

LE DOSSIER

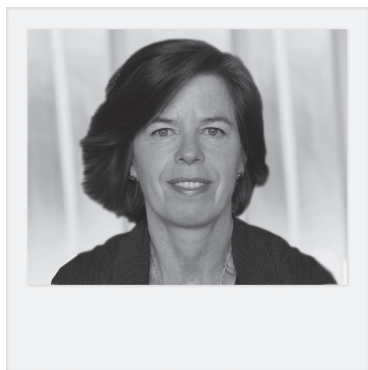
Les urgences en ophtalmologie pédiatrique

Le rétinoblastome

RÉSUMÉ : Nous détaillons dans cet article les altérations génétiques à l'origine du rétinoblastome, les signes cliniques de la maladie (les plus fréquents en France étant le strabisme et la leucocorie) et les éléments essentiels du diagnostic. Celui-ci repose sur un examen sous anesthésie générale du fond d'œil. Les formes familiales doivent bénéficier d'une consultation de génétique et d'un dépistage en milieu spécialisé pour les enfants à risque. Il s'agit d'une maladie rapidement évolutive qui constitue une urgence thérapeutique, une prise en charge rapide permettant seule de préserver les chances de conservation oculaire.

Les traitements actuels permettent de plus en plus souvent une conservation du globe oculaire, et reposent sur l'association de la chimiothérapie à des traitements locaux par cryothérapie, thermothérapie transpupillaire au laser diode ou curiethérapie par disque d'iode 125.

Le diagnostic précoce reste essentiel pour permettre une guérison avec le minimum de séquelles.



→ L. DESJARDINS
Institut Curie, PARIS.

Le diagnostic précoce du rétinoblastome est capital, car c'est une tumeur maligne à croissance rapide qui met en jeu le pronostic visuel, la conservation oculaire et le pronostic vital. C'est une urgence thérapeutique.

Le rétinoblastome est une tumeur rétinienne maligne intraoculaire, touchant essentiellement le nourrisson et le jeune enfant. C'est une tumeur d'origine génétique. Au niveau cellulaire, deux mutations du gène *Rb* sont nécessaires au développement de la tumeur. Dans les formes héréditaires, il existe une mutation constitutionnelle sur le bras long du chromosome 13. Les formes bilatérales et 15 % des formes unilatérales sont héréditaires, transmissibles à la descendance selon un mode autosomal dominant. Pour 85 % des formes unilatérales, les deux mutations nécessaires se produisent dans les cellules rétinienne, donnant alors une forme unilatérale unifocale, non transmissible à la descendance. La moyenne d'âge au diagnostic est de 1 an pour les bilatéraux et 2 ans pour les unilatéraux.

Pour le diagnostic précoce du rétinoblastome, il faut distinguer deux situations :

1. S'il n'existe pas d'antécédent familial de rétinoblastome

Les signes cliniques initiaux de la maladie sont le strabisme et la leucocorie. Le strabisme est le signe le plus précoce. Au cours des 6 premiers mois de vie, le rétinoblastome s'il se développe est localisé au niveau du pôle postérieur de l'œil, souvent sur le centre de la rétine ou macula. Ainsi, une tumeur de seulement 2-3 mm de diamètre peut provoquer un strabisme d'origine organique. Il faut bien distinguer ce strabisme, qui est en général permanent et unilatéral, du strabisme accommodatif du nourrisson, qui est bilatéral et intermittent. Il faut, bien sûr, pour les pédiatres et les généralistes, éviter de dire aux parents que le strabisme est normal avant l'âge de 6 mois sans faire cette distinction essentielle. Quoi qu'il en soit, il est très important de faire un examen quel que soit le type de strabisme, et l'ophtalmo-

logiste pourra – même chez un nourrisson – vérifier la vision et surtout pratiquer un examen du fond d'œil s'il constate effectivement un strabisme ou une mauvaise vision d'un œil. La règle est l'examen du fond d'œil chez tout enfant strabique. Grâce à cet examen précoce du fond d'œil, on peut parfois diagnostiquer des tumeurs de petite taille qui sont accessibles à un traitement conservateur de l'œil.

La leucocorie (**fig. 1**), ou reflet blanc dans la pupille, est un signe plus tardif, témoignant déjà d'une tumeur plus évoluée. Elle peut être visible sur les photographies au flash lorsque l'on n'utilise pas le système anti-yeux rouges. Dans ce cas, quand il existe un rétinoblastome unilatéral, il existe une pupille blanche sur l'œil malade alors que sur l'œil sain la pupille est orangée. Au début, la leucocorie peut ne pas être constante, visible avec certains éclairages et seulement dans certaines directions du regard. Il faut savoir écouter les parents ou l'entourage qui décrivent ce symptôme, ne pas le banaliser et pratiquer rapidement un examen du fond d'œil.

Le fond d'œil est réalisé, si possible, sous anesthésie générale. On peut distinguer les formes exophytiques (**fig. 2**) de rétinoblastome qui ont tendance à décoller la rétine et les formes endophytiques (**fig. 3**) qui ont tendance à essaimer dans la cavité vitréenne. On profite de l'anesthésie pour faire en plus un OCT, une échographie, des photographies à la RetCam et, si nécessaire, une prise du tonus oculaire et une mesure des diamètres cornéens. Une IRM sous anesthésie générale complète le bilan, et permet de bien explorer le nerf optique.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la maladie de Coats qui, dans sa forme évoluée, peut poser des problèmes avec un rétinoblastome infiltrant diffus. La persistance du vitré primitif et les malformations congéni-

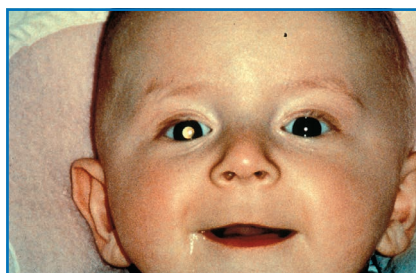


FIG. 1 : Leucocorie.

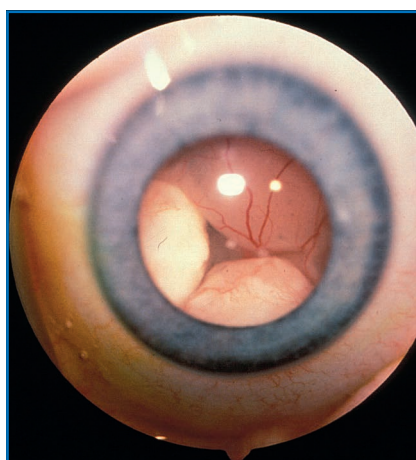


FIG. 2 : Rétinoblastome exophytique avec décollement de rétine.

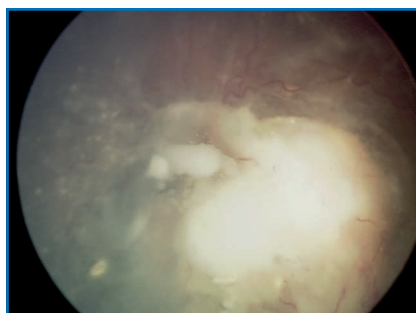


FIG. 3 : Rétinoblastome endophytique avec essaimage dans le vitré.

tales comme les colobomes peuvent également entraîner des leucocories. D'autres affections, comme le *Toxocara canis*, associent une inflammation à des anomalies du fond d'œil [1].

Si le rétinoblastome n'est pas diagnostiqué au stade de leucocorie, le tableau s'aggrave rapidement avec apparition d'une inflammation, d'une hypertonie

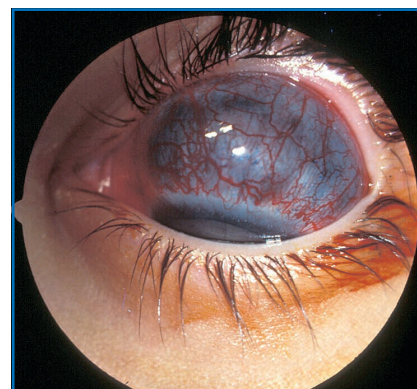


FIG. 4 : Buphtalmie.

avec buphtalmie (**fig. 4**) (distension sclérale), voire d'une exophtalmie parfois inflammatoire, parfois liée à l'envahissement de l'orbite par la tumeur. Ces tableaux sont rares en France mais fréquents dans les pays en voie de développement.

2. S'il existe un antécédent familial de rétinoblastome

Quel que soit cet antécédent, une consultation de génétique est indispensable en cas de grossesse. Si l'un des parents a eu un rétinoblastome bilatéral, on peut dans 90 % des cas identifier la mutation causale. Les parents peuvent alors décider d'un diagnostic anténatal, ou le diagnostic peut être fait à la naissance de l'enfant sur le sang du cordon ombilical. Parfois, en cas de forme familiale, les parents peuvent choisir de recourir à une FIV avec sélection des embryons. En cas de naissance d'un enfant porteur d'une mutation constitutionnelle du gène *Rb*, un suivi mensuel du fond d'œil doit être réalisé. Il est possible de faire le FO sans AG pendant les premiers mois de vie, car les tumeurs qui se développent sont alors postérieures. À partir de 4 mois, une anesthésie générale est indispensable car les tumeurs sont de plus en plus périphériques, et leur diagnostic précoce nécessite d'indenter la périphérie rétinienne. En effet, plus l'enfant grandit, plus les tumeurs se développent en périphérie de la rétine

LE DOSSIER

Les urgences en ophtalmologie pédiatrique

et, à partir de 1 an, elles sont souvent localisées en arrière de l'*ora serrata*. Un diagnostic précoce des tumeurs de moins de 1 mm permet de les traiter facilement par laser ou cryothérapie, sans avoir recours à la chimiothérapie ou à l'irradiation [2].

>>> Si l'un des parents a eu un rétinoblastome unilatéral, le risque est moindre. Cependant, l'absence de mutation identifiée n'élimine pas complètement le risque, et le suivi des enfants est indispensable avec un rythme adapté (tous les 2 ou 3 mois).

>>> Si l'antécédent de rétinoblastome est survenu chez un frère ou une sœur, la mutation identifiée chez l'enfant atteint permet parfois de lever la surveillance de la fratrie. De même, on peut faire une étude indirecte (voir s'il existe des allèles communs chez les frères et sœurs). Une surveillance trimestrielle est quelquefois nécessaire.

>>> Si l'antécédent de rétinoblastome est survenu chez un oncle, une tante, un cousin, il faut toujours recommander une consultation de génétique, une recherche de mutation, et c'est seulement après cette enquête approfondie que l'on peut ou non recommander un suivi du fond d'œil pour dépistage [3].

Dépistage précoce du rétinoblastome : que faire de plus ?

Le dépistage précoce du rétinoblastome conditionne l'obtention d'un résultat visuel satisfaisant, et permet souvent d'éviter l'énucléation. Nous avons obtenu que, sur les dernières versions du carnet de santé, la leucocorie figure comme une anomalie à détecter.

Depuis plus de 10 ans, Rétinostop – l'association française qui lutte contre le rétinoblastome – a mené de nombreuses actions pour favoriser le dépis-

tage précoce, en étroite collaboration avec l'Institut Curie. Parmi ces actions, on peut citer la réalisation d'affiches pour les PMI et les cabinets médicaux d'un film de 10 minutes sur la leucocorie, qui continue à être diffusé auprès des médecins et PMI (DVD disponible gratuitement sur retinostop.org).

Rétinostop s'est également associé au ministère de la Santé pour inclure, dans le livret de dépistage précoce des troubles visuels de l'enfant, un chapitre sur le rétinoblastome. Enfin, Rétinostop est présente au congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie où elle distribue tous ces supports aux médecins qui les demandent. Prochainement, un spot de 30 secondes sur la leucocorie sera diffusé à la télévision.

Prise en charge thérapeutique du rétinoblastome

La prise en charge thérapeutique du rétinoblastome repose sur une équipe pluridisciplinaire experte. Elle représente une urgence thérapeutique, car les tumeurs évoluent rapidement.

1. Énucléation

L'énucléation reste le traitement de choix pour les tumeurs unilatérales évoluées. Dans certains cas, lorsqu'il existe une buphtalmie ou un envahissement du nerf optique, une chimiothérapie première peut être nécessaire et parfois un abord neurochirurgical pour retirer la totalité du nerf optique.

L'énucléation se fait sous anesthésie générale avec conservation des muscles oculomoteurs et mise en place d'un implant en corail. L'examen anatomopathologique doit être soigneux afin de permettre la mise en route d'un traitement chimiothérapique et/ou radiothérapique si nécessaire, en fonction

de l'envahissement de la choroïde, de la sclère et du nerf optique [4].

2. Traitements conservateurs

Les traitements conservateurs sont multiples, et sont de plus en plus utilisés pour les formes unilatérales, à condition qu'elles ne soient pas trop évoluées. La constatation au fond d'œil d'une tumeur massive envahissant plus de la moitié de la cavité oculaire, d'un décollement total de la rétine ou d'un essaimage massif dans la cavité vitréenne contre-indiquent le traitement conservateur.

Les traitements conservateurs actuels reposent essentiellement sur la chimiothérapie associée à des traitements oculaires locaux. Si les petites tumeurs de moins de 2-3 mm de diamètre peuvent être traitées par laser seul (TTT) pour les localisations postérieures, ou cryothérapie seule pour les localisations périphériques, les tumeurs plus volumineuses nécessitent une chimiothérapie.

3. Chimiothérapie

La chimiothérapie par voie intra-artérielle est réalisée par les neuroradiologues interventionnels. Ils cathétérisent l'artère ophtalmique en passant par la fémorale, et injectent la chimiothérapie (habituellement du melphalan) directement par l'artère ophtalmique. C'est le traitement de choix des formes unilatérales lorsqu'elles sont accessibles [5] (*fig. 5 et 6*).

Les formes bilatérales peuvent être traitées par deux cures de chimiothérapie néoadjuvante (VP16, carboplatine) suivie de thermochimiothérapie (association carboplatine-laser diode), ou autres traitements locaux [6, 7]. En cas de formes bilatérales évoluées des deux côtés, un traitement par six cures de trois médicaments (vincristine, VP16 et carboplatine) associé à des traitements

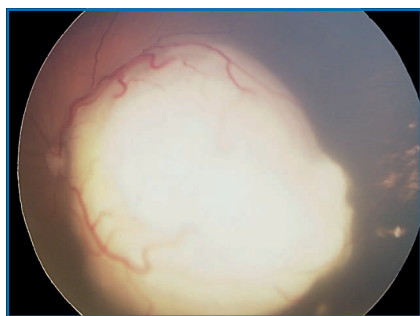


FIG. 5 : Rétinoblastome avant traitement conservateur.

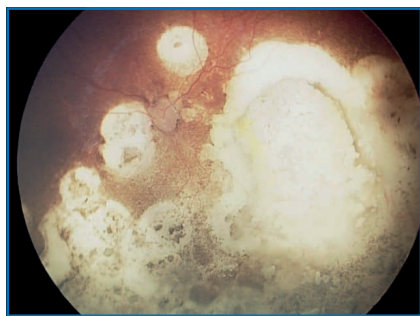


FIG. 6 : Résultat de la figure 3 après chimiothérapie intra-artérielle + traitements locaux.

locaux à partir du troisième cycle est en règle pratiqué [8].

4. Autres traitements

Les disques d'iode 125 peuvent être utiles pour les tumeurs périphériques, ou en cas de rechute. La radiothérapie externe est maintenant exceptionnelle en raison du risque de sarcome second

taire chez les enfants porteurs d'une mutation du gène *Rb* [9]. Plus récemment, les injections intravitréennes de melphalan ont fait preuve de leur efficacité en cas de récurrence dans le vitré. Elles nécessitent cependant des indications et une technique rigoureuse pour ne pas provoquer une dissémination de la maladie [10].

Conclusion

Les traitements conservateurs ont beaucoup progressé grâce à l'apparition de la chimiothérapie intra-artérielle et intravitréenne, qui a fait reculer les indications d'enucléation. L'enucléation reste cependant indiquée dans de nombreux cas. La radiothérapie externe est devenue exceptionnelle.

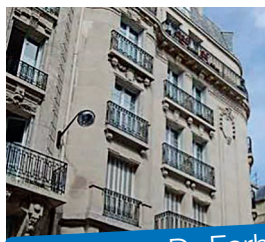
Les indications thérapeutiques sont complexes, et ne peuvent être réalisées que dans des centres experts.

Le diagnostic précoce est essentiel. Il repose sur l'examen du fond d'œil chez tout enfant strabique et en cas de leucocorie. Le rôle des ophtalmologistes est aussi d'éduquer les confrères généralistes, les pédiatres et les parents ainsi que tout personnel en contact avec la petite enfance (crèche et PMI), afin que les signes précoces soient reconnus au plus vite et que l'enfant soit adressé sans tarder à un ophtalmologiste.

Bibliographie

1. VAHEDI A *et al.* Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases. *J Fr Ophthalmol*, 2008;31:165-172.
2. ABRAMSON DH *et al.* Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*, 2003;112:1248-1255.
3. ROTHCHILD PR *et al.* Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)*, 2011;25:1555-1561.
4. AERTS I *et al.* Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol*, 2013;31:1458-1463.
5. ABRAMSON DH *et al.* Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*, 2010;117:1623-1629.
6. LEVY C *et al.* Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol*, 1998;82:1154-1158.
7. LUMBROSO-LE ROUIC L *et al.* Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115:1405-1410, 1410.e1401-1402.
8. BECK MN *et al.* First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*, 2000;18:2881-2887.
9. AERTS I *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.
10. MUNIER FL *et al.* Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1078-1083.

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



Contactez Dr Farhi David :

E-mail :
farhidavid@yahoo.fr



Tél. :
06 60 39 88 53



SCM composée de 2 dermatologues
cherche un **3^e associé** (médical ou paramédical)
à partir d'avril 2016.

Grand cabinet au 1^{er} étage avec ascenseur
dans bel immeuble haussmannien,
au 7 rue Coypel, 75013 Paris.