe de la tumeur à travers l'aire pupillaire. Elle a volontiers un caractère intermittent et fugace, dépendant de l'éclairage, du degré de dilatation pupillaire, de la position du regard, de

l'angle d'observation et surtout, de la taille et de la localisation de la tumeur. Cette variabilité du phénomène est une cause fréquente de retard diagnostique [83]. Elle peut être vue précocement sur certaines photos prises au flash, mais les parents ne sont pas toujours informés de la signification de cette tâche blanche [49]. Lorsque la tumeur grossit, la leucocorie devient permanente : c'est l'aspect classique d'œil de chat amaurotique [73].

- **Le strabisme** : deuxième signe d'appel de la maladie, est un signe d'appel qui peut être relativement précoce lorsque la tumeur est localisée dans la région maculaire. Il peut s'agir d'un strabisme convergent ou divergent. Il est parfois très précoce et souvent interprété à tort comme une faiblesse passagère des muscles oculomoteurs. Il est donc obligatoire de faire un fond d'œil à tout enfant strabique [73].

2.1.1.2. Les signes atypiques

- Le nystagmus peut être un signe révélateur surtout lorsque la tumeur est bilatérale.
- La buphtalmie traduit en général une forme évoluée de la maladie et justifie une prise en charge thérapeutique adaptée.
- La néovascularisation irienne est fréquente dans les formes évoluées de rétinoblastome et est secondaire à l'ischémie du segment postérieur provoquée par la tumeur. Elle peut être responsable d'une hypertonie oculaire avec douleurs et œdème de la cornée.
- Un hyphéma spontané peut survenir et celui-ci doit faire pratiquer un fond d'œil surtout en l'absence d'antécédent traumatique.

Lorsque le fond d'œil est inexplorable, un examen échographique ou un IRM peuvent être nécessaires. Une hémorragie du vitré est parfois révélatrice.

- Le pseudohypopion peut se voir lorsqu'il existe un envahissement de la chambre antérieure, soit dans les formes évoluées de rétinoblastome, soit dans les formes infiltrantes. Il peut orienter à tort vers une uvéite.
- Des signes inflammatoires sont parfois rencontrés du fait de la nécrose spontanée massive de la tumeur. Ainsi on peut observer une uvéite, un œdème des paupières, une conjonctivite, voire parfois un exorbitisme, une panophtalmie ou une cellulite [73].



Figure 1: Leucocorie



Figure 2: Exorbitisme



Figure 3: Buphtalmie

2.1.2. L'examen clinique

2.1.2.1 L'anamnèse

Elle est essentielle et permet à elle seule, dans les cas familiaux, d'établir un diagnostic de quasi-certitude. La présence d'un cas de rétinoblastome chez l'un des parents, ou chez un membre de la famille, doit être soigneusement recherchée. Il faut s'enquérir avec insistance de la présence éventuelle d'une maladie oculaire apparue en bas âge, qui aurait nécessité une énucléation, de tout autre cancer de la petite enfance ou des cas de cécité. Il faut aussi rechercher les cancers de toute nature, apparus à n'importe quel âge, car il existe chez les membres d'une famille atteinte un risque plus élevé de tumeurs malignes [58].

Un arbre généalogique sur trois générations au moins sera établi à chaque fois et complété, au besoin, par des recherches ultérieures (l'âge lors de l'apparition du premier signe, la nature exacte et les caractéristiques de ce signe, son évolution chronologique précise). On s'enquerra enfin de toutes autres notions relevant de l'épidémiologie et du diagnostic différentiel : déroulement de la grossesse et de l'accouchement, notion de prématurité, poids de naissance, oxygénothérapie, origine, niveau économique, culturel et social, âge des parents, traumatismes, autres affections oculaires héréditaires, contact étroit avec des animaux (chiots), géophagie...[75].

2.1.1.2. L'examen ophtalmologique

Le diagnostic de rétinoblastome reste clinique, fondé sur l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale [20], car l'examen de la rétine périphérique implique une indentation sclérale douloureuse. Il suppose une infrastructure et un équipement lourds généralement disponibles uniquement dans des centres spécialisés [83].

Le fond d'œil permet la visualisation de la lésion tumorale qui apparaît en relief, blanche, hypervascularisée avec une dilatation angiomateuse des vaisseaux.

Les formes exophytiques ont tendance à décoller la rétine alors que les formes endophytiques envahissent plutôt la cavité vitréenne. L'essaimage vitréen est un facteur de gravité non négligeable [97].

L'ophtalmoscopie indirecte binoculaire est l'examen de choix, indispensable pour un examen minutieux de toute la surface rétinienne jusqu'à l'extrême périphérie, y compris l'ora serrata, impliquant en conséquence une indentation sclérale sur 360°.

Seront soigneusement reportés : la latéralité des lésions, leurs dimensions (surface et volume), leur localisation, en mentionnant en particulier leur rapport avec les structures sensibles (nerf optique, macula, ora serrata), les anomalies vasculaires, les hémorragies et les exsudats éventuels, la présence de calcifications, d'essaimage vitréen, rétinien et sous rétinien, un décollement de rétine et les quadrants concernés, des signes d'endophtalmie. Toutes ces caractéristiques seront rapportées sur un schéma [75].

La mémorisation des images du fond d'œil a été améliorée grâce à la caméra spécifique grand angle ou Retcam [20].

2.1.1.3. L'examen oncopédiatrique

Il s'agit d'un examen clinique standard de pédiatrie. Il comporte un examen physique complet de tous les appareils recherchant des lésions cutanées, des signes dysmorphiques et neurologiques (retard de croissance, surdité...).

2.1.3. Les examens paracliniques

2.1.3.1 Les examens radiologiques

- **L'échographie oculaire :** c'est l'examen de première intention, très accessible, peu coûteuse, non invasive, reproductible, permettant un diagnostic de forte présomption.

Elle permet de mesurer les dimensions tumorales et peut montrer des calcifications intra-tumorales [20].

Cependant l'absence de signes échographiques de rétinoblastome n'élimine pas le diagnostic en raison de l'existence de formes infiltrantes.

- **La tomodensitométrie :** peut aussi montrer des calcifications intra-tumorales [68]. Elle est surtout réalisée en cas de doute diagnostique. Elle permet également de visualiser une éventuelle atteinte du nerf optique, ou des tumeurs intracrâniennes.

On reconnaît maintenant que la dose de radiation émise lors de la TDM augmente le risque de néoplasies secondaires non Rb chez les enfants qui ont une mutation de la lignée germinale. À cette image, on préfère l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et de l'orbite, parce qu'elle a une plus grande résolution et permet d'éviter la radiation, bien qu'elle soit ordinairement moins facile d'accès [30].

- **L'imagerie par résonance magnétique :** Elle est préférée pour le bilan d'extension, car elle permet de mieux visualiser les nerfs optiques. Elle contribue au diagnostic différentiel dans les formes infiltrantes diffuses dont le tableau clinique est proche de celui des uvéites [8], mais aussi des lésions imitant le rétinoblastome comme dans la maladie de Coats.

- **RetCam** : La caméra numérique grand angle pour la rétine est devenue la norme mondiale des centres de traitement du rétinoblastome, pour prendre des images haute résolution de la partie postérieure et périphérique de la rétine, dont la comparaison permettra éventuellement de suivre la progression ou la régression de la maladie. La dépression sclérale, jointe à l'imagerie RetCam, permet de documenter les tumeurs jusqu'à l'ora serrata. Utilisée par un spécialiste expérimenté de l'imagerie, la RetCam détectera mieux que l'ophtalmoscopie indirecte les tumeurs Rb à leur premier stade, lorsque le traitement requis est moins agressif. Avec la RetCam, l'angiographie à la fluorescéine révèle les aires de vascularisation de la tumeur [43].

3.1.3.2. Les dosages enzymatiques

- La ponction de chambre antérieure avec dosage de l'énolase et de la LDH est exceptionnellement pratiquée et réservée aux formes posant un véritable problème diagnostique. Chez les enfants atteints de rétinoblastome l'iso-enzyme gamma de la NSE et la LDH sont augmentés dans l'humeur aqueuse.

➤ 3.1.3.3. L'évaluation du terrain

Elle est composée d'un bilan biologique (NFS, GSRh, test d'Emmel, TP-TCK), d'examens biochimiques (transaminases et bilirubinémie pour le bilan hépatique, azotémie et créatininémie pour le bilan rénal, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, triglycéridémie, lipidémie et protidémie). Des dosages sérologiques sont également faits : VIH, toxoplasmose, toxocarose, rubéole, syphilis, antigène Hbs ; de même l'examen parasitologique des selles (KOP).

➤ 3.1.3.4. L'évaluation de l'extension tumorale

La TDM et l'IRM orbito-cérébrales sont les examens de choix pour apprécier les extensions orbitaires et intracrâniennes.

Les extensions pulmonaire et osseuse sont appréciées par la radiographie pulmonaire et osseuse et la scintigraphie osseuse.

L'échographie abdominale permet d'évaluer l'extension tumorale à l'abdomen.

2.1.4. Les présentations cliniques

Elles sont fonction du stade évolutif de la maladie au moment du diagnostic.

On distingue donc :

- **Les formes évolutives**
- **Les formes anatomo-cliniques**

2.1.5. Le rétinoblastome trilatéral

C'est un syndrome rare associant un rétinoblastome unilatéral ou bilatéral héréditaire à une tumeur neuroblastique intracrânienne [39].

2.2. Diagnostic différentiel

Certains rétinoblastomes s'accompagnent d'une véritable réaction inflammatoire qui peut être limitée aux paupières ou plus étendue avec un aspect de pseudotumeur inflammatoire de l'orbite.

Des associations rares ont également été décrites avec une cataracte congénitale, une persistance du vitré primitif ou une microphthalmie.

Les principaux diagnostics différentiels évoqués dans la littérature sont :

- **la cataracte congénitale** qui est l'opacification plus ou moins complète du cristallin
- **la maladie de Coats** est une pathologie idiopathique non héréditaire probablement congénitale, à prédominance masculine, unilatérale dans 95 % des cas. L'âge moyen au diagnostic est de 3 ans. Cliniquement, elle se

traduit par une anomalie des vaisseaux rétiniens à l'origine de télangiectasies, d'exsudats sous-rétiniens et de décollement de rétine

- **la persistance et l'hyperplasie du vitré primitif** est une malformation congénitale non héréditaire due à un défaut de régression de la vascularisation fœtale du vitré primitif. Les signes cliniques sont la leucocorie, la microphthalmie et l'étirement des procès ciliaires. L'atteinte du segment postérieur se manifeste par une déformation papillaire avec une membrane fibrovasculaire dense et par une persistance de l'artère hyaloïde. Il s'agit d'un vestige de la vascularisation foetale du vitré primitif, pouvant relier le nerf optique à la face postérieure du cristallin.
- **la toxocarose** peut également simuler un rétinoblastome infiltrant diffus. Il s'agit d'une parasitose au *Toxocara canis* d'origine animale (intestin du jeune chiot). Cliniquement, il peut se présenter comme un granulome isolé au pôle postérieur ou comme une endophtalmie chronique diffuse avec des signes inflammatoires (douleur oculaire, rougeur, hyalite, hypopion) pouvant prêter à confusion avec la forme infiltrante diffuse du rétinoblastome
- **la toxoplasmose** dont les cicatrices sont généralement faciles à différencier d'un rétinoblastome
- **la maladie des griffes du chat** est assez rare et peut donner des lésions blanchâtres trompeuses
- **le pli falciforme ou pli rétinien congénital** est considéré par beaucoup comme la manifestation postérieure de la persistance et l'hyperplasie du vitré primitif
- **le colobome** est une malformation papillaire congénitale liée à une fermeture incomplète de la fente embryonnaire. Au fond d'œil, il apparaît comme une lésion blanchâtre en cratère surplombé de vaisseaux rétiniens.

- **les tumeurs bénignes** (astrocytome et hamartome combiné de la papille et du neuro épithélium) et les tumeurs plus agressives (médulloépithéliome)[2,80].

3. Suivi

Le dépistage précoce semble être le volet le plus important du suivi nécessitant une surveillance dès la naissance. Seules quelques études ont montré des résultats intéressants en termes de conservation oculaire et d'acuité visuelle finale chez les patients avec une histoire familiale positive dépistés très tôt par un examen du fond d'œil à intervalles réguliers et sous anesthésie générale.

La recommandation pour les enfants ayant des antécédents familiaux de rétinoblastome, est de réaliser un dépistage de fond selon un calendrier basé sur le risque absolu. L'évaluation des risques dépend du contexte clinique et des résultats des tests génétiques.

Pour l'enfant connu porteur d'une mutation du gène RB1 et pour l'enfant d'un parent avec une histoire personnelle de rétinoblastome bilatéral (ou unilatéral multifocal), le protocole de dépistage suivant est recommandé : fond d'œil dans les huit premiers jours après la naissance, puis tous les mois jusqu'à 18 mois, puis progressivement effilée pour tous les 3 mois.

Pour l'enfant d'un parent avec une histoire personnelle de RB unilatéral et unifocal et pour les frères et sœurs d'un enfant atteint de RB bilatéral (ou unilatéral multifocal), le protocole de dépistage recommandé est le suivant : fond d'œil dans le premier mois après la naissance, tous les 2 mois jusqu'à 2ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 4 ans.

Dans les mois et les premières années qui suivent la fin du traitement, la surveillance ophtalmologique se poursuit sous anesthésie générale à un rythme mensuel, puis est progressivement espacé, mais maintenu au moins à un rythme

trimestriel. Le but de ce suivi est de dépister le plus précocement possible les récurrences intraoculaires ou les nouvelles tumeurs, afin d'augmenter les chances de préservation oculaire et visuelle. Le risque de récurrence diminue avec le temps, mais des récurrences ou de nouvelles tumeurs peuvent survenir même tardivement; la collaboration de l'enfant s'améliorant, la surveillance ophtalmologique se poursuit en consultation, mais ne s'espace pas au-delà du rythme trimestriel. La surveillance comprend également le suivi du handicap visuel (en évaluant l'acuité visuelle à distance corrigée au niveau du meilleur œil) et de sa prise en charge, ainsi que la détection d'un exceptionnel retentissement auditif de la chimiothérapie à la carboplatine. L'objectif essentiel de ces consultations de suivi, outre la détection d'une récurrence et la surveillance de l'autre œil dans les formes unilatérales, est l'information graduée de ces patients sur le risque de transmission de la maladie et le risque de second cancer, les conduisant à une consultation d'information génétique à l'adolescence ou l'âge adulte jeune[16]. Enfin, l'évaluation du retentissement fonctionnel et de l'orientation vers les structures spécialisées du handicap visuel, lorsque cela est nécessaire, est une partie également essentielle du suivi, dès la petite enfance et même lorsque le handicap est relativement modéré : une prise en charge précoce et adaptée est le garant de l'optimisation des résultats à long terme [20].

4. Pronostic

La survie à 5 ans est excellente, puisqu'elle est supérieure à 90% dans la littérature [69, 70,77].

Le pronostic visuel dépend avant tout de la latéralité, de la localisation, de la taille, des modalités thérapeutiques et de leurs effets indésirables [83].

Les résultats visuels sont souvent excellents lorsque la tumeur est en dehors de la macula [17].

Le risque oncologique de récurrence extraoculaire du rétinoblastome est devenu rarissime dans les pays industrialisés. Une nouvelle classification a récemment été publiée permettant de stratifier la gravité des différentes atteintes extraoculaires [11]. Le pronostic des formes avec atteintes extraoculaires, orbitaires et ganglionnaires prétragiennes ou cervicales, est nettement amélioré par le recours à la chimiothérapie conventionnelle et la radiothérapie [21]. Les atteintes métastatiques, essentiellement de l'os et la moelle osseuse, mais épargnant le système nerveux central, sont devenues plus souvent accessibles aux traitements grâce à l'utilisation de chimiothérapies intensives avec support de cellules souches hématopoïétiques [54]. En revanche, les atteintes métastatiques atteignant le système nerveux central restent de mauvais pronostic, malgré des résultats préliminaires encourageants de certaines combinaisons de chimiothérapie [23].

Le risque de second cancer existe malheureusement toujours chez les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome [47]. Le plus précoce d'entre eux est le rétinoblastome dit « trilatéral » qui est une tumeur neuroectodermique primitive centrale de la région pinéale (pinéoblastome) ou suprasellaire : il s'agit d'une cause rare de second cancer après rétinoblastome, survenant le plus souvent vers l'âge de 4–5 ans, mais parfois plus précoce, voire concomitant au diagnostic de rétinoblastome; son pronostic est sombre [7].

Les enfants irradiés au niveau du massif facial présentent un risque accru de tumeurs secondaires (10 à 50% à 20 ans) [52,53] et notamment de tumeurs osseuses en territoire irradié. Le pronostic de ces tumeurs après rétinoblastome reste péjoratif, avec souvent une chimiorésistance et une absence d'opérabilité. Mais des sarcomes de type ostéogène peuvent également survenir, souvent sur des os longs, en dehors de toute irradiation. De nombreux autres cancers secondaires sont possibles chez ces patients, souvent à l'âge adulte (tumeurs

gliales, mélanomes, carcinomes). Il est important d'informer les familles et les patients eux-mêmes sur l'attention à apporter aux symptômes possibles de ces secondes tumeurs et de leur suggérer d'éviter les conduites majorant le risque telles que le tabagisme ou l'exposition solaire excessive [20].

5. Classifications

Elles permettent d'apprécier la taille des tumeurs, l'état de la rétine et du vitré.

5.1. Classification de REESE ELLSWORTH

En 1958, la classification de Reese-Ellsworth (R-E) était conçue pour prédire le résultat des yeux traités en radiothérapie par faisceau externe [25]. Puisque les complications à long terme de la radiation, chez les enfants avec mutations constitutives RB1, comprennent un risque pour toute la vie de cancers secondaires non Rb, avec peu de chances de survie, la chimiothérapie et la thérapie focale ont remplacé la radiothérapie comme traitement primaire dans le monde [52] et la classification de Reese n'est plus d'actualité.

DP : diamètre papillaire = 1,5 cm.

1) : Très favorable

- a) Tumeur unique, inférieure à 4DP, en arrière de l'équateur
- b) Tumeurs multiples, inférieure à 4DP, en arrière de l'équateur

2) : Favorable

- a) Tumeur unique, 4 – 10 DP, en arrière de l'équateur
- b) Tumeurs multiples, 4 – 10 DP, en arrière de l'équateur

3) : Incertain

- a) Toutes lésions antérieures à l'équateur
- b) Tumeur unique, supérieure à 10 DP, en arrière de l'équateur

4) : Défavorable

- a) Tumeurs multiples, certaines supérieure à 10 DP
- b) Toutes lésions antérieures à l'ora serrata

5) : Très défavorable

- a) Tumeurs massives touchant plus de la moitié de la rétine
- b) Essaimage dans le vitré

5.2. Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)

Le pronostic global du cancer s'établit selon le système de classification par stade Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et de l'UICC [74, 44].

5.3 Classification ABC ou classification internationale rétinoblastome intraoculaire (CIRI)

Elle a été mise au point pour établir le pronostic des yeux atteints de Rb intraoculaire et soignés avec la chimiothérapie et (ou) la thérapie focale [50]. Elle est actuellement la plus complète.

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-rétiens 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-rétiens 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-rétiens 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
- ✓ Phytose du globe

6. Traitement

6.1. Traitement curatif

6.1.1. Buts

L'enjeu du traitement n'est plus aujourd'hui, de guérir plus mais de guérir mieux, c'est-à-dire de limiter au maximum les séquelles de la maladie et des traitements.

6.1.2. Moyens

On distingue les moyens radicaux (chirurgie par énucléation et exentération) et les moyens conservateurs (chimiothérapie, thermochimiothérapie, cryothérapie, brachythérapie, radiothérapie externe, photocoagulation)

6.1.2.1. Moyens chirurgicaux

6.1.2.1.1 L'énucléation

L'énucléation, proposée la première fois dans la première partie du XIXe siècle, est historiquement le premier traitement effectif du rétinoblastome [83].

La technique se déroule comme suit: après une péritomie limbique de la conjonctive de 360°, complétée par deux incisions radiaires de décharges à 3 et 9 heures, les muscles droits sont individualisés et chargés sur des fils de traction. Cela permet de récliner le globe oculaire et d'inspecter, à l'aide d'un écarteur orbitaire, la paroi oculaire dans les quatre quadrants, afin de s'assurer de l'absence d'extension extrasclérale de la tumeur. Les muscles droits sont ensuite sectionnés près de leur insertion, après passage d'un fil de suture, résorbable ou non, servant d'abord à l'hémostase et destiné par la suite à la fixation des muscles sur l'implant prothétique, qui sera placé dans l'orbite anophtalme. Les muscles obliques sont à leur tour identifiés et sectionnés entre deux crochets à

strabisme. Certains chirurgiens préfèrent attacher des fils de suture à l'extrémité de ces muscles et les insérer ensuite sur la paroi de l'implant orbitaire, afin d'obtenir une motilité de la prothèse esthétique comparable à la motilité physiologique [83].

Il est indispensable que les critères de qualité de l'énucléation soient optimaux, car ils conditionnent le pronostic vital et esthétique : l'énucléation doit être réalisée par un chirurgien ayant une expérience suffisante de cette intervention pour garantir ces critères de qualité. En effet, toute effraction oculaire doit impérativement être évitée, car cela exposerait à un risque d'envahissement tumoral orbitaire. La section du nerf optique doit être suffisamment postérieure pour augmenter les chances de passer en zone saine, et un implant intraorbitaire, le plus souvent de type hydroxyapatite, doit être mis en place et suturé aux muscles oculomoteurs, afin d'améliorer les résultats esthétiques postopératoires. L'examen histopathologique doit être standardisé, examinant l'ensemble du globe oculaire et le trajet du nerf optique. Il est indispensable de réaliser des prélèvements tumoraux aux fins d'études moléculaires qui peuvent contribuer précieusement à l'information génétique des patients et leurs familles, mais ces prélèvements doivent être effectués dans des conditions standardisées, afin de ne pas gêner l'interprétation des facteurs de risque histologique. L'examen histologique de la pièce d'énucléation doit donc être réalisé par un pathologiste expérimenté, car il conditionne les indications thérapeutiques postopératoires [20].

Lorsque le Rb se limite à l'œil, l'énucléation offre un excellent moyen de guérir la maladie [50, 65, 18]. Pour le Rb unifocal unilatéral, l'énucléation est le traitement le plus sécuritaire recommandé pour les yeux des Groupes D et E de la classification ABC. Les yeux du Groupe E comportent d'importants risques pour la vie et ne peuvent ordinairement pas être sauvés; le premier traitement

sera donc l'énucléation, que la maladie soit unilatérale ou bilatérale. Même les meilleures thérapies courantes ne réussissent pas à sauver l'œil, et encore elles comportent une importante morbidité et un risque d'extension extraoculaire et métastatique [65].

Dans des circonstances exceptionnelles, l'énucléation primaire bilatérale se présentant comme plan de traitement peut être recommandée dans le meilleur intérêt de la survie de l'enfant; cela peut s'avérer nécessaire pour éviter le risque de métastase systémique si les deux yeux présentent une maladie grave du Groupe E.

Il est rare qu'on guérisse les yeux du Groupe E qui, si gravement compromis et dangereux, ont un potentiel visuel extrêmement faible. Il ne serait donc peut-être pas dans le meilleur intérêt de l'enfant de l'exposer à la morbidité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie avec si peu de possibilité de réussite.

L'énucléation peut aussi s'effectuer pour les tumeurs récentes quand toutes les autres modalités de traitement ont failli, ou pour les complications, telles le décollement entier de la rétine, l'opacité complète du vitré et l'hyphéma total (envahissement sanguin de la chambre antérieure de l'œil) [30].

6.1.2.1.2 L'exentération

L'exentération de l'orbite est une intervention réservée essentiellement au traitement de certaines récurrences orbitaires de tumeurs traitées de façon conservatrice ou par énucléation. Elle peut également être pratiquée, en première intention, pour le traitement d'une infiltration diffuse de l'orbite par une tumeur extériorisée. L'opération consiste en une ablation du contenu orbitaire en bloc, par un clivage entre l'os et le périoste. Elle est particulièrement mutilante et ses bénéfices et inconvénients doivent être soigneusement soupesés avant qu'elle ne soit proposée [82].

6.1.2.2. Moyens conservateurs

6.1.2.2.1 La chimiothérapie

Elle peut être administrée de façon conventionnelle, par voie systémique mais aussi, depuis peu, par voie intra-artérielle dans l'artère ophtalmique, par voie intra-vitréenne ou encore en péri-oculaire. Chaque patient bénéficie d'un traitement personnalisé, adapté au caractère uni ou plurifocal, uni ou bilatéral, à la localisation exacte de la tumeur par rapport à la macula, au caractère génétique éventuel, en limitant les traitements locaux touchant la macula, centre fonctionnel de la vision [30].

La chimiothérapie locale avec carboplatine (sous-conjonctivale ou sous-ténonienne) a été utilisée seule, ou combinée à la chimiothérapie systémique, pour accroître la concentration intravitréenne de carboplatine [3]. Au cours de la dernière décennie, la chimiothérapie a grandement remplacé la radiothérapie comme traitement primaire du rétinoblastome. La chimiothérapie combinée avec la thérapie focale est d'abord utilisée pour le traitement des yeux des groupes bilatéraux B, C ou D de la CIRC et ceux des rares groupes unilatéraux B ou C de la CIRC avec possibilité de bonne vision (bien que la chimiothérapie ne soit généralement pas indiquée pour les maladies unilatérales).

Les oncologues expérimentés administrent la chimiothérapie dans les unités d'oncologie pédiatrique des centres qui ont une expertise en Rb. La plupart des protocoles de chimiothérapie pour le Rb sont basés sur une combinaison de carboplatine, d'étoposide et de vincristine (CEV), à différentes doses, administrées à 3 semaines d'intervalle.

La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur et favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l'envahissement vitréen. Donc une phase initiale de chimiothérapie néoadjuvante appelée chimioréduction peut être

utile lorsque le volume tumoral initial ne permet pas l'accessibilité directe aux différentes techniques de traitements locaux conservateurs ou en cas de décollement rétinien pour favoriser une réapplication rétinienne et une meilleure vision [30].

La chimiothérapie post opératoire ou adjuvante se fait après analyse histologique de la pièce opératoire et définition du risque histologique.

Les traitements adjuvants ont d'ailleurs pu être modifiés ces dernières années : par exemple, dans les référentiels de 1994, le traitement adjuvant des formes avec envahissement microscopique trans-scléral faisait appel à des cures de cyclophosphamide-oncovin-adriamycine (CaDO) alors qu'aujourd'hui, une désescalade a été réalisée, avec des cures de cyclophosphamide-oncovin (CO), moins toxiques en termes d'effets secondaires. Par ailleurs, les indications de chimiothérapie adjuvante ont elles aussi été limitées, puisqu'aujourd'hui, les formes intra-laminaires ne nécessitent plus de chimiothérapie adjuvante, dans le protocole RB-SFCE 2009 [30].

Les patients qui ont une maladie extraoculaire ou métastatique, à leur première présentation ou à leur récurrence, peuvent être traités avec une autre modalité de chimiothérapie. Cela peut comprendre la chimiothérapie intrathécale combinée à une chimiothérapie à forte dose avec l'aide de cellules souches analogues (moëlle ou cellules souches hématopoïétiques). Si le Rb s'est propagé à la moëlle, aux os ou à d'autres organes ou tissus, le traitement peut comprendre l'énucléation de l'œil atteint, la chimiothérapie systémique, l'excision chirurgicale des organes ou tissus impliqués (si possible), et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, si la réaction à la chimiothérapie est bonne. Il est intéressant de signaler également le développement récent de nouvelles techniques dont l'objectif est de diminuer le recours à l'énucléation primaire :

injection intravitréenne de melphalan, intra-artérielle ophtalmique de chimiothérapie ou sous ténonienne de topotécan [30].

6.1.2.2.2 La thermochimiothérapie

Elle associe la chimiothérapie et le réchauffement de la tumeur par un rayon laser.

La molécule anticancéreuse (carboplatine) est administrée par voie veineuse. Dans les deux heures suivantes, le chirurgien oriente un faisceau laser sur la lésion tumorale de l'enfant, sous anesthésie générale, pendant quelques minutes, à l'aide d'un microscope opératoire. La température de la tumeur augmente, avec pour effet, de renforcer l'efficacité de la chimiothérapie.

La thermochimiothérapie permet de traiter les tumeurs postérieures à l'équateur, jusqu'à 10-12 mm de diamètre après chimioréduction. [17].

6.1.2.2.3 La radiothérapie externe

Dans le monde entier, la radiothérapie est maintenant rarement appliquée pour un Rb primaire, à cause du risque d'induction de cancers secondaires non Rb, des effets esthétiques secondaires et du fait que la combinaison de chimiothérapie et traitement focal donne d'excellents résultats [30].

6.1.2.2.4 La brachythérapie

Elle consiste à mettre la tumeur en contact avec une source d'irradiation et son principal avantage est de délivrer, sur une brève période, une dose d'irradiation élevée dans un volume cible limité. En ophtalmologie, les dispositifs actuellement employés pour la brachythérapie des tumeurs intraoculaires se présentent sous forme de plaques, chargées de divers radio-isotopes [83].

L'élément radioactif le plus utilisé est l'iode 125 et, dans une moindre mesure, le ruthénium. Une brachythérapie est indiquée dans les cas de tumeurs de 4 à 15 mm de diamètre et 9 mm d'épaisseur, non traitables par photocoagulation, cryothérapie, ou thermochimiothérapie et dans le traitement de foyers résiduels ou de récidives, après une radiothérapie externe ou une autre thérapie focale.

Les doses moyennes recommandées sont de l'ordre de 40 Gy à l'apex de la tumeur, correspondant à une dose de 150 à 200 Gy à la base [37,72].

6.1.2.2.5 La photocoagulation

L'absorption tissulaire du rayonnement induit un échauffement; la boule de chaleur ainsi produite se propage vers la surface rétinienne, détruit le réseau vasculaire sus-jacent et prive le rétinoblastome de son apport vasculaire. Avec l'extension des lasers, le xénon est de moins en moins utilisé remplacé par le laser argon 488 nm et 514 nm, laser à diode 810 nm [83]. La photocoagulation au laser est utilisée pour les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles et les récidives après la chimiothérapie, particulièrement pour les lésions postérieures à l'équateur [30].

6.1.2.2.6 La cryothérapie

La Cryosonde trans-sclérale refroidie à l'oxyde nitrique sert à détruire la tumeur et la choroïde sous-jacente, par cycles doubles ou triples de gel-dégel. Les cristaux de glace lysent les membranes des cellules tumorales [1]. La cryothérapie sert principalement à traiter les petits Rb périphériques, non-accessibles au laser [35]. La tumeur est visualisée directement par l'ophtalmoscopie indirecte ou la RetCam, alors qu'on indente la sclère en regard de la tumeur avec la cryosonde. Pour éviter les complications (œdème palpébral, chémosis, hémorragies vitréennes), il ne faut pas congeler plus de 4 sites

distincts, dans tout au plus 2 quadrants de l'œil, par session. On devrait éviter les engelures calcifiantes, car il peut en résulter des déchirures dans la rétine [30].

6.1.2.2.7 La protonthérapie

La protonthérapie est une technique de radiothérapie visant à détruire les cellules cancéreuses en les irradiant avec un faisceau de protons. Ces particules endommagent l'ADN des cellules jusqu'à finalement causer leur mort. Du fait de leur forte propension à la division cellulaire, et de leur aptitude réduite à la réparation des brins d'ADN endommagés, les cellules cancéreuses sont particulièrement vulnérables à cette attaque sur leur ADN.

Comme les protons se dispersent peu dans les tissus, le faisceau de protons reste concentré sur la forme de la tumeur sans trop de dommages latéraux aux tissus environnants.

6.1.3. Nouvelles modalités Thérapeutiques du GFAOP

- a) Photothérapie dynamique :** basée sur de nouveaux colorants sensibilisateurs comme la benzoporphyrine ou les dérivés de la chlorophylle, elle semble donner des résultats intéressants avec des effets secondaires réduits [65].
- b) Thérapie génique :** la thérapie moléculaire est en passe de générer des médicaments anticancéreux dirigés spécifiquement contre les cellules néoplasiques, en épargnant les tissus sains. Des peptides utilisés in vivo sur des modèles de rétinoblastome ont montré leur capacité d'induire une apoptose massive des cellules cancéreuses, sans léser les tissus normaux, en réactivant probablement le gène régulateur du cycle cellulaire p53, fonctionnellement inhibé dans le rétinoblastome [25].

6.1.4. Indications

S'il n'y a pas de règles précises applicables, il est cependant possible de dégager des lignes de force dictant le choix d'une stratégie selon la taille, la localisation et l'extension des tumeurs, critères adoptés dans les principaux systèmes de classification du rétinoblastome.

Les petites tumeurs de moins de 4 diamètres papillaires et 2,5 mm d'épaisseur, en dehors de la macula et du nerf optique, sont généralement détruites par thérapie focale telles que cryothérapie, photocoagulation, thermothérapie trans-pupillaire ou thermochimiothérapie. Les tumeurs antérieures sont plus facilement accessibles à la cryothérapie et les tumeurs postérieures à la photocoagulation, les appareils actuels permettent si nécessaire d'atteindre la cible dans toutes les localisations.

Si le nerf optique ou la région maculaire sont affectés, une thérapie directe par photocoagulation n'est plus applicable en raison du risque fonctionnel élevé. Une chimioréduction, suivie d'une thermochimiothérapie ou d'une photocoagulation si ces structures sensibles sont dégagées, constituent alors une solution idéale.

Les tumeurs de taille moyenne, entre 4 et 10 diamètres papillaires, ne sont plus accessibles d'ordinaire à un traitement focal primaire. Le traitement de choix est, dès lors, une chimioréduction visant à une diminution de la taille des tumeurs afin de les rendre accessibles à une thérapie focalisée. Peuvent faire exception à cette approche les tumeurs à distance de la macula ou de la papille, si elles sont accessibles d'emblée à une brachythérapie ou à une thermochimiothérapie.

Les tumeurs de grande dimension, supérieures à 10 diamètres papillaires, peuvent aussi bénéficier d'une chimiothérapie première. Selon la réponse, elles

peuvent être traitées secondairement par les autres traitements conservateurs. Dans les cas les plus défavorables, la radiothérapie externe constitue l'ultime alternative.

En présence de tumeurs massives, occupant la quasi-totalité du volume oculaire et/ou associées à un essaimage vitréen important ou à un décollement de rétine total, l'énucléation est habituellement la règle. Cette énucléation intervient aujourd'hui fréquemment après une tentative infructueuse de chimio réduction [83].

En cas d'envahissement vitréen, des injections intravitréennes de melphalan sont recommandés.

6.1.5. Traitement préventif

Après le diagnostic de rétinoblastome, un conseil génétique et une prise en charge de la famille doivent être entrepris.

Les points suivants doivent être considérés avec précision :

1. La latéralité de l'atteinte qui joue un rôle important dans le calcul du risque
2. L'enquête généalogique établie avec soin jusqu'aux parents de troisième degré
3. L'examen oculaire des parents et collatéraux de premier degré afin de déceler d'éventuels rétinoblastomes spontanément régressifs ou involutifs souvent asymptomatiques
4. Rechercher des signes dysmorphiques et évaluer le développement psychomoteur de l'enfant
5. Réaliser les analyses moléculaires, selon les disponibilités.

6 .1.6.Surveillance

- ✓ De la tumeur : elle est essentiellement clinique ; à la fois ophtalmologique et pédiatrique. Il faut surveiller les sites potentiels de rechute tels que l'orbite, les adénopathies
- ✓ Des complications du traitement pour les tumeurs radio-et chimio-induites.

DEUXIEME PARTIE

1. Patients et méthodes

1.1. Cadre d'étude

La clinique ophtalmologique de l'hôpital Aristide Le Dantec est un service polyvalent qui dispose :

À l'étage, de trente-cinq lits d'hospitalisation répartis en quatre (4) grandes salles de six (6) lits, deux (2) cabines avec deux (2) lits chacune et trois (3) box d'un (1) lit chacun.

Au rez-de chaussée, sont disposées deux (2) grandes salles équipées de deux (2) lampes à fente chacune et de trois (3) optotypes chacune (pour analphabètes, pour patients instruits et pour enfants).

Il y a trois (3) autres salles de consultation équipées chacune d'une lampe à fente, dont l'une dispose en plus d'un réfractomètre automatique et d'un ophtalmomètre de Javal.

La salle d'exploration est munie d'un angiographe, d'un réfractomètre automatique, d'un périmètre automatisé OCTOPUS 300, d'un pachymètre, d'un Javal, d'un OCT maculaire, de deux échographes oculaires équipés de sondes A et B.

Le bloc opératoire comporte trois (3) salles indépendantes, dotée chacune d'un microscope opératoire. Les deux (2) grandes salles sont pourvues d'un phacoémulsificateur chacune et l'une est dotée en plus d'un appareil de monitoring cardio-respiratoire, pour les chirurgies sous anesthésie générale et d'un aspirateur compresseur.

1.2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 12 ans (du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2017) portant sur 178 dossiers de patients suivis dans le service

d'ophtalmologie et l'unité d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

Il s'agit de la poursuite d'une étude qui a été réalisée au Sénégal par Sow et Fall respectivement en 2010 et 2015, et qui avait permis d'apprécier les résultats définitifs de l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie dans le traitement du rétinoblastome.

Les traitements ont été réadaptés entre temps par le GFAOP comme suit :

- ✚ Chimiothérapie néo adjuvante - chirurgie- chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs extraoculaires et les tumeurs intraoculaires avec envahissement du nerf optique.
 - ✚ Chirurgie première sans chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs intraoculaires sans envahissement du nerf optique
 - ✚ Chirurgie première avec chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs intraoculaires sans envahissement du nerf optique, mais à risque moyen ou élevé.
- **Critères d'inclusion:** ont été inclus dans cette étude les patients porteurs d'un rétinoblastome dont le diagnostic a été fait à la clinique, à la radiologie (échographie et/ou TDM ou IRM) ou à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire après chirurgie d'exérèse.
- **Critères de non inclusion**
- N'ont pas été inclus les patients :
- a) Pour lesquels le bilan a objectivé une positivité des tests sérologiques VIH et Hépatite B
 - b) dont la tumeur n'était pas un rétinoblastome
 - c) qui ont été perdus de vue ou décédés avant la chirurgie

1.3. Méthode de collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients sélectionnés et notées sur un formulaire de recueil de données élaboré à cet effet.

Ce formulaire comportait :

- Les données épidémiologiques, recueillies par l'interrogatoire et incluant :
 - i. L'état civil du patient
 - ii. Antécédents personnels et familiaux (de Rb dans la famille)
 - iii. Données généalogiques (consanguinité parentale).
- Les aspects cliniques reposant sur :
 - i. L'examen ophtalmologique avec fond d'œil sous anesthésie générale, au bloc opératoire de la clinique ophtalmologique, en spécifiant le stade selon la classification ABC.
 - ii. L'examen clinique complet au niveau de l'unité d'oncologie pédiatrique.
- Les résultats des examens paracliniques tels que:
 - i. Un bilan sanguin : NFS, GSRh, bilan hépatique, bilan rénal, test d'Emmel, sérologie rétrovirale, antigène Hbs.
 - ii. Une tomodensitométrie orbito-cérébrale avec ou sans échographie mode B, ou une IRM quand c'était financièrement possible.
 - iii. La confirmation diagnostique était donnée par l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Le prélèvement était constitué de l'œil énucléé avec une portion du nerf optique (12mm), fixé dans du formol et envoyé aux laboratoires d'anatomo-pathologie du même hôpital et de HOGGY.

Les derniers prélèvements étaient acheminés à HOGGY chez un pathologiste de référence du GFAOP pour minimiser les pertes et les résultats erronés.

1.4. Traitement des données

Les données ont été recueillies sur Excel, traitées par le logiciel SPSS (Statistical package for Sciences Socials) version 18.

1.5 .Protocoles de chimiothérapie

Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient :

- ✓ carboplatine-étoposide
- ✓ vincristine-carboplatine

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins d'un an c'est le protocole vincristine-carboplatine qui était appliqué :

- ✓ vincristine (oncovin): 0,05mg/kg
- ✓ carboplatine : 18,7mg/kg

Chez les nourrissons de plus d'un an et les enfants c'est le protocole carboplatine-étoposide :

- ✓ étoposide : 150mg/m² à J1et J2
- ✓ carboplatine : 560mg/m² à J1

Les protocoles étaient appliqués à raison d'une cure tous les 21 jours.

Une NFS était demandée deux fois par semaine.

Avant chaque cure, un bilan était pratiqué: ionogramme sanguin, bilan hépatique.

Enfin, la réponse tumorale à la chimiothérapie préopératoire était évaluée cliniquement, en se basant sur la taille de la tumeur initiale.

Nous avons considéré comme réduction modérée une diminution d'un tiers de la tumeur par rapport à sa taille initiale et par réduction importante, une régression de plus des deux tiers.

2. Résultats

2.1. Données épidémiologiques

2.1.1. Fréquence

Tableau I: Répartition selon l'incidence annuelle de cas de rétinoblastome

	Effectifs	Pourcentage
2006	17	9 ,55
2007	7	3,93
2008	27	15, 17
2009	8	4,50
2010	10	5,61
2011	7	3,93
2012	17	9,55
2013	15	8,43
2014	9	5,05
2015	18	10 ,12
2016	23	12,92
2017	20	11,24
Total	178	100

L'incidence annuelle minimale était observée en 2007 et en 2011, avec 7 nouveaux cas, et l'incidence maximale en 2008 et 2016 avec respectivement 27 et 23 nouveaux cas. La moyenne annuelle était de 14 ,83 cas.

2.1.2. Age au diagnostic

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 32,5 mois avec des extrêmes allant de 2mois à 8ans.

2.1.3. Sexe

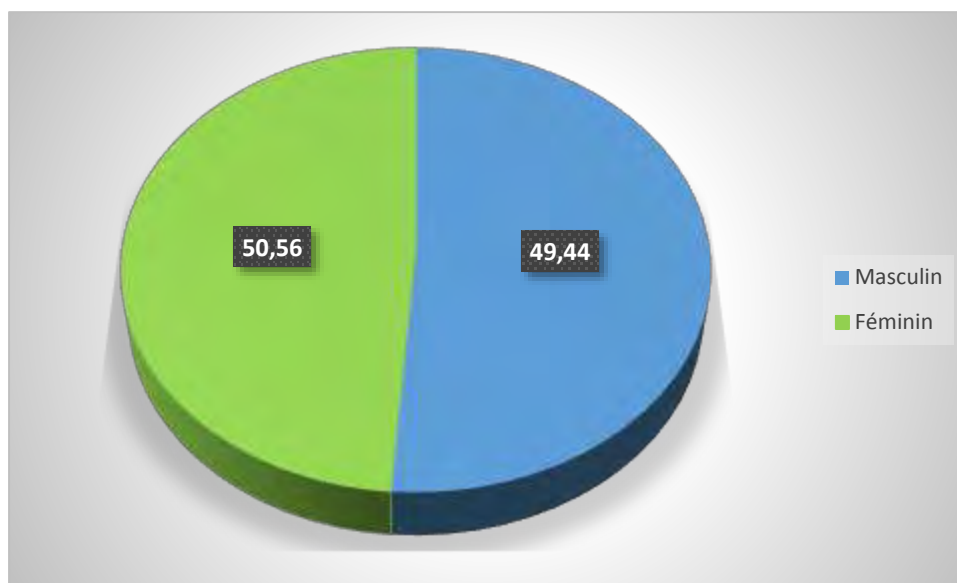


Figure 4 : Répartition selon le sexe

Cent soixante-dix-huit (178) patients étaient recrutés dont 90 garçons (50,56%) et 88 (49,44%) filles soit un sexe ratio de 1 ,02.

2.1.4. Facteurs étiologiques

➤ Antécédents familiaux

Sur les 178 patients recrutés 5 antécédents de cancers ont été retrouvés dont 2 rétinoblastomes et 3 cancers orbitaires.

➤ Consanguinité

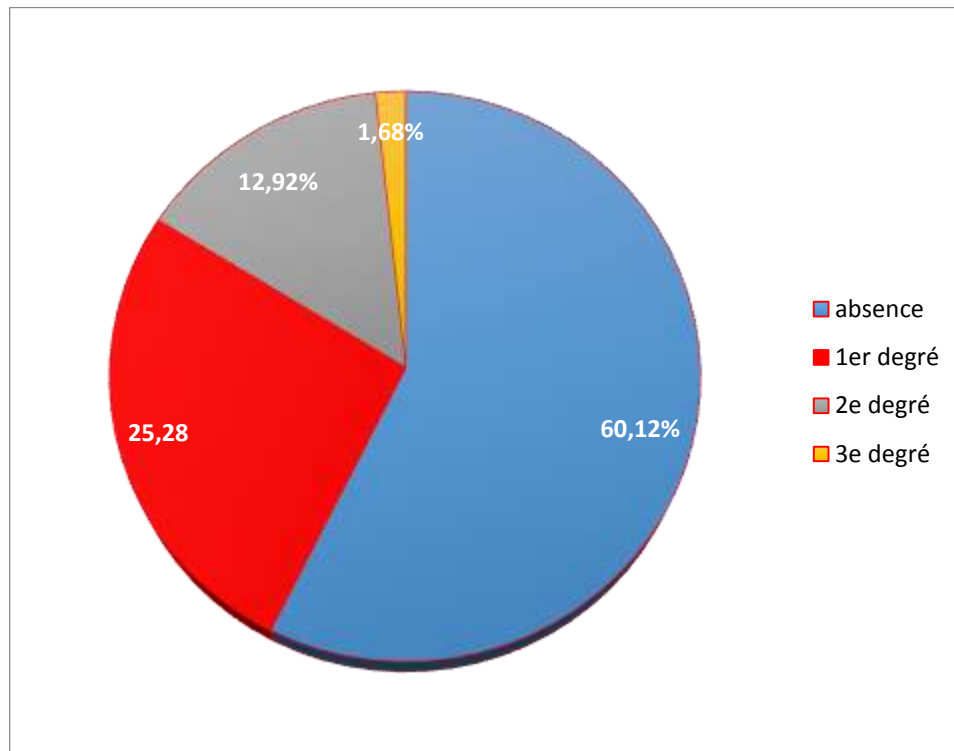


Figure 5: répartition des patients selon la notion de consanguinité parentale

Une notion de consanguinité parentale était retrouvée chez 71 patients : 1er degré pour 45 patients (25,28%) 2ème degré pour 23 (12,92%) et 3ème degré pour 3 (1,68%).

2.2. Données cliniques

2.2.1. Signes cliniques

Au moment du diagnostic les patients présentaient divers signes cliniques :

- Leucocorie: 106 cas soit 59,55%
- Exophtalmie : 17 cas soit 9,55%
- Exorbitisme : 45 cas soit 25,28%
- Buphtalmie : 10 cas soit 5,62%

Au total nous avons répertorié 116 cas de formes intraoculaires et 62 cas de formes extraoculaires.

2.2.2. Latéralité

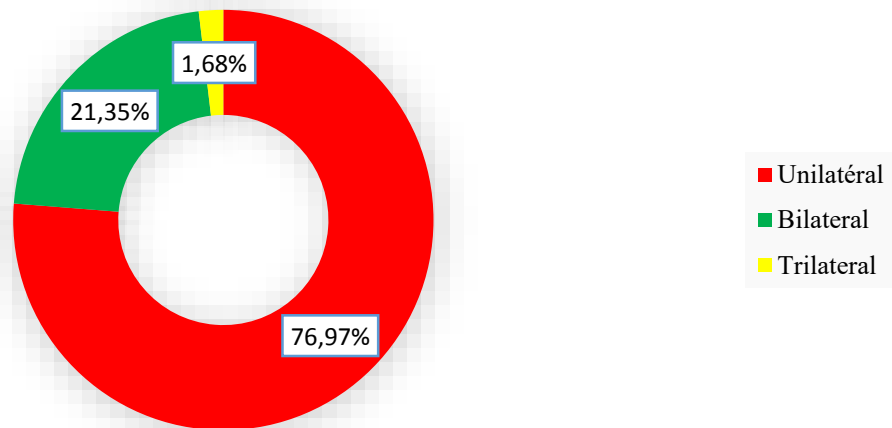


Figure 6: Répartition selon la latéralité du rétinoblastome

Dans notre population d'étude, nous avons noté :

- 137 patients, soit 76,97%, qui présentaient un rétinoblastome unilatéral,
- 38 patients, soit 21,35%, qui présentaient un rétinoblastome bilatéral.
- 3 patients, soit 1,68% qui présentait un rétinoblastome trilatéral : il s'agissait de deux cas de masse supra-sellaire et d'un cas de pinéaloblastome.

2.2. 3. Fond d'œil

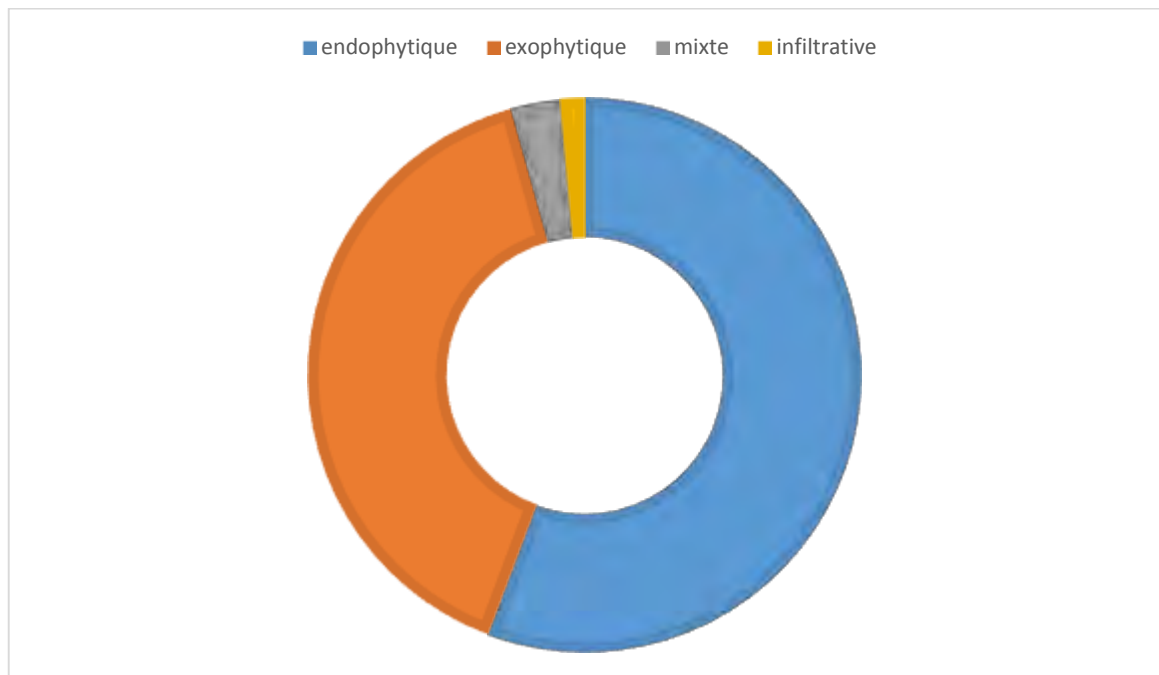


Figure 7: répartition selon le type de rétinoblastome

Il était réalisé au bloc opératoire sous anesthésie générale chez tous nos patients qui présentaient une forme intraoculaire de rétinoblastome (116 cas). Il a permis d'objectiver :

- 65 cas de rétinoblastomes endophytiques (soit 55,03%)
- 45 cas de rétinoblastomes exophytiques (soit 39,80%)

Dans les deux cas, le groupe E de la classification ABC était le plus fréquent.

- 5 cas de rétinoblastomes mixtes (soit 4,31%)
- 1 cas de rétinoblastome dans sa forme infiltrative diffuse (soit 0,86%).

2.3. Données paracliniques

2.3.1. Echographie

Tableau II: Résultats de l'échographie oculaire

	Effectifs	Pourcentage
Calcifications	16	76,2
Décollement de rétine	5	23,8

L'échographie oculaire a été réalisée chez 21 patients et a permis de retrouver 16 cas de calcifications intra tumorales et 5 cas de décollement de rétine ; il y'avait pas de formes associées (décollement et calcification).

2.3.2. Tomodensitométrie (TDM)

Tableau III : Résultats de la TDM

		Effectifs	Pourcentage
densité de la masse tumorale	Homogène	46	28,05
	Hétérogène	118	71,95
calcifications intra tumorales		118	71,95
rehaussement intense après injection de PDC		144	87,8
envahissement du nerf optique		66	40,24
envahissement de la graisse orbitaire		3	2,23
envahissement des MOM		25	15,24
envahissement de l'orbite osseuse		8	4,87
extension endocrânienne		18	10,97
envahissement du chiasma optique		8	4,87
tumeurs associées	Pinéaloblastome	1	0,60
	Supra sellaire	2	1,20

La TDM a été réalisée chez 164 patients et a objectivé une densité de la masse tumorale hétérogène avec des calcifications intra tumorales dans 71,95% des cas.

La masse tumorale se rehausse intensément après injection de PDC dans 87,8% des cas.

Le nerf optique était envahi chez 40,24% de nos patients. Un envahissement de la graisse orbitaire avait été retrouvé chez 2,23% des patients et 15,24% avaient un envahissement des MOM.

L'extension endocrânienne était trouvée chez 10,97% des patients et le chiasma optique était envahi chez 4,87% des patients.

La TDM a permis de mettre en évidence 3 cas de rétinoblastomes trilatéraux en objectivant 1 cas de pinéaloblastome et 2 cas de masses supra-sellaires.

2.3.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Elle a été réalisée chez trois patients et a permis de visualiser la tumeur et d'apprécier son extension locorégionale. Elle a retrouvé :

- Deux envahissements du nerf optique et des muscles oculomoteurs ;
- un envahissement du chiasma et du lobe frontal.

2.3.4. Histologie

Tableau IV: Envahissement du NO à l'histologie

	Effectifs	Pourcentage
Envahissement du nerf optique	30	29,12
Absence d'envahissement du nerf optique	73	70,88
Total	103	100

Cent trois (103) patients ont pu bénéficier d'un examen histologique des pièces opératoires. L'histologie a retrouvé chez ces patients 29,12% d'envahissement du NO.

Les résultats d'histologie des autres patients n'ont pas été retrouvés.

2.4. Traitement

Tableau V: Répartition selon le traitement

		Effectifs	Pourcentage
chimiothérapie préopératoire		150	84 ,27
chimiothérapie post opératoire		152	85 ,4
chirurgie d'emblée		22	12,36
geste chirurgical	Enucléation	122	70,93
	Exentération	50	29,07

La chimiothérapie préopératoire était réalisée chez 84,27% et la chimiothérapie post opératoire chez 84 ,4% des patients. La chirurgie a été faite d'emblée chez 12,36% des patients et l'enucléation était le geste chirurgical le plus fréquemment réalisé (70,93). Six patients n'ont pas été opérés à cause d'un refus des parents.

Parmi les patients qui ont eu une chirurgie première, vingt (20) font partis du nouveau protocole et deux (2) avaient un état général très altérés ne permettant pas la chimiothérapie néo adjuvante.

2.5. Evolution et pronostic

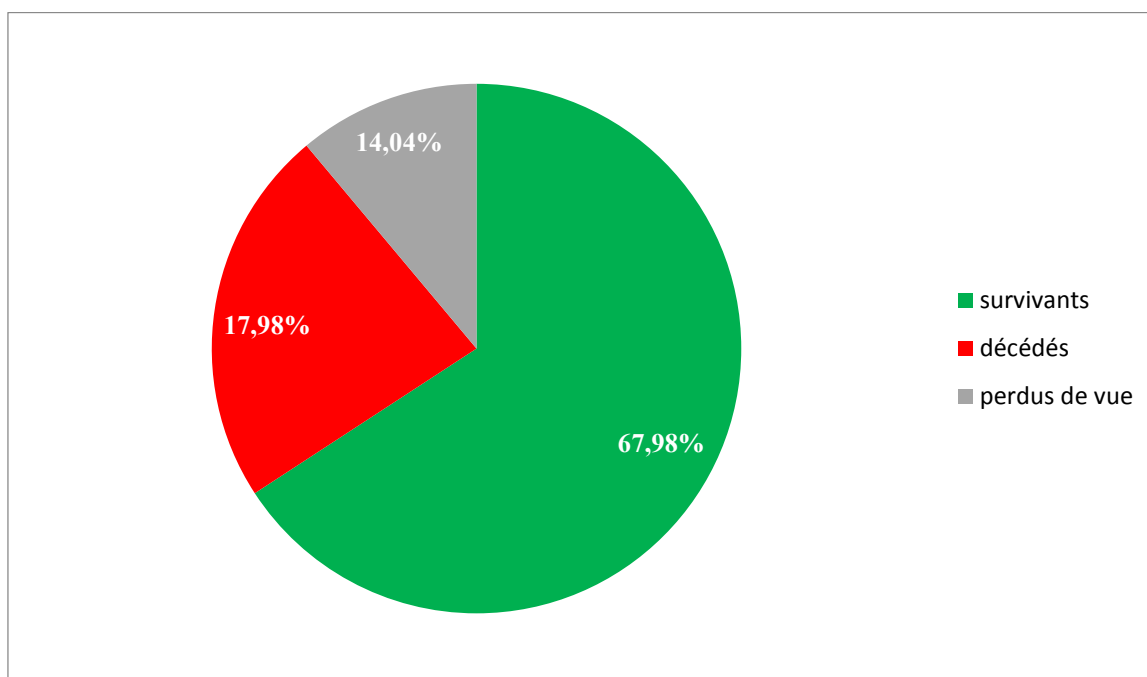


Figure 8: Evolution en fonction de l'issue

Le suivi était mensuel le premier semestre, puis trimestriel. Les éléments de surveillance comprenaient un examen clinique local avec fond d'œil sous anesthésie générale, locorégional et général, complété d'une tomodensitométrie orbito-cérébrale ou une imagerie par résonnance magnétique si possible.

Au total, nous avons enregistré après le dernier contact:

- 121 survivants dont un cas de récurrence, soit 67,98%
- 32 décès, soit 17,98% ;
- 25 perdus de vue, soit 14,04%.

3. Commentaires

3.1. Aspects épidémiologiques

3.1.1. Fréquence

Cette étude s'est déroulée sur une période de 12 ans allant de janvier 2006 à décembre 2017 et nous avons enregistré 178 patients.

Les recrutements les plus importants étaient observés en 2008 et 2006 avec respectivement 27 et 23 cas, et le plus faible nombre de cas en 2007 et 2011 avec 7 cas. L'incidence moyenne annuelle était de 14,83 cas. Une étude similaire réalisée par **Sow** et al. Au CHU le DANTEC en 2010 avait retrouvé une moyenne annuelle de 13 cas [75].

Des résultats préliminaires du protocole national de prise en charge du rétinoblastome au CHU de Casablanca ont montré une incidence de 18 nouveaux cas par an [24].

Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant [2, 43] avec environ 7 000 cas chaque année dans le monde dont au moins 2 000 cas en Afrique [79]. La prévalence du rétinoblastome est de 1/15 000 naissances [80].

3.1.2. Age au moment du diagnostic

Dans notre population d'étude, l'âge moyen lors du diagnostic était de 32,5 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 8 ans. L'âge médian au moment du diagnostic du rétinoblastome est de 2 ans. **Sow** et al. avait trouvé un âge moyen de 33 mois [75].

Une étude menée au Congo par **Kaimbo** et al. avait retrouvé un âge moyen au diagnostic égal à 2,94 ans +/- 1,6 (4 mois à 6 ans) [32].

Une étude française retrouvait en 2007 un âge moyen de 27 mois [59, 80]. Aux Etats Unis l'âge moyen au moment du diagnostic est de 24 mois [11].

L'âge moyen au moment du diagnostic serait élevé dans nos pays en développement à cause de l'ignorance de la pathologie, du bas niveau socio-économique, des erreurs diagnostiques du fait du manque d'ophtalmologistes ou de techniciens supérieurs en ophtalmologie dans certaines localités. L'âge moyen au diagnostic est plus bas dans les formes bilatérales et héréditaires que dans les formes unilatérales.

3.1.3. Sexe

Dans notre population d'étude, 90 de nos patients étaient de sexe masculin (50,56%), et 88 de sexe féminin (49,44%), soit un sexe ratio de 1,02.

Chebi rapporte en Tunisie un sexe ratio de 1,60 avec 61,5% de garçons et 38,5% de filles [13]. Au Mali le sexe ratio était de 1,01[78]. **Sow** et al. trouvaient un sexe ratio de 1,22 avec 55% de garçon et 45% de fille [83].

En 2007, une nette prédominance masculine avec 65% de garçons et 35% de filles [80] avait été noté à l'institut curie de paris .

Cependant, dans la région ouest du Cameroun, la tendance inverse a été observée avec un pourcentage de filles qui était de 70,2 et un pourcentage de garçons de 29,8 [31] ; l'explication n'a pas été retrouvée.

La prédominance masculine semble être une règle ; le sexe-ratio est cependant peu élevé, autour du chiffre 1.

3.1.4. Facteurs étiologiques

3.1.4.1. Antécédent familial

Nous avons relevé 5 antécédents de cancer dont deux rétinoblastomes et trois cancers orbitaires.

En Tunisie, **Msefer** et al. rapportaient que 9,5 % des patients avaient une histoire familiale de rétinoblastome [13]. En Turquie, une étude d'**Ozkan** a rapporté une histoire familiale de rétinoblastome dans 11% des cas [59].

L'existence de formes familiales de rétinoblastome nécessite de réaliser un suivi dès la naissance, permettant de détecter le plus précocement possible le moindre signe de la maladie.

3.1.4.2 Consanguinité parentale

Nous avons relevé une consanguinité de 1^{er} degré chez 45 patients, de 2^{ème} degré chez 23 patients et de 3^{ème} Degré chez 3 patients.

Des études devraient être menées pour essayer d'établir le lien de cause à effet entre consanguinité et rétinoblastome.

3.2. Aspects cliniques

3.2.1. Latéralité

Sur 178 patients, nous avons relevé

- 137 cas de rétinoblastomes unilatéraux (soit 76,97%),
- 38 cas de rétinoblastomes bilatéraux (21,35%)
- 3 cas de rétinoblastomes trilatéraux (1,68%) dont 2 masses suprasellaires et un pinéaloblastome

Les mêmes tendances ont été retrouvées par **Fall** et coll. en 2014 avec 77,8% de formes unilatérales, 21,4% de formes bilatérales et 1 forme trilatérale[26].

Sow et al. avaient trouvé 79,7% de formes unilatérales et 20 ,3% de formes bilatérales [74].

En Tunisie, selon **Msefer** et al, le rétinoblastome était unilatéral dans 69 % (138 cas) et bilatéral dans 31 % (62 cas) [13].

Au Mali, l'étude réalisée au CHU Gabriel Touré avait trouvé 10,9% de cas bilatéraux, 89,1% de cas unilatéraux [73].

Aux États-Unis, **Chantada** et al. avaient trouvé un taux de bilatéralité de 26,7%, contre 71,9% de cas unilatéraux [11].

Dans toutes les références que nous avons consultées, les formes unilatérales du rétinoblastome sont les plus fréquentes, en raison du caractère sporadique de la maladie, les formes bilatérales étant héréditaires. Il n'y a pas de prédilection pour un œil ou un autre.

Le rétinoblastome trilatéral apparaît comme très rare.

3.2.2. Signes fonctionnels

Les deux signes cliniques révélateurs du rétinoblastome sont la leucocorie et le strabisme (qui traduit une atteinte précoce ou sur l'aire maculaire) [2].

Diverses manifestations cliniques ont été observées dans notre étude au moment du diagnostic mais les plus fréquentes sont : la leucocorie dans 106 cas (soit 59,55%), l'exophtalmie dans 17 cas (soit 9,55%) et l'exorbitisme dans 45 cas (soit 25,28%). Au total, nous avons eu 116 cas de rétinoblastomes intraoculaires et 62 cas de rétinoblastomes extra- oculaires, le plus souvent appartenant au groupe E de la classification ABC.

Les 62 cas de rétinoblastomes extra- oculaires peuvent s'expliquer par un diagnostic tardif et c'est le cas pour la plupart des pays africains.

Sow et al. avaient trouvé en 2010 : 33 cas de leucocorie et 11 cas d'exophtalmie , 34 cas de formes intraoculaires et 25 cas de formes extra-oculaires[75].

Au Mali **Traoré** avait trouvé 56% d'extension au-delà du globe, 40% de leucocorie et 6% de strabisme. [79].

D'après l'étude menée au CHU de Casablanca, il était noté 69% de leucocorie et 47% de buphtalmie ou l'exophtalmie [24]. En Tunisie, La leucocorie (80 %) et le strabisme (28 %) étaient les signes les plus fréquents suivis de l'exophtalmie. Vingt et six enfants soit 13% se sont présentés avec des formes extra-oculaires d'emblée lors du diagnostic.

La revue de 100 cas de rétinoblastome au Royaume-Uni et de 1 654 cas aux États-Unis montre que les signes de présentation les plus communs de la maladie sont la leucocorie et le strabisme conformément à la littérature.

La rougeur oculaire, la douleur oculaire et une acuité visuelle réduite sont les signes fonctionnels les moins fréquents [76].

3.2.3. Fond d'œil

La forme endophytique était la plus fréquente. Elle a été retrouvée dans 55,03%, la forme exophytique dans 39,80% des cas et dans 4,31% de forme mixte.

Les mêmes tendances ont été notées chez d'autres auteurs :

Sow et al. avaient trouvé 70% de formes endophytiques dépassant le stade V de REESE et 24,4 % de formes exophytiques [75].

Fall et al. avaient trouvé 55% de formes endophytiques et 40% de formes exophytiques [26].

Une étude réalisée par **Kaimbo** en République Démocratique du Congo avait trouvé 38,3% de rétinoblastomes endophytiques et 31,3% de rétinoblastomes exophytiques [41].

Au Mali [72], 95,7% des tumeurs étaient classés stade V de REESE dépassé

En Chine, la plupart des patients se sont présentés à un stade tumoral avancé (groupe D ou E de la classification de REESE) [81].

Ainsi, le stade V de REESE est le stade diagnostique le plus fréquent du rétinoblastome ; mais en présence d'antécédents familiaux, si le suivi est effectué depuis la naissance, le diagnostic est plus précoce.

3.3. Aspects paracliniques

3.3.1. Echographie

L'échographie B réalisée chez 21 patients a objectivé des calcifications endoculaires au niveau de l'œil atteint chez 16 patients (76,2%) et un décollement de rétine chez 5 patients (23,8%).

Dans une étude menée par **Sidibé** portant sur 149 patients atteints de rétinoblastome 73,3% ont bénéficié d'une échographie oculaire [15] .

Le faible nombre d'échographies réalisées dans notre étude s'expliquait par le fait que la TDM était systématiquement demandée. L'échographie n'était demandée que si la TDM n'était pas réalisables. Certains patients sont arrivés dans le service avec leurs résultats d'échographie.

3.3.2. TDM et IRM

La tomodensitométrie orbito-cérébrale (TDM) a été réalisée chez 164 patients (92,3%). Elle a objectivé :

- 118 cas (71,95%) de calcifications intra-tumorales ;
- 66 cas (40,24%) d'atteintes du nerf optique ;
- D'autres atteintes extra oculaires en dehors du nerf optique, réparties comme suit:

- 25 cas d'envahissement des muscles oculomoteurs ;
- 8 cas d'envahissement des orbites osseux ;
- 8 cas d'envahissement du chiasma optique ;
- 3 cas d'envahissement de la graisse orbitaire ;
- 18 cas d'envahissement cérébral à prédominance frontale.

Sow et al. avaient trouvé chez 56 patients qui ont fait la tomodensitométrie orbito-cérébrale, 35 cas soit 42,86% de calcifications intratumorales et 35 cas d'envahissement extra oculaire dont 41,07% d'atteintes du nerf optique [75].

Fall et al. dans une étude réalisée en 2014 avaient trouvé 66,7% de calcifications intratumorales et 37% d'atteintes du nerf optique [26].

Sacramento et al. avaient pour but d'évaluer l'apport de la TDM dans la prise en charge du rétinoblastome. Elle rapportait chez 150 patients la présence d'une masse hétérogène, avec des calcifications dans 73, 3% des cas [68].

Au Cameroun, **Kagmeni** a souligné l'importance du scanner orbito-cérébral avant toute chirurgie mutilante, car dans certains cas, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ne révélait pas de rétinoblastome [31].

En effet, selon la littérature, la TDM montre l'existence de masses intraoculaires prenant le contraste après injection et surtout les calcifications tumorales très évocatrices du rétinoblastome.

L'IRM est la technique de référence pour la caractérisation de la tumeur oculaire, l'évaluation de l'extension extra-sclérale et au NO [35].

Elle a été réalisée chez trois patients et a permis de visualiser la tumeur et d'apprécier son extension locorégionale. Elle a trouvé :

- Deux envahissements du nerf optique et des muscles oculomoteurs ;
- Un envahissement du chiasma et du lobe frontal.

3.3.3. Histologie

Nous avons reçu 103 résultats de l'étude anatomo-pathologique des pièces opératoires qui nous ont permis d'apprécier l'extension de la tumeur au nerf optique.

Sur les 103 pièces d'histologie rendues, nous avons noté 30 cas de rétinoblastomes avec atteinte du nerf optique (soit 29,12%), 73 cas de rétinoblastomes sans atteinte du nerf optique (soit 70,88%).

Chez **Fall** et al. les résultats d'histologie existaient chez 68 patients avec 21 cas de rétinoblastome avec atteinte du nerf optique (soit 30,9%), 47 cas de rétinoblastome sans atteinte du nerf optique (soit 69,1%)[26].

Au Cameroun, les résultats histologiques existaient pour 44 dossiers sur 57. Il y avait une corrélation anatomo-clinique dans 38 cas et un envahissement extra oculaire dans 28 cas (73,7%) [31].

3.4. TRAITEMENT

Notre protocole thérapeutique était la chimiothérapie néo-adjuvante suivie de la chirurgie et enfin de la chimiothérapie adjuvante, à l'exception de vingt-deux patients opérés d'emblée.

3.4.1. La Chimiothérapie

Cent cinquante patients (150) soit 84,25% ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les patients de moins de 1an ont reçu le protocole VC et ceux de plus 1an le protocole CE. Le nombre de cures pré-opératoire pour la plus part était de deux. La réduction tumorale était modérée pour les formes intraoculaires et importantes pour les formes extra oculaires.

Cent cinquante-deux (152) patients soit 85,4% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Le nombre de cures post-opératoire pour la plus part était de quatre. Vingt-six (26) patients n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante : il s'agit d'un refus de la chirurgie par les parents pour 6 patients et 20 énucléations premières. Trois patients sont décédés après la deuxième cure.

La chimiothérapie a révolutionné la prise en charge du rétinoblastome dans notre service. En effet Avant 2006, les malades étaient traités principalement par la chirurgie (énucléation ou exentération) ; la chimiothérapie était exceptionnelle, postopératoire et la drogue utilisée était principalement le cyclophosphamide avec un taux de décès de 94% en 1994 [55].

Gombos a rapporté que la probabilité qu'un rétinoblastome réagisse à une chimiothérapie première est plus élevée si la tumeur est localisée à la macula et si le patient est âgé de plus de 2 mois. Les tumeurs de moins de 2 mm de diamètre pourraient être moins réactives à ce traitement [33].

Nous avons constaté que la chimiothérapie néo-adjuvante était surtout utile dans les formes extraoculaires de rétinoblastome, pour lesquelles la réduction tumorale était perceptible. Dans les formes intraoculaires il n'était pas observé d'amélioration. De plus, la chimiothérapie est très lourde pour la plupart des patients car elle comporte de très nombreux effets secondaires. Le carboplatine est potentiellement toxique pour le rein (d'où une surveillance de la créatinine), peut induire une pancytopenie (contrôle de la NFS), peut provoquer aussi des nausées, des vomissements et une alopecie. L'Etoposide est à l'origine d'une leucopenie et plus rarement d'une thrombopenie, d'alopecie, de nausées et vomissements. Les effets secondaires de l'Oncovin (vincristine) sont essentiellement neurologiques, réversibles et liés à la dose administrée. Il s'agit surtout d'une douleur des masséters. Chez nos patients, les complications étaient

essentiellement infectieuses (en raison de la neutropénie induite notamment par le Carboplatine) et digestifs.

En l'absence d'envahissement du nerf optique ou des enveloppes oculaires, aucun traitement adjuvant n'est indiqué : c'est le cas aujourd'hui de la majorité des patients dans les pays industrialisés [20].

Vu le stade avancé auquel nos patients consultent, il est presque toujours nécessaire d'adjoindre une chimiothérapie adjuvante pour éviter les métastases.

3.4.2. Geste chirurgical

La chirurgie a été faite pour tous les patients ayant une forme unilatérale. Dans les formes bilatérales, l'œil le plus atteint a été opéré.

Cent soixante-douze (172) patients ont été opérés :

- 122 patients soit (70,93%) par énucléation ;
- 50 patients soit (29,07%) par exentération.

Six patients n'ont pas été opérés en raison du refus de leurs parents.

Sow et al. avaient rapporté pour un total de 56 patients : 67,1% d'énucléation et 33,9% d'exentération [75].

Choi en Corée, a rapporté 33,3% d'énucléation pour les rétinoblastomes découverts tôt et 81,8% pour les cas découverts à un stade avancé de la classification de REESE-ELLSWORTH [14].

Il est indispensable que les critères de qualité de l'énucléation soient optimaux, car ils conditionnent le pronostic vital et esthétique : l'énucléation doit être réalisée par un chirurgien ayant une expérience suffisante de cette intervention pour garantir ces critères de qualité. En effet, toute effraction oculaire doit impérativement être évitée, car cela exposerait à un risque d'envahissement tumoral orbitaire, la section du nerf optique doit être suffisamment postérieure

pour augmenter les chances de passer en zone saine, et un implant intraorbitaire, le plus souvent de type hydroxyapatite, doit être mis en place et suturé aux muscles oculomoteurs, afin d'améliorer les résultats esthétiques postopératoires.

3.5. Evolution

Le suivi était mensuel le 1^{er} semestre, puis trimestriel. Ce suivi est variable et dépend des formes et des antécédents. Les éléments de surveillance comprenaient un examen clinique local avec FO sous anesthésie générale, complété d'une imagerie au besoin.

Après le dernier contact, nous avons enregistré :

121 survivants soit 67,98%

32 décès soit 17,98%

25 perdus de vue soit 14 ,04%

L'existence de métastases cérébrales et les accidents de la chimiothérapie adjuvante étaient responsables de plusieurs cas de décès. Le taux de mortalité a baissé de façon considérable durant les dernières années passant de 35,6% à 23,1% pour respectivement 56 cas et 117 cas [75-26]. , et de 23,1% à 17,98% pour 117 et 178 cas. Cette baisse de la mortalité serait probablement due au caractère plus précoce du diagnostic, à la sensibilisation et à l'augmentation du nombre de techniciens supérieurs formés et affectés dans les régions reculées du pays.

Selon l'étude au CHU de Casablanca d'**Elkettani, Aderdour, Daghouj** et al. après un recul moyen de 52 mois, sur 32 enfants, quatre(4) sont décédés et deux (2) ont abandonné le traitement. Le taux de conservation du globe oculaire était de 85,7 %, soit 12 yeux sur 14[24].

Le taux de survie globale était de 81,25 %, un taux de perdus de vue de 9,37 %.
Le protocole utilisé était une chimiothérapie première suivie de la chirurgie et enfin la chimiothérapie adjuvante post opératoire [24].

CONCLUSION

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale du nourrisson et du jeune enfant, qui se développe à partir d'une cellule rétinienne jeune (ou rétinoblaste) après la survenue de deux mutations, portant sur chacun des bras longs du chromosome 13. Dans les formes héréditaires, bilatérales ou unilatérales multifocales, le premier évènement survient au niveau des cellules germinales, et toutes les cellules de l'organisme portant l'allèle muté ; la seconde altération est acquise et présente dans les seules cellules tumorales. Dans les formes non héréditaires et unilatérales unifocales, ces deux évènements surviennent au niveau des cellules somatiques. Toutes les formes bilatérales sont héréditaires et représentent 40% des cas.

Certains facteurs de risque ont été incriminés tels que des antécédents familiaux, la fécondation in vitro, le tabagisme au cours de la grossesse.

L'incidence du rétinoblastome tourne autour de 1/15000 à 1/20000 naissances.

Le signe clinique le plus fréquemment rencontré est la leucocorie ou reflet blanchâtre de la pupille, suivie du strabisme dans les formes précoces.

Le fond d'œil, sous anesthésie générale et sous dilatation pupillaire maximale au bloc opératoire, permet de visualiser la ou les tumeurs dont le diagnostic sera facilité par l'échographie oculaire et/ou le scanner orbito-cérébral et l'imagerie par résonnance magnétique qui aide en outre au bilan d'extension. La caméra numérique grand angle pour la rétine (ou Retcam) est devenue la norme mondiale des centres de traitement du rétinoblastome et permet d'obtenir un document de référence. La certitude diagnostique est apportée par l'examen histologique de la pièce opératoire.

Les traitements radicaux, très mutilants, sont en train de disparaître au profit des traitements conservateurs mais la chirurgie garde toujours sa place.

L'objet de notre étude était de poursuivre l'étude préliminaire menée par Sow et al et Fall et al portant sur l'appréciation des résultats définitifs de l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie dans le traitement du rétinoblastome sur une durée de 8 ans (janvier 2006 à mai 2014).

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de Janvier 2006 à décembre 2017 qui a concerné des cas de rétinoblastome détectés et traités au service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec en collaboration avec l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du même hôpital.

Les données ont été recueillies sur un formulaire, enregistrées sur Excel et traitées par le logiciel SPSS.

Nous avons recrutés au total 178 patients. L'incidence annuelle moyenne était de 14,83 cas par an.

L'incidence la plus élevée était observée en 2008 et 2016 avec respectivement 27 et 23 nouveaux cas, et la moins élevée en 2007 et 2011 avec 7 nouveaux cas.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 32,5 mois, avec des extrêmes de 2 mois et 8 ans.

Il y avait 50,56% de patients de sexe masculin et 49,44% de sexe féminin, avec un sexe ratio de 1,02.

Des antécédents familiaux étaient notés chez cinq patients. La notion de consanguinité parentale a été relevée dans 39,88% des cas, dont 25,28% du 1^{er} degré, 12,92% du 2nd degré et 1,68% du 3^{ème} degré.

Cliniquement, les circonstances de découverte étaient réparties comme suit : une leucocorie dans 59,55% des cas ; une exophtalmie dans 9,55% ; un exorbitisme dans 25,28%.

L'atteinte était unilatérale dans 76,97%(137 cas), bilatérale dans 21,35% (38 cas) et trilatérale dans 1,68% (3cas).

Le fond d'œil réalisé chez tous les patients présentant une forme intraoculaire (116 cas) , sous anesthésie générale au bloc, nous a permis de retrouver 55,03% de rétinoblastomes endophytiques, 39 ,80% de rétinoblastomes exophytiques et 4,31% de formes mixtes.

Une échographie oculaire a été réalisée chez 21 patients, et a montré des calcifications intratumorales chez 16 patients soit 76,2% et un décollement de rétine chez 5 patients soit 28,8%.

Une TDM a été faite chez 164 patients, soit 92,3%, et a objectivé des calcifications intratumorales (71,95%), des atteintes du nerf optique (40,24%), des atteintes extraoculaires en dehors du nerf optique (38,18%). Quatorze (14) patients n'ont pas fait de TDM faute de moyens financiers ou en raison d'une altération de l'état général, ou de l'existence de métastases.

L'IRM qui n'a été faite que par deux patients, a permis de visualiser la tumeur et d'apprécier son extension locorégionale, notamment au nerf optique.

L'étude anatomo-pathologique des pièces opératoires (103 prélèvements reçus au labo) a permis de déterminer l'aspect histologique du rétinoblastome, sa différenciation et d'apprécier l'extension de la tumeur à la choroïde et au nerf optique (30 cas soit 29,12%).

Le protocole thérapeutique comprenait une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une chirurgie et enfin d'une chimiothérapie adjuvante.

Cent cinquante patients(150), soit 84,27%, ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire (2 cures). Chez les patients de moins d'un an, le protocole Vincristine-Carboplatine a été appliqué et chez les patients de plus d'un an, le protocole Carboplatine-Etoposide.

À l'issue de la chimiothérapie préopératoire, nous avons obtenu une réduction tumorale pour la plus part modérée (un tiers de la tumeur). La réduction tumorale importante (deux tiers de la tumeur) intéressait surtout les patients détectés au stade d'exophtalmie ou d'exorbitisme.

Cent vingt-deux patients (122), soit 70,93%, ont subi une énucléation et 50 patients soit 29,07%, une exentération.

Six patients n'ont pas été opérés en raison du refus des parents.

Cent cinquante-deux (152) patients ont bénéficié d'une chimiothérapie post-opératoire et la majeure partie a reçu 2 ou 4 cures.

Nous avons constaté un taux de survivant de 67,98%, un taux de décès de 17,98% et un taux de perdus de vue de 14,04%.

Nous avons comparé nos résultats avec ceux de la littérature et avec ceux obtenus entre 2006 et 2009 dans une étude menée par SOW et al. Le taux de décès est passé de 35,6% entre 2006 et 2009 à 23,1% entre 2010 et 2014 et 17,98 % entre 2014 et 2017.

Ces taux sont nettement inférieurs à ceux obtenus dans le même service en 1994, avant l'installation de l'Unité d'Oncologie Pédiatrique où sont faites les cures de chimiothérapie. Les patients étaient alors, pour la plupart, simplement opérés et le taux de décès était de 94%.

La chimiothérapie était exceptionnelle et la molécule utilisée était le cyclophosphamide.

Selon la littérature, dans les pays en développement le diagnostic est généralement fait à un stade avancé de la maladie. La chirurgie reste bien souvent la seule option thérapeutique. La mortalité rapportée est souvent supérieure à 90%.

La situation est différente dans les pays industrialisés (au moins 90% de survie), du fait d'un diagnostic précoce, avec possibilité de dépistage anténatal et de suivi dès la naissance pour les sujets à risque. L'arsenal thérapeutique est varié et principalement orienté vers la conservation du globe oculaire, en vue d'améliorer le pronostic visuel.

La prise en charge du rétinoblastome peut être améliorée dans notre structure en particulier, et au Sénégal en général ; elle nécessite cependant la mise en œuvre des diligences suivantes :

- Déconseiller les mariages consanguins
- Proposer une consultation génétique à tout parent d'enfants atteints de rétinoblastome et à toute personne ayant une histoire personnelle ou familiale de rétinoblastome.
- Augmenter le nombre de centres spécialisés et de personnels qualifiés, au moins en ce qui concerne le diagnostic.
- Développer le plateau technique
- S'ouvrir aux nouvelles thérapeutiques telle la chimiothérapie intra- artérielle ou intraoculaires qui présentent selon des études moins d'effets secondaires.
- Accéder à la curiethérapie et aux traitements conservateurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*, 2004; 24(6):828-48.
2. Abramson D H, Frank CM, Susman M et al. Presenting signs of retinoblastoma. *The J Pediatr*, 1998; 132(3):505-8.
3. Abramson DH, Ellsworth RM, Grumbach N et al. Retinoblastoma: survival, age at detection and comparison. 1914-1958, 1958-1983. *J Pediatric Ophthalmol and strabismus*, 1984; 22(6):246-50.
4. Augsburger JJ, Oehlschläger U, Manzitti, JE. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. *Graefe's Arch for Clin and Exp Ophthalmol*, 1995; 233, (8):469-75.
5. Balmer A, Gailloud C. Retinoblastoma: diagnosis and treatment. *Develop in Ophthalmol*, 1983; 7:36.
6. Benezra D. IVF and retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(3):393.
7. Blach LE, McCormick B, Abramson DH et al. Trilateral retinoblastoma-incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol* Biol* Physics*, 1994, vol. 29, no 4, p. 729-33.
8. Brisse HJ, Lumbroso L, Fréneaux PC et al. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am Journal Neuroradiol*, 2001; 22(3):499-504.
9. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br J Ophthalmology*, 2009; 93(1):21-3.
10. Castéra L. Etude des relations génotype/phénotype dans le rétinoblastome Thèse Med, Paris V, n° ;2012
11. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr blood & cancer*, 2006; 47(6):801-5.

- 12.Chebbi A, Bouguila H, Boussaid S et al. "Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. J Fr Ophtalmol, 2014 ; 37(6): 442-8.
- 13.Chefchaoumi MC, Hessissen L, Msefer Alaoui F et al. Prise en charge du rétinoblastome. Rev Mar Mal enf. 2004 ; 4 : 80-4.
- 14.Choi S, Han JW, Kim H et al. Combined chemotherapy and intra-arterial chemotherapy of retinoblastoma. Kor J Pediatr. 2013 Jun.
- 15.Diaby M. Etude rétrospective du rétinoblastome intraoculaire à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré : à propos de 32 cas. thèse Med, Bamako, n° ; 2012
- 16.Desjardins L, Aerts I, Lumbroso L et al. Retinoblastoma. Orphanet J Rare Diseases, 2006; 1:31.
- 17.Desjardins L, Couturier J, Doz F et al. Tumeurs de la rétine. *Encycl Med Chir-Ophtalmol*, 2004 ; 1(1) :18-37.
- 18.Desjardins L. Diagnostic et traitement actuel du rétinoblastome. Cancer/Radiothérapie, 1999;3:98s-101s.
- 19.Donnenfeld AE, Packer RJ, Zackai EH et al. Clinical, cytogenetic and pedigree findings in 18 cases of Aicardi syndrome. Am J Med Genet, 1989; 32(4):461-7.
- 20.Doiz F, Khelfaoui F, Mosseri V et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*, 1994; 74(2):722-32.
- 21.Doiz F. Rétinoblastome: aspects récents. Archives de pédiatrie, 2006 ; 13 :1329-37.
- 22.Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. Surv of Ophthalmol, 1991; 35(5):327-43.
- 23.Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer*, 2000; 89(10):2117-21.

- 24.Elkettani A, Aderdour S, Daghouj G et al. Rétinoblastome: résultats préliminaires du protocole national de prise en charge au CHU de Casablanca. J Fr Ophtalmol, 2014 ; 37(2) :115-24.
- 25.Ellsworth RM. Retinoblastoma. Mod probl in Ophthalmol, 1976; 18:94-100.
- 26.Fall N. Prise en charge du rétinoblastome par association chimiothérapie et chirurgie. Thèse Med, Dakar, n°80;2015.
- 27.Flynn JT, Bancalari E, Bawol R et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. Ophthalmol, 1987; 94(6):630-8.
- 28.Freyer DR, Kennedy R, Bostrom BC et al. Juvenile xanthogranuloma: forms of systemic disease and their clinical implications. J Pediatr, 1996; 129(2):227-37.
- 29.Gallie BL, Campbell C, Devlin H et al. Developmental basis of retinal-specific induction of cancer by RB mutation. Cancer Research, 1999; 59 Suppl (7):1731s-5s.
- 30.Gallie BL. Canadian guidelines for retinoblastoma care. Can J Ophthalmol, 2009; 44(6):639-42.
- 31.Gentile RC, Berinstein DM, Liebmann J et al. High-resolution ultrasound biomicroscopy of the pars plana and peripheral retina. Ophthalmol, 1998; 105(3):478-84.
- 32.Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. Br J Ophthalmol, 1999; 83(12):1320-3.
- 33.Gombos DS, Kelly A, Coen PG et al. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. Br J Ophthalmol, 2002; 86(1):80-3.

34. Guesmi M, Sastre X, Desjardins L. Dépistage préopératoire de l'extension au nerf optique des rétinoblastomes corrélation imagerie-pathologie. Réunion annuelle de la société francophone d'imagerie pédiatrique. 2006 Paris.
35. Hamel P, Heon E, Gallie BL *et al.* Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop. *Am J Ass for Pediatr Ophthalmol and Strabismus*, 2000; 4(6): 334-7.
36. Harman AM, Beazley LD. Generation of retinal cells in the wallaby. *Neuroscience*, 1989; 28(1):219-32.
37. Hernandez JC, Brady LW, Shields CL *et al.* Conservative treatment of retinoblastoma: the use of plaque brachytherapy. *Am J Clin Oncol*, 1993; 16(5):397-401.
38. Hilgartner HL. Report of a case of double glioma treated by x-rays. *Texas Med J*, 1903; 18:322-3.
39. Jakobiec FA, Tso MOM, Zimmerman LE *et al.* Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer*, 1977; 39(5):2048-58.
40. Kagmeni G, Nguefack F, Monebenimp F. the Rétinoblastoma in the western region of Cameroun: Clinical aspects, Histological and Therapeutic. *Health sciences and disease*, 2013 ; 14(2).
41. Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L. Aspects du rétinoblastome chez des patients congolais. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2002; 283(6):37-41.
42. Karcioğlu ZA, Al-mesfer SA, Abboud E *et al.* Workup for metastatic retinoblastoma: a review of 261 patients. *Ophthalmol*, 1997; 104(2):307-12.
43. Karcioğlu ZA, Gordon RA, Karcioğlu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmol*, 1985; 92(12):1763-7.

- 44.Khetan V, Chan HSL, Wang L et al. Prognostic Factors in Retinoblastoma. In: Gospodarowicz MK, Koh E. Prognostic factors: principles and applications. 3rd ed: Wylie & Sons.Inc. 2006.
- 45.Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol, 2009; 93(9):1129-31.
- 46.Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. J Clin Oncol, 1999; 17(6): 1829.
- 47.Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. Clin J Oncol, 2005; 23(10):2272-9.
- 48.Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proceed Nat Acad Sciences, 1971; 68(4):820-3.
- 49.Levy D, Aerts I, Michon J et al. Les tumeurs malignes de l'enfant: des progrès mais des pronostics encore très inégaux. Exemple du rétinoblastome et du neuroblastome de haut risque. Bull Cancer, 2014 ; 101(3) :250-7.
- 50.Linn MA. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am, 2005; 18(1):41-53.
- 51.Mackay CJ, Abramson DH, ELLSWORTH RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1984; 102(3):391-6.
- 52.Moll AC, Imhof SM, Bouter LM et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: A register-based follow-up study, 1945-1994. Int J Cancer, 1996; 67(4):515-9.

53. Moll AC, Imhof SM, Schouten-van meeteren AYN et al. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945–1997: Is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmol*, 2001; 108(6):1109-14.
54. Namouni F, Doz F, Tanguy ML et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer*, 1997; 33(14):2368-75.
55. Ndiaye MR, Ndoeye PA, Ndiaye CS et al. La chirurgie mutilante dans le rétinoblastome. *Méd d'Afr Noire*: 1994, 41 (6).
56. Németh J, Szabó A, Végh M. Unusual echographic form of retinoblastoma. *Acta Ophthalmol*, 1992; 70(S204):107-9.
57. Nork TM, Schwartz TL, Doshi HM et al. Retinoblastoma: cell of origin. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113(6):791-802.
58. Olsen JH, Winther J, De nully brown P. Risk of nonocular cancer in first degree relatives of retinoblastoma patients. *Hum Genet*, 1990; 85(3):283-7.
59. Özkan A, Pazarli H, Celkan T et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981–2004. *Pediatric Int*, 2006; 48(4):369-73.
60. Paulino AC. Trilateral retinoblastoma. *Cancer*, 1999; 86(1):135-41.
61. Pavlin CJ, Mcwhae JA, McGowan HD et al. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmol*, 1992; 99(8):1220-8.
62. Provis JM, Vandriel D, Billson FA et al. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. *J Compar Neurol*, 1985; 233(4):429-51.

63. Puech M, Berges O. Biomicroscopie ultrasonore du segment antérieur. Encycl. Méd. Chir. Elsevier, Paris, Ophtalmol, 1997:21-65.
64. Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. The Jackson memorial lecture. Am J Ophthalmol, 1955; 40:317-31.
65. Rodriguez-galindo C, Chantada GL, Haik BG et al. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. Current treatment options in Neurol, 2007, vol. 9, no 4, p. 294-307.
66. Renard G, Lemasson C, Saraux H. Paris : Masson ; 1965. Anatomie de l'œil et de ses annexes.
67. Rothschild PR, Lévy D, Savignoni A et al. "Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. Eye, 2011; 25(12): 1555-61.
68. Sacramento D. Apport de la TDM dans le Diagnostic du Rétinoblastome au CHU Aristide le Dantec. Mémoire Ophtalmologie, Dakar, n°72 - 2018
69. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival. Br J Ophthalmol, 1988; 72(8):576-83.
70. Sant M, Capocaccia R, Badioni V. Survival for retinoblastoma in Europe. Eur J Cancer, 2001; 37(6):730-5.
71. Shields JA, Sanborn GE., Augsburger JJ et al. Fluorescein angiography of retinoblastoma. Transact Am Ophthalmol Soc, 1982; 80:98.
72. Shields JA, Shields CL, De potter P et al. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. J Pediatr Ophthalmol and Strabismus, 1993; 31(4):242-5.
73. Sidibe H. Etude des aspects épidémio-cliniques du rétinoblastome dans le Service de Pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE. Thèse Med, Bamako, n°.

- 74.**Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th Ed. New York: John Wiley & Sons; Wiley-Blackwell; 2009.
- 75.**Sow AS. Résultats préliminaires de la prise en charge du rétinoblastome par association chimiothérapie et chirurgie sur un recul de 5 ans à propos de 59 cas. Thèse Med, Dakar, n° 68 ;2011.
- 76.**Stratégie thérapeutique du rétinoblastome. Guide clinique canadien.2009 ; 44(2) : S51-S88.
- 77.**Tamboli A, Podgor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. Arch Ophthalmol, 1990; 108(1):128-32.
- 78.**Tran VT, Lumbroso L, Lehoang P et al. Ultrasound biomicroscopy in peripheral retinovitreal toxocariasis. Am J Ophthalmol, 1999; 127(5):607-9.
- 79.**Traoré F et al. Le rétinoblastome : états des lieux au Mali et programme d'aide au diagnostic précoce,aux traitements et à la réhabilitation. Bull cancer. 2013 ; 100(2) : 161-5.
- 80.**Vahedi A, lumbroso le rouic L, Levy Gabriel C et al. Diagnostic différentiel du rétinoblastome : étude rétrospective de 486 cas. J Fr. Ophtalmol. 2008 ; 31(2) : 165-72.
- 81.**Zhao J, Li S, Shi J et al. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. Br J Ophthalmol, 2011; 95(10):1372-5.
- 82.**Zografos L. Tumeurs intraoculaires. Paris: Soc Fr d'Ophtalmol et Masson SA. 120, bd Saint-Germain ; 2002.
- 83.**Zografos L. Diagnostic différentiel du rétinoblastome. Tumeurs intraoculaires. Rapport annuel de la Soc Fr d'Ophtalmol, Masson ; 2002 :551-86.