

30 juillet 2008

C O M M U N I Q U E D E P R E S S E

Rétinoblastome

Preuve de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique pour limiter le recours à la radiothérapie chez les jeunes patients

Au cours d'un essai clinique de phase II, les médecins de l'Institut Curie viennent de valider l'efficacité d'une stratégie thérapeutique moins agressive que la radiothérapie pour traiter les rétinoblastomes évolués. Cette tumeur de l'œil affecte les enfants de moins de 5 ans et le recours à des traitements conservateurs entraînant le moins d'effets toxiques possibles reste une priorité. La stratégie thérapeutique qui vient d'être évaluée consiste en une chimiothérapie première suivie d'un des traitements conservateurs standards.

L'essai clinique a été réalisé à l'Institut Curie, centre de référence pour la prise en charge de ce cancer pédiatrique en France. Les résultats, publiés dans *Ophthalmology* d'août 2008, font la preuve de l'efficacité d'une alternative thérapeutique pour restreindre le recours à la radiothérapie chez les jeunes enfants.

Le rétinoblastome est une tumeur assez rare (1 cas sur 15 000 à 20 000 naissances) qui touche les cellules de la rétine du nourrisson et du jeune enfant. Cette maladie grave, souvent héréditaire, peut atteindre un seul œil (tumeur unilatérale dans 60 % des cas) ou les deux yeux (tumeurs bilatérales dans 40 % des cas).

L'Institut Curie est le centre de référence en France et l'un des plus importants au monde pour la prise en charge de cette tumeur pédiatrique. Il traite plus de 60 nouveaux patients chaque année.

Ces années, **d'importants progrès ont eu lieu dans les traitements** pour augmenter leur efficacité tout en préservant au mieux la vision : **près de 95 % des enfants sont guéris** dans les pays développés.

La recherche de nouveaux traitements conservateurs et entraînant le moins d'effets toxiques reste une priorité. L'un des objectifs est de restreindre le recours à la radiothérapie qui peut entraîner des séquelles importantes chez les jeunes enfants, voire des risques de cancers secondaires en territoire irradié, principalement des ostéosarcomes durant l'adolescence ou à l'âge adulte.

Le développement d'approches thérapeutiques alternatives nécessite la mise en commun des compétences d'équipes pluridisciplinaires (ophtalmologistes, pédiatres, chimiothérapeutes, anatomopathologistes, radiothérapeutes, anesthésistes et généticiens) ayant une grande expérience de cette maladie et disposant de tout le matériel nécessaire.

Une alternative moins agressive

Les médecins de l'Institut Curie viennent de publier les résultats d'une étude clinique de phase II dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une option thérapeutique réduisant au maximum le recours à la radiothérapie externe. Dans cette étude prospective¹, le protocole thérapeutique évalué consiste en un traitement local de l'œil précédé par une chimiothérapie première qui permet de réduire de façon significative le volume tumoral. 83 enfants, 19 atteints d'un rétinoblastome unilatéral et 64 d'une forme bilatérale, ont été inclus dans cette étude clinique.

Les traitements locaux proposés pouvaient être, en fonction de la localisation et du volume tumoral, une thermochimiothérapie, une cryothérapie, une thermothérapie, une curiothérapie (voir « pour en savoir plus »). Pour 9 des enfants inclus dans l'essai, il s'est avéré impossible de recourir à une autre stratégie thérapeutique que la radiothérapie externe.

En revanche, le contrôle de la tumeur a été obtenu **chez 84 % des enfants inclus dans l'étude**, soit un résultat analogue à celui de la radiothérapie externe.

¹ Une étude prospective consiste à recueillir des données originales et adaptées à l'objectif de l'étude clinique poursuivie sur un ou plusieurs groupes de sujets au cours du temps. Une étude rétrospective recherche les liens entre un phénomène de santé présent au moment de l'étude et des événements antérieurs. Plus longues et difficiles à mettre en œuvre que les études rétrospectives, les études prospectives présentent en revanche l'avantage de limiter les biais et les erreurs.

Cet essai fait, pour la première fois, la preuve que l'association d'une chimiothérapie première et d'un traitement local conservateur est une option thérapeutique efficace pour limiter le recours à la radiothérapie et réduire au maximum les séquelles.

D'autres essais sont en cours à l'Institut Curie, notamment pour proposer de nouvelles associations de molécules en chimiothérapie. L'enjeu est d'obtenir un contrôle tumoral tout aussi efficace tout en réduisant la toxicité des traitements.

Parallèlement, les chercheurs de l'Institut Curie étudient aussi de nouveaux traitements, et notamment la **photothérapie dynamique** qui repose sur l'activation de molécules photosensibles (ou photosensibilisateurs) par la lumière visible.

Pour en savoir plus : le rétinoblastome

Relativement simple, le diagnostic du rétinoblastome reste parfois encore trop tardif. Les signes, tels qu'un reflet blanc dans la pupille ou la présence d'un strabisme, doivent inciter à un examen ophtalmologique dans les meilleurs délais car la précocité du diagnostic conditionne la mise en œuvre de traitements conservant au mieux la vision. L'objectif est de **guérir l'enfant tout en lui conservant si possible l'œil et la vision.**

Le traitement conservateur local du rétinoblastome sera d'autant moins agressif que la tumeur est petite. Dans ce contexte, le traitement local de l'œil malade peut être précédé d'une chimiothérapie première qui permet de réduire de façon significative le volume tumoral. Cette chimiothérapie consiste actuellement en l'association de deux médicaments, l'étoposide et le carboplatine.

Après cette chimiothérapie, une évaluation des tumeurs par fond d'œil sous anesthésie générale permet d'orienter le traitement local. Le recours aux différents traitements est fonction de la **forme de la tumeur** (héréditaire/sporadique, unilatérale/bilatérale), de sa **localisation dans l'œil**, de son **volume** et de **l'âge de l'enfant.**

Plusieurs traitements conservateurs peuvent être proposés voire associés : la thermochimiothérapie qui combine l'action de la chaleur et celle de la chimiothérapie, la photocoagulation qui projette un faisceau lumineux intense et étroit sur les vaisseaux sanguins alimentant la tumeur pour les détruire, la radiothérapie externe, la cryothérapie qui consiste à geler la tumeur en appliquant de très basses températures (- 60° à - 80°C), la curiethérapie par disque radioactif.

Lorsque **la tumeur est très volumineuse et la destruction visuelle déjà importante**, la meilleure solution thérapeutique reste l'ablation chirurgicale de l'œil dite « énucléation ». Cette solution est surtout proposée pour traiter les rétinoblastomes unilatéraux, d'autant qu'ils sont souvent diagnostiqués tardivement car l'enfant a tendance à compenser la perte visuelle avec l'œil indemne. Dans les formes bilatérales, l'énucléation reste encore souvent nécessaire pour l'œil le plus atteint, des traitements conservateurs étant envisagés pour le deuxième œil.

Depuis 2000, les médecins de l'Institut Curie ont introduit un nouveau traitement pour les tumeurs étendues qui permet d'éviter l'irradiation externe et les séquelles engendrées.

L'identification du gène de prédisposition au rétinoblastome a permis de développer des tests génétiques estimant les risques tumoraux individuels. **Depuis 2000, fort de son expertise dans le domaine, l'Institut Curie a mis en place des consultations génétiques** pour les familles confrontées au rétinoblastome. La recherche d'une prédisposition génétique, maintenant proposée à tous les enfants ayant eu un rétinoblastome, permet soit de lever la surveillance ophtalmologique chez les apparentés qui s'avèrent non porteurs de la prédisposition, soit d'améliorer encore le suivi chez les apparentés porteurs. Ce test génétique est également proposé à des adultes ayant eu un rétinoblastome dans leur enfance afin de déterminer s'il existe un risque pour leur descendance.

Cette étude a reçu une aide financière du Programme Hospitalier de Recherche Clinique, de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), et de Retinostop, association de parents atteints de rétinoblastome créée en 1993, par Martine Lorrain, mère d'une petite fille âgée de 2 ans atteinte d'un rétinoblastome.

Référence

« Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. »

Livia Lumbroso-Le Rouic¹, Isabelle Aerts², Christine Lévy-Gabriel¹, Rémi Dendale³, Xavier Sastre⁴, Marc Esteve⁵, Bernard Asselain⁶, Danielle Bours⁶, François Doz^{2,7}, Laurence Desjardins¹

¹ service d'Ophtalmologie, Institut Curie, Paris, ² département de Pédiatrie, Institut Curie, Paris, ³ département de Radiothérapie, Institut Curie, Paris, ⁴ département de Biologie des tumeurs, Institut Curie, Paris, ⁵ département d'Anesthésie, réanimation, douleur, Institut Curie, Paris, ⁶ service de Biostatistiques, Institut Curie, Paris, ⁷ Université Paris V, René Descartes, Paris, *Ophthalmology*, 1^{er} août 2008, vol. 115.

Contacts presse :

Institut Curie

Céline Giustranti

Tél. 01 44 32 40 64

Fax 01 44 32 41 67

service.presse@curie.fr