

## LE DOSSIER

## Les tumeurs oculaires de l'enfant

# Le rétinoblastome : nouveau thérapeutiques

**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 intra-artérielle dans l'artère ophtalmique. Les résultats sont satisfaisants pour les atteintes oculaires les moins étendues, mais les formes intraoculaires très évoluées peuvent encore nécessiter une énucléation.

Le rétinoblastome est lié à une anomalie génétique du gène *RB1*. Tous les enfants atteints doivent bénéficier d'une consultation de génétique et de la recherche de la mutation, y compris chez les enfants ayant une forme unilatérale, qui peuvent être porteurs dans 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 très rare (50 cas par an en France métropolitaine) [1]. L'atteinte oculaire peut être bilatérale, toutes ces formes 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 peuvent être porteurs de l'anomalie du gène *RB1*.

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

## Diagnostic et prise en charge

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

Le diagnostic est essentiellement clinique; le FO permet la visualisation d'une masse tumorale blanchâtre, souvent calcifiée, cliniquement très évocatrice (**fig. 1**). La prise en charge est urgente et se fait en milieu spécialisé. L'évaluation oculaire est réalisée sous anesthésie générale. L'examen est ensuite 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.



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

## Traitement

Le traitement du rétinoblastome est complexe. Les indications 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 le nerf optique.

Malheureusement, encore aujourd'hui, beaucoup d'enfants atteints nécessitent une énucléation (en particulier dans les formes unilatérales). Lorsque l'atteinte intraoculaire le permet, un traitement conservateur est proposé. La stratégie conservatrice de première ligne comporte, dans la grande majorité des cas, une chimiothérapie néoadjuvante afin de faire diminuer le volume tumoral, qui sera ensuite poursuivie et associée à des traitements locaux 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 intraveineuse 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) 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 lourds et prolongés, des échecs restent possibles, surtout dans les formes les plus avancées nécessitant une énucléation secondaire. C'est pour améliorer le pronostic de conservation oculaire de ces formes étendues (groupes D de la classification IRC [5]) que d'autres modalités thérapeutiques sont recherchées pour,

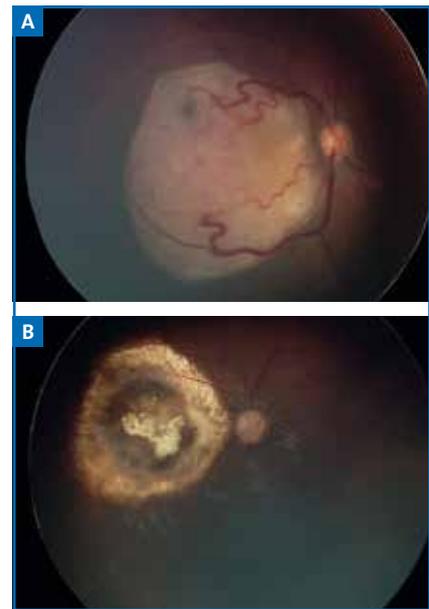
essentiellement, augmenter la pénétration intraoculaire de la chimiothérapie tout en minimisant au maximum le passage systémique. La mauvaise pénétration intraoculaire des chimiothérapies, tout particulièrement au niveau du vitré, peut expliquer en partie les échecs thérapeutiques. D'autres voies d'administration ont donc été développées en alternative de la voie intraveineuse classique; elles représentent les principales nouveautés dans la prise en charge thérapeutique du rétinoblastome.

L'administration de la chimiothérapie se réalise désormais aussi par voie intra-artérielle directement dans l'artère ophtalmique, par voie péri-oculaire ou intravitréenne.

### 1. L'injection de chimiothérapie dans l'artère ophtalmique

Il s'agit d'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 depuis quelques années grâce à l'apparition de microcathéters, qui permettent l'accès à l'artère ophtalmique sans occlure la carotide, technique utilisée auparavant [6-8]. Une fois ce microcathéter en place, une ou plusieurs molécules de chimiothérapie peuvent être utilisées, la plus fréquemment employée étant le melphalan. Les résultats sont prometteurs en termes d'efficacité sur le contrôle tumoral et donc sur la conservation oculaire y compris pour les formes les plus évoluées (*fig. 2A et 2B*).

Mais cette technique n'est pas dénuée de complications, en particulier ischémiques oculaires [9]. Elle est actuellement utilisée en cas de rechute chez des patients traités au préalable par voie veineuse conventionnelle, ou en première intention surtout chez les



**FIG. 2A ET 2B:** Aspect au diagnostic puis après traitement par injections intra-artérielles de melphalan et thermothérapie laser d'une tumeur unilatérale droite.

patients ayant une atteinte unilatérale étendue.

### 2. L'injection de chimiothérapie en péri-oculaire

Cette voie devrait permettre une bonne pénétration intraoculaire avec un passage systémique minime. Les médicaments sont injectés en sous-ténonien. Le carboplatine, qui a été le premier à être utilisé de cette façon, 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]. Malgré quelques études qui semblaient prometteuses, cette voie ne semble cependant pas assez efficace pour un bon contrôle tumoral; son utilisation reste anecdotique, souvent en cas de rechute après traitement, et est le plus souvent associée à d'autres modalités thérapeutiques.

## LE DOSSIER

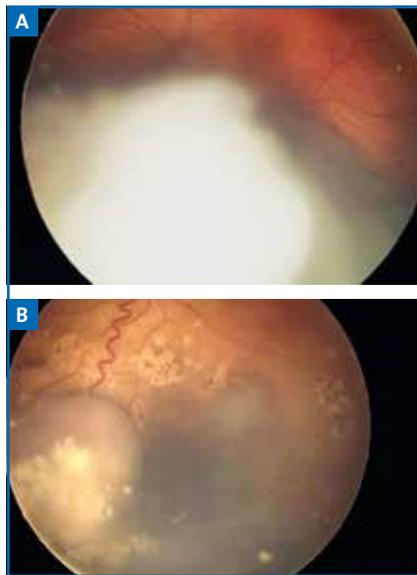
# Les tumeurs oculaires de l'enfant

### 3. L'injection de chimiothérapie par voie intravitréenne

Le rétinoblastome est une tumeur qui prend origine dans la rétine. Cependant, des cellules tumorales peuvent essaimer dans le vitré. L'atteinte vitréenne est d'un élément très péjoratif du pronostic de conservation oculaire quelle que soit la modalité thérapeutique utilisée. En effet, les molécules de chimiothérapie (administrées par voie veineuse, voire intra-artérielle), très efficaces en association avec les traitements locaux sur les tumeurs rétinienues, ont peu d'impact sur l'essaimage dans le vitré en raison de leur faible pénétration intravitréenne. L'alternative thérapeutique a longtemps été l'irradiation, irradiation localisée par disque radioactif pour les cas où la tumeur et l'essaimage sont à la fois périphériques et localisés. En cas d'essaimage étendu ou dans le vitré central, l'irradiation de tout le globe oculaire par une modalité de radiothérapie externe conventionnelle était la seule alternative thérapeutique.

La réalisation d'un geste chirurgical endoculaire chez un patient atteint d'une pathologie tumorale active telle que le rétinoblastome n'est pas dénuée de risque d'essaimage orbitaire. Néanmoins, la voie intravitréenne est une technique qui permet une excellente pénétration intraoculaire d'un médicament. C'est pour cela que, récemment, des tentatives de traitement par chimiothérapie intravitréenne ont été faites dans des cas très particuliers (atteinte vitréenne isolée modérée à distance de l'*ora serrata*, sans lésion rétinienne active associée), afin d'éviter une irradiation, voire une énucléation.

Afin d'éviter le risque toujours possible d'essaimage orbitaire, l'injection ne doit pas être réalisée si le vitré est envahi de façon massive, ou si le site d'injection est tumoral. Les molécules qui sont utilisées sont le méthotrexate mais surtout le melphalan.



**FIG. 3A ET 3B:** Aspect au diagnostic puis après traitement par injections intra-artérielles de melphalan et injections intravitréennes pour la composante vitréenne localisée en inférieur.

Les premiers résultats en matière de contrôle tumoral sont bons, mais le recul est encore très limité (**fig. 3A et 3B**). Des effets secondaires à type de remaniements rétinienus 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; cependant, sa toxicité et ses risques à 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 (par voie veineuse classique ou intra-artérielle) associée par la suite à des traitements oculaires tels que thérapie au laser diode, cryoapplication et disques radioactifs.

Les progrès récents consistent essentiellement aux modifications 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 diminuant la toxicité systémique. Les techniques d'administration intra-artérielles se sont largement répandues en raison de l'amélioration du matériel permettant une cathétérisation plus aisée de l'artère ophtalmique. La voie intravitréenne peut être très utile 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 termes.

### Bibliographie

1. LACOUR B *et al.* Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010; 19:173-181.
2. LUMBROSO-LE ROUIC L *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115:1405-1410, 1410. e1-2. Epub 2008 Jan 25.
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.* Chemotherapy 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*, 2005, Elsevier Saunders. p. 41-53.
6. GOBIN YP *et al.* Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:732-737. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5. Epub 2011 Feb 14.
7. MALLIPATNA AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:738-745.
8. BRACCO S *et al.* Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1219-1221. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303267. Epub 2013 Jul 12.
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. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300517. Epub 2012 Feb 10.
11. GHANTADA GL *et al.* A phase I study of periocular topotecan in children with intraocular retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:1492-1496. doi: 10.1167/iovs.08-2737. Epub 2008 Oct 31.
12. MALLIPATNA AC *et al.* Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:738-745. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.130.
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. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301450. Epub 2012 Jun 13.
14. KIVELA T, ESKELIN S, PALOHEIMO M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2011;118:1689, 1689.e1-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005.

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

## 8<sup>es</sup> JIFRO DÉJEUNER-DÉBAT – SYMPOSIA

Jeudi 29 janvier 2015

### Symposium Satellite

10 h 45  
-  
11 h 30

#### De la DMLA à l'OVCR

organisé par



Bayer

### Déjeuner-Débat

12 h 30  
-  
14 h 00

#### DMLA et OMD: du dépistage à la prise en charge

organisé par



### Symposium Satellite

15 h 45  
-  
16 h 30

#### OMD et OVR : quoi de neuf dans la prise en charge thérapeutique ?

- Le patient diabétique au centre de la prise en charge de l'OMD
- Rôle de l'inflammation dans l'OMD
- Données cliniques récentes dans l'OMD et algorithme de traitement
- Données cliniques récentes dans l'OVR et algorithme de traitement

organisé par

