

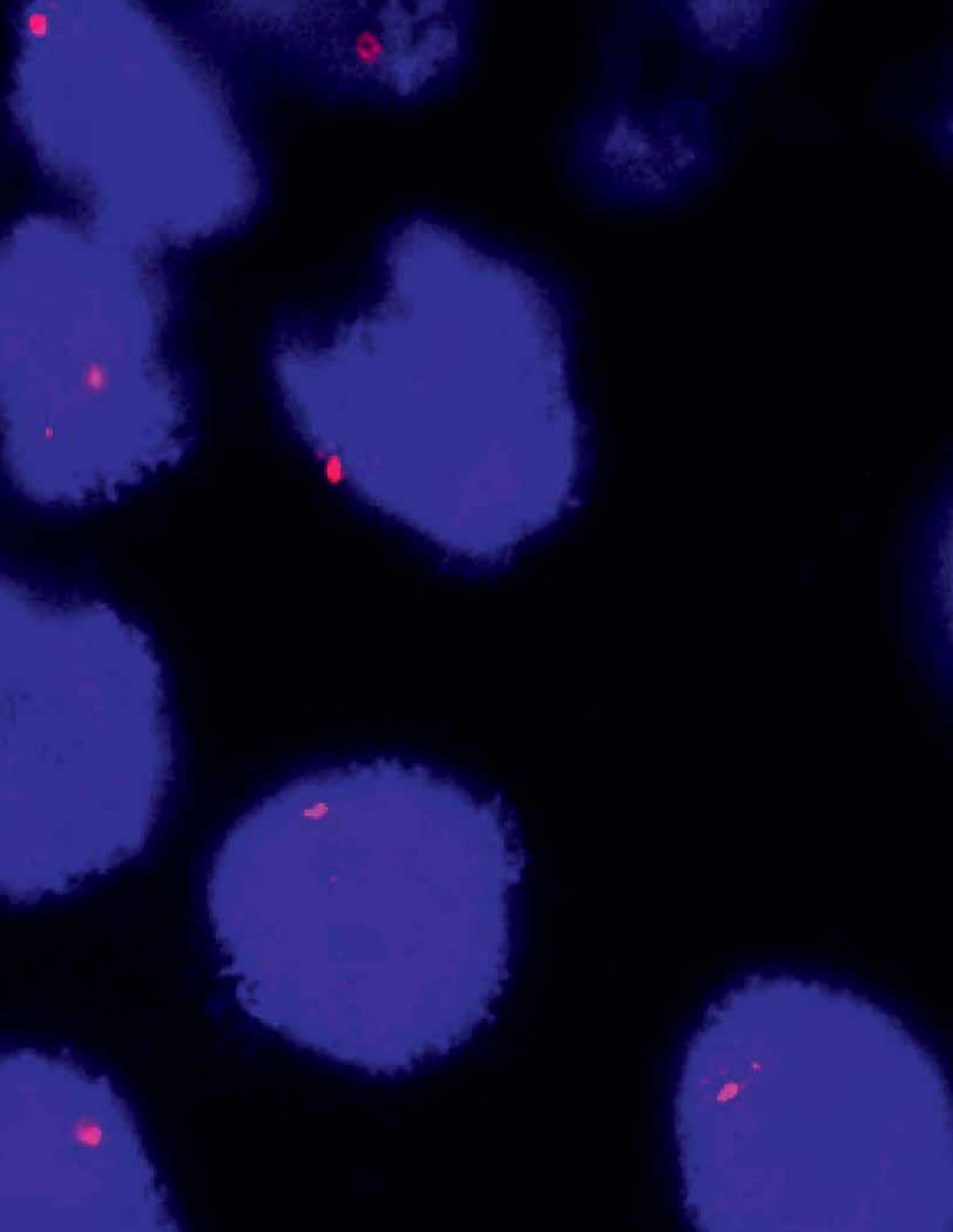


CANCERS DE L'ŒIL

Comprendre pour mieux prévenir

Peu fréquents et souvent silencieux, les cancers de l'œil sont mal connus et souffrent parfois d'un retard de diagnostic. Pourtant, certaines formes se soignent aujourd'hui très bien. Parce que les enjeux sont très différents d'un type de tumeur à l'autre, les recherches en cours sont très diverses.

Par Émilie Gillet





Pedro Lombardi

la rétine. Cela se manifeste le plus souvent par un reflet blanchâtre au niveau de la pupille (on parle de leucocorie), qui se voit facilement sur les photos par exemple, et plus rarement par un strabisme d'apparition inexpliquée. Le diagnostic est confirmé grâce à un examen de type fond de l'œil, réalisé sous anesthésie générale pour les plus

Les yeux sont si rarement concernés par le cancer que beaucoup de médecins, ophtalmologues inclus, oublient d'en considérer la possibilité dans leur pratique quotidienne », déclare le Dr Ann

Schalenbourg, ophtalmologue et responsable de l'oncologie oculaire de l'adulte à l'hôpital Jules-Gonin de Lausanne (Suisse).

En effet, les cancers de l'œil sont des tumeurs très rares mais aussi très diverses. C'est pourquoi elles sont mal connues, et souvent dépistées tardivement. Or, comme pour la plupart des cancers, plus une tumeur de l'œil est diagnostiquée tôt, meilleures sont les chances de guérison, mais aussi de préservation de la vision du patient. Les tumeurs intraoculaires les plus fréquentes sont le rétinoblastome chez l'enfant, le mélanome de l'uvéa et le lymphome intraoculaire chez l'adulte.

Aujourd'hui, grâce à des réseaux d'expertise autour du diagnostic et des traitements de ces tumeurs, leur prise en charge s'est heureusement nettement améliorée. Mais il reste encore des progrès à faire, notamment pour les formes avancées ou très agressives

de certaines de ces tumeurs, pour que les diagnostics soient encore plus précoces.

LE RÉTINOBLASTOME, UNE TUMEUR ESSENTIELLEMENT PÉDIATRIQUE

Le rétinoblastome est une tumeur de la rétine encore immature : 90 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 3 ans. Il peut être présent dès la naissance et se diagnostique souvent avant 1 an pour les formes bilatérales. On dénombre une cinquantaine de nouveaux cas par an en France. Concrètement, il s'agit d'une prolifération de petites cellules immatures au sein même de

jeunes enfants avec en complément un IRM. Dans 40 % des cas, les deux yeux sont touchés.

Le rétinoblastome est le tout premier cancer pour lequel une prédisposition génétique a été découverte, dès les années 1980. Cela concerne environ 10 % de l'ensemble des cas : ainsi, lorsqu'un enfant est porteur d'une mutation constitutionnelle sur le gène RB1, son risque de développer un rétinoblastome est de 90 %. L'identification de ces formes familiales permet la mise en place d'une consultation d'oncogénétique et une surveillance en milieu spécialisé pour les membres de la famille qui sont à risque.



RECHERCHE

La Fondation L'Occitane et l'Institut Curie contre les cancers ophtalmologiques

Partenaire de longue date de l'Institut Curie, la Fondation L'Occitane offre de nombreux soutiens dans la lutte contre les cancers de l'œil.

La Fondation L'Occitane mobilise ses salariés par le biais de ventes privées solidaires ou de l'arrondi sur salaire. Grâce à ce précieux partenariat, des projets de recherche préclinique sur le traitement du rétinoblastome ou de formation à la chirurgie conservatrice de l'œil à destination des ophtalmologistes ont pu être mis en place.



Aujourd'hui, l'enjeu de la prise en charge en France des rétinoblastomes n'est pas la survie des enfants, qui est de quasiment 100 %, mais plutôt la préservation de leur vision, voire de leur globe oculaire pour les cas les plus graves (voir « Parole d'experte »). En effet, chez 60 % des patients, l'énucléation est encore nécessaire dans les formes unilatérales, et pour l'un des yeux dans les formes bilatérales, car au moment du diagnostic la tumeur est déjà trop étendue. Lorsqu'un traitement conservateur est possible, il repose essentiellement sur une chimiothérapie injectée directement dans l'artère ophtalmique ou en intraveineuse, complétée par des traitements ophtalmologiques locaux (laser, cryothérapie...) dont le but est de préserver au maximum la vision de l'enfant.

LE MÉLANOME DE L'UVÉE, DES PRONOSTICS TRÈS VARIABLES

Le mélanome de l'uvée est le cancer de l'œil le plus fréquent chez l'adulte, avec 500 à 600 nouveaux cas par an diagnostiqués en France. Il se développe dans les mélanocytes de l'uvée, ces cellules qui contiennent de la mélanine, un pigment qui protège contre les rayons UV du soleil. Dans près de 90 % des cas, les mélanocytes atteints sont situés au niveau de la choroïde, la partie postérieure de l'uvée qui recouvre la rétine (voir infographie p. 12). Au début, le développement d'un mélanome de la choroïde ne s'accompagne d'aucun symptôme, et il n'est découvert que de façon fortuite lors d'un examen banal de type fond de l'œil. Par la suite, ce sont les symptômes du décollement de la rétine provoqué par la tumeur, tels qu'une baisse d'acuité visuelle, des flashes lumineux ou une tache dans le champ visuel, qui inciteront le patient à consulter. En Europe, le traitement conservateur actuel repose beaucoup sur la protonthérapie, une forme de radiothérapie ultra-précise qui permet d'épargner les tissus sains à proximité (voir infographie). « *Il faut un très grand niveau d'expertise et les installations adéquates pour la réaliser* », précise le Dr Ann Schalenbourg, qui, à Lausanne, collabore avec l'Institut Paul Scherrer de Villigen pour la mise en œuvre de ce traitement. En France,

seuls l'Institut Curie avec le centre de protonthérapie d'Orsay et l'Institut Lacassagne de Nice sont capables de traiter ainsi les mélanomes de l'uvée. « *Cela permet un contrôle local de la tumeur primaire dans 95 à 98 % des cas, et le risque de récurrence locale à 10 ans est extrêmement faible. Des traitements complémentaires doivent cependant être mis en œuvre pour limiter au maximum la perte de vision de l'œil soigné.* »

Reste que pour 30 à 50 % des malades, des métastases peuvent se développer, le plus souvent au niveau du foie, parfois plus de 10 ans après le traitement initial. Or la découverte de ces tumeurs secondaires est associée à un mauvais pronostic (lire encadré ci-dessous) car les traitements actuels sont peu efficaces pour les contrôler.

LE LYMPHOME INTRAOCULAIRE, UNE TUMEUR RARE ET SOUVENT TRÈS AGRESSIVE

Seuls une cinquantaine de nouveaux cas de lymphome intraoculaire primitif isolé (LIOP) sont diagnostiqués



GRÂCE
À VOUS

Une maison pour les familles confrontées à la maladie

Centre référent dans le traitement du rétinoblastome, l'Institut Curie reçoit des patients de toute la France métropolitaine et d'outre-mer. Afin de permettre aux familles de rester à proximité de leur enfant pendant toute la durée du traitement, la Maison des parents Irène Joliot-Curie propose un hébergement convivial aux parents. Située à proximité du département de pédiatrie, cette maison est ouverte depuis 1990. Depuis 2015, c'est grâce à la générosité de mécènes qu'un appartement complémentaire est financé. Après AG2R La Mondiale de 2015 à 2017, le fonds Meyer-Louis Dreyfus a pris le relais. Et en 2020 ce sera la société Gazprom.



RECHERCHE

Un essai clinique pour améliorer la qualité de vie des malades

Le mélanome uvéal est un cancer rare de l'adulte, pour lequel 30 à 50 % des patients développent des métastases, principalement hépatiques. Or à ce stade de la maladie, la survie moyenne est d'environ 12 mois, quel que soit le traitement. L'évolution métastatique se fait le plus souvent en l'absence de symptômes physiques. Ce décalage entre la bonne condition physique du patient et le mauvais pronostic rend l'annonce particulièrement difficile pour le patient, mais aussi pour le médecin, et la transition entre la prise en charge active de la maladie métastatique et les soins de support est souvent mal vécue.

Pourrait-on améliorer le vécu des malades et leur qualité de vie en leur proposant des soins de support¹ dès le diagnostic des métastases, et ce même en l'absence de symptômes spécifiques? C'est pour répondre à cette question que vient d'être lancé l'essai clinique « Early Together » sous la direction du Dr Sophie Piperno-Neumann, oncologue médicale à l'Institut Curie, en collaboration avec le Centre Antoine Lacassagne de Nice. Ce projet comprend aussi une formation des médecins par un expert international dans le domaine de l'annonce du pronostic et de l'incertitude. Les premiers résultats sont attendus pour 2021.

1. Soins de support : ensemble des soins et soutiens nécessaires à l'accompagnement des malades et de leur entourage.

Les cancers de l'œil

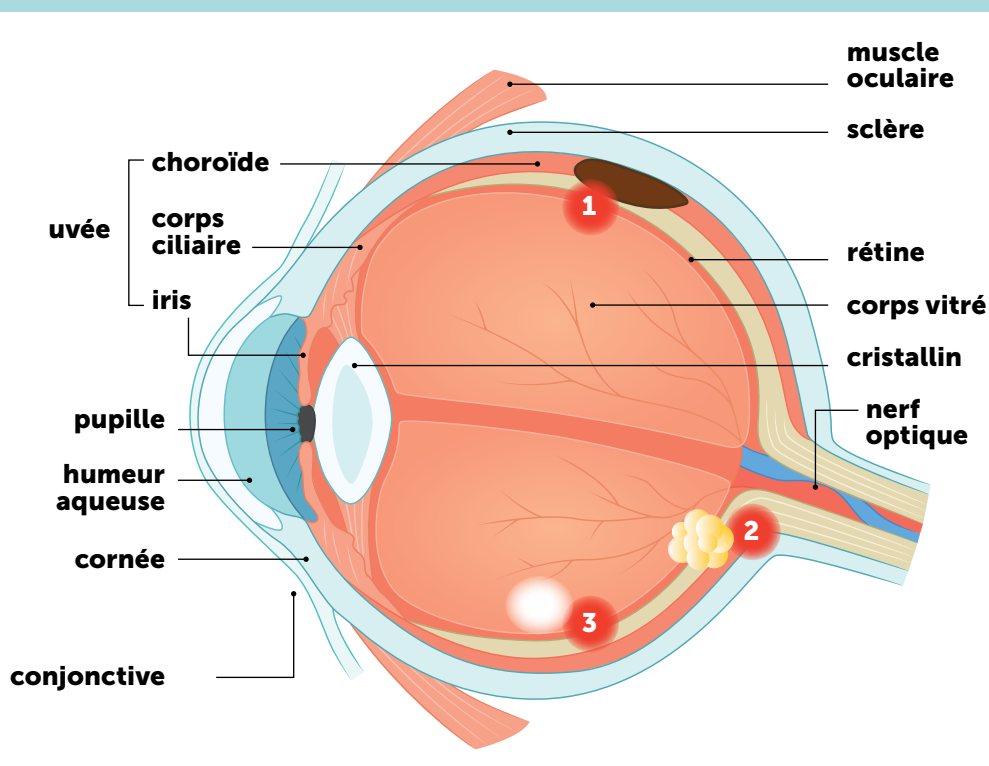
Structure du globe oculaire

1 Le mélanome de l'uvée

se développe le plus souvent au niveau de la choroïde, la structure postérieure de l'uvée. Entre 500 et 600 nouveaux cas par an en France, chez l'adulte. 30 à 50 % des patients développent des formes métastatiques, associées à un mauvais pronostic. L'enjeu de la prise en charge dépend de la présence ou non de métastases.

2 Le rétinoblastome

se développe au niveau de la rétine. Environ 50 nouveaux cas par an en France, essentiellement diagnostiqués avant l'âge de 3 ans. Un taux de guérison approchant les 100 %. L'enjeu actuel est de préserver le globe oculaire atteint et la vision.



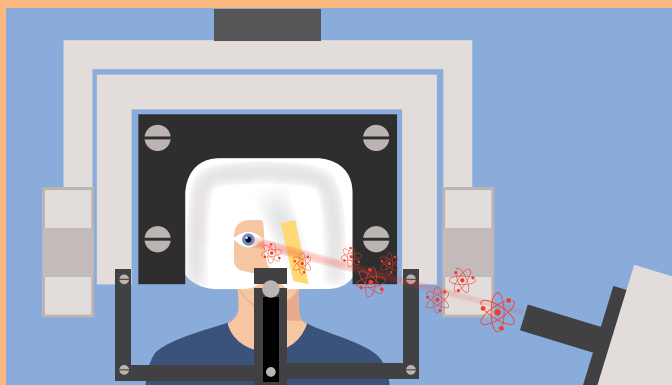
3 Le lymphome intraoculaire primitif isolé

se développe dans la rétine ou le vitré de l'œil. Environ 50 nouveaux cas

par an. Les traitements actuels peinent à éviter la dissémination au cerveau. L'enjeu principal est donc la survie des malades.

Qu'est-ce que la protonthérapie?

Il s'agit d'une forme de radiothérapie utilisant un faisceau de protons (et non des photons comme pour la radiothérapie classique) qui a l'avantage d'être extrêmement précis, et donc d'épargner les tissus sains avoisinants. Lorsqu'il s'agit d'irradier un mélanome de l'uvée, la tête du patient est maintenue par un casque dit de stéréotaxie, permettant d'avoir des repères fixes pour viser très précisément la tumeur.





Francck Dumouau

➤ chaque année en France. Ce cancer très rare survient chez l'adulte et correspond au développement de cellules malignes dans la rétine ou le vitré. Les symptômes sont très peu spécifiques – une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle – et les examens pour confirmer le diagnostic sont multiples et complexes, ce qui explique que cette tumeur extrêmement rare soit souvent décelée tardivement. Le traitement, qui repose essentiellement sur la chimiothérapie, vise à contrôler la maladie pour éviter la cécité, mais surtout à freiner la propagation de la maladie vers le système nerveux central. En effet, le lymphome intraoculaire est une tumeur très agressive : au moment du diagnostic, l'espérance de survie des malades n'est que de 12 à 40 mois s'ils ont une atteinte cérébrale. Une autre forme de lymphome intraoculaire, encore plus rare, mais dont l'incidence augmente, est le lymphome uvéal. Il est traité par une radiothérapie classique, ciblée. Son pronostic vital est bien meilleur, car il n'est pas associé à une atteinte cérébrale.

DES RECHERCHES AUX ENJEUX TRÈS VARIÉS

Bien que les tumeurs de l'œil soient des cancers extrêmement variés, dans leurs manifestations, leurs prises en charge mais aussi leur pronostic, elles partagent un enjeu majeur et primordial, celui du diagnostic précoce. « Or il y a de moins en moins d'ophtalmologues en France et l'on voit malheureusement repartir à la hausse le

taux d'énucléations liées à certaines de ces tumeurs, déplore le Dr Jean-Pierre Caujolle, ophtalmologue au CHU de Nice et spécialiste du mélanome de l'uvée. *C'est tout à fait regrettable car nous disposons en France d'une des meilleures expertises au monde grâce notamment aux réseaux Melachonot et Loc* » (lire encadré ci-contre).

Concernant les rétinoblastomes, comme dans nos pays industrialisés l'immense majorité des patients guérit, les recherches se concentrent essentiellement sur l'amélioration des traitements afin de préserver au maximum les globes oculaires et l'acuité visuelle des enfants. Il s'agit par exemple de la mise au point d'un traitement de photothérapie dynamique, qui repose sur l'injection de molécules sensibles à la lumière directement dans la rétine. Ces molécules sont activées grâce à une lumière d'une longueur d'onde bien précise allumée à proximité de la tumeur : elles réagissent alors avec l'oxygène présent dans le tissu et libèrent des molécules très toxiques pour les cellules cancéreuses. Il existe aussi de nombreux travaux en génétique, visant notamment l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques mais aussi de marqueurs permettant de mieux caractériser les différentes formes cliniques de la maladie, et d'adapter en fonction la prise en charge thérapeutique.

Pour les mélanomes de l'uvée, l'objectif de l'ophtalmologue étant de conserver le globe oculaire avec la meilleure vision possible, les recherches visent à définir



RECHERCHE

L'Institut Curie au cœur des réseaux nationaux de référence

Les cancers de l'œil sont des tumeurs très rares. Ils nécessitent donc une très grande expertise, ainsi qu'une étroite collaboration entre ophtalmologues, oncologues médicaux, anatomopathologistes qui examinent les biopsies, radiothérapeutes spécialisés et pédiatres, même lorsqu'il s'agit de tumeurs chez l'enfant. C'est pour ces raisons que des réseaux nationaux de référence ont été créés, et labellisés par l'Institut national du cancer. Ces réseaux assurent à chaque patient atteint d'une tumeur rare l'accès à une expertise médicale permettant de garantir la qualité du diagnostic et à des choix thérapeutiques discutés par plusieurs experts. Ils sont animés par des centres nationaux de référence. Aujourd'hui, l'Institut Curie est le centre national de référence pour les rétinoblastomes. Par ailleurs, il coordonne le réseau national de référence pour les mélanomes choroïdiens (réseau Melachonot, financé par Malakoff Mederic), qui représentent 80 % des cas de mélanomes de l'uvée, et celui pour les lymphomes intraoculaires et cérébraux (réseau LOC) en collaboration avec le CHU Pitié-Salpêtrière (AP-HP, Paris).



GRÂCE À VOUS

Accélérer les connaissances contre le mélanome de l'uvée

Les recherches sur le mélanome uvéal font l'objet d'un TMP (temps médical protégé). Entièrement financés par la générosité de nos donateurs, ces dispositifs permettent à des médecins de participer à des projets de recherche en parallèle de leur activité clinique.


**PAROLE
D'EXPERTE**

**NATHALIE CASSOUX,
CHEFFE DU DÉPARTEMENT D'ONCOLOGIE
CHIRURGICALE À L'INSTITUT CURIE,
SPÉCIALISÉE EN OPHTALMOLOGIE
DES TUMEURS CANCÉREUSES DE L'ŒIL**

L'Institut Curie est centre national de référence pour les rétinoblastomes. Qu'est-ce que cela signifie ?

Les rétinoblastomes sont des tumeurs très rares, seulement une cinquantaine de nouveaux cas par an. Aujourd'hui, toutes sont prises en charge et suivies par les spécialistes de l'Institut Curie. Certes, les premières étapes de diagnostic et certains soins peuvent être réalisés dans des centres avec lesquels nous collaborons étroitement, comme la Fondation Rothschild, à Paris, où sont effectuées les chimiothérapies intra-artérielles. Mais nous restons au cœur de l'organisation des soins.

Vous assurez aussi tout le pan de la recherche sur ce cancer.

En effet, la plupart des recherches françaises concernant le rétinoblastome sont menées ou coordonnées par l'Institut Curie.

Nous avons la chance d'avoir l'une des bases de données les plus vastes au monde, en l'occurrence les dossiers cliniques de tous nos patients, et pour certains d'entre eux des échantillons biologiques de leur tumeur. C'est un formidable outil pour les chercheurs !

Vous vous impliquez dans la formation des ophtalmologues, pourquoi ?

Plus un rétinoblastome est diagnostiqué tôt et plus on a des chances de préserver la vision de l'enfant atteint. Or, comme il s'agit d'une tumeur très rare, les ophtalmologues en voient très peu, voire aucune durant leur vie professionnelle. C'est pourquoi les spécialistes de l'Institut Curie donnent régulièrement des cours et des conférences pour former les ophtalmologues à la détection précoce de ce cancer.


RECHERCHE

Former les médecins africains

« Le rétinoblastome touche environ un enfant sur 18000 naissances. En Afrique subsaharienne, où la natalité est très forte, le nombre de cas est important. Or il n'y avait aucun traitement disponible là-bas jusqu'à récemment. Les diagnostics sont souvent tardifs et le taux de mortalité était donc très élevé », raconte le Dr Laurence Desjardins, ophtalmologue à l'Institut Curie. Pour remédier à cela, l'Institut Curie, en partenariat avec l'Alliance mondiale contre le cancer et avec le soutien de la Fondation Sanofi Espoir et de l'association Rétinostop, a mené différentes campagnes de formation de médecins au Mali, en Côte d'Ivoire et au Sénégal notamment. « Nous avons développé la collaboration entre oncologues, ophtalmologues et pédiatres afin que les diagnostics soient plus précoces, formé les médecins aux traitements ophtalmologiques locaux pour améliorer la prise en charge, et organisé des campagnes d'information du grand public. » Résultat : à Bamako (Mali), première capitale où le programme a été développé, le taux de rémission complète pour les formes précoces de rétinoblastome est passé de 33 % en 2011 à 80 % aujourd'hui ! Le programme continue avec maintenant le soutien de la fondation suisse Pathway Foundation et devrait désormais s'étendre aux pays africains anglophones et lusophones.

vants de type immunothérapie et thérapie ciblée qui ont fait leur preuve dans la prise en charge d'autres formes de lymphomes.



les meilleures conditions dans lesquelles c'est envisageable, et à adapter en fonction les traitements complémentaires. Pour les formes métastatiques, dont le pronostic est encore sombre, « il y a beaucoup d'études sur la biologie moléculaire des tumeurs, explique le Dr Ann Schalenbourg, car nous voulons comprendre pourquoi certaines forment des métastases et d'autres pas, et adapter ainsi la prise en charge. Par ailleurs, on a découvert que seulement certaines tumeurs présentant des mutations particulières répondaient bien à des nouveaux traitements type immunothérapie, et d'autres à certaines chimiothérapies dites sélectives.

Cela permet de personnaliser les traitements. » Un programme de recherche européen impliquant 11 partenaires et coordonné par l'Institut Curie a d'ailleurs été lancé en 2017 pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques pour ces formes métastatiques du mélanome de l'uvée.

Enfin pour les lymphomes intraoculaires vitréo-rétiniens, qui sont des tumeurs que l'on peine à contrôler pour l'instant, la recherche se concentre sur des traitements permettant de limiter la dissémination des cellules cancéreuses au cerveau. Plusieurs essais cliniques sont en cours en France, pour évaluer l'intérêt de traitements inno-