

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Le rétinoblastome, une tumeur à prédisposition génétique

RÉSUMÉ : Le rétinoblastome, tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant, apparaît lorsqu'une mutation survient sur chaque allèle du gène *RB1*, dans une cellule précurseur rétinienne.

Dans les formes bilatérales, l'une des mutations est constitutionnelle, parfois héritée d'un parent, et sera susceptible d'être transmise à la descendance. Le diagnostic repose sur le fond d'œil dilaté en urgence devant tout signe d'appel tel que leucocorie ou strabisme. Une ou plusieurs masses blanches, avec ou sans calcifications, doivent faire évoquer le diagnostic, ainsi qu'un décollement de rétine avec infiltration sous-rétinienne et un essaimage vitréen dans les formes avancées. La prise en charge spécialisée est multidisciplinaire.

Tout apparenté d'un patient atteint doit être surveillé dès la naissance, à une fréquence qui dépend de la présence de mutations du gène *RB1* chez le cas index.



**A. MATET¹, C. LÉVY-GABRIEL¹,
M. GAUTHIER-VILLARS²,
L. LUMBROSO-LE ROUIC¹**

¹ Service d'Ophtalmologie,
Institut Curie, PARIS,

² Service de Génétique,
Institut Curie, PARIS.

Le rétinoblastome est la tumeur oculaire maligne de l'enfant la plus fréquente. Son incidence est estimée à 1 cas pour 20 000 naissances, soit environ 50 cas/an en France. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Son diagnostic doit en effet être porté le plus précocement possible pour augmenter les chances de conservation du globe oculaire, et de préservation de la fonction visuelle dans les cas de petites tumeurs n'atteignant pas le pôle postérieur. Le rétinoblastome non traité présente un risque métastatique qui met en jeu la vie de l'enfant, mais le taux de mortalité est, de nos jours, inférieur à 2 % dans les pays occidentaux. Toutefois, en 2018, le rétinoblastome menace encore le pronostic vital de nombreux enfants dans les pays du tiers-monde.

Le diagnostic doit être évoqué et le rétinoblastome recherché par examen du fond d'œil dilaté dans deux situations précises :

– la présence des signes d'appel évocateurs, notamment leucocorie ou strabisme ;

– un antécédent familial de rétinoblastome qui impose un dépistage systématique, dès la naissance, à un rythme et pour une durée dépendant du degré de parenté avec le sujet atteint et de la connaissance ou non d'une mutation du gène *RB1* (fig. 1).

Dans ces deux cas de figure, le diagnostic précoce est donc une priorité absolue, car il permettra de guérir l'enfant avec la préservation d'une vision presque normale dans au moins 1 des 2 yeux. Cependant, malgré les signes cliniques bien connus, le rétinoblastome est encore souvent diagnostiqué à un stade avancé, nécessitant un traitement agressif avec risque élevé d'énucléation, ou de basse vision du globe atteint.

Diagnostic

Le rétinoblastome survient presque exclusivement chez les enfants de moins de 15 ans. L'âge médian au diagnostic est de 12 mois pour les formes bilatérales, et d'environ 24 mois pour les formes unila-

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

térales. Les signes cliniques devant faire suspecter un rétinoblastome en urgence doivent être impérativement reconnus afin de ne pas retarder le diagnostic :

- la leucocorie est le signe de présentation dans 60 % des cas, mais elle apparaît souvent tardivement quand la ou les tumeurs sont volumineuses ;
- l'autre signe précoce fréquemment rencontré est le strabisme, généralement dû à une tumeur à localisation maculaire avec perte de fixation. La réalisation d'un fond d'œil est essentielle pour le différencier d'autres causes, comme le strabisme accommodatif, et pour rechercher d'autres pathologies pédiatriques [1] ;
- des manifestations moins fréquentes peuvent également être observées en cas de forme avancée détectée à un stade tardif : buphtalmie, glaucome néovasculaire, inflammation orbitaire, phtyse, qui en général ne permettent pas de conserver le globe oculaire [2].

Tout signalement d'une leucocorie ou d'un strabisme observé par l'entourage, même fluctuant ou détecté sur photo, et non présent à l'examen, a la même valeur symptomatique que s'il était observé par le médecin, et doit motiver un fond d'œil dilaté en urgence. Au stade de tumeur débutante, leucocorie et strabisme sont souvent intermittents.

Présentation clinique

La présentation clinique dépend du stade au diagnostic, du nombre de tumeurs par œil, du caractère uni- ou bilatéral, et du degré d'asymétrie de l'atteinte dans les formes bilatérales. Les tumeurs se présentent comme des masses rétinienne blanches, parfois légèrement grisâtres, à surface lisse, parfois multilobée, associées à un réseau vasculaire plus ou moins dilaté et tortueux en fonction de leur taille. Elles peuvent présenter des calcifications visibles dès le diagnostic, qui apparaîtront plus nettement avec la fragmentation tumorale au cours du traitement. Le rétinoblastome peut être endophytique, lorsqu'il s'étend dans

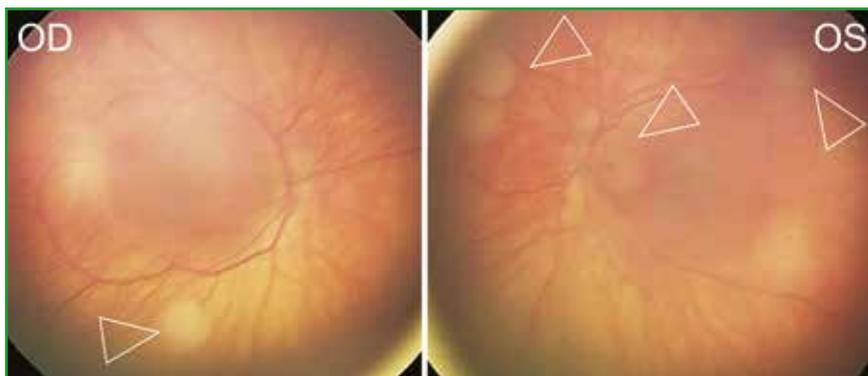


Fig. 1 : Fond d'œil d'un nouveau-né dont la mère a eu un rétinoblastome unilatéral dans l'enfance. Le dépistage systématique a permis d'identifier un rétinoblastome bilatéral multifocal à un stade précoce (**groupe A à droite, et B à gauche**), donc encore accessible à un traitement conservateur.

le vitré, exophytique, lorsqu'il envahit le compartiment sous-rétinien avec un décollement de rétine, ou mixte (**fig. 2**). Des formes cliniques plus rares, comme le rétinoblastome infiltrant diffus associant une infiltration diffuse de la rétine, une hyalite et un hypopyon, sont de diagnostic difficile mais ne doivent pas être méconnues. En effet, dans ce contexte, la réalisation de gestes invasifs (ponction de chambre antérieure, vitrectomie diagnostique) entraînent un risque important de dissémination tumorale orbitaire et systémique, avec un impact catastrophique sur le pronostic [3].

Le risque de développement de nouvelles tumeurs est maximal les deux premières années de vie puis diminue. Les nouvelles tumeurs se développent à proximité du pôle postérieur chez les nouveau-nés (**fig. 1**), puis apparaîtront de plus en plus à la périphérie au cours des premiers mois de vie, probablement en raison de la migration centrifuge de cellules souches rétinienne avec la maturation des tissus oculaires. Vers 18-24 mois, les nouvelles tumeurs apparaîtront systématiquement près de l'*ora serrata*, et ne pourront être détectées que par un examen rigoureux avec indentation de toute la périphérie rétinienne. Une surveillance régulière est donc indispensable, comprenant un examen sous anesthésie générale avec fond d'œil dilaté et indentation périphérique, en centre spécialisé.

À partir de l'âge de 4 ans, la surveillance pourra être progressivement être réalisée sans anesthésie générale, si l'état cognitif de l'enfant permet une bonne collaboration. Néanmoins, les enfants développant un rétinoblastome dans un contexte de délétion partielle ou complète du chromosome 13, sont souvent atteints d'un retard mental nécessitant la poursuite des examens sous anesthésie.

Diagnostiques différentiels

Plusieurs pathologies vitréorétiniennes du jeune enfant ont une présentation proche du rétinoblastome, notamment : la maladie de Coats, la persistance ou l'hyperplasie du vitré primitif, le médullo-épithéliome, le mélanome uvéal de l'enfant, le décollement de rétine secondaire à d'autres causes, la toxocarose [5]. Un examen en milieu spécialisé et une imagerie par IRM et échographie Doppler permettent d'orienter le diagnostic dans la grande majorité des cas. En cas de doute persistant, et d'atteinte sévère sans potentiel visuel, l'énucléation est préférable à la non-détection d'un rétinoblastome. Celle-ci permettra de ne pas ignorer le diagnostic, et de déterminer si une chimiothérapie systémique adjuvante est nécessaire en fonction du degré d'envahissement éventuel de la sclère et du nerf optique.

■ Classification

Plusieurs classifications pronostiques ont été proposées sans qu'aucune ne soit à ce jour parfaite. La première a été conçue par Reese-Ellsworth à l'époque de la radiothérapie externe pour évaluer les chances de conservation du globe après radiothérapie. Elle est devenue obsolète dans la mesure où le recours à la radiothérapie est désormais évité au maximum (risque important de second cancer et de dysmorphie orbitofaciale). La classification internationale du rétinoblastome, développée à l'ère de la chimiothérapie systémique, est la plus largement utilisée (**fig. 2**). Classant la maladie en 5 groupes, de A à E (**tableau I**), elle estime la probabilité de préservation du globe après chimiothérapie systémique combinée à un traitement local (thermothérapie transpupillaire ou cryothérapie) [6]. Cette classification tend également à devenir obsolète en raison des avancées récentes de la thérapie locale. Par exemple, le groupe D, considéré auparavant à risque élevé d'énucléation en raison de l'envahissement du vitré, même localisé, ne constitue plus systématiquement un obstacle au traitement conservateur du globe en raison des progrès récents de la chimiothérapie intravitréenne [7]. D'autres classifications, comme la classification TNM (8^e mise à jour) ou la classification des sous-types d'essaimage vitréen [8], ont un intérêt en recherche clinique.

■ Génétique du rétinoblastome

Historiquement, le rétinoblastome est la première tumeur dont l'origine génétique a été démontrée [9]. Selon la théorie développée par Knudson, sa survenue est liée à une mutation sur chacun des deux allèles du gène *RB1*, un des premiers gènes suppresseurs de tumeur identifiés, situé sur le chromosome 13. Chez les enfants porteurs d'une mutation sur l'un des deux allèles du gène *RB1* (mutation constitu-

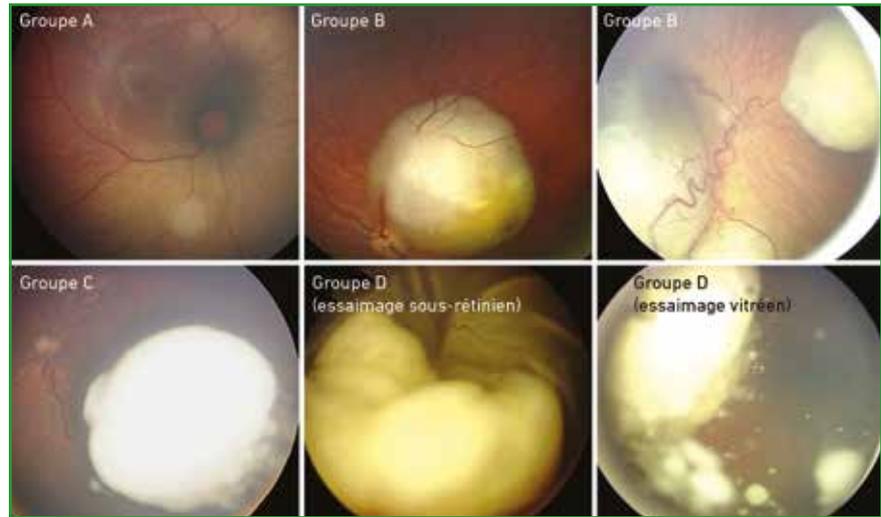


Fig. 2 : Exemples de rétinoblastomes de différents groupes au diagnostic.

Groupe A	Petites tumeurs intrarétiniennes (<3 mm) Distantes de > 3 mm de fovéa et NO
Groupe B	Tumeurs ≥ 3 mm ou distantes de < 3 mm de fovéa ou NO ou avec DSR < 5 mm autour de la tumeur
Groupe C	Essaimage sous-rétinien ou vitréen distant de < 3 mm de la tumeur
Groupe D	Tumeur avec essaimage sous-rétinien ou vitréen diffus situé ≥ 3 mm de la tumeur
Groupe E	Rétinoblastome extensif occupant > 50 % du globe ± GNV ± hémorragie ± extension au NO ou à chambre antérieure ± phtyse ± inflammation orbitaire
NO = nerf optique ; DSR = décollement séreux rétinien ; GNV = glaucome néovasculaire	

Tableau I : Classification internationale du rétinoblastome.

tionnelle), un rétinoblastome survient si une seconde mutation apparaît sur l'autre allèle (mutation somatique), dans une cellule rétinienne dont la nature exacte est encore inconnue (**fig. 3**). Il s'agit probablement d'une cellule souche rétinienne ou d'un précurseur de photorécepteur de type cône [10]. Cette mutation constitutionnelle prédisposant au rétinoblastome peut être héritée d'un parent porteur (formes familiales dans lesquelles la première mutation est dite germinale) ou survenir *de novo* (aucune des deux mutations

n'est héritée d'un parent). Dans les cas sporadiques, les deux mutations surviennent au cours du développement. Lorsque la mutation génétique constitutionnelle est présente, le rétinoblastome est généralement plus sévère, avec une atteinte bilatérale, ou unilatérale multifocale. De plus, cette mutation génétique prédispose par ailleurs au développement d'autres tumeurs (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, gliome de haut grade, ou mélanome malin) [11, 12]. La stratégie thérapeutique doit donc tenir compte de ce

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

risque de nouvelles tumeurs, en évitant au maximum les thérapeutiques mutagènes, en particulier la radiothérapie externe, mais aussi la chimiothérapie (doses les moins toxiques possibles, voies d'administration locale).

Le calendrier de dépistage, en cas d'antécédent familial de rétinoblastome, et donc de possible prédisposition génétique, dépend comme indiqué plus haut de la connaissance ou non de mutations identifiées du gène *RB1*, du degré de parenté avec le sujet atteint, et de l'âge de l'enfant à dépister. Les probabilités théoriques de survenue d'une tumeur et les schémas de suivi de ces enfants sont synthétisés dans les **tableaux II et III**.

Modalités de traitement

La prise en charge thérapeutique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en tenant compte de multiples facteurs cliniques (sévérité, uni-/plurifocalité et uni-/bilatéralité), radiologiques, histologiques, génétiques, des antécédents médicaux, et du contexte socio-familial.

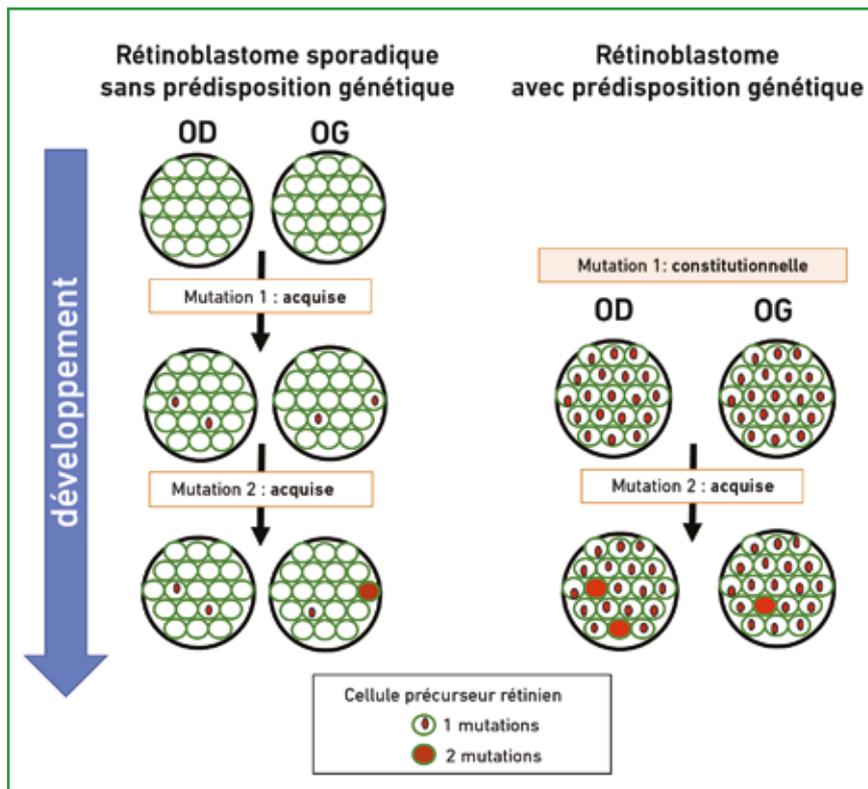


Fig. 3 : Modèle de Knudson de la prédisposition génétique dans le rétinoblastome. Une mutation constitutionnelle prédispose génétiquement à la survenue de rétinoblastomes bilatéraux et/ou multifocaux (**droite**). Cette mutation est parfois héritée d'un parent (forme familiale). Elle est transmissible à la descendance et nécessitera donc un suivi génétique et l'organisation d'un dépistage dès la naissance pour la fratrie puis pour la future descendance. Dans les formes sporadiques, les tumeurs sont plus souvent unilatérales et unifocales (**gauche**).

	Risque chez l'enfant à dépister	Schéma de surveillance	
L'enfant à dépister est...	Le descendant d'un patient atteint de rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal, familial (donc <i>a priori</i> porteur d'une mutation du gène <i>RB1</i>)	50 %	1 ^{re} semaine de vie Tous les mois jusqu'à 18 mois Tous les 3 mois jusqu'à 4 ans Tous les 4-6 mois jusqu'à 20 ans Annuel à vie
	Le descendant d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial	5 %	1 ^{er} mois de vie Tous les 2 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans Tous les ans jusqu'à 20 ans
	Le frère/la sœur d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral multifocal, non familial		
	Le frère/la sœur d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial	0,0125 %-0,5 %	1 ^{er} mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans
	Le cousin germain d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral, non familial		
	Le neveu d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou unilatéral, non familial		

Tableau II : Probabilité d'un rétinoblastome chez un enfant à dépister, apparenté d'un sujet atteint de rétinoblastome dont l'étude génétique du gène *RB1* n'a pas été réalisée.

Situation	Risque chez l'enfant à dépister	Schéma de surveillance
Mutation du cas index constitutionnelle retrouvée chez l'enfant	Rechercher la mutation	En fonction de la présence de la mutation
Descendance d'un cas index dont la mutation n'est pas retrouvée	0,1 %	1 ^{er} mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans
Fratrie d'un cas index dont la mutation n'est pas retrouvée	0,01 %	1 ^{er} mois de vie Tous les 3 mois jusqu'à 1 an Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans

Tableau III : Probabilité d'un rétinoblastome chez un enfant à dépister, apparenté d'un sujet atteint de rétinoblastome dont l'étude génétique du gène *RB1* a été réalisée.

Différents traitements sont disponibles, ils sont énumérés ci-après :

– **l'énucléation reste souvent nécessaire** en cas d'atteinte très évoluée (groupe E), et est réalisée d'emblée ou après chimioréduction (pour les yeux buphtalmes ou hypertones) ;

– **la chimiothérapie systémique intraveineuse** : les protocoles combinent 2 ou 3 molécules (carboplatine +/- vincristine +/- étoposide). Les cures de chimiothérapie sont souvent associées à des traitements locaux oculaires à partir de la 3^e ou 4^e cure. La toxicité systémique est en général acceptable [13] ;

– **les traitements locaux oculaires** sont des modalités essentielles en complément de la chimiothérapie. Ils comprennent pour les tumeurs postérieures la thermothérapie trans-pupillaire par laser diode, et pour les tumeurs antérieures la cryoapplication ou la brachythérapie par disque d'iode (en seconde intention). En cas de petite tumeur (détection précoce ou petite récurrence), les traitements locaux pourront parfois être utilisés seuls [14] ;

– **la chimiothérapie locale intra-artérielle** est administrée par cathétérisme de l'artère ophtalmique. Elle permet d'administrer la chimiothérapie (melphalan ou topotécan) directement dans l'artère ophtalmique, limitant ainsi leurs effets indésirables systémiques [15]. Cette voie d'administration n'est pas dépourvue de toxicité locale oculaire, notamment sur le réseau vasculaire sanguin choroïdien et rétinien, et doit être réalisée par une

équipe de neuroradiologistes pédiatriques spécialisée ;

– **la chimiothérapie locale intravitréenne** a été développée pour traiter les essaimages vitréens. Cette modalité repose sur une technique rigoureuse avec ponction de chambre antérieure hypotonisante et triple cryothérapie sur le point d'injection, en raison du risque de dissémination des cellules tumorales le long de la trajectoire de l'aiguille et de propagation tumorale extraoculaire [7].

Surveillance après le traitement

Un antécédent de rétinoblastome impose un suivi ophtalmologique à vie, et concernera également la descendance et les apparentés. Lorsque la maladie est stabilisée, la surveillance du fond d'œil et des éventuelles complications peut être assurée en ville à partir de l'âge de 8 ans, et ce à un rythme au moins annuel. Les ophtalmologistes jouent donc un rôle essentiel dans cette surveillance, ainsi que pour l'information des patients et de leur famille.

Conclusion

Le diagnostic précoce du rétinoblastome est essentiel. Il repose sur la réalisation rapide d'un fond d'œil dilaté devant tout signe évocateur. La prise en charge multidisciplinaire nécessite une

étroite collaboration entre ophtalmologistes, oncologues pédiatriques, radiologues, généticiens et pathologistes. Une étude génétique doit être systématiquement effectuée afin de reconnaître les formes familiales, et d'adapter le dépistage de la future fratrie et de la descendance.

BIBLIOGRAPHIE

- BALMER A, MUNIER F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*, 2007;1:431-439.
- WALINJKAR J, KRISHNAKUMAR S, GOPAL L *et al.* Retinoblastoma presenting with orbital cellulitis. *J AAPOS*, 2013;17:282-286.
- BALMER A, ZOGRAFOS L, MUNIER F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*, 2006;25:5341-5349.
- GALLIE BL, ELLSWORTH RM, ABRAMSON DH *et al.* Retinoma: Spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br J Cancer*, 1982;45:513-521.
- SHIELDS JA, PARSONS HM, SHIELDS CL, SHAH P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:338-340.
- SHIELDS CL, MASHAYEKHI A, AU AK *et al.* The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*, 2006;113:2276-2280.
- MUNIER FL, SOLIMAN S, MOULIN AP *et al.* Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:1084-1087.
- FRANCIS JH, ABRAMSON DH, GAILLARD MC *et al.* The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*, 2015;122:1173-1179.
- DIMARAS H, CORSON TW, COBRINIK D *et al.* Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Prim*, 2015;1.
- MALLIPATNA A, MARINO M, SINGH AD. Genetics of Retinoblastoma. *Asia-Pacific J Ophthalmol*, 2016;5:260-264.

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

11. FRIEND SH, BERNARDS R, ROGELJ S *et al.* A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*, 1986;323:643-646.
12. TEMMING P, ARENDT M, VIEHMANN A *et al.* Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer*, 2017;64:71-80.
13. FRIEDMAN DL, KRAILO M, VILLALUNA D *et al.* Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2017;64.
14. LUMBROSO-LE ROUIC L, AERTS I, LÉVY-GABRIEL C *et al.* Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2008;115.
15. YAMANE T, KANEKO A, MOHRI M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 2004;9:69-73.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article. Ils remercient le Professeur Nathalie Cassoux et le Docteur Laurence Desjardins pour les discussions fructueuses sur les sujets abordés dans cet article.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES PHOTO/VIDÉOTHÈQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE CONTACT

Y-a-t-il une urgence à opérer un décollement de rétine adressé un vendredi à 19 h ?
Par A. Couturier
REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES

Comment adapter la panphlocoagulation rétinienne au cas par cas ?

Technique de correction ReLEx SMILE : Indication, technique et résultats

www.realites-ophtalmologiques.com
La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui
pour préparer la médecine de demain