

## LE DOSSIER

### Tumeurs oculaires

# Rétinoblastomes : nouveaux traitements

**RÉSUMÉ :** Le rétinoblastome est une tumeur maligne intraoculaire rare du petit enfant. Le pronostic vital est excellent dans les pays développés. Le traitement conservateur de première ligne fait souvent appel à une chimiothérapie par voie veineuse ou, plus récemment, par voie intra-artérielle directement dans l'artère ophtalmique. Les résultats sont satisfaisants pour les atteintes oculaires les moins étendues mais les formes intraoculaires évoluées nécessitent encore une énucléation dans bon nombre de cas.

Il s'agit d'une maladie liée à une anomalie génétique du gène *RB1*; tous les enfants doivent donc bénéficier d'une consultation de génétique et de la recherche de la mutation, y compris chez les enfants ayant une forme unilatérale et qui peuvent être porteurs dans près de 15 % des cas. Cela permet aussi d'adapter le suivi de dépistage systématique des enfants apparentés au sujet porteur.



→ L. LUMBROSO-LE ROUIC  
Service d'Oncologie Oculaire  
Institut Curie, PARIS.

**L**e rétinoblastome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'enfant. Il s'agit d'une pathologie rare puisqu'en France en sont décrits 50 cas par an [1]. L'âge moyen au diagnostic est de 20 mois toutes formes confondues. Les formes bilatérales sont héréditaires; les enfants ont une anomalie 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) et 10 à 15 % de ces enfants sont aussi porteurs de l'anomalie du gène *RB1*.

Dans les pays industrialisés, le pronostic vital est bon avec plus de 95 % de guérison. Malheureusement, la conservation oculaire n'est pas toujours possible et le pronostic fonctionnel dépend de l'étendue des lésions et de leur localisation.

### Diagnostic

Maladie du petit enfant, les deux signes d'appel les plus fréquents alertant l'en-

tourage sont la **leucocorie** et le **strabisme**. Le diagnostic se fait au fond d'œil, par la visualisation d'une masse tumorale, cliniquement très évocatrice.

### Prise en charge

L'évaluation ophtalmologique spécialisée est une étape essentielle pour adapter la stratégie thérapeutique. Une imagerie orbitaire et cérébrale par IRM est réalisée de façon quasi-systématique pour tous les enfants atteints de rétinoblastome. Le reste du bilan général est discuté et adapté au cas par cas en fonction de l'étendue initiale de la maladie oculaire.

### Traitement

Le traitement du rétinoblastome est complexe. Les propositions thérapeutiques prennent en compte le caractère uni- ou bilatéral de la maladie, l'âge de l'enfant, l'étendue intraoculaire du rétinoblastome et sa localisation par rapport à la macula ou au nerf optique.

Encore aujourd'hui, une majorité d'enfants atteints nécessitent une énucléation (dont près de 80 % des formes unilatérales). Lorsque l'atteinte intraoculaire le permet, un traitement conservateur est proposé. La radiothérapie externe, traitement conservateur de référence il y a 20 ans, n'est désormais plus proposée en première intention en raison des lourdes séquelles esthétiques et fonctionnelles (retard de croissance du massif facial avec déformation temporale, syndrome sec, risques de rétinopathie ou papillopathie radique à distance), mais surtout du risque de sarcome radio-induit à moyen ou long terme.

La stratégie thérapeutique initiale comporte, dans la grande majorité des cas, une chimiothérapie néo-adjuvante afin de faire diminuer le volume tumoral, qui sera ensuite poursuivie et associée à des

traitements locaux adjuvants sur chaque tumeur oculaire (cryoapplication pour les lésions périphériques, et thermothérapie par laser diode pour les lésions postérieures ou équatoriales, disques radioactifs) [2, 3]. En France, la thermochimiothérapie – l'association de la thermothérapie laser à la chimiothérapie par carboplatine seul – est la modalité de traitement conservateur la plus fréquemment proposée [4].

Plusieurs cures de cette association chimiothérapie intraveineuse et traitements oculaires (de 3 à 6 cures à 3-4 semaines d'intervalle) sont nécessaires pour obtenir un bon contrôle tumoral. Le taux de conservation oculaire est très satisfaisant pour les tumeurs les moins évoluées. Malheureusement, des échecs sont possibles, surtout dans les formes les plus avancées nécessitant

une énucléation secondaire, malgré des traitements lourds et prolongés.

C'est pour améliorer le pronostic de conservation oculaire de ces formes étendues (groupes D de la classification IRC [5]) que des alternatives thérapeutiques sont recherchées, tout particulièrement dans le but d'augmenter la pénétration intraoculaire de la chimiothérapie, tout en minimisant le passage systémique. La mauvaise pénétration intraoculaire des chimiothérapies, notamment au niveau du vitré, peut en effet expliquer en partie les échecs thérapeutiques.

D'autres voies d'administration ont donc été recherchées et utilisées en alternative de la voie intraveineuse classique; elles représentent les principales nouveautés dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie. L'administration de la

## 7es JIFRO

Jeudi 30 Janvier 2014  
Déjeuner-débat  
12 h 30 – 14 h 00

### Œdème maculaire : vers une prise en charge optimale

Modérateurs : **P. Massin, B. Bodaghi**

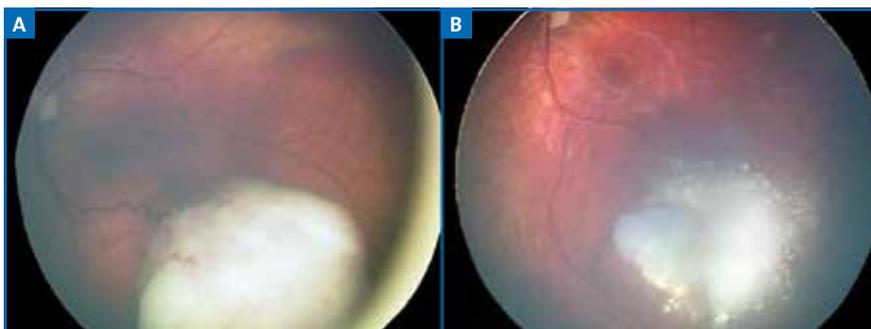
- Introduction **P. Massin, B. Bodaghi**
- Inflammation et vision : quelles conséquences dans notre pratique clinique? **R. Tadayoni**
- Mode d'action et différences entre les corticoïdes **B. Wolff**
- Traitement et protocole de retraitement de l'œdème maculaire des OVR : dernières données cliniques **L. Kodjikian**
- Corticoïdes et traitement de l'œdème maculaire **P. Massin**
- Prise en charge des uvéites non infectieuses du segment postérieur **B. Bodaghi**
- Conclusion **P. Massin, B. Bodaghi**

Déjeuner-débat organisé par Allergan Ophtalmologie



## LE DOSSIER

# Tumeurs oculaires



**FIG. 1:** Aspect avant traitement (A) et après une injection intra-artérielle de melphalan, avec régression tumorale partielle (B).

chimiothérapie peut se réaliser en effet non seulement par voie veineuse mais aussi par voie intra-artérielle, péri-oculaire ou intravitréenne.

### 1. L'injection intra-artérielle

Cela nécessite une cathétérisation intra-artérielle de l'artère fémorale jusque dans l'artère ophtalmique. Ce geste est réalisé en neuroradiologie interventionnelle sous anesthésie générale. Cette technique a été développée et s'est répandue récemment grâce à l'amélioration du matériel avec apparition de microcatheters, permettant l'accès à l'artère ophtalmique sans occlure la carotide, technique utilisée auparavant [6-8]. Une fois le microcathéter en place, une ou plusieurs molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées, la plus fréquemment employée étant le melphalan. Les résultats sont intéressants et prometteurs en termes d'efficacité sur le contrôle tumoral et donc sur la conservation oculaire des formes les plus évoluées. Mais, la technique n'est pas dénuée de complications, en particulier ischémiques oculaires, et sa place exacte dans la prise en charge des enfants atteints de rétinoblastome reste à déterminer (fig. 1) [9].

### 2. L'injection péri-oculaire

Cette voie devrait permettre une bonne pénétration intraoculaire avec un passage systémique minime. Les médicaments

pouvant être injectés en sous-ténonien sont le carboplatine, qui a été le premier décrit, mais il n'est pratiquement plus utilisé en pratique courante en raison des complications inflammatoires locales immédiates importantes, et de son efficacité limitée [10]. L'autre molécule est le topotécan ; sa tolérance locale est excellente, mais les données sur son efficacité sont limitées ; des protocoles sont actuellement en cours [11, 12].

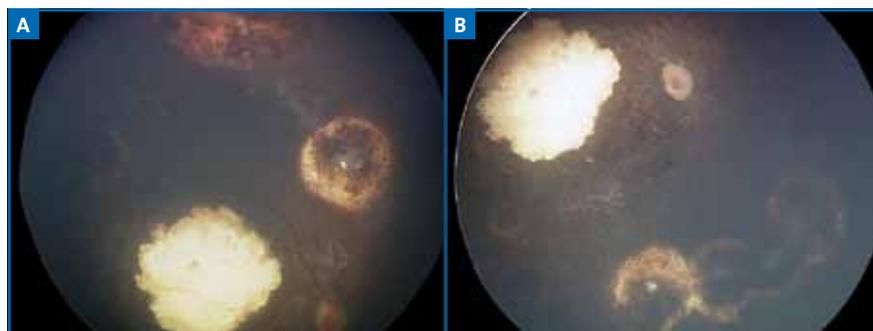
### 3. L'injection intravitréenne

L'une des particularités du rétinoblastome est la possibilité d'essaimer des cellules tumorales dans le vitré ; il s'agit là d'un élément péjoratif du pronostic de conservation oculaire. En effet, les molécules de chimiothérapie par voie veineuse ont peu d'impact sur l'essaimage dans le vitré en raison de leur faible pénétration intravitréenne. L'alternative habituelle est une

modalité d'irradiation. Quelques cas particuliers sont accessibles à un traitement par irradiation localisée (disque radioactif en cas de tumeur et essaimages périphériques et localisés), mais en cas d'essaimage plus étendu ou dans le vitré central, l'irradiation externe était la seule alternative thérapeutique. La réalisation d'un prélèvement ou d'une injection en intraoculaire dans le cas d'une pathologie tumorale active telle que le rétinoblastome n'est pas dénuée de risque d'essaimage orbitaire. Néanmoins, la voie intravitréenne directe est une modalité permettant une excellente pénétration intraoculaire d'un médicament. C'est pour cela, que de façon assez récente, des tentatives de traitement par chimiothérapie intravitréenne ont été faites dans des cas très particuliers (atteinte vitrée isolée modérée à distance de l'ora serrata, sans lésion rétinienne active associée), afin d'éviter une irradiation, voire une énucléation.

Afin d'éviter un essaimage orbitaire, l'injection ne doit pas être réalisée si le vitré est envahi de façon massive. L'injection doit se faire à distance d'une zone tumorale active. Les molécules qui peuvent être injectées sont le méthotrexate mais surtout le melphalan (fig. 2).

Les premiers résultats en matière de contrôle tumoral sont bons, mais le recul est encore très limité. Cette technique paraît très intéressante et pourra être utilisée dans des cas très particuliers ; cependant, sa toxicité et ses risques à



**FIG. 2A:** Aspect d'essaimage vitréen "bulleux" : disparition des lésions après injections intravitréennes de melphalan (B).

moyen ou long terme restent encore à évaluer [13, 14].

## Conclusion

Le rétinoblastome est une maladie dont la prise en charge est multidisciplinaire et complexe. Le traitement initial fait souvent appel à une chimiothérapie associée par la suite à des traitements oculaires tels que thermothérapie au laser diode, cryoapplication et disques radioactifs. Les formes les plus évoluées nécessitent encore souvent une énucléation, les traitements conservateurs étant possibles dans les formes les moins évoluées. Des progrès ont été faits avec la recherche de nouvelles molécules et le développement de modes d'administration de la chimiothérapie alternatifs à la voie intraveineuse afin de diminuer les échecs thérapeutiques et, si possible, la toxicité de ces médicaments. Les techniques d'administration intra-artérielle se développent en raison de leurs résultats intéressants, la voie péri-oculaire et intravitréenne

pouvant servir dans des cas de figure très particuliers en association aux autres techniques de traitement. Toutes ces nouvelles modalités nécessitent un recul plus important pour en évaluer l'efficacité et la toxicité à moyen et long terme.

## Bibliographie

1. LACOUR B *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur*, 2010;19:173-181.
2. LUMBROSO-LE ROUIC L *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115:1405-1410, 1410.e1-2.
3. SHIELDS CL *et al.* Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:329-337.
4. LUMBROSO L *et al.* Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2002;109:1130-1136.
5. MURPHREE AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification, in *Ophthalmology clinics of north america*. Elsevier Saunders. 2005, p. 41-53.
6. GOBIN YP *et al.* Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch*, 2011;129:732-737.
7. MALLIPATNA AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch*, 2011;129:738-745.
8. BRACCO S *et al.* Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1219-1221.
9. MUNIER FL *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.
10. MARR BP *et al.* Periocular carboplatin for retinoblastoma: long-term report (12 years) on efficacy and toxicity. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:881-883.
11. CHANTADA GL *et al.* A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:1492-1496.
12. MALLIPATNA AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:738-745.
13. MUNIER FL *et al.* Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1078-1083.
14. KIVELA T, ESKELIN S, PALOHEIMO M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2011;118:1689, 1689.e1-6.

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

# 7es JIFRO

Jeudi 30 Janvier 2014  
Symposium  
17 h 30 – 18 h 45

## Quand la rétine est atteinte

Président : **E. Souied**

- **Baisse d'acuité visuelle liée aux néovaisseaux**

- DMLA: Quels régimes, réalités pratiques ?
- DMLA: points clés sur les critères fonctionnels et anatomiques

**H. Oubraham**

**Auteur en attente**

- **Baisse d'acuité visuelle liée à une atteinte œdémateuse.**

**Que nous a appris notre expérience clinique ?**

**P. Massin**

Symposium organisé par Novartis  **NOVARTIS**