



Le rétinoblastome : une mise au point en 2016

Livia Lumbroso-Le Rouic

Le rétinoblastome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'enfant. L'atteinte peut être bilatérale (âge moyen au diagnostic de 12 mois) ou unilatérale (diagnostic à 24 mois). Dans les pays industrialisés, le pronostic vital est bon avec plus de 95 % de guérisons, mais le pronostic visuel dépend de l'étendue des lésions et leur localisation. De nouvelles modalités thérapeutiques et l'arrivée d'outils d'imagerie tels que des OCT à usage pédiatrique ont considérablement modifié la prise en charge et le suivi de ces enfants.

Le rétinoblastome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie très rare avec environ 50 cas par an en France métropolitaine [1].

L'atteinte peut être bilatérale ; dans ce cas les enfants ont une anomalie constitutionnelle du gène *RB1* et l'âge moyen au diagnostic est de 12 mois. Les formes unilatérales surviennent chez des enfants plus grands (moyenne d'âge : 24 mois) ; ces enfants peuvent aussi être porteurs de l'anomalie du gène *RB1*, mais bien moins fréquemment (10 à 15%).

Dans les pays industrialisés, le pronostic vital de ces enfants est bon avec plus de 95 % de guérisons [2]. Malheureusement, la conservation oculaire n'est pas toujours possible et le pronostic visuel dépend de l'étendue des lésions et leur localisation.

La prise en charge et le suivi de ces enfants se sont considérablement modifiés ces dernières années avec l'apparition de nouvelles modalités thérapeutiques mais aussi d'outils d'imagerie tels que des OCT à usage pédiatrique.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic se fait au fond d'œil (FO), réalisé le plus souvent pour exploration des signes d'appels les plus fréquents et « classiques » que sont la *leucocorie* et le *strabisme*. Le FO permet la visualisation d'une masse tumorale blanchâtre, souvent calcifiée (*figure 1*).

La prise en charge est urgente et se fait en milieu spécialisé. L'examen clinique est systématiquement complété par une imagerie orbitaire et cérébrale par IRM. Le reste du bilan général est discuté et adapté au cas par cas en fonction de l'étendue initiale de la maladie oculaire ; la plupart des patients n'en nécessitent pas.

Service d'oncologie oculaire, Institut Curie, Paris

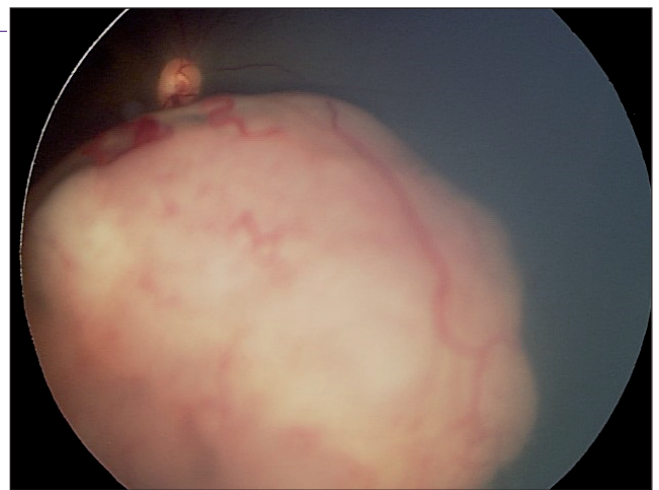


Figure 1. Aspect au diagnostic d'un rétinoblastome unilatéral avec masse blanche en partie fragmentée.

Traitement

Le traitement du rétinoblastome est complexe. Les indications thérapeutiques doivent prendre en compte le caractère uni- ou bilatéral de la maladie, l'âge de l'enfant, la taille et la localisation des tumeurs.

Malgré l'évolution et l'amélioration constante des traitements conservateurs, beaucoup d'enfants nécessitent encore une énucléation (les formes intraoculaires très étendues en particulier unilatérales). Lorsque l'atteinte intraoculaire le permet, un traitement conservateur est proposé. La radiothérapie en première intention est désormais abandonnée. La stratégie conservatrice de première ligne actuelle comporte dans la grande majorité des cas une chimiothérapie première afin de faire diminuer le volume tumoral ; la chimiothérapie est ensuite poursuivie et associée à des traitements locaux sur chaque site tumoral (cryoapplication pour les lésions périphériques et thermothérapie par laser diode pour les lésions pos-

Dossier onco-ophthalmologie

térieures ou équatoriales, disques radioactifs) [3-5]. Plusieurs cures de ces associations chimiothérapie et traitements oculaires (de trois à six cures) sont nécessaires pour obtenir un bon contrôle tumoral.

Le taux de conservation oculaire est très satisfaisant pour les tumeurs les moins évoluées. Malheureusement, malgré des traitements parfois lourds et prolongés, des échecs sont possibles, en particulier dans les formes les plus étendues qui peuvent nécessiter une énucléation.

De nouvelles modalités thérapeutiques sont apparues et ont pris un notable essor ces dernières années. L'objectif est d'augmenter la pénétration intraoculaire de la chimiothérapie, tout en minimisant le passage, et donc la toxicité, systémiques. La mauvaise pénétration intraoculaire des chimiothérapies, tout particulièrement au niveau du vitré, pourrait expliquer en effet un certain nombre d'échecs.

L'injection de chimiothérapie dans l'artère ophtalmique

Il s'agit d'une cathétérisation intrartérielle de l'artère fémorale jusque dans l'artère ophtalmique. Une fois le microcathéter en place, une ou plusieurs molécules de chimiothérapie sont injectées, le melphalan étant la plus fréquemment employée par les différentes équipes. Les résultats sont intéressants en termes d'efficacité sur le contrôle tumoral et donc sur la conservation oculaire, y compris pour certaines formes évoluées. Mais cette technique n'est pas dénuée de complications, en particulier ischémiques oculaires [6]. Elle peut être utilisée en première intention (en particulier chez les enfants avec une atteinte unilatérale étendue) ou en cas de rechute ou d'évolutivité après un traitement par voie veineuse.

L'injection de chimiothérapie par voie intravitréenne

Le rétinoblastome est une tumeur rétinienne. Parfois, des cellules tumorales essaient dans le vitré. Cet essaimage vitréen est un facteur péjoratif du pronostic de

conservation oculaire quelle que soit la modalité thérapeutique utilisée. En effet, les molécules de chimiothérapie (administrées par voie veineuse, voire intrartérielle), très efficaces en association avec les traitements locaux sur les tumeurs rétinienne, ont peu d'impact sur l'essaimage dans le vitré en raison de leur faible pénétration intravitréenne. Dans ces cas, la seule alternative thérapeutique a longtemps été l'irradiation (par disque radioactif si l'essaimage périphérique est localisé ou irradiation de tout le globe oculaire en cas d'essaimage diffus). Mais l'irradiation doit être évitée autant que possible chez ces enfants en raison des risques importants de sarcomes induits par le traitement. L'administration par voie intravitréenne est la technique qui permet une excellente pénétration intraoculaire d'un médicament.

Cependant, la réalisation d'un geste chirurgical endoculaire chez un patient atteint d'une pathologie tumorale active telle que le rétinoblastome n'est pas dénué de risque d'essaimage orbitaire risquant de grever le pronostic vital. L'injection intravitréenne de chimiothérapie dans des cas très particuliers (atteinte vitréenne isolée modérée à distance de l'ora serrata) a été introduite afin d'éviter l'irradiation externe ou l'énucléation.

Afin d'éviter le risque d'essaimage de cellules tumorales dans l'orbite, l'injection ne doit pas être réalisée si le vitré est envahi de façon massive ou si le site d'injection est tumoral.

La chimiothérapie utilisée est essentiellement le melphalan.

Les résultats en matière de contrôle tumoral sont bons, mais le recul est encore limité (figure 2). Des effets secondaires à type de remaniements rétinien sont décrits et des tableaux de nécrose rétinienne, voire d'occlusion vasculaire étendue, ont été rapportés. Cette technique est néanmoins très intéressante pour les cas très particuliers décrits auparavant et permet l'amélioration du taux de conservation oculaire. Cependant, sa toxicité et ses risques à moyen ou long terme restent encore à évaluer [7-8].

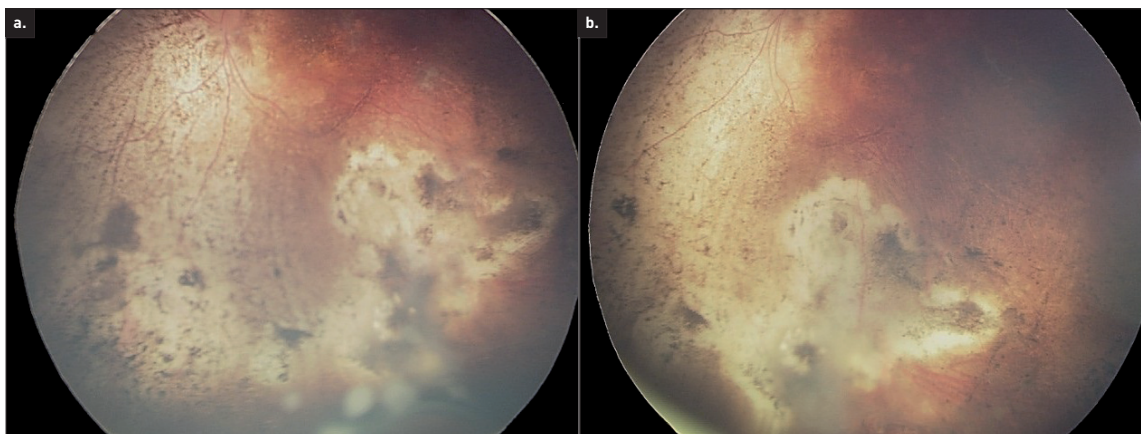


Figure 2.
a. Évolutivité vitréenne.
b. Aspect après traitement par IVT de melphalan : disparition des nodules vitréens inférieurs.

Surveillance après traitement

La phase de traitement terminée, ces enfants nécessitent la poursuite d'une prise en charge régulière oculaire et pédiatrique. En raison des risques de rechute, un suivi régulier par un FO sous anesthésie générale est réalisé mensuellement puis espacé progressivement.

Des photographies des cicatrices tumorales sont réalisées. L'apparition d'OCT à usage pédiatrique utilisable chez un enfant sous anesthésie complète l'imagerie [9] (figure 3).

Les enfants nécessitent une surveillance d'oncologie pédiatrique pour vérifier l'absence d'effets secondaires des traitements (retentissement auditif ou rénal possible des chimiothérapies). Une consultation de génétique est systématiquement proposée à tous les enfants ayant eu un rétinoblastome qu'il soit uni- ou bilatéral. Elle est désormais proposée très tôt lors de la prise en charge. Tous les patients ayant eu un rétinoblastome bilatéral ont une anomalie du gène *RB1* qui doit donc être toujours recherchée. Une fois identifiée, elle permettra d'adapter la surveillance des apparentés (fratrie à naître...). Quinze pour cent des patients avec un rétinoblastome unilatéral ont aussi une prédisposition génétique ; elle a la même signification et les mêmes implications que pour les patients avec une atteinte bilatérale.

Cette consultation de génétique devra être répétée à l'âge adulte et en cas de projet parental pour optimiser la surveillance des enfants à naître et adapter leur surveillance.

En l'absence de recherche de la mutation, les enfants des patients doivent bénéficier d'une surveillance ophthalmologique dès la naissance dont le rythme est adapté au risque (un FO dans la semaine de la naissance puis tous les mois pour les enfants porteurs de l'anomalie génétique ou dont l'un des parents a eu un rétinoblastome bilatéral par exemple).

Conclusion

Le rétinoblastome est une maladie dont la prise en charge est multidisciplinaire complexe et prolongée.

Le traitement initial fait souvent appel à une chimiothérapie (par voie veineuse classique ou intrartérielle) associée par la suite à des traitements oculaires tels que thermothérapie au laser diode, cryoapplication et disques radioactifs. Les progrès récents consistent essentiellement en la modification du mode d'administration de la chimiothérapie en alternative à la voie intraveineuse. Le but est à la fois d'en augmenter l'efficacité sur le contrôle tumoral tout en en diminuant la toxicité systémique. Toutes ces nouvelles modalités nécessitent un recul plus important pour en évaluer l'efficacité et la toxicité à moyen et long terme.

La surveillance oculaire et pédiatrique à l'issue des traitements doit être poursuivie de façon prolongée afin de dépister les rechutes mais aussi les effets secondaires des traitements.

Bibliographie

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(3):173-81.
2. Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Levy-Gabriel C *et al.* Treatment of retinoblastoma: The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(6):535-41.
3. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Levy-Gabriel C *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1405-10.
4. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J *et al.* Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):329-37.
5. Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Hajage D *et al.* Conservative treatment of retinoblastoma: a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemotherapy. *Eye (Lond).* 2016;30(1):46-52.
6. Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A *et al.* Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina.* 2011;31(3):566-73.
7. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A *et al.* Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078-83.
8. Kivela T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1689.
9. Rootman DB, Gonzalez E, Mallapatna A *et al.* Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(1):59-65.

Figure 3. Aspect OCT d'une cicatrice de rétinoblastome avec bride vitréenne.

