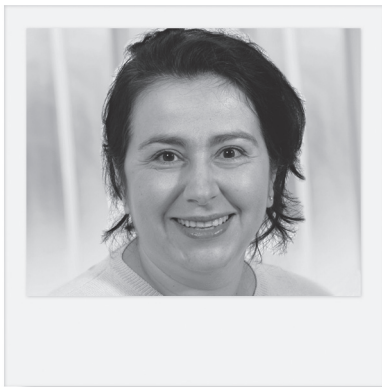


LE DOSSIER

Ophtalmologie pédiatrique

Rétinoblastome : quels sont les signes que le pédiatre ne doit pas manquer ?

RÉSUMÉ : Le rétinoblastome est la tumeur maligne oculaire la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie rare puisqu'en France 50 nouveaux cas seulement surviennent chaque année. Dans les pays industrialisés, son pronostic vital est bon avec plus de 95 % de guérisons. Malheureusement, la conservation oculaire n'est pas toujours possible et, lorsque l'œil est conservé, le pronostic fonctionnel dépend de la taille et la localisation des tumeurs rétinienne. Tous les enfants atteints de rétinoblastome bilatéral ont une anomalie constitutionnelle du gène *RB1*, l'âge médian au diagnostic est de 12 mois. Les formes unilatérales surviennent chez des enfants plus âgés (âge médian 24 mois) et 10 à 15 % des enfants atteints sont porteurs d'une anomalie du gène *RB1*. Les signes révélateurs que le pédiatre ne doit pas manquer sont principalement la leucocorie et le strabisme. Le pédiatre doit également être alerté dans le suivi de tout enfant dont l'un des parents a été soigné d'un rétinoblastome, même unilatéral, ou lorsqu'un examen cytogénétique constitutionnel, réalisé dans un cadre d'anomalies du développement, de dysmorphie et /ou hypotrophie, a montré une anomalie impliquant la région du gène *RB1* (13q14).



→ **L. LUMBROSO-LE ROUIC¹,
I. AERTS², M. GAUTHIER-
VILLARS³, F. DOZ^{2,4}**

1. Service d'Oncologie Oculaire,
Institut Curie, PARIS.

2. Département d'Oncologie
Pédiatrique, Institut Curie, PARIS.

3. Service de Génétique Oncologique,
Institut Curie, PARIS.

4. Université Paris Descartes,
Sorbonne, PARIS.

Le rétinoblastome est la tumeur maligne oculaire la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie rare, puisqu'en France, 50 nouveaux cas surviennent chaque année [1].

Le pronostic est clairement lié au niveau socio-économique du pays où vit l'enfant [2]. Dans les pays industrialisés, le diagnostic est très généralement fait au stade intraoculaire et son pronostic vital est bon avec plus de 95 % de guérisons ; toutefois, malheureusement, la conservation oculaire n'est pas toujours possible et, lorsque l'œil peut être conservé, le pronostic fonctionnel peut être altéré, dépendant de la taille et la localisation des tumeurs rétinienne [3].

L'âge médian au diagnostic est de 20 mois, toutes formes confondues. Les formes bilatérales sont héréditaires, tous les enfants ont une anomalie constitutionnelle du gène *RB1*, l'âge médian au diagnostic est de 12 mois

[4]. Les formes unilatérales surviennent chez des enfants plus âgés (âge médian de 24 mois) et 10 à 15 % des enfants atteints sont porteurs d'une anomalie du gène *RB1*. Les anomalies constitutionnelles du gène *RB1* constituent l'un des syndromes de prédisposition aux cancers : les patients concernés ont un risque très élevé de développer un rétinoblastome (pénétrance 90 %), mais aussi un risque plus élevé que la population générale de développer d'autres tumeurs (sarcomes, mélanomes, gliomes malins, carcinomes...) [5].

Les signes révélateurs

Maladies du petit enfant à l'âge préverbal, les deux signes les plus fréquents qui alertent l'entourage et aboutissent à la consultation ophtalmologique avec FO et donc au diagnostic sont la **leucocorie** et le **strabisme**.



FIG. 1: Aspect typique d'une leucocorie. Reflet blanc dans l'aire pupillaire droite bien visible sur cette photo au flash, reflet pupillaire controlatéral normal.

1. La leucocorie

Il s'agit d'un reflet blanc dans l'aire pupillaire, les parents évoquent souvent un aspect d'œil de "chat". La leucocorie est très souvent constatée aussi sur des photographies prises au flash (*fig. 1*).

Toute la difficulté réside dans le fait que ce reflet peut être plus ou moins visible en fonction des conditions d'éclairage de la pièce où se trouve l'enfant, de la direction du regard, etc. Parfois, bien que signalée par les parents, qui l'ont vue à leur domicile, elle n'est pas retrouvée lors de l'examen simple des yeux.

La simple signalisation d'un reflet blanc (même non retrouvé à l'examen) nécessite de réaliser en urgence un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil qui permettra de faire le diagnostic. Bien que très rare, le rétinoblastome est une véritable urgence et les autres pathologies oculaires révélées par une leucocorie, telles qu'une cataracte, nécessitent également toujours une prise en charge ophtalmologique rapide. Le fait de ne pas retrouver la leucocorie signalée par les parents lors de l'examen clinique simple ne doit pas retarder l'évaluation ophtalmologique avec réalisation du fond d'œil.

2. Le strabisme

Il s'agit du deuxième signe révélateur le plus fréquent. Il est souvent associé à une impression de "baisse de vision", le plus souvent difficilement évaluable en raison du jeune âge. Dans le cadre du rétinoblastome, il signe la présence d'une tumeur centrale, c'est-à-dire attei-

gnant la macula. C'est aussi le signe d'appel qui semble aboutir le moins souvent, malheureusement, à une consultation en urgence auprès d'un ophtalmologiste. Le strabisme est un signe peu spécifique et trop souvent encore minimisé. Bien qu'il soit fréquent, il est nécessaire que tout enfant présentant un strabisme, même intermittent, puisse être examiné par un ophtalmologiste, qui réalisera en premier lieu un examen du fond d'œil pour vérifier l'absence de toute lésion rétinienne.

3. Les autres signes

Les autres signes ophtalmologiques révélateurs sont beaucoup plus rares (douleurs oculaires, buphtalmie, œil inflammatoire, hypopion...) et mènent tous rapidement à l'examen ophtalmologique avec fond d'œil.

C'est bien dans les circonstances les plus fréquentes et apparemment anodines que le diagnostic reste encore trop souvent méconnu et retardé : leucocorie rapportée et non retrouvée ou strabisme banalisé.

4. L'hérédité

Le pédiatre doit également être alerté dans le suivi de tout enfant dont l'un des parents a été soigné d'un rétinoblastome, même unilatéral.

De façon beaucoup moins fréquente, le pédiatre peut être amené à prendre en charge des enfants dont un des parents a été traité dans l'enfance pour un rétinoblastome. Beaucoup de ces patients adultes sont parfaitement au courant qu'il s'agit d'une maladie possiblement ou certainement héréditaire et qu'il existe un risque pour leur descendance. Ils ont souvent d'ailleurs bénéficié d'une consultation de génétique et des conseils sur les modalités du suivi de leurs enfants leur ont été donnés. Néanmoins il existe encore certains patients, notamment traités pour un rétinoblastome uni-

latéral, réputé à tort "non héréditaire", qui ignorent la nécessité de réaliser à titre systématique une consultation d'information génétique, des tests à la recherche d'une mutation constitutionnelle du gène *RB1* et, le cas échéant, des examens répétés de fond d'œil de dépistage chez leurs enfants.

5. Examen cytogénétique et gène *RB1*

Le pédiatre doit également penser à demander un examen du fond d'œil à tout enfant chez qui un examen cytogénétique constitutionnel a montré une anomalie impliquant la région du gène *RB1* (13q14). Il s'agit en général d'enfants pour qui un caryotype constitutionnel a été prescrit dans un contexte d'hypotrophie, de dysmorphie et/ou de retard de développement [6] : la découverte d'une anomalie cytogénétique impliquant la région 13q14 impose la réalisation d'un fond d'œil à la recherche d'un rétinoblastome.

6. Diagnostic

Le diagnostic se fait par la visualisation au fond d'œil (FO) de la masse tumorale, cliniquement très évocatrice : l'aspect clinique au diagnostic est le plus souvent typique (*fig. 2*). Encore faut-il que les symptômes mènent rapidement à la réalisation de l'examen du FO. L'échographie oculaire et l'IRM orbitaire et cérébrale peuvent aussi contribuer au diagnostic dans les formes atypiques

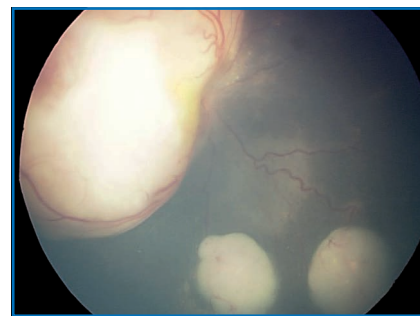


FIG. 2: Fond d'œil initial d'un enfant présentant de multiples tumeurs, contenant des calcifications. Un fin soulèvement y est associé en nasal de la papille.

LE DOSSIER

Ophtalmologie pédiatrique

et sont indispensables au titre du bilan d'extension initial [7].

Traitements

La prise en compte immédiate des symptômes permet un diagnostic le plus précoce possible pour que l'enfant soit rapidement adressé en centre spécialisé et bénéficie de traitements adaptés à la sévérité de l'atteinte oculaire. Les traitements du rétinoblastome ont pour objectifs avant tout de préserver la vie, et, dans toute la mesure du possible, les yeux ainsi que la vision. Les stratégies thérapeutiques actuelles ont également pour objectif de limiter le risque de développer un cancer secondaire, en partie lié aux effets mutagènes des traitements, en particulier chez les patients porteurs d'une altération constitutionnelle du gène *RB1*.

Lorsque la tumeur oculaire est trop étendue, aucun traitement conservateur n'est possible et il faut recourir à l'énucléation – intervention qui reste mutilante malgré les progrès de l'appareillage prothétique, mais qui est salvatrice en termes de pronostic vital. Aujourd'hui encore, on doit recourir à l'énucléation chez 80 % des enfants atteints de rétinoblastome unilatéral et, de façon unilatérale, chez 60 % des enfants atteints de rétinoblastome bilatéral (l'énucléation bilatérale étant devenue exceptionnelle). Des traitements "adjuvants" peuvent être nécessaires après l'énucléation selon les facteurs de risque authentifiés à l'examen histologique de l'œil [8].

Les traitements conservateurs, quant à eux, sont fonction de la taille et de la topographie des tumeurs intraoculaires, de l'existence d'un décollement de rétine ou d'un envahissement vitréen ou sous-rétinien : en avant de l'équateur de l'œil, les tumeurs peuvent être accessibles à la cryothérapie et à la curiethérapie par disques radioactifs ; en arrière de l'équateur de l'œil, on a le plus souvent recours

au traitement hyperthermique par laser diode (thermothérapie), souvent combiné à une chimiothérapie par carboplatine (thermochimiothérapie) [9].

Une chimiothérapie première peut être nécessaire lorsqu'il existe un décollement de rétine initial ou lorsque les tumeurs sont trop volumineuses pour être d'emblée accessibles à ces traitements locaux.

D'autres techniques sont en cours d'évaluation, telles que l'administration de melphalan par voie intra-artérielle après cathétérisme hypersélectif de l'artère ophtalmique [10, 11] et la chimiothérapie périoculaire [12], ou en cours de développement préclinique (comme la photothérapie dynamique) [13].

Toutes ces techniques sont développées afin d'augmenter les chances de succès des traitements conservateurs, tout en diminuant le recours à l'irradiation externe qui expose à un risque d'anomalie de croissance du massif facial et à un risque accru de deuxième tumeur en territoire irradié. **La prise en compte précoce des symptômes par le pédiatre peut donc permettre un traitement conservateur sans irradiation externe et utilisant les doses cumulatives de chimiothérapie les plus basses possibles, ou, lorsque l'énucléation reste nécessaire, un envahissement extra-rétinien le plus réduit possible.**

Ainsi, l'existence d'une leucocorie correspond-elle à la visualisation directe de la tumeur rétinienne mais ne signifie pas nécessairement que celle-ci est volumineuse. La prise en compte précoce de ce symptôme peut permettre un diagnostic à un stade où le traitement conservateur est encore possible, ou, même s'il est nécessaire de recourir à l'énucléation, celle-ci peut être réalisée à un stade permettant d'éviter l'utilisation de traitements adjuvants et donc de diminuer les séquelles [14]. L'existence d'un strabisme traduit une atteinte maculaire. Si la tumeur est

centrée par la macula, le pronostic fonctionnel est très compromis sur le plan de la vision précise. Si le diagnostic est fait précocement, permettant un traitement conservateur, la préservation de la vision périphérique reste un enjeu important, même en l'absence de vision centrale, car cela diminue significativement la sévérité du handicap visuel. Si l'atteinte centrale est liée au recouvrement tumoral de la macula par la périphérie d'une tumeur, l'attention précoce portée à ce symptôme peut permettre un traitement conservateur, en ayant alors recours à une chimiothérapie néoadjuvante qui peut diminuer le diamètre tumoral, dégager la macula et permettre une amélioration du pronostic visuel, même en termes de vision centrale.

De plus, le pédiatre qui suit un enfant dont l'un des parents a été traité d'un rétinoblastome dans l'enfance doit s'assurer qu'une information génétique en milieu spécialisé a été délivrée. Cela permet de proposer le dépistage adapté du rétinoblastome dès la période néonatale par étude répétée du fond d'œil sous anesthésie générale, les indications de ce dépistage étant orientées par les analyses génétiques familiales – directes, lorsque la mutation du gène *RB1* est connue dans la famille, ou par études des haplotypes dans le cas contraire. Lorsque le dépistage est bien fait, le diagnostic précoce des enfants à risque permet d'augmenter de façon drastique la proportion de traitements conservateurs oculaires, même si le pronostic visuel n'est pas nécessairement amélioré puisqu'il dépend de la proportion d'atteintes maculaires, qui est en partie indépendante du stade auquel on fait le diagnostic [15]. De même, le dépistage du rétinoblastome par fond d'œil chez les enfants ayant une anomalie constitutionnelle en région 13q14 permet de faire le diagnostic à un stade précoce et de proposer plus souvent un traitement conservateur.

Rappelons que la problématique du diagnostic précoce pour permettre un

traitement conservateur ne concerne qu'une minorité des enfants atteints de rétinoblastome dans le monde : dans les pays les plus pauvres, le diagnostic de rétinoblastome est malheureusement souvent fait au stade d'envahissement extra-oculaire avec une mortalité qui reste élevée alors que beaucoup de ces enfants pourraient être guéris si l'enucléation pouvait être effectuée précocement [2, 16].

Conclusion

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

Ses principaux signes d'appel sont la leucocorie et le strabisme, parfois encore méconnus du personnel soignant et qu'il ne faut pourtant pas négliger ou minimiser, même s'ils ne sont pas retrouvés lors d'un examen simple au cabinet. Les antécédents familiaux de rétinoblastome ou la découverte d'une anomalie constitutionnelle en 13q14 chez l'enfant imposent une consultation d'information génétique, afin que l'enfant puisse bénéficier d'une surveillance ophtalmologique spécialisée. Ces mesures simples permettent un diagnostic précoce qui

augmente les chances de préservation de la vie, des yeux et de la vision.

Bibliographie

1. LACOUR B, GUYOT-GOUBIN A, GUISSOU S *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur*, 2010; 19: 173-181.
2. CANTURK S, QADDOUMI I, KHETAN V *et al.* Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*, 2010; 94: 1432-1436.
3. AERTS I, LUMBROSO-LE ROUIC L, GAUTHIER-VILLARS M *et al.* Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*, 2006; 1: 31.
4. HOUDAYER C, GAUTHIER-VILLARS M, LAUGE A *et al.* Comprehensive screening for constitutional *RB1* mutations by DHPLC and QMPSPF. *Hum Mutat*, 2004; 23: 193-202.
5. AERTS I, PACQUEMENT H, DOZ F *et al.* Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 1522-1529.
6. BAUD O, CORMIER-DAIRE V, LYONNET S *et al.* Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet*, 1999; 55: 478-482.
7. BRISE HJ, LUMBROSO L, FRENEAUX PC *et al.* Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001; 22: 499-504.
8. KHELFAOUI F, VALIDIRE P, AUVERIN A *et al.* Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*, 1996; 77: 1206-1213.
9. LUMBROSO-LE ROUIC L, AERTS I, LEVY-GABRIEL C *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1405-1410, 1410 e1401-1402.
10. GOBIN YP, DUNKEL IJ, MARR BP *et al.* Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 732-737.
11. 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: 566-573.
12. MALLIPATNA AC, DIMARAS H, CHAN HS *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 738-745.
13. AERTS I, LEURAUD P, BLAIS J *et al.* In vivo efficacy of photodynamic therapy in three new xenograft models of human retinoblastoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010; 7: 275-283.
14. KHELFAOUI *et al.* Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*, 1996; 77: 1206-1213.
15. ROTHSCCHILD PR, LEVY D, SAVIGNONI A *et al.* Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)*, 2011; 25: 1555-1561.
16. SITORUS RS, MOLL AC, SUHARDJONO S *et al.* The effect of therapy refusal against medical advice in retinoblastoma patients in a setting where treatment delays are common. *Ophthalmic Genet*, 2009; 30: 31-36.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.