

CARACTERISTIQUES EPIDEMIO-CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DU RETINOBLASTOME A MADAGASCAR

Andrianjafitrimo HT^{1}, Randrianjafisamindrakotroka O², Rajaona RA², Randrianarisoa HL²,
Ramiandrasoa LA³, Raobela L², Randrianjafisamindrakotroka NS⁴*

1. *Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU-JRA Antananarivo. Madagascar*
2. *Unité de Soins de Formation et de Recherche en Ophtalmologie CHU-JRA Antananarivo. Madagascar*
3. *Laboratoire d'Anatomie Pathologie SALFA Andohalo. Antananarivo. Madagascar*
4. *Faculté de Médecine d'Antananarivo. Madagascar*

* Auteur correspondant : Andrianjafitrimo HT

Email : andrianjafitrimoholyacp@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Le rétinoblastome est fréquent dans la population pédiatrique. Il met, le plus souvent, en jeu le pronostic vital et visuel de l'enfant, mais peut être guéri en cas de découverte et de prise en charge précoce. Notre objectif est de décrire les aspects épidémiologique, clinique, histologique, et thérapeutique des rétinoblastomes observés dans les laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) et du Sampan'Asa Loterana ho an'ny Fahasalamana Andohalo (SALFA).

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, s'étalant sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2016.

Résultats : Nous avons colligé 39 cas. La moyenne d'âge de nos patients a été de 4,18 ans avec des extrêmes de 3 mois et 11 ans. Le symptôme le plus commun a été la leucocorie. L'atteinte a été unilatérale dans 92,30%. La taille moyenne de la tumeur a été de 1,72 cm. A l'histologie, les rétinoblastomes moyennement différenciés ont prédominé (38,46%).

Conclusion : Le rétinoblastome représente la tumeur maligne intra-oculaire la plus fréquente chez l'enfant. Dès la confirmation de ce cancer, une stratégie thérapeutique personnalisée doit être instaurée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour adapter le traitement le plus adéquat pour le patient.

Mots clés : Anatomie Pathologique, Enfant, Rétinoblastome.

INTRODUCTION

Le rétinoblastome est une tumeur rare, hautement maligne, développée à partir des cellules rétiniennes. Il touche essentiellement le nourrisson et le jeune enfant et peut être uni ou bilatéral. Le diagnostic est suspecté par la clinique. Un examen du fond d'œil et une échographie oculaire sont nécessaires pour asseoir le diagnostic positif mais l'histologie reste l'examen clé pour la confirmation. Nous nous sommes fixés comme objectifs de décrire les aspects épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique des rétinoblastomes.

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, portant sur tous les enfants atteints de rétinoblastome, s'étalant sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2016, à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA), au laboratoire d'Anatomie Pathologique du Sampan'Asa Loterana ho an'ny Fahasalamana (SALFA) Andohalo. Les renseignements complémentaires ont été recueillis à l'Unité de Soins de Formation et de Recherche en Ophtalmologie et en Oncologie pédiatrique. Nous avons inclus toutes les demandes d'examen Anatomopathologique des énucléations suspectes de rétinoblastome.

Nous avons analysé les paramètres suivants: l'âge du patient, le genre, le côté atteint, les aspects cliniques et macroscopiques, le type de prélèvement, le type histologique, le grade histologique et la prise en charge thérapeutique.

RESULTATS

Données épidémiologiques

Nous avons colligé 39 cas. L'âge des patients a varié de 3 mois à 11 ans avec une moyenne de 4,18 ans. La tranche d'âge entre 3 à 5 ans a été la plus représentée dans 18 cas (45,94%). Le rétinoblastome du grand enfant de plus de 5 ans a été de 9 cas, soit 23,08%. Nous avons noté une prédominance masculine avec un sex ratio de 2,25.

Données cliniques

Le rétinoblastome est une maladie génétique qui survient chez les enfants porteurs de deux allèles pathologiques du gène Rb1 situé sur le chromosome 13. La protéine codée Rb est un gène ayant un contrôle négatif sur le cycle cellulaire. Lorsqu'il est muté, il devient non fonctionnel, c'est pourquoi la cellule se divise sans frein, causant ainsi la tumeur. Les signes d'appel du rétinoblastome dans notre étude ont été dominés par l'existence d'une leucocorie dans 29 cas, soit 74,36% des cas. Il s'agissait d'une leucocorie isolée dans 24 cas, soit 61,56% des cas, d'une leucocorie associée à une exophtalmie dans 4 cas (10,26%), à un strabisme dans 2 cas (5,13%), à une pseudoendophtalmie dans 1 cas (2,56%). Les autres signes révélateurs ont été une tumeur de l'œil dans 5 cas, soit

12,82%, une exophtalmie isolée dans 2 cas (5,13%) et un glaucome dans 1 cas (2,56%). L'examen du fond d'œil a été réalisé chez 8 patients, inaccessible chez 13 patients dont 6 patients ont présenté une exophtalmie et non réalisé chez 18 patients. L'atteinte a été unilatérale dans 36 cas, soit 92,30%, bilatérale dans 3 cas (7,69%), dont un a prédominé à droite, un autre à gauche et le troisième d'abord unilatéral droit puis a récidivé sur l'œil gauche 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. La moyenne d'âge des patients avec atteinte bilatérale a été de 32 mois et celle unilatérale 56 mois. L'œil gauche a été le plus touché dans 51,28%.

Données macroscopiques

Tous les prélèvements ont été des pièces d'énucléation. La taille du globe oculaire a varié de 1,2 à 5,5cm de grand axe avec une moyenne de 2,72cm. L'atteinte a été unifocale chez tous les patients. La taille de la tumeur a varié de 0,5 à 4 cm de grand axe avec une moyenne de 1,72cm (figure 1).

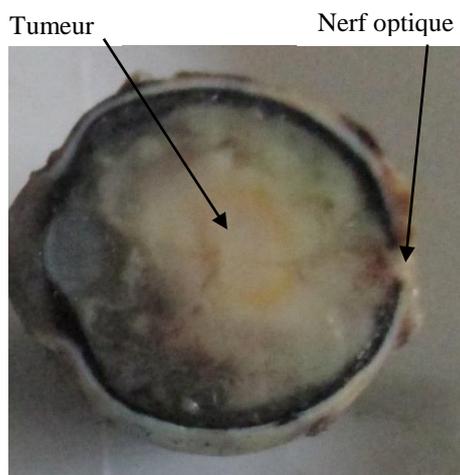


Figure 1 : Rétinoblastome (Pièce d'énucléation avec le nerf optique)

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU – JRA

La forme endophytique a été la plus représentée dans 87,18% des cas. Le nerf optique a été présent dans 28 cas, soit 72% et sa longueur a varié de 0,2 à 1,5 cm de grand axe avec une moyenne de 0,3 cm.

Données microscopiques

Trois formes distinctes de différenciation du rétinoblastome ont été observées dans notre étude dont 25,64% de rétinoblastome bien différencié (cf figure 2), 38,46% de rétinoblastome moyennement différencié et 35,90% de rétinoblastome peu différencié.

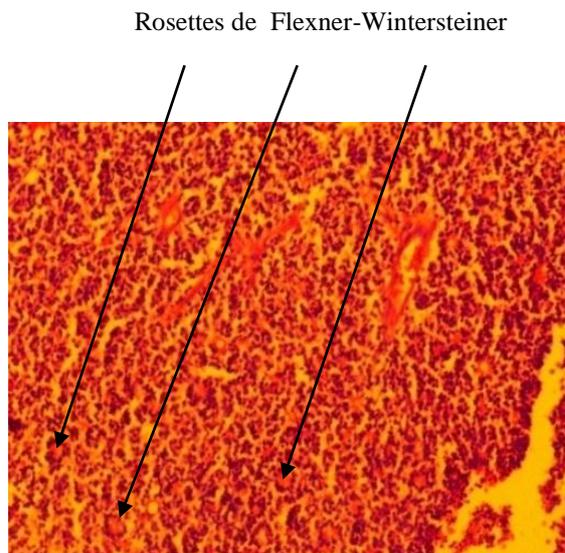


Figure 2 : Rétinoblastome bien différencié avec rosettes de Flexner-Wintersteiner

Coloration : Hématoxyline et Eosine

Grossissement : x40

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU-JRA

L'envahissement laminaire a prédominé dans 55,56% des cas, l'atteinte sclérale a été de 3% et l'atteinte choroïdienne de 33%. La nécrose a été présente dans 29 cas, soit 74,36%. Les groupes à faible risque métastatique ont prédominé (53,85%)

Données thérapeutiques

Dix-neufs patients, soit 48,72% des cas ont été mis sous chimiothérapie néo-adjuvante avec alternance de carboplatine, d'oxycodone, d'etoposide et de cyclophosphamide.

Ces molécules ont été réparties en 4 cures environ pour faciliter l'énucléation. Le nombre de cures a varié de 2 à 6. Cinq patients ont subi une chirurgie première, soit 12,82% des cas. Les 15 patients restants n'ont pas eu de dossiers cliniques en oncologie et en ophtalmologie et ont été probablement perdus de vue. L'évaluation de la réponse post-chimiothérapique a été basée à l'histologie par la présence de nécrose et de fibrose, ainsi que la réduction tumorale. Dans 90% des cas, la nécrose a été présente. Elle a varié de 5 à 70%. Dans 20% des cas, le volume tumoral a été réduit à 5% de la pièce d'énucléation. Dans 10% des cas, la récurrence sur l'œil controlatéral a été signalée après arrêt de la chimiothérapie. Parmi les cinq patients qui ont subi une énucléation première, la suite opératoire a été bonne pour un patient, pour les quatre autres, l'évolution n'a pas été connue. Pour les dix-neuf patients qui ont reçu une cure de chimiothérapie néo-adjuvante, cinq patients ont été décédés dont trois de métastase cérébrale et les deux autres de cause non précisée. Un des patients a présenté la même tumeur sur l'œil

controlatéral trois mois après arrêt de la chimiothérapie, trois ont été en bonne évolution et dix patients ont été perdus de vue.

DISCUSSION

Données épidémiologiques

Le rétinoblastome est la tumeur intra-oculaire maligne la plus fréquente de l'enfant [1]. Son incidence est estimée à 1/15 à 20 000 naissances viables dans les pays industrialisés [2]. Il met en jeu le pronostic vital et visuel. Dans une étude rétrospective menée sur une période de 2 ans par Sowet AS à Bamako, qui a inclus tous les enfants âgés de 0 à 15 ans atteints de cancers, le rétinoblastome a occupé la première place (32,3%) [3]. Le diagnostic a été fait en général à un âge moyen de 24 mois pour les formes unilatérales et 12 mois pour les formes bilatérales [4]. Dans notre série, l'âge moyen de diagnostic a été plus tardif, de 56 mois pour les formes unilatérales et 32 mois pour les formes bilatérales. Ce retard au diagnostic pourrait être expliqué par les difficultés d'accès aux soins, l'insuffisance de la sensibilisation des familles et des personnels de santé et le bas niveau socio-économique de la population. La plupart des auteurs rapportent une atteinte des deux sexes de manière quasi-égale [4], bien qu'une légère prédominance masculine ait été régulièrement mentionnée. Dans notre série, nous avons observé une prédominance masculine avec un sex ratio de 2,25.

Données cliniques

Deux signes révélateurs sont particulièrement fréquents, la leucocorie et le

strabisme. Dans notre série comme pour d'autres auteurs [5] [6], la leucocorie a été le signe d'appel le plus fréquent. En général, dans les deux tiers des cas, la tumeur a été unilatérale, que ce soit dans les pays en développement ou les pays industrialisés [7] [8]. L'examen du fond d'œil [4] est essentiel et pose le diagnostic dans 90% des cas.

Données anatomopathologiques

L'examen anatomopathologique est l'examen clé pour faire le typage de la tumeur et pour déterminer le grading histologique. La prise en charge macroscopique du rétinoblastome a été proposée par un collège de 58 experts, provenant de 24 pays de 4 continents en 2009 [9].

Dans notre étude, l'examen macroscopique de la pièce d'exérèse a suivi les recommandations à partir de la fin de l'année 2014. L'examen histologique de la pièce d'énucléation doit être réalisé par un pathologiste expérimenté, car il conditionne les indications thérapeutiques postopératoires. La différenciation du rétinoblastome se caractérise par la présence de rosettes de Flexner-Wintersteiner, de fleurettes et de rosettes de Homer-Wright qui sont non spécifiques [10]. Les facteurs histo-pronostiques à rechercher sont : l'envahissement choroïdien, l'extension tumorale au nerf optique, l'extension extra-oculaire et l'envahissement de la chambre antérieure. Ils sont, selon leur degré d'importance, habituellement considérés comme un risque majeur de métastases et donc de mauvais pronostic [11]. L'invasion de la choroïde est un des prédicteurs les plus importants de l'issue du patient. Dans des études africaines, l'envahissement choroïdien massif a

été trouvé [8] [12] [13]. Dans notre série, l'envahissement massif de la choroïde a été trouvé. Dans la littérature, selon une étude menée en Jordanie, les caractéristiques histologiques à haut risque étaient une invasion choroïdienne massive dans 9 yeux (18%), une atteinte du nerf optique post-laminaire dans 7 yeux (14%) et une invasion de la chambre antérieure, de l'iris ou du corps ciliaire dans 7 yeux (14%) [14]. Dans notre étude, 5,13% des cas étaient classés parmi les groupes à haut risque métastatique, 41,02% des cas étaient classés parmi les groupes à risque moyen de métastase et 53,85% des cas étaient classés parmi les groupes à risque faible. L'immunohistochimie est utile pour le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs. Les cellules tumorales sont immunomarquées par les anticorps anti-protéine S100, anti-NSE (Enolase Spécifique Neuronale), anti-GFAP (Protéine Glio-Fibrillaire Acide), et dans les formes différenciées par les anticorps anti-antigènes photorécepteurs solubles (anti-S) [15].

Données thérapeutiques

Le traitement institué a été la chirurgie, précédée ou suivie par une chimiothérapie. L'examen anatomopathologique tient une place très importante car il dicte la suite de la prise en charge thérapeutique. Le choix du type de traitement se fait sur la base du stade de la maladie, de la fonctionnalité de l'œil au moment du diagnostic, du risque d'extension locale et à distance et de la probabilité de pouvoir le préserver. Dans notre série, 19 patients ont reçu une chimiothérapie avant l'énucléation tandis que 5 autres ont fait l'objet d'une énucléation avant la chimiothérapie. D'après Desjardins, la

chimiothérapie est utilisée dans les formes intraoculaires de rétinoblastome comme traitement d'attaque [16]. Zadzass au Maroc a réalisé une chimiothérapie adjuvante dans 47,5% des cas [17] et Bouguila en Tunisie dans 14% des cas [18]. Actuellement, dans les pays développés, les traitements conservateurs sont mis en avant. A Madagascar, les traitements ont été la chirurgie et la chimiothérapie car la maladie a été à un stade avancé, de plus, les traitements conservateurs ne sont pas disponibles dans le pays.

CONCLUSION

Le rétinoblastome représente la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant. L'évaluation des facteurs histopronostiques est nécessaire et une stratégie thérapeutique personnalisée doit être instaurée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour une prise en charge adéquate du patient. La conservation et une bonne tenue des dossiers des patients sont nécessaires pour mener de telles études. La formation, la sensibilisation et la conscientisation des familles ainsi qu'une bonne formation des personnels de santé devraient permettre une meilleure prise en charge de ce cancer.

REFERENCES

- 1- Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004;24:828-48.
- 2- Gauthier – Villards M, Schleiermacher G, Coupier I, Stoppa-Lyonnet D. Prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant. Le point en 2003. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Revue : Oncologie pédiatrique*. 2003;6(3):153-61.

- 3- Togo B, Traoré F, Sylla M. Aspects épidémiologiques et suivi des cancers de l'enfant au service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré Bamako. *Arch Péd*. 2010;17(6):99.
- 4- Desjardins L, Couturier J, Doz F, Gauthiers-Vilars M, Sastre X. Tumeurs de la rétine. *EMC-Ophthalmologie*. 2004;18- 37.
- 5- Eussman, Ntim-Amponsah CT, Akafo S. Presentation of Retinoblastoma at a Paediatric Eye Clinic in Ghana. *Ghana Med J*. 2010;44(1):10-5.
- 6- Bonanomi MTBC, De Almeida MTA, Cristofani LM, Odone Filho V. Retinoblastoma: a three-year-study at a Brazilian medical school hospital. *Clinics (Sao Paulo). Arq Bras Oftalmol*. 2009;64(5):427-34.
- 7- Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):21-3.
- 8- Chebbi A, Bouguila H, Boussaid S. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37(6):442-8.
- 9- Sastre X, Guillermo L, Chantada F. Proceedings of the Consensus Meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1199-1202.
- 10- Das D, Bhattacharjee K, Barthakur SS, Tahiliani PS, Deka P, Bhattacharjee H et al. A new rosette in retinoblastoma, *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(5):638-41.
- 11- Yanoff M and Sassani JW. Retinoblastoma and Pseudoglioma. *Ocular Pathology*. 2018;7:649-74.
- 12- Kashyap S, Sethi S, Meel R, Pushker N, Sen S, Bajaj MS, et al. A histopathologic analysis of eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma from a developing country. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(2):190-3.
- 13- De Souza Filho JP, Martins MC, Torres VL, Dias AB, Lowen MS, Pires LA et al. Histopathologic findings in retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(3):327-31.
- 14- Yousef YA, Hajja Y, Nawaiseh I, Mehyar M, Sultan I, Deebajah R et al. A histopathologic analysis of 50 eyes primarily enucleated for retinoblastoma in a tertiary cancer center in Jordan. *Turk Patoloji Derg*. 2014;30(3):171-7.
- 15- Pluot M, Cahn V, Ducasse A. L'immunohistochimie en anatomie pathologique ophtalmologique : intérêt et limites. *J Fr Ophtalmol*. 2006;29(8):946-56.

- 16- Doz F, Khelfaoui F, Mosseri V, Validire P, Quintana E, Michon J and al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastom. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994;74:122-32.
- 17- Zadnass A, Benchekroun O, D'khissy M, Laouissi N, Zaghoul K, Amraoui A. Profil du rétinoblastome (À propos de 60 cas) *Arch Pediatr.* 1996;3:398.
- 18- Bouguila H, Malek I, Boujemâa C, Mouelhi M, Daghfous F, Nacef L et al. Le pronostic du rétinoblastome. À propos de 50 cas. *J Fr Ophtalmol.* 2001;24:1053-6.