

Article original

## Profils épidémiologique et clinique du rétinoblastome dans l'Ouest Algérien

### Epidemiological and clinical profiles of retinoblastoma in western Algeria

Kheira Kerrouche<sup>1</sup>, Khadidja Mahmoudi<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Service d'ophtalmologie pédiatrique, Etablissement Hospitalier Spécialisé « Canastel », Oran, Algérie

#### MOTS CLÉS

Rétinoblastome, épidémiologie, leucocorie, strabisme, survie

#### Résumé

##### Introduction

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente chez l'enfant, avec une incidence de 1 sur 15000 à 20000 naissances dans le monde. L'incidence exacte du rétinoblastome en Algérie n'est pas connue. Il est cité parmi les cancers de l'enfant et occupe de ce fait la 3ème place avec 6,3% après les leucémies et les lymphomes. Son diagnostic est souvent tardif. Des décès liés à la maladie sont encore enregistrés. L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique et clinique du rétinoblastome dans l'Ouest Algérien.

##### Matériels et méthodes

Nous avons effectué une étude descriptive, rétrospective sur une période de 14 ans, du 1er mars 2002 au 31 décembre 2015. Elle regroupe tous les cas de rétinoblastome originaires de la région Ouest Algérien, recrutés au service d'ophtalmologie pédiatrique de l'EHS Canastel à Oran. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test Chi2 pour la comparaison des pourcentages et un test « t » de student pour la comparaison des moyennes. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode Kaplan-Meier et comparées par un test de log-Rank.

##### Résultats

Au total, 140 cas de rétinoblastome ont été diagnostiqués, 91 cas unilatéraux (65%), 48 cas bilatéraux (34,3%) et un cas trilatéral (0,7%). La moyenne enregistrée était de 10 cas/an. Le sexe ratio M/F=1,25. L'âge moyen au diagnostic était de 26,56 mois. 74% de ces malades vivaient en milieu rural. Les cas familiaux représentaient 8,57 %. Le premier signe d'appel était la leucocorie dans 58%, la bu-phalmie 15%, le strabisme vient en 3ème position avec 13,5% suivi de la cellulite orbitaire avec 10%. Le retard de consultation était en moyenne de 4,1 mois. 97% des rétinoblastomes unilatéraux ont été diagnostiqués au stade IV ou V et 20% des yeux des bilatéraux aux stades IV ou V. Le strabisme et la leucocorie sont associés

Auteur correspondant : ophtalmo\_kerrouche@yahoo.fr

à un meilleur taux de survie par rapport à la cellulite orbitaire et la buphtalmie (p=0,018).

### Conclusion

Le profil clinique des rétinoblastomes dans l'Ouest Algérien ressemble à celui des pays en développement notamment maghrébins. Le diagnostic est souvent tardif par manque de dépistage et méconnaissance des signes révélateurs précoces de la maladie. Les efforts doivent être concentrés sur la vulgarisation des signes d'appels les plus précoces de la maladie au sein de la population et des médecins de santé primaire.

### KEY WORDS

Retinoblastoma, epidemiology, Leukocoria, strabismus, survival.

### Abstract

#### Introduction

Retinoblastoma is the most common intraocular malignant tumor in children. Its global incidence is estimated at 1 out of 15.000 to 20.000 births. The exact incidence of retinoblastoma in Algeria is unknown. It is cited among childhood cancers and thus occupies the 3rd place with 6.3% after leukemias and lymphomas. Its diagnosis is often late. Deaths from the disease are still recorded. This study aims to document the epidemiological and clinical profile of retinoblastoma in western Algeria.

#### Materials and methods

We carried out a descriptive retrospective study over a period of 14 years, from March 1st, 2002 to December 31st, 2015. We included all cases of retinoblastoma originating from the western Algerian region, and hospitalized in the pediatric ophthalmology department of Canastel Hospital in Oran. Statistical analysis was performed using the Chi2 test for comparing percentages and student's «t» test for averaging. The survival curves were performed according to the Kaplan-Meier method and compared by a log-Rank test.

#### Results

We have diagnosed 140 cases of retinoblastoma, 91 unilateral cases (65%), 48 bilateral cases (34.3%) and one trilateral case (0.7%) with an average of 10 recorded cases / year. The sex ratio M / F = 1.25. The mean age at diagnosis was 26.56 months. 74% of these patients were living in rural areas. Family cases accounted for 8.57%. The telltale signs were leucocoria in 58%, buphthalmia 15%, strabismus in 3rd position with 13.5% followed by orbital cellulitis with 10%. The consultation delay is on average 4.1 months. 97% of unilateral retinoblastomas are diagnosed at stage IV or V and 20% of the eyes of the bilateral are at stages IV or V. Strabismus and leucocoria are associated with a better survival rate than orbital cellulitis and buphthalmia (p=0,018).

#### Conclusion

The clinical profile of retinoblastoma in western Algeria is similar to that of developing countries, including Maghreb. The diagnosis is often late due to lack of screening and ignorance of the early telltale signs of the disease. More efforts should be focused on popularizing the earliest signs of the disease in the general population but also among primary health care physicians.

## Introduction

Le rétinoblastome (RB) est une tumeur intra oculaire hautement maligne se développant à partir de la rétine. Elle est spécifique de l'enfant de moins de 5 ans [1]. C'est une tumeur d'origine génétique [2]. Il en existe deux formes; le rétinoblastome unilatéral (60%) et le rétinoblastome bilatéral 40% [3]. Le RB est une tumeur rare, son incidence mondiale varie de 1 sur 15000 à 20000 naissances [4, 5]. L'incidence semble être plus élevée dans les pays pauvres [6].

Le diagnostic du rétinoblastome dans sa forme typique est clinique, se révélant le plus souvent par deux signes d'appels : la leucocorie et le strabisme [7]. Ces derniers, détectés tôt, permettent un diagnostic précoce par un simple examen du fond de l'œil [8].

L'échographie oculaire en mode B et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire constituent les deux examens de choix pour le diagnostic des formes atypiques ou avec un fond d'œil inaccessible [9].

Grace au diagnostic précoce, le rétinoblastome est actuellement un cancer curable dans 99% des cas [10]. Contrairement aux autres cancers, son dépistage précoce ne repose pas sur des examens complémentaires radiologiques ou biologiques; mais sur une attention particulière accordée aux yeux des enfants de 0-3 ans à la recherche des premiers signes révélateurs (la leucocorie et le strabisme).

En Algérie, de part sa rareté, cette pathologie demeure très peu connue par la population donc souvent diagnostiquée tardivement [11]. Notre objectif est de décrire le profil épidémiologique et clinique du rétinoblastome afin de contribuer à améliorer la connaissance de ce cancer «rare» menaçant la vie et la vue de l'enfant pour promouvoir son diagnostic précoce et améliorer par conséquent son traitement.

## Matériels et méthodes

Nous avons effectué une étude rétrospective descriptive sur une période de 14 ans, du 1er mars 2002 au 31 décembre 2015. Nous avons inclus tous les cas de rétinoblastome confirmés par l'examen clinique et radiologique ou anatomopathologique, hospitalisés dans le service d'ophtalmologie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) pédiatrique de Canastel à Oran. Tous les patients étaient originaires de l'Ouest Algérien.

Pour chaque patient une fiche préétablie était remplie. Elle comportait les éléments suivants :

l'âge du patient, son origine, le niveau socioéconomique, le premier signe d'appel, le délai mis pour consulter et les antécédents familiaux de rétinoblastome.

Un examen ophtalmologique des deux yeux était par la suite réalisé sous anesthésie générale. Il comportait l'exa-

men du segment antérieur, du tonus oculaire et du fond de l'œil à l'ophtalmoscopie indirecte (scopos) après une bonne dilatation pupillaire. L'examen était complété par une échographie oculaire en mode B, une tomodynamométrie ou une imagerie par résonance magnétique et par un bilan d'extension comprenant une ponction lombaire et de la moelle et une échographie abdominale. Pour l'étude génétique, des prélèvements sanguins ont été effectués chez les parents et les malades ainsi que sur la tumeur en cas d'énucléation. Pour les patients coopérants, des photos du fond d'œil au rétinographe ont été prises. Chaque œil atteint a été classé suivant la classification de Reese et Ellsworth [12].

La conduite thérapeutique était basée sur le stade de la tumeur au moment du diagnostic et sur l'uni ou bilatéralité de l'atteinte; consistant soit en un traitement radical, l'énucléation faite dans notre service complétée par la chimiothérapie au niveau du centre d'oncologie Emir Abdelkader d'Oran (CEA), soit en un traitement conservateur à l'étranger pour les malades avant 2015 (Institut Curie de Paris, Lausanne en Suisse ou l'hôpital Roi Hussein en Jordanie). Le suivi de chaque patient s'est fait régulièrement en oncologie au CEA et en ophtalmologie à EHS Canastel.

Les données ont été saisies sur le logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20. Nous avons calculé les pourcentages pour les variables qualitatives et les moyennes plus ou moins leurs écarts-types pour les variables quantitatives. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test Chi2 pour la comparaison des pourcentages et un test « t » de student pour la comparaison des moyennes. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode Kaplan-Meier et comparées par un test de log-rank.

La relation était considérée comme statistiquement significative lorsque  $p < 0,05$ .

## Résultats

Durant la période de l'étude et après avoir éliminé 30 cas de pseudo-rétinoblastomes (10 cas de vitré primitif, 7 cas de la maladie de Coats, 6 cas d'uvéïte postérieure compliquée, 4 cas d'hémorragie du vitré organisée et 3 cas de fibroplasie rétrolentale); nous avons colligé 140 cas de rétinoblastome (RB) soit en moyenne 10 cas par an.

Nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas ces dernières années, il est passé de 9 cas en 2002 à 22 cas en 2015.

Un tiers des patients sont originaires des hauts plateaux et 74% vivent en milieu rural avec niveau socioéconomique bas. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1:

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des cas de rétinoblastome étudiés :

Type d'atteinte	RBU N (%)	RBB N (%)	RBT	Total	p
Nombre de cas	91(65)	48(34,3)	1(0,7)	140	
Sex ratio M/F	1,39	0,92	1	1,25	NS
Age moyen au Diagnostic (mois)	36	14,52	8	26,56	<0,001
<b>Signes d'appel</b>					
leucocorie	54 (66)	27 (34)		81 (57)	<0,001
strabisme	17 (89)	2 (10)		19 (13)	
buphtalmie	9 (57)	12 (43)		21 (15)	
cellulite orbitaire	7 (50)	7 (50)		14 (10)	
nystagmus	1	0	1	2 (0,7)	
Délai moyen de consultation (mois)	4,6	3,3	2	4,1	NS
Notion de consanguinité	44(48)	32 (66)	0(0)	77(55)	
Les cas familiaux	5 (5,4)	7 (14,7)	0(0)	12(8,7)	

RBU: rétinoblastome unilatéral, RBB: rétinoblastome bilatéral, RBT: rétinoblastome trilatéral, NS: non significatif

La leucocorie (figure 1A) était le premier signe d'appel dans 57,9%, la buphtalmie dans 15 % (figure 1B), alors que le strabisme ne représente que 13,6% et la cellulite orbitaire 10%.

Figure 1 A: Leucocorie grosse tumeur visible derrière le cristallin d'un rétinoblastome unilatéral



La découverte du premier signe annonciateur de la maladie était faite par les parents dans 83,6%, par l'ophtalmologiste dans 10,7% et seuls 5,7% étaient découverts par le pédiatre.

Le délai entre la constatation du 1er signe clinique et la consultation est en moyenne de 4,1 mois. Ce délai

Figure 2 B: Buphtalmie exophtalmie et cellulite orbitaire révélatrices d'un rétinoblastome unilatéral (Notez la leucocorie bien visible non constatée par les parents, flèche jaune)



dépassait les 3 mois dans 42% des cas et les 6 mois dans 25%.

L'examen du fond œil et l'imagerie ont permis de classer l'ensemble des formes unilatérales (RBU=91 cas) suivant la classification de Reese Ellsworth :

Seulement 3% des RBU étaient aux stades précoces II et III (figure 2 A), alors que 97% étaient aux stades tardifs IV et V (figure 2 B).

**Figure 2: Rétinographie de deux cas de rétinoblastome unilatéraux**

Figure 2 A: tumeur stade III de Reese Ellsworth

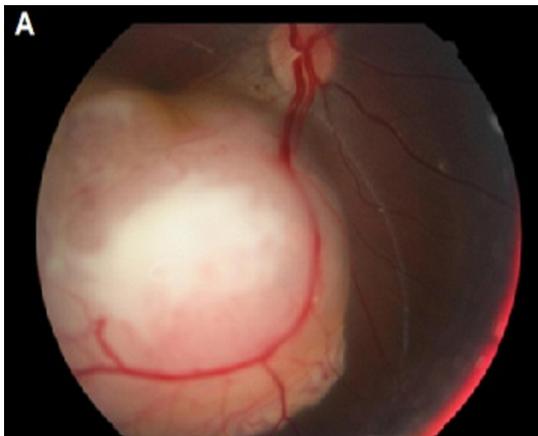
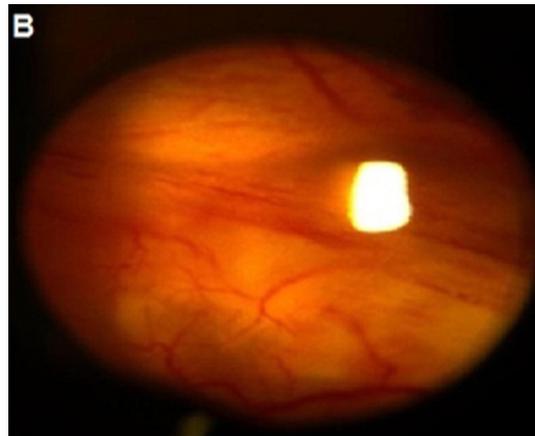


Figure 2 B: tumeur stade V de Reese Ellsworth (tumeur derrière le cristallin)



Les rétinoblastomes bilatéraux au nombre de 48 ont été classés suivant Reese Ellsworth :

Un seul cas était diagnostiqué au stade précoce les deux yeux, alors que 41,6% étaient aux stades tardifs IV et ou V les deux yeux (Tableau 2)

Tableau 2 : Stadification des rétinoblastomes bilatéraux suivant La classification de Reese Ellsworth (N= 48 cas)		
	nombre de cas	%
Stade V les 2 yeux	6	12,5
Stade IV les 2 yeux	2	4,1
Stade III les 2 yeux	1	2,08
Stade V un œil / St II 2 <sup>ème</sup> œil	18	37,5
Stade V un œil / St III 2 <sup>ème</sup> œil	9	18,75
Stade V un œil / St IV 2 <sup>ème</sup> œil	12	25

Le seul cas du RB trilatéral de notre série était au stade II de Reese au niveau de l'œil droit, avec une localisation cérébrale volumineuse.

Le bilan d'extension avait révélé une infiltration blastomateuse de la moelle osseuse chez 24 patients (17%), il s'agit de 13 cas de RBU et 11 cas de RBB.

L'examen anatomopathologique de l'ensemble des pièces d'énucléation avait montré que dans 2/3 des cas (58,6%) il s'agissait d'un rétinoblastome moyennement différencié alors que l'aspect indifférencié ne représentait que 12,4%.

Concernant le traitement des RBU, seulement 3 cas (3,2%) ont reçu un traitement conservateur à l'hôpital Lausanne en Suisse. Le traitement des autres malades est résumé dans le (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des rétinoblastomes unilatéraux suivant leur Traitement.		
Le traitement suivi	Nombre de cas	%
Enucléation seule	6	(6,5)
Chimioadjuvante suivie d'énucléation et chimio adjuvante	12	(13,18)
Enucléation suivie chimio adjuvante	60	(65,93)
Enucléation suivie de chimio et radiothérapie la cavité	9	(9,89)
Traitement conservateur :		
- Chimio seule	1	2
- Thermo chimiothérapie	(01,1)	(02,2)
Chimioadjuvante + exentération + chimioadjuvante + radiothérapie cavité	1	(01,1)
Total	91	(100)

Concernant le traitement des rétinoblastomes bilatéraux, un seul cas (2%) a bénéficié du traitement conservateur des 2 yeux lors d'un dépistage précoce dans le cadre d'un RBB familial, dix cas (20,8%) ont subi une énucléation bilatérale et 37 cas ont été énucléés d'un œil avec un traitement conservateur du 2ème œil (Tableau 4).

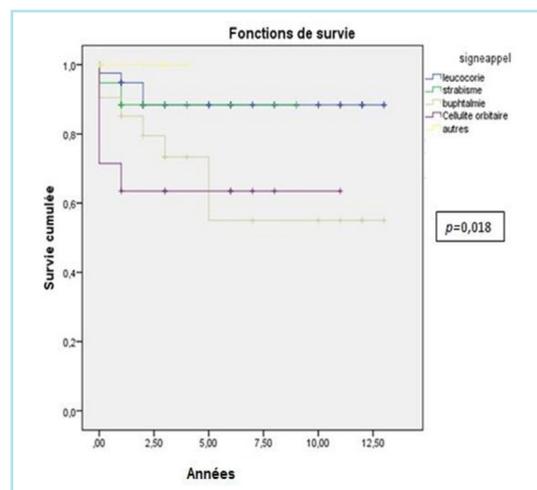
Tableau 4 : Répartition des rétinoblastomes bilatéraux suivant leur traitement		
Le traitement suivi	Nombre de cas	(%)
Trt conservateur des 2 yeux, chimio+radiothérapie externe	1	(02)
Enucléation bilatérale secondaire + chimiothérapie adjuvante	7	(14,6)
Exentération + chimiothérapie adjuvante + radiothérapie un œil / énucléation secondaire 2 <sup>ème</sup> œil	3	(06,2)
Enucléation +chimio adjuvante un œil / thermo chimiothérapie 2 <sup>ème</sup> œil	6	(12,5)
Enucléation+ chimio adjuvante+radiothérapie un œil / thermo chimiothérapie + cryothérapie 2 <sup>ème</sup> oeil	3	(06,25)
Enucléation +chimiothérapie adjuvante un œil / la chimiothérapie + radiothérapie externe 2 <sup>ème</sup> oeil	7	(14,5)
Enucléation un œil / la chimiothérapie systémique seule le 2 <sup>ème</sup> œil	21	(43,75)
Total	48	(100)

Le seul cas de rétinoblastome trilatéral a été orienté en urgence en oncologie pédiatrique où il a reçu 6 cures de chimiothérapie systémique qui ont fait régresser complètement la volumineuse tumeur cérébrale. Sur le plan oculaire, ce malade a bénéficié du traitement conservateur, une thermo-chimiothérapie de l'œil droit au niveau du service d'ophtalmologie hôpital Mustapha d'Alger.

Le suivi moyen des patients est de 80,44 mois avec des extrêmes allant de 32 à 165 mois.

Le taux de survie variait en fonction du 1er signe d'appel de la maladie : le strabisme et la leucocorie sont associés à une bonne survie respectivement 94,4% et 90,9%, contrairement à la cellulite orbitaire et la buphtalmie qui sont associées à un faible taux de survie respectivement 63,5% et 55,2% (p=0,018) (Figure 3).

Figure 3 : Comparaison des courbes de survie selon le premier signe d'appel des cas de rétinoblastome.



### Discussion

Notre étude a colligé en moyenne 10 cas de rétinoblastome par an. Très peu de chiffres existent à l'échelle nationale, cependant l'étude réalisée entre 1990-1999 par Pr Oussedik a enregistré 16,7 cas par an [11].

Cette moyenne se rapproche de celle rapportée en Tunisie 12,4 cas par an [13] et au Maroc 18 cas par an [14].

Dans le monde, le rétinoblastome ne représente que 3-5% de tous les cancers de l'enfant [15].

Au niveau du centre d'oncologie pédiatrique Emir Abdelkader d'Oran, qui reçoit tous nos patients pour la continuité du traitement, le rétinoblastome représente aussi 5 à 6,3% de tous les cancers chez les enfants de 0-15 ans [16, 17].

Nous avons remarqué que 35% de nos patients sont originaires des hauts plateaux et 74% habitaient les zones rurales et avaient un niveau socioéconomique bas.

Plusieurs auteurs ont souligné cette association inverse entre la fréquence du rétinoblastome et l'indice socioéconomique [1, 18, 19].

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés, tels qu'un régime alimentaire pauvre en vitamines et en folates pendant la grossesse [20] et les infections génitales par le virus papillome humain chez la mère [21]. Cependant, aucune preuve n'a été apportée du fait de la rareté de la maladie.

Actuellement le sexe masculin est décrit comme un facteur de risque du rétinoblastome [22, 23]. Nous avons trouvé aussi une légère prédominance masculine mais qui reste non significative.

Dans les pays développés l'âge moyen au diagnostic est de 18 mois [24, 25]. Il est de 24 mois dans le rétinoblastome

unilatéral et de 12 mois dans le rétinoblastome bilatéral [26,27].

L'âge moyen de nos rétinoblastomes lors du diagnostic est de 26,56 mois, il reste tardif surtout dans le rétinoblastome unilatéral où il a atteint les 36 mois. L'ensemble des auteurs s'accorde sur la notion d'âge avancé au diagnostic comme étant un facteur de mauvais pronostics'accompagnant d'un risque élevé de micro-métastases [28].

Dans notre série, la notion de consanguinité représentait 55%; ce qui peut probablement contribuer à majorer la survenue de cette pathologie dont l'origine est génétique; pour rappel le rétinoblastome est due à la mutation des deux allèles du gène du rétinoblastome situé sur le chromosome 13 [2].

Le pourcentage des cas familiaux a atteint 8,57% dans notre série. De même, cette notion a été rapportée par une étude menée en Jordanie où l'auteur avait incriminé les mariages consanguins dans la fréquence élevée des rétinoblastomes familiaux qui ont atteint 17,1% dans sa série [29]. Oussedik a insisté sur la sensibilisation contre le mariage consanguin comme une première étape dans la prévention du rétinoblastome [11].

Le bilan génétique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire du rétinoblastome, malheureusement, il n'est pas disponible en Algérie. Quelques malades parmi nos patients ont bénéficié de cette étude dans le cadre d'une thèse [30], mais les résultats étaient insuffisants pour le conseil génétique et nous nous sommes basés pour le faire uniquement sur le caractère uni ou bilatéral de l'atteinte et sur la présence des antécédents familiaux. Dans l'avenir nous espérons que ce bilan soit disponible en Algérie pour une meilleure prise en charge.

Les signes précoces du rétinoblastome sont la leucocorie et le strabisme [31]. Leur dépistage précoce est compatible avec une bonne survie atteignant 97% [26, 32].

Tandis que les signes tardifs atypiques, la buphtalmie et la cellulite orbitaire reflètent le volume important de la tumeur qui conduit à la perte du globe avec le risque de métastases [33, 34].

Dans notre série, la leucocorie et le strabisme étaient accompagnés d'une bonne survie respectivement 90% et 94%, tandis que la buphtalmie et la cellulite présentes chez 25% des malades, étaient accompagnées d'un taux de survie bas de 55,2% et de 63,5% respectivement.

97% de nos rétinoblastomes unilatéraux et presque la totalité des rétinoblastomes bilatéraux ont été diagnostiqués aux stades tardifs pour au moins un œil ; de ce fait l'énucléation et la chimiothérapie s'imposaient pour leur traitement.

Ces aspects tardifs sont directement liés à la négligence des parents, par méconnaissance de la gravité des signes pré-

monitoires, et surtout par le manque de dépistage au niveau des structures de soins primaires où se rendent fréquemment et régulièrement les enfants de cette tranche d'âge.

### Conclusion :

Cette étude nous a permis d'approcher et d'identifier les aspects épidémiologiques et cliniques du rétinoblastome. Le profil de nos patients diffère de celui décrit dans les séries des pays industrialisés par rapport à l'âge moyen au diagnostic qui reste tardif, les délais de consultation en ophtalmologie qui sont longs, et le pourcentage élevé des premiers signes annonciateurs atypiques.

La complexité du rétinoblastome et sa gravité résident dans son diagnostic souvent tardif, du fait de sa survenue chez des enfants en bas âge et sur un organe sensoriel rarement examiné par le médecin de santé primaire ou le pédiatre.

Pour modifier ce profil et surtout améliorer le pronostic vital, il est primordial dans un premier temps d'élaborer un programme national de détection précoce, axé sur la sensibilisation aussi bien de la population générale que les médecins de soins de santé primaire, sur les signes annonciateurs de la maladie, à savoir la leucocorie et le strabisme.

### Conflit d'intérêt :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Remerciement :

Nos remerciements s'adressent à toute l'équipe multidisciplinaire qui a participé à la prise en charge des rétinoblastomes à savoir les ophtalmologistes, les radiologues, les anatomopathologistes de l'EHS Canastel, les oncopédiatres du centre d'oncologie pédiatrique Emir Abdelkader et l'équipe de la génétique de l'université Mohamed Boudiaf Oran.

### Références bibliographiques

- [1] Rodriguez-Galindo C et al. Epidemiology. Retinoblastoma, 2015-02-01Z, Volume 62, Issue 1, Pages 201-223.
- [2] Castéra L. Etude des relations génotype/phénotype dans le rétinoblastome[thèse]. Paris : l'universitéParisDescartes ; 2013. p.45-67.
- [3] Kivela T. 200 ans de succès initiées par James monographie sur le rétinoblastome. Acta Ophthalmologica, 2015. 87:810-812.
- [4] Doz F. Retinoblastoma: a review. Arch Pediatr, 2006 Oct; 13 (10): 1329-37.
- [5] Gauthier Villards M, Stoppa-Lyonnet D, Dufier J-L. Le rétinoblastome. Livre Chapitre 22 page 331 Jeudi 26 février 2009 3 ; 4015.
- [6] Orjuela MA, Liu X, Ramirez-Ortiz et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers prev.2005 Jun; 14(6): 1433-40.
- [7] Abramson DH et al. presenting signs of retinoblastoma. Pediatrics.

Mars 1998; Volume 132, Issue 3, Pages 505-508.

[8] Shields JA. Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook. Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:293-318.

[9] Cellier C. Rétinoblastome Imagerie. DU oncologie oculaire. Institut Curie Paris VI 2015.

[10] Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 2009; 148: 192-198. doi: 10.1016/j.ajo.2009.04.004.

[11] Oussedik N. Le rétinoblastome et son traitement [thèse]. faculté de médecine d'Alger année 2002. p.1-300.

[12] Reese AB, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma Therapy Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1963, 67: 164-172.

[13] Chebbi A, Bouguila H et al. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. JFO Volume 37, issue 6 Juin 2014, Pages 442-448.

[14] El kettani A, Aderdour S, Bencheikroun S et al. Le rétinoblastome: résultats préliminaires de protocole national de traitement à un centre médical universitaire de Casablanca. JFO Vol.37, N° 2 février 2014 pages 115-124.

[15] Broaddus E et al. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21-23.

[16] Rabah A. Epidémiologie des cancers de l'enfant dans l'ouest Algérien [thèse]. Oran : Université Ahmed Benbella 1 ; 2011.p.68.

[17] Heroual N, Boumeddane A, Houti L. Profil épidémiologique des cancers de l'enfant dans l'ouest Algérien. Revue d'épidémiologie et de santé publique ; vol. 64 Sept 2016.

[18] Epelman S. Preserving Vision in Retinoblastoma Through Early Detection and Intervention. CurrOncol Rep (2012) 14:213-219.

[19] Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V et al. Survival of retinoblastoma in less- developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. Br J Ophthalmol 2010 Nov; 94(11): 1432-6.

[20] Bunin GR, Li Y, Ganguly A et al. Parental nutrient intake and risk of Retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. Cancer Causes Control (2013) 24:343-355.

[21] Shetty OA, Naresh KN, Joshi R et al. Evidence for the Presence of High Risk Human Papillomavirus in Retinoblastoma Tissue From Non familial Retinoblastoma in Developing Countries. Pediatr Blood Cancer 2012; 58:185-190.

[22] Wong JR, Tucker MA et al. Retinoblastoma incidence patterns in the US Surveillance. Epidemiology and results program. JAMA Ophthalmol. 2014 Apr 1; 132(4): 478-83.

[23] Heck JE, Lombardi CA, Meyers TJ et al. Périnatal characteristics and retinoblastoma. Cancer Causes Control (2012) 23:1567-1575.

[24] Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Review article. Saudi Journal of Ophthalmology (2014) 28, 310-316.

[25] Naseripour M. Retinoblastoma survival disparity: The expanding horizon in developing countries. Saudi J Ophthalmol. 2012 Apr; 26(2): 157-161.

[26] Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. Br J Ophthalmol 1999; 83:1320-1323.

[27] Dimaras H, Kimani K, Chan H.S.L. Retinoblastoma. The Lancet, Vol 379, Issue 9824 Pages 1436-1446, 14 April 2012.

[28] Maback EF, Murphree AL. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2003 87: 1224-1228.

[29] Alnawaiseh I, Jaradat I et al. Retinoblastoma in Jordani: An epidemiological study (2006-2010). HematoOncol Stem Cell Ther 2011; 4(3):126-131.

[30] Boubekeur A.M, Louhibi L, Mahmoudi K et al. Analyse du gène RB1 des patients atteints de rétinoblastome dans la population Algérienne. Journal de la faculté de médecine d'Oran; JFMO : N° 1, Juin 2017.

[31] Selistre SGA et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. BMC Pediatrics (2016) 16:48.

[32] Abramson DH et al. Screening for Retinoblastoma: Presenting Signs as Prognosticators of Patient and Ocular Survival. Pediatrics. Vol.112 No.6 December 1, 2003 pp. 1248-1255.

[33] Seck SM, Agboton G, Gueye NN. Aspects épidémiologiques et cliniques des cancers oculaires primitifs du mélanoderme notre expérience à propos de 111 cas. JFO (2015) 38, 41-45.

[34] Walinjkar J, Krishnakumar S, Gopal L et al. Retinoblastoma presenting with orbital cellulitis J AAPOS 2013; 17:282-286.