
Stratégie thérapeutique du rétinoblastome

Guide clinique canadien

INTRODUCTION

Le rétinoblastome (Rb) est un cancer rare et unique qui affecte les yeux des enfants, souvent avant la naissance. C'est une maladie complexe déclenchée par une mutation génétique dans une ou plusieurs cellules de la rétine. L'incidence du Rb est de 1 cas sur 15 000 naissances.¹ Au Canada, la maladie est diagnostiquée chez environ 23 enfants par année. Sans traitement, le Rb est mortel.

Grâce au dépistage, au diagnostic, à la consultation, au traitement et au suivi effectués systématiquement au moment opportun par une équipe multidisciplinaire, 98 %²⁻⁴ des enfants atteints de Rb sont guéris; plusieurs ont une bonne vision.⁵ Les scientifiques canadiens sont des leaders mondiaux en matière de développement du traitement et d'analyse génétique, mais il n'en reste pas moins que beaucoup de familles canadiennes aux prises avec le Rb ne reçoivent pas les soins optimaux, à cause du manque de connaissance de la maladie dans les centres de soins primaires et de la grande diversité d'accès aux soins. La précocité du diagnostic demeure la clé de la réussite.

L'accessibilité des soins est un des problèmes les plus difficiles à surmonter pour les familles aux prises avec le Rb. Comme les spécialistes de la maladie ne sont accessibles que dans quelques centres d'excellence, la province de résidence du patient affecte de façon significative l'accès à des soins de haute qualité contre le Rb. La variation de la qualité des soins et de leur accès expose ces familles à des risques, dont les plus évidents sont aujourd'hui le retard du diagnostic et l'inégalité d'accès aux tests génétiques. Pour la plupart, les familles doivent voyager, parfois de grandes distances, pour recevoir les soins appropriés. Puis, ce ne sont pas toutes les provinces qui couvrent les frais afférents de transport pour accéder aux soins qui ne sont pas disponibles dans leur propre province.

Ces défis ont incité la Société canadienne du rétinoblastome (CRBS) (organisme de charité enregistré, qui se consacre aux besoins des familles touchées par le Rb), les familles concernées et les experts du Rb du pays à créer une Stratégie thérapeutique nationale pour le rétinoblastome (STNRb). Celle-ci a lancé une discussion sur la variété du niveau des soins disponibles au Canada. Le présent guide fait partie de la stratégie, dans la poursuite de notre but qui est d'assurer à chaque famille canadienne touchée par la maladie de qualité optimale. Ce guide est le fruit d'un partenariat unique entre les experts des domaines de l'ophtalmologie, de l'oncologie, de la génétique, des services sociaux, du nursing et d'autres

spécialités à la grandeur du pays, ainsi que les survivants du Rb et leurs familles. Ensemble, ce groupe a relevé des défauts du système de santé canadien, qui entraînent une prestation des soins loin d'être optimale pour les familles, et propose une solution à l'échelle du pays.

L'accord et l'adoption d'un ensemble de lignes directrices pour tout le pays soutiennent l'espoir que toutes les familles affectées bénéficieront d'une approche plus standardisée et de la prestation d'une gamme plus large de traitements spécialisés, selon le guide convenu qui se fonde dans la mesure du possible sur des données probantes. Et d'avantage, cette approche facilitera le rassemblement des données et l'application de méthodes scientifiques pour la maladie et son traitement.

LA MÉTHODOLOGIE

Grâce à la consultation et aux communications personnelles entre les principaux groupes concernés du pays, la Stratégie thérapeutique nationale pour le rétinoblastome (STNRb) présente une nouvelle façon d'aborder les inégalités évidentes pour les enfants atteints du Rb sur les vastes plans géographique et juridictionnel au Canada. Au cœur de cette stratégie se trouve un ensemble complet de lignes directrices centrées sur le patient et la famille. Celles-ci se fondent sur les meilleures données probantes disponibles et l'opinion des experts pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi du Rb. Elles s'élargissent en regard des besoins, notamment : l'accès géographique aux soins, les ressources psychosociales pour les familles et l'expertise spécifique des services de santé publique en la matière. Dans un premier temps, la Société canadienne du rétinoblastome (CRBS) s'est engagée à rédiger un *Guide thérapeutique canadien pour le rétinoblastome*. Éventuellement, l'éducation du public et la formation des professionnels s'inspireront de ces lignes directrices et les réactions à long terme permettront d'en évaluer l'efficacité par la mesure des résultats chez les familles canadiennes.

L'élaboration des lignes directrices

Dans la mesure du possible, le contenu du présent document a été élaboré conformément au *Manuel de l'AMC sur les guides de pratique clinique*⁶ et aux critères spécifiques des six domaines de l'instrument de mesure *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)*.⁷ Ces domaines couvrent les aspects que voici du guide : étendue et objet, participation des parties prenantes, rigueur du développement, clarté et

présentation, applicabilité et indépendance des rédacteurs. Le document a pour objet de guider les professionnels canadiens de la santé et les aider à maximiser la détection précoce du Rb, d'améliorer l'accès des familles à des soins répondant aux normes canadiennes et, éventuellement, de minimiser le risque et d'optimiser les résultats pour les patients. Pour atteindre cet objectif, le Comité d'expertise qui a ébauché le document comprenait des professionnels de la santé, des chercheurs et du personnel paramédical des secteurs du dépistage, du diagnostic, du traitement, de la génétique, du soutien psychosocial et du suivi, ainsi que des survivants du Rb et des membres de leurs familles (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Chaque groupe d'auteurs a identifié les questions clés de leur secteur et fouillé minutieusement la littérature pour établir les données probantes de leur thème et rédiger les recommandations. Comme dans une large mesure la maladie est rare, le Rb chez les enfants n'a pas bénéficié des types de recherche clinique qui ont profondément amélioré les résultats du cancer pédiatrique en général.^{8,9} Aucun essai clinique randomisé n'a été effectué pour évaluer les soins cliniques du Rb.

On a tenu compte des bienfaits pour la santé ainsi que des risques et effets secondaires des interventions dans la formulation des recommandations. Les références soutenant les recommandations ont été évaluées après l'adaptation de critères provenant d'autres guides publiés (Tableau 1).^{10,11} Toutefois, comme indiqué précédemment, vu l'absence de données valables en matière de recherche sur le Rb, plusieurs recommandations résultent, par nécessité, d'un consensus. Pendant ce temps, les auteurs ont sollicité l'avis et la critique des Réviseurs experts (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Les recommandations ont toutes été révisées et approuvées par le Comité d'expertise. En cas de désaccord sur la formulation, les recommandations qui font l'objet du consensus ont été retravaillées jusqu'à ce que les membres des comités d'orientation et d'expertise soient d'accord.

Des experts internationaux ont révisé une ébauche du document entier (voir la liste de « L'équipe de rédaction »). Les révisions pertinentes ont été intégrées.

Divulgations

Le financement pour la rédaction du guide provient des organismes suivants : la Fondation pour enfants atteints du cancer, Candlelighters Canada, Pediatric

Oncology Group of Ontario et la Société canadienne d'ophtalmologie. Le financement de la traduction du Guide de l'anglais au français provient de la Société canadienne d'ophtalmologie. Le financement de l'impression et de la diffusion provient d'une subvention à la CRBS de la part de l'Institut du développement et de la santé des enfants et des adolescents et de la Direction de la synthèse et de l'échange des connaissances, des Instituts de recherche en santé du Canada. Les membres ont déclaré qu'ils n'avaient rien à divulguer concernant leurs relations avec l'industrie ou d'autres organisations.

Mise à jour des lignes directrices

La procédure de mise à jour du guide commencera moins de trois ans après la publication de la présente version et nous établirons un cycle de réévaluation de cinq ans pour ce qui est de l'évolution de la littérature, d'études nouvelles et du renouvellement du consensus. Les mises à jour pourront être publiées advenant des changements significatifs de données soutenant les recommandations.

Note aux lecteurs

Le guide s'appuie sur les meilleures données probantes accessibles et l'opinion des experts. Il a pour but d'optimiser les modèles de pratique clinique. Il n'impose pas de normes, ne remplace pas le jugement clinique,⁶ ni ne restreint l'innovation. Les professionnels de la santé doivent toujours prendre en considération les besoins, les préférences, les valeurs et la situation financière et personnelle du patient. Les iniquités en matière de personnel, finance, équipement et ressources pour les soins de santé des diverses juridictions peuvent avoir un impact sur les choix et les décisions du médecin et du patient. Comme sa nature générale ne lui donne pas de portée individuelle pour tous les patients en toutes circonstances, le présent document ne devrait pas servir de ressource judiciaire.⁶

LE DÉPISTAGE

Introduction

La détection précoce et l'évaluation rapide des enfants atteints de rétinoblastome (Rb) augmentent la possibilité de sauver des vies et des yeux, et de conserver une bonne vision. L'examen visuel des bébés et des enfants à risque aux âges et intervalles opportuns et l'attention particulière portée aux yeux des bébés peuvent permettre de détecter les tumeurs à leur début, alors qu'il y a davantage de choix de traitement peu invasif et que les chances de guérison sont plus élevées. En conséquence, les frais étant moindres, les ressources sont réaffectées aux patients à risque élevé, et les visites non nécessaires à la clinique comme les inquiétudes de la famille touchée sont éliminées. Dans la population en général, le risque de développer un Rb est d'environ 1 cas sur 15 000 naissances.¹

Le présent chapitre souligne les signes et les symptômes du Rb et définit un modèle d'examen pour dépister les

Degré de justification	Critères
1	Essais contrôlés randomisés (ECR) (ou méta-analyses) sans limites importantes
2	ECR (ou méta-analyses) avec limites importantes Études reposant sur l'observation (non ECR ni études de cohorte) avec abondance de données probantes
3	Autres études reposant sur l'observation (études prospectives de cohorte, études cas-témoins, séries de cas)
Consensus	Données inadéquates ou absentes chez la population concernée Évidence anecdotique ou expérience clinique Accord de 100 % des membres des comités d'orientation et d'expertise

problèmes oculaires des enfants à risque afin d'améliorer la détection précoce du Rb au Canada.

La présentation usuelle du rétinoblastome

La revue de 100 cas de Rb au Royaume-Uni (R.U.)¹² et de 1 654 cas aux États-Unis (É.U.)¹³ montre que les signes de présentation les plus communs de la maladie sont la **leucocorie** (pupille blanche) et le **strabisme** (Tableau 2). L'exotropie (divergence des yeux) ou l'ésotropie (convergence des yeux) peuvent être des signes représentatifs du Rb. Les signes moins fréquents sont les **changements d'apparence de l'œil**, comme l'hétérochromie ou l'érythème oculaire, la douleur ou l'épiphora, ou encore un changement de comportement de l'enfant, indiquant une acuité visuelle réduite (ex., absence de fixation ou de suivi des yeux, ou maladresse en marchant). Aux États-Unis, la connaissance des antécédents familiaux a suscité une surveillance clinique précoce dans une proportion de 5 % seulement, entraînant un taux de survie oculaire plus élevé que chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents familiaux, ou ceux qui, ayant des antécédents familiaux, n'avaient pas eu recours à une surveillance clinique précoce. Aujourd'hui, la norme des soins met l'accent sur le diagnostic moléculaire pour identifier les enfants à risque dans chaque famille (voir le chapitre sur « L'analyse génétique »). Le taux de survie oculaire est significativement inférieur lorsque l'enfant se présente avec une leucocorie (8,5 % en 5 ans) comparativement au strabisme (17 % en 5 ans).¹³ Ces résultats ressemblent à ceux des études antérieures menées aux États-Unis et dans d'autres pays.¹⁴⁻¹⁷

Les autres causes de la leucocorie et du strabisme

D'autres maladies que le Rb peuvent provoquer la leucocorie et demander aussi les soins d'un ophtalmologiste : la cataracte congénitale, la persistance de la vascularisation fœtale (PVF ou PHPV), la rétinopathie de la prématurité (ROP), le colobome, la maladie de Coats, la toxocariase, l'uvéite et des maladies moins connues comme la maladie de Norrie. Certaines de ces maladies peuvent être diagnostiquées lors d'un dépistage de routine (ex., le dépistage de la ROP chez les enfants prématurés), et plusieurs requièrent une intervention rapide (ex., une cataracte congénitale dense requiert l'extraction précoce pour obtenir un pronostic optimal).^{18,19}

La photographie avec flash permet souvent de détecter la photoleucocorie

La photoleucocorie est une donnée probante de la leucocorie sur photo avec flash, où apparaît un reflet blanc dans la pupille plutôt que l'usuel « reflet rouge ». Les parents de plus en plus éduqués remarquent maintenant le reflet

blanc dans les photos de famille et demandent accès aux soins médicaux. Aujourd'hui, les parents découvrent souvent le Rb par l'Internet où ils recherchent de l'information sur l'apparence étrange de leurs enfants sur la photo. La photoleucocorie apparaît le plus souvent lorsque les enfants atteints de Rb sont photographiés au flash sous une faible lumière (ordinairement à l'intérieur) et le contrôle de réduction de l'œil rouge est inactivé. Bien qu'elle ne permette pas de diagnostiquer le Rb, la présence de la leucocorie justifie un examen clinique urgent par un professionnel de la santé. Le Rb est le diagnostic le plus grave et doit être éliminé.

L'examen clinique des possibilités de rétinoblastome

Le test du reflet rouge pour détecter la leucocorie

Plusieurs sondages auprès des pédiatres américains indiquent que 94 à 98 % d'entre eux utilisent régulièrement le test du reflet rouge. Les études montrent cependant qu'un plus grand nombre de cas de leucocorie sont signalés d'abord par les parents que par les médecins.^{13,20} Cela est peut-être dû au simple fait que les familles interagissent plus souvent avec les enfants et ont plus d'occasions d'observer leurs yeux sous divers éclairages et différents angles. De plus, si le test porte seulement sur un regard fixe, les tumeurs périphériques pourraient ne pas être détectées. Le Tableau 3 indique la bonne méthode pour effectuer le test du reflet rouge.

Le test de Hirschberg pour détecter le strabisme

On a observé un plus long décalage de temps pour les patients atteints de strabisme (7 semaines en moyenne, écart de 1 à 80 semaines) que pour la leucocorie (1 semaine en moyenne, écart de 1 à 48 semaines), avec une baisse de la fonction visuelle (2 semaines en moyenne, écart de 1 à 22 semaines) ou un changement d'apparence de l'œil (1 semaine en moyenne, écart de 1 à 8 semaines).¹³ Cela suggère que les médecins ne reconnaissent pas immédiatement le strabisme comme étant un signe pouvant indiquer un besoin urgent de soins. Il n'est cependant pas facile d'orienter le patient vers un spécialiste du Rb sur un signe de strabisme, car le malalignement est assez fréquent et touche 50 % des

Tableau 3 – Bonne performance du test du reflet rouge (adaptation de Abramson et al.¹³)

1. Dans une chambre sombre (pour maximiser la dilatation pupillaire), on met au point l'ophtalmoscope séparément pour chaque pupille, à 50 cm de l'œil. Il est bon d'ajuster l'ophtalmoscope à +4 dioptries pour bien centrer l'image sur le reflet rouge.
2. Après avoir évalué chaque œil séparément, on cadre les yeux ensemble avec la mise au point pour enfant de la lumière de l'ophtalmoscope (test de Bruckner) à une distance de 1 m. Toute asymétrie de couleur, de luminosité ou de taille des pupilles justifie une consultation. Le reflet blanc est un signe inquiétant qui justifie une consultation d'urgence chez un ophtalmologiste pour écarter la possibilité de Rb. (Il faut noter que si l'enfant regarde dans un angle de 15 degrés nasaux dans la ligne du viseur, la tête du nerf optique peut causer une leucocorie, à cause d'un faux test de reflet rouge positif. ²⁴)
3. L'examen ophtalmoscopique direct avec dilatation peut améliorer la capacité de détecter rapidement le Rb. ²⁵ L'administration d'une goutte de cyclopentolate 0,5 % et d'une goutte de phényléphrine 2,5 % dans les deux yeux 20 à 40 minutes avant le test du reflet rouge devrait dilater suffisamment la pupille chez les enfants dont le diamètre des pupilles au repos est plus petit.

Tableau 2 – Présentation commune du rétinoblastome (selon Goddard et al.¹² et Abramson et al.¹³)

Présentation	% de cas ¹²	% de cas ¹³
Leucocorie	52	54
Strabisme	29	19
Changement d'apparence de l'œil	10	5
Acuité visuelle réduite	9	4

enfants normaux de moins d'un mois.²¹ Toutefois, l'opinion voulant que le strabisme soit fréquent chez les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois et disparaît de lui-même est fautive.¹²

Quand il est bien fait, le test de Hirschberg évalue efficacement le malalignement oculaire de >10 dioptries prismatiques (Tableau 4). L'âge auquel 90 % des enfants testés ont les yeux alignés varie entre 4 et 12 semaines.^{22,23} Un léger malalignement est commun chez les enfants de moins d'un mois et le malalignement angulaire ou intermittent se résorbera probablement avant 3 ou 4 mois. Toutefois, les malalignements prononcés ne sont pas communs et ne se résorberont vraisemblablement pas; il faut s'adresser à l'ophtalmologiste. C'est une présentation rare mais fort sérieuse de Rb.

Les lignes directrices de l'examen de la vision

Chez les enfants, l'examen régulier de la vision pourrait favoriser la détection précoce du Rb. Une revue des lignes directrices de l'examen de la vision chez les principales associations pédiatriques de la santé visuelle au Canada et aux États-Unis³³⁻⁴² révèle que seule la Société canadienne de pédiatrie (SCP) mentionne explicitement la recherche de signes de Rb lors de l'examen oculaire régulier de la naissance à 5 ans. Elle l'a fait dans la version de 1998 de ses recommandations et a réaffirmé celles-ci en 2007.⁴³ Bien qu'elle ne mentionne pas explicitement le Rb dans sa version de 2009,⁴⁴ la SCP demeure, à notre connaissance, la seule organisation qui recommande l'examen oculaire de 6 mois

Tableau 4 – La bonne pratique du test de Hirschberg²⁶⁻³²

1. On tient un crayon lumineux ou la lumière de l'ophtalmoscope à environ 25 à 40 cm de l'enfant pour estimer la position des reflets cornéens.
2. Les reflets cornéens apparaissent ordinairement légèrement du côté nasal par rapport au centre de la pupille.
3. Une asymétrie dans la position des reflets entre les deux yeux dénote un malalignement.

Tableau 5 – Guide d'examen actuel de la vision du SCP⁴⁴

Âge	Guide de dépistage
De la naissance à 3 mois	Examen complet de la peau et des structures oculaires externes, y compris la conjonctive, la cornée, l'iris et la pupille. Inspection du reflet rouge pour éliminer les opacités lenticulaires ou l'éventualité d'une maladie oculaire grave. Le manque de visualisation ou les anomalies du reflet rouge indiquent un besoin urgent de consulter un ophtalmologiste. Les nouveaux-nés à risque élevé (risque de rétinopathie de la prématurité et antécédents familiaux de maladies oculaires héréditaires) devraient être examinés par un ophtalmologiste.
6 à 12 mois	Effectuer l'examen comme ci-dessus. Toujours observer l'alignement pour détecter le strabisme. Le reflet cornéen à la lumière devrait être central et le test à l'écran pour le strabisme, normal. Observer également la fixation et le suivi d'une cible.
3 à 5 ans	Poursuivre l'examen comme ci-dessus. Le test d'acuité visuelle devrait se faire avec un outil approprié à l'âge.
6 à 18 ans	Examens comme ci-dessus en même temps que l'examen médical ordinaire. Examen lorsque survient une maladie ou une affection.
Tous les enfants devraient être examinés dans leurs années préscolaires pour l'amblyopie ou ses facteurs de risque, de même que pour les maladies oculaires qui peuvent avoir de sérieuses conséquences, comme le Rb et les cataractes. Il incombe au pédiatre de l'enfant de veiller à ce que les tests soient effectués par un personnel des plus qualifiés. ⁴³	

à 1 an, période idéale pour détecter le Rb, car la plupart du temps ces cas se présentent entre 1,5 an et 2 ans (Tableau 5). Comme beaucoup d'enfants ne sont pas suivis par des pédiatres membres de la SCP, mais par d'autres professionnels de la médecine tels les médecins de famille et de pratique générale, nous réitérons les lignes directrices de la SCP.

L'EXAMEN—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons qu'à partir de la naissance, tous les enfants chez qui quelqu'un a remarqué une pupille blanche (en personne ou sur une photo) subissent un examen oculaire avec dilatation complète, y compris le test du reflet rouge, en moins de 72 heures, par un ophtalmologiste ou un praticien de la médecine qui connaît pleinement l'importance de la leucocorie comme signe de Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme soit vu par son pédiatre ou son médecin de famille :
 - a. Nous recommandons que le test du reflet rouge soit administré à tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme [*Consensus*].
 - b. Nous recommandons une consultation d'urgence (en moins de 72 heures) chez un ophtalmologiste pour tout enfant atteint ou soupçonné de strabisme et ayant un reflet rouge anormal [*Consensus*].
 - c. Nous recommandons que les rendez-vous en ophtalmologie ou dans un centre tertiaire de Rb soient fixés en moins de 72 heures pour les signes d'anomalie ci-dessus, lesquels constituent une urgence (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic » [*Consensus*]).
3. Nous soutenons les recommandations de la Société canadienne de pédiatrie⁴⁴ concernant la fréquence des examens de la vue pour la population en général [*Consensus*].

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA CLASSIFICATION DES CENTRES DE RÉTINOBLASTOME

Introduction

Vu la rareté du rétinoblastome (Rb), il importe de confier les nouveaux cas diagnostiqués chaque année au Canada à une équipe pluridisciplinaire qui a les ressources nécessaires avec une vaste expérience courante du traitement et de la gestion des patients atteints de Rb. Le présent chapitre dresse une vue d'ensemble des ressources humaines, des équipements et des installations requises pour optimiser les soins du Rb au pays. Les ressources recommandées et obligatoires (ex., l'expertise des professionnels de la santé, la prestation des services, l'équipement et les ressources humaines) y sont définies en regard des niveaux primaire, secondaire et tertiaire des centres de Rb. Chacun joue un rôle important et unique pour assurer l'orientation efficace et opportune des patients et faire en sorte que le traitement des enfants

avec Rb et leurs familles se fasse le plus près possible de leur demeure tout en obtenant les meilleures résultats possibles.

Les soins primaires

Typiquement, les parents ou les professionnels de la santé, tels les médecins de famille et les pédiatres, sont les premiers à relever les signes et à exprimer des soupçons de Rb. Aujourd'hui, les parents cherchent souvent sur Internet pour vérifier si les signes qu'ils ont remarqués chez leur enfant concordent avec ceux du Rb. Ces parents amènent parfois leur enfant directement au service d'urgence d'un hôpital sans passer par les services de soins primaires. Il est rare que les professionnels des soins primaires, y compris les médecins de famille, les pédiatres, les optométristes ou les ophtalmologistes d'une collectivité donnée, soient les premiers à remarquer le Rb lors de l'examen du bébé bien portant. La plupart du temps, les parents présentent leurs observations et même leurs inquiétudes sur les signes possibles de Rb chez leur enfant à l'attention du personnel soignant des centres primaires. Ces professionnels de la santé doivent connaître les antécédents familiaux de Rb et reconnaître le besoin de réorienter ces enfants suspects en urgence pour évaluation détaillée.

Les centres de rétinoblastome

Comme la prise en charge des enfants et des familles aux prises avec le Rb est complexe et que la maladie est rare, les centres spécialisés canadiens se répartissent là où se trouve l'expertise. Vu la complexité des services requis pour obtenir de bons résultats, ce sont ces centres qui offrent les meilleurs services. Nous dressons la liste des ressources humaines et physiques susceptibles d'optimiser les soins pour les enfants et leurs familles. Nous résumons les suggestions de ressources pour les centres secondaires et tertiaires (Figure 1).

Le personnel

Le spécialiste ophtalmique

L'ophtalmologiste et (ou) le spécialiste de la rétine de la collectivité peuvent confirmer le diagnostic du médecin ou du centre primaire qui lui adresse le patient. Ils peuvent suggérer, selon la Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) (voir le chapitre intitulé « Le Traitement »), le degré de gravité⁴⁵ qui s'applique à chaque œil et signaler tout facteur de risque de propagation de la tumeur en dehors de l'œil.

Le spécialiste du rétinoblastome

L'ophtalmologiste pédiatrique, le spécialiste de la rétine ou l'oncologue oculaire (parfois formant équipe avec d'autres), chacun selon sa propre expérience du Rb ou ensemble, gèreront les soins de l'enfant atteint de Rb.

L'énucléation de l'œil affecté est le traitement primaire du Rb unilatéral. Le chirurgien qui s'intéresse particulièrement au Rb saura comment recueillir la tumeur aux fins d'étude génétique après le retrait de l'œil.

La formation spécifique pour gérer globalement le Rb comprendra l'acquisition de la connaissance et de l'expérience de la thérapie focale.

L'oncologue et le radiothérapeute pédiatriques

L'oncologue pédiatrique qui se consacre au traitement des patients atteints du Rb participera aux soins et en prendra la direction si la chimiothérapie s'avère nécessaire. Il évaluera le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la moelle osseuse si l'enfant est à risque de maladie métastatique. L'oncologue recrute activement les patients qui ont besoin de chimiothérapie pour des essais cliniques pertinents et multicentriques, selon la disponibilité. Le radiothérapeute se joindra à l'équipe au besoin.

L'anesthésiste pédiatrique

L'anesthésiste pédiatrique est aussi un membre clé de l'équipe puisque les patients avec Rb ont souvent besoin

Caractéristiques	Centre Rb Secondaire	Centre Rb Tertiaire
Nombre de nouveaux patients par année avec Rb	≥ 1	≥ 3
École médicale		
Personnel		
Spécialiste ophtalmique		
Spécialiste Rb		
Ophtalmologiste de soutien		
Oncologue pédiatrique		
Radio-oncologue		
Anesthésiste pédiatrique		
Conseiller génétique-Généticien		
Radiologiste		
Consultation d'un oculariste		
Pathologiste avec expertise en Rb		
Travailleur social-soutien psychosocial		
Spécialiste Vie infantile		
Coordonnateur(trice) clinique		
Capacité chirurgicale		
Examen sous anesthésie		
Capacité d'effectuer l'énucléation		
Temps de salle d'opération affecté au Rb		
Thérapie focale		
Thérapie au laser		
Cryothérapie		
Chimiothérapie		
Radiothérapie		
Imagerie		
Expertise en imagerie		
RetCam ^{MD}		
Ultrason B-scan 2D		
Biomicroscopie à l'ultrason (UBM)		
Angiographie à la fluorescéine		
Radiologie		
IRM		
Tomographie		
Génétique		
Capacité d'envoyer les prélèvements en analyse génétique		
Examen oculaire de la famille de l'enfant atteint		
Leadership de la recherche		
Essais cliniques		
Recherche fondamentale		

Recommandé Obligatoire

Figure 1—Personnel et ressources optimales des centres secondaires et tertiaires de Rb.

d'examen sous anesthésie générale (ESAG). La familiarité avec un ou plusieurs anesthésistes réduit l'anxiété des parents et des enfants et facilite le déroulement des listes opératoires.

Le généticien et le conseiller génétique

Le généticien (médecin spécialisé en génétique) travaille avec le conseiller génétique (personnel paramédical) pour fournir des services cliniques génétiques aux patients avec Rb et à leurs familles.

Le radiologue

La disponibilité d'un radiologue expérimenté pour interpréter les IRM et (ou) les images de tomodensitométrie informatisée et les suivis qui leur sont présentés (voir les chapitres intitulés « Le traitement » et « Le suivi ») est vitale.

L'oculariste

L'oculariste est un professionnel qui se spécialise dans la conception, la fabrication et l'adaptation des prothèses oculaires. Lorsque la cavité orbitaire est guérie après l'énucléation, l'oculariste en prend les empreintes pour faire un moule et créer une prothèse qui aura la même apparence que l'autre œil sur le plan cosmétique. Il apprendra aussi aux patients et aux parents la manutention et le nettoyage de l'œil.

Le pathologiste

Le pathologiste oculaire examinera le nerf optique, la sclère, la choroïde et le segment antérieur pour évaluer le risque de propagation de la tumeur en dehors de l'œil. Le personnel du laboratoire devrait être familiarisé avec la manutention du globe oculaire. La fixation au moment opportun et la préparation des lames pour microscopie de l'œil énucléé sont importantes pour confirmer le diagnostic et évaluer le risque de propagation extraoculaire.

Une expertise semblable est requise pour évaluer le LCR et la moelle osseuse pour la maladie métastatique chez les enfants à risque.

Le travailleur social et le soutien psychosocial

Dans cette affectation particulière, le travailleur social aide les familles victimes du Rb à faire face aux implications émotionnelles et financières d'un nouveau diagnostic de cancer en les conseillant sur les moyens de surmonter la crise, le rajustement, la gestion du soutien et des ressources, et en les informant sur le Rb et les formes de traitement. Le soutien psychosocial comprend les soins palliatifs, le soutien aux patients en fin de vie et aux familles endeuillées (voir le chapitre intitulé « Les soins psychosociaux et l'accès aux services »).

La vie infantile

La vie infantile désigne le soutien psychologique spécialisé s'adressant aux besoins particuliers des jeunes patients. Ce soutien consiste à promouvoir l'adaptation et le développement optimal de l'enfant par le jeu, la préparation, l'éducation et l'expression de sa personnalité par des

activités qui lui sont propres. Le spécialiste de la vie infantile fait partie de l'équipe multidisciplinaire du Rb, bien que cet élément clé ne soit pas accessible ailleurs que dans les principaux centres d'oncologie.

Le soutien institutionnel de l'équipe multidisciplinaire du rétinoblastome

Le soutien institutionnel permet à l'équipe multidisciplinaire du Rb de fonctionner efficacement, surtout dans les centres qui suivent plusieurs patients. Par exemple, ces centres auront du temps de salle d'opération alloué spécialement aux enfants atteints de Rb et des ressources pour promouvoir le soutien à long terme des familles.

L'examen sous anesthésie

L'examen avec dilatation complète de la pupille pour détecter (et traiter) les tumeurs infantiles et des jeunes enfants requiert l'administration d'une anesthésie générale. La disponibilité du personnel de la salle d'opération au moment opportun pour l'examen sous anesthésie générale (ESAG), y compris le personnel infirmier et anesthésiste, est standard dans les centres de Rb.

La thérapie focale

La thérapie au laser

La plupart des centres utilisent le laser transpupillaire de 532 nm ou 810 nm par le biais de l'ophtalmoscope indirect pour traiter les tumeurs du Rb. Le laser de 1064 nm est utile pour les tumeurs épaisses et récurrentes après la chimiothérapie. Les lasers infrarouges (810 nm et 1064 nm) se prêtent aussi à l'utilisation transsclérale.

La cryothérapie

La cryothérapie sert au traitement des tumeurs antérieures à l'équateur de la rétine ou à accroître l'accès des médicaments chimiothérapeutiques dans le vitré (cryothérapie pré-chimiothérapeutique)⁴⁶ (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

La chimiothérapie

Plusieurs études pilotes sur l'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le Rb ont été signalées, mais aucune n'a encore été validée par des essais contrôlés randomisés.⁴⁷ Le traitement du Rb bilatéral comprend actuellement la chimiothérapie avec carboplatine, étoposide et vincristine, avec ou sans ajout de cyclosporine. La thérapie se fait sous la surveillance d'un personnel médical (oncologie, soins infirmiers et pharmacie) expérimenté dans l'usage de ces médicaments pour le traitement du Rb (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

La radiothérapie

La radiothérapie n'est ordinairement pas utilisée comme traitement primaire du Rb. Quand les autres moyens de sauver l'œil restant ont failli, on peut recourir au faisceau

de radiothérapie, de préférence avec la précision moderne pour minimiser la dose aux os de l'orbite. La thérapie avec plaque radioactive (brachythérapie) est parfois utile pour les tumeurs focales primitives ou récurrentes.

L'imagerie oculaire

La caméra numérique grand angle pour la rétine, type RetCam^{MD}, est devenue la norme mondiale des centres de traitement du Rb pour prendre des images haute résolution de la partie postérieure et périphérique de la rétine, dont la comparaison permettra éventuellement de suivre la progression ou la régression de la maladie. La dépression sclérale, jointe à l'imagerie RetCam^{MD}, permet de documenter les tumeurs jusqu'à *l'ora serrata*. Utilisée par un spécialiste expérimenté de l'imagerie, la RetCam^{MD} détectera mieux que l'ophtalmoscopie indirecte les tumeurs Rb à leur premier stade, lorsque le traitement requis est moins agressif. Avec la RetCam^{MD}, l'angiographie à la fluorescéine révèle les aires de vascularisation de la tumeur. L'ultrason ophtalmique B-scan 2D régulier est un outil important pour documenter les calcifications, importante donnée de soutien du diagnostic du Rb. L'ultrason à haute fréquence, telle la biomicroscopie ultrasonique (UBM), est particulièrement utile pour évaluer la maladie antérieure derrière l'iris, où on ne peut l'observer autrement. Souvent, les cliniciens utilisent eux-mêmes l'équipement d'imagerie, mais certains centres emploient des spécialistes de l'imagerie qui apportent une précieuse expertise à l'équipe. La capacité de capture numérique de la RetCam^{MD} et les appareils ultrason permettent aux ophtalmologistes, par le biais de la télé-médecine, de surmonter la distance et de se consulter facilement les uns les autres lors de cas difficiles qui posent des défis.

La radiologie

Les calcifications, une caractéristique importante de la tumeur du Rb se détectent bien à l'ultrason oculaire B-scan 2D. Alors qu'auparavant la tomographie axiale était grandement utilisée pour évaluer les yeux ayant des tumeurs de grande taille à cause du risque d'extension extraoculaire, on reconnaît maintenant que la dose de radiation émise lors de l'examen tomographique augmente le risque de néoplasies secondaires non Rb chez les enfants qui ont une mutation de la lignée germinale (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).^{48,49} À cette image, on préfère maintenant l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et de l'orbite, parce qu'elle a une plus grande résolution et permet d'éviter la radiation, bien qu'elle soit ordinairement moins facile d'accès. L'IRM de la tête et de l'orbite confirme la tumeur Rb intraoculaire, évalue l'étendue du Rb et détecte la tumeur trilatérale intracrânienne.^{50,51}

La consultation génétique

La consultation génétique propre au Rb requiert une connaissance détaillée de la biologie du Rb et de l'interprétation du test de mutation RB1 et l'implication

des résultats. Le sang et (ou) la tumeur sont envoyés à un laboratoire de référence reconnu pour sa sensibilité pour les tests RB1 (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). Les centres multidisciplinaires interprètent les résultats et orientent la gestion de l'enfant en conséquence. Les membres de la famille porteurs de la mutation de la lignée germinale, ou dont le risque de développer le Rb n'est pas clarifié par le test génétique, sont examinés pour le Rb ou le rétinocytome.

La recherche

La recherche et l'enseignement sont les activités principales de certains centres Rb. La capacité de participation aux essais cliniques multicentriques et à l'initiation de la recherche locale sur le Rb dans diverses disciplines est importante pour former les futurs spécialistes du Rb, les membres des professions connexes de la santé et les fondamentales du Canada dans tous les champs d'expertise pertinente et aux divers niveaux (ex., soins infirmiers, travail social, études en médecine, résidence, monitoring clinique, diplômes et bourses post-doctorales).

La classification des centres de rétinoblastome

Au Canada, la classification des centres de Rb se fait selon l'expérience des éléments requis pour optimiser le soin des enfants aux différents degrés de gravité et de complexité du Rb.

Les soins primaires du rétinoblastome

Les soins primaires du rétinoblastome sont prodigués au cabinet du médecin de famille, du pédiatre, de l'optométriste ou de l'ophtalmologiste de la localité. Les premiers signes du Rb y sont détectés et le patient est alors orienté vers un centre secondaire de Rb.

Le centre secondaire du rétinoblastome

Le centre secondaire du rétinoblastome se situe dans un hôpital d'enseignement médical, qui a les ressources et l'expérience adéquates (y compris l'équipement et un personnel formé) pour traiter les patients atteints de Rb unilatéral, diagnostiquer et suivre les cas plus complexes. On s'attend à ce que ces centres diagnostiquent ≥ 1 nouveau patient(s) par année. La Figure 1 donne un aperçu des ressources obligatoires et recommandées pour les centres secondaires.

Lorsqu'un centre primaire envoie un enfant avec un diagnostic de possibilité de Rb, le centre secondaire établira le diagnostic et élaborera le plan de traitement initial, souvent en consultation avec le centre tertiaire de Rb.

Les centres secondaires adresseront les cas de Rb bilatéral aux centres tertiaires, mais participeront aux soins des cas bilatéraux lorsque le plan de traitement est élaboré avec le centre tertiaire (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic »). Il est recommandé que le centre secondaire aie un travailleur social affecté spécialement aux familles touchées par le Rb, surtout lorsque le centre secondaire participe à la gestion et au suivi des cas bilatéraux.

Le centre tertiaire du rétinoblastome

Le centre tertiaire du rétinoblastome d'un hôpital d'enseignement a toutes les caractéristiques obligatoires des centres secondaires et, en outre, les ressources et l'expérience adéquates (y compris l'équipement et le personnel formé) pour le traitement des patients atteints du Rb bilatéral (et les rares cas trilatéraux) (Figure 1). Il reçoit typiquement ≥3 nouveaux patient(s) par année. Ces patients sont soignés par une équipe pluridisciplinaire : ophtalmologistes, oncologues, travailleurs sociaux, infirmiers et infirmières, spécialistes de l'imagerie et de la vie infantile. L'institution affectera les ressources suffisantes pour soutenir l'équipe pluridisciplinaire.

LES CARACTÉRISTIQUES ET LA CLASSIFICATION DES CENTRES DE RÉTINOBLASTOME—RECOMMANDATION

1. Nous recommandons que les centres de traitement du Rb du Canada soient classifiés secondaires et tertiaires, et que leur personnel, leur organisation et leur équipement répondent aux critères énoncés au Figure 1 [Consensus].

L'ORIENTATION ET LE DIAGNOSTIC

Introduction

Ce guide canadien d'orientation des patients a pour objet d'encourager l'envoi immédiat du patient soupçonné de rétinoblastome (Rb) vers les professionnels et les services de santé pertinents. Cette mesure est essentielle pour confirmer le diagnostic au bon moment et obtenir de bons résultats pour la famille affectée par la maladie. Tout retard à orienter le patient et à confirmer le diagnostic favorise le développement d'importantes tumeurs difficiles à traiter, la cécité, des maladies extra oculaires et le décès. Le retard de la consultation et des examens peut aussi entraîner des risques pour les membres de la famille concernée.⁵² Les données prouvent qu'un diagnostic précoce améliore le résultat du traitement.¹³

Le médecin de première ligne joue un rôle essentiel dans ce processus de consultation. Les centres de traitement secondaire et tertiaire du Rb confirment le diagnostic et mettent au point le plan initial de traitement. Le présent guide a donc pour objet d'informer les cliniciens sur les points suivants : quand, où et dans quel délai faut-il orienter le patient soupçonné de Rb en soins spécialisés. Si la stratégie d'orientation du patient existe déjà de façon générale au Canada, le présent document en définit officiellement le processus sous forme de lignes directrices. En outre, celles-ci décrivent les modalités du diagnostic du Rb.

L'orientation

Il incombe au praticien des soins de première ligne d'amorcer l'orientation du patient lorsqu'il y a possibilité de diagnostic du Rb. Idéalement, il continue de veiller à tous

les autres soins standards (autres que ceux du Rb) du bébé et de l'enfant et de participer au suivi à long terme.

Toutefois, lors d'entrevues avec les parents de 100 patients atteints de Rb au Royaume-Uni, 55 % sont dû consulter >1 professionnel des soins de santé de première ligne avant d'obtenir une consultation avec un ophtalmologiste et 19 % ont consulté >2 professionnels des soins de santé de première ligne.¹² Le délai de consultation (le temps écoulé entre la première visite chez le professionnel de soins de première ligne et le rendez-vous chez un ophtalmologiste) avait été de 2 semaines en moyenne (écart 1–80), avec 49 % des patients ayant vu le spécialiste dans un délai d'une semaine. Et encore, environ le quart (23 %) avaient attendu >8 semaines (jusqu'à plus d'un an pour 2 patients sur 23) pour voir le spécialiste. Ceci avait eu de graves conséquences chez certains patients, bien que le délai n'eut pas affecté la possibilité d'énucléation dès le traitement primaire. Le délai de consultation chez les patients qui avaient besoin de thérapie adjuvante pour traiter la propagation de la tumeur à l'extérieur du globe oculaire (moyenne de 27 semaines, écart de 2–61) a été plus long que celui des patients qui ne montraient pas de propagation (moyenne de 8 semaines, écart 1–94).

Ainsi, quand il y a possibilité de Rb, il est indiqué que le professionnel des soins de première ligne envoie immédiatement le patient dans un centre secondaire ou tertiaire de Rb.⁵³ Ce rendez-vous est urgent (en moins de 72 heures ou aussitôt que possible physiquement). Le choix de la consultation dans un centre de soins de deuxième ou troisième ligne peut dépendre de la situation géographique, de l'expertise requise et disponible ainsi que de la gravité de la maladie. Par exemple, les cas de Rb unilatéral peuvent être adressés à un centre secondaire ou tertiaire, selon la gravité

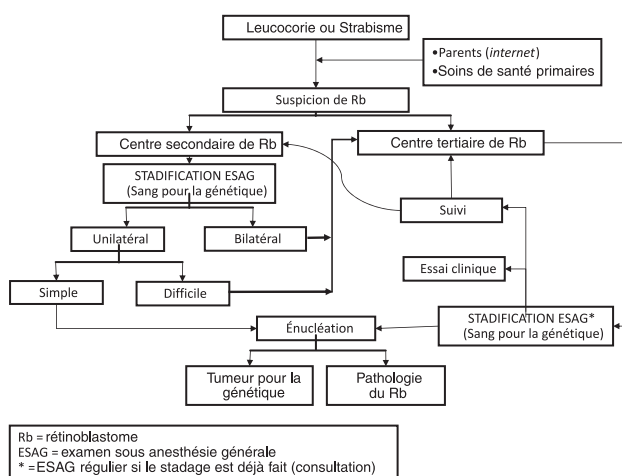


Figure 2—Algorithme d'orientation des cas de rétinoblastome au Canada. Les cas de Rb peuvent être adressés aux centres secondaires ou tertiaires. Les centres secondaires traiteront seulement les cas unilatéraux et devront adresser les cas unilatéraux difficiles et les cas bilatéraux aux centres tertiaires. Ces derniers traiteront les cas unilatéraux (non illustrés) et les cas bilatéraux et partageront avec les centres secondaires le suivi des cas que ceux-ci leur auront envoyés.

de la maladie et la proximité géographique du centre. Les cas de maladie bilatérale et les cas unilatéraux avancés et compliqués peuvent être adressés à un centre tertiaire, ou à un centre secondaire qui orientera ensuite la patient vers le centre tertiaire (Figure 2).

Le diagnostic

Le diagnostic initial

Le professionnel des soins de première ligne peut soupçonner le diagnostic du Rb. La consultation s'impose d'urgence, s'il y a des signes de leucocorie ou de strabisme, ou si l'examen de dépistage suscite des soupçons (voir le chapitre intitulé « Le dépistage »).

Le diagnostic confirmatoire

La confirmation du diagnostic du Rb dans un centre secondaire ou tertiaire requiert l'examen de la rétine avec dilatation complète de la pupille, selon la norme des soins pour l'enfant qui lui est adressé avec une leucocorie. Le diagnostic confirmatoire, la détermination de l'étendue de la maladie et l'attribution de la Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) sont effectués lors de l'examen sous anesthésie générale (ESAG) par une équipe d'experts compte tenu des caractéristiques cliniques particulières du Rb. D'autres moyens d'imagerie peuvent aider à confirmer le diagnostic, mais contrairement aux autres cancers, la pathologie n'est pas requise. La pratique d'une biopsie oculaire risquerait de propager la tumeur à l'extérieur de l'œil, mettant en danger la vie du patient. Si l'œil affecté est énucléé, on peut alors obtenir la confirmation pathologique du diagnostic clinique, ce qui n'est pas possible pour les yeux non énucléés.

L'ORIENTATION ET LE DIAGNOSTIC—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que tout enfant présentant des signes de présence du Rb soit adressé à un ophtalmologiste ou à un optométriste pour examen complet de la rétine avec dilatation de la pupille et obtention d'un dossier détaillé confirmant ou excluant le diagnostic de Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les centres de soins secondaires et tertiaires acceptent les cas soupçonnés de Rb que leur envoient les prestataires de, tels les optométristes et les médecins de famille [*Consensus*].
3. Nous recommandons que les dispensateurs de soins de première ligne adressent immédiatement tous les cas de Rb à un centre de soins secondaires ou tertiaires [*Consensus*].
4. Nous recommandons que tous les enfants soupçonnés de Rb et orientés vers un centre secondaire ou tertiaire de Rb soient vus dans un délai ne dépassant pas 72 heures, ou aussitôt que possible, et subissent un examen oculaire et systémique complet pour confirmer ou

exclure un diagnostic de Rb. (Si le centre secondaire ou tertiaire de Rb n'est pas facilement accessible, le patient devrait être envoyé immédiatement d'abord chez un ophtalmologiste pédiatrique, un spécialiste de la rétine ou un ophtalmologiste de la localité ou, si aucun n'est accessible, dans un service d'urgence.) [*Consensus*].

5. Nous recommandons que les cas unilatéraux et difficiles (ex., très jeune enfant; possibilité de sauver l'œil; formes unilatérales multifocales et (ou) mutation de la lignée germinale *RBI*), à risque de maladie extra oculaire et les cas bilatéraux soient adressés à un centre secondaire ou tertiaire [*Consensus*].
6. Nous recommandons que tout enfant qui présente un risque élevé de caractéristiques histopathologiques (voir le chapitre intitulé « Le suivi ») soit adressé à un centre tertiaire [*Consensus*].
7. Nous recommandons que le centre de Rb informe rapidement le médecin concerné du diagnostic, du traitement et de tout autre résultat de la consultation, et qu'il l'invite à continuer de s'occuper de façon appropriée des autres types de soins et du suivi de l'enfant [*Consensus*].
8. Nous recommandons que, pour réduire les risques associés à la radiothérapie, tous les enfants atteints de Rb soient soumis, dans la mesure du possible, à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et des orbites lors du diagnostic, plutôt qu'à une tomodesitométrie, pour vérifier l'évidence d'un cancer intracrânien et l'étendue de la maladie [*Consensus*].

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

Introduction

L'analyse génétique portant sur la mutation du gène *RBI* est l'élément clé pour prédire l'apparition de la maladie, réduire les risques et surveiller la progression du cancer. Le rétinoblastome (Rb) est considéré comme étant un cancer « génétique » de l'œil, puisque près de 50 % des enfants qui en sont affectés sont porteurs d'une mutation *RBI* héréditaire (lignée germinale) qui les prédispose.⁵² Quatre-vingt-dix pour cent des mutations *RBI* de la lignée germinale sont **nouvelles** chez le premier enfant qui en est affecté (le propositus) et ne sont donc pas transmises par les parents. Toutefois, chaque enfant né d'une personne qui a la mutation *RBI* de la lignée germinale risque d'hériter de la mutation dans une proportion de 50 %. Bien que 90 % des personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale développeront le Rb, 10 % ne développeront pas de tumeur et seront des porteurs indemnes. Toutefois, leurs enfants seront à risque de développer le Rb, même si les parents n'ont pas développé la maladie (Figure 3). Le conseil génétique auprès des familles touchées par le Rb est donc complexe et doit reposer sur une interprétation exacte des données cliniques et moléculaires pour réussir à alléger le fardeau de cette affection pour la famille, immédiate et élargie.

Le rôle de la mutation du gène *RBI* dans le développement du Rb est clair.⁵⁴⁻⁵⁶ La mutation des deux allèles *RBI* est nécessaire pour que le Rb se développe; une mutation peut être une mutation de la lignée germinale ou une mutation somatique; l'autre mutation est toujours somatique et survient dans la cellule rétinienne qui, dans sa progression, se transforme en tumeur. La transmission de ces connaissances à chaque famille améliore grandement la perspective de bien-être des enfants dont on peut prévoir la maladie avant la naissance : leur chance d'avoir une bonne vue toute leur vie augmente; le risque de mourir du Rb diminue; l'intensité et le caractère invasif de la thérapie requise diminue; et le coût des soins à court et à long terme baisse. La recherche canadienne a grandement contribué au développement de ces connaissances de base. Les familles canadiennes touchées par le Rb ont besoin qu'on utilise ce savoir pour les protéger.

L'examen génétique

L'examen de l'enfant et des membres de la famille élargie pour améliorer la gestion de la maladie et la planification familiale

La parenté de l'enfant affectée par le Rb (parents, frères et sœurs, cousins et cousines, descendance) est aussi à risque de développer le Rb et d'autres cancers. Il est donc important de procéder à l'analyse génétique moléculaire pour établir s'il y a présence de mutation *RBI* héréditaire. Une fois la mutation de la lignée germinale identifiée, l'examen des membres à risque de la famille aidera à préciser la mutation *RBI* et les conseils à leur prodiguer quant aux risques et, au besoin, à commencer rapidement à surveiller la

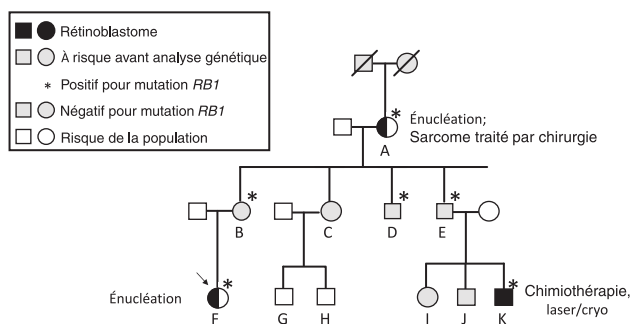


Figure 3—Ascendance avec mutation *RBI* à faible pénétrance. Une grand-mère (A) ayant un Rb unilatéral ne connaissait pas son propre diagnostic ni son risque génétique. Quand sa petite-fille (F) est née avec un Rb unilatéral, on a identifié une mutation *RBI* qui paraissait faible et qui avait inactivé partiellement seulement la protéine du Rb. Trois des 4 enfants d'A (B, D, E) se sont avérés porteurs de la même mutation, mais ne présentèrent pas de signe de Rb ni de précurseur bénin, le rétinocytome. Deux petits-enfants (I, J) ont été examinés et aucun n'avait de mutation. Deux autres petits-enfants (G, H) n'eurent pas besoin d'examen parce que leurs parents n'étaient pas affectés. Le sixième petit-enfant (K) a été diagnostiqué porteur de la mutation quand celle-ci a été identifiée chez son cousin (F) et a été guéri du Rb bilatéral par chimiothérapie et thérapie focale. Parce que la grand-mère (A) était au courant des risques de cancer secondaire autre que le Rb, le sarcome qu'elle avait développé à 59 ans a été diagnostiqué suffisamment tôt pour que la chirurgie soit efficace.

tumeur. Selon le type de mutation *RBI*, 20-100 %⁵⁷ des personnes qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale, développent le Rb, ordinairement dans les deux yeux. D'où l'importance de l'examen génétique pour amorcer immédiatement la gestion médicale du Rb; le dépistage des enfants à risque avant la détection des tumeurs et la connaissance de la mutation *RBI* soutiennent l'exigence de surveiller rapidement et avec agressivité la tumeur de façon à définir la thérapie rapidement pour obtenir de meilleurs résultats. Le non reconnaissance des tumeurs à leur début, au moment où elles sont encore toutes petites, compromet le résultat visuel et augmente le risque de propagation en dehors de l'œil. Cela entraîne une perspective de résultats encore plus pauvres, un besoin de thérapie plus agressive et, naturellement, des risques accrus pour le patient.

Le diagnostic prénatal améliore la gestion précoce des nouveaux-nés affectés par le Rb. L'échographie obstétrique peut rendre visible un important Rb intraoculaire chez le fœtus aussi précocement qu'à 33 semaines de grossesse. Même s'il n'y a pas de tumeur décelable à l'échographie, il y a 50 % de risque qu'un petit Rb postérieur menace la vue à 36 semaines de grossesse.⁵⁴ Il pourrait donc être recommandé, avec consultation en obstétrique, en médecine génétique et en pédiatrie, d'induire l'accouchement prématurément à 36 semaines de grossesse pour les enfants porteurs d'un allèle *RBI* mutant afin de poser le diagnostic et d'entreprendre le traitement du Rb le plus tôt possible.

Il est aussi important de déterminer l'état du *RBI* pour veiller aux soins de la parenté adulte. Les personnes qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale sont davantage exposées durant leur vie à d'autres affections malignes, notamment l'ostéosarcome, le sarcome, le mélanome,⁵⁸ le cancer du poumon,⁵⁹ et d'autres tumeurs.⁶⁰ La radiothérapie accroît grandement le risque, surtout de tumeurs cérébrales et de sarcomes, particulièrement lorsque les enfants ont moins d'un an.⁶¹ Le dépistage au moment opportun des adultes à risque de cancers secondaires non Rb incite davantage le patient et le personnel soignant à minimiser l'exposition à la radiation, à détecter les signes et à intervenir rapidement pour réduire la morbidité et la mortalité (Figure 5).

Outre son rôle pour les services attentifs auprès des familles touchées par le Rb, l'examen génétique *RBI* sert de fondement au conseil génétique et permet aux familles de planifier en toute connaissance de cause. Le conseil génétique est la clé, puisque la connaissance précise du Rb incite les parents à comprendre le risque, soutient la précocité du diagnostic et optimise les résultats pour la santé des enfants.⁶²

L'examen génétique concentre les ressources en soins de santé là où il le faut

Les enfants porteurs d'une mutation *RBI* de la lignée germinale sont plus à risque de développer un Rb mettant en danger sa vue et sa vie. Le premier enfant affecté d'une famille (le propositus) n'est pas prévisible et, ordinairement, on le découvre par la présence de grandes tumeurs. L'enfant est cependant à risque de développer d'autres tumeurs Rb

dans le même œil et dans l'autre aussi. Pour y découvrir le Rb le plus tôt possible, les enfants à risque (propositus et autres enfants de la parenté) devraient subir des examens réguliers et fréquents (éveillés ou sous anesthésie générale) dans les 3 premières années de leur vie, avec dépression de la sclère pour visualiser la rétine entière. Le diagnostic du Rb lors de cet examen requiert ordinairement une thérapie focale seulement (au laser ou cryothérapie) car, les tumeurs étant très petites lors de la détection, on n'a pas besoin de thérapies systémiques plus agressives comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Quand on n'en connaît pas l'état du *RBI*, la famille de l'enfant à risque subit une série d'examens, dont plusieurs sous anesthésie générale, avec les risques inhérents.^{54,56,63} Lorsque l'état du *RBI* du propositus est connu, il est possible d'établir l'état de chaque membre de la parenté. Puisque 90 % des propositus ont de nouvelles mutations de la lignée germinale ou n'ont pas de lignée germinale *RBI*, la majorité des membres de la famille ne montrera pas de mutation *RBI*. La progéniture de certaines personnes qui n'apparaît pas porteuse des mutations *RBI* de la famille court le même risque de développer le Rb que quiconque dans la population en général.

La comparaison des coûts et avantages de l'examen génétique

L'analyse coût-bénéfice menée en 1994 au *Hospital for Sick Children* de Toronto (Ontario, Canada) prévoyait qu'en évitant les examens non nécessaires, les coûts directs ainsi épargnés seraient supérieurs au coût d'un seul examen moléculaire pour une famille Rb typique.⁶³ Dans une étude ultérieure, on a estimé les coûts cliniques directs d'un ensemble randomisé de spécimens de 20 familles d'Ontario touchées par le Rb en rajustant les estimations de Noorani en regard de l'inflation. Les mutations *RBI* de 18 des 20 familles ont été identifiées; on n'a pas pu trouver celles des 2 autres familles au moment de l'étude. Puis, en présumant un dépistage conventionnel des membres à risque des familles étudiées si l'analyse génétique n'était pas disponible (3 examens cliniques et 7 sous anesthésie générale [ESAG] pendant les 3 premières années de vie de chaque membre), on a démontré que l'analyse génétique épargnait 7 000 \$ à chaque famille en moyenne.

Actuellement, les épargnes nettes sont même supérieures à celles de ces analyses conservatrices,^{54,63} et cela pour 3 raisons. Premièrement, les coûts directs encourus par les familles ne sont pas évalués (avec moins d'examens génétiques, les familles vont moins souvent à l'hôpital, réduisent leurs absences du travail et leurs frais de déplacement ainsi que le stress familial). Deuxièmement, les analyses ignorent les avantages de l'examen génétique pour les générations non encore nées qui seraient considérées à risque dans les dépistages conventionnels. Troisièmement, les importants progrès technologiques qui se poursuivent en analyse moléculaire augmentent la sensibilité des tests et en réduisent les coûts, alors que les dépenses salariales des cliniques augmentent.

Ces données soutiennent fortement la réorientation des ressources économiques vers le diagnostic moléculaire du Rb.

La conduite de l'examen génétique

L'évidence clinique qu'un enfant peut ou ne peut pas avoir de mutation *RBI* de la lignée germinale est d'abord évaluée. Si les deux yeux sont affectés, l'enfant est certainement porteur d'une mutation *RBI* identifiable dans le sang. Toutefois, il est important pour tous les patients atteints de Rb de conserver la tumeur afin d'obtenir un acide déoxyribonucléique (ADN) de bonne qualité pour étude ultérieure, si les analyses sanguines ne révèlent pas de mutation *RBI*. L'analyse génétique devrait se faire dans un laboratoire certifié en génétique moléculaire clinique et reconnu pour sa sensibilité et son temps d'exécution pour identifier les mutations *RBI*.

L'examen génétique du rétinoblastome unilatéral et non familial

Chez les personnes atteintes du Rb unilatéral et non familial, il y a seulement 15 % de possibilité de mutation *RBI* dans le sang. Toutefois, comme la sensibilité de détection de la mutation *RBI* est si élevée (95 %), le test sanguin chez les patients atteints de Rb unilatéral, détecté aussi rapidement que dès le premier ESAG, a 95 % de chance d'identifier une mutation *RBI* le cas échéant. Le sang du patient est alors soumis à un dépistage de ces mutations *RBI*. Si l'on ne trouve pas de tumeur, un résultat sanguin négatif réduit le risque de mutation de 15 % à moins de 1 %. Ces enfants sont réexaminés régulièrement en clinique pour en surveiller le développement dans l'œil sain, mais cela ne demande pas d'examen sous anesthésie. La descendance de tels patients ne demande pas non plus de surveillance sous anesthésie pour la tumeur, mais seulement une visite à la clinique, car le risque de tumeur est très faible.

Pour certains cas, une mutation *RBI* survenant dans l'embryon se présente dans une fraction de cellules seulement, phénomène décrit sous « mosaïque ».⁶⁴ Donc, même si les mutations *RBI* de la tumeur peuvent ne pas être détectées dans le sang, les patients avec Rb unilatéral demandent quand même une surveillance continue pour la possibilité de tumeurs dans l'œil normal parce qu'ils pourraient présenter une mosaïque pour une mutation non identifiée de la lignée germinale.⁶⁴ Le risque est cependant suffisamment faible pour que ces examens soient moins fréquents et se fassent en état d'éveil, sans anesthésie.⁶⁵

Donc, aussi longtemps que le laboratoire démontre que 90 % des mutations *RBI* peuvent être détectées, un résultat négatif indique des risques suffisamment faibles pour éviter l'ESAG. Comme la mosaïque n'est pas transmissible, aucun membre de la parenté ascendante n'est à risque et la progéniture du propositus pourra être examinée pour voir si elle n'a pas hérité de la même tumeur de l'allèle mutant du *RBI*, comme celle de ses parents. Pour 85 % des Rb unilatéraux et non familiaux, l'absence des mutations *RBI* dans le sang détectées pour la tumeur

du propositus libère la parenté de l'examen moléculaire, sauf le futur enfant (Figures 4 et 5, Tableau 6). Les 15 % de patients atteints de Rb unilatéral et non familial chez qui on a trouvé un allèle *RB1* mutant requièrent la même surveillance et la même gestion que les cas bilatéraux de lignée germinale.

Il se peut qu'on ne puisse obtenir adéquatement la tumeur Rb ou l'ADN d'un propositus de Rb unilatéral et non familial pour plusieurs raisons. Par exemple, l'œil, enlevé depuis plusieurs années, n'aurait pas été conservé pour l'étude de l'ADN. Aussi, l'œil affecté n'ayant peut-être pas été enlevé chirurgicalement, on ne dispose pas de spécimen de tumeur.

Idéalement, l'ADN devrait être extrait d'une tumeur fraîche, ou la tumeur devrait être congelée pour en extraire éventuellement suffisamment d'ADN de bonne qualité. L'ADN isolé du tissu tumoral fixé dans le formol et enchâssé dans la paraffine est fragmenté et n'est pas ce qu'il y a de mieux pour l'analyse. Lorsque l'examen du *RB1* se fait en laboratoire ayant une haute sensibilité documentée pour trouver les mutations *RB1*, le test sanguin sans tumeur est aussi utile. La découverte d'une mutation dans le sang fait passer le patient dans la catégorie du Rb de lignée germinale. Si l'on ne trouve pas de mutation, le risque d'en avoir passé de 15 % (risque avant examen) à 1,5 %, si la sensibilité du laboratoire pour trouver toute mutation *RB1* est de 90 %.

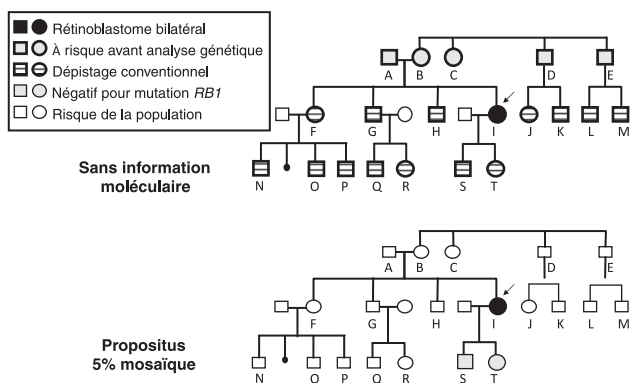


Figure 4 – Comparaison du dépistage avec et sans connaissance de l'état du gène *RB1*. La personne I (propositus, flèche) a développé un Rb bilatéral dans son enfance. Ses antécédents montre plusieurs personnes à risque (F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T). Sept enfants ont fait l'objet de surveillance lors de 43 visites en clinique et 51 ont subi un ESAG. Les adultes ont été conseillés sur les risques d'autres cancers (A, B, C, D, E). Les études d'ADN sanguin et d'ARN de 3 laboratoires différents n'ont pas trouvé de mutation *RB1* et aucune tumeur n'était disponible. Toutefois, un PCR haute sensibilité et spécifique aux allèles a fait voir que le propositus avait une mosaïque dans une proportion de 5 % pour un allèle mutant *RB1* nul. Comme la mosaïque n'est pas transmissible, aucun parent ascendant n'a eu besoin d'examen. Deux enfants (S, T) ont eu des résultats négatifs. Aucune autre surveillance clinique n'était nécessaire. On présume que le risque d'un cancer secondaire autre que le Rb chez le propositus atteint d'une mosaïque est réduit.

L'examen génétique du rétinoblastome bilatéral et unilatéral familial

Pour la plupart, les cas de Rb bilatéral sont considérés comme étant porteurs de la mutation *RB1* hétérozygote de la lignée germinale, puisque il est peu probable que 2 mutations somatiques rares surviennent dans plusieurs cellules fœtales de la rétine.^{55,66,67} Le premier examen génétique moléculaire s'effectue donc sur l'ADN obtenue du sang dans les cas de Rb bilatéral, unilatéral familial et unilatéral multifocal (indiquant une mutation de la lignée germinale). Si l'on ne trouve pas de mutation dans le sang, les études moléculaires de la tumeur, si elles sont accessibles, peuvent révéler la présence de 2 allèles *RB1* mutants dont on peut examiner l'ADN extrait du sang périphérique, comme décrit ci-dessus. Toutefois, il se peut que la tumeur ne soit pas disponible si le traitement ne comprend pas l'énucléation. Comme l'état actuel des connaissances indique que toute personne ayant un Rb bilatéral ou familial a une deuxième mutation, l'incapacité de trouver une mutation *RB1* dans le sang suggère la présence de mosaïque, comme décrit précédemment.⁶⁵

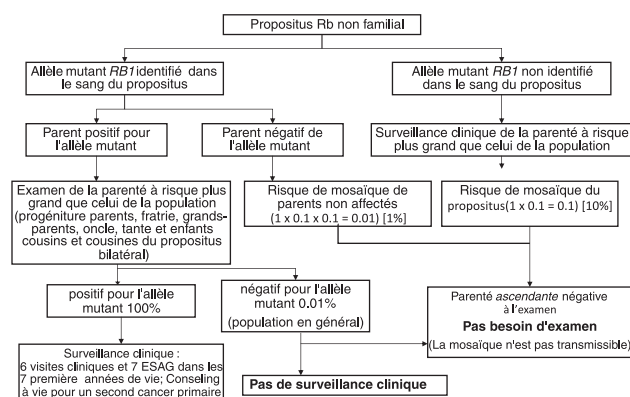


Figure 5 – Examen moléculaire identifiant la parenté porteuse de l'allèle mutant *RB1* du propositus et à risque de Rb.

Tableau 6. Risque pré-analyse génétique de la parenté d'être porteuse de l'allèle mutant *RB1* du propositus

Parenté du propositus	Risque pré-analyse génétique d'allèle mutant	
	Propositus bilatéral (1)	Propositus unilatéral (.015)
Parenté du propositus	100%	15%
Progéniture (bébé)	(1 x 0.5 = 0.5) 50%	(0.15 x 0.5 = 0.075) 7.5%
Parent	(0.1 x 1 = 0.1) 10%	(0.1 x 0.15 = 0.015) 1.5%
Fratrie enfant	(0.1 x 0.5 = 0.05) 5%	(0.015 x 0.5 = 0.0075) 0.75%
Fratrie adulte	(0.1 x 0.1 x 0.5 = 0.005) 0.5%	(0.015 x 0.1 x 0.5 = 0.00075) 0.075%
Grand-parent	(0.1 x 0.1 = 0.01) 1%	(0.015 x 0.1 = 0.0015) 0.15%
Tante / oncle (Adulte)	(0.01 x 0.1 x 0.5 = 0.0005) 0.05%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 = 0.000075) 0.0075%
Cousin / cousine (enfant)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.00025) 0.025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 = 0.000038) 0.0038%
Cousin / Cousine (adulte)	(0.01 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.000025) 0.0025%	(0.0015 x 0.1 x 0.5 x 0.5 x 0.1 = 0.000038) 0.0038%
Population en général	0.0000667 (1/15,000 naissances) 0.00667%	

Les modalités de l'examen génétique

L'analyse des mutations *RBI* doit être effectuée pour chaque famille, car la majorité des mutations sont uniques. Celles-ci se répartissent dans tout le gène *RBI*, sans qu'on reconnaisse les domaines les plus souvent affectés.⁵⁴⁻⁵⁶ Un ADN de bonne qualité est : i) étudié, pour détecter les réarrangements, délétions et insertions (étude quantitative de l'amplification en chaîne par polymérase [PCR]; 25 % de toutes les mutations *RBI* détectées); ii) et évalué, pour connaître l'ensemble des mutations récurrentes par la PCR spécifique des allèles (20 % de toutes les mutations détectées); iii) de sorte que tous les exons et introns qui l'encadrent soient séquencés (50 % des mutations détectées). Si l'on ne trouve pas de mutation, il faut prélever un nouveau spécimen sanguin pour étudier l'acide ribonucléique (ARN) par transcriptase inverse de la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR). Cette approche par étapes permet de trouver couramment 95 % des mutations *RBI* dans un laboratoire spécialisé sur le *RBI*. Bien que le coût individuel de l'identification de la mutation du *RBI* chez un *propositus* soit élevé comparativement à l'examen génétique des autres désordres couramment transmis, sa valeur est claire.

Lorsque les premières études moléculaires n'arrivent pas à identifier la ou les mutations responsables du *RBI*, l'analyse cytogénétique, tels le caryotype ou l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), est recommandée. Les dosages moléculaires manquent généralement les translocations réciproques qui interrompent le gène *RBI*, mais les méthodes cytogénétiques les détecteront. Les enfants qui ont des caractères syndromiques associés à de larges délétions du chromosome 13 comprenant le *RBI* et les gènes adjacents non définis^{68,69} seront fréquemment identifiés par le caryotype ou la FISH avant d'être reconnus comme ayant le Rb. Tout rapport d'examen génétique suggérant que le chromosome 13q14 pourrait être supprimé ou remanié chez un enfant ou un adulte devrait déclencher l'envoi urgent des autres membres de la famille ou de la fratrie chez un ophtalmologiste. Les délétions et réarrangements chromosomiques peuvent marquer de façon significative le risque qu'un autre enfant de la famille soit affecté.^{70,71}

La technologie actuelle ne permet pas d'identifier une mutation chez 5 % des familles touchées par le Rb. Il importe donc de conserver les spécimens cliniques de ces personnes pour d'éventuelles études lorsque de nouvelles technologies deviendront disponibles (Figure 4).

Comment déterminer ceux et celles qui devraient être examinés

De meilleurs soins en phase aiguë et un meilleur suivi du patient avec Rb et de sa famille sont obtenus quand on connaît l'allèle mutant du gène *RBI* du *propositus* et des parents à risque. L'allèle mutant du gène *RBI* peut être identifié par l'examen moléculaire de haute sensibilité du sang, facilité par les études de la tumeur Rb, si celle-ci est disponible. Cette connaissance est indispensable pour examiner les membres de la parenté et appliquer une surveillance clinique rentable

visant à détecter le cancer chez les enfants et adultes de la parenté, porteurs d'un allèle mutant du gène *RBI* et cesser la surveillance chez la parenté qui n'est pas à risque.

Lorsque la mutation *RBI* du *propositus* est inconnue

Lorsque la mutation *RBI* du *propositus* est inconnue, tout parent qui a un plus grand risque de porter l'allèle mutant que la population normale (1/15 000 [0,001 %]) doit être surveillé cliniquement pour obtenir un diagnostic précis de Rb (nouveaux-nés et enfants jusqu'à 7 ans, y compris l'ESAG)⁶⁷ et pour déceler le risque à vie de cancers autres que le Rb (à tout âge).⁶⁰ La surveillance comprend tous les nouveaux-nés, parents, frères et sœurs, grands-parents et, lors d'affection bilatérale du *propositus*, tantes et oncles et cousins germains (Figure 4 et Tableau 6).

L'examen commence donc avec le *propositus* et s'étend aux membres indiqués de la famille immédiate, puis aux parents et à la fratrie de tous les membres de la famille identifiés en tant que porteurs de la mutation *RBI* de la lignée germinale du *propositus*.

Les cas de mutation *RBI* de la lignée germinale

L'enfant d'un parent porteur d'une mutation *RBI* de la lignée germinale risque dans une proportion de 50 % d'hériter de l'allèle mutant du *RBI*. L'examen peut se faire pour aider les prises de décision en matière de planification familiale, notamment tout au long de la grossesse pour obtenir les meilleurs résultats possibles pour les enfants qui seraient porteurs de l'allèle mutant du *RBI*. Au besoin, l'accouchement des enfants qui ont une mutation *RBI* peut être devancé de 4 semaines (grossesse de 36 semaines) pour gérer rapidement les tumeurs qui menacent la vue des enfants à naître. Le cas échéant, la grossesse ne devrait pas être prolonger au-delà de la date prévue.

Les parents du *propositus* seront examinés pour l'allèle mutant du *RBI* afin d'établir ce qui suit : le risque pour les autres enfants; leur propre risque d'autres cancers;⁶⁰ et le risque de la parenté ascendante et de ses enfants. Chacun des parents qui s'avère positif, les parents qui suivent immédiatement (père, mère, frères et sœurs) doivent être examinés. Lorsqu'un parent ascendant s'avère négatif, point n'est besoin d'autre examen, puisque la mosaïque est la seule circonstance qui peut mener à un résultat « faussement négatif » et n'est pas transmissible. (Figure 4). Les enfants de la première personne ascendante qui ont un résultat négatif de mutation doivent cependant être examinés en cas de mosaïque non décelable chez leurs parents.

Les cas d'allèles *RBI* à pénétrance réduite

Bien que le type le plus commun d'allèle mutant du *RBI* soit « nul » (sans protéine Rb décelable), certains types d'allèle ont une protéine Rb qui est partiellement fonctionnelle ou a des bas niveaux de présence. La pénétrance réduite de ces allèles *RBI* entraîne moins de tumeurs Rb, une atteinte plus souvent unilatérale et fait plus de porteurs indemnes de l'allèle mutant *RBI*. L'identification des

allèles *RBI* à pénétrance réduite est particulièrement importante, car les parents dont le sang n'est pas affecté peuvent présumer ne pas avoir de prédisposition due à l'allèle mutant *RBI* du propositus et mettre ainsi leurs propres enfants à risque de moins bons résultats à cause du retard du diagnostic.

Le prélèvement et l'analyse de la tumeur

Le sang et (ou) le tissu tumoral frais ou congelé ou les spécimens d'ADN sont envoyés pour analyse à un laboratoire qualifié pour le diagnostic moléculaire. Le nerf optique est sectionné du spécimen enucléé et envoyé par étude pathologique dans le formol. L'œil est aussitôt ouvert pour en retirer la tumeur fraîche et prélever l'ADN. On prend soin de ne pas perturber la relation entre la tumeur et le nerf optique ni celle entre la tumeur et la choroïde, ou encore les zones considérées cliniquement importantes pour l'examen pathologique. La tumeur du Rb est placée dans un milieu de culture tissulaire et transportée rapidement au laboratoire ou congelée à -60°C pour examen futur et placée dans la banque de tumeurs. Une collection inadéquate de tumeurs réduit l'exactitude du diagnostic moléculaire chez les patients atteints du Rb unilatéral. Ainsi, il est important de prélever correctement la tumeur et le spécimen sanguin en vue du travail clinique sur la mutation *RBI*. C'est la meilleure façon de déterminer si l'enfant atteint de Rb unilatéral et non familial a une mutation *RBI* due à une lignée germinale. La tumeur Rb aide aussi pour les affections Rb bilatérales ou familiales lorsque les études sanguines n'arrivent pas à identifier la mutation *RBI*.

Le conseil génétique

L'objet du conseil génétique

Le conseil génétique a pour objet d'informer les propositus, les parents et la parenté sur la transmission du Rb et les éventuels risques pour la santé des personnes affectées ainsi que de discuter des risques de développement du Rb, des protocoles de dépistage et, de façon générale, des éventuels risques d'affection des futurs enfants et des choix de reproduction.

La première consultation

La première consultation de la famille à la clinique de génétique traitera de la génétique du Rb en général et des données génétiques de base. On obtiendra l'histoire familiale et en dressera l'arbre généalogique, en identifiant la parenté à risque. Dans la discussion qui suivra, on expliquera la génétique en détails, l'objet de l'examen et les résultats possibles, la sensibilité des tests et les risques résiduels. On commence par offrir l'examen génétique et, si la famille est d'accord, on obtient un consentement éclairé pour l'examen. Dans la mesure du possible, on obtiendra aussi le consentement éclairé pour le bien des membres à risque de la parenté. Une fois la paperasse complétée, on effectue les préparatifs de l'examen génétique, on prévient le laboratoire

et on réunit et livre les prélèvements. Comme la technologie servant à détecter les mutations *RBI* dans les spécimens des propositus est très spécialisée et effectuée avec la plus grande efficacité sur plus de 100 spécimens par année, plusieurs laboratoires spécialisés dans le monde offrent cet examen. Il est important que la sensibilité (% de tous les spécimens examinés dans lesquels la ou les mutations ont été détectées et signalés dans un compte-rendu utile) et le délai d'obtention des résultats de chaque laboratoire soient documentés de données probantes.

Une deuxième séance aura pour objet de présenter les résultats et de les interpréter. Cela fait, la famille est invitée à prendre contact avec les membres de la parenté à risque pour les orienter vers les services de conseil et d'examen. Cette information est documentée par une lettre placée dans le dossier du propositus et remise à la famille. Le médecin de première ligne reçoit aussi copie du compte-rendu. Lorsque la famille a reçu et interprété les résultats, le conseiller génétique variera pour chaque famille en regard du résultat génétique.

Le conseil suite à l'identification d'une mutation en lignée germinale chez le propositus

La famille sera informée du fait que le diagnostic présymptomatique et prénatal est accessible à tout parent à risque. Le conseil prénatal et l'examen moléculaire précoces sont importants pour la prise de décisions éclairées en matière de planification familiale et la gestion prénatale critique des bébés affectés. Lorsqu'une mutation *RBI* spécifique est connue, l'examen de toute grossesse à risque peut se faire par biopsie de trophoblaste (avant 12 semaines de grossesse) ou par amniocentèse (à tout stade de la grossesse). On a signalé un risque de fausse couche variant entre 0,13 % et 1,9 %⁷²⁻⁷⁵ des grossesses subissant une amniocentèse au second semestre. Le diagnostic génétique préimplantatoire est faisable. Toutefois, certaines statistiques indiquent une hausse significative du développement du rétinoblastome chez les enfants conçus par implantation *in vitro*.^{76,77} Généralement, les parents d'enfants à 50 % de risque choisissent l'amniocentèse à 32 semaines de grossesse afin d'avoir le choix d'accoucher à 36 semaines, 2 semaines prématurément, lorsqu'il y a déjà 50 % de risque de présence d'une tumeur paramaculaire. Par ailleurs, on peut examiner le sang du cordon après détection d'une mutation *RBI* chez un parent, et poursuivre une surveillance intense pour la possibilité de tumeurs chez les enfants porteurs de mutation *RBI*.

S'il s'avère que le bébé est porteur d'une mutation *RBI* de ses parents, il y a 50 % de risque de présence d'une tumeur Rb à la naissance. L'échographie obstétricale de l'œil peut détecter des tumeurs de taille moyenne et il est conseillé de commencer ce test à 32 semaines de grossesse. Même si l'ultrason est normal, l'accouchement précoce à 36 semaines est recommandé pour attraper les petites tumeurs au moment où celles-ci peuvent être traitées au laser ou à la cryothérapie seulement, comme il conviendra.

Nous recommandons de surveiller les porteurs de mutation *RBI* fréquemment par ESAG ou visites à la clinique jusqu'à l'âge de 9 ans (voir le chapitre intitulé « Le suivi »). Le conseil pendant toute la vie pour la hausse du risque d'autres tumeurs^{60,78} est important (voir « Le suivi »). La parenté pour qui on a prouvé qu'il n'y avait pas de mutation *RBI* n'a pas besoin d'autre surveillance clinique.⁶²

Le conseil génétique lorsqu'aucune mutation *RBI* tumorale est détectée dans le sang

Lorsqu'aucune des mutations *RBI* découvertes dans la tumeur du propositus n'est trouvée dans son sang, la personne peut n'avoir aucune mutation ou se trouver mosaïque pour la mutation *RBI* dans une faible fraction de cellules, que le laboratoire ne détecte pas. Toutefois, comme la mosaïque n'est pas transmissible, les parents et la fratrie ne sont pas à risque. Le risque est faible chez les enfants du propositus et on devrait les examiner pour la présence d'allèles mutants *RBI* dans la tumeur Rb à tous les stades de la grossesse ou immédiatement après la naissance. Pendant le conseil génétique, le propositus et sa famille seront informés du faible risque de développement de tumeurs dans l'œil sain (et de la possibilité d'un faible risque d'autres types de tumeur). L'autre œil a toujours besoin de monitoring, ordinairement sans anesthésie générale. Comme ce qui en est de l'aide psychologique lors de la découverte de mutations en lignée germinale, le diagnostic prénatal et présymptomatique conviendrait pour les enfants et futurs enfants du propositus Rb sans détection de mutations tumorales dans le sang.

Le conseil génétique lorsqu'on ne trouve pas de mutation *RBI* dans le sang du propositus unilatéral sans tumeur disponible

Le cas échéant, lorsque la sensibilité du test utilisé pour identifier une mutation *RBI* dépasse 90 %, l'absence de mutation décelable dans le sang réduit le risque de présence de mutation de 15 % à 1,5 %. Cela est très important pour les familles, car cela abaisse de 0,075 % (0,1 x 0,75) le risque pour les enfants de l'adulte non affecté unilatéralement (Tableau 6), ce qui se rapproche du risque pour la population en général de développer le Rb. Donc, on peut éviter de l'ESAG les enfants de parents affectés unilatéralement sans mutation *RBI* décelable dans le sang et réduire la quantité d'examen cliniques. L'avantage que la famille tire des soins de santé n'est valable que si la sensibilité des examens en laboratoire pour déceler les nouvelles mutations *RBI* est reconnue.

Le conseil génétique lorsque la mutation n'est pas connue

S'il n'y a pas eu d'examen ni de mutation trouvée dans le sang d'une personne atteinte de Rb bilatéral et que la tumeur n'est pas disponible pour analyse, les examens cliniques et l'aide psychologique familial pour la parenté à risque (Tableau 6) suivent les stratégies conventionnelles. Il est important de garder le contact avec le propositus, car les nouvelles techniques et connaissances peuvent permettre éventuellement d'identifier la mutation.

La diffusion des résultats de l'examen

Il est recommandé d'inscrire au dossier médical du propositus les résultats de tous les examens génétiques et un compte rendu des échanges d'information de toutes les séances de conseil. Il est important pour les soins éventuels que des copies de ces lettres soient conservées par la famille et le propositus pour permettre à ces derniers de bien renseigner les professionnels de la santé.

Le suivi à long terme

Le suivi à long terme et le conseil régulier pour les risques à long terme associés aux mutations du gène *RBI* sont importants et font l'objet du chapitre intitulé « Le suivi ». Il est particulièrement important de conseiller les adolescents affectés dont la vie sexuelle s'active; ils ont besoin de comprendre la biologie et la génétique du Rb et du gène *RBI*, particulièrement de leur propre allèle mutant et ses effets possibles sur leurs futurs enfants.

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE— RECOMMANDATIONS

L'examen génétique

1. Nous recommandons l'examen d'identification de la mutation du gène *RBI* de la première personne affectée (propositus) de chaque famille touchée par le Rb [Niveau 2].^{54,56}
2. Nous recommandons que toute tumeur prélevée chez le patient atteint de Rb soit conservée de façon appropriée pour les analyses d'ADN [Niveau 2].^{54,56}
3. Pour les propositus avec affection bilatérale et ceux avec affection unilatérale familiale, nous recommandons de faire une étude sanguine, avec l'aide du tissu tumoral au besoin [Niveau 2].^{54,56}
4. Pour les propositus avec affection unilatérale non familiale, nous recommandons d'étudier d'abord la tumeur. S'il n'y a pas de tumeur disponible, nous recommandons l'étude sanguine [Niveau 2].^{54,56}

Lorsque la délétion du chromosome 13q14 est découverte

5. Nous recommandons que tout compte-rendu d'examen génétique suggérant la délétion ou le réarrangement du chromosome 13q14 chez un enfant ou un adulte déclenche une consultation d'urgence en ophtalmologie dans un délai de 48 à 72 heures [Niveau 2].^{68,69}

Lorsqu'une mutation *RBI* familiale est connue

6. Nous recommandons un examen génétique pour tout parent et toute parente à risque [Niveau 2].^{54,56}
7. Nous recommandons une surveillance clinique fréquente pour déceler le Rb chez les enfants porteurs de l'allèle mutant *RBI* de leur famille [Niveau 2].^{54,56}
8. Nous recommandons, dans le cadre du conseil, la sensibilisation au sujet du cancer chez la parenté adulte porteuse de l'allèle mutant *RBI* de leur famille [Niveau 2].^{60,79,80}
9. Nous recommandons de discontinuer la surveillance de la parenté qui n'est pas à risque (Figure 4) [Niveau 2].^{60,79,80}

10. Nous recommandons le conseil précoce prénatal, comprenant la discussion des avantages et des inconvénients de l'examen invasif prénatal pour soutenir les prises de décision concernant la planification familiale et la gestion périnatale des bébés affectés pour permettre un traitement le plus précis possible des tumeurs (Figure 3) [Niveau 2].^{54,80}

Lorsque la mutation RB1 familiale n'est pas connue

11. Avec une histoire familiale positive mais sans connaissance de mutation *RB1*, nous recommandons le dépistage de chaque membre à risque de la famille jusqu'à l'âge de 7 ans, conformément au risque empirique de développement du Rb (Figures 3 et 4) [Niveau 2].^{54,67,80}

Le conseil génétique

12. Nous recommandons le conseil génétique auprès des patients, parents et autres membres de la parenté, traitant du Rb, du risque et de la transmission héréditaire du Rb, des choix de grossesse, des protocoles de dépistage après l'accouchement et des options de traitement [Niveau 3].^{55,67}
13. Nous recommandons le conseil génétique pour expliquer les avantages et la procédure d'analyse moléculaire des gènes *RB1* du propositus [Niveau 3].^{55,67}
14. Nous recommandons que les détails et l'impact de l'allèle mutant *RB1* soient expliqués aux enfants atteints et à la famille peu après l'examen. Le généticien clinique peut conseiller sur les risques et, en conséquence, sur l'intensité de la surveillance recommandée auprès des enfants à risque de développer le Rb [Niveau 3].^{55,67}
15. Nous recommandons d'offrir aux enfants ayant des allèles mutants *RB1* des conseils génétiques répétés à mesure qu'ils grandissent afin qu'ils comprennent leurs options et les soins appropriés [Consensus].

LE TRAITEMENT

Introduction

Le rétinoblastome (Rb), cancer de l'œil le plus commun chez les enfants (1 cas sur 15 000 nouveaux-nés) est mortel s'il n'est pas traité. Quand la maladie est décelée et traitée à temps par une équipe multidisciplinaire avec la technologie et les protocoles de traitement courants, >95 % des patients peuvent être soignés avec succès avant que le cancer ne se propage hors de l'œil.^{47,52}

Le but primordial du traitement est la survie de l'enfant. La sauvegarde de l'œil, la conservation de la vue et l'obtention de bons résultats esthétiques sont aussi des objectifs importants. La thérapie à cet effet ne doit cependant jamais compromettre les chances de guérison de l'enfant.

Une approche systématique, dans le contexte d'essais reconnus faits en collaboration, a produit d'excellents résultats pour le cancer infantile en général. Les enfants atteints de Rb devraient ainsi profiter de l'application systématique de lignes directrices et d'essais cliniques dont on peut constater l'efficacité et la toxicité. Toutefois, comme

aucune publication ne traite d'essais pluridisciplinaires du traitement clinique, il y a peu de données probantes en matière de thérapie.⁸ À cause en partie du défi que pose le recrutement de sujets de recherche et des difficultés que comporte l'étude en matière de traitement individuel et systémique des 2 yeux, on n'a pas encore réussi à mener des essais cliniques reconnus à l'échelle mondiale.^{9,52} Ce chapitre présente donc une vue générale des traitements du Rb confirmés pour divers stades et scénarios de la maladie et en tire des recommandations pour un régime de traitement standardisé au Canada.

La classification

La classification des degrés de gravité de la maladie est essentielle pour déterminer la thérapie la plus appropriée d'un œil et d'un enfant en particulier et en prédire le résultat.⁴⁵ En 1958, la classification Reese-Ellsworth (R-E) était conçue pour prédire le résultat des yeux traités en radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie).⁸¹ Puisque les complications à long terme de la radiation chez les enfants avec mutations constitutives *RB1* comprennent un risque pour toute la vie de cancers secondaires non Rb avec peu de chances de survie, la chimiothérapie et la thérapie focale ont remplacé la radiothérapie comme traitement primaire dans le monde.^{47,82-84}

La Classification internationale du rétinoblastome intraoculaire (CIRI) a été mise au point pour établir le pronostic des yeux atteints de Rb intraoculaire et soignés avec la chimiothérapie et (ou) la thérapie focale. (Tableau 7).⁴⁵

Le pronostic global du cancer s'établit selon le système de classification par stade Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM) de l'American Joint Committee on Cancer et de l'Union internationale contre le cancer.^{85,86} La classification TNM du Rb a été révisée⁸⁷ afin qu'elle concorde avec la CIRI pour ce qui est de la maladie intraoculaire (T1–T4a) alors que celle de la maladie intraoculaire (T4b, c, d) s'ajoute pour l'atteinte de ganglions lymphatiques (N1) et la métastase (M1 pour moelle des os distants et autres métastases) et la pathologie (pTNM) (voir le chapitre intitulé « Le suivi »).

Le traitement ophtalmologique

la classification et l'établissement du degré de gravité de la maladie requièrent un examen sous anesthésie générale (ESAG) avec l'imagerie pertinente au même moment (ophtalmoscopie indirecte, RetCam^{MD}, échographie B-Scan 2D, biomicroscopie à l'ultrason [UBM], angiographie à la fluorescéine). Si le nerf optique n'est pas visible, la tomographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la tête et de l'orbite sont effectuées avant l'ESAG. Alors que la tomographie est facile et rapide dans la plupart des centres et montre la calcification pathognomonique du Rb, il arrive que l'exposition à la radiation puisse accroître le risque de tumeurs primaires secondaires chez les personnes qui ont une mutation *RB1* de la lignée germinale.⁸⁸ L'IRM est préférable pour ces

cas, car elle ne comporte pas d'exposition à la radiation. L'une ou l'autre, l'IRM ou la tomодensitométrie sont toutes deux importantes pour éliminer le Rb trilatéral pinnéal ou suprasellaire qui est très rare. Néanmoins, l'IRM a des avantages additionnels en imagerie pour les soupçons d'implication du nerf optique et de maladie méningée cérébrale et de la moelle épinière. Dans certains centres et sous indication spécifique, l'IRM de tout le corps peut servir à surveiller une maladie métastatique^{89,90} en remplacement possible de la scintigraphie osseuse.

Le sang servant à l'analyse génétique est ordinairement prélevé lors du premier ESAG (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). La ponction lombaire et (ou) de la moelle osseuse devraient être considérées lorsque la CIRI des yeux du Groupe E montrent des signes indiquant un risque de maladie extraoculaire, comme la cellulite périorbitaire ou l'exophtalmie.

Lorsque le préparatif est terminé, la planification du traitement se fonde sur la classification intraoculaire (CIRI) et celle de la tumeur systémique (TNM) (ampleur de la maladie), la possibilité de guérison, avec contrôle des tumeurs intraoculaires à long terme, et la vision utile de chaque œil, en équilibre avec la morbidité du traitement proposé. Chaque aspect de la balance risque-avantage du plan de traitement proposé est examiné et la décision finale se fait à la suite d'une discussion en équipe, incluant les parents.^{45,91} La première priorité est de sauver la vie de l'enfant, la deuxième, de sauver l'œil ou les yeux, et finalement d'optimiser la fonction visuelle des patients atteints de Rb unilatéral ou bilatéral.

Tableau 7—Classification internationale du Rb intraoculaire (CIRI)⁴⁵

Groupe A : Risque très faible Petite tumeur discrète qui ne menace pas la vue (T1a)
<ul style="list-style-type: none"> • Ces tumeurs ont une taille d'au plus 3 mm, sont confinées dans la rétine et situées à moins de 3 mm de la fovéa et à 1,5 mm du nerf optique. • Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien
Groupe B : Risque faible Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien (T1b)
<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de toute taille ou non classée dans le Groupe A • Pas d'essaimage vitréen ni sous-rétinien • Liquide sous-rétinien à 5 mm ou moins de la base de la tumeur
Groupe C : Risque modéré (T2) Essaimage focal vitréen ou sous-rétinien et tumeur rétinienne discrète de toute taille et dans tout site
<ul style="list-style-type: none"> • Essaimage fin local et limité (T3) • Tumeurs intrarétiniennes discrètes de toute taille et tout site (T2b) • Jusqu'à un cadran de liquide sous-rétinien (T2a)
Groupe D : Risque élevé Essaimage vitréen ou envahissement sous-rétinien (T3b)
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie intraoculaire diffuse et disséminée • Essaimage vitréen, extensif et «graisseux» • Essaimage sous-rétinien peut-être avec allure de plaque • Décollement de la rétine dans plus d'un quadrant
Groupe E : Risque très élevé (T4a) Risque très élevé avec un ou plusieurs des éléments suivants :
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucome néovasculaire irréversible • Hémorragie intraoculaire massive • Cellulite orbitaire aseptique • Tumeur antérieure à la face antérieure du vitré • Tumeur touchant le cristallin • Infiltration diffuse du Rb • Phtysie ou préphtyisie

L'énucléation

Lorsque le Rb se limite à l'œil, l'énucléation offre un excellent moyen de guérir la maladie.^{45,84,92} Pour le Rb unifocal unilatéral, l'énucléation est le traitement le plus sécuritaire recommandé pour les yeux des Groupes D et E de la CIRI. La combinaison de la chimiothérapie et de la thérapie focale donne de bonnes réussites pour les yeux des Groupes B et C mais, s'il n'y a pas de bonne réaction, les traitements reposeront sur le meilleur intérêt de l'enfant, plutôt que l'œil uniquement. Les yeux du Groupe E comportent d'importants risques pour la vie et ne peuvent ordinairement pas être sauvés; le premier traitement sera donc l'énucléation, que la maladie soit unilatérale ou bilatérale. Même les meilleurs thérapies courantes ne réussissent pas à sauver l'œil, et encore elles comportent une importante morbidité et un risque d'extension extraoculaire et métastatique.⁸⁴ Quand on leur explique clairement ces circonstances, les parents acceptent ce qui est dans le meilleur intérêt de l'enfant. Si ceux-ci n'acceptent pas l'avis médical pour l'énucléation, un échange attentif finira par les faire acquiescer à une thérapie susceptible de sauver la vie de l'enfant. Au Canada, on peut solliciter une ordonnance du tribunal au besoin et, dans le seul cas connu, ce fut un soulagement pour les parents que la décision fût prise pour eux.

Pour les cas unilatéraux et bilatéraux, même si la chimiothérapie s'impose dans le meilleur œil, le test d'essai de la chimiothérapie pour un œil du Groupe E peut être très dangereux. La chimiothérapie avant l'énucléation peut masquer les caractéristiques pathologiques à risque très élevé annonçant la propagation extraoculaire, et même la propagation déjà présente en dehors de l'œil. La classification de l'atteinte serait alors erronée et le sous-traitement de la maladie systémique peut être fatal.⁹³

En planifiant la gestion du Rb bilatéral, on considère l'état des deux yeux, la morbidité et la classification du traitement. Par exemple, l'énucléation est indiquée pour un œil du Groupe D lorsque l'autre œil est du Groupe A qui peut se guérir par thérapie focale seulement. Dans des circonstances exceptionnelles, l'énucléation primaire bilatérale se présentant comme plan de traitement peut être le plan de traitement recommandé dans le meilleur intérêt de la survie de l'enfant; cela peut s'avérer nécessaire pour éviter le risque de métastase systémique si les deux yeux présentent une maladie grave du Groupe E. Il est rare qu'on guérisse les yeux du Groupe E qui, si gravement compromis et dangereux, ont un potentiel visuel extrêmement faible. Il ne serait donc peut-être pas dans le meilleur intérêt de l'enfant de l'exposer à la morbidité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie avec si peu de possibilité de réussite.

L'énucléation peut aussi s'effectuer pour les tumeurs récentes quand toutes les autres modalités de traitement ont failli, ou pour les complications, tels le décollement entier de la rétine, l'opacité complète du vitré et l'hyphéma total (envahissement sanguin de la chambre antérieure de l'œil) qui préviennent l'évaluation et le traitement d'une tumeur potentiellement progressive. Pendant l'énucléation de l'œil

atteint de Rb, il faut prendre la plus grande précaution d'éviter de perforer l'œil par inadvertance, ou d'inciser la tumeur dans le nerf optique. Un nerf optique long (8–12 mm) sera excisé avec l'œil.⁵² Pour faciliter le diagnostic moléculaire, l'œil énucléé est ouvert immédiatement après son extraction afin d'en recueillir des spécimens frais de la tumeur pour l'étude du gène *RBI* avant la fixation dans le formol pour la pathologie (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »). Pour les soins aigus de l'enfant et de la famille,⁶² la détermination des 2 allèles *RBI* de la tumeur est importante pour établir si l'enfant a une mutation constitutionnelle encourageant le risque de tumeurs dans l'autre œil normal et de cancer secondaire non Rb. La séquence unique d'ADN des allèles mutants peut aussi aider à surveiller la maladie métastatique et la réaction au traitement.⁹⁴

Un implant sphérique est inséré pour remplacer le volume de l'orbite, auquel sont attachés les muscles pour faciliter le mouvement de la prothèse oculaire définitive. On peut insérer immédiatement une prothèse oculaire temporaire plutôt que le conventionnel conformateur clair, ce qui pourrait être psychologiquement avantageux pour les familles et les enfants⁹⁵ puisque l'enfant aura l'air « normal » et n'aura pas besoin de pansement oculaire 48 heures après l'énucléation. Un oculariste peut par la suite préparer l'enfant au port d'une prothèse oculaire, de préférence aussitôt que cesse l'inflammation postopératoire (ordinairement après 4 à 6 semaines).

Le retard de l'énucléation peut mettre l'enfant à risque de Rb extraoculaire et de maladie métastatique constituant une menace pour la vie. Les complications de l'énucléation plutôt rares, mais elles peuvent comprendre l'infection, l'extrusion de l'implant orbitaire (ce qui demandera réparation) et le ptosis (abaissement de la paupière).^{96,97}

La pathologie de l'œil énucléé

L'œil énucléé fait l'objet d'une étude histopathologique pour confirmer le diagnostic clinique du Rb et, notamment, chercher des signes de tumeur qui auraient pu échapper à l'examen. Les caractéristiques du diagnostic du Rb comprennent : les rosettes caractéristiques de Flexner-Wintersteiner (cellules genre photoréceptrices situées dans une seule structure sphéroïde avec acide hyaluronique dans le lumen); les rosettes Homer Wright (cellules genre photoréceptrices situées dans une seule structure sphéroïde avec extensions nerveuses dans le lumen; typique de plusieurs tumeurs nerveuses); les cellules indifférenciées avec peu de cytoplasme; le modelage nucléaire de cellules fortement concentrées; les pseudorosettes (reflétant les colliers de cellules vivantes s'étendant sur quelque 20 cellules de vaisseau sanguin, entourées de cellules mortes à cause d'une nécrose hypoxique); et les nombreuses cellules mitotiques et nécrotiques. Les cellules de la tumeur du Rb se colorent vivement avec les marqueurs de prolifération comme le Ki67/MIB-1. Plusieurs yeux énucléés à cause du Rb contiennent aussi le précurseur bénin, le rétinocytome, qui se présente comme non prolifératif (Ki67-négatif), les

cellules apparemment bénignes entremêlées de fleurettes (étendues de dysplasie semblables à des photorécepteurs avec des segments externes semblables à des bulbes qui ont l'allure de fleurs-de-lys).⁹⁸

Les soins de l'enfant dépendent de façon critique des relations entre la tumeur du nerf optique et la tumeur choroïdienne-scléreuse. L'extension de la tumeur au-delà de la lame criblée à la tête du nerf optique indique un risque accru de propagation de la tumeur dans l'espace méningé et le liquide cérébro-rachidien (LCR). L'extension de la tumeur dans la choroïde, la sclère, la chambre antérieure, l'iris ou le corps ciliaire indique un risque accru de métastase tumorale, notamment dans la moelle épinière et le tissu osseux.

La thérapie focale

La thérapie focale au laser, ou cryothérapie, détruit physiquement les cellules tumorales qui se divisent et celles qui ne se divisent pas, ainsi que les tissus alentour. Elle est efficace pour détruire les petites tumeurs du Rb (par exemple, les yeux du Groupe A) et les tumeurs intraoculaire résiduelles après la chimiothérapie, celle-ci ne tuant que les cellules en division. La thérapie focale agit au mieux quand elle est répétitive, à intervalles réguliers (3–4 semaines), pour éviter les complications oculaires.⁹⁹ Toute tumeur définitive, ou masse élevée, diaphane et translucide avec vaisseaux sanguins, ou tumeur s'étendant au-delà de la marge documentée des cicatrices, est traitée de nouveau jusqu'à ce que la tumeur devienne une cicatrice chorioretinienne inactive, plate et pigmentée.¹⁰⁰ L'angiographie à la fluorescéine aide à visualiser les vaisseaux sanguins de la tumeur représentant un premier signe de récurrence alors que la thérapie focale peut encore l'éradiquer.

La cryothérapie

La crysonde transsclérale refroidie à l'oxyde nitrique sert à détruire la tumeur et la choroïde sous-jacente, par cycles doubles ou triples de gel-dégel. Les cristaux de glace lysent les membranes des cellules tumorales.¹⁰¹ La cryothérapie sert principalement à traiter les petits Rb périphériques non-accessible au laser.⁹⁹ La tumeur est visualisée directement par l'ophtalmoscopie indirecte ou la RetCam^{MD}, alors qu'on indente la sclère sous la tumeur avec la crysonde. Pour éviter les complications, il ne faut pas congeler plus de 4 sites distincts dans tout au plus 2 quadrants de l'œil par session. On devrait éviter les engelures calcifiantes, car il peut en résulter des déchirures dans la rétine.

Avant la cryothérapie pour les tumeurs de la partie supérieure de la rétine, une ligne de barrière au laser devrait être placée postérieurement pour limiter une effusion sérieuse et le décollement de la rétine. Les tumeurs postérieures qui résistent au laser peuvent être traitées par cryothérapie en plaçant la crysonde postérieurement par une petite incision dans la membrane de Ténon (procédure appelée « *cutting cryo* »).⁵²

Comme le démontrent les études animales, la cryothérapie peut s'appliquer avant la chimiothérapie pour accroître

la pénétration vitréenne du médicament chimiothérapeutique administré dans un délai de 48 heures après la cryothérapie.⁴⁶ Une telle cryothérapie est indiquée pour les yeux sans décollement de la rétine, moins de 72 heures avant la chimiothérapie systémique pour les tumeurs du Groupe D de la CIRI, l'envahissement du vitré, et la récurrence. La technique consiste en une seule application de congélation dans un secteur à la périphérie d'une rétine saine, à proximité de l'envahissement du vitré, ou adjacente à la masse tumorale.

La thérapie au laser

La photocoagulation au laser est utilisée pour les petites tumeurs, les tumeurs résiduelles et les récurrences après la chimiothérapie, particulièrement pour les lésions postérieures à l'équateur.¹⁰² Elle agit en détruisant physiquement le tissu viable et la tumeur par la chaleur. Les longueurs d'onde verte (532-nm/argon, ou 536-nm) réchauffent bien quand elles sont à proximité des tissus pigmentés sous-jacents, mais elles pénètrent pauvrement les tumeurs blanches. Le laser infrarouge (diode 810-nm) ou infrarouge élevé (Nd :YAG à onde continue 1064-nm 1 seconde) peut pénétrer plus profondément avec moins de dépendance de la pigmentation.⁶²

Idéalement, la thérapie au laser produit une cicatrice sclérale plate avec pigmentation, ou donne une apparence résiduelle plate, blanche et gliotique dépourvue de vaisseaux tumoraux, tous deux indiquant une réaction complète. Les complications de la thérapie au laser comprennent la perte du contrôle des tumeurs et les conséquences de la surtraitement. Par exemple, le retraitement de la gliose (cicatrice) peut aggraver la cicatrice avec possibilité de traction vitréorétinienne. L'ischémie rétinienne périphérique peut résulter de plusieurs répétitions du traitement au laser, ce qui peut isoler une portion de la rétine et mener à la néovascularisation. L'angiographie à la fluorescéine aide à différencier une tumeur active de la gliose ou de la néovascularisation.⁶² La gliose ne requiert pas de traitement, alors que la néovascularisation de la rétine requiert le laser pour la rétine hypoxique afin de réduire le stimulus néovasculaire.

Les cicatrices résultantes du laser à diode 810-nm peuvent s'étendre avec le temps,^{103,104} ce qui pourrait compromettre la vision lorsqu'utilisé trop près de la fovea. Lorsque le laser est utilisé à des puissances trop élevées ou à répétitions excessives, cela peut causer des hémorragies, la rupture d'une tumeur, des perforations de la membrane limitative interne, une traction de la rétine et (ou) l'envahissement du vitré. Enfin, l'utilisation du laser avec une pupille insuffisamment dilatée peut causer des brûlures de l'iris, des difformités pupillaires ou des cataractes.⁶²

La chimiothérapie

La chimiothérapie locale

La chimiothérapie locale avec carboplatine (sous-

conjunctivale ou sous-ténonnienne) a été utilisée seule, ou combinée à la chimiothérapie systémique, pour accroître la concentration intravitréenne de carboplatine.^{105,106} Les complications comprennent l'œdème aiguë périorbitaire et la morbidité, la fibrose de tissus périoculaires causant des restrictions au mouvement de l'œil, la nécrose de la graisse périoculaire et l'enophtalmie (l'œil enfoncé). La fibrose et les adhésions peuvent rendre plus difficile l'énucléation subséquente, avec le risque théorique de rupture de l'œil, répandant la tumeur.¹⁰⁷ La chimiothérapie périoculaire n'est pas utilisée comme traitement primaire pour maladie avancée; le Children's Oncology Group (COG) poursuit cependant un essai clinique comprenant la carboplatine locale (ARET0231; A single arm trial of systemic and subtenon chemotherapy for groups C and D intraocular retinoblastoma [Essai chez un seul groupe de patients de chimiothérapie systémique et sous-ténonnienne pour le rétinoblastome intraoculaire des groupes C et D]).

La chimiothérapie systémique

Au cours de la dernière décennie, la chimiothérapie a grandement remplacé la radiothérapie comme traitement primaire du Rb.^{5,47,82,108-111} La chimiothérapie combinée avec la thérapie focale est d'abord utilisée pour le traitement des yeux des groupes bilatéraux B, C ou D de la CIRI et ceux des rares groupes unilatéraux B ou C de la CIRI avec possibilité de bonne vision (bien que la chimiothérapie ne soit généralement pas indiquée pour les maladies unilatérales). La chimiothérapie réduit la taille de la tumeur et favorise la résolution du décollement de la rétine et la régression de l'envahissement vitréen.^{47,112} La chimiothérapie seule guérira cependant rarement le Rb et requiert la consolidation de la réaction à la chimiothérapie par une thérapie focale (y compris la photocoagulation au laser, la cryothérapie et la brachythérapie).^{5,82,103,113}

Les oncologues expérimentés administrent la chimiothérapie dans les unités d'oncologie pédiatrique des centres qui ont une expertise en Rb. La plupart des protocoles de chimiothérapie pour le Rb sont basés sur une combinaison de carboplatine, d'étoposide et de vincristine (CEV) à différentes doses administrées 3 semaines d'intervalle.⁴⁷ C'est après les premiers cycles de chimiothérapie que l'on observe la plus grande réduction tumorale avec résolution du décollement de rétine dans plusieurs cas. La thérapie focale est administrée pour éradiquer définitivement tout reste de tumeur active après avoir complété la chimiothérapie.⁶² Comme on l'a vu pour le protocole de CEV-cyclosporine A (CSA), une chimiothérapie additionnelle peut réussir à sauver une raisonnable proportion des yeux affectés qu'on ne peut pas contrôler avec la thérapie focale.⁴⁷ Les yeux qui ne répondent pas à la chimiothérapie ni à la thérapie focale ont 50 % de chance d'être réchappés avec la radiothérapie par plaque. Les yeux qui ne répondent à aucune autre thérapie doivent être énucléés pour protéger la vie de l'enfant, objectif autrement plus important que de préserver la vue.

La chimiothérapie néo-adjuvante et la thérapie focale pour le rétinoblastome intraoculaire

La chimiothérapie systémique n'est généralement pas indiquée pour les yeux des Groupes C, D ou E unilatéraux de la CIRI, ou les cas de Rb bilatéral où l'autre œil se trouve dans le Groupe A de la CIRI avec un bon potentiel de vision. L'énucléation est préférable pour les Rb unilatéraux, car la plupart des yeux atteints unilatéralement ont des tumeurs fort difficiles à traiter et ont un faible potentiel visuel même si la tumeur peut être guérie. Cela dit, les yeux de certains cas unilatéraux des Groupes B ou C de la CIRI avec bon potentiel visuel peuvent être guéris par chimiothérapie et thérapie focale, évitant ainsi l'énucléation. Toutefois, la radiothérapie du Rb unilatéral n'est pas recommandée à cause de la morbidité à long terme et du risque de tumeur secondaire non Rb qui y sont associés.

La chimiothérapie néo-adjuvante après l'énucléation pour les caractéristiques pathologiques à risque élevé

Lors de la présence histopathologique de caractéristiques à risque élevé, comme l'envahissement de la choroïde, de la sclère ou du nerf optique, dans les yeux énucléés, la chimiothérapie adjuvante peut servir à traiter la possibilité de maladie métastatique. Le prélèvement prophylactique et la cryopréservation des cellules souches hématopoïétique autologues peuvent être faits, en cas de développement éventuel de la maladie métastatique.

La chimiothérapie pour le rétinoblastome extraoculaire et métastatique

Les patients qui ont une maladie extraoculaire ou métastatique, à leur première présentation ou à leur récurrence, peuvent être traités avec une autre modalité de chimiothérapie. Cela peut comprendre la chimiothérapie intrathécale combinée à une chimiothérapie à forte dose avec l'aide de cellules souches analogues (moelle ou cellules souches hématopoïétiques). Si le Rb s'est propagé à la moelle, aux os ou à d'autres organes ou tissus, le traitement peut comprendre l'énucléation de l'œil atteint, la chimiothérapie systémique, l'excision chirurgicale des organes ou tissus impliqués (si possible), et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, si la réaction à la chimiothérapie est bonne.

S'il y a envahissement orbitaire par la tumeur du Rb, extension de la tumeur au plan de section du nerf optique, implication du chiasma optique ou envahissement tumoral du cerveau, l'œil atteint du Rb est énucléé. Suivent : la chimiothérapie systémique, la chimiothérapie intrathécale à doses multiples par le réservoir d'Ommaya (ex. topotecan avec cytarabine) pendant plusieurs années, l'irradiation des tissus impliqués et (ou) la transplantation de cellules souches hématopoïétiques analogues s'il y a une réaction à la chimiothérapie.¹¹⁴ Il n'y a pas d'indication pour l'exentération de l'orbite pour le Rb, puisque même l'exophtalmie massive répondra à la chimiothérapie, avec une chirurgie palliative plus efficace que mutilante.

La tumeur des méninges du cerveau et de la moelle épinière n'est pas encore curable aujourd'hui, car la chimiothérapie n'atteint pas la tumeur de façon adéquate et l'irradiation est trop toxique pour le cerveau et la moelle épinière. La radiothérapie palliative aide quand elle est appliquée au bon moment pour une douleur spécifique et le contrôle de la paralysie.

Les soins de soutien pendant le traitement

La chimiothérapie systémique pour un enfant atteint de Rb est généralement effectuée par le biais d'une ligne d'accès vasculaire centrale, ordinairement le Port-A-Cath®. La ligne centrale doit être héparinisée à toutes les 4 à 6 semaines par un personnel spécialement formé à la clinique d'oncologie ou sous ESAG. La ligne centrale demeurera en place plus d'un an après le traitement de la tumeur active, en cas de récurrence.

Plusieurs oncologues conseillent aux parents de ne pas donner d'acétaminophène à l'enfant pendant la chimiothérapie au cas où elle masquerait la fièvre et retarderait le diagnostic de développement d'une infection. Les parents devraient emmener l'enfant à l'hôpital plutôt que traiter une fièvre à la maison. Si un patient avec ligne centrale développe une fièvre, on fera une hémoculture et, s'il y a neutropénie, l'enfant doit être admis pour thérapie immédiate par antibiothérapie intraveineuse (IV) prophylactique selon les directives de l'institution. Si la culture sanguine est positive, le patient peut recevoir une thérapie d'antibiotique entière par IV pendant 14 jours. Les patients qui ont une ligne centrale requièrent aussi une prophylaxie pour endocardite bactérienne lente (EBL) pour toute manipulation ou chirurgie dentaire (ordinairement une seule dose d'amoxicilline par voie orale 1 heure avant la manipulation dentaire).

Les vaccins, de routine ou spéciaux, sont administrés aux enfants en chimiothérapie selon l'avis de l'équipe d'oncologie pédiatrique en conformité avec les lignes directrices approuvées. En règle générale, les patients qui suivent une chimiothérapie ne reçoivent pas de vaccins inactivés ou atténués avant 9 mois après la fin du traitement. Si un enfant qui a un résultat négatif de recherche d'anticorps sanguins pour un herpesvirus varicellæ est exposé à la varicelle ou à un zona, ou développe une éruption suspecte de varicelle, le médecin de première ligne doit en être informé et prendre les mesures appropriées (ex., traitement d'acyclovir ou de globulines gamma spécifiques du zona). Les enfants dont on a déjà documenté l'herpesvirus varicellæ ou qui ont reçu le vaccin prophylactique de la varicelle peuvent voir se réactiver la varicelle ou le zona pendant qu'ils reçoivent une chimiothérapie immunosuppressive. La varicelle et le zona suspects sont traités avec un antiviral acyclovir par voie IV ou orale (Zovirax®).

Il existe un faible risque d'induction par la chimiothérapie de leucémie myéloïde aiguë secondaire et de syndromes myélodysplasiques à la suite de l'emploi d'étoposide et de carboplatine.¹¹⁵ Donc, le suivi à long terme s'impose

afin d'entreprendre la thérapie aussitôt que possible et de quantifier ces risques chez les patients Rb traités par chimiothérapie (voir le chapitre intitulé « Le suivi »).

La radiothérapie

Dans le monde entier, la radiothérapie est maintenant rarement appliquée pour un Rb primaire, à cause du risque d'induction de cancers secondaires non Rb, des effets esthétiques secondaires et du fait que la combinaison de thérapies chimiothérapeutique et focale donne d'excellents résultats. Les patients atteints de Rb qui ont déjà reçu une radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie) voient s'accroître de 50 % le risque de développer des affections malignes non Rb.^{48,49,58,60,78,80,116-118} Le risque est particulièrement élevé chez ceux qui sont soignés par radiothérapie avant l'âge de 1 an, mais les affections malignes secondaires après radiation peuvent survenir à tout âge.⁶¹ La radiothérapie peut causer des difformités faciales, des cataractes et la sécheresse oculaire.

Néanmoins, la radiothérapie demeure un traitement très utile pour le Rb lorsque la chimiothérapie et la thérapie focale ne permettent pas de contrôler les tumeurs. La radiothérapie stéréotactique ou les techniques de radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) peuvent permettre d'administrer une plus faible dose de radiation aux tissus qui entourent le site visé tout en réduisant le risque d'induction d'affections malignes secondaires non Rb ou de difformités esthétiques.¹¹⁹⁻¹²¹ La radiothérapie orbitaire peut compléter la chimiothérapie contre la récurrence d'une tumeur orbitaire à la suite de l'énucléation. La curiethérapie est un excellent traitement pour les petites tumeurs isolées et situées loin du nerf optique et de la macula, et (ou) lorsque la tumeur se reproduit focalement après une chimiothérapie ou une radiothérapie.

Malgré le recours à la radiothérapie pour sauver les yeux où la chimiothérapie et la thérapie focale ont failli, l'énucléation de l'œil restant peut s'imposer pour sauver la vie de l'enfant.

Les essais cliniques

La norme, lors des soins en oncologie pédiatrique en Amérique du Nord, est d'offrir une participation volontaire aux essais cliniques menés en collaboration dans plusieurs centres, dans la mesure du possible et de façon appropriée afin d'obtenir les meilleurs soins pour l'enfant. Si la participation est refusée, il est recommandé d'utiliser comme traitement la meilleure thérapie du moment selon les données probantes. Les essais cliniques et les études peuvent comprendre les essais cliniques multicentriques, les études biologiques, les études sur les soins de soutien, les études sur la qualité de vie et les études sur le suivi à long terme. Pour les patients qui ont une rechute, la participation précoce aux essais cliniques de phases I et II peut être appropriée.

Le meilleur traitement fondé sur les données probantes pour chaque enfant atteint de Rb se situe dans le contexte d'une mûre réflexion sur les essais cliniques progressifs. On

peut accéder à ces essais par le biais de consortiums internationaux, tel le Groupe d'oncologie pédiatrique (COG), de groupes nationaux, tel le Réseau de recherche canadien C17, ou d'institutions individuelles, tel le *Hospital for Sick Children* de Toronto.

LE TRAITEMENT—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que les enfants atteints de Rb soient soignés par une équipe multidisciplinaire qui offre en collaboration des soins coordonnés et partagés dans ces centres spécialisés, où l'expertise, les protocoles de mise à jour et les équipements modernes sont accessibles pour obtenir une gestion optimale du Rb [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les centres de soins tertiaires du Rb travaillent ensemble pour assurer les meilleurs soins à chaque enfant. Cela peut comprendre l'orientation des enfants d'un centre à l'autre pour consultation ou accès à des ressources techniques ou humaines particulières [*Consensus*].
3. Nous recommandons que l'inclusion dans un essai clinique officiel demeure la norme pour améliorer le traitement et les soins des enfants atteints de cancer, y compris le Rb [*Consensus*].

Les traitements oculaires

4. Nous recommandons que l'énucléation soit pratiquée pour les yeux des Groupes D et E de la CIRI lorsque l'autre œil est normal ou du Groupe A [*Consensus*].
5. Nous recommandons que la thérapie visant à sauver l'œil atteint demeure l'exception pour les yeux des Groupes C et D de la CIRI, lorsque l'autre œil est normal ou du Groupe A [*Consensus*].
6. Nous recommandons que l'énucléation directe *sans* chimiothérapie préalable soit effectuée pour les yeux du Groupe E de la CIRI, qui possèdent un risque de métastases systémiques difficiles à traiter. La chimiothérapie avant énucléation est dangereuse, puisqu'elle peut masquer des caractéristiques de propagation extraoculaire causant la sous-classification et le sous-traitement d'une maladie systémique [*Niveau 2*].⁹³
7. Nous recommandons l'énucléation pour les tumeurs récidivantes lorsque tous les autres modalités de traitement (y compris la radiothérapie par faisceau externe) ont failli, pour prévenir la propagation de la tumeur en dehors de l'œil ou lorsque les complications préviennent l'évaluation et le traitement d'une maladie progressive [*Consensus*].
8. Nous recommandons la cryothérapie pour le traitement de petits Rb périphériques, et (ou) la thérapie au laser pour de petits Rb postérieurs, principalement dans les yeux des Groupes A, B et C de la CIRI, ou pour récurrence après d'autres thérapies [*Consensus*].
9. Nous recommandons que la cryothérapie après incision conjonctivale soit utilisée pour un Rb postérieur réfractaire à la thérapie focale au laser [*Consensus*].

10. Nous recommandons l'utilisation de la cryothérapie avant la chimiothérapie 24 à 72 heures avant celle-ci pour accroître la pénétration du médicament dans l'œil, particulièrement pour l'envahissement du vitré, mais pas en présence d'un décollement de la rétine [*Consensus*].

La chimiothérapie

11. Nous recommandons que les patients atteints de Rb soient invités à participer à tout essai clinique approprié et accessible [*Consensus*].
12. Nous recommandons que la chimiothérapie systémique consolidée par la thérapie focale remplace la radiothérapie primaire par faisceau externe [*Niveau 2*].⁴⁷
13. Nous recommandons la chimiothérapie comme traitement primaire de l'atteinte bilatérale des Groupes B, C ou D de la CIRI et thérapie limitée pour les cas unilatéraux des Groupes B ou C avec potentiel visuel [*Consensus*].

La radiothérapie

14. Nous recommandons que la radiothérapie soit utilisée seulement comme thérapie de sauvetage pour l'œil restant après échec de la chimiothérapie et de la thérapie focale pour contrôler la douleur [*Consensus*].

La maladie extraoculaire

15. Nous recommandons que le spécialiste du Rb impliqué dans le cas de l'enfant revoie les caractéristiques pathologiques de chaque œil énucléé pour en vérifier les caractéristiques à risque élevé, y compris l'envahissement du nerf optique, de la sclère, de la choroïde ou du segment antérieur, qui pourrait prédisposer à la maladie extraoculaire ou à la maladie métastatique [*Niveau 2*].¹²²
16. Lorsqu'il y a observation de caractéristiques à risque élevé, y compris l'envahissement du nerf optique, de la sclère, de la choroïde ou du segment antérieur, nous recommandons le traitement avec chimiothérapie prophylactique avec idéalement l'inclusion dans une étude clinique [*Niveau 2*].¹²²
17. Nous recommandons que la maladie métastatique et extraoculaire (orbitaire) soit traitée dans le cadre d'un essai clinique, si disponible [*Consensus*].
18. Nous recommandons que les protocoles de traitement extraoculaire du Rb comprennent généralement, mais sans y être limités, la radiation orbitaire pour récurrence orbitaire après énucléation, la chimiothérapie systémique, la transplantation de cellules souches de moelle osseuse après une bonne réaction à la chimiothérapie systémique, et la chimiothérapie intrathécale pour une maladie du SNC avec propagation dans les méninges. [*Niveau 2*].¹²³
19. S'il y a métastase du Rb dans la moelle osseuse, de l'os ou d'autres organes ou tissus, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réponse à la chimiothérapie [*Niveau 2*].¹²³
20. Si le Rb se propage dans l'orbite, à la section de coupe du nerf optique, au chiasma optique ou au cerveau, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante, la chimiothérapie

intrathécale prolongée, la radiothérapie des tissus impliqués, suivi de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réponse à la chimiothérapie [*Niveau 2*].¹²³

21. Si la tumeur du Rb implique les méninges cervicales et la moelle épinière, nous recommandons un traitement palliatif [*Consensus*].
22. Nous ne recommandons pas l'exentération de l'orbite pour le Rb, car la chimiothérapie aura une palliation plus efficace, même pour la proptose massive [*Niveau 2*].¹²⁴
23. Si les cellules tumorales du Rb se trouvent dans le LCR, nous recommandons l'énucléation de l'œil, la chimiothérapie adjuvante, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques s'il y a réaction à la chimiothérapie et 3 années de chimiothérapie intrathécale. [*Consensus*].

LE SUIVI

Introduction

Le savoir sur le cancer infantile a progressé énormément au cours de la dernière décennie et les technologies pour soigner la maladie ont grandement évolué. Les taux de survie ont augmenté de façon spectaculaire depuis 40 ans. Les statistiques de 2008 sur le cancer indiquent en effet un taux général de guérison de 82 % chez les enfants de 0 à 14 ans;¹²⁵ c'est dire que le nombre des survivants du cancer infantile augmente aussi. Depuis que le rétinoblastome (Rb) est guérissable quand la tumeur oculaire est retirée à temps, le taux de survie dépasse 95 % dans les pays développés. Même s'ils sont peu nombreux, les enfants qui ont un Rb métastatique peuvent maintenant espérer une guérison, grâce aux nouvelles thérapies qui comprennent une chimiothérapie à forte dose et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Depuis 1960, la guérison du Rb, qui sauve l'œil et la vue, s'obtenait grâce au traitement primaire avec radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie). Malheureusement, quelques années après, on a reconnu que la radiation augmentait nettement le risque de cancers secondaires non Rb chez les personnes qui avaient des mutations constitutionnelles d'un allèle du gène *RBI*. Le risque de décès d'un cancer secondaire non Rb a augmenté beaucoup plus que celui du Rb initial. Dans les années 1990, la chimiothérapie a grandement remplacé la radiothérapie comme premier traitement du Rb intraoculaire; mais 18 ans après, les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie ne sont toujours pas évidents.

Tous les survivants du cancer infantile font face à la possibilité de problèmes chroniques de santé. On estime que 58 % de ces survivants souffrent d'au moins un problème chronique de santé et 32 % en ont 2 ou plus;^{126,127} et, parmi ceux qui en ont au moins un, 44 % ont signalé être affectés négativement par leur cancer infantile.¹²⁸

La poursuite systématique des soins auprès des survivants

ants du cancer infantile comporte plusieurs avantages, notamment : le monitoring des effets tardifs, la surveillance des problèmes courants de santé et des possibilités de cancer secondaire non Rb, la promotion de la santé, le conseil génétique et la participation à la recherche. Les possibilités de barrière au suivi à long terme comprennent les ressources inadéquates, le manque de sensibilisation du patient et le manque de sensibilisation du système de soins pour adultes aux besoins des survivants du cancer infantile, particulièrement ceux qui ont des besoins très spécialisés, comme les survivants du Rb. L'accès aux soins continus, spécialisés ou particuliers, dépend grandement de l'endroit et de l'intérêt principal d'une localité.¹²⁹

Dans le présent chapitre, nous recommandons une approche systématique au suivi clinique des survivants du Rb. Nous mettons l'emphase sur le besoin d'informer les survivants et de leur indiquer comment, après leur passage dans un service pédiatrique, trouver les professionnels de la santé pertinents pour coordonner leurs soins courants en regard des besoins.

Définitions

Le suivi immédiat

Le suivi immédiat met l'accent sur la surveillance ophtalmologique active des tumeurs Rb nouvelles ou récidivantes, la réhabilitation visuelle et le monitoring à moyen terme des effets tardifs des traitements. Le suivi commence aussitôt après le dernier traitement actif du Rb (chimiothérapie, radiothérapie, thérapie locale ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques) et se poursuit jusqu'à l'âge de 9 ans, ou 5 ans après le dernier traitement actif. Il comprend la surveillance de la récurrence de la maladie et des nouvelles tumeurs Rb dans les yeux, ainsi que le monitoring et le traitement des effets secondaires du traitement. La période de suivi immédiat ne comprend pas le traitement actif du Rb (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

Le suivi à long terme

La période de suivi à long terme du Rb commence après l'âge de 9 ans, ou 5 ans après le dernier traitement actif. Les patients n'ont pas de maladie évidente et le risque de récurrence est minime. Le suivi à long terme se concentre sur la survie, le monitoring des effets tardifs des traitements du cancer, les soins ophtalmologiques courants, le conseil génétique et la surveillance des lésions malignes secondaires non Rb.

Les effets tardifs

Les effets tardifs se rapportent aux « complications associées à la thérapie » ou « aux effets indésirables » qui résultent du traitement et persistent ou surgissent une fois le traitement terminé. Ils peuvent résulter de la chirurgie, de la chimiothérapie et (ou) de la radiothérapie. Ils peuvent être aussi des séquelles associées au cancer original ou résulter de problèmes psychosociaux associés à l'ensemble des traitements reçus.

La survie

Les survivants sont ceux dont on a diagnostiqué le cancer et qui ont été traités à cet effet. Ce sont peut-être aussi les membres de la famille et les amis qui ont partagé l'expérience du cancer. La survie, c'est globalement l'expérience de vivre avec un diagnostic de cancer, pendant et après le traitement. Selon le National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship (l'Office de survivance au cancer de l'Institut du cancer des États-Unis), « Une personne est considérée comme survivante du cancer à partir du diagnostic et pendant le reste de sa vie. Les membres de la famille, les amis et le personnel soignant sont aussi touchés par l'expérience de survie et doivent être compris dans cette définition. » (Notre traduction.)

Le suivi ophtalmologique

Une surveillance inadéquate des yeux après le traitement peut contribuer au retard du diagnostic de récurrence, à l'apparition de tumeurs et d'effets secondaires dus au manque de traitement. Il faut alors procéder à l'ESAG ou à l'examen avec dilatation de la pupille.

L'examen sous anesthésie générale (ESAG)

L'anesthésie générale permet d'examiner complètement la rétine pour vérifier l'activité et la récurrence de la tumeur chez les enfants dont les yeux ont été traités pour des tumeurs; ce sont ordinairement des enfants de moins de 3 ans ou plus âgés dont les tumeurs originales sont toujours présentes. L'anesthésiste pédiatrique qui travaille régulièrement avec l'équipe du Rb facilite grandement les procédures et aide les enfants à réagir efficacement à la reprise fréquente de l'ESAG, se prolongeant ainsi dans les premières années de leur vie. Pendant le traitement et le suivi immédiats, l'intervalle entre les ESAG peut être aussi court que 3 semaines; si se prolonge à mesure que l'activité de la tumeur et le risque de récurrence diminuent. On s'attend à ce que les tumeurs oculaires nouvelles et (ou) récurrentes surviennent dans les premières années après le traitement du Rb intraoculaire, particulièrement chez les patients qui ont des mutations *RBI* constitutionnelles de la lignée germinale (voir le chapitre intitulé « L'Analyse génétique »).¹³⁰ L'équipe multidisciplinaire peut alors choisir de contrôler les petites tumeurs avec la thérapie focale, ou même la chimiothérapie, si cela est indiqué (voir le chapitre intitulé « Le traitement »).

Les ESAG continueront jusqu'à ce que l'équipe soit convaincue que le risque de récurrence ou de nouvelle tumeur soit minime; c.-à-d. lorsque les tumeurs auront été inactives pendant 8 à 12 mois (sans besoin de laser ni de cryothérapie), et jusqu'à ce que l'enfant avec mutations *RBI* de la lignée germinale ait 3 ans et plus. Le suivi avec dilatation pupillaire complète peut continuer à la clinique aussi longtemps que l'enfant pourra coopérer. L'apparition tardive de nouvelles tumeurs tend à survenir à la périphérie de la rétine où elles ont moins d'impact sur la vision,¹³⁰ mais il est plus difficile de les localiser adéquatement lors de l'examen avec pupille dilatée à la clinique oculaire, ce qui

peut nécessiter le recours à l'ESAG. L'évaluation de l'acuité visuelle et l'examen de la cavité orbitaire peuvent se faire à chaque visite à la clinique et à chaque ESAG. Les réfractions régulières lors de l'ESAG peuvent aider à détecter les erreurs réfractives qu'on ne pourrait pas voir en se concentrant sur le contrôle de la maladie. L'aide d'un oculariste ou d'un chirurgien de l'orbite peut être utile pour des problèmes liés à la cavité orbitaire.

Les visites à la clinique d'ophtalmologie

Quand l'enfant est prêt à passer de l'ESAG à la clinique oculaire, il est important de lui procurer une évaluation des yeux régulièrement (à tous les 6 mois) jusqu'à l'âge de 9 ans. L'examen clinique comprend l'évaluation visuelle, l'examen de la rétine avec dilatation complète et l'évaluation de l'alignement des yeux.

L'évaluation porte aussi sur les complications de la thérapie focale ou de la radiothérapie, comme la kératopathie (sécheresse et érosions oculaires) ou la cataracte. La thérapie au laser par une pupille partiellement dilatée peut entraîner l'atrophie du bord pupillaire de l'iris (synéchie postérieure). L'excès de laser peut causer une gliose, des hémorragies et la condensation du vitré, le décollement de la rétine, le déclenchement de tumeurs ou de cataractes.⁹⁹ Le décollement de la rétine est une complication immédiate connue de la cryothérapie, qui peut être difficile à traiter dans l'œil atteint de Rb. Les décollements peuvent se résoudre avec la régression de la tumeur, mais beaucoup peuvent demeurer à long terme et entraîner la perte de vision. Le rattachement chirurgical de la rétine peut se faire quand il n'y a pas d'évidence de Rb actif depuis au moins un an.

Le potentiel visuel d'un œil compromis par des cicatrices peut être maximisé par un traitement comme l'occlusion du meilleur œil pour prévenir l'amblyopie.¹³¹ On dit souvent que les verres faits de matériel incassable, tel le polycarbonate, protègent l'œil restant d'un enfant fonctionnellement unioculaire à la suite d'un traumatisme. Sans utilisation constante, la capacité protectrice d'un tel appareil oculaire

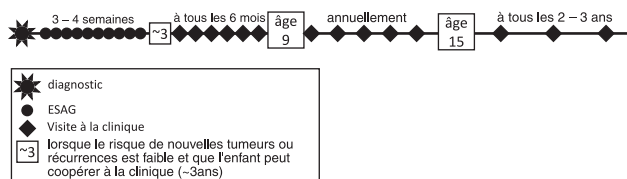


Figure 6—Calendrier des ESAG et des visites à la clinique pour enfants atteints de Rb. Dès le diagnostic posé, l'enfant sera vu pour évaluation à toutes les 3 ou 4 semaines, selon l'étendue de l'activité tumorale. Lorsque les tumeurs du Rb demeurent inactives pendant une période significative après le traitement et que le risque de nouvelles tumeurs ou récurrences est faible, le suivi actif pour la surveillance de nouvelles tumeurs peut alors se poursuivre à la clinique, pourvu que l'enfant puisse coopérer (à environ 3 ans), avec un examen à tous les 6 mois. Après 9 ans, le suivi à long terme commence avec des visites annuelles. Après 15 ans, les visites peuvent se poursuivre à tous les 2 ou 3 ans pour le reste de la vie du patient.

est réduite. Il faut examiner l'orbite quand l'œil a été retiré (voir la section « Le suivi de la cavité orbitaire énucléée » ci-dessous). Entre 9 et 15 ans, la visite à la clinique oculaire est annuelle. Après 15 ans, elle se fait à tous les 2 ou 3 ans le reste de la vie (Figure 6).

Le suivi de la cavité orbitaire énucléée

Les soins de la cavité orbitaire commencent à l'énucléation et se poursuivent à chaque ESAG et à chaque visite à la clinique. Le suivi comprend l'examen pour l'infection, l'exposition ou l'extrusion de l'implant, ou l'état de la prothèse oculaire. L'infection de l'orbite se cultive et se traite avec les antibiotiques pertinents. Les expositions ou extrusions de l'implant orbitaire sont promptement réparées. La retour de l'infection et de l'écoulement peut parfois demander le remplacement de l'implant, surtout si celui-ci est poreux. Une greffe dermique grasse peut résoudre le problème d'irritation chronique de l'implant. La prothèse se nettoie à l'eau savonneuse avant de la remettre en place après l'examen. L'oculariste verra régulièrement à vérifier, polir, élargir ou remplacer la prothèse. Finalement, on enseigne à la famille et à l'enfant comment enlever et prendre soin de la prothèse oculaire.

La réhabilitation de la vision et le soutien

Les survivants du Rb d'âge scolaire qui ont une réduction importante du champ visuel ou une acuité visuelle de moins de 6/12 peuvent être soumis à une évaluation visuelle pour optimiser un plan d'aide et de ressources.¹³² Les enfants et les adultes qui ont une déficience visuelle peuvent bénéficier des rapports avec des personnes qui, ayant les mêmes problèmes, leur serviraient de mentors. Pour le Canada hors Québec, l'Institut national canadien des aveugles (INCA) et, pour le Québec, les différents organismes de réhabilitation en basse vision mandatés par le gouvernement provincial peuvent aider en ce qui a trait à l'évaluation de la basse vision, à l'équipement et aux programmes pour optimiser l'information, l'emploi et les expériences.

Le suivi en oncologie

Les enfants qui ont été soumis à une chimiothérapie adjuvante, à une radiothérapie ou à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ont tous besoin de suivi en oncologie pour surveiller un retour de la maladie et les effets tardifs des thérapies qu'ils ont reçues. Ces procédés peuvent se répartir ordinairement entre les suivis immédiat et à long terme, bien qu'en réalité ceux-ci se chevauchent et l'accent porte sur l'évolution du suivi avec le temps pour chacun des patients.

Le suivi général en oncologie

Les lignes directrices fondées sur des données probantes pour le suivi général des survivants du cancer sont accessibles, notamment dans le *Children's Oncology Survivorship Guidelines*,¹³³ le *United Kingdom Children's Cancer and Leukemia Follow-up Practice Statement*,¹³⁴ le *Scottish*

Intercollegiate Guidelines Network,¹³⁵ et dans les lignes directrices du suivi intégrées dans les essais cliniques. La section suivante décrit les suivis suggérés pour les enfants traités selon les divers scénarios de la maladie du Rb et son traitement.

Les enfants qui n'ont pas été traités par chimiothérapie

Les enfants atteints de Rb qui ont subi une énucléation comme soins primaires et dont le test sanguin s'est avéré négatif quant à la découverte de mutations *RBI* dans leur tumeur ne requièrent pas de suivi en oncologie, car ils n'ont pas reçu de chimiothérapie et leur risque de cancer secondaire non Rb est près de celui de la population normale.

Outre le conseil génétique (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »), tous les enfants ayant des mutations *RBI* de la lignée germinale bénéficient du suivi ordinaire en clinique d'oncologie jusqu'à l'âge de 18 ans. Le suivi est alors transféré à un programme alternatif de suivi accessible localement. Chaque visite à une clinique d'oncologie comprend aussi le conseil pour les parents et les enfants qui grandissent (voir la section intitulée « Le conseil génétique sur le risque de lésion maligne secondaire non Rb »).

Les enfants qui ont été traités par chimiothérapie

Le suivi immédiat en oncologie des survivants du Rb se fait durant les 5 années qui suivent la chimiothérapie et à des intervalles de 3 à 6 mois; le suivi à long terme se fait à intervalles de 1 ou 2 ans jusqu'à l'âge de 18 ans, de préférence dans le cadre d'un programme de suivi pour adultes, si possible.

Chaque visite à la clinique d'oncologie comprend la mise à jour de l'histoire médicale, l'évaluation du poids, de la grandeur et des signes vitaux, l'examen physique, l'évolution du développement et de l'éducation, la numération globulaire, y compris la formule leucocytaire et la numération plaquettaire. Compte tenu du schéma chimiothérapeutique reçu, on pourra surveiller l'apparition d'effets tardifs. La plupart des enfants traités par chimiothérapie pour le Rb recevront maintenant des combinaisons de carboplatine, d'étoposide et de vincristine seules. Des agents additionnels seront ordinairement administrés dans le cadre d'essais cliniques, tenant compte des recommandations touchant le monitoring des effets tardifs. Le monitoring peut comprendre la surveillance des complications suivantes propres aux médicaments :

La carboplatine

- **L'ototoxicité** : La carboplatine comporte un faible risque de perte auditive aux fréquences élevées qui a peut-être besoin d'aide. L'audiogramme tonal de série (y compris le test des fréquences élevées) sert à surveiller les déficiences auditives. L'audition devait être vérifiée 3 mois après la chimiothérapie, puis entre 1 et 5 ans après, selon l'indication clinique.
- **La néphrotoxicité** : Il y a un faible risque de lésion rénale tubulaire ou glomérulaire due à la carboplatine,

qu'un examen de la fonction rénale permet de surveiller. La mesure de l'azote uréique du sang (BUN), de la créatinine et des électrolytes se fait 3 mois après la chimiothérapie, puis annuellement selon l'indication clinique. Le taux de filtration glomérulaire (GFR) (par dépistage de radionucléide ou par clairance de la créatinine de l'urine en 24 heures) est vérifié une fois la chimiothérapie terminée puis à des intervalles de 5 ans, selon l'indication clinique. La pression sanguine est prise annuellement.

- **Cancer secondaire non Rb** : La carboplatine comporte un très faible risque de leucémie myélodysplasique ou myéloïde. Ce risque est inférieur à celui que comporte l'étoposide, mais peut durer plus longtemps.

L'Étoposide

- **Le cancer secondaire non Rb** : L'étoposide possède un faible risque de leucémie myéloïde aiguë ou de myélodysplasie secondaire. Le risque est plus important pendant les deux années suivant la thérapie, puis diminue.^{115,136} Une vérification sériée de la FSC est effectuée au moins à chaque année pendant 10 ans, due au risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, puis, par la suite, selon l'indication clinique.

La vincristine

- **La neuropathie** : La vincristine cause des neuropathies périphériques qui se résolvent toujours avec le temps. Les symptômes de fourmillements et la perte de réflexes ostéotendineux profonds sont rares mais possibles et finissent ordinairement par se résoudre. Le suivi des survivants devrait comprendre l'évolution de leur histoire et l'examen régulier de la persistance de la neuropathie périphérique.

Les enfants avec caractéristiques de risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé

Les caractéristiques à risques cliniques et pathologiques élevés dans l'œil énucléé placent le patient à risque de voir le Rb se propager en dehors de l'œil, le plus souvent à la moelle osseuse et rarement aux autres organes (métastases systémiques), ou encore au système nerveux central (SNC) ou au liquide cérébro-rachidien (LCR).

Les caractéristiques à risque clinique élevé, définies dans la classification Tumeur, Ganglion (Node), Métastase (TNM) de 2009,⁸⁷ se répartissent ainsi :

T4 : Maladie locale grave

- T4a : Envahissement du nerf optique
- T4b : Envahissement de l'orbite
- T4c : Extension intracrânienne en deçà du chiasma
- T4d : Extension intracrânienne au-delà du chiasma

Les caractéristiques à risque pathologique élevé, définies dans la classification TNM de 2009,⁸⁷ se répartissent ainsi :

pT2 : Tumeur avec envahissement minime du nerf optique et (ou) de la choroïde

- pT2a : La tumeur envahit superficiellement la tête du

nerf optique mais ne s'étend pas au-delà de la lame criblée **ou** elle montre un envahissement focale de la choroïde.

- pT2b : La tumeur envahit superficiellement la tête du nerf optique mais ne s'étend pas au-delà de la lame criblée **et** elle montre un envahissement focal de la choroïde.

Les enfants avec caractéristiques de risques pathologiques extrêmement élevés dans l'œil énucléé

Les caractéristiques à risque pathologique extrêmement élevé, définies dans la classification TNM de 2009,⁸⁷ requièrent un suivi plus intensif et une surveillance plus attentive de la possibilité de métastase. Elles se répartissent ainsi :

pT3 : Tumeur avec envahissement important du nerf optique et (ou) de la choroïde

- pT3a : La tumeur envahit le nerf optique au-delà de la lame criblée mais pas à la résection chirurgicale **ou** elle montre un envahissement massif de la choroïde, > 3 mm dans toutes les dimensions.
- pT3b : La tumeur envahit le nerf optique au-delà de la lame criblée mais pas au plan de section chirurgicale **et** elle montre un envahissement massif de la choroïde > 3 mm dans toutes les dimensions.

pT4 : La tumeur envahit le nerf optique au plan de section ou montre une extension extraoculaire ailleurs, et se répartit ainsi

- pT4a : La tumeur envahit le nerf optique au plan de section mais ne montre pas d'extension extraoculaire,
- pT4b : La tumeur envahit le nerf optique à la ligne de récession et montre une extension extraoculaire.

Tous les patients qui ont un risque très élevé de propagation dans le SNC ou de métastases systémiques à cause des caractéristiques pathologiques indésirables des yeux énucléés font l'objet d'une surveillance allant jusqu'à 5 ans avec ponctions lombaires périodiques (à tous les 3 à 8 mois). D'autres mesures s'ajoutent uniquement pour les patients à risque extrêmement élevé, à savoir : la ponction médullaire osseuse bilatérale de la crête iliaque postérieure, l'IRM de la tête et de l'orbite et l'IRM de tout le corps.⁸⁹ L'IRM est préférable au suivi par tomodensitométrie afin de réduire l'exposition à la radiation lors du diagnostic, laquelle accroît le risque de lésion maligne secondaire non Rb.⁸⁸ Bien que l'IRM de tout le corps ne soit pas largement accessible, l'équipement d'IRM accessible dans la plupart des institutions pourrait servir à cette étude à condition d'utiliser un protocole d'imagerie par écho de spin rapide (ESR) avec inversion rapide dans le protocole d'inversion-récupération (IRIR) pour dépister rapidement les séquences jugées T2 de tout le corps.⁹⁰

Les enfants avec propagation métastatique ou trilatérale du rétinoblastome

Les enfants qui présentent une extension métastatique sont définis dans la Classification TNM de 2008¹³⁷ et se répartissent ainsi :

M1 : Métastase

- M1a : Lésion simple dans des sites autres que le SNC
- M1b : Lésions multiples dans les sites autres que le SNC
- M1c : Lésion(s) préchiasmatique(s) dans le SNC
- M1d : Lésion(s) postchiasmatique(s) dans le SNC
- M1e : Envahissement leptoméningée et (ou) de LCR

Les enfants qui ont une extension métastatique établie, systémique ou au SNC, ou ceux qui ont des tumeurs trilatérales, auront reçu une thérapie intensive, impliquant ordinairement une chimiothérapie à forte dose et une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir le chapitre intitulé « Le traitement »), probablement suivie d'un essai clinique. Leur suivi devra être individualisé pour considérer les toxicités additionnelles associées à ces traitements.

Le suivi pour détection du rétinoblastome trilatéral ou du cancer secondaire non Rb

Les enfants qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale ont une prédisposition au Rb. Toutefois, considérant la rareté de cette maladie, la reprise du dépistage du Rb trilatéral par IRM de la tête et des orbites après une première IRM négative n'est actuellement pas pratiquée au Canada.

Bien que le risque de cancer secondaire non Rb soit élevé chez cette cohorte de patients, l'IRM du corps entier pour la détection de cancer secondaire non Rb n'est pas faisable et n'a pas été validée par les essais cliniques. La mesure la plus efficace de nos jours pourrait être de conseiller les patients au sujet du risque de lésion maligne secondaire non Rb.

Le conseil génétique sur le risque de lésion maligne secondaire non Rb

Tous les survivants d'un cancer infantile ont un risque accru de lésion maligne secondaire non Rb,¹³⁸ et ont besoin de conseil. Le risque dépend cependant de plusieurs facteurs, notamment la maladie sous-jacente, l'histoire génétique et familiale et les traitements reçus, y compris ceux de chimiothérapie et de radiothérapie.^{139,140}

*Les patients sans mutations *RBI* de la lignée germinale*

Les survivants qui ont une maladie unilatérale, sans détection de mutation *RBI* de la lignée germinale, et qui n'ont pas reçu de thérapie additionnelle ont un risque de lésion maligne secondaire non Rb qui se rapproche de celle de la population normale et demande peu de conseil, sinon aucun.

Les survivants qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante devraient être conseillés sur le risque légèrement accru de lésion maligne secondaire non Rb selon les agents de chimiothérapie auxquels ils ont été exposés (voir le chapitre intitulé « Le suivi général en oncologie »).

*Les patients avec des mutations *RBI* de la lignée germinale*

Les personnes qui sont porteuses de mutations *RBI* (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique ») ont un risque

accru de lésion maligne secondaire non Rb et devraient être conseillées comme suit :

- Elles auront un risque de cancer toute leur vie parce qu'elles ont un gène *RBI* défectueux.⁶⁰
- Elles sont probablement plus sujettes que les autres aux maladies suivantes : l'ostéosarcome, le sarcome des tissus mous, le mélanome malin, les tumeurs cervicales, y compris le gliome et le glioblastome multiforme, et les lésions malignes d'adulte comme les carcinomes pulmonaires, de la vessie et autres.
- Les facteurs susceptibles d'accroître davantage leur risque de cancer comprennent : le tabagisme, la fumée secondaire, l'irradiation diagnostique (d'autres problèmes de santé peuvent l'emporter sur les risques et soutenir le recours à l'irradiation diagnostique), l'exposition excessive aux radiations UV et d'autres agents endommageant l'ADN.
- Une riche diète d'antioxydants naturels présents naturellement dans les fruits et légumes verts, jaunes, rouges et oranges, surtout les légumes à feuillage vert et cruciforme (famille des choux) peuvent minimiser le dommage à l'ADN, qui mène au cancer, et réduire le risque d'un éventuel développement cancéreux.
- L'imagerie diagnostique répétée et d'autres tests de dépistage des possibilités de cancer secondaire non Rb ne représentent *pas* une approche raisonnable.
- Il est important de dresser une liste des suspicions et d'augmenter la vigilance pour tout symptôme et signe inexplicable ou inattendu qui pourraient être un indice de cancer, ex. douleur osseuse, tuméfaction inexplicable.
- Un diagnostic précoce et un traitement au bon moment améliorent la chance de guérison.
- Les parents devraient dire à leur médecin qu'ils sont porteurs d'une mutation dans le gène *RBI* suppresseur de la tumeur et qu'il faudrait faire une échographie et une IRM, plutôt que de recourir au dépistage par tomographie ou radiographie.
- Le conseil génétique est important pour les porteurs de mutation *RBI* et leur parenté (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).

Les patients avec des mutations *RBI* de la lignée germinale traités par radiothérapie

Les survivants du Rb qui ont des mutations de la lignée germinale du gène *RBI* (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique ») sont à risque supérieur de développement de tumeurs secondaires non Rb, particulièrement s'ils subissent une radiothérapie,^{48-51,59,60,78,79,116,117,141-149} nécessitant un suivi à long terme.

Les personnes qui ont reçu une radiothérapie peuvent bénéficier de conseils les informant que si cette thérapie leur a sauvé l'œil, le traitement a induit une hausse à long terme du risque subséquent de cancer non Rb, particulièrement dans le champ de la radiation. On leur conseille donc de prendre en note les suspicions et les données de surveillance

des possibilités de ce type de cancer secondaire non Rb induit par la radiation.

Les lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation sont particulièrement communes durant la première année de vie des patients. Les enfants avec une mutation *RBI* traités au-delà de la première année demeurent cependant toujours à risque de lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation.⁶¹ De plus, le risque élevé de lésions malignes non Rb induites par la radiation ou sporadiques dure toute la vie chez les personnes qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale. Les lésions malignes secondaires non Rb induites par la radiation comprennent l'ostéosarcome, le sarcome des tissus mous, le glioblastome multiforme et d'autres tumeurs cervicales malignes et le mélanome malin. Outre ces tumeurs, les lésions malignes secondaires non Rb comprennent aussi les cancers adultes comme celui du poumon, de la vessie, de la thyroïde et d'autres types de carcinome.⁶⁰

L'introduction de nouvelles techniques de radiation, comme la radiothérapie stéréotactique, l'IMRT, la brachythérapie avec plaque locale et la radiothérapie à faisceau de proton, peut limiter l'exposition à la radiation aux tissus immédiats et aider à réduire le risque de lésions malignes secondaires ou d'autres effets éventuels induits par la radiation.^{119,120,150,151}

La surveillance active des lésions malignes secondaires non Rb pendant toute la vie n'est cependant ni pratique ni possible pour plusieurs raisons :

- la fréquence de la surveillance effective pour obtenir un « diagnostic précoce » devrait être d'au moins 4 fois par année;
- le corps entier devrait être soumis à l'imagerie pour avoir une surveillance efficace;
- la tomographie augmente de façon significative les risques de la radiation,⁸⁸ de sorte qu'elle est contre-indiquée pour la surveillance, surtout chez les personnes qui ont des mutations *RBI* dans le sang; et il n'y a pas de modalités d'imagerie pour la tomographie de tout le corps;
- la scintigraphie osseuse et au gallium comportent aussi l'exposition de tout le corps à la radiation;
- l'utilité de l'échographie pour la surveillance est limitée et l'imagerie de tout le corps est impossible; et
- l'IRM de tout le corps n'est accessible que dans quelques institutions.⁸⁹

Actuellement, le compromis pratique est d'enseigner « une plus grande sensibilisation au cancer » aux parents et aux enfants qui grandissent. Ainsi, on les encourage à tenir une liste des symptômes et signes suspects et on leur apprend à réagir rapidement et efficacement. Plus précoce est le diagnostic d'une lésion maligne secondaire non Rb, plus le traitement entraînera vraisemblablement une guérison et plus on réduira le coût des soins.

Le conseil à long terme des parents, des enfants qui grandissent et des survivants adultes du Rb comprend les conseils génétiques, la planification familiale et la discussion des

moyens de minimiser les possibilités d'effets indésirables des traitements et les risques de lésions malignes secondaires du Rb. Le conseil le plus efficace se fait par des séances face-à-face répétées à chaque visite à la clinique, ce qui donne aux parents, aux enfants plus vieux et aux adultes l'occasion de poser des questions et demander des éclaircissements. La croissance et le cheminement des enfants vers la maturité feront aussi progressivement l'objet d'échanges et d'éducation sur la sensibilité au cancer au cours du suivi. Des exemples concrets servent à illustrer les sujets de discussion. Le but est d'assurer que cette information soit intégrée pour la vie dans le style de vie des personnes qui ont des mutations de la lignée germinale *RBI*.

Les effets secondaires à long terme de la radiation

Alors que la radiation augmente le risque de cancers secondaires autres que le Rb chez les personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale, décrite ci-dessus,^{61,79} les patients devraient être avisés des autres effets à long terme de la radiation, notamment :

- Les difformités esthétiques de la croissance – Elles peuvent demander une chirurgie reconstructive cranio-faciale lorsque le patient a atteint sa pleine croissance. Ces difformités sont moins communes grâce aux techniques modernes de radiation.¹²¹
- Les cataractes et la kératopathie – On peut enlever la première et remédier à la seconde.
- Les effets tardifs sur le système endocrinien, dus à la possibilité d'exposition de la glande hypophysaire – Bien qu'il soit faible grâce aux techniques modernes de radiothérapie, le risque peut toujours entraîner une déficience de croissance de l'hormone, l'hypothyroïdisme et la possibilité de problèmes de fertilité. En conséquence, il faudrait surveiller la fonction endocrinienne des patients qui ont reçu une radiothérapie aux cliniques d'oncologie et d'endocrinologie.

La thérapie avec plaque radioactive pour traiter les petites tumeurs locales ne comporte pas de risque d'induire les cancers secondaires non Rb ni les difformités esthétiques de croissance.

La survie

Certains survivants sont grandement affectés par leur expérience du cancer, alors que d'autres n'en ressentent que peu, ou pas, d'effet sur leur vie quotidienne. Les secteurs qui peuvent être affectés vont de la santé et de la provision des soins de santé aux opportunités d'information, d'emploi et de relations personnelles.

Bien que peu de recherches aient été entreprises dans ce domaine, certains avancent que les survivants du cancer ont plus de difficultés en matière d'emploi, de mariage et de relations, d'éducation et d'accès à l'assurance, en outre des problèmes de qualité de vie liés à la déficience visuelle que nous connaissons chez les survivants du Rb.¹²⁸ On suggère donc que tout programme de suivi à long terme comprenne l'accès à une équipe de soins multidisciplinaires qui leur

offrira non seulement des soins médicaux et infirmiers, mais aussi de l'aide psychologique et sociale (voir le chapitre intitulé « Les soins psychosociaux et l'accès aux services »).

LE SUIVI—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que tous les survivants du Rb reçoivent des soins individualisés : suivi et surveillance à long terme, conseil et interventions, et traitement des effets tardifs, administrés par une équipe multidisciplinaire [*Consensus*].

Le suivi en ophtalmologie

2. Nous recommandons de poursuivre les ESAG après le traitement des enfants à risque de développer de nouvelles tumeurs Rb aussi souvent qu'aux 3 semaines, ou à des intervalles plus long si l'activité de la tumeur diminue, jusqu'à ce que le risque de nouvelles tumeurs et de récurrences soit faible et que l'enfant puisse coopérer à la clinique (vers l'âge de 3 ans). La fréquence des examens sera maximale s'il s'avère que l'enfant a une mutation *RBI* de la lignée germinale [*Niveau 2*]^{54,56,130}
3. Nous recommandons de continuer les visites à la clinique après les ESAG pour poursuivre les examens de la rétine à tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 9 ans, puis annuellement jusqu'à 15 ans et à tous les 2 ou 3 ans pour le reste de la vie, comme l'illustre la Figure 6 [*Consensus*].
4. Nous recommandons de ne pas imposer d'ESAG ni de surveillance intense aux enfants dont l'analyse sanguine démontre qu'ils ne portent pas d'allèle mutant *RBI* de leur famille [*Consensus*].
5. Nous recommandons l'examen de la cavité orbitaire énucléée pour l'infection, le rajustement de la prothèse et l'exposition ou l'extrusion de l'implant à tous les ESAG et à toutes les visites à la clinique [*Consensus*].
6. Nous recommandons de prescrire et de surveiller l'utilisation de lunettes de protection des yeux pour les enfants qui ne fonctionnent que d'un œil [*Consensus*].
7. Nous recommandons que les survivants du Rb d'âge scolaire ayant un champ visuel réduit ou une acuité de moins de 6/12 subissent une évaluation visuelle et soient dirigés vers l'Institut national canadien des aveugles (INCA) ou encore vers un organisme de réhabilitation en basse vision agréé par le gouvernement du Québec, pour plus d'assistance au besoin [*Consensus*].

Le suivi en oncologie

8. Nous recommandons que les survivants du Rb qui sont traités par chimiothérapie ou radiothérapie par faisceau externe (radiothérapie) soient suivis en oncologie à des intervalles de 3 à 6 mois pendant 5 ans après la thérapie, puis à tous les 1 ou 2 ans jusqu'à 18 ans et, ensuite, à tous les 2 ans pour toute la vie, dans un service d'oncologie pour adultes [*Consensus*].
9. Nous recommandons que les personnes qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale ou celles qui ont survécu à un Rb sans atteinte de la lignée germinale mais qui ont été traitées par chimiothérapie ou radiothérapie

soient vues en clinique d'oncologie pour conseil génétique au sujet du risque de cancer secondaire non Rb, et cela annuellement jusqu'à 18 ans puis à tous les 2 ans le reste de leur vie dans un service d'oncologie pour adulte [*Consensus*].

10. Nous recommandons que l'IRM remplace si possible la tomographie par émission de positons chez les patients qui ont des mutations *RBI* de la lignée germinale, puisque le diagnostic par radiation peut accroître le risque déjà significatif de malignités secondaires non Rb [*Niveau 2*].⁸⁸
11. Lorsque les données cliniques ou pathologiques indiquent un risque de Rb extraoculaire (classification TNM), nous recommandons la ponction médullaire osseuse et (ou) la ponction lombaire à tous les 3 mois pendant 3 ans après la dernière chimiothérapie [*Niveau 2*].
12. Nous recommandons que les personnes à risque de métastases systémiques selon l'examen pathologique de l'œil énucléé soient surveillées pendant 5 ans avec des ponctions médullaires osseuses périodiques, l'IRM de la tête et des orbites et l'IRM de tout le corps, selon la disponibilité [*Consensus*].
13. Nous recommandons que les patients à risque de métastases dans le SNC soient examinés aux 3 à 8 mois pendant 5 ans, avec ponctions lombaires, IRM de la tête, des orbites, de la colonne vertébrale et de tout le corps,⁸⁹ si possible, puis qu'il soient suivis le reste de la vie dans le cadre d'un autre programme qui pourrait être accessible localement [*Consensus*].
14. Nous ne recommandons pas le suivi en oncologie pour les enfants qui ont un Rb unilatéral et sont traités uniquement par énucléation, et dont l'examen sanguin est négatif pour ce qui est des mutations *RBI* découvertes dans leur tumeur, puisque leur risque de cancer secondaire non Rb est près de celui de la population normale [*Consensus*].
15. Nous ne recommandons pas de reprendre l'IRM de la tête et des orbites comme moyen de dépistage chez les enfants qui ont une mutation *RBI* de la lignée germinale, puisque cela n'est pas pratiqué aujourd'hui au Canada [*Consensus*].

LES SOINS PSYCHOSOCIAUX ET L'ACCÈS AUX SERVICES

Introduction

Le rétinoblastome (Rb) survient dans l'enfance ou très tôt dans la vie et pose des défis psychosociaux aux familles et aux patients. Au diagnostic, le fardeau est celui des parents et des membres de la famille. Les enfants en sont directement affectés dans leur transition vers l'adolescence et l'état adulte, alors que la maladie et le traitement affectent leur choix de vie.¹⁵²⁻¹⁵⁷

Les soutiens psychologique et financier des familles touchées par le Rb sont importants au moment du diagnostic, pendant le traitement initial et durant tout le suivi. Certains enfants et certaines familles ont besoin de soutien continu

pendant les années scolaires. Les enfants qui ont des mutations de gènes héréditaires ont aussi besoin de soutien en matière de conseils génétiques quand ils passent à la vie adulte. Le présent chapitre présente donc une vue générale des problèmes psychosociaux qui peuvent survenir chez les patients du Rb et leurs familles. Les recommandations par consensus quant au soutien psychosocial pertinent résultent de la recherche et des meilleures pratiques cliniques courantes.

Les impacts psychosociaux du cancer pédiatrique

Les familles qui sont affectées par un cancer pédiatrique vivent une large gamme d'émotions qui commencent au premier diagnostic, se poursuivent pendant la durée du traitement et persistent souvent au cours du suivi à long terme. L'incertitude, source clé d'anxiété chez beaucoup de parents,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ persiste longtemps après le traitement et la guérison de l'enfant.^{157,161} La chimiothérapie et la radiothérapie sont des activités fort stressantes, chacune comportant des risques en contrebalance des bienfaits possibles du traitement (voir le chapitre intitulé « Le suivi »). La possibilité de récurrence de la tumeur pendant le traitement et le suivi immédiat soulèvent la possibilité de complexifications et de modifications du plan de traitement, exigeant le consentement des parents. Pour plusieurs familles, le traitement dépend du déplacement vers une autre ville et la séparation d'un précieux réseau de soutien social. Le déplacement peut imposer des changements en matière d'emploi à au moins un des parents et un lourd fardeau financier à la famille.¹⁶²⁻¹⁶⁴

La majorité de la recherche psychosociale sur le cancer pédiatrique porte sur la leucémie infantile. Les résultats indiquent que les programmes de soutien immédiat influent positivement sur le bien-être à long terme de l'enfant. Les interventions structurées réduisent l'anxiété des parents et améliorent leurs décisions et leur acceptation du traitement.^{158,165,166} Plusieurs parents considèrent l'accès à l'information sur la maladie et le traitement afférent comme étant la clé d'un réel soutien.^{167,168} Les équipes de soins interdisciplinaires offrent un moyen efficace de satisfaire aux besoins d'information et d'aide psychosociale des familles touchées par le cancer pédiatrique.¹⁶⁹

L'expérience du rétinoblastome

Le diagnostic du Rb occasionne chez les parents une détresse émotionnelle à court terme et des préoccupations à long terme face à l'évolution de l'enfant vers l'adolescence et l'âge adulte. Les réactions émotionnelles des parents, des patients et des autres membres de la famille touchant le diagnostic, le traitement, le suivi immédiat et, à long terme, l'éventuelle qualité de vie, tout cela est étudié.^{157,170,171} Beaucoup de parents vivent des niveaux de stress et de perturbation sociale semblables à ceux de parents d'enfants qui ont une déficience physique ou psychologique.¹⁷²⁻¹⁷⁶

Des parents touchés par le Rb ont dit avoir été pris de panique quand il ont pris conscience que quelque chose n'allait vraiment pas dans l'œil ou les yeux de leur enfant. Le stress

atteint son plus haut niveau dans les 2 premiers mois suivant le diagnostic du cancer.¹⁷⁷ On fait souvent état de choc, de colère, de tristesse et d'incrédulité lors du diagnostic.¹⁷⁰ Le traitement immédiat est souvent lent, engendrant un stress chronique, l'insomnie ainsi que l'inquiétude et l'anxiété face aux décisions à prendre pour le traitement et à la menace de récédive. Plusieurs parents se disent préoccupés par le bien-être de leur enfant et inquiets du rôle qu'ils devront assumer en tant que parents et soignants.^{157,170,171,178,179}

Après le traitement, l'anxiété et la confusion se tournent vers le développement du Rb et ce qu'auraient pu faire les parents pour prévenir la maladie. L'enfant qui grandit prend conscience de sa perte ou sa déficience visuelle.^{170,180} Il se concentre sur la perte de son œil, la prothèse oculaire et la modification de son visage causée par le traitement radiothérapeutique.¹⁷⁰ La prothèse oculaire ou l'asymétrie de la figure font souvent l'objet de taquineries ou de brimades.^{170,180} Les parents d'enfants d'âge scolaire atteints de Rb se disent souvent inquiets du processus d'intégration et du besoin de soutien en classe.^{157,170} La phobie qui en résulte médicalement peut se manifester pendant ou après le traitement.^{157,170}

Une fois adultes, les survivants du Rb doivent relever des défis nouveaux et différents. On a associé le Rb à des niveaux inférieurs de résultats scolaires, d'intégration sociale, d'emploi et de revenu.^{157,161,181} Alors que les jeunes adultes songent naturellement à avoir des enfants, comprendre la communication du risque à l'éventuelle progéniture devient un problème tout particulier quand on prend conscience que le Rb est transmissible.¹⁸² L'accès au conseil génétique est critique à cette période.

L'accès aux soins

La disponibilité et l'accessibilité d'un soutien psychosocial pertinent viennent compléter le traitement et les examens médicaux en cours. Le soutien à l'école, le conseil génétique, la réadaptation visuelle, le soutien financier, les soins palliatifs et le soutien en cas de deuil (décrits ci-dessous) forment une vaste gamme de soutiens, mais il arrive souvent que ceux-ci ne soient pas accessibles aux familles qui en ont besoin.

Une récente revue effectuée au Royaume-Uni indique que >90 % des centres de traitement du cancer pédiatrique embauchent des travailleurs sociaux, des spécialistes du développement de l'enfant et du jeu, des conseillers génétiques et du personnel infirmier en oncologie.¹⁶⁹ Les relations patient-personnel varient considérablement entre les institutions et la relation la plus importante est celle du conseil et du soutien psychologique. Le manque de personnel en conseil a été comblé par des équipes de traitement interdisciplinaires, qui se recoupent considérablement dans leurs rôles pour fournir des soins individuels et familiaux. Il arrive souvent que, dans ce partage des soins, des professionnels externes fournissent des soins aux familles touchées par le Rb.¹⁶⁹ Les psychologues des cliniques font rarement partie des équipes de traitement du cancer pédiatrique.^{169,183}

Les composantes des soins psychosociaux

Le soutien au patient et à la famille – Modèle de soins centré sur la famille

L'approche des soins de santé centrés sur la famille reconnaît le rôle vital que jouent les familles pour le bien-être de l'enfant. Ce modèle de soins favorise l'efficacité de la prise de décision parentale tout en respectant les valeurs culturelles et les croyances de la famille. Il encourage les mères et les pères à partager leur temps et à participer activement aux soins pendant l'hospitalisation de leur enfant. La centralisation des soins sur la famille dépend d'une estimation globale comprenant la langue et le mode de communication, les problèmes familiaux et sociaux, les facteurs de stress psychologique, les croyances et les pratiques en matière de santé.¹⁸⁴ Les soins les meilleurs sont assurés par des équipes interdisciplinaires.¹⁸⁵ Le caractère attentif et interactif des soins au stade du diagnostic a une importance toute particulière pour les parents touchés par le Rb. Si l'on minimise les raisons des parents de chercher une attention médicale et (ou) qu'on n'en tient pas compte, il est beaucoup plus probable qu'ils n'adhèrent pas au traitement. Cela peut affecter négativement le bien-être de l'enfant à long terme.¹⁷⁰

L'évaluation psychosociale structurée et les soins pendant le traitement

La présentation du Rb à la naissance et durant la petite enfance expose l'enfant et la famille à d'importantes perturbations sociales et à de grands stress psychologiques. Les parents touchés par le Rb bénéficient grandement du soutien psychosocial prodigué au moment du diagnostic, pendant et après le traitement. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque ce soutien est intégré au traitement médical.¹⁷⁰

La prestation des services de soutien psychosociaux est une composante nettement établie dans les centres de traitement du cancer pédiatrique mentionnés au R.-U. Toutefois, un examen de ce système permet de documenter quelques normes officielles de pratique et de procédures.¹⁶⁹ On peut considérer que l'esprit d'équipe avec le chevauchement des rôles de soutien des professionnels de la santé est « la meilleure pratique », mais celle-ci manque souvent de documentation officielle et son degré d'application varie. Par exemple, >75 % des centres de traitement étudiés dépendent d'évaluations psychosociales informelles dès l'accueil. Pour la plupart, les centres se tournent vers l'évaluation officielle uniquement si le besoin est dûment identifié; et le travail est alors effectué par des travailleurs sociaux. Les programmes de soutien existants se concentrent typiquement sur les patients et les parents. Peu de ressources sont disponibles pour la fratrie et les autres membres de la famille.¹⁶⁹

Le spécialiste des services éducatifs

Les spécialistes des services éducatifs (*Child Life Specialists*) sont des experts du développement de l'enfant, qui encouragent l'adaptation efficace à la vie par le jeu, la

préparation, l'éducation et diverses activités d'expression personnelle. Ils apportent un soutien émotionnel aux familles et aux enfants qui doivent faire face aux défis de l'hospitalisation. L'Académie américaine de pédiatrie affirme que la vie infantile est une composante essentielle de la qualité des soins pédiatriques,¹⁸⁶ et la plupart des institutions qui offrent des traitements pour le cancer pédiatrique comptent des spécialistes des services éducatifs dans leur équipe multidisciplinaire.

Les interventions dans la vie infantile se concentrent souvent sur le jeu et les activités d'expression personnelle pour aider l'enfant à reconnaître et à comprendre les émotions diverses qu'il vit pendant le traitement.¹⁸⁵ En travaillant directement avec l'enfant atteint de Rb, ce spécialiste peut procurer un soutien concentré sur la préparation aux procédures médicales, aidant ainsi l'enfant à adhérer davantage au traitement tout en réduisant son anxiété et son inconfort.

Les moyens de communication

Les parents et les familles apprécient beaucoup l'efficacité de la communication parent-médecin, qui réduit grandement leur stress.¹⁸⁷ Pour la plupart, les parents touchés par le Rb s'adressent directement à l'ophtalmologiste traitant, mais reconnaissent les limites de la disponibilité du médecin et se tournent la plupart du temps vers le personnel infirmier et les travailleurs sociaux pour obtenir de l'information et des explications.¹⁸⁸ Les parents ont souvent besoin de revoir en détail le diagnostic et le traitement de leur enfant pour mieux comprendre le Rb et les résultats possibles.¹⁸⁵ Ce niveau de compréhension constitue une part importante du consentement éclairé.⁹¹

Normalement, c'est la documentation écrite qui répond le mieux aux besoins d'information des parents touchés par le Rb. L'information doit cependant être exacte et rédigée de façon à correspondre au niveau d'éducation des parents. L'étude du R.-U. indique que la disponibilité et le format de l'information varient entre les centres de traitement. La réaction des parents a permis à 60 % des centres d'améliorer le contenu et la qualité de l'information et 75 % ont eu recours à la traduction et à l'interprétation.¹⁶⁹

Le réseau Internet a amélioré de façon spectaculaire l'accès à l'information. Beaucoup de familles utilisent grandement les ressources en ligne. Elles trouvent les centres de traitement, explorent les traitements de pointe et expérimentaux et trouvent des ressources et du soutien dans la collectivité. La majorité des parents estiment que les ressources en ligne sont utiles mais moins fiables; ils leur préfèrent la documentation imprimé. Des réseaux sociaux, souvent officieux, entre les parents et les familles touchées par le Rb se forment et se maintiennent par le truchement des courriels et des outils de communication de la toile (*web*). Ces relations sont une source importante d'information et de soutien.^{185,188}

Une recherche récente sur le Rb a fait voir un lot de facteurs de risque parentaux qui influent sur la compréhension de l'information médicale complexe, qui peut à son tour influencer sur le processus du consentement éclairé.⁹¹ La

connaissance de la langue parlée affecte de façon significative la compréhension parentale du traitement et des risques du Rb. La connaissance du langage du médecin peut aussi influencer sur l'efficacité de la communication avec les parents. Ces constatations soulignent l'importance de la disponibilité de services de traduction verbale lorsque la communication parent-médecin implique le consentement éclairé. En outre, les jeunes parents sont davantage à risque de ne pas comprendre entièrement la complexité du traitement, même s'ils ont un niveau de formation plus élevé. La présentation d'un tableau chronologique du traitement permet aux parents qui ont une formation secondaire ou moindre de comprendre rapidement et exactement la complexité et le risque du traitement, ce qui peut compenser l'inconvénient d'une formation moins avancée. C'est au moment du diagnostic que les parents risquent le plus de mal comprendre le traitement et ses risques, au moment où on leur demande un consentement entièrement éclairé. Il importe de porter davantage attention à ce moment critique et s'assurer que les parents reçoivent des réponses satisfaisantes à toutes les questions pour étayer entièrement un consentement éclairé.

Les groupes de soutien

Les groupes de soutien en oncologie varient selon leur structure, leur objet et leur concentration. Leur disponibilité dépend de la population de patients et de la qualification des dirigeants. Les groupes de soutien pour parents sont les plus nombreux, mais des groupes de soutien spécialisé se sont formés pour répondre aux préoccupations et aux besoins particuliers. Plusieurs organisations locales et nationales procurent du financement, de l'encadrement et du leadership à ces groupes.¹⁸⁹ Au R.-U., les travailleurs sociaux et le personnel infirmier procurent le leadership sur place à la plupart des groupes. Les familles sont aussi confiées à des organisations bénévoles sectorielles. La barrière à la participation comprend la disponibilité du groupe, les contraintes de temps des parents, le manque de garderies disponibles et abordables, la distance et les problèmes de transport ainsi que la gêne d'exprimer ses sentiments personnels devant un groupe.¹⁸⁵

Au Canada, la dispersion géographique des familles réduit la disponibilité des groupes de soutien. Les travailleurs sociaux dirigent des groupes de soutien dans les centres de traitement du Rb avec une grande population de patients. Quand cela est possible, on oriente les parents vers les clubs philanthropiques qui offrent des groupes de soutien. Les journées ou fins de semaine Parents-familles offrent un excellent moyen de réunir les personnes et les familles dans le but de leur procurer soutien et éducation, souvent avec une composante récréative. Ces activités de soutien sont souvent parrainées par des organisations affiliées au centre de traitement ou par des groupes particuliers pour les enfants atteints de cancer.¹⁸⁵ La Société canadienne du rétinoblastome (<http://www.rbsociety.ca/>) procure cette importante ressource de formation et de soutien aux familles touchées par le Rb.

Le soutien psychosocial à long terme

Les progrès de la médecine moderne ont amélioré le taux de survie des enfants atteints de cancer. La hausse de la survie signifie souvent que le traitement des cancers infantiles ressemble beaucoup à celui des maladies chroniques, quoique avec un avenir moins certain.¹⁸⁵ La moitié des centres de traitement en oncologie pédiatrique du R.-U. fournissent un soutien psychosocial continu aux survivants et à leurs familles, ordinairement par le biais d'un oncologue consultant. Le soutien varie entre la politique de la porte ouverte et l'examen clinique régulier. Les politiques et procédures officielles sont rares.¹⁶⁹ Au Canada, les centres tertiaires de traitement offrent le même modèle de soutien. Les oncologues et leur équipe sont souvent, et officieusement, le point de contact d'un soutien à long terme. Les conseillers génétiques offrent aussi du soutien à long terme aux familles affectées par un Rb transmissible.

La survie

La rééducation des survivants du Rb concernant leur diagnostic et leur traitement à mesure qu'ils vieillissent est extrêmement importante. La facilité d'accès et l'ouverture de la communication avec un expert médical sont indispensables. Les jeunes adultes atteints de Rb s'interrogent souvent sur les effets tardifs du traitement, le risque de lésions malignes secondaires non Rb et le risque pour les enfants à venir.¹⁸⁵ Ils peuvent se trouver devant le défi de divulguer à leur éventuel partenaire, époux ou épouse le risque que leur maladie présente pour les enfants à venir. La divulgation médicale peut aussi affecter les possibilités d'assurance ou les primes.^{185,190} Toutefois, la loi américaine sur le caractère non discriminatoire de l'information génétique (*Genetic Information Nondiscrimination Act – GINA*)² que le sénat des États-Unis a adoptée en mai 2008 pourrait inspirer l'adoption d'une loi similaire au Canada.

Le soutien à la transition vers l'école

L'école peut fournir des assistants éducateurs et (ou) des enseignants spécialisés en déficience visuelle. La communication efficace avec le personnel est importante lorsque les enfants atteints de Rb entreprennent leur transition vers l'école. Les interventions devraient se concentrer sur l'identification du soutien nécessaire en classe et l'éducation du personnel scolaire (et des camarades de classe au besoin) sur l'état de la vision, la prothèse oculaire, les conseils pour les sports de contact et le port de lunettes de protection oculaire contre les blessures accidentelles du bon œil. L'information écrite serait la meilleure façon de faire pour les écoles et les enseignants.^{152,155,156,172} Au R.-U., une majorité de centres de traitement (75 %) ont des procédures écrites pour le soutien à la transition vers l'école. Toutefois, moins de la moitié des procédures ont été formulées officiellement. Plus de 90 % des centres désignent du personnel infirmier pédiatrique, des travailleurs sociaux et (ou) des spécialistes du jeu pour offrir des services d'aide aux familles touchées par le Rb : visites à la maison ou soutien par téléphone.¹⁶⁹

Au Canada, le soutien à la transition est fourni par divers hôpitaux locaux et régionaux, des clubs philanthropiques et des programmes avec financement public. Les équipes du Rb peuvent aussi orienter les familles vers les programmes appropriés de ressources visuelles de l'Institut national canadien des aveugles (INCA), les services de réhabilitation visuelle offerts par les agences ou les clubs philanthropiques et les programmes d'aide des gouvernements provinciaux.

L'examen et le conseil génétiques

Le conseil génétique peut aider au développement du consentement éclairé¹⁹¹ et augmenter la probabilité d'adhésion d'une personne aux groupes de soutien disponibles.¹⁹² La disponibilité du conseil génétique est fort pertinente pour les enfants atteints du Rb et leurs familles au moment du diagnostic et encore quand ils atteignent l'âge adulte. Lors du diagnostic, le dépistage génétique permettra de déterminer dans quelle mesure l'enfant et ses frères et sœurs sont affectés. L'examen et le conseil peuvent guider les décisions concernant le traitement en cours et aider les parents à faire des choix éclairés quant à l'avenir des enfants. Les jeunes adultes qui survivent au Rb bilatéral doivent considérer la possibilité que leurs propres enfants soient à risque du Rb. S'ils ont hérité du Rb et choisissent d'avoir des enfants, le conseil peut les informer sur les décisions concernant les soins prénataux et postnataux. Les options disponibles peuvent soulever des dilemmes éthiques et émotionnels chez certaines personnes. La meilleure façon d'aborder ces questions, c'est d'en parler avec un conseiller génétique (voir le chapitre intitulé « L'analyse génétique »).

Le soutien financier

Les coûts non anticipés associés au traitement du Rb peuvent susciter d'importants stress pour les familles. Les frais de déplacement et d'hébergement près des centres de traitement causent des problèmes à plusieurs familles.¹⁶⁹ Au Canada, le soutien financier des frais reliés au traitement varie d'une province à l'autre. La plupart des familles ont accès à des programmes fondés sur les besoins couvrant au moins une partie des frais de déplacement et d'hébergement se rapportant à un centre régional de traitement. Certains programmes couvrent les frais directement, alors que d'autres remboursent les dépenses. Les travailleurs sociaux de l'équipe aident les familles à prendre contact avec les programmes et interviennent en leur nom au besoin. Les familles peuvent accéder à des organismes de service ou à des clubs philanthropiques offrant un soutien financier (ex., la Maison Ronald McDonald ou le Club Lions). Les programmes provinciaux procurent un soutien financier aux familles qui se qualifient pour des besoins spéciaux (ex., le Programme d'appareils et accessoires fonctionnels de l'Ontario (PAAF) et le Programme d'aide à l'égard d'enfants qui ont un handicap grave.^{193,194}

Les soins palliatifs

Les soins palliatifs efficaces doivent répondre aux besoins psychologiques de la famille, y compris le soutien aux frères

et sœurs, l'intervention à l'école, le soutien spirituel, les conseils sur l'anticipation des chagrins et le suivi lors d'un deuil.³⁵ Le manque d'accès constitue souvent un empêchement, car beaucoup de collectivités n'offrent pas de soins palliatifs spécialisés aux enfants. Les problèmes reliés au traitement peuvent aussi empêcher le recours approprié et opportun aux soins palliatifs. Les médecins et les parents peuvent trouver difficile de renoncer à d'autres traitements de guérison.¹⁹⁵ Les soins palliatifs collectifs sont rares parce que peu de médecins de première ligne ou de pratique générale et de pédiatres sur-spécialisés sont formés pour procurer des soins palliatifs aux enfants.³⁵ Les soins palliatifs à la maison demandent un personnel infirmier dans la localité pour agir comme aidant continu auprès de l'enfant et de la famille. Le modèle de soins s'étend souvent au soutien en cas de deuil.¹⁹⁶

Le soutien lors d'un deuil

Le soutien aux personnes endeuillées apporte de l'aide souple et fondée sur les besoins ainsi que de l'information aux familles à la suite du décès de leur enfant.¹⁸⁵ Les services de conseil et de soutien auprès des pairs sont généralement accessibles dans la collectivité. Les parents, frères et sœurs et autres membres de la famille peuvent avoir accès à des livres, des bandes vidéos et des sites Internet qui traitent du soutien matériel. Le contact du médecin avec les parents immédiatement après le décès de l'enfant est particulièrement important. Les familles ont particulièrement besoin d'être rassurées qu'on a fait tout ce qui était possible pour leur enfant.¹⁹⁷

LES SOINS PSYCHOSOCIAUX ET L'ACCÈS AUX SERVICES—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que le soutien psychosocial continu et l'accès opportun et égal aux soins soient considérés importants pour tous les enfants atteints de Rb et leurs parents [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les familles touchées par le Rb accèdent facilement et de façon équitable aux services suivants [*Consensus*] :
 - Un travailleur social ou psychologue clinique avec expertise du Rb ou du cancer infantile, à partir du diagnostic et par la suite;
 - Des évaluations psychosociales structurées lors du diagnostic et aux étapes principales du traitement;
 - Un spécialiste des services éducatifs pendant le traitement actif;
 - De l'information exacte, compréhensible et pertinente en divers formats;
 - Des rencontres d'information sur les risques et le consentement éclairé selon des critères de langage, d'âge et d'éducation des parents;
 - Des services d'intervention de la part de professionnels ou d'agences communautaires pour aider les patients qui ont besoin de soutien additionnel pour accéder aux services appropriés;
 - Une source centralisée d'orientation des patients vers

- les hôpitaux ou les groupes de soutien communautaire;
- Un soutien psychosocial à long terme du diagnostic lors de la transition à l'âge adulte;
- Des examens génétiques de haut niveau dans des laboratoires certifiés et des conseils génétiques pour tous les membres de la famille affectée;
- Un soutien financier pour les dépenses encourues lors du traitement;
- Des services de réhabilitation visuelle;
- De l'aide pour déficience visuelle;
- Un service de prothèses oculaires;
- Des services de soins palliatifs pédiatriques et de soutien en cas de deuil.

LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION DU PUBLIC

Introduction

Une plus grande sensibilisation et une meilleure éducation au sujet du rétinoblastome (Rb) et de ses symptômes peuvent accélérer le diagnostic de la maladie et accroître ainsi la probabilité de guérison et d'amélioration de la vue des yeux affectés. Outre l'énoncé des lignes directrices, nous décrivons les ressources disponibles pour l'éducation du public en général et pour les professionnels de la santé, et nous signalons plusieurs campagnes réussies de sensibilisation du public. Nous terminons par des recommandations pour accroître la sensibilisation et l'éducation sur le Rb au Canada.

L'éducation des parents

Ce sont d'abord les parents, plutôt que les professionnels de la santé, qui aperçoivent les premiers signes du Rb. Une importante étude indique, en effet, que la vaste majorité des cas de Rb (80 %, 1 315 / 1 632) sont détectés par un membre de la famille ou un ami.¹³ Le délai entre l'observation du signe et la consultation du professionnel de la santé est en moyenne de 2,8 semaines (écart 1–88 semaines).¹²

Il est essentiel de renseigner les parents sur la leucocorie (reflet blanc de la pupille) et le Rb et de leur donner les moyens d'agir. Comme les parents ont plus de temps d'observer l'enfant, la façon la plus efficace d'accélérer la détection du Rb est de mettre l'accent sur l'éducation des parents plutôt que d'accroître le dépistage professionnel. L'éducation du public sur les signes et les symptômes du Rb donnera aux parents les moyens de persuader un professionnel de la santé de première ligne de confier le cas à un spécialiste.

Les ressources d'Internet

Beaucoup de parents cherchent sur Internet ce qu'est le reflet blanc de la pupille et se présentent chez le médecin de première ligne avec beaucoup de bonnes informations sur la leucocorie et ses causes les plus fréquentes. Les sites fiables (ex., ceux des principales associations de la santé pédiatrique et visuelle) pourraient accroître leur « popularité » en tant que moyens de recherche en inscrivant nettement « reflet blanc de la pupille » ou « pupille blanche » dans leur liste de

mots-clés. En outre, il faudrait toujours maintenir ces sites à jour et leur information exacte sur le Rb. Dans beaucoup de sites, l'information est absente ou erronée.

Les campagnes de sensibilisation du public

Les campagnes de sensibilisation et d'éducation du public sur les signes et les symptômes de la leucocorie semblent accroître la détection précoce du Rb et la présentation plus rapide de l'enfant au spécialiste. Les campagnes de sensibilisation dans les pays en voie de développement, où la majorité des cas de Rb sont présentés à un stade avancé, obtiennent un certain succès. Au Canada, bien que la présentation des cas se fasse généralement plus tôt que dans les pays en voie de développement, les campagnes de sensibilisation pourraient y réduire le nombre de cas avancés, entraîner une détection encore plus rapide et améliorer le résultat visuel.

Au Brésil, on a lancé, au mois de septembre 2002, une campagne nationale de diagnostic précoce du Rb.¹⁹⁸ L'annonce d'un service public soulignant la leucocorie comme symptôme de cancer (www.tucca.org.br) a été diffusée dans plusieurs postes de télévision partout au Brésil. On y a présenté un numéro de téléphone sans frais que le public pouvait composer pour se renseigner davantage. Outre la publicité télévisée, le matériel éducatif a été fourni au grand public, aux personnels des soins de première ligne et aux ophtalmologistes. Deux ans après, 20 cas de Rb avaient été diagnostiqués, résultant directement de la campagne.

De même, au Honduras, une campagne de sensibilisation au Rb a été lancée pour promouvoir le diagnostic précoce. L'information a été diffusée aux parents par le biais des cliniques sanitaires du gouvernement pendant les campagnes annuelles de vaccination lancées en 2003.¹⁹⁹ Le matériel de sensibilisation comprenait des affiches et des feuillets auxquels s'ajoutèrent des annonces à la radio et à la télévision au sujet du Rb. Dans les années qui suivirent, le pourcentage des patients qui se présentèrent à la clinique avec une maladie extraoculaire ne fut que de 35 %, comparativement à 75 % dans les 8 années qui avaient précédé le début de la campagne.¹⁹⁹

L'augmentation de la sensibilisation à la photoleucocorie

Au Canada, une campagne de sensibilisation du grand public pour informer les gens sur la photoleucocorie a d'abord été lancée par Maria Pezzente, mère d'un enfant atteint de Rb trilatéral. Sur le plan international, Maria s'est adressée aux fabricants de caméras et aux compagnies de développement des photos pour aider à faire connaître la leucocorie en tant que signe du Rb. Par une simple lettre et des photographies faisant voir la leucocorie de son enfant, elle a invité la population à chercher des soins lorsque les photos des enfants font voir la photoleucocorie. Le projet se tourne maintenant vers la production de manuels de caméra qui comprendront l'information sur la leucocorie et vers des services de développement de photos qui publieront des exemples de photoleucocorie pour éduquer la clientèle.

La formation des médecins

Lorsque les parents remarquent des signes potentiels du Rb, les praticiens de la santé doivent être en mesure de réagir par une orientation rapide du patient. Au Royaume-Uni (R.-U.), la majorité des patients consultent >2 professionnels de première ligne avant d'obtenir un rendez-vous chez un ophtalmologiste.¹² Cela laisse entendre que beaucoup de professionnels de première ligne ne sont peut-être pas informés des signes du Rb (voir le chapitre intitulé « L'orientation et le diagnostic »). Bien que nous ne disposions pas de données semblables au Canada, des données anecdotiques indiquent que, dans beaucoup de cas, l'orientation du patient atteint de Rb vers un spécialiste est également retardée, apparemment à cause d'un manque de sensibilisation des médecins au Rb.

Pour augmenter la sensibilisation aux signes du Rb chez les professionnels de la santé du R.-U., le *Childhood Eye Cancer Trust (CHECT)* a mené en 2003–2004 une campagne d'information, qu'il a appelée « *See Red* » (voyez rouge), auprès des cabinets de médecine générale et de pédiatrie (<http://www.checht.org.uk/page.php?id=32&aid=33&cs=6>). Une simple affiche, décrivant la bonne méthode et le bon moment d'administrer l'examen du reflet rouge (voir le chapitre intitulé « Le dépistage », Tableau 2), a été distribuée aux professionnels de la santé partout au R.-U. Cela a été suivi en 2005 d'un pamphlet éducatif sur le Rb, qui a été adressé à plus de 3 600 départements d'ophtalmologie et directions de clinique.

LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION DU PUBLIC—RECOMMANDATIONS

1. Nous recommandons que l'information sur le Rb soit incluse dans les dossiers publics des soins de santé émis pour les nouveaux parents [*Consensus*].
2. Nous recommandons que les principales associations pédiatriques et d'examen de la vue présentent de l'information sur les signes et les symptômes du Rb dans leur matériel d'information public, imprimé et en ligne. [*Consensus*].
3. Nous recommandons que l'information sur la bonne technique de pratique du test du reflet rouge soit diffusée à toute personne qui est chargée d'effectuer le dépistage (pédiatre, personnel infirmier, médecin de famille) (voir le chapitre intitulé « Le dépistage » [*Consensus*]).
4. Nous recommandons que l'information sur les signes et symptômes du Rb soit diffusée aux professionnels de la santé du Canada qui reçoivent les jeunes enfants et les femmes enceintes à leurs cliniques [*Consensus*].
5. Nous recommandons que le Rb soit compris dans les programmes d'enseignement des soins de santé [*Consensus*].

LES RÉFÉRENCES

Voir les références à la page S39.

GLOSSAIRE

- Acide désoxyribonucléique (ADN) :** Acide nucléique contenant les instructions génétiques servant au développement et au fonctionnement de tout organisme vivant et connu. L'ADN entrepose l'information génétique.
- Acide ribonucléique (ARN) :** Longue chaîne de nucléotides dans les cellules. L'ARN transmet l'information génétique de l'ADN aux protéines et contrôle certains processus chimiques de la cellule.
- ACP multiplexe quantitative :** Méthode d'exécution simultanée de multiples jeux de réactions en chaîne par polymérase sur plusieurs pièces d'ADN.
- Acuité visuelle :** Acuité et précision de la vue.
- Allèle :** Une des deux variations d'un même gène sur une des paires de chromosomes. Chaque parent transmet un allèle à son enfant.
- Allèle mutant *RBI nul* :** Gène *RBI* qui ne produit pas de protéine Rb détectable.
- Amblyopie :** Dysfonctionnement du processus d'information visuelle qui entraîne une déficience visuelle non corrigible avec des lunettes. Appelée communément « œil paresseux », l'amblyopie est souvent causée par un malalignement des yeux.
- Amplification en chaîne par polymérase (PCR) :** Technique utilisée pour augmenter le nombre de copies d'un fragment spécifique de l'ADN.
- Analyse cryogénétique :** Étude de l'apparence des chromosomes à l'aide d'un microscope.
- Angiographie à la fluorescéine :** Visualisation des vaisseaux sanguins avec injection intraveineuse d'un colorant fluorescent.
- Antécédents parentaux :** La parenté précédant la personne concernée, i.e. parents, grands-parents, tantes et oncles, etc.
- ARN-m / ARN messenger :** Acide ribonucléique qui transmet l'information à l'ADN.
- Autologue :** Se rapportant à la même personne.
- Binoculaire :** Qui utilise ou touche les deux yeux.
- Brachythérapie :** Forme de traitement radiologique où la plaque qui émet la radiation est implantée dans l'orbite tout près de la tumeur ciblée.
- Cancers primitifs secondaires :** Cancers associés au rétinoblastome et provenant d'une mutation du gène *RBI*.
- Caryotype :** Photographie prise au microscope des chromosomes d'une personne, relevant le numéro, la taille et la forme de chaque type de chromosome pour identifier les anomalies chromosomiques.
- Cataracte :** Lésion opaque ou opacification qui se développe sur le cristallin.
- Cataracte congénitale :** Cataracte présente à la naissance.
- Cellulite orbitaire :** Œdème de l'orbite.
- Charte d'acuité « E » :** Outil d'évaluation visuelle servant à mesurer la vision stéréoscopique ou la perception en profondeur.
- Charte de Allen :** Outil d'évaluation servant à mesurer l'acuité visuelle.
- Chimiothérapie :** Traitement médical impliquant une injection intraveineuse de médicaments qui tuent activement les cellules qui se divisent.
- Chimiothérapie prophylactique :** Chimiothérapie.
- Choroïde :** Couche de tissu vascularisé de l'œil, située entre la rétine et la sclère.
- Chromosome :** Faisceau d'ADN. Normalement, une personne a 46 chromosomes : 22 paires de chromosomes et deux chromosomes sexuels non appariés.
- Colobome :** Absence d'une portion d'une structure de l'œil.
- Consentement éclairé :** Situation dans laquelle, après avoir d'abord été informé du besoin, du processus, des avantages et des risques, une personne accepte volontiers de participer à une activité particulière, ou le permet à son enfant.
- Consultation génétique :** Procédé éducatif pour les personnes et les familles atteintes ou à risque de maladie héréditaire. Le conseiller génétique est un professionnel médical qualifié, qui fournit de l'information sur les implications à vie d'une mutation génétique, le risque que courent les autres membres de la famille, le dépistage de la maladie et les options de planification pour la famille.
- Cryoconservation :** Conservation du matériel biologique par congélation.
- Cryothérapie :** Traitement médical à l'aide d'une sonde de congélation pour envelopper la tumeur de glace; le dégel de chaque application congelée entraîne la destruction des cellules tumorales.
- Délétion du chromosome 13 :** Perte d'ADN du chromosome 13, où se situe le gène *RBI*. Il peut y avoir délétion entière ou partielle du chromosome 13, ainsi que d'une partie des chromosomes voisins.
- Dépistage conventionnel du rétinoblastome :** Examen oculaire répété, comprenant l'examen sous anesthésie générale (ESAG) de l'enfant soupçonné d'être à risque de rétinoblastome.
- Descendance :** Enfants et petits-enfants d'une personne.
- Diagnostic de rétinoblastome prénatal :** Identification du rétinoblastome avant la naissance, par ultrason obstétrique.
- Dioptrie :** Unité de mesure de la puissance optique d'une lentille ou d'un miroir convexe.
- Dosage :** Procédure servant à mesurer la propriété ou la concentration d'une substance particulière ou chimique.
- Endocardite :** Inflammation de l'endocarde.
- Énophthalmie :** Position reculée du globe oculaire dans l'orbite.
- Ésotropie :** Forme de strabisme où les yeux convergent en dedans (nasal).
- Examen clinique :** Inspection médicale d'un patient.
- Examen sous anesthésie générale (ESAG) :** Procédure clinique servant à identifier les tumeurs oculaires d'une personne atteinte, ou à risque, de rétinoblastome.

Exon : Séquence ADN de codification de la protéine d'un gène.

Exotropie : Forme de strabisme où les yeux divergent.

Famille élargie : Grands-parents, tantes, oncles et cousins, outre les parents du premier degré.

Famille immédiate : Parents, frères et sœurs, et enfants (Voir aussi « parents du premier degré »).

Fibrose : Formation d'une trop grande quantité de tissu fibreux.

Fovéa : Point de la macule oculaire qui procure la vision la plus perçante.

Gène : Segment de l'ADN – situé dans une position particulière sur un chromosome en particulier – qui contient de l'information génétique spécifique.

Gène *RBI* : Gène suppresseur de tumeur qui cause le rétinoblastome lorsque les deux copies sont mutées dans une cellule.

Génétique moléculaire : Champ de la biologie qui étudie la structure et la fonction des gènes au niveau moléculaire.

Gliose : Formation excessive de cellules gliales dans un dense réseau de processus.

Hématopoïèse : Capacité de produire différents types de cellules sanguines.

Héréditaire : Transmis par un parent. Par exemple, une maladie causée par une mutation génétique, comme le rétinoblastome.

Hétérocromie : Différence de couleur entre les deux iris.

Histopathologie : Étude d'une maladie par le biais d'une étude microscopique des tissus malades.

Hybridation fluorescente in situ (HFIS) : Technique utilisant un microscope fluorescent pour dépister les anomalies dans les chromosomes.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : Procédé d'imagerie médicale qui utilise de puissants aimants, les ondes radio et un ordinateur pour produire des images numériques du corps.

Intrathécal : Dans l'espace sous-arachnoïdien du cerveau.

Intron : Séquence de l'ADN qui interrompt la séquence de codification de la protéine d'un gène.

Leucocorie : Apparence de pupille blanche visible lorsque la lumière se projette sur l'œil, causée par une obstruction devant la rétine, telle une tumeur ou une cicatrice de la rétine.

Lignée germinale : Ensemble d'information génétique passant d'une génération à l'autre.

Macula : Petite région spécialisée du centre de la rétine, responsable de la vision centrale.

Maladie de Coats : Fuite anormale des vaisseaux sanguins à la périphérie de la rétine, résultant d'anévrismes par malformations artério-veineuses rétiniennes, et menant à des exsudations maculaires et au décollement de la rétine.

Maladie de Norrie : Maladie oculaire héréditaire causée par la mutation du gène *NDP*, entraînant un développement rétinien anormal et la cécité. Les autres symptômes

comprennent le retard du développement, la perte progressive de l'ouïe et des problèmes de circulation, de digestion, de respiration et du système de reproduction.

Membrane sous-ténonienne : Matière mince couvrant les nerfs et les muscles derrière l'œil.

Monoculaire : Qui utilise ou affecte un seul œil.

Morbidité d'une maladie : Prévalence (nombre de personnes affectées dans une population donnée), incidence (nombre de personnes diagnostiquées au cours d'une période donnée) ou gravité de la maladie.

Mosaïque : Mutation héréditable et présente seulement dans une fraction des cellules dans tout le corps. Cette mutation survient après la conception.

Mutation : Changement dans la séquence d'ADN, qui endommage la fonction génétique.

Mutation de cellule somatique : Mutation qui se produit dans toute cellule autre que les cellules germinales (œufs ou spermatozoïdes) et n'est donc ni héritée ni transmise aux enfants.

Mutation du gène *RBI* / Allèle mutant *RBI* : Changement héréditaire de la séquence d'ADN qui endommage la fonction du gène *RBI* et peut causer le rétinoblastome.

Nécrose : Mort d'une cellule causée par une blessure ou une maladie.

Nucléotide : Unité structurale des acides nucléiques (ARN et ADN).

Œil de chat : Lueur blanche que reflète la pupille lorsque la lumière éblouit les yeux, comme on le voit souvent chez les chats.

Opacité : Aire opaque de l'œil, comme la cataracte.

Ophthalmologiste : Médecin spécialisé, qui a une formation et une expertise pour le diagnostic et le traitement des maladies oculaires.

Opticien : Praticien non médical formé pour préparer et distribuer des appareils optiques, tels les lunettes et les verres de contact.

Optométriste : Dispensateur de soins primaires et non médicaux avec formation particulière pour le diagnostic et le traitement de maladies oculaires.

Optotype : Symbole standardisé pour évaluer l'acuité visuelle.

Parenté du premier degré : Parents, frères et sœurs, et enfants (voir aussi « famille immédiate »).

Parents à risque : Parents qui sont à risque de développer une maladie présente chez un autre membre de la famille.

Pathologie : Étude de la maladie.

Pedigree : Renseignements généalogiques montrant comment une maladie particulière s'est avérée héréditaire et désignant les membres de la famille susceptibles d'hériter d'une prédisposition à la mutation.

Pénétrance : Probabilité qu'une mutation génétique héréditaire entraîne effectivement le développement de la maladie en question.

Pénétrance réduite de la mutation *RBI* : Situation où le

bas niveau de la protéine Rb peut réduire partiellement le fonctionnement du gène *RBI*.

Persistance de la vascularisation fœtale (PVF) ou Vitré primitif hyperplasique et persistant (PHPV) : Présence d'une membrane vascularisée derrière le cristallin, dont les signes comprennent la leucocorie, la microphthalmie et ordinairement le développement d'une cataracte et (ou) d'un glaucome.

Photoleucocorie : Dépistage de la leucocorie sur une photo prise au flash, ordinairement avec fermeture du mécanisme de réduction de l'œil rouge.

Phtisie : Réduction de la taille du globe oculaire, attribuable ordinairement à une nécrose.

Porteur indemne : Personne qui transporte une mutation génétique héréditaire, mais non développée, de la maladie associée.

Prédisposition : Susceptibilité de maladie due à l'hérédité d'une mutation génétique, qui peut entraîner ou pas le développement de la maladie.

Propositus : La première personne de la famille affectée par une maladie héréditaire, considérée ici comme étant le membre clé de la famille, chez qui les études moléculaires cherchent l'identité de l'allèle mutant *RBI*.

Protéine Rb : Grande molécule codée par le gène *RBI* et importante pour le contrôle de la division et la spécialisation cellulaires en général. Spécifiquement, elle bloque le développement du rétinoblastome dans la rétine.

Prothèse oculaire : Œil artificiel.

Radiothérapie : Traitement médical par radiations ionisantes.

Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) : Type de radiothérapie administrée avec aide informatique pour cibler le faisceau de radiation à la taille et à la forme de la tumeur.

Radiothérapie par faisceau externe : Radiothérapie dont la radiation provient d'un appareil qui, situé à l'extérieur du corps, dirige le faisceau de radiation sur la tumeur et les tissus adjacents.

Rb trilatéral : Les patients atteints de Rb trilatérale ont des tumeurs dans un œil ou les deux yeux ET une autre tumeur Rb dans la région pituitaire ou supra-sellaire du cerveau.

Reflot rouge : Couleur du reflot de la rétine quand la pupille est dilatée et imbue de lumière.

Rétine : Tissu particulier de l'œil qui capte la lumière et transmet les images au cerveau.

Rétinoblastome : Cancer de la rétine qui survient ordinairement chez les jeunes enfants, à cause de la mutation des deux allèles *RBI* dans une cellule de la rétine.

Rétinoblastome bilatéral : Rétinoblastome qui affecte les deux yeux.

Rétinoblastome familial : Rétinoblastome affectant plus d'un membre d'une même famille.

Rétinoblastome non familial : Rétinoblastome qui n'affecte pas plus d'un membre de la famille.

Rétinoblastome unilatéral : Rétinoblastome affectant un seul œil (le gauche ou le droit).

Rétinocytome : Tumeur bénigne et rare qui se transforme parfois en rétinoblastome malin.

Rétinopathie de la prématurité (ROP) : Maladie oculaire qui affecte les enfants nés prématurément, ce qui peut causer une cicatrice et (ou) un décollement de la rétine, résultant probablement d'un développement désordonné des vaisseaux sanguins de la rétine.

Rosette de Flexner-Wintersteiner : Forme de différenciation neuronale, très caractéristique du rétinoblastome, entraînant la formation de sphères cellulaires avec dépôt d'acide hyaluronique au centre.

Rosettes de type Homer-Wright : Forme de différenciation neuronale entraînant la formation de sphères cellulaires avec un enchevêtrement de processus au centre.

Scière : Couche protectrice extérieure, opaque et blanche, de l'œil.

Sensibilité : Capacité individuelle, mesurée en laboratoire, d'identifier les mutations d'une maladie génétique spécifique.

Séquençage : Processus servant à déterminer l'ordre des nucléotides (les séquences de base) dans une molécule d'ADN, ce qui détermine ensuite la structure des protéines encodées par cette molécule.

Soins palliatifs : Soins destinés à réduire la gravité des symptômes à l'étape de fin de vie.

Sporadique : Se dit lorsqu'il y a absence de maladie dans la famille. Une mésinterprétation commune y voit l'absence de mutation de lignée germinale, mais beaucoup d'enfants atteints de rétinoblastome non familial (sporadique) ont une mutation de lignée germinale.

Strabisme : Manque de coordination entre les yeux, faisant que ceux-ci regardent dans des directions différentes. Les yeux peuvent être convergents ou divergents.

Surveillance : Évaluation clinique des enfants à risque de rétinoblastome, ordinairement par ESA.

Test génétique : Procédé d'analyse des gènes d'une personne pour confirmer ou exclure, complètement ou partiellement, le risque de présence d'une mutation héréditaire.

Thérapie focale : Traitement médical appliqué directement sur le site affecté.

TI-ACP (Transcriptase inverse-ACP) : Technique de dépistage de l'ARN-m, qui en mesure aussi la quantité, l'ARN-m étant responsable de l'expression du gène et de la conversion en protéine.

Tomodensitométrie : Technique d'imagerie médicale à l'aide des rayons X et de l'ordinateur pour produire des images numériques, tridimensionnelles et transversales du corps.

Traitement avec plaque radioactive : Radiothérapie au cours de laquelle la radiation ionisée est livrée par un implant inséré tout près de la tumeur.

Translocation réciproque : Mélange des gènes (et par-

fois endommagement des gènes) qui survient lorsque qu'une paire de chromosomes échangent l'ADN.

Transmissible : Qui peut être transmis à la génération suivante, mais ne provient pas nécessairement d'un parent. Par exemple, une maladie causée par une mutation génétique qui peut être ou ne pas être transmise.

Toxocariase : Infection causée par l'ingestion d'œufs viables provenant de parasites, *Toxocara canis* ou *Toxocara felis*.

Uvéite : Inflammation de l'uvée (tunique intermédiaire du globe oculaire).

Vie infantile : Promotion de l'adaptation et du développement optimal de l'enfant qui subit des traitements médicaux, par le biais du jeu, de la préparation, de l'éducation et d'activités auto-expressives fondées sur le développement naturel de l'enfant.

Vitré : Fluide transparent et visqueux au centre de l'œil.