

Mise au point

Rétinoblastome : aspects récents

Retinoblastoma: a review

F. Doz^{a,b}

^a *Département d'oncologie pédiatrique, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris cedex 05, Paris, France*

^b *Université Paris-V–René-Descartes, Paris, France*

Reçu le 5 décembre 2005 ; accepté le 23 juin 2006

Disponible sur internet le 23 août 2006

Résumé

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intra-oculaire la plus fréquente de l'enfant. Son incidence est de 1/15 000 naissances. Soixante pour cent des cas de rétinoblastome sont unilatéraux avec un âge médian au moment du diagnostic de 2 ans, la plupart étant des formes non héréditaires. Le rétinoblastome est bilatéral dans 40 % des cas, avec un âge médian de survenue au moment du diagnostic de 1 an. Toutes les formes bilatérales et unilatérales multifocales sont héréditaires. Le rétinoblastome héréditaire constitue un syndrome de prédisposition génétique au cancer : un sujet porteur d'une mutation constitutionnelle du gène *RBI* présente un risque supérieur à 90 % de développer un rétinoblastome et est par ailleurs exposé au risque de tumeur secondaire. Les 2 symptômes les plus fréquemment rencontrés sont la leucocorie et le strabisme. L'examen du fond d'œil permet le diagnostic, l'échographie, le scanner et l'IRM pouvant y contribuer. La prise en charge des patients doit prendre en compte divers facteurs : le risque visuel, la possible nature héréditaire de l'affection et le risque vital. Une énucléation est souvent nécessaire en cas de forme unilatérale, un traitement adjuvant étant indiqué en fonction des facteurs de risques histologiques. Un traitement conservateur pour au moins 1 œil est possible dans la plupart des formes bilatérales : thermochemiothérapie, cryothérapie, disque d'iode. Les indications de radiothérapie externe sont maintenant limitées aux grosses tumeurs avec essaimage vitréen en raison des effets tardifs, dont le risque de sarcomes secondaires. Un suivi à long terme et une information précoce des patients et de leur famille concernant les risques de transmission et de tumeurs secondaires sont nécessaires.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Retinoblastoma is the most frequent eye tumor in children, with an incidence of 1/15 000 births. Sixty per cent are unilateral: the median age at diagnosis is 2 years and most of these forms are not hereditary. Retinoblastoma is bilateral in 40%: the median age at diagnosis is 1 year. All bilateral and multifocal unilateral forms are hereditary. Hereditary retinoblastoma constitutes a cancer predisposition syndrome: a subject carrying a constitutional *RB1* gene mutation has a greater than 90% risk of developing retinoblastoma, but is also at increased risk of developing secondary cancers. The 2 most frequent revealing symptoms are leucocoria and strabismus. Diagnosis is made by funduscopy. US, MRI, CT scans may contribute to diagnosis. Management of patients with retinoblastoma must take into account the various aspects of the disease: the visual risk, the possibly hereditary nature of the disease and the life-threatening risk. Enucleation is still often necessary in unilateral disease; adjuvant treatment is decided according to the histological risk factors. Conservative treatment of at least 1 eye is possible in most of the bilateral cases: laser alone or combined with chemotherapy, cryotherapy and brachytherapy. The indication for external beam radiotherapy should be restricted to large ocular tumors and diffuse vitreous seeding because of the risk of late effects, including secondary sarcoma. Long-term follow-up and early information to retinoblastoma patients regarding the risk of second primary tumors and transmission is actually important.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Rétinoblastome ; Énucléation ; Prédisposition génétique

Keywords: Retinoblastoma; Eye enucleation; Genetic predisposition to disease

Adresse e-mail : francois.doz@curie.net (F. Doz).

1. Introduction

Le rétinoblastome est un cancer rare de la rétine survenant chez de jeunes enfants [1,2]. Son pronostic est bon puisque plus de 95 % des enfants sont guéris dans les pays industrialisés. Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant ; son incidence est stable, décrite autour de 1/15 000 à 1/20 000 naissances. Il est unilatéral chez 60 % des patients, avec un âge médian au moment du diagnostic d'environ 2 ans. Il est bilatéral chez 40 % des patients : l'âge médian au moment du diagnostic est alors d'environ 1 an et a tendance à diminuer dans les pays industrialisés grâce au dépistage des enfants à risque dès la période néonatale. Des facteurs de risque infectieux ou environnementaux favorisant la survenue du rétinoblastome ont été rapportés, mais ne peuvent être aujourd'hui considérés comme établis [3,4]. La survenue plus fréquente de rétinoblastomes chez les enfants nés de grossesses par procréation médicalement assistée a été signalée, mais encore non confirmée [5].

On appelle rétinoblastome « héréditaire » toute forme de rétinoblastome transmissible : tous les rétinoblastomes bilatéraux sont héréditaires, mais 10 à 15 % des unilatéraux le sont également (toutes les formes de rétinoblastome unilatéral avec plusieurs foyers tumoraux rétiens identifiables sont également héréditaires, mais le caractère uni- ou plurifocal est souvent difficile à évaluer dans les formes étendues). Parmi les formes héréditaires de rétinoblastome, on définit également les formes « familiales » par l'existence d'au moins 2 patients atteints dans une même famille, le plus souvent 1 parent et 1 enfant. Le bon pronostic actuel de cette maladie se traduit par une augmentation de la proportion des formes familiales. Les formes héréditaires sont l'un des syndromes de prédisposition au cancer (rétinoblastome lui-même, mais aussi sarcomes secondaires et autres types de cancer).

Le gène du rétinoblastome, situé en région 13q14, est le gène *RBI* qui exerce une fonction physiologique majeure de contrôle du cycle cellulaire. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur : pour la transformation maligne d'une cellule rétinienne en cellule de rétinoblastome, il est nécessaire qu'une anomalie existe au niveau de chacun des 2 allèles du gène *RBI*. Dans les formes héréditaires de rétinoblastome, il existe une anomalie constitutionnelle du gène *RBI* et il suffit qu'un second évènement survienne au niveau du second allèle dans une cellule rétinienne pour qu'une tumeur se développe : c'est la raison pour laquelle les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome ont très souvent des tumeurs bilatérales et multiples dans chaque œil (nombre médian = 7 tumeurs chez chaque enfant). La transmission du risque de développer un rétinoblastome se fait selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée : 90 % des patients porteurs d'une anomalie constitutionnelle du gène *RBI* développent un rétinoblastome. Dans les formes non héréditaires, les 2 évènements de mutation surviennent successivement sur chacun des 2 allèles du gène *RBI* au niveau d'une seule cellule de la rétine, aboutissant au développement d'une seule tumeur dans un seul œil.

Les aspects récents de cette maladie concernent :

- le diagnostic : il faut insister sur la nécessaire prise en compte des symptômes, souvent d'apparence banale et anodine, afin de favoriser un diagnostic précoce ;
- les traitements, dont la morbidité a récemment diminué surtout grâce à la diminution des indications de l'irradiation externe lorsqu'un traitement conservateur oculaire est possible ;
- l'information génétique aux patients et leur famille.

2. Circonstances et modalités du diagnostic

2.1. Deux signes majeurs

Les 2 symptômes révélateurs majeurs et encore trop souvent méconnus sont la leucocorie et le strabisme.

La leucocorie (reflet blanc pupillaire, « œil de chat ») correspond à la visualisation directe de la tumeur à travers l'aire pupillaire (Fig. 1). Il suffit que les parents signalent un tel symptôme, même s'il n'est pas observé à l'examen clinique, pour devoir faire adresser l'enfant sans délai à un ophtalmologiste afin de procéder à un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

Le strabisme, qu'il soit signalé par les parents ou observé par les médecins, ne doit pas non plus être négligé, même chez le jeune enfant. Il ne faut pas confondre le spasme accommodatif physiologique avec un authentique strabisme du nourrisson. Un strabisme, même intermittent, impose une consultation urgente d'ophtalmologie avec examen du fond d'œil. Dans le cadre du rétinoblastome, le strabisme est lié à une tumeur recouvrant toute ou partie de la macula entraînant une perte visuelle centrale de l'œil concerné.

Trop souvent encore, ces symptômes sont signalés par les parents, mais non pris en considération par les médecins ; ils sont alors retrouvés rétrospectivement, mais seulement quelques mois plus tard, lorsque le diagnostic de rétinoblastome est finalement posé. Pourtant une prise en compte précoce de ces symptômes peut permettre un diagnostic au moment où le volume tumoral intraoculaire est moindre et où la morbidité des traitements peut être diminuée.

2.2. Une autre circonstance de diagnostic

Le dépistage chez les sujets à risque, est aujourd'hui de plus en plus fréquent, grâce à une meilleure information des patients devenus adultes et traités dans l'enfance pour rétinoblastome. Les performances accrues de détection des anomalies constitutionnelles du gène *RBI* permettent souvent d'orienter le dépis-



Fig. 1. Leucocorie.

tage. Les sujets à risque sont les porteurs d'une mutation identifiée du gène *RBI*, mais aussi ceux chez qui, en l'absence de mutation familiale connue, les analyses indirectes par études de polymorphismes ne permettent pas d'écarter qu'ils soient porteurs d'une anomalie constitutionnelle du gène *RBI* et enfin ceux chez qui les analyses génétiques familiales ne sont pas informatives malgré les antécédents familiaux. Tous ces sujets à risque doivent bénéficier d'une surveillance du fond d'œil en ophtalmoscopie indirecte sous anesthésie générale afin de permettre un diagnostic précoce.

2.3. Les autres signes

Les autres circonstances de diagnostic sont rares (hypopion, hétérochromie irienne, glaucome, perte visuelle) et ne sont jamais méconnues, car elles mènent rapidement à une consultation ophtalmologique avec examen du fond d'œil permettant le plus souvent d'emblée le diagnostic de rétinoblastome.

2.4. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de rétinoblastome reste clinique, fondé sur l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale grâce à la visualisation de la lésion tumorale qui apparaît en relief, blanche et hypervascularisée lors de l'examen en ophtalmoscopie indirecte (Fig. 2). Cet examen permet le bilan précis des lésions intraoculaires pour lesquelles une nouvelle classification internationale est en cours et constitue une aide pour l'orientation thérapeutique initiale (Tableau 1) [6]. La mémorisation des images du fond d'œil a été améliorée grâce à la caméra spécifique grand angle RETCAM®.

Dans le même temps d'anesthésie, on réalise en milieu spécialisé une échographie oculaire qui permet de mesurer les dimensions tumorales et de confirmer le diagnostic de rétinoblastome par la présence fréquente de calcifications intratumorales (Fig. 3).

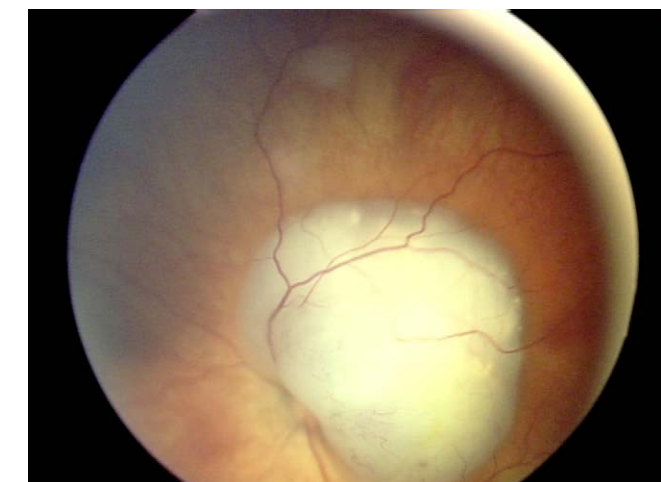


Fig. 2. Fond d'œil au moment du diagnostic d'un rétinoblastome plurifocal (photographie prise par caméra RETCAM® lors d'un examen par ophtalmoscopie indirecte). Trois tumeurs blanches sont visibles : la tumeur principale, hypervascularisée, masquant en partie la papille, et 2 petites localisations tumorales sus-jacentes. En guise d'échelle : le diamètre de la papille est de 1,5 mm.

blastome par la présence fréquente de calcifications intratumorales (Fig. 3).

En dehors des formes dépistées en période néonatale qui n'ont pas de lésion tumorale affleurant la papille, on réalise toujours au moment du diagnostic un bilan par imagerie orbitaire et cérébrale. En cas de difficulté diagnostique, la tomodensitométrie (TDM) peut être utile si elle met en évidence de fines calcifications intralésionnelles (Fig. 4). L'imagerie

Tableau 1
Classification ABC. Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire [6]

<i>A</i> : petites tumeurs rétinienne à distance de la fovéa et du disque optique
Tumeur < 3 mm de diamètre
Située à plus de 3 mm de la fovéa et plus de 1,5 mm du disque optique
Sans envahissement vitréen
Sans décollement de rétine associé
<i>B</i> : toutes les autres tumeurs limitées à la rétine ; décollement séreux rétinien minime
Tumeurs rétinienne limitées à la rétine mais non inclues dans le groupe A et/ou
Décollement séreux rétinien de moins de 3 mm autour de la base tumorale, sans fragment visible sous-rétinien
<i>C</i> : décollement séreux rétinien localisé modéré ; fragments sous-rétiniens ou intravitréens localisés
Décollement séreux isolé (sans fragment sous-rétinien) entre 3 et 6 mm autour de la base tumorale
Fragments tumoraux intravitréens ou sous-rétiniens à moins de 3 mm de la tumeur
<i>D</i> : décollement séreux rétinien étendu ou essaimage sous-rétinien ou intravitréen diffus
Décollement séreux isolé à plus de 6 mm de la base tumorale
Fragments tumoraux intravitréens ou sous-rétiniens à plus de 3 mm de la base tumorale
<i>E</i> : présence de l'un au moins de ces facteurs pronostiques péjoratifs pour la conservation oculaire
Masses tumorales prenant plus des 2/3 du globe
Atteinte du segment antérieur
Atteinte du corps ciliaire
Néovascularisation irienne
Glaucome néovasculaire
Hémorragie intravitréenne
Nécrose tumorale avec cellulite orbitaire aseptique
Phtisie du globe

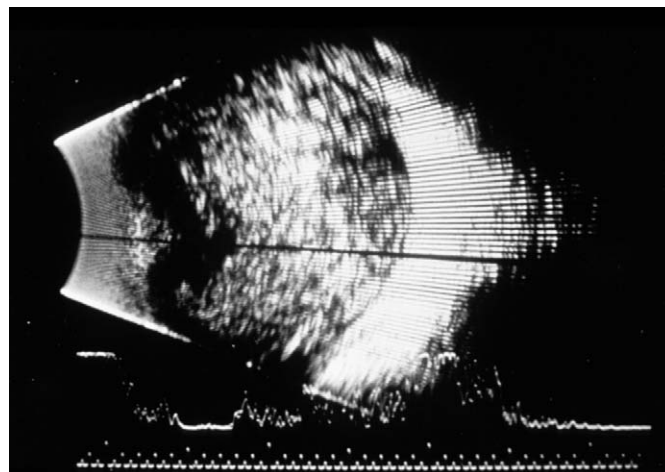


Fig. 3. Visualisation d'une tumeur oculaire calcifiée en échographie, qui remplit l'ensemble de la cavité vitréenne.



Fig. 4. Visualisation d'une tumeur oculaire gauche calcifiée en TDM.

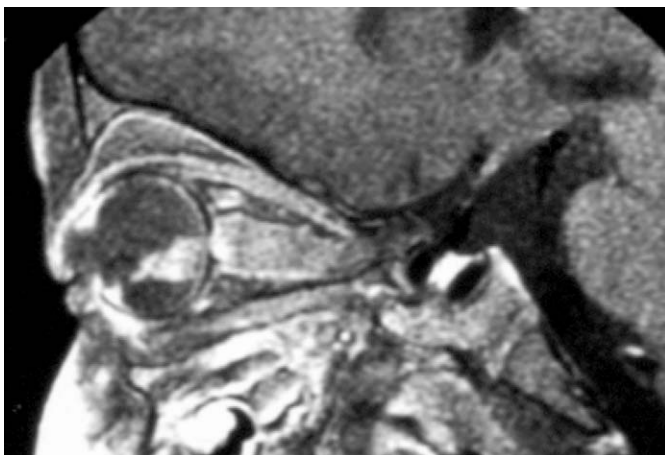


Fig. 5. Atteinte intra-oculaire et du nerf optique intra-orbitaire en IRM.

par résonance magnétique (IRM) est préférée pour le bilan d'extension, car elle permet de mieux visualiser les nerfs optiques intraorbitaires (Fig. 5), elle contribue au diagnostic différentiel dans les formes infiltrantes diffuses dont le tableau clinique est proche de celui des uvéites [7] et évite toute irradiation chez les sujets porteurs d'une prédisposition génétique au risque de sarcome.

3. Aspects thérapeutiques

3.1. Rétinoblastome unilatéral étendu

C'est la forme la plus fréquente du rétinoblastome : 80 % des patients atteints de rétinoblastome unilatéral doivent aujourd'hui encore être traités par énucléation première, car l'extension intra-oculaire ne permet pas d'envisager un traitement conservateur.

Il est indispensable que les critères de qualité de l'énucléation soient optimaux, car ils conditionnent le pronostic vital et esthétique : l'énucléation doit être réalisée par un chirurgien ayant une expérience suffisante de cette intervention pour garantir ces critères de qualité. En effet, toute effraction ocu-

laire doit impérativement être évitée, car cela exposerait à un risque d'envahissement tumoral orbitaire, la section du nerf optique doit être suffisamment postérieure pour augmenter les chances de passer en zone saine, et un implant intraorbitaire, le plus souvent de type hydroxyapatite, doit être mis en place et suturé aux muscles oculomoteurs, afin d'améliorer les résultats esthétiques postopératoires. L'examen histopathologique doit être standardisé, examinant l'ensemble du globe oculaire et le trajet du nerf optique. Il est indispensable de réaliser des prélèvements tumoraux aux fins d'études moléculaires qui peuvent contribuer précieusement à l'information génétique des patients et leurs familles, mais ces prélèvements doivent être effectués dans des conditions standardisées, afin de ne pas gêner l'interprétation des facteurs de risque histologique. L'examen histologique de la pièce d'énucléation doit donc être réalisé par un pathologiste expérimenté, car il conditionne les indications thérapeutiques postopératoires.

En l'absence d'envahissement du nerf optique ou des enveloppes oculaires, aucun traitement adjuvant n'est indiqué : c'est le cas aujourd'hui de la majorité des patients dans les pays industrialisés.

Lorsque l'exérèse est microscopiquement incomplète (envahissement transscléral ou envahissement de la tranche de section du nerf optique), une chimiothérapie postopératoire et une irradiation orbitaire doivent être réalisées : ces cas sont devenus rares dans les pays industrialisés et le développement de la curiethérapie orbitaire permet aujourd'hui de diminuer les séquelles de l'irradiation [8]. Dans le cas particulier et rare d'un rétinoblastome étendu avec atteinte du nerf optique intraorbitaire détectable sur l'imagerie initiale, on réalise actuellement plutôt une chimiothérapie première suivie d'une énucléation à double équipe neurochirurgicale et ophtalmologique permettant la section du nerf optique en zone saine, l'énucléation avec préservation des muscles oculomoteurs et la mise en place d'un implant orbitaire ; le traitement se poursuit par une chimiothérapie postopératoire [9].

Les indications thérapeutiques sont plus débattues en cas d'envahissement microscopique du nerf optique n'atteignant pas la tranche de section, en cas d'envahissement choroïdien ou intrascléral ne franchissant pas la sclère, ou en cas d'envahissement du segment antérieur de l'œil [10]. Une chimiothérapie sans irradiation orbitaire est néanmoins souvent recommandée dans ces circonstances [11].

Les études génétiques tumorales permettent de mieux comprendre l'oncogenèse du rétinoblastome et les anomalies associées à l'inactivation du gène *RBI* [12]. Toutefois, aucun facteur de risque biologique n'est à ce jour identifié en complément des facteurs de risque histologiques pour aider à la décision thérapeutique postopératoire.

3.2. Les traitements conservateurs

Les plus grandes nouveautés thérapeutiques dans le domaine du rétinoblastome concernent les traitements conservateurs. Dans les pays industrialisés, ces traitements sont presque toujours choisis au moins pour un côté dans les formes

bilatérales. Ils sont également tentés de plus en plus souvent dans les formes unilatérales en cas de petites tumeurs épargnant la macula (laissant donc espérer une préservation visuelle de l'œil atteint), ou survenant chez un très jeune enfant, notamment dans le cadre d'un dépistage, et donc dans un contexte de risque de développer un rétinoblastome bilatéral métachrone, c'est-à-dire décalé dans le temps. Les traitements conservateurs concernent aujourd'hui environ 20 % des patients atteints de rétinoblastome unilatéral.

Les principes de base des traitements conservateurs sont les suivants :

- diminuer le plus possible le recours à l'irradiation externe en raison de ses risques : retentissement sur la croissance orbitofaciale, cataracte (même si elle est opérable), rétinopathie radique, risque aujourd'hui rare d'irradiation de l'axe hypothalamohypophysaire et de retentissement endocrinien, et surtout majoration du risque de second cancer dans le territoire irradié ;
- préserver le plus possible la vision.

L'indication des traitements conservateurs doit impérativement être posée en milieu onco-ophtalmologique spécialisé en raison de leur complexité. Une phase initiale de chimiothérapie néoadjuvante peut être utile lorsque le volume tumoral initial ne permet pas l'accessibilité directe aux différentes techniques de traitements locaux conservateurs ou en cas de décollement rétinien pour favoriser une réapplication rétinienne et une meilleure vision [13–17]. Les indications des différentes techniques des traitements conservateurs sont posées en fonction de l'évaluation de chaque tumeur : diamètre, épaisseur et situation par rapport à la papille et la macula (cette topographie conditionne le pronostic visuel et le type de traitement utilisable pour ne pas compromettre la vision). On prend également en compte l'existence d'un envahissement vitréen (localisé en regard d'une tumeur ou diffus dans toute la cavité vitréenne), ainsi que l'existence d'un envahissement prérétinien et d'un décollement de rétine, partiel ou total.

En avant de l'équateur de l'œil, les tumeurs peuvent être traitées par cryothérapie ou curiethérapie interstitielle (par disque d'iode ou de ruthénium radioactifs) — cette technique étant indiquée en cas de tumeur plus volumineuse ou avec envahissement vitréen localisé [18,19]. En arrière de l'équateur de l'œil, une technique de traitement par laser seul ou en combinaison avec de la chimiothérapie par carboplatine a été introduite il y a plus de 10 ans par Murphree et a permis un changement radical dans la prise en charge du rétinoblastome en rendant possible la préservation oculaire sans irradiation externe dans les cas, très fréquents, de tumeur du pôle postérieur [20,21]. Lorsqu'il existe une atteinte très étendue de la rétine ou du vitré, le seul traitement conservateur possible est l'irradiation externe [22], mais les progrès dans la réalisation de cette technique (technique conformationnelle, utilisation de faisceaux de protons) permettent également d'espérer en diminuer les effets secondaires en minimisant l'irradiation des tis-

sus orbitaires, ainsi que le risque de second cancer en territoire irradié.

Actuellement la majorité des patients atteints de rétinoblastome bilatéral doit encore subir une énucléation unilatérale et un traitement conservateur controlatéral : seul un tiers des patients peut bénéficier d'un traitement conservateur bilatéral [23].

Dans les mois et les premières années qui suivent la fin du traitement, la surveillance ophtalmologique se poursuit sous anesthésie générale au rythme mensuel, puis progressivement espacé, mais maintenu au moins au rythme trimestriel. Le but de ce suivi est de dépister le plus précocement possible les récurrences intraoculaires ou les nouvelles tumeurs, afin d'augmenter les chances de préservation oculaire et visuelle. Le risque de récurrence diminue avec le temps, mais des récurrences ou des nouvelles tumeurs peuvent survenir même tardivement ; la collaboration de l'enfant s'améliorant, la surveillance ophtalmologique se poursuit en consultation, mais ne s'espace pas au-delà du rythme trimestriel. Cette surveillance a également pour objectifs de repérer les lésions oculaires induites par le traitement et d'évaluer précisément la vision [24]. Enfin, l'évaluation du retentissement fonctionnel et de l'orientation vers les structures spécialisées du handicap visuel, lorsque cela est nécessaire, est une partie également essentielle du suivi, dès la petite enfance et même lorsque le handicap est relativement modéré : une prise en charge précoce et adaptée est le garant de l'optimisation des résultats à long terme.

Le suivi multidisciplinaire impliquant les pédiatres oncologues se poursuit également au-delà de la prise en charge initiale. Le risque oncologique de récurrence extraoculaire du rétinoblastome est devenu rarissime dans les pays industrialisés. Une nouvelle classification a récemment été publiée permettant de stratifier la gravité des différentes atteintes extraoculaires [25] (Tableau 2). Le pronostic des formes avec atteintes extraoculaires orbitaires et ganglionnaires prétragiennes ou cervicales est nettement amélioré par le recours à la chimiothérapie conventionnelle et la radiothérapie [26]. Les atteintes métastatiques, essentiellement de l'os et la moelle osseuse, mais épargnant le système nerveux central, sont devenues plus souvent accessibles aux traitements grâce à l'utilisation de chimiothérapies intensives avec support de cellules souches hématopoïétiques [27]. En revanche, les atteintes métastatiques atteignant le système nerveux central restent de mauvais pronostic, malgré des résultats préliminaires encourageants de certaines combinaisons de chimiothérapie [28].

Tableau 2
Nouveau système international de classement en stades du rétinoblastome [25]

<i>Stade 0. Œil accessible à un traitement conservateur.</i>
<i>Stade I. Œil énucléé avec résection microscopiquement complète.</i>
<i>Stade II. Œil énucléé avec résection microscopiquement incomplète</i>
<i>Stade III. Extension régionale</i>
a. Atteinte orbitaire
b. Atteinte ganglionnaire prétragienne ou cervicale
<i>Stade IV. Extension métastatique</i>
a. Métastases hématogènes (sans envahissement du système nerveux central)
b. Atteinte du système nerveux central

En cas d'atteinte bilatérale, le stade le plus élevé est retenu.

Le risque de second cancer existe malheureusement toujours chez les patients atteints de forme héréditaire de rétinoblastome [29]. Le plus précoce d'entre eux est le rétinoblastome dit « trilatéral » qui est une tumeur neuroectodermique primitive centrale de la région pinéale (pinéoblastome) ou suprasellaire : il s'agit d'une cause rare de second cancer après rétinoblastome, survenant le plus souvent vers l'âge de 4–5 ans, mais parfois plus précoce, voire concomitant au diagnostic de rétinoblastome ; son pronostic est sombre [30]. Les plus fréquents des cancers secondaires sont des sarcomes dont la majorité se développe dans le champ d'irradiation du rétinoblastome, mais des sarcomes de type ostéogène peuvent également survenir, souvent sur des os longs, en dehors de toute irradiation [31]. De nombreux autres cancers secondaires sont possibles chez ces patients, souvent à l'âge adulte (tumeurs gliales, mélanomes, carcinomes). Il est important d'informer les familles et les patients eux-mêmes sur l'attention à apporter aux symptômes possibles de ces secondes tumeurs et de leur suggérer d'éviter les conduites majorant le risque telles que le tabagisme ou l'exposition solaire excessive. La surveillance comprend également le suivi du handicap visuel et de sa prise en charge, ainsi que la détection d'un exceptionnel retentissement auditif de la chimiothérapie par carboplatine. L'objectif essentiel de ces consultations de suivi est l'information graduée de ces patients sur le risque de transmission de la maladie et le risque de second cancer, les conduisant à une consultation d'information génétique à l'adolescence ou l'âge adulte jeune.

4. Consultation d'information génétique

Les questions posées lors de cette consultation concernent : le risque d'avoir un enfant atteint lorsqu'on a été traité dans l'enfance pour un rétinoblastome, le risque d'avoir un second enfant atteint, le risque de second cancer.

Les outils disponibles pour cette consultation sont :

- le diagnostic et l'examen clinique : l'existence d'antécédents familiaux, uni- ou bilatéralité du rétinoblastome, uni- ou plurifocalité en cas de tumeur unilatérale, l'existence d'un syndrome dysmorphique en cas de délétion constitutionnelle portant sur une région plus large du chromosome 13q que le seul gène *RBI* [32].
- la détection directe de mutation constitutionnelle du gène *RBI*. Il s'agit d'un gène complexe, comprenant 27 exons, et pour lequel il n'existe pas de site préférentiel identifié de survenue de mutation ;
- les études indirectes sur le matériel constitutionnel et, le cas échéant, sur le matériel tumoral (études de perte d'allèles, pertes d'hétérozygotie).

Des progrès majeurs ont été réalisés ces dernières années dans la détection d'anomalies constitutionnelles du gène *RBI*, permettant d'identifier une anomalie génétique dans plus de 80 % des cas de forme bilatérale de rétinoblastome [33] ; les cas négatifs font surtout discuter des mutations introniques non détectées ou des mosaïques germinales. Même en l'absence de

détection d'une anomalie constitutionnelle du gène *RBI*, tous les patients atteints de rétinoblastome bilatéral sont à risque de transmettre la maladie à leurs descendants. Une anomalie génétique constitutionnelle du gène *RBI* n'est retrouvée que dans 10 à 15 % des cas de rétinoblastome unilatéral. Les cas négatifs correspondent alors pour la plupart à des formes de rétinoblastome unilatéral unifocal où les 2 mutations du gène *RBI* sont d'origine somatique, survenues au niveau d'une cellule rétinienne ; toutefois, l'absence de détection d'anomalie constitutionnelle du gène *RBI* ne doit pas faire conclure à l'absence de prédisposition et de risque de transmission dans les formes unilatérales. Les modalités proposées de la surveillance ophtalmologique en fonction des risques sont exposées sur la Fig. 6 : il s'agit de recommandations de surveillance *avant toute étude génétique*.

Les analyses génétiques proposées sont résumées sur la Fig. 7 : lorsqu'elles sont informatives, elles permettent souvent d'éviter la surveillance ophtalmologique contraignante après avoir identifié l'absence de risque ou au contraire de la renforcer en cas de présence de mutation. Elles permettent également de proposer un diagnostic anténatal ou postnatal. Le diagnostic pré-implantatoire peut être également proposé dans cette maladie [34].

Les progrès récents concernant la recherche d'anomalies constitutionnelles du gène *RBI* rendent indispensable l'information complète des anciens patients, y compris ceux traités pour rétinoblastome unilatéral. Jusqu'à présent, on n'a pas pu démontrer de relation entre le type d'anomalie constitutionnelle du gène *RBI* et le risque de second cancer.

5. Conclusion

Il est indispensable d'améliorer la précocité du diagnostic de rétinoblastome. La réédition récente du nouveau carnet de santé attire l'attention encore plus que précédemment sur les symptômes essentiels que sont la leucocorie et le strabisme. En effet, il est certain que la prise en compte rapide des symptômes et le diagnostic à un stade où l'envahissement intraoculaire est limité permettent de diminuer la morbidité des traitements tout en augmentant les chances de survie [35] et permettent aussi de meilleures chances de préservation oculaire et visuelle. On peut espérer également la diminution du risque de second cancer en rendant moins fréquent le recours à l'irradiation externe et en diminuant les doses cumulatives de chimiothérapie ; toutefois ce risque ne pourra jamais être aboli dans les formes héréditaires. D'autres traitements sont en cours de développement, comme la photothérapie dynamique où les médicaments utilisés en association au laser sont non mutagènes [36,37]. De nouveaux modèles expérimentaux permettent d'envisager des validations in vivo pertinentes avant les essais thérapeutiques précoces prévus dans les formes réfractaires [38]. Dans les pays économiquement défavorisés, il faut rappeler que le rétinoblastome reste une maladie malheureusement souvent mortelle. La promotion d'un diagnostic précoce et l'acceptation de l'énucléation permettraient dès aujourd'hui d'améliorer le pronostic vital du rétinoblastome

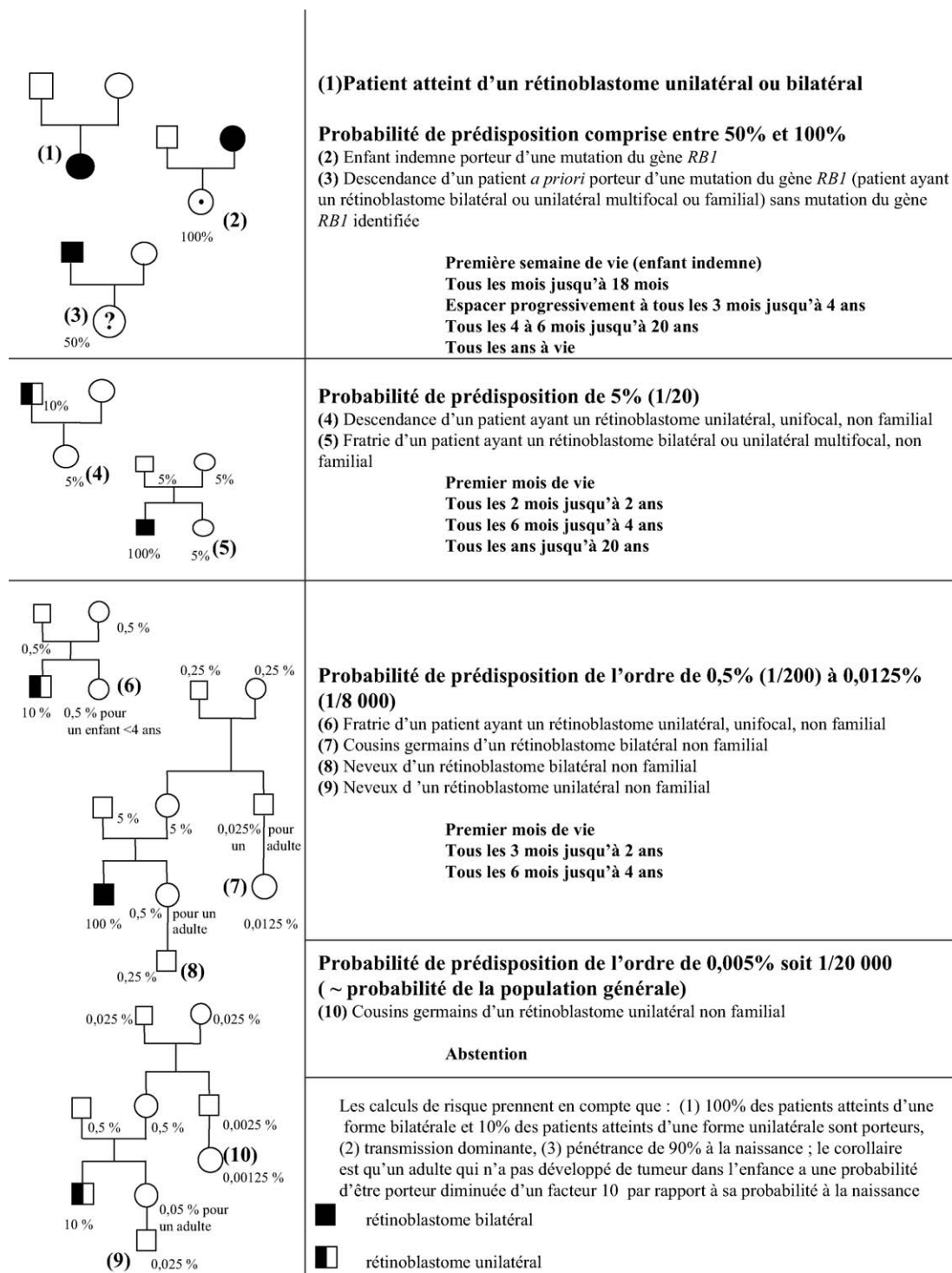


Fig. 6. Modalités de surveillance ophtalmologique en fonction du risque. Il s'agit de recommandations de surveillance *avant toute étude génétique*.

dans ces pays ; un partenariat dans le domaine de la formation et des moyens médicaux devrait être mis en place afin d'améliorer le contrôle tumoral de cette maladie théoriquement aisément curable.

La prise en charge du rétinoblastome est particulièrement complexe, nécessitant impérativement une équipe pluridisciplinaire spécialisée. En France, les centres spécialisés de cancérologie pédiatrique sont regroupés au sein du comité rétinoblas-

tome de la Société française de traitement des cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) et ont élaboré des règles concernant la prise en charge des cas de rétinoblastomes unilatéraux étendus, comprenant des procédures standard de la chirurgie et de l'examen histologique, ainsi qu'une étude prospective en cours concernant les indications et modalités de traitement postopératoire. L'Institut Curie est centre de référence en France pour le diagnostic et le traitement du réti-

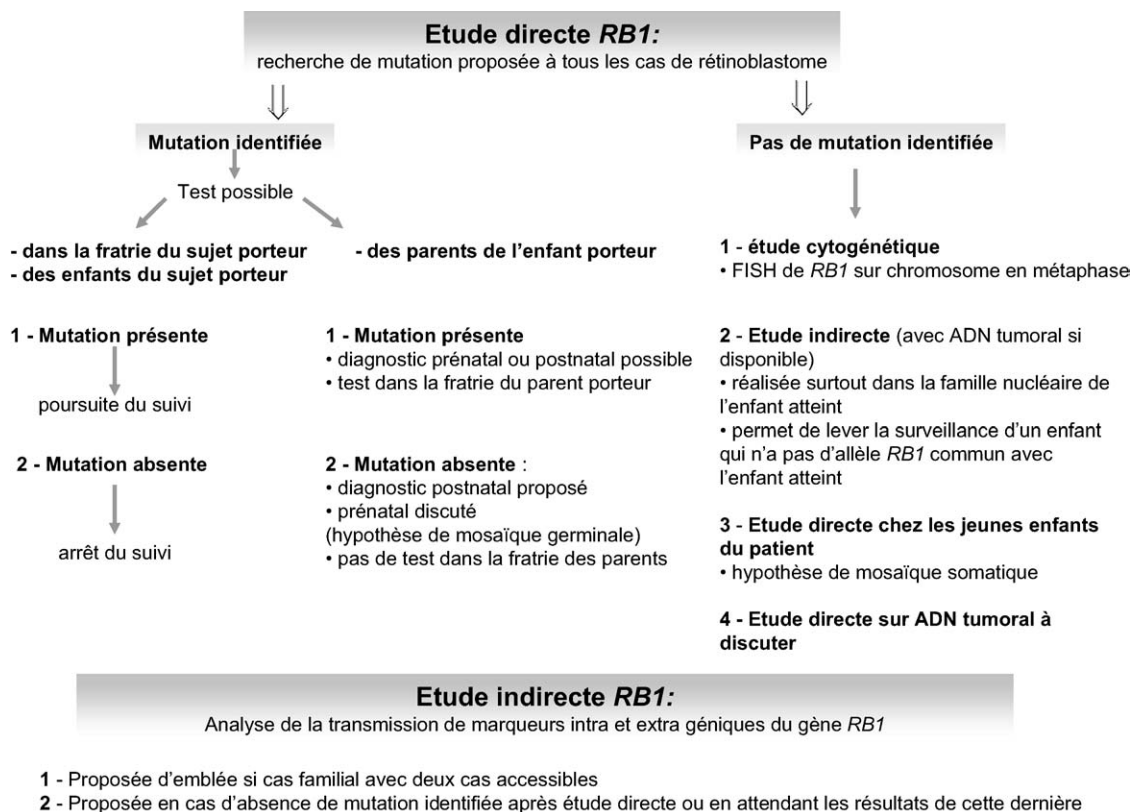


Fig. 7. Modalités des études génétiques chez les patients atteints de rétinoblastome et leurs apparentés. L'identification d'une mutation chez l'enfant atteint permet de faire des tests chez les apparentés et de lever la surveillance en cas d'absence de mutation chez ces derniers ou au contraire de la renforcer en cas de présence de mutation.

noblastome, en particulier pour tous les patients pouvant bénéficier d'un traitement conservateur, afin de réaliser des études prospectives permettant d'adapter l'intensité du traitement à la sévérité de l'atteinte intraoculaire [14,21,23]. Le laboratoire de génétique oncologique de l'Institut Curie est également le Centre de référence nationale pour la recherche d'anomalies constitutionnelles du gène *RB1* [33]. L'association RETINOSTOP qui regroupe des parents d'enfants atteints de rétinoblastome et des adultes traités dans l'enfance pour cette affection déploie toute son énergie pour promouvoir le diagnostic précoce, informer, aider et soutenir les familles concernées et soutenir la recherche sur ce cancer orphelin. Ce partenariat s'illustre par la participation active à l'élaboration des protocoles de recherche clinique et à la rédaction des formulaires d'information et de consentement, le soutien aux activités de recherche biologique (dans le domaine de la génétique constitutionnelle et tumorale, de la thérapeutique expérimentale et de la biologie fondamentale), l'élaboration d'un livret d'information (également disponible sur le site de la Société française de pédiatrie : www.sfpediatrie.com), la diffusion d'un DVD destiné aux médecins généralistes et pédiatres pour promouvoir le diagnostic précoce de cette maladie ainsi que par le développement d'un site Internet (www.retinostop.org).

L'annonce du diagnostic, réalisée au moment même où doivent être entrepris des traitements lourds, est rendue particulièrement délicate chez les parents de ces très jeunes enfants puisque les informations graves se cumulent dans un délai

très court : nature maligne de l'affection, risque d'énucléation, risque de handicap visuel, dimension de prédisposition génétique certaine ou possible, risque de second cancer éventuellement favorisé par certains traitements aujourd'hui nécessaires, risque de transmission de cette maladie aux futurs descendants. Dans ce contexte, l'alliance thérapeutique est bien entendu cruciale entre chaque enfant atteint, ses parents et les équipes soignantes impliquées ; cette alliance se trouve bien soutenue par la participation active de nombreuses familles concernées dans la promotion de l'information sur le rétinoblastome et de son diagnostic précoce.

Remerciements

Je tiens à rendre hommage au Pr Jean-Michel Zucker, chef de département honoraire d'oncologie pédiatrique de l'Institut Curie, spécialiste internationalement reconnu du rétinoblastome, pour tout ce qu'il m'a appris et la confiance qu'il m'a accordée, et au Dr Laurence Desjardins, chef du service d'ophtalmologie de l'Institut Curie pour sa compétence professionnelle, son enthousiasme et son ouverture d'esprit à l'exercice pluridisciplinaire. Je remercie également le Dr Jean Michon, chef du département d'oncologie pédiatrique, et le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet, chef du service d'oncologie génétique à l'Institut Curie, dont le laboratoire est devenu Centre de référence nationale pour l'étude des anomalies constitutionnelles du

gène *RB1* et qui anime avec le Dr Gauthier-Villars une consultation d'information génétique sur ce thème.

Je tiens à remercier :

- les membres de l'association RETINOSTOP pour leur dévouement et leur efficacité à défendre la cause des enfants atteints de rétinoblastome ;
- les équipes médicales et soignantes de l'hôpital de l'Institut Curie impliquées dans la prise en charge des patients atteints de rétinoblastome : départements et services d'ophtalmologie, de pédiatrie, de génétique oncologique, de radiothérapie, d'anesthésie-réanimation-douleur, d'imagerie médicale et de pathologie, ainsi que les différents laboratoires de recherche du centre de recherche de l'Institut Curie qui ont accepté de s'intéresser à ce cancer rare ;
- les partenaires du comité rétinoblastome de la SFCE.

Références

- [1] Doz F, Brisse H, Stoppa-Lyonnet D, et al. Retinoblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Paediatric Oncology. London: Arnold; 2004. p. 323–38.
- [2] Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24:828–48.
- [3] Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000;6:4010–6.
- [4] Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1433–40.
- [5] Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003;361:309–10.
- [6] Murphree AL. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41–53.
- [7] Brisse HJ, Lumbroso L, Freneaux PC, et al. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am J Neuroradiol* 2001;22:499–504.
- [8] Stannard C, Sealy R, Hering E, et al. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1446–54.
- [9] Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:327–9.
- [10] Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1069–73.
- [11] Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996;77:1206–13.
- [12] Mairal A, Pinglier E, Gilbert E, et al. Detection of chromosome imbalances in retinoblastoma by parallel karyotype and CGH analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:370–9.
- [13] Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2881–7.
- [14] Levy C, Doz F, Quintana E, et al. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1154–8.
- [15] Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1339–43.
- [16] Chan HS, DeBoer G, Thiessen JJ, et al. Combining cyclosporin with chemotherapy controls intraocular retinoblastoma without requiring radiation. *Clin Cancer Res* 1996;2:1499–508.
- [17] Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003;21:2019–25.
- [18] Desjardins L, Levy C, Labib A, et al. An experience of the use of radioactive plaques after failure of external beam radiation in the treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1993;14:39–42.
- [19] Hernandez JC, Brady LW, Shields CL, et al. Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *Am J Clin Oncol* 1993;16:397–401.
- [20] Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348–56.
- [21] Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2002;109:1130–6.
- [22] Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, et al. External beam radiation for retinoblastoma: results, patterns of failure, and a proposal for treatment guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:125–32.
- [23] Conservative treatment of intraocular retinoblastoma: new therapeutic approaches. In: Lumbroso L, Aerts I, Lévy-Gabriel C, et al., editors. International Retinoblastoma Symposium. Canada: Whistler; 2005.
- [24] Desjardins L, Charif Chefchaoui M, Lumbroso L, et al. Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolée ou associés à une chimiothérapie. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:725–31.
- [25] Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2005 (on line).
- [26] Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994;74:722–32.
- [27] Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997;33:2368–75.
- [28] Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000;89:2117–21.
- [29] Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23:2272–9.
- [30] Blach LE, McCormick B, Abramson DH, et al. Trilateral retinoblastoma: incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:729–33.
- [31] Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institute Curie. *Eur J Cancer* 2004;40:1522–9.
- [32] 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;55:478–82.
- [33] Houdayer C, Gauthier-Villars M, Lauge A, et al. Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSF. *Hum Mutat* 2004;23:193–202.
- [34] Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 2004;137:18–23.
- [35] Chantada G, Fandino A, Manzitti J, et al. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999;80:171–4.
- [36] Schmidt-Erfurth U, Diddens H, Birngruber R, et al. Photodynamic targeting of human retinoblastoma cells using covalent low-density lipoprotein conjugates. *Br J Cancer* 1997;75:54–61.
- [37] Laville I, Pipaglio S, Blais J-C, et al. Photodynamic Efficiency of diethylene glycol linked glycoconjugated porphyrins in human retinoblastoma cells. *J Med Chem* 2006;49:2558–67.
- [38] Zhang J, Schweers B, Dyer MA. The first knockout mouse model of retinoblastoma. *Cell Cycle* 2004;3:952–9.