

**N° Protocole Promoteur :  
IC 2009-04  
EudraCT n° : 2009-016448-38**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES  
UNILATERAUX ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE  
RB SFCE 2009**

Titre abrégé du protocole : **RB SFCE 2009**

*Version n°1 – 19/05/2009 – (déposée au CPP et à l'AFSSAPS)  
Version n°2 – 30/11/2009 – (intégrant les réponses à l'AFSSAPS)  
Version n°3 – 08/12/2009 – (intégrant les réponses au CPP)  
Version n°4 – 18/01/2010 – (approuvée par le CPP et l'AFSSAPS)  
Version n°5 – 10/09/2010 – (déposée au CPP et à l'AFSSAPS)  
Version n°6 – 06/12/2010 – (approuvé par le CPP et l'AFSSAPS)*

<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<b>Docteur Isabelle AERTS</b> Département de Pédiatrie INSTITUT CURIE 26, rue d'Ulm – 75005 PARIS Tél. : 01 44 32 45 50 Fax : 01 53 10 40 05 E-mail : isabelle.aerts@curie.net
--	--

<b>PROMOTEUR</b>	<b>INSTITUT CURIE</b> 26, rue d'Ulm 75005 Paris Tel. +33.1.44.32.40.00
------------------	---

# APPROBATION ET SIGNATAIRES DU PROTOCOLE IC 2009-04

V5 du 10/09/2010

## Traitement adjuvant dans les rétinoblastomes unilatéraux étendus énuclées d'emblée RB SFCE 2009

<b>AUTORITE COMPETENTE</b>	<b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)</b>	<b>Date d'autorisation :</b> 02/12/2009
		<b>Réf. Afssaps</b> A91186-56
<b>COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES</b>	<b>Nom du CPP :</b> ILE DE FRANCE I	<b>Date d'avis :</b> 14/12/2009
		<b>Réf. CPP</b> 0912113

<b>COMITE DE REDACTION</b>	<b>Isabelle AERTS Livia LUMBROSO-LE ROUIC Laurence DESJARDINS François DOZ Hervé BRISSE Bernard ASSELAIN Alexia SAVIGNONI Xavier SASTRE Jérôme COUTURIER Rémi DENDALE Alejandro MAZAL Anna RONAYETTE Danielle BOURS</b>
--------------------------------	---

NOMS ET TITRES DES RESPONSABLES	COORDONNEES	DATE	SIGNATURE
<b>Directeur Délégué à la recherche et l'enseignement</b>	<b>Pr. François DOZ</b>		
<b>Responsable Unité Gestion Essais Cliniques</b>	<b>Sylvie MARAL</b>		
<b>Investigateur Coordonnateur</b>	<b>Dr. Isabelle AERTS</b>		
<b>Biostatisticien</b>	<b>Dr. Bernard ASSELAIN Dr. Alexia SAVIGNONI</b>		

## SYNOPSIS – PROTOCOLE RB SFCE 2009

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE	
<b>Numéro de code du protocole promoteur :</b> IC 2009-04.	
<b>N° EUDRACT :</b> 2009-016448-38	
<b>Version et date :</b> Version N°6 du 06/12/2010.	
<b>Titre de l'essai :</b> Traitement adjuvant dans les rétinoblastomes unilatéraux étendus énucléés d'emblée.	
<b>Titre abrégé :</b> RB SFCE 2009.	
<b>Coordonnateur :</b> Docteur Isabelle AERTS INSTITUT CURIE Département de Pédiatrie 26, rue d'Ulm - 75005 PARIS Tél. : 01 44 32 45 50 E-mail : <a href="mailto:isabelle.aerts@curie.net">isabelle.aerts@curie.net</a>	
<b>Nombre de centres estimés :</b> 35	<b>Nombre de patients :</b> 125

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR
<b>Nom de l'organisme :</b> Institut Curie 26, rue d'Ulm - 75005 PARIS
<b>Personne à contacter :</b> Madame Sylvie MARAL Institut Curie Unité de Gestion des Essais Cliniques 26, rue d'Ulm - 75005 PARIS Tél. : 01 56 24 56 32

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI
<b>Indication :</b> Rétinoblastomes unilatéraux étendus énucléés d'emblée.
<b>Objectif principal :</b> Evaluer la survie sans récurrence des patients traités pour rétinoblastome unilatéral étendu par énucléation première et traitement adjuvant selon l'existence de critères de risque histologique.

**Objectif(s) secondaire(s) :**

- Etude de la toxicité aiguë et tardive de la chimiothérapie adjuvante et de l'irradiation orbitaire, le cas échéant.
- Etude de la fréquence des bilatéralisations secondaires après énucléation pour rétinoblastome unilatéral étendu.
- Etude de la fréquence des divers critères de risque histologique dans les cas de rétinoblastome unilatéraux étendus traités par énucléation première.
- Caractérisation génomique des tumeurs pour mettre en évidence de nouveaux critères pronostiques et de mieux comprendre la tumorigénèse.
- Etude de la précision de l'imagerie préopératoire pour le diagnostic d'absence d'extension extra-oculaire.

**Critères d'inclusion :**

- Tout enfant, dont l'âge est compris entre 2 mois et 10 ans et quel que soit le sexe, présentant un rétinoblastome unilatéral intraoculaire étendu non familial devant être traité par énucléation première.
- Non antérieurement traité par chimiothérapie ou radiothérapie pour cette tumeur ou un autre cancer.
- Ne présentant pas de contre-indication aux traitements envisagés.
- Pour lequel un suivi à long terme est possible.
- Consentement éclairé, écrit du patient, des parents ou du représentant légal.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- En cas d'indication de chimiothérapie adjuvante:
  - Paramètres hématologiques requis : plaquettes  $\geq 100\ 000$  et PNN  $\geq 1000$ .
  - Fonction rénale : créatininémie normale pour l'âge avec clairance de la créatinine normale estimée par la formule de Schwartz.
  - Bilan hépatique < grade II NCI CTC.
  - Audiométrie < Grade II de Brock.
  - Échocardiographie cardiaque normale en cas d'indication d'Endoxan à haute dose (3 g/m<sup>2</sup>).

**Critères de non inclusion :**

- Rétinoblastome bilatéral et/ou familial ou trilatéral.
- Rétinoblastome unilatéral devant bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante avant énucléation :
  - Présence d'un ou plusieurs facteurs de risque opératoires clinique et/ou radiologique :
    - Buphtalmie (augmentation du volume du globe oculaire par rapport à l'autre +/- megalocornée).
    - Exophtalmie.
    - Signes inflammatoires périoculaires.
  - Présence de signes d'atteinte extraoculaire :
    - Atteinte rétrolaminaire du nerf optique (NO) mesurée en IRM à au moins 3 mm en arrière de la lame criblée, et/ou de sa gaine méningée en imagerie.
    - Franchissement tumoral extra-scléral (clinique et/ou radiologique).
    - Atteinte ganglionnaire prétragienne tumorale.
- Rétinoblastome unilatéral pouvant bénéficier d'une approche conservatrice particulièrement dans les cas suivants :
  - lésion(s) prenant moins de 2/3 du globe oculaire.
  - préservation de la macula et de la papille.
- Atteinte métastatique au diagnostic
- Un des critères d'inclusion non respecté.
- Patient qui pour des raisons familiales, sociales, géographiques ou psychologiques ne pourra être suivi régulièrement.
- Toute pathologie associée indépendante du rétinoblastome qui constituerait une contre-indication à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

**Critère d'évaluation principal :**

- Taux de survie globale et sans récurrence.
- Pourcentage de rechute extraoculaire.

**Méthodologie :****Nombre de sujets :**

Compte tenu d'un recrutement attendu de 25 patients par an, un total de 125 patients pourrait être recruté en 5 ans.

Dans l'étude précédente RB SFOP 2001, aucune récurrence ni aucun décès n'a été observé à la fin de l'inclusion de tous les patients, mais le recul est encore insuffisant pour porter une conclusion sur le taux d'événements observés. Aussi, s'il est attendu un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 96 %, cet effectif permettra d'obtenir ce taux avec une précision de l'ordre de 2 %, soit un intervalle de confiance à 95 % de  $\pm 4$  %.

**Suivi de l'essai – mise en place d'un comité de surveillance :**

Un comité de surveillance indépendant sera constitué, composé de quatre membres : un pédiatre oncologue, un ophtalmologiste, un radiologue et un statisticien.

Etant donné l'absence de décès et l'absence de récurrence dans RB SFOP 2001, ce comité se réunira chaque fois qu'apparaîtra un décès ou une récurrence afin d'examiner ces événements au cas par cas.

Par ailleurs, le comité devra se réunir une première fois après une année d'inclusion dans l'essai, puis chaque année jusqu'à la fin de la période d'inclusion, afin d'étudier les données recueillies dans l'essai.

Il aura pour missions :

- De veiller à ce que la toxicité du traitement effectué dans le groupe à haut risque reste bien dans la limite de l'acceptable. Cette analyse restera qualitative dans la mesure où, dans l'étude RB SFOP 2001, un seul patient a été inclus dans ce groupe. Aucune règle statistique d'arrêt réaliste ne pourrait être établie sur un si petit effectif, avec une toxicité grave attendue (Décès, transfert en réanimation) inférieure à 10 %.
- De s'assurer que le taux de décès ou de récurrence dans le groupe à haut risque, dans le groupe à risque moyen avec ou sans désescalade de dose ou dans le groupe à risque faible est compatible avec les résultats observés dans RB SFOP 2001.
- De juger de l'imputabilité de la désescalade de dose si un événement (décès ou récurrence) est observé dans le groupe à risque moyen avec envahissement choroïdien massif isolé.

**D) DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX****Médicaments :**

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité <sup>(1)</sup>	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Posologie par administration
Etoposide	VP 16		IV	100 à 250 mg/m <sup>2</sup> /j
Vincristine	Oncovin		IV	1,5 mg/m <sup>2</sup> /j
Carboplatine	Carboplatine		IV	160 mg/m <sup>2</sup> /j à AUC : 7/j
Cyclophosphamide	Endoxan		IV	300 à 1000 mg/m <sup>2</sup> /j
Thiotepa	Thiotepa		IT	8 à 15 mg/injection 300 mg/m <sup>2</sup> /j

### **Schéma thérapeutique :**

Enucléation première.

Chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie adaptée à l'existence de facteurs de risque histologiques selon les critères de l'International Retinoblastoma Staging Working Group

- Critères de risque faible :
  - Absence d'atteinte histologique du nerf optique (NO).
  - Présence d'une atteinte prélaminaire, intralaminaire du NO.
  - Absence d'atteinte choroïdienne.
  - Présence d'une atteinte choroïdienne minime.

Traitement proposé : Pas de chimiothérapie adjuvante

- Critères de risque moyen, deux sous groupes :
  - Sous groupe 1 :
    - Envahissement rétrolaminaire sans envahissement de la tranche de section du nerf optique associé ou non à un envahissement choroïdien massif.
    - Envahissement du segment antérieur de l'œil.

Traitements proposés : 2 cycles (total de 4 cures) alternant les cures suivantes :

VP16 (100 mg/m<sup>2</sup>/j) et Carboplatine (160 mg/m<sup>2</sup>/j) de J1 à J5.

Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) à J22 et J26- Cyclophosphamide (300 mg/m<sup>2</sup>/j) de J22 à J26.

- Sous Groupe 2 :

- Envahissement choroïdien massif isolé.

Traitements proposés : 2 cures à 21 jours d'intervalle de Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) J1 et Carboplatine (560 mg/m<sup>2</sup>/j) J1.

- Critères de risque élevé :
  - Envahissement de la tranche de section du nerf optique.
  - Envahissement microscopique extrascléral.
  - Atteintes des gaines méningées du nerf optique.

Traitements proposés :

- Irradiation précoce de la cavité orbitaire : 45 Grays (curiethérapie orbitaire ou radiothérapie conformationnelle).
- 3 cycles de chimiothérapie alternant les cures suivantes (soit 6 cures au total) :
  - VP16 (100 mg/m<sup>2</sup>/j) et Carboplatine (160 mg/m<sup>2</sup>/j) de J1 à J5 avec injection intrathécale de Thiotépa (15 mg) à J1.
  - Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) à J22 – Cyclophosphamide (1000 mg/m<sup>2</sup>/j) de J22 à J24.
  - Cytaphérèses pour prélèvements de cellules souches périphériques au décours de la première ou deuxième cure de Vincristine- Endoxan.
- Chimiothérapie Haute dose :
  - Carboplatine (AUC : 7/j) de J-8 à J-6.
  - VP 16 (250 mg/m<sup>2</sup>/j) de J -5 à J-3.
  - Thiotépa (300 mg/m<sup>2</sup>/j) de J-5 à J-3.
  - Réinjection de cellules souches périphériques à J0.

### **E) DUREE DE L'ESSAI**

Période d'inclusion : 5 ans.

Période de traitement : 24 semaines.

Période de suivi : 5 ans.

Durée globale de l'essai : 12 ans.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>9</b>
1.1 Synthèse des résultats antérieurs .....	9
1.1.1. Introduction .....	9
1.1.2. Définition des critères de risque histologique .....	10
1.1.3. Les sites potentiels de rechute – Pronostic des formes extra-oculaires .....	11
1.1.4. Pronostic des rétinoblastomes unilatéraux étendus.....	11
1.1.5. Choix des cytotoxiques et des associations de cytotoxiques .....	12
1.1.6. Biologie du rétinoblastome .....	13
1.2 Données du/des traitement(s) à évaluer.....	14
<b>2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>15</b>
2.1. Objectif principal .....	15
2.2. Objectifs secondaires.....	15
<b>3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>15</b>
3.1 Critères d'évaluation .....	15
3.2 Méthodologie .....	15
3.3 Déroulement de l'étude .....	15
3.3.1 Bilan d'inclusion pré opératoire .....	15
3.3.2 Bilan post opératoire .....	16
3.3.3 Suivi en cours et après traitement .....	17
3.4 Sortie prématuré de l'étude .....	17
3.5 Critères d'arrêt de l'essai .....	18
<b>4. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>18</b>
4.1 Critères d'inclusion.....	18
4.2 Critères de non-inclusion .....	18
4.3 Enregistrement des patients .....	19
<b>5. TRAITEMENT ADMINISTRE</b> .....	<b>19</b>
5.1. Description des traitements.....	19
5.1.1. Traitement chirurgical.....	19
5.1.2. Analyse anatomopathologique .....	19
5.1.3. Traitement adjuvant .....	19
5.2. Adaptation des doses.....	20
5.3. Traitements interdits.....	20
5.4. Traitements concomitants autorisés.....	20
<b>6. EVALUATION DE L'EFFICACITE</b> .....	<b>21</b>
<b>7. EVALUATION DE LA SECURITE</b> .....	<b>21</b>
7.1. Définition Générale .....	21
7.2. Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A) .....	21
7.3. Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I).....	22
7.4. Critère d'intensité .....	22
7.5. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave .....	22
7.6. Suivi des EIG .....	23
<b>8. STATISTIQUES</b> .....	<b>23</b>
8.1. Critère de jugement principal .....	23
8.2. Planification de l'étude et nombre de sujets nécessaires. ....	23
8.3. Suivi de l'essai – Mise en place d'un comité de surveillance .....	23
<b>9. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES</b> .....	<b>24</b>

<b>10. ASSURANCE DE LA QUALITE .....</b>	<b>24</b>
<b>11. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....</b>	<b>25</b>
11.1. Comité de protection des personnes .....	25
11.2. Autorité compétente .....	25
11.3. Information et consentement des participants à la recherche .....	25
11.4. Responsabilité du promoteur .....	25
11.5. Responsabilité des investigateurs .....	26
11.6. Comité de patients .....	26
<b>12. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHECHE.....</b>	<b>26</b>
12.1. Traitement des données.....	26
12.2. Conservation des documents.....	27
<b>13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION .....</b>	<b>27</b>
<b>14. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>27</b>
<b>15. ANNEXES .....</b>	<b>30</b>
ANNEXE 1 : Evaluation initiale au diagnostic de rétinoblastome.....	31
ANNEXE 2 : Tumeurs de la Rétine – Classification de Reese- Elworth et Classification IRC .	32
ANNEXE 3 : Recommandations pour l'imagerie.....	34
ANNEXE 4 : Techniques et complication de l'énucléation dans le rétinoblastome .....	37
ANNEXE 5 : Histopathologie.....	38
ANNEXE 6 : Indice de performance .....	41
ANNEXE 7 : Modalités des cures de chimiothérapie .....	42
ANNEXE 8 : Adaptation des doses de carboplatine .....	48
ANNEXE 9 : Résumé des caractéristiques des produits .....	49
ANNEXE 10 : Modalités de l'irradiation orbitaire .....	50
ANNEXE 11a : Echelle de toxicité.....	54
ANNEXE 11 b : Grading de Brock.....	55
ANNEXE 12 : Tableau des EIG attendus .....	56
ANNEXE 13 : Feuille d'information et consentement éclairé parents .....	58
ANNEXE 14 : Feuille d'information et consentement éclairé enfants.....	88



# 1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

## 1.1. Synthèse des résultats antérieurs

### 1.1.1. Introduction

Le rétinoblastome (RB) est la tumeur maligne oculaire la plus fréquente de l'enfant, dont l'incidence est de 1/15 000 naissances. En France, cela représente environ 60 nouveaux cas par an, dont la plus grande majorité sont référés initialement à l'Institut Curie qui est le centre de référence national de cette pathologie et un des plus grands centres mondiaux.

La prise en charge des patients doit prendre en compte divers facteurs : le risque visuel, la possible nature génétique de l'affection et le pronostic vital particulièrement engagé dans les formes extraoculaires. Son pronostic vital est excellent dans les cas où la tumeur est localisée à la rétine : les traitements parviennent alors à contrôler l'évolution tumorale dans la majorité des cas<sup>1</sup>. Il faut distinguer :

- Les formes unilatérales, les plus fréquentes (60% des cas), le plus souvent non héréditaires, survenant chez des enfants dont l'âge médian au diagnostic est de 2 ans.
- Les formes bilatérales (40% des cas), toujours associées à une mutation constitutionnelle du gène du rétinoblastome, parfois diagnostiquées dans un contexte d'antécédent familial de rétinoblastome, dont l'âge médian de survenue chez les enfants est de 1 an.

Les deux signes cliniques les plus fréquents permettant de faire suspecter ce diagnostic sont d'une part un reflet blanc pupillaire (leucocorie) et un strabisme. Environ 80% des rétinoblastomes unilatéraux sont étendus au diagnostic (Groupe V de Reese, D et E de la classification IRC)<sup>2, 3</sup> et nécessitent une énucléation première. Lorsque le processus tumoral est étendu en dehors de la rétine et, a fortiori, en dehors de l'œil, le pronostic est plus sombre : c'est dans ces formes avec atteinte extrarétinienne que la chimiothérapie a un rôle thérapeutique important. Les indications de chimiothérapie adjuvante sont basées sur l'existence de facteurs de risques histologiques<sup>4-13</sup>. Actuellement, la survie à long terme des patients atteints de formes héréditaires de rétinoblastome est menacée par le risque de survenue de tumeur secondaire, et dont le risque de survenue est potentialisé par l'utilisation de la radiothérapie et de la chimiothérapie<sup>14, 15</sup>.

D'exceptionnels cas de rétinoblastomes unilatéraux étendus doivent bénéficier d'une chimiothérapie première avant énucléation :

- Présence d'une buphtalmie (augmentation du volume du globe oculaire par rapport à l'autre +/- megalocornée), d'une exophtalmie ou de signes inflammatoires périoculaires cliniquement et/ou radiologiquement<sup>16, 17</sup>.
- Atteinte radiologique du nerf optique (NO) visible en IRM :
  - Elargissement du NO<sup>16, 18, 19</sup>.
  - Atteinte rétrolaminaire du NO sans élargissement<sup>20</sup>.
- Atteinte de la graisse intraorbitaire et extrasclérale<sup>21</sup>.
- Atteinte ganglionnaire prétragienne prouvée cytologiquement<sup>21</sup>.

Chez ces patients, l'analyse des facteurs de risque histologique au moment de l'énucléation secondaire est "biaisée" par la chimiothérapie première. Ces formes rares doivent être considérées séparément des formes habituelles de rétinoblastome unilatéral étendu en ce qui concerne les indications de traitement adjuvant.

Pour les patients atteints de rétinoblastome bilatéral, la prise en charge est différente. Elle doit être décidée en concertation avec un centre d'onco-ophtalmologie spécialisée<sup>1</sup>, même quand l'énucléation d'un des 2 cotés semble nécessaire. L'intérêt éventuel d'une chimiothérapie néoadjuvante doit être discuté, dont l'objectif sera d'obtenir une réduction maximale des différentes tumeurs afin de proposer les traitements les plus conservateurs possibles. L'utilisation d'une chimiothérapie associée à une hyperthermie tumorale dans le cadre de traitements conservateurs (thermo-chimiothérapie)<sup>22-24</sup> rend plus complexe la programmation de la chimiothérapie adjuvante dans les rares cas où elle est utile

après énucléation unilatérale. Au total, les enfants atteints de RB bilatéraux doivent être analysés séparément des cas de rétinoblastomes unilatéraux étendus.

Néanmoins, il faut garder à l'esprit que des cas de rétinoblastome bilatéral métachrone sont possibles, parfois avec un décalage de plusieurs années<sup>25</sup>, surtout chez les enfants chez qui le diagnostic de rétinoblastome unilatéral avait été porté avant l'âge de un an. Ceci justifie la surveillance systématique de l'œil adelphe dans la population des patients suivis pour rétinoblastome unilatéral<sup>26,27</sup>.

Il existe encore en 2008 des controverses concernant les indications de traitement adjuvant après énucléation première pour rétinoblastome unilatéral, les types de médicaments à utiliser<sup>4,13</sup>.

### **1.1.2. Définition des critères de risque histologique**

La plupart des études portant sur les facteurs de risque de récurrence orbitaire ou métastatique après énucléation pour rétinoblastome sont des études rétrospectives<sup>4,7-11,13</sup>. D'autres publications correspondent à des études prospectives<sup>6,12</sup>, dont une seule regroupant des patients traités dans deux institutions.

Par ailleurs, une disparité au niveau international a été constatée dans la définition elle-même des facteurs de risque histologique<sup>28</sup>. Ainsi, dans un souci d'harmonisation des prises en charge thérapeutiques, un travail international a été débuté afin d'obtenir un consensus international sur la définition des critères de risque.

Ces critères seront utilisés dans cette étude pour la définition des facteurs de risques histologiques.

#### **Critères de risque élevé**

Certains critères histologiques sont uniformément admis comme exposant à un haut risque de récurrence :

- L'envahissement de la tranche de section du nerf optique et/ou de ses gaines méningées<sup>4, 12, 13, 29-33</sup>.
- L'envahissement microscopique des tissus mous de l'orbite par franchissement de la sclère.

Ces deux critères de risque soulignent l'importance d'une énucléation effectuée par un chirurgien entraîné avec une section suffisamment postérieure du nerf optique intra-orbitaire et l'absence de point perforant du globe oculaire.

#### **Critères de risque moyen ou faible**

Les autres critères de risque ne font pas l'unanimité. L'envahissement de la choroïde même minime a pu être décrit comme exposant à un haut risque de récurrence<sup>9, 11, 13</sup> alors que, pour d'autres auteurs, un envahissement choroïdien même massif ne doit pas faire indiquer de traitement adjuvant<sup>12, 34, 35</sup>. De plus, la définition et la quantification de l'envahissement choroïdien difficilement reproductibles d'une étude à l'autre, justifient une relecture centralisée des données lors de l'inclusion dans une étude prospective multicentrique et font actuellement l'objet d'un travail collaboratif international<sup>28</sup>. L'expérience rapportée de l'Institut Curie<sup>4</sup> est en faveur de l'absence de nécessité d'un traitement adjuvant en cas d'envahissement choroïdien minime et d'une chimiothérapie adjuvante exclusive en cas d'envahissement choroïdien massif avec ou sans envahissement intra-scléral, ou du segment antérieur.

L'envahissement de la portion rétrolaminaire du nerf optique est considéré comme un facteur de risque de métastase par la plupart des auteurs<sup>4, 7, 9, 10, 29, 34</sup> mais toutefois pas unanimement<sup>4, 6, 12</sup>.

Dans notre expérience, la chimiothérapie adjuvante paraît indiquée dans ce cas, incluant aussi les atteintes intralaminaires<sup>4</sup>. Par contre, l'atteinte pré-laminaire du nerf optique ne paraît pas être un facteur de risque de récurrence<sup>4</sup>.

Il faut noter que l'ensemble des auteurs signale que l'association d'un envahissement choroïdien et d'un envahissement rétrolaminaire du nerf optique constitue incontestablement un facteur de risque justifiant d'un traitement adjuvant<sup>4, 6, 9-11, 36</sup>.

Enfin, certaines récurrences extraoculaires ont pu être constatées même en l'absence de facteur de risque histologique classique<sup>37</sup>. La rareté des événements secondaires dans cette pathologie rend difficile la mise en évidence d'un facteur de risque; pourtant, la mise en évidence de paramètres pronostics prédictifs biologiques serait très utile<sup>38,39</sup>. L'étude prospective des modifications génomiques des cellules tumorales telle qu'elle est proposée aiderait à une meilleure compréhension de l'oncogenèse de cette tumeur et est l'occasion d'établir l'éventuelle valeur pronostique de critères biologiques complémentaires pour espérer guider les indications thérapeutiques futures.

### 1.1.3. Les sites potentiels de rechute. Pronostic des formes extraoculaires

Il peut s'agir :

- D'atteinte macroscopique intraorbitaire (tissus mous et/ou nerf optique intraorbitaire).
- De métastase ganglionnaire locorégionale prétragienne ou cervicale.
- De métastase à distance sans atteinte du système nerveux central (le plus souvent os, moelle osseuse).
- D'envahissement métastatique du système nerveux central (méninges et/ou atteintes intra-parenchymateuses). Les cas d'atteinte pinéale ou "rétinoblastome trilatéral" ne doivent pas être considérés comme des rechutes<sup>40</sup>.

L'incidence des récurrences extraoculaires est devenue rare dans les pays disposant des traitements adéquats; ces formes sont très rarement révélatrices de la maladie. L'analyse des critères de risque histologique au moment de l'énucléation et l'indication adaptée des traitements adjuvants diminue de façon drastique la fréquence de ces récurrences extraoculaires.

Alors que dans certaines publications, une étude cytologique du LCR et des myélogrammes ne sont préconisés que lorsqu'il existe des facteurs de risque histologique sur la pièce d'énucléation ou qu'il existe des signes cliniques ou radiologiques en faveur d'une extension extraoculaire, d'autres proposent que ce bilan d'extension soit réalisé au diagnostic chez tous les patients présentant un rétinoblastome<sup>41-44</sup>. D'autre part, il a été démontré dans une étude que la détection des métastases osseuses n'est pas meilleure si l'on multiplie le nombre de prélèvements<sup>45</sup>. Dans notre étude précédente, la recherche d'une extension métastatique à distance (moelle osseuse et analyse du LCR) effectuée chez tous les patients présentant des facteurs de risques était constamment négative. Tous ces patients sont en vie, et sans signe d'évolutivité avec un recul de 1 à 83 mois après la fin du traitement (médiane 40 mois).

Ainsi, nous proposons que, dans cette étude, cette recherche ne soit plus réalisée que dans les formes de risque histologique élevé et en cas d'atteinte du segment antérieur de l'œil.

Le pronostic vital est mis en jeu lors de la survenue d'une atteinte extraoculaire. Le pronostic des atteintes orbitaires s'est amélioré depuis l'utilisation de chimiothérapie intensive<sup>12,46-48</sup>, incluant éventuellement une consolidation par chimiothérapie lourde avec greffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>19,37,49-52</sup>. En l'absence d'atteinte du système nerveux central, le pronostic des formes métastatiques semble également amélioré par l'utilisation de chimiothérapie à haute dose, après mise en rémission par chimiothérapie conventionnelle<sup>19,37,49-52</sup>. Par contre, l'atteinte métastatique du système nerveux central garde toujours un pronostic très péjoratif<sup>12, 19</sup> même si des cas de rémission prolongée ont pu être rapportés<sup>53</sup>.

### 1.1.4. Pronostic des rétinoblastomes unilatéraux étendus

Le pronostic des rétinoblastomes unilatéraux étendus traités par énucléation première est bon, avec une survie attendue supérieure à 90 % à 5 ans<sup>4,6,9,12</sup>. La plupart des récurrences quand elles surviennent sont précoces, en très grande majorité dans la première année.

Le pronostic vital est proche de 100% pour les enfants pour lesquels il n'existe pas de facteur de risque histologique et qui n'ont pas de traitement complémentaire à la chirurgie. Il semble amélioré par la chimiothérapie adjuvante dans les formes à risque moyen<sup>4</sup> mais reste plus grave dans les formes à haut risque.

Après une étude rétrospective ayant permis de définir des facteurs de risques histologiques<sup>4</sup>, la SFCE, alors Société Française d'oncologie pédiatrique (SFOP), a conduit entre 2001 et 2007 la première étude nationale multicentrique prospective, visant à évaluer la survie globale et sans récurrence des patients traités pour rétinoblastomes unilatéraux étendus par énucléation première suivie le cas échéant d'une séquence thérapeutique adjuvante en fonction des critères de risque histologique, avec allègement du traitement post opératoire dans les formes à risque moyen et intensification du traitement postopératoire dans les formes à risque élevé. Parmi les 123 patients inclus, après revue centralisée anatomopathologique de la pièce opératoire, 70 patients étaient dans le groupe de bas risque (absence de facteur de risque histologique), 52 patients dans le groupe de risque intermédiaire (envahissement choroïdien profond, et/ou atteinte rétrolaminaire du nerf optique, atteinte du segment antérieur de l'œil) et 1 dans le groupe de risque élevé (extension extrasclérale et/ou envahissement de la tranche de section ou des gaines méningées du nerf optique). Un traitement adjuvant n'était proposé que pour les patients des groupes de risque moyen et élevé : deux cycles VP-Carboplatine/ Oncovin-cyclophosphamide (1.5 g/m<sup>2</sup>/cure) dans le groupe de risque moyen, trois cycles VP -Carboplatine avec injections intrathécales de thiotépa/ Oncovin-cyclophosphamide (3g/m<sup>2</sup>/cure), chimiothérapie intensive par Carboplatine, VP 16, cyclophosphamide et irradiation de la cavité orbitaire dans le groupe de risque élevé. La recherche d'une extension métastatique à distance (moelle osseuse et analyse du LCR) effectuée chez tous les patients présentant des facteurs de risques était par ailleurs constamment négative. Tous ces patients sont en vie, et sans signe d'évolutivité avec un recul de 1 à 83 mois après la fin du traitement (médiane 40 mois).

Il est difficile de se prononcer sur le bénéfice de cette stratégie thérapeutique chez les patients de risque élevé (stade 2 de la classification internationale<sup>54</sup>) étant donné leur nombre réduit : 1 patient avec présence de cellules tumorales intravasculaires au niveau de la tranche de section du NO. Néanmoins, on sait qu'il s'agit d'une forme qui reste à haut risque de récurrence, en particulier au niveau cérébro-méningé, justifiant la poursuite d'une attitude d'irradiation de la cavité orbitaire associée à une intensification de la chimiothérapie comme proposée dans le protocole du Children Oncology Group.

A l'inverse, en raison des très bons résultats obtenus et des données récentes de la littérature<sup>6,9</sup>, une désescalade thérapeutique concernant certains patients de risque moyen (envahissement choroïdien massif isolé, atteinte intralaminaire du nerf optique) est envisagée dans cette étude en réduisant de 4 à 2 le nombre de cures post opératoires et en remplaçant le VP 16, par la Vincristine. D'autre part en raison de la négativité du bilan d'extension chez tous les patients présentant des facteurs de risque histologique, il est proposé que celui-ci ne soit plus réalisé que dans les formes de risque histologique élevé et en cas d'atteinte du segment antérieur de l'œil.

### **1.1.5. Choix des cytotoxiques et des associations de cytotoxiques.**

#### **Les cytotoxiques**

Le RB est une tumeur très chimiosensible mais peu d'études ont été effectuées en monochimiothérapie. Néanmoins il est connu que certains cytotoxiques sont actifs dans cette pathologie : ce sont ceux utilisés dans le traitement des autres tumeurs neuroectodermiques embryonnaires<sup>55, 56</sup>. Leur activité a été testée *in vitro*<sup>57</sup> mais surtout démontrée le plus souvent en association dans le traitement d'atteintes extraoculaires de rétinoblastome. Il s'agit de cinq groupes de cytotoxiques : les alkylants, les dérivés du platine, les vinca-alcaloïdes, les épipodophylotoxines et les anthracyclines<sup>18, 55</sup>.

Parmi les alkylants, le cyclophosphamide est certainement le médicament dont l'efficacité est la mieux connue dans le rétinoblastome, y compris en monochimiothérapie<sup>55, 56</sup>.

En ce qui concerne les dérivés du platine, le choix du carboplatine en remplacement du cisplatine paraît particulièrement approprié<sup>58</sup> en raison de :

- La moindre toxicité auditive, afin de ne pas exposer ces jeunes enfants à une atteinte sensorielle supplémentaire<sup>59</sup>.
- La moindre toxicité rénale cumulative.

- La meilleure pénétration cérébro-méningée et peut-être également dans les tissus hématopoïétiques.

Le choix de la vincristine et de l'étoposide (dont la synergie d'activité avec les dérivés du platine est bien connue) se justifie en référence aux études publiées de chimiothérapie dans le rétinoblastome tant en adjuvant<sup>4, 56</sup>, qu'en néoadjuvant<sup>22, 24, 60, 61</sup>. Dans notre étude future, nous proposons également pour un petit groupe de patients d'abandonner le VP 16 pour la Vincristine en raison des risques leucémogènes du VP 16 et des risques de tumeurs secondaires pour environ 15% des rétinoblastomes unilatéraux<sup>15, 62</sup>. Bien que nous manquions d'un recul suffisant, aucune leucémie secondaire, ni autre tumeur secondaire n'est à ce jour survenue chez les patients inclus dans l'étude RB SFOP 2001.

Même si l'adriamycine a également été largement utilisée dans le traitement du rétinoblastome<sup>4,12</sup> l'abandon de ce médicament se justifie d'une part en raison de son faible passage neuroméningé, site pourtant majeur de récurrence dans le rétinoblastome, et d'autre part du risque tardif de cardiotoxicité. La suppression de ce médicament dans l'étude RBSFOP 2001 n'a par ailleurs pas été associée à un risque de rechute, puisqu'à ce jour tous les patients sont vivants sans récurrence avec une médiane de suivi de 40 mois.

L'utilisation d'une chimiothérapie par voie intrathécale est justifiée dans les formes avec résection microscopiquement incomplète, en raison du risque élevé d'évolutivité au niveau cérébro-méningé. Aucune réponse n'a été décrite dans le rétinoblastome après utilisation de médicaments antimétaboliques de type aracytine ou méthotrexate. Il est à ce titre logique d'utiliser en intrathécal le thiotépa, agent de la classe des alkylants pour essayer de prévenir ces rechutes neuroméningées. Peu de données existent néanmoins concernant l'utilisation de cet agent dans le traitement du rétinoblastome. Son utilisation est connue dans d'autres atteintes méningées tumorales (médulloblastomes, leucémies, lymphomes, gliomes de haut grade)<sup>63-65</sup> avec des toxicités neurologiques déjà rapportées<sup>66,67</sup> et qui font réserver son utilisation aux formes de risque le plus élevé.

### **Les combinaisons de cytotoxiques**

La Société Française des Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) a conduit une étude de phase II sur l'efficacité de la combinaison VP16-Carboplatine dans les rétinoblastomes avec cibles extraoculaires : le taux de réponse obtenu était de 85 % confirmant la grande efficacité de cette association<sup>18</sup>.

L'association Vincristine- Endoxan (CO) est utilisée depuis longtemps dans les traitements adjuvants après énucléation<sup>4,9</sup> et une efficacité de cette combinaison a été rapportée dans les rétinoblastomes extraoculaires<sup>56</sup>. En adjuvant, l'endoxan était le plus souvent utilisé à la dose de 1,5g/m<sup>2</sup> dans les cures de «CAAdO» (endoxan, adriamycine, oncovin)<sup>4</sup>.

La SFCE a rapporté l'efficacité de la chimiothérapie à haute dose par Carboplatine- Etoposide et Endoxan ("CARBOPEC") dans des formes graves de rétinoblastome (envahissement de la tranche de section du nerf optique, récurrences orbitaires, envahissement ganglionnaire, métastases osseuses et médullaires) mais sans pouvoir démontrer son efficacité en cas d'atteinte du système nerveux central<sup>19</sup>. D'autres types de chimiothérapie haute dose ont été rapportés dans la littérature pour les patients ayant une forme métastatique dont certains comportant du Thiotépa, du Melphalan, du Topotecan<sup>49-52</sup>. L'étude RBSFOP 2001 ne nous permet pas de conclure sur l'efficacité du Carbopec en raison du faible nombre de patients ayant reçu cette chimiothérapie. Cependant, en raison de la gravité de ces formes, nous proposons dans cette étude d'intensifier la chimiothérapie haute dose en se ralliant à celle publiée par les équipes américaines comprenant une association de VP 16 Carboplatine et Thiotépa actuellement utilisé dans le protocole en cours du COG (COG ARET 0321).

#### **1.1.6. Biologie du rétinoblastome**

Le gène du rétinoblastome (*RB1*) est le premier gène suppresseur de tumeurs identifié. En 1971, Knudson a émis l'hypothèse selon laquelle deux événements génétiques sont nécessaires au

développement du rétinoblastome<sup>68</sup>. Une perte ou une mutation des deux allèles du gène *RB1*, localisé au niveau du chromosome 13q1.4<sup>69</sup>, est nécessaire pour que la tumeur survienne. Dans les formes héréditaires qui peuvent être familiale ou sporadique, les patients sont porteurs d'une mutation germinale présente dans toutes les cellules de l'organisme, et d'une altération somatique du gène *RB1* présente uniquement au niveau des cellules rétinienne. Ces formes héréditaires avec mutations germinales de *RB1* représentent environ 50% des patients atteints de rétinoblastome c'est à dire tous les patients avec une forme bilatérale et environ 15% des patients atteints de rétinoblastome unilatéral. La pénétrance est d'environ 90%. Dans les formes non héréditaires (50% des patients), il existe une inactivation somatique des deux allèles de *RB1* présentes uniquement au niveau des cellules rétinienne. Dans ces cas le rétinoblastome est sporadique et toujours unilatéral unifocal.

Le gène *RB1*, constitué de 27 exons, code pour une protéine phosphorylée de 110 KD. *RB1* a un rôle de régulation du cycle cellulaire (transition phase G1-S). Zhang et al a montré à partir de modèles animaux transgéniques que pRB joue également un rôle dans la différenciation des cellules rétinienne<sup>70</sup>.

Des études de caryotype et en CGH arrays effectuées au niveau des tumeurs de rétinoblastome ont mis en évidence que d'autres événements génétiques en plus de la perte de *RB1* sont nécessaires au développement tumoral (+1q, +6p, -16, -16q, -17, -17p)<sup>71</sup>.

Dans l'étude précédente des études biologiques en CGH arrays ont également été conduites sur une grande majorité de spécimens tumoraux dont l'analyse est en cours. Un des objectifs du projet est de poursuivre la collection et le stockage de matériel tumoral congelé à partir des pièces d'énucléation en vue de la caractérisation génomique des tumeurs. Cette étude sera optionnelle et fera l'objet d'un consentement éclairé spécifique. Des analyses de génomique structurale (établissement de profils génomiques par CGH-array) et fonctionnelle (analyses transcriptomiques) seront effectuées à partir de ce matériel. Les études de CGH-array seront effectuées sur puces BAC 5K, puis, pour des tumeurs sélectionnées, sur puces haute résolution, afin de préciser les régions minimales de gains et de pertes de segments chromosomiques. Parallèlement, le transcriptome des tumeurs sera analysé sur puces Affymetrix. Ces approches, qui viennent en prolongement des résultats obtenus par les études de CGH menées lors du protocole SFOP 2001, devraient permettre de préciser les événements génétiques intervenant dans la cancérogenèse du rétinoblastome, les altérations des voies de signalisation RB, ainsi que celles liées à d'autres anomalies du génome, en particulier dans le 1q, le 2p et le 6p. Des corrélations seront recherchées avec les caractéristiques histo-pronostiques. Ces études seront menées en collaboration avec le Service de Génétique (Dr. J. Couturier), l'UMR 144 CNRS (F. Radvanyi), et le Service de Bioinformatique (E. Barillot) de l'Institut Curie.

## **1.2 Données du/des traitement(s) à évaluer**

En raison des très bons résultats obtenus lors de l'étude RBSFOP 2001, et des données récentes de la littérature<sup>6,9</sup>, nous proposons :

- Une désescalade thérapeutique concernant certains patients de risque moyen (envahissement choroïdien massif isolé, atteinte intralaminaire du nerf optique) en réduisant de 4 à 2 le nombre de cures post opératoires et en remplaçant le VP 16, par la Vincristine.
- D'intensifier la chimiothérapie haute dose en se ralliant à celle publiée par les équipes américaines comprenant une association de VP 16 Carboplatine et Thiotepa actuellement utilisée dans le protocole en cours du COG (COG ARET 0321).

D'autre part en raison de la négativité du bilan d'extension chez tous les patients présentant des facteurs de risque histologique, il est proposé que celui-ci ne soit plus réalisé que dans les formes de risque histologique élevé et en cas d'atteinte du segment antérieur de l'œil.

## **2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

### **2.1. Objectif principal**

Evaluer la survie sans récurrence des patients traités pour rétinoblastome unilatéral étendu par énucléation première et traitement adjuvant selon l'existence de critères de risque histologique.

### **2.2. Objectifs secondaires**

- Etude de la toxicité aiguë et tardive de la chimiothérapie adjuvante et de l'irradiation orbitaire, le cas échéant.
- Etude de la fréquence des bilatéralisations secondaires après énucléation pour rétinoblastome unilatéral étendu.
- Etude de la fréquence des divers critères de risque histologique dans les cas de rétinoblastomes unilatéraux étendus traités par énucléation première.
- Caractérisation génomique des tumeurs pour mettre en évidence de nouveaux critères pronostiques et de mieux comprendre la tumorigénèse.
- Etude de la précision de l'imagerie préopératoire pour le diagnostic d'absence d'extension extra-oculaire.

## **3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

### **3.1. Critères d'évaluation**

- Pourcentage de rechute extra oculaire.
- Taux de survie globale et de survie sans récurrence.

### **3.2. Méthodologie**

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique conduite selon les réglementations françaises en vigueur.

### **3.3. Déroulement de l'étude**

#### **3.3.1. Bilan d'inclusion pré-opératoire**

Les patients, éligibles pour l'étude et pour lesquels les parents auront donné leur consentement écrit pour la participation de leur enfant à cette étude, devront avoir eu un bilan initial. Les examens radiologiques et les prélèvements tumoraux devront être transmis au promoteur pour relecture centralisée avant inclusion.

#### **Examen clinique ophtalmologique pré opératoire**

- Eléments indispensables :
  - Fond d'œil (FO) sous anesthésie générale avec ophtalmoscopie indirecte avec schéma, détermination du stade local selon le groupe de Reese (Groupe V) et la classification IRC (Groupe D ou E) (Annexe 2).
  - Echographie oculaire (Annexe 3).
- Eléments souhaités :
  - Photographies du FO (RETCAM) si réalisables.
  - Photographie des yeux si possible dans les 15 jours avant le traitement.

#### **Examen clinique pédiatrique pré opératoire**

- Examen clinique avec détermination du poids, de la taille et de la surface corporelle.  
Calcul de la surface corporelle selon la formule suivante :  $\sqrt{[\text{Poids (kg)} \times \text{Taille (cm)}] / 3600}$ .
- Indice de performance : Lansky (Annexe 6).
- Signes vitaux : mesure du pouls, tension artérielle, et prise de la température.

- Traitements concomitants.
- Présence de pathologies associées éventuelles.
- Recherche de signes cliniques d'une extension locorégionale (adénopathie pré tragienne) ou métastatique du rétinoblastome.

### **Examens radiologiques pré-opératoires**

- IRM cérébro orbitaire avec sédation ou sous anesthésie générale avec évaluation de la taille du globe oculaire et/ou de la présence d'une exophtalmie ou d'anomalies de signal périoculaire en faveur d'une inflammation (Annexe 3).

Relecture centralisée à l'institut Curie des imageries transmises au format DICOM (sur CDROM envoyé par courrier ou via un réseau informatique).

### **Examens biologiques pré-opératoires**

- Hématologie : NFS + Plaquettes, hémostase.
- Hémobiologique : groupage sanguin 1 et 2ème détermination, RAI.
- Analyse cytologique ou histologique d'une éventuelle adénopathie prétragienne suspecte repérée cliniquement ou radiologiquement ou de toute masse suspecte (les patients avec atteintes ganglionnaires prouvées cytologiquement ou histologiquement sont en fait inéligibles).

### **3.3.2. Bilan post opératoire**

Le bilan d'extension doit être adapté aux facteurs de risque histologique<sup>42, 44, 72, 73</sup>.  
Un bilan préchimiothérapie sera effectué en cas d'indication de chimiothérapie adjuvante.

### **Bilan complémentaire en cas d'extension tumorale**

- Indications :
  - En présence de critères de risque élevé :
    - Envahissement de la tranche de section du nerf optique.
    - Envahissement des gaines méningées du nerf optique.
    - Envahissement microscopique extrascléral.
  - En présence d'une atteinte du segment antérieur.
  - Pas de bilan d'extension en cas d'absence de facteur de risque histologique, ou d'atteinte rétrolaminaire du NO ou d'envahissement choroïdien massif.
- Examens :
  - Ponction lombaire avec analyse cytologique du LCR (cyto centrifugation).
  - Bilan médullaire : 2 ponctions médullaires (+/- examen immunocytochimique par Anticorps anti-NCAM), et, au delà de l'âge de 6 mois : 2 biopsies ostéomédullaires.
  - IRM de l'axe spinal complémentaire en cas d'atteinte histologique de la tranche de section du NO et/ou des gaines méningées (Annexe 3).
  - Si point d'appel clinique osseux, réalisation de radiographies standards, scintigraphie osseuse au Technétium +/- IRM si nécessaire (les patients avec atteintes orbitaires ou métastatiques sont en fait inéligibles).

### **Bilan préchimiothérapie**

- NFS – plaquettes.
- Ionogramme sanguin, urée et créatininémie.
- Bilan hépatique (SGPT, SGOT, phosphatases alcalines, bilirubinémie).
- Audiométrie selon l'âge : P.E.A., otoémissions, audiogramme.
- Echographie cardiaque en cas d'indication d'Endoxan à haute dose (3 g/m<sup>2</sup>/cure).



### **3.3.3. Suivi en cours et après traitement**

Une surveillance aura lieu en cours de traitement, à un mois de la fin du traitement puis régulièrement et comportera :

#### **Surveillance ophtalmologique**

Un examen clinique ophtalmologique avec contrôle de la cavité orbitaire, vérification de l'appareillage prothétique et FO controlatéral tous les mois jusqu'à l'âge de 18 mois, tous les trois mois jusqu'à l'âge de 4 ans, tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 20 ans puis tous les ans à vie.

#### **Surveillance pédiatrique**

- Pendant la période de chimiothérapie :
  - Evaluation de la tolérance des cures (digestive, hématologique, infectieuse).
  - Bilans biologiques : NFS plaquettes 2 à 3 fois par semaine, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bilan hépatique (SGPT, SGOT, phosphatases alcalines, bilirubinémie), avant chaque cure.
  - Evaluation auditive : PEA, Audiogramme ou otoémissions toutes les deux cures comprenant du carboplatine.
- Après la chimiothérapie :
  - Un examen clinique pédiatrique tous les trois mois la première année suivant la fin du traitement puis tous les 6 mois les trois années suivantes, puis tous les ans (à la recherche de rechutes, de toxicité des traitements, de tumeur secondaire).
  - Pour les enfants ayant reçu une chimiothérapie par Carboplatine, contrôle de l'audition par otoémissions ou audiométrie sur les fréquences allant de 1 000 à 8 000 Hz en fin de traitement, à 1 an de la fin du traitement puis tous les ans les quatre années suivantes. Cet examen sera à effectuer plus fréquemment en cas d'anomalies décelées en concertation avec les ORL.
  - Pour les enfants ayant été transfusés, un bilan post transfusionnel à 3 mois de la dernière transfusion comprenant un bilan hépatique et des RAI.
  - Pour les enfants ayant reçu des chimiothérapies néphrotoxiques (Carboplatine, endoxan), évaluation de la fonction rénale par un ionogramme sanguin avec évaluation de la fonction glomérulaire et tubulaire à la fin du traitement puis annuellement pendant 5 ans. Un suivi néphrologique sera envisagé en cas d'altération de la fonction rénale.
  - Pour les enfants ayant reçu de l'endoxan à forte dose (3 g/m<sup>2</sup>/cure) ou une chimiothérapie haute dose, nécessité d'un suivi cardiologique avec échographie cardiaque (évaluation de la fraction de raccourcissement) à un an de la fin du traitement puis tous les 5 ans en cas de fonction cardiaque normale. Ce suivi sera plus rapproché en cas d'altération de la fonction myocardique en concertation avec les cardiologues.
  - Compte tenu de la rareté des formes de rétinoblastomes unilatéraux avec lésions intracrâniennes, il n'est pas indispensable, en l'absence de signes cliniques, de réaliser d'imagerie cérébro-orbitaire systématique en post-opératoire.

### **3.4. Sortie prématurée de l'étude**

Les parents peuvent retirer leur consentement et demander à ce que leur enfant sorte de l'essai à n'importe quel moment et quel qu'en soit la raison, sans pour cela perdre le droit à être traité par leur médecin.

L'investigateur peut également interrompre prématurément la participation d'un sujet à l'essai pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du patient, y compris dans le cas d'une maladie intercurrente ou d'un événement indésirable. En cas de sortie prématurée, à quelque moment et pour quelque raison que ce soit, l'investigateur doit en prévenir les parents ou les patients si nécessaire et en documenter les raisons de façon aussi complète que possible. Les sorties d'essai devront être rapportées notamment aux éventuelles raisons suivantes :

- Progression tumorale sous traitement.
- Événement indésirable.

- Violation ou déviation au protocole.
- Retrait du consentement.
- Perdu de vue.

Toutefois, l'analyse sera faite en intention de traitement.

### **3.5. Critères d'arrêt de l'essai**

L'essai peut être suspendu ou arrêté par le promoteur en concertation avec le coordonnateur ou à la demande de l'Autorité Compétente et /ou du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les raisons suivantes :

- Une fréquence et/ou une sévérité inattendue de la toxicité.
- Un taux de survenue de rechute ou de décès supérieur à celui attendu.
- Un recrutement insuffisant de patients.
- Une qualité de recueil de données insuffisante.

Le détail des critères d'arrêt de l'essai en cas d'efficacité insuffisante est prévu au paragraphe 8.2.

## **4. SELECTION ET NON INCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE**

### **4.1. Critères d'inclusion**

- Tout enfant dont l'âge est compris entre 2 mois et 10 ans et quelque soit le sexe présentant un rétinoblastome unilatéral intraoculaire étendu non familial devant être traité par énucléation première.
- Non antérieurement traité par chimio ou radiothérapie pour cette tumeur ou un autre cancer.
- Ne présentant pas de contre-indication aux traitements envisagés.
- Pour lequel un suivi à long terme est possible.
- Consentement éclairé, écrit du patient, des parents ou du représentant légal.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- En cas d'indication de chimiothérapie adjuvante :
  - Paramètres hématologiques requis : Plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  et PNN  $\geq 1000/\text{mm}^3$ .
  - Fonction rénale : créatininémie normale pour l'âge.
  - Bilan hépatique < grade II NCI CTC.
  - Audiométrie < Grade II de Brock.
  - Echocardiographie cardiaque normale en cas d'indication d'Endoxan à haute dose (3 g/m<sup>2</sup>).

### **4.2. Critères de non-inclusion**

- Rétinoblastome bilatéral et/ou familial ou trilatéral.
- Rétinoblastome unilatéral devant bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante avant énucléation :
  - Présence d'un ou plusieurs facteurs de risque opératoires cliniques et/ou radiologiques :
    - Buphtalmie (augmentation du volume du globe oculaire par rapport à l'autre +/- megalocornée).
    - Exophtalmie.
    - Signes inflammatoires périoculaires.
  - Présence de signes d'atteinte extraoculaire :
    - Atteinte rétrolaminaire du nerf optique (NO) mesurée en IRM à au moins 3 mm en arrière de la lame criblée et/ou de sa gaine méningée en imagerie.
    - Franchissement tumoral extra-scléral (clinique et/ou radiologique).
    - Atteinte ganglionnaire prétragienne tumorale.
- Rétinoblastome unilatéral pouvant bénéficier d'une approche conservatrice particulièrement dans les cas suivants :
  - Lésion(s) prenant moins de 2/3 du globe oculaire.
  - Préservation de la macula et de la papille.
- Atteinte métastatique au diagnostic.
- Un des critères d'inclusion non respecté.

- Patient qui pour des raisons familiales, sociales, géographiques ou psychologiques ne pourra être suivi régulièrement.
- Toute pathologie associée indépendante du rétinoblastome qui constituerait une contre-indication à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

### **4.3. Enregistrement des patients**

Après signature du formulaire de consentement et validation des résultats du bilan initial d'inclusion, les patients éligibles sont enregistrés en adressant le formulaire d'enregistrement à l'Unité de Gestion des Essais Cliniques par fax au :

**01 53 10 26 54**

Un numéro d'enregistrement sera attribué à chaque patient et retourné à l'investigateur.

## **5. TRAITEMENT ADMINISTRE**

### **5.1. Description des traitements**

#### **5.1.1. Traitement chirurgical**

Les conditions suivantes doivent être respectées (Annexe 4) :

- Réalisation d'une énucléation après section des muscles oculo-moteurs.
- Section du nerf optique suffisamment postérieure (si possible 1 cm).
- Mise en place d'un implant (préférentiellement biointégrable en hydroxyapatite).
- Collaboration avec l'anatomopathologiste pour les prélèvements à visée moléculaire par ponction du globe énucléé sous transillumination et repérage des trajets de ponction, dans des conditions permettant d'éviter les artefacts histologiques.

#### **5.1.2. Analyse anatomopathologique**

Les conditions suivantes doivent être respectées (Annexes 5) :

- Réalisation de prélèvement de matériel tumoral à l'état frais.
- Inclusion du globe en totalité.
- 12 blocs par œil.
- Modalités standardisées de l'examen macroscopique et histologique.
- Relecture centralisée prospective (Dr.X. Sastre – Institut Curie).

#### **5.1.3. Traitement adjuvant**

##### **Critères de risque faible**

- Absence d'atteinte histologique du nerf optique
- Atteinte pré- ou intralaminaire
- Absence d'atteinte choroïdienne
- Atteinte choroïdienne minimale

Traitement proposé : Aucun traitement adjuvant après énucléation.

##### **Critères de risque moyen (Annexe 7 et 8)**

- Sous groupe 1 :
  - Envahissement rétrolaminaire sans envahissement de la tranche de section du nerf optique, avec ou sans envahissement choroïdien massif.
  - Envahissement du segment antérieur de l'œil.

Traitements proposés : 2 cycles (total de 4 cures) alternant les cures suivantes :

- VP16 (100 mg/m<sup>2</sup>/j) et Carboplatine (160 mg/m<sup>2</sup>/j) de J1 à J5.
- Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) à J22 et J26- Cyclophosphamide (300 mg/m<sup>2</sup>/j) de J22 à J26.

Sous Groupe 2 :

- Envahissement choroïdien massif isolé.

Traitements proposés : 2 cures à 21 jours d'intervalle de Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) J1 et Carboplatine (560 mg/m<sup>2</sup>/j) J1.

Les doses sont adaptées chez les enfants de moins de un an et/ou de moins de 10 kg.

L'intervalle entre le début des deux cures est de 21 jours mais la seconde cure ne sera débutée que si le chiffre des plaquettes est supérieur ou égal à 100000/mm<sup>3</sup>, et celui des polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 1000/mm<sup>3</sup> en phase ascendante de réparation hématologique.

#### **Critères de risque élevé (Annexes 7, 8, 9, 10) :**

- Envahissement de la tranche de section du nerf optique.
- Envahissement microscopique extrascléral.
- Atteintes des gaines méningées du nerf optique.

Traitements proposés :

- Irradiation précoce de la cavité orbitaire dans les trois semaines suivant l'énucléation à la dose de 45 Gy sauf en cas d'envahissement des gaines méningées du nerf optique sans envahissement de la tranche de section.
- 3 cycles de chimiothérapie alternant les cures suivantes (soit 6 cures au total) :
  - VP16 (100 mg/m<sup>2</sup>/j) et Carboplatine (160 mg/m<sup>2</sup>/j) de J1 à J5 avec injection intrathécales de Thiotépa (15 mg) à J1.
  - Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup>/j) à J22 – Cyclophosphamide (1000 mg/m<sup>2</sup>/j) de J22 à J24.

La première cure de VP 16 Carboplatine + IT doit être débutée dans la même période que l'irradiation orbitaire.

Les doses sont adaptées chez les enfants de moins de un an et/ou de moins de 10 kg.

L'intervalle entre le début des deux cures est de 21 jours mais la seconde cure ne sera débutée que si le chiffre des plaquettes est supérieur ou égal à 100000/mm<sup>3</sup>, et celui des polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 1000/mm<sup>3</sup> en phase ascendante de réparation hématologique.

Les cytophères pour prélèvements de cellules souches périphériques seront effectuées soit en sortie d'aplasie de la première ou deuxième cure de Vincristine- Endoxan (sous facteur de croissance granulocytaire de type GCSF à la dose de 5 µg/kg/j), soit en stabilité hématologique (GCSF à la dose de 10µg/kg/j pendant 5 jours).

En l'absence de progression, une cure de chimiothérapie à hautes doses de type VP 16 (250 mg/m<sup>2</sup>/j) de J-5 à J-3 - Carboplatine (AUC : 7/j) de J-8 à J-6 - Thiotépa (300 mg/m<sup>2</sup>/j) de J-5 à J-3 sera effectuée suivie d'une réinjection de cellules souches périphériques à J0. La posologie de Carboplatine peut être prescrite en adaptant la posologie aux dosages du Carboplatine ultrafiltrable<sup>74</sup>.

#### **5.2. Adaptation des doses**

Une adaptation des doses de chimiothérapie est prévue en fonction de l'âge et du poids (Annexe 7).

#### **5.3. Traitements interdits**

L'utilisation de toute autre thérapeutique à visée anti-tumorale non définie par le protocole est interdite.

#### **5.4. Traitements concomitants autorisés**

L'utilisation des inhibiteurs du 5HT3 est recommandée à visée antiémétique.

L'administration de Bactrim® en prophylaxie des infections à Pneumocystis Carinii sera proposée de

façon systématique sauf contre-indication amenant à utiliser les aérosols de Pentacarinat. Cette prophylaxie sera à poursuivre pendant trois mois après la fin de la chimiothérapie conventionnelle, et 6 mois après la fin de la chimiothérapie haute dose.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques après les cures de chimiothérapie conventionnelle n'est pas conseillée et doit être réservée au traitement des complications infectieuses sévères associées à une neutropénie. Cependant, celui-ci est conseillé au décours de la chimiothérapie haute dose à la dose de 5 µg/kg/j de J5 post réinjection jusqu'à sortie d'aplasie.

La pose d'un cathéter central pour administration de la chimiothérapie est recommandée.

Un support transfusionnel plaquettaire est recommandé si le taux de plaquettes est < 20 000, en culot globulaire si le taux d'hémoglobine est < à 8 g/dl.

## **6. EVALUATION DE L'EFFICACITE**

Le critère de jugement principal est l'apparition d'une rechute locorégionale ou à distance.

## **7. EVALUATION DE LA SECURITE**

### **7.1. Définition Générale**

Est considéré comme un événement indésirable grave (EIG) tout évènement :

- Entraînant le décès.
- Mettant en jeu le pronostic vital.
- Entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave.
- Provoquant une anomalie congénitale, une malformation fœtale ou un avortement.
- Médicalement significatif.

Les termes invalidité et incapacité correspondent à tout handicap physique ou psychique temporaire ou permanent, cliniquement significatif et retentissant sur l'activité physique et/ou la qualité de vie du patient en dehors de l'énucléation.

Est considéré comme médicalement significatif tout événement clinique ou résultat de laboratoire considéré comme grave par l'investigateur et ne correspondant pas aux critères de gravité définis ci-dessus. Ils peuvent faire courir un risque au patient et nécessitent une intervention médicale pour prévenir une issue correspondant à l'un des critères de gravité mentionné précédemment (exemples : surdosages, seconds cancers, grossesses et faits nouveaux peuvent être considérés comme médicalement significatifs).

N'est pas considéré comme un événement indésirable grave (EIG) :

- Une hospitalisation < à 24 heures.
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole (biopsie, chimiothérapie ...).

### **7.2. Définition d'un événement indésirable grave attendu (EIG-A)**

Un EIG-A est un événement déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette définition s'applique également au médicament de l'essai lorsqu'il est administré pour une même population hors indication de l'AMM.

Dans ce protocole, nous considérons comme Evénements Indésirables Graves Attendus ne devant pas faire l'objet d'une déclaration immédiate par l'investigateur au promoteur :

- Les hospitalisations pour aplasie fébrile sans trouble hémodynamique
- Les hospitalisations pour transfusion de culots globulaires ou de plaquettes
- Les hospitalisations pour une infection non compliquée
- Les hospitalisations pour mucite ou pour diarrhée non compliquée
- Les hospitalisations pour vomissements
- Les hospitalisations pour dénutrition nécessitant la mise en place d'un support nutritionnel entéral ou parentéral

### **7.3. Définition d'un événement indésirable grave inattendu (EIG-I)**

Un EIG-I est un événement non mentionné ou différent par sa nature, son intensité, son évolution par rapport à la brochure investigateur ou au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM).

### **7.4. Critère d'intensité**

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

L'intensité des événements sera estimée selon l'extrait de la classification CTC-AE version 3.0 (Annexe 11). L'intensité des événements indésirables non listés dans cette classification sera appréciée selon les qualificatifs suivants :

Légère (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient.

Modérée (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient.

Sévère (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

Très Sévère (grade 4) : impose des mesures de réanimation ou menace le pronostic vital.

Décès (grade 5).

### **7.5. Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave**

L'investigateur informe la Pharmacovigilance du Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT) de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer de tous les Evènements Indésirables Graves Attendus (EIG-A) et inattendus (EIG-I), qu'ils soient imputables ou non à la recherche, qui se produisent durant l'étude ou dans les 30 jours suivant la dernière administration du traitement.

Tous les Événements Indésirables Graves retardés (survenant après cette période de 30 jours) considérés comme raisonnablement liés au(x) traitement(s) protocolaire ou à la recherche doivent être déclarés sans limitation de délai.

La déclaration se fait par envoi par fax au BECT du formulaire de "notification d'un événement indésirable grave" documenté le plus précisément possible, daté et signé, dans les 48 heures ouvrées suivant leur constatation au :

**Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT) - Pharmacovigilance**

**Tél. : 01 44 23 04 16 – Fax : 01 44 23 55 70**

**Courriel : pv-bect@fnclcc.fr**

Tous les documents fournis devront être anonymisés en plus du rapport d'événement indésirable grave.

Des compléments d'informations pourront être demandés par le BECT.

D'autre part, une liste synthétique des EIG attendus, établie à partir du RCP et reclassée selon l'échelle de toxicité NCI-CTC V3, sera jointe au cahier d'observation afin de faciliter le remplissage du formulaire EIG par l'investigateur.

Néanmoins, tout événement attendu mais différent par son intensité, son évolution ou sa fréquence sera considéré comme inattendu.

## **7.6. Suivi des EIG**

L'investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie du patient de l'essai.

Il transmet les informations complémentaires au BECT à l'aide d'un formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un follow-up et non d'un rapport initial) dans les 48 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité de compléter les informations précédemment transmises.

Il répond aux demandes d'informations complémentaires du BECT afin de documenter l'observation initiale.

## **8. STATISTIQUES**

### **8.1. Critère de jugement principal**

Pourcentage de rechute extra oculaire

### **8.2. Planification de l'étude et nombre de sujets nécessaires**

Compte tenu d'un recrutement attendu de 25 patients par an, un total de 125 patients pourrait être recruté en 5 ans.

Dans l'étude précédente RB SFOP 2001, aucune récurrence ni aucun décès n'a été observé à la fin de l'inclusion de tous les patients, mais le recul est encore insuffisant pour porter une conclusion sur le taux d'événement observé. Aussi si l'on attend un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 96 %, cet effectif permettra d'obtenir ce taux avec une précision de l'ordre de 2 %, soit un intervalle de confiance à 95 % de  $\pm 4$  %.

### **8.3. Suivi de l'essai - mise en place d'un comité de surveillance**

Un comité de surveillance indépendant sera constitué, composé de quatre membres : un pédiatre oncologue, un ophtalmologiste, un radiologue et un statisticien.

Etant donné l'absence de décès et l'absence de récurrence dans RB SFOP 2001, ce comité se réunira chaque fois qu'apparaîtra un décès ou une récurrence afin d'examiner ces événements au cas par cas.

Par ailleurs, le comité devra se réunir une première fois après une année d'inclusion dans l'essai, puis chaque année jusqu'à la fin de la période d'inclusion, afin d'étudier les données recueillies dans l'essai.

Il aura pour missions :

- De veiller à ce que la toxicité du traitement effectué dans le groupe à haut risque reste bien dans la limite de l'acceptable. Cette analyse restera qualitative dans la mesure où, dans l'étude RB SFOP 2001, un seul patient a été inclus dans ce groupe.

Aucune règle statistique d'arrêt réaliste ne pourrait être établie sur un si petit effectif, avec une toxicité grave attendue (décès par toxicité, transfert en réanimation) inférieure à 10 %.

- De s'assurer que le taux de décès ou de récurrence dans le groupe à haut risque, dans le groupe à risque moyen avec ou sans désescalade de dose ou dans le groupe à risque faible est compatible avec les résultats observés dans RB SFOP 2001.

On fournira une table pour outil à la décision qui prend en compte la multiplicité des tests et donc la dépense du risque alpha (on prendra un risque de 1<sup>ère</sup> espèce globale à 5%). Cette table ne pourra être fournie qu'au moment de l'apparition de chaque événement car elle nécessite le nombre de patients inclus dans l'analyse au moment de l'apparition de l'événement à étudier. La table d'effectifs ci-jointe permet de définir des règles d'arrêt séquentielles après la survenue de chacun de ces événements sans contrôler le risque  $\alpha$ . Elle est là pour exemple et fournit différentes valeurs du taux maximum acceptable de survenue de l'événement selon le nombre d'événements observés et le nombre minimum théorique de patients à avoir inclus pour ces différents taux. Seront considérés comme patients inclus pour l'estimation du taux d'événements observés, les patients ayant un recul minimum de 12 mois. Ce tableau sera là pour aider le comité dans sa décision.

- De juger de l'imputabilité de la désescalade de dose si un événement (décès ou récurrence) est observé dans le groupe à risque moyen avec envahissement choroïdien massif isolé.

Il faut noter que n'observer aucun événement dans ce groupe (taux observé chez les 19 patients du protocole précédent) est encore compatible avec un taux d'événement de 14.5%. Lors de la survenue d'un événement, on pourra calculer un taux observé par la méthode de Kaplan Meier avec son IC95% et seront discuter les bornes de l'intervalle de confiance. On pourra aussi utiliser la table de décision fournie.

<b>k=1</b>	<b>k=2</b>	<b>k=3</b>	<b>k=4</b>	<b>k=5</b>	<b>k=6</b>	<b>k=7</b>	<b>k=8</b>	<b>k=9</b>	<b>k=10</b>	
<b>tau=0.0025</b>	20	142	327	547	789	1046	1315	1593	1879	2171
<b>tau=0.0050</b>	10	71	164	274	395	523	658	797	940	1086
<b>tau=0.0075</b>	6	47	109	182	263	349	439	532	627	725
<b>tau=0.0100</b>	5	<u>35</u>	82	137	198	262	329	399	471	544
<b>tau=0.0125</b>	4	<u>28</u>	66	110	158	210	264	319	377	435
<b>tau=0.0150</b>	3	24	55	91	132	175	220	266	314	363
<b>tau=0.0175</b>	2	20	47	78	113	150	189	228	269	311
<b>tau=0.0200</b>	2	18	41	69	99	131	165	200	236	273
<b>tau=0.0225</b>	2	16	36	61	88	117	147	178	210	242
<b>tau=0.0250</b>	2	14	33	55	79	105	132	160	189	218
<b>tau=0.0275</b>	1	13	30	50	72	96	120	146	172	199
<b>tau=0.0300</b>	1	12	27	46	66	88	110	134	158	182
<b>tau=0.0325</b>	1	11	25	42	61	81	102	124	146	168
<b>tau=0.0350</b>	1	10	23	39	57	75	95	115	135	156
<b>tau=0.0375</b>	1	9	22	37	53	70	88	107	126	146
<b>tau=0.0400</b>	1	9	21	34	50	66	83	101	119	137
<b>tau=0.0425</b>	1	8	19	32	47	62	78	95	112	129
<b>tau=0.0450</b>	1	8	18	31	44	59	74	90	106	122
<b>tau=0.0475</b>	1	7	17	29	42	56	70	85	100	116
<b>tau=0.0500</b>	1	7	16	28	40	53	67	81	95	110

Par exemple : si le deuxième événement survient après l'inclusion de 30 patients, alors le taux observé est compris entre 1% et 1.25% (taux qui sera alors discuté par le comité).

## 9. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

Les investigateurs s'engagent à laisser un accès direct aux représentants du promoteur soumis au secret professionnel et aux autorités de santé.

## 10. ASSURANCE DE LA QUALITE

Afin de garantir l'authenticité et la crédibilité des données conformément aux BPC, le promoteur met en place un système d'assurance qualité qui comprend :

- La gestion de l'essai selon les procédures de l'Institut Curie.
- Le contrôle qualité des données du site investigateur par le moniteur dont le rôle est de vérifier :



- La concordance et la cohérence des données du cahier d'observation par rapport aux documents-sources.
- L'identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données sources,
- De s'assurer, le cas échéant, que les personnes susceptibles de se prêter à la recherche ne participent pas déjà à une recherche qui pourrait rendre impossible leur inclusion dans la recherche proposée. Il s'assure également qu'elles n'ont pas participé à une recherche pour laquelle actuellement une période d'exclusion est requise.
- L'audit éventuel de centres investigateurs.

## **11. CONSIDERATIONS ETHIQUES**

L'essai clinique doit être conduit conformément :

- Aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki.
- Aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH–E6, 17/07/96).
- A la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques.
- A la loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de Santé Publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.
- A la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel.
- A la loi bioéthique n° 2004-800 du 6 août 2004.

### **11.1. Comité de protection des personnes**

Le protocole a été soumis au CPP Ile de France 1 qui a rendu un avis favorable en date du 14/12/2009.

### **11.2. Autorité compétente**

Le protocole a été soumis à demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS qui a donné son autorisation en date du 02/12/2009.

### **11.3. Information et consentement des participants a la recherche**

Préalablement à la réalisation de la recherche, le consentement libre, éclairé et écrit de chaque participant doit être recueilli après que l'information ait été dispensée par l'investigateur.

Le formulaire de consentement doit être daté et signé personnellement par le participant à la recherche et l'investigateur (original archivé par l'investigateur, une copie sera remise au participant à la recherche).

Les formulaires d'information et de consentement éclairé (annexe 3) doivent être associés sur un même document afin de s'assurer que la totalité de l'information est donnée au participant à la recherche.

### **11.4. Responsabilité du promoteur**

L'Institut Curie prend l'initiative de cette recherche. Il en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- L'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile.
- L'enregistrement de l'essai dans la base de l'AFSSAPS.
- La demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du CPP.

- La demande d'autorisation du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente.
- L'information de l'essai aux directeurs d'établissements, aux investigateurs et aux pharmaciens.
- La déclaration à l'autorité compétente de toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et la transmission de cette information au CPP et aux investigateurs de l'essai.
- La déclaration annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente et au CPP.
- La déclaration à l'autorité compétente du début et de la fin de l'essai.
- La rédaction du rapport final de l'essai.
- L'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche.

L'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

### **11.5. Responsabilité des investigateurs**

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente.

L'investigateur ne doit apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation écrite du promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente ait donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- De fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs.
- D'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités.
- De démarrer le recrutement des patients après autorisation du promoteur.

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- De recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par le participant à la recherche, par ses parents ou son représentant légal avant toute procédure de sélection spécifique à l'essai.
- De compléter régulièrement les cahiers d'observation (CRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai et de laisser au moniteur mandaté par le Promoteur un accès direct aux documents-source afin que ce dernier puisse valider les données du CRF.
- De dater, corriger et de signer les corrections des CRF pour chacun des patients inclus dans l'essai.
- D'accepter les visites régulières du moniteur et éventuellement celles des auditeurs mandatés par le promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle.

### **11.6. Comité de patients**

Le protocole a été relu par l'association RETINOSTOP, association créée en 1994 par des parents d'enfants atteints d'un rétinoblastome ainsi que par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant. Elles ont proposé des améliorations portant notamment sur la qualité de la lettre d'information, la mise à disposition d'un plan de traitement et de surveillance, la suggestion de mesures visant à améliorer le confort des patients.

## **12. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHECHE**

### **12.1. Traitement des données**

Le traitement des données de l'essai sera effectué conjointement par le Service de Biostatistique de l'Institut Curie, sous la responsabilité du Dr. Bernard ASSELAIN et par le Dr. Isabelle AERTS, investigateur coordonnateur de la recherche.

Conformément à la révision de la loi Informatique et liberté du 06 août 2004 et à son décret d'application, l'institut Curie suit la méthodologie de référence 01 de Janvier 2006 de la Commission Informatique et des Libertés.

## **12.2. Conservation des documents**

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahiers d'observation, dossier investigateur, etc....), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'examens cliniques, etc.) sont considérés comme confidentiels et doivent être détenus dans un lieu sûr.

Pour chaque centre, l'Investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patientes pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

## **13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur.

L'investigateur coordonnateur de l'essai sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne. Les investigateurs suivants seront cités au prorata du nombre de patients recrutés.

## **14. BIBLIOGRAPHIE**

1. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:31.
2. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67:164-72.
3. Murphree AL. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification. *Ophthalmology clinics of North America* 2005; 18:41-53.
4. Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer* 1996; 77:1206-13.
5. Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1069-73.
6. Chantada G, Fandino A, Davila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer* 2004; 100:834-42.
7. Messmer EP, Heinrich T, Hopping W, de Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991; 98:136-41.
8. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:41-8.
9. Chantada GL, Casco F, Fandino AC, et al. Outcome of patients with retinoblastoma and postlaminar optic nerve invasion. *Ophthalmology* 2007; 114:2083-9.
10. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994; 73:692-8.
11. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, De Potter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:544-8.
12. Schvartzman E, Chantada G, Fandino A, de Davila MT, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:1532-6.

13. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:923-31.
14. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998; 105:573-9; discussion 579-80.
15. Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institut Curie. *Eur J Cancer* 2004; 40:1522-9.
16. Bellaton E, Bertozzi AI, Behar C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:327-9.
17. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Schroeder RP, DePotter P. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:442-9.
18. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 1995; 13:902-9.
19. Namouni F, Doz F, Tanguy ML, et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; 33:2368-75.
20. Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol* 2007; 37:649-56.
21. Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:158-61.
22. Levy C, Doz F, Quintana E, et al. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1154-8.
23. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, 3rd, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1348-56.
24. Rouic LL, Aerts I, Levy-Gabriel C, et al. Conservative Treatments of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2008.
25. Poncet P, Levy C, Doz F, et al. [Unilateral retinoblastomas with late bilateralization. Three case reports]. *J Fr Ophtalmol* 1998; 21:223-6.
26. Blanquet V, Creau-Goldberg N, de Grouchy J, Turleau C. Molecular detection of constitutional deletions in patients with retinoblastoma. *Am J Med Genet* 1991; 39:355-61.
27. Lohmann DR, Brandt B, Oehlschlager U, et al. Molecular analysis and predictive testing in retinoblastoma. *Ophthalmic Genet* 1995; 16:135-42.
28. Chantada GL, Doz F, Orjuela M, et al. World disparities in risk definition and management of retinoblastoma: a report from the International Retinoblastoma Staging Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:692-4.
29. Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. *Br J Ophthalmol* 1979; 63:560-70.
30. Howarth C, Meyer D, Hustu HO, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. *Cancer* 1980; 45:851-8.
31. Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991; 68:1685-90.
32. Rootman J, Hofbauer J, Ellsworth RM, Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1976; 11:106-14.
33. Freeman CR, Esseltine DL, Whitehead VM, Chevalier L, Little JM. Retinoblastoma: the case for radiotherapy and for adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1980; 46:1913-8.
34. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94:371-7.
35. Redler LD, Ellsworth RM. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1973; 90:294-6.
36. Hungerford J. Factors influencing metastasis in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1993; 77:541.
37. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994; 74:722-32.
38. Doz F, Peter M, Schleiermacher G, et al. N-MYC amplification, loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 1 and DNA ploidy in retinoblastoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A:645-9.

39. Mairal A, Pinglier E, Gilbert E, et al. Detection of chromosome imbalances in retinoblastoma by parallel karyotype and CGH analyses. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28:370-9.
40. Blach LE, McCormick B, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma--incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:729-33.
41. Azar D, Donaldson C, Dalla-Pozza L. Questioning the need for routine bone marrow aspiration and lumbar puncture in patients with retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31:57-60.
42. Karcioglu ZA, al-Mesfer SA, Abboud E, Jabak MH, Mullaney PB. Workup for metastatic retinoblastoma. A review of 261 patients. *Ophthalmology* 1997; 104:307-12.
43. Moscinski LC, Pendergrass TW, Weiss A, Hvizdala E, Buckley KS, Kalina RE. Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:130-4.
44. Mohny BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:707-11.
45. Zacharoulis S, Abramson DH, Dunkel IJ. More aggressive bone marrow screening in retinoblastoma patients is not indicated: the memorial Sloan-Kettering cancer center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:56-61.
46. Goble RR, McKenzie J, Kingston JE, Plowman PN, Hungerford JL. Orbital recurrence of retinoblastoma successfully treated by combined therapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:97-8.
47. Advani SH, Rao SR, Iyer RS, Pai SK, Kurkure PA, Nair CN. Pilot study of sequential combination chemotherapy in advanced and recurrent retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:125-8.
48. Kiratli H, Bilgic S, Ozerdem U. Management of massive orbital involvement of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1998; 105:322-6.
49. Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; 89:2117-21.
50. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al. A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:763-6.
51. Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:281-4.
52. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 2003; 110:1237-40.
53. Marec-Berard P, Khelifaoui F, Frappaz D, et al. [Prolonged remission in a child with late brain metastasis of retinoblastoma]. *Arch Pediatr* 1996; 3:1001-5.
54. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:801-5.
55. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:301-9.
56. Pratt CB, Crom DB, Howarth C. The use of chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:330-3.
57. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78:858-68.
58. Doz F, Pinkerton R. What is the place of carboplatin in paediatric oncology? *Eur J Cancer* 1994; 30A:194-201.
59. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:223-6.
60. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:80-3.
61. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003; 21:2019-25.
62. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology* 2007; 114:1378-83.
63. Edwards MS, Levin VA, Seager ML, Pischer TL, Wilson CB. Phase II evaluation of thioTEPA for treatment of central nervous system tumors. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1419-21.

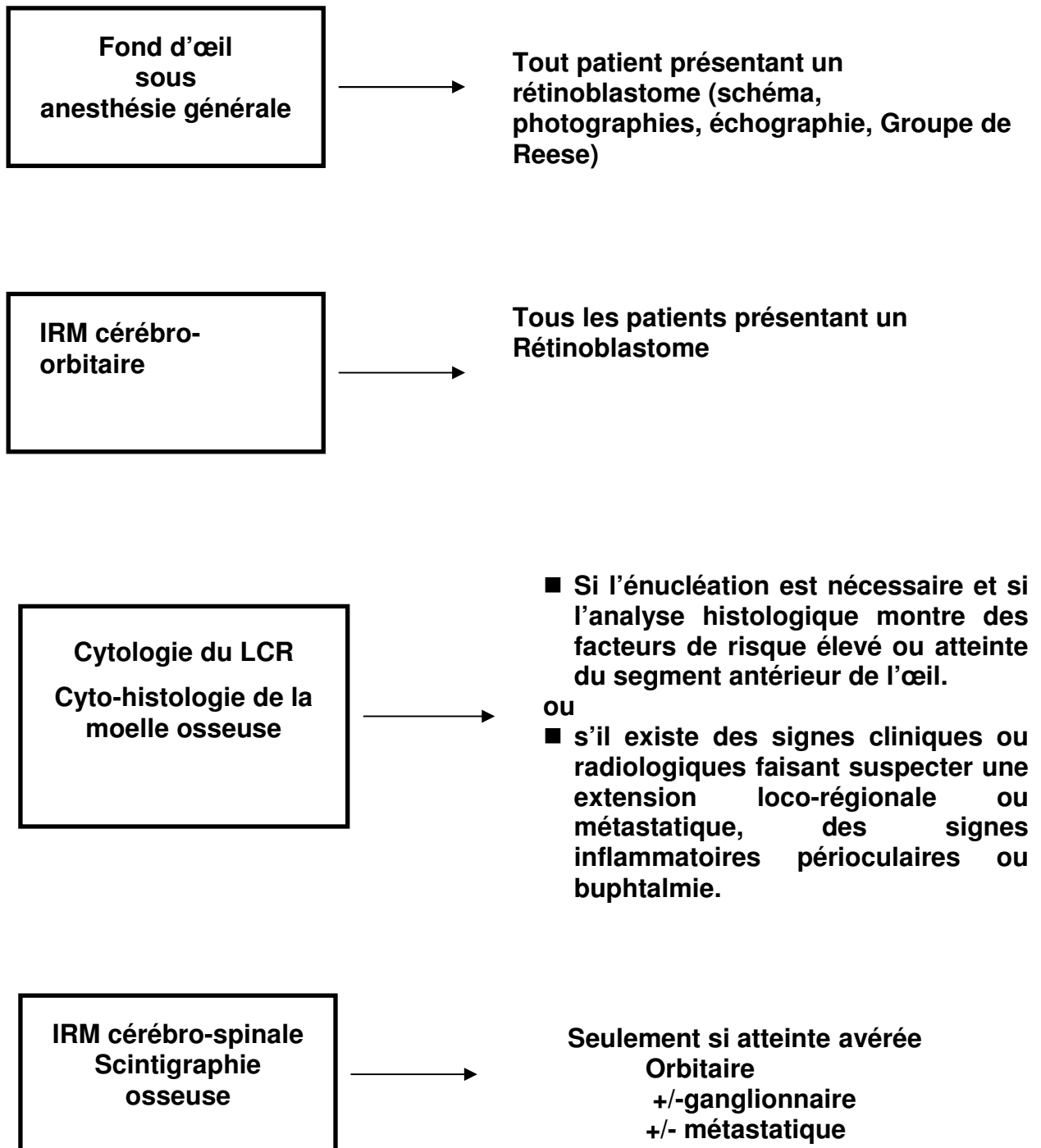
64. Edwards MS, Levin VA, Seager ML, Wilson CB. Intrathecal chemotherapy for leptomeningeal dissemination of medulloblastoma. *Childs Brain* 1981; 8:444-51.
65. Witham TF, Fukui MB, Meltzer CC, Burns R, Kondziolka D, Bozik ME. Survival of patients with high grade glioma treated with intrathecal thiotriethylenephosphoramidate for ependymal or leptomeningeal gliomatosis. *Cancer* 1999; 86:1347-53.
66. Martin Algarra S, Henriquez I, Rebollo J, Artieda J. Severe polyneuropathy and motor loss after intrathecal thiotepa combination chemotherapy: description of two cases. *Anticancer Drugs* 1990; 1:33-5.
67. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23:145-54.
68. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68:820-3.
69. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643-6.
70. Zhang J, Schweers B, Dyer MA. The first knockout mouse model of retinoblastoma. *Cell Cycle* 2004; 3:952-9.
71. Zielinski B, Gratias S, Toedt G, et al. Detection of chromosomal imbalances in retinoblastoma by matrix-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 43:294-301.
72. Pratt CB, Meyer D, Chenaille P, Crom DB. The use of bone marrow aspirations and lumbar punctures at the time of diagnosis of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:140-3.
73. Pratt CB, Crom DB, Magill L, Chenaille P, Meyer D. Skeletal scintigraphy in patients with bilateral retinoblastoma. *Cancer* 1990; 65:26-8.
74. Doz F, Urien S, Chatelut E, et al. A limited-sampling method for evaluation of the area under the curve of ultrafilterable carboplatin in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42:250-4.

## 15. ANNEXES

- ANNEXE 1 : Evaluation initiale au diagnostic de rétinoblastome
- ANNEXE 2 : Tumeurs de la Rétine – Classification de Reese- Elworth et Classification IRC
- ANNEXE 3 : Recommandations pour l'imagerie
- ANNEXE 4 : Techniques et complication de l'énucléation dans le rétinoblastome
- ANNEXE 5 : Histopathologie
- ANNEXE 6 : Indice de performance
- ANNEXE 7 : Modalités des cures de chimiothérapie
- ANNEXE 8 : Adaptation des doses de carboplatine
- ANNEXE 9 : Résumé des caractéristiques des produits
- ANNEXE 10 : Modalités de l'irradiation orbitaire
- ANNEXE 11a : Echelle de toxicité
- ANNEXE 11 b : Grading de Brock
- ANNEXE 12 : Tableau des EIG attendus
- ANNEXE 13 : Feuille d'information et consentement éclairé parents
- ANNEXE 14 : Feuille d'information et consentement éclairé enfants

## **ANNEXE 1 : EVALUATION INITIALE AU DIAGNOSTIC DE RETINOBLASTOME**

(extrait adapté des SOR)



**ANNEXE 2 : TUMEURS DE LA RETINE - CLASSIFICATION DE REESE- ELWORTH ET  
CLASSIFICATION IRC<sup>2,3</sup>**

CLASSIFICATION DE REESE- ELWORTH<sup>2</sup>

**Groupe I :**

- a - Tumeur solitaire inférieure à 4 diamètres papillaires en arrière ou au contact de l'équateur.
- b - Tumeurs multiples, aucune ne dépassant 4 diamètres papillaires en arrière ou au contact de l'équateur.

**Groupe II :**

- a - Tumeur solitaire de 4 à 10 diamètres papillaires en arrière ou au contact de l'équateur.
- b - Tumeurs multiples de 4 à 10 diamètres papillaires en arrière ou au contact de l'équateur.

**Groupe III :**

- a - Toute tumeur dépassant l'équateur.
- b - Tumeur solitaire supérieure à 10 diamètres papillaires en arrière de l'équateur.

**Groupe IV :**

- a - Tumeurs multiples dont certaines sont supérieures à 10 diamètres papillaires.
- b - Toute tumeur antérieure à l'ora serrata.

**Groupe V :**

- a - Tumeur massive envahissant plus de la moitié de la rétine.
- b - Envahissement du vitré.



## **CLASSIFICATION IRC**

### **International Classification for intraocular retinoblastoma <sup>3</sup>**

#### **A : Petites tumeurs rétiniennees à distance de la fovéa et du disque optique**

- Tumeur < 3 mm de diamètre et,
- Situées à plus de 3 mm de la fovéa et plus de 1,5 mm du disque optique.
- Sans envahissement vitréen,
- Sans décollement de rétine associé.

#### **B : Toutes les autres tumeurs limitées à la rétine ; décollement séreux rétinien minime**

- Tumeurs rétiniennees limitées à la rétine mais non incluables dans le groupe A et/ou,
- Décollement séreux rétinien de moins de 3 mm autour de la base tumorale, sans fragment visible sous-rétinien.

#### **C : Décollement séreux rétinien localisé modéré ; fragments sous-rétiniens ou intra-vitréens localisés**

- Décollement séreux isolé (sans fragment sous-rétinien) entre 3 et 6 mm autour de la base tumorale.
- Fragments tumoraux intra-vitréens ou sous-rétiniens à moins de 3 mm de la tumeur.

#### **D : Décollement séreux rétinien étendu ou essaimage sous-rétinien ou intra-vitréen diffus**

- Décollement séreux isolé à plus de 6 mm de la base tumorale.
- Fragments tumoraux intra-vitréens ou sous-rétiniens à plus de 3 mm de la base tumorale.

#### **E : Présence de l'un au moins de ces facteurs pronostics péjoratifs pour la conservation oculaire**

- Masses tumorales prenant plus des 2/3 du globe.
- Atteinte du segment antérieur.
- Atteinte du corps ciliaire.
- Néovascularisation irienne.
- Glaucome néovasculaire.
- Hémorragie intravitréenne.
- Nécrose tumorale avec cellulite orbitaire aseptique.
- Phtise du globe.

## **ANNEXE 3 : RECOMMANDATIONS POUR L'IMAGERIE**

La prise en charge thérapeutique d'un rétinoblastome est une **relative urgence**, l'imagerie doit donc être réalisée dans un délai court (en règle générale, moins d'une semaine).

L'imagerie dans le rétinoblastome intervient à deux niveaux :

- Pour le **diagnostic positif** lorsque le fond d'œil (FO) n'est pas caractéristique ou impossible (hémorragie intra-vitréenne) : dans ce cas, l'échographie-doppler est le premier examen à réaliser, au besoin complétée par l'IRM.
- Pour le **bilan d'extension** préthérapeutique : la question principale est l'extension locale et l'examen le plus approprié est aujourd'hui l'IRM.
- Le scanner doit être, autant que possible, remplacé par l'IRM qui est non irradiante et plus performante pour l'analyse de l'extension. La recherche de calcifications n'est pas une justification pour réaliser un scanner, ces microcalcifications peuvent être aisément détectées par échographie et les séquences T2 de l'IRM.

Si l'IRM ne peut être réalisée avec les recommandations techniques décrites ci-dessous par le centre ayant initialement pris en charge l'enfant, il est préférable d'adresser celui-ci à un centre pratiquant régulièrement l'imagerie neuro-oculaire pédiatrique avec sédation adaptée.

L'imagerie doit être stockée sur PACS ou CDROM au format DICOM pour les relectures centralisées.

### **L'échographie**

Utiliser un **gel stérile**, une sonde de haute fréquence (10-12 MHz) posée sur la paupière fermée et compléter par une **étude doppler**.

L'échographie permet, avec l'examen du fond d'œil, de confirmer le diagnostic en montrant, dans les formes typiques, une ou plusieurs masses intraoculaires échogènes, vascularisées, avec des hyperéchogénicités focales correspondant aux calcifications tumorales, très évocatrices et présentes dans 90% des cas.

L'échographie avec doppler permet souvent à elle seule de faire le **diagnostic différentiel** avec d'autres pathologies malformatives, notamment la persistance de la vascularisation fœtale.

### **L'IRM orbitaire et cérébrale :**

*La **sédation** est indispensable et l'anesthésie générale, si possible, est recommandée.*

L'IRM peut être réalisée à 1.5 ou 3 Tesla.

Selon le matériel disponible, on utilise une **antenne** tête ou un couplage d'antennes (antenne tête + antenne de surface).

L'**injection** de chélates de gadolinium est indispensable.

**L'étude orbitaire doit être faite en haute résolution** (coupes de  $\leq 2$  mm, pixel  $< 0.5 \times 0.5$  mm<sup>2</sup>). La saturation de graisse n'est pas recommandée pour l'étude orbitaire car elle réduit le rapport S/B, les techniques de soustraction sont ici préférables.

L'examen doit explorer non seulement les deux yeux mais aussi **l'encéphale en entier**.

Une IRM de **l'axe spinal est rarement nécessaire**, mais doit être réalisée dans les situations suivantes : d'emblée au diagnostic en cas de signe d'extension à la gaine méningée du nerf optique, à la portion intracrânienne du nerf optique, ou si une lésion intracrânienne est dépistée ; en postopératoire, si l'examen histologique de la pièce d'énucléation montre un envahissement de la tranche section ou de la gaine méningée du nerf optique.

## Protocole IRM

### Proposition pour l'exploration d'un rétinoblastome au diagnostic

	<b>Technique</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Sédation</b>	Anesthésie générale ou sédation médicamenteuse	Immobilité indispensable
<b>Antennes</b>	Antenne crâne +/- antenne(s) de surface orbitaire	Optimiser S/B et RS sur les orbites
<b>Repérage</b>	T1 SE sagittale en antenne crâne	Repérage de l'axe du nerf optique
<b>Orbites</b>  <b>1/ Si RB unilatéral (ou bilatéral avec forme étendue unilatérale seulement)</b>	sur les 2 orbites en antenne crâne T2 FSE ou CISS (sans Fat Sat) axiale (PNO)  Sur l'œil atteint : +/- T2 FSE sagittale oblique (PNOTO) +/- axiale T1 SE axiale (PNO) et/ou sagittale <b>Injection</b> de gadolinium T1 SE axiale et sagittale-oblique (PNOTO) (sans Fat Sat) Soustraction +/- T1 SE (sans Fat Sat) sagittale oblique avec la ou les séquence(s) sans injection	Ep. coupe : 1 à 2 mm  Ep. coupe ≤ 2 mm  Optimiser FOV et matrice pour obtenir une taille de pixel < 0.5 x 0.5 mm <sup>2</sup>
<b>Orbites</b>  <b>2/ Si RB bilatéral étendu</b>	Sur les deux yeux en haute résolution, dans le plan axial (PNO) :  T2 FSE (sans Fat Sat) +/- T2 FSE sagittale oblique (PNOTO) T1 SE <b>Injection</b> de gadolinium T1 SE (sans Fat Sat) Soustraction + T1 SE (sans Fat Sat) sagittale oblique (PNOTO) sur chaque oeil	Ep. coupe : 1 à 2 mm  Optimiser FOV et matrice pour obtenir une taille de pixel < 0.5 x 0.5 mm <sup>2</sup>
<b>Encéphale</b>	T1 SE après injection axiale et/ou sagittale (ou T1 EG 3D reconstruite en MPR) Séquence T2 FSE axiale	Ep. coupe : ≤ 3 mm  Ep. coupe : ≤ 1 mm Ep. coupe : ≤ 4 mm
<b>+/- Axe spinal</b>	T1 SE sagittale après injection Optionnelle : Si extension / gaine méningée du NO ou lésion intra- crânienne	FOV 30 cm max Ep. coupe : 4 mm (pixel < 0.9 x 0.9 mm <sup>2</sup> )

## Éléments devant figurer dans le compte rendu d'IRM

### • Description des lésions intraoculaires :

- Nombre (mais visibilité inconstante des lésions < 3 mm vues au FO).
- Plus grand diamètre de chaque.
- Topographie : quadrant, et distance / macula et papille.
- Présence ou non d'un décollement de rétine associé.
- présence ou non de calcifications intra-tumorales.

### • Présence de signes d'extension intra-oculaire majeure :

- Buphtalmie :
  - Profondeur axiale > 1 à 2 mm / côté opposé (sain ou avec petites tumeurs).
  - Et/ou épaisseur réduite de la chambre antérieure / côté opposé.
  - Et/ou déformation postérieure de la sclère.
- Exophtalmie : grade II ou III (bord postérieur du globe atteignant ou dépassant la ligne bicanthale externe).
- Anomalies de signal des tissus mous péri-oculaires d'origine inflammatoire (extension extra-sclérale exclue).

### • Extension orbitaire extra-sclérale :

Critère de certitude : Interruption focale du liseré scléral sur deux plans de coupe avec prolongement de la lésion dans la graisse intra-cônique (rare).

*Remarque* : Des anomalies diffuses de la graisse orbitaire peuvent être rencontrées dans les formes inflammatoires en l'absence d'extension extra-sclérale (dans ce cas, la sclère reste continue).

### • Envahissement rétrolaminaire du nerf optique :

- Critères de certitude :
  - Elargissement significatif du nerf optique.
  - Existence de calcifications *dans* le nerf optique (rare).
  - Prise de contraste (PDC) **étendue** de la terminaison du nerf optique comparativement au côté opposé (> 2 mm en arrière de la topographie supposée de la lame criblée, dans le prolongement du liseré scléral).

*Remarques* :

- une fine prise de contraste linéaire de la portion centrale et terminale du nerf optique est physiologique (artère et veine centrales de la rétine).
- La mesure des prises de contraste rétrolaminaires doit être très précise. Lorsqu'un patient ne relève pas d'un traitement conservateur, l'existence d'une prise de contraste du nerf optique n'est pas une contre-indication formelle à l'énucléation première, notamment si elle s'étend sur moins de 3 mm (en l'absence de prise de contraste de la gaine méningée du nerf, et d'autre signe d'extension extra-oculaire).

### • Anomalies intracrâniennes :

- Extension tumorale :
  - Elargissement et/ou PDC du nerf optique pré-chiasmatique et/ou du chiasma optique.
  - +/- PDC leptoméningée intracrânienne (examiner l'axe spinal).
- Tumeur (PNET) de la ligne médiane, pinéale (75%) ou supra-sellaire (25%) rares, observées chez patients porteurs de la mutation RB1, à différencier d'un kyste pinéal simple.
- Anomalies malformatives en cas de délétion constitutionnelle du chromosome 13 (agénésie calleuse, holoprosencéphalie, Dandy-Walker).

### • Vérifier le 1<sup>er</sup> relais ganglionnaire de l'orbite :

- Rechercher des adénopathies pré-tragiennes ou intra-parotidiennes (suspectes si petit diamètre > 10 mm et/ou à centre nécrotique).
- Vérification cytologique guidée par échographie si ganglion suspect.

## **Bibliographie**

I. Aerts, L. Lumbroso-Le Rouic, M. Gauthier-Villars, H. Brisse, F. Doz, and L. Desjardins, "Retinoblastoma", *Orphanet J Rare Dis.* **1**, 31 (2006).

O. Bergès, H. Brisse. *Imagerie de l'œil de l'enfant.* EPU, JFR, 2007.

H. J. Brisse, M. Guesmi, I. Aerts, X. Sastre-Garau, A. Savignoni, L. Lumbroso-Le Rouic, L. Desjardins, F. Doz, B. Asselain, D. Bours, and S. Neuenschwander, "Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison", *Pediatr Radiol.* **37**, 649-656 (2007).

S. C. Kaste, J. J. Jenkins, III, C. B. Pratt, J. W. Langston, and B. G. Haik, "Retinoblastoma: Sonographic Findings with Pathologic Correlation in Pediatric Patients", *Am J Roentgenol.* **175**, 495-501 (2000).

P. de Graaf, F. Barkhof, A. C. Moll, S. M. Imhof, D. L. Knol, P. van der Valk, and J. A. Castelijns, "Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent", *Radiology.* **235**, 197-207 (2005).

Galluzzi, et al. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? *AJNR* 2009;30: 1760-1765.

Lemke AJ, Kazi I, Mergner U, et al. Retinoblastoma-MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. *Eur Radiol* 2007; 17:49-60.

## ANNEXE 4 : TECHNIQUE ET COMPLICATION DE L'ENUCLEATION DANS LE RETINOBLASTOME

L'énucléation dans le rétinoblastome comporte deux principes essentiels :

- Il ne faut en aucun cas perforer le globe ni effectuer de point perforant lors de la pose des fils de traction sur les insertions musculaires afin d'éviter toute dissémination orbitaire de la maladie.
- D'autre part, il faut retirer la plus grande partie possible de nerf optique afin d'éviter l'envahissement de sa tranche de section.

L'énucléation devra être réalisée au mieux par un chirurgien habitué à pratiquer cette intervention pour rétinoblastome. La conjonctive est désinsérée au limbe. Les 6 muscles oculomoteurs sont désinsérés et chargés sur des mersutures. On aura soin de laisser un petit fragment de l'insertion du droit interne afin de pouvoir effectuer une traction sur le globe oculaire, soit à l'aide d'une pince, soit à l'aide d'un fil de traction lors de l'énucléation, ceci permettant de sectionner le nerf optique le plus loin possible. La section peut être effectuée aux ciseaux introduits le long de la paroi interne ou au serre-nœud lorsque l'on a l'habitude d'utiliser cette méthode qui a l'avantage d'entraîner une section moins hémorragique. Pendant la section du nerf optique, on imprime une traction douce sur l'insertion du droit interne vers le haut et en dehors afin de sectionner le nerf optique le plus loin possible.

On réalise ensuite la mise en place d'un implant dans la cavité orbitaire. Il est en effet maintenant admis que l'on puisse utiliser un implant orbitaire dans les énucléations pour rétinoblastome. Il est recommandé d'utiliser plutôt un implant en hydroxyapatite naturelle qui a l'avantage de s'intégrer parfaitement dans les tissus orbitaires ce qui évite les rejets dès que l'intégration orbitaire est faite. Le seul problème concernant les implants en hydroxyapatite naturelle est le matériel utilisé pour le recouvrement de ces implants : le matériel idéal semblerait actuellement être le treillis de Vicryl mais il y a encore peu de publications à ce sujet. Si l'on ne dispose pas d'un implant en hydroxyapatite naturelle, on peut également utiliser un implant en silicone. Les 6 muscles oculomoteurs sont suturés sur l'implant; si l'on ne dispose que d'un implant en silicone, on peut suturer les 4 muscles droits en avant de cet implant en silicone afin de limiter le risque de rejet ultérieur. On suture ensuite la conjonctive et la tenon en deux plans séparés, le plus souvent au Vicryl 5/0 et 7/0. On met en place un conformateur, une pommade antibiotique et un pansement, ainsi qu'un traitement pendant 1 mois avec une antibiothérapie locale en pommade.

Au niveau du globe oculaire qui a été enlevé, on peut déjà vérifier l'état macroscopique du nerf optique qui est le plus souvent normal et il faut surtout effectuer un prélèvement tumoral pour que puissent être faites des études sur la tumeur et en particulier des études génétiques en biologie moléculaire. Pour ce faire, on peut utiliser une aiguille montée **22 Gauges** sur une seringue de 10 cc et faire un prélèvement tumoral orienté par transillumination du globe en ponctionnant à la pars plana sur un globe oculaire posé en dehors du champ opératoire sur un champ stérile.

Un mois après l'intervention, on peut adresser l'enfant chez un prothésiste.

## **ANNEXE 5 : HISTOPATHOLOGIE**

### **Buts et principes généraux de l'étude anatomopathologique :**

Les buts sont de :

- Confirmer le diagnostic de rétinoblastome.
- Préciser la topographie de la lésion en dégagant les différents critères histopronostiques et aider ainsi à l'établissement des indications thérapeutiques.
- Réaliser des prélèvements tumoraux à visée d'études moléculaires.

La pièce doit être adressée au mieux à l'état frais, après s'être enquis des différentes données cliniques, et en particulier de la notion d'une éventuelle chimiothérapie préopératoire. La pratique de prélèvements à l'état frais par ponction pour études génétiques doit être faite par l'anatomopathologiste lui-même ou en sa présence, dès l'énucléation effectuée.

### **Etude macroscopique :**

La pièce opératoire comporte le globe oculaire, le trajet extra-oculaire du nerf optique entouré de ses gaines méningées et de l'insertion des différents muscles oculomoteurs, au mieux repérés par fil, au moins pour l'un des deux muscles droits interne et externe.

### **Réalisation de prélèvement de matériel tumoral à l'état frais :**

Le but de ces prélèvements est :

- D'aider à l'information génétique pour le risque de récurrence dans la famille.
- D'étudier de nouveaux critères pronostiques.

L'anatomo-pathologiste ou le chirurgien, dès l'énucléation effectuée, introduit stérilement une aiguille de **22 Gauge** à travers la sclère, en arrière du cristallin, selon un trajet légèrement oblique d'avant en arrière, sous contrôle de la vue après transillumination. Quand l'aiguille est en place dans la tumeur, on procède à une aspiration de matériel tumoral en adaptant une seringue à l'aiguille, toujours stérilement.

Par poussée et aspiration successives, les cellules tumorales sont aspirées dans la lumière de l'aiguille jusqu'à la seringue. En cas de tumeur peu friable, on peut introduire quelques cc de milieu de culture, permettant une dilution du matériel tumoral et une aspiration plus facile. Une fois le matériel recueilli, il est réparti dans deux cryotubes type Nunc et immédiatement plongée dans de l'azote liquide pour étude en biologie moléculaire. La conservation des échantillons se fera dans un congélateur à -80°C. Ces derniers seront secondairement acheminés pour centralisation à l'Institut Curie dans de la carboglace. En cas de prélèvement peu abondant, il ne sera recueilli éventuellement qu'un seul tube.

La présence de l'anatomopathologiste est requise pour permettre un repérage précis non seulement du point de ponction mais aussi de la direction du trajet de l'aiguille, l'aspiration des cellules tumorales se faisant par va-et-vient. Dans ce mouvement en effet, il importe de repérer également la zone de la sclère et de la choroïde opposée au point de ponction, susceptible d'être éraflée ou transfixée.

Ces différentes manœuvres effectuées, on encrera le point de ponction et on individualisera lors de l'inclusion en paraffine les prélèvements intéressant cette zone et la partie opposée des enveloppes oculaires pour ne pas interpréter à tort comme un envahissement choroïdien ou scléral une effraction artéfactuelle.

Une autre possibilité que la ponction est la pratique, toujours sous contrôle de la vue, d'une incision rétro-cristallinienne au niveau de la sclère, mais qui rend l'étude macroscopique puis histologique plus délicate.

### **Etude macroscopique proprement dite :**

La technique d'étude de la pièce d'énucléation consiste à fixer le globe oculaire après l'avoir orienté. L'orientation, facilitée par des fils repérant les muscles droits interne et externe et l'existence à la

partie postérieure de la pièce du moignon de nerf optique extra-oculaire permet de mesurer les trois dimensions du globe dans le sens antéro-postérieur, latéralement et en hauteur. Le moignon du nerf optique extra-oculaire est mesuré, et sa tranche de section distale prélevée à part.

La fixation est effectuée dans le formol à 10% neutralisé, pendant 24 heures, après avoir utilisé le point de ponction précédente pour aspirer une partie du contenu du corps vitré et réinjecter le même volume de fixateur dans le globe oculaire.

Après fixation, le globe sera ouvert selon un plan de coupe médian sagittal passant par la totalité du trajet du nerf optique, après avoir prélevé la section distale de ce nerf selon un plan de coupe frontal. Les différents prélèvements suivants sont effectués selon des plans de coupe parallèles au premier plan de section, permettant une étude de l'ensemble du globe d'arrière en avant, et notamment du point d'émergence du nerf optique et de l'ensemble de son trajet pré, intra et rétro-laminaire et de bien visualiser la chambre antérieure séparée de la chambre postérieure et du vitré par les corps ciliaires et l'iris.

La totalité du globe est ainsi incluse en paraffine, les deux calottes latérales faisant l'objet de recoupes frontales permettant l'étude de l'intégralité de la choroïde et de la sclère, déjà étudiées sur les coupes médianes, sagittales et para-sagittales. On aura pris soin de séparer dans des cassettes différentes les prélèvements concernant le point de ponction initiale immédiatement postopératoire. L'étude d'un globe oculaire ainsi inclus en totalité représente en règle une dizaine de cassettes.

La tumeur proprement dite apparaît à la coupe blanchâtre, friable, et l'on doit noter son mode d'extension, soit sous forme d'une masse unique, en règle nécrosée et en partie calcifiée, soit sous forme d'un bourgeonnement irrégulier multifocal. Il convient de préciser son caractère soit exophytique, émanant des couches rétinienne externes, se développant alors vers la choroïde avec décollement de la rétine, soit endophytique se développant vers la cavité vitrénne qui peut être entièrement occupée, soit fréquemment mixte.

### **Histopathologie :**

#### **Diagnostic positif :**

En pratique, dans la très grande majorité des cas, le diagnostic positif de rétinoblastome est facilement fait sur les colorations standards.

#### **Critères pronostics histopathologiques :**

- Description du mode de développement de la tumeur : exophytique (tumeur se développant dans l'espace sous rétinien), endophytique (tumeur se développant dans la cavité vitrénne) ou mixte, indéterminée ou infiltration diffuse.
- Grade de différenciation :
  - Immature ou indifférenciée, constituée uniquement de cellules de petite taille, basophiles, à cytoplasme peu abondant et noyau dense, appelées rétinoblastes.
  - Bien différenciée, avec nette prédominance (plus de 80 % de la surface tumorale étudiée) de formations en rosettes (Flexner-Wintersteiner ; Homer-Wright et "fleurettes"). Les tumeurs composées exclusivement de rosettes, sans nécrose ni mitose sont appelées rétinocytomes, forme bénigne de rétinoblastome.
  - Moyennement différenciée quand les deux contingents, immature et bien différencié, sont présents avec moins de 80 % de contingent bien différencié.
- Recherche d'aspects histopathologiques associés un risque élevé de métastases ou de récurrence selon la définition de l'International Retinoblastoma Staging Working Group :
  - Envahissement choroïdien : Cet envahissement est subdivisé au niveau de la choroïde en :
    - Envahissement choroïdien massif : envahissement du tissu uvéal par la tumeur de plus de 3 mm de diamètre maximum élargissant la couche vasculaire uvéale atteignant la couche interne de la sclère avec au moins un cellule adhérente à celle-ci.



- Envahissement choroïdien focal : envahissement du tissu uvéal par une tumeur de moins de 3 mm de diamètre maximal qui élargi localement la couche choroïde, n'atteignant pas la sclère.
- Envahissement du nerf optique :  
Le degré d'invasion du nerf optique sera précisé sur un plan de coupe sagittale permettant l'étude sur la totalité de sa longueur depuis son émergence. Le compte rendu histologique doit préciser la présence ou l'absence d'une atteinte de la papille, de la partie prélaminaire, intralaminaire ou rétrolaminaire du nerf optique ainsi que l'existence ou non *d'une infiltration de la tranche de section distale* et des gaines méningées.
- Envahissement de la sclère : on distinguera deux situations :
  - Envahissement intrascléral : Présence de tumeur au niveau de la sclère n'atteignant pas la totalité de son épaisseur (1/3 interne ou 2/3 interne)
  - Envahissement extrascléral : extension de la tumeur sur la totalité de l'épaisseur de la sclère avec atteinte de la partie épisclérale
- Extension au segment antérieur de l'œil : cette extension est définie par la présence de cellules tumorales dans le stroma des corps ciliaires et ou iris.

## **ANNEXE 6 : INDICE DE PERFORMANCE**

Ce questionnaire est fait pour être rempli avec l'aide des parents selon la vie quotidienne de l'enfant, et sert au cours de l'évolution.

- **100 %**            Activité tout à fait normale.
- **90 %**            Petites restrictions dans les activités physiques exigeantes.
- **80 %**            Actif, mais se fatigue plus vite que normalement.
- **70 %**            A la fois restriction plus importante de l'activité habituelle et périodes plus courtes d'activité.
- **60 %**            Est debout, remuant, mais jeu actif minimum. Reste occupé à des activités calmes.
- **50 %**            S'habille mais traîne et s'étend souvent sur un lit ou un fauteuil pendant la journée. Pas de jeu actif. Capable de participer à toutes sortes d'activités et de jeux calmes.
- **40 %**            Le plus souvent couché ; peut participer à des activités calmes.
- **30 %**            Couché. Besoin d'aide pour des activités calmes.
- **20 %**            Le plus souvent, dort. Jeu entièrement limité à des activités passives.
- **10 %**            Pas de jeu. Ne sort pas de son lit.
- **0 %**            Aréactif.

## **ANNEXE 7 : MODALITES DES CURES DE CHIMIOOTHERAPIE**

**Groupe de risque moyen sous groupe 2**

**Vincristine - Carboplatine**

### **Pour les enfants de plus d'un an et pesant plus de 10 kg :**

- Carboplatine 560 mg/ m<sup>2</sup>/j à J1
- Vincristine 1,5 mg/ m<sup>2</sup>/j à J1 (dose maximale 2 mg).

### **Pour les enfants de plus d'un an et de moins de 10 kg :**

- Carboplatine 18,7 mg/kg/j à J1
- Vincristine 0,05 mg/kg/j à J1.

### **Pour les enfants d'âge compris entre deux et douze mois :**

- Carboplatine 18,7 mg/kg/j à J1
- Vincristine 0,05 mg/kg/j à J1.

Le Carboplatine sera administré à J1 uniquement, dilué dans environ 10 ml/kg de G5% et administré par voie IV en une heure.

La Vincristine est administrée en intraveineuse directe diluée dans 10 à 20 cc de sérum physiologique.

**MODALITES DES CURES DE CHIMIOTHERAPIE**  
**Groupe de risque moyen sous groupe 1**  
**VP16–Carboplatine**

**Pour les enfants de plus de 1 an et de plus de 10 kg**

- VP-16 : 100 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 160 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5

**Pour les enfants de plus de un an et moins de 10 kg**

- VP-16 : 3,3 mg/kg/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 5,3 mg/kg/j J1 à J5

**Pour les enfants d'âge compris entre deux et douze mois**

- VP-16 : 3,3 mg/kg/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 5,3 mg/kg/j J1 à J5

VP-16 en perfusion d'une heure dans du G5 % à la concentration de 0,4 mg/ml.

Carboplatine en perfusion d'une heure dans 125 à 250 cc de G5 %.

## **MODALITES DES CURES DE CHIMIOTHERAPIE**

**Groupe de risque moyen sous groupe 1  
Vincristine Endoxan**

### **Pour les enfants de plus de 1 an et de plus de 10 kg**

- **VINCRISTINE : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/j J1 et J5 (dose maximum 2 mg)**
- **ENDOXAN : 300 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5**

### **Pour les enfants de plus de un an et moins de 10 kg**

- **VINCRISTINE : 0,05 mg/kg/j J1 et J5**
- **ENDOXAN : 10 mg/kg/j J1 à J5**

### **Pour les enfants d'âge compris entre deux et douze mois**

- **VINCRISTINE : 0,05 mg/kg/j J1 et J5**
- **ENDOXAN : 10 mg/kg/j J1 à J5**

Vincristine IVD dans 10 à 20 cc de sérum Nacl 0,9 %.

Endoxan IVD dans 20 cc de G5 % ou IM voire per os chez les enfants les plus âgés. A administrer le matin.

Pas de nécessité d'une hyperhydratation intraveineuse ni Mesna.

Chimiothérapie réalisable en ambulatoire.

## **MODALITES DES CURES DE CHIMIOTHERAPIE**

**Groupe de risque élevé  
VP16 – Carboplatine + IT Thiotepa**

### **Pour les enfants de plus de 1 an et de plus de 10 kg**

- VP-16 : 100 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 160 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5
- IT Thiotepa : 15 mg J1

### **Pour les enfants de plus de un an et moins de 10 kg**

- VP-16 : 3,3 mg/kg/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 5,3 mg/kg/j J1 à J5
- IT Thiotepa : 8 mg J1

### **Pour les enfants d'âge compris entre deux et douze mois**

- VP-16 : 3,3 mg/kg/j J1 à J5
- CARBOPLATINE : 5,3 mg/kg/j J1 à J5
- IT Thiotepa : 8 mg J1

VP-16 en perfusion d'une heure dans du G5 % à la concentration de 0,4 mg/ml.

Carboplatine en perfusion d'une heure dans 125 à 250 cc de G5 %.

## **MODALITES DES CURES DE CHIMIOTHERAPIE**

### **Groupe de risque élevé Vincristine-Endoxan**

#### **Pour les enfants de plus de 1 an et de plus de 10 kg**

- **VINCRISTINE : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/j J1 (dose maximum 2 mg)**
- **ENDOXAN : 1000 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J3**

#### **Pour les enfants de plus de un an et moins de 10 kg**

- **VINCRISTINE : 0,05 mg/kg/j J1**
- **ENDOXAN : 33 mg/kg/j J1 à J3**

#### **Pour les enfants d'âge compris entre deux et douze mois**

- **VINCRISTINE : 0,05 mg/kg/j J1**
- **ENDOXAN : 33 mg/kg/j J1 à J3**

Vincristine IVD dans 10 à 20 cc de sérum Nacl 0,9 %.

Endoxan dans 125 cc de G 5% en IVL sur une heure.

Hydratation IV : 2l/m<sup>2</sup>/j G5% + électrolytes à débiter 30mn avant l'endoxan et à poursuivre 24 heures après la fin de l'endoxan.

MESNA 1200mg/m<sup>2</sup>/j en IVC, dans l'hyperhydratation, à débiter 30mn avant l'endoxan et à poursuivre 24 heures après la fin de l'endoxan.

Surveillance quotidienne :

Poids x2/j.

Diurèse/3h (Lasilix 0,5mg/kg si diurèse/3h < 80 % apports IV).

Bandelette urinaire à chaque miction à la recherche d'une hématurie : si hématurie, augmenter l'hyperhydratation à 3 l/m<sup>2</sup>/j et doubler les doses de Mesna.

## MODALITES DES CURES DE CHIMIOTHERAPIE

Groupe de risque élevé  
Etoposide – Carboplatine - Thiotepa

Médicaments	Voie d'administration	Dose		Jours
		Age < 36 mois	Age ≥ 36 mois	
Carboplatine	IV 1 heure	AUC=7/jour* (max :16,7mg/kg)	AUC=7/jour* (max :500mg/m <sup>2</sup> )	J-8 à J-6
Thiotepa	IV 3 heures	10 mg/kg/j	300 mg/m <sup>2</sup> /j	J-5 à J-3
Etoposide	IV 3 heures	8,3 mg/kg/j	250 mg/m <sup>2</sup> /j	J-5 à J-3
Réinjection de cellules souches	IV	≥ 2,5 x 10 <sup>6</sup> CD 34/kg		J0
G - CSF	SC	5 µg/kg/j		J +5

### Formule de calcul de la dose quotidienne de carboplatine nécessaire :

Dose (mg / j) = [2.85 x P x (1-0.00357 créat) x (1- 0.372 x Np) + 8.7] x AUC quotidienne

P : poids en kg

Np = 1 si néphrectomie unilatérale

Np = 0 en l'absence de néphrectomie

Créat : créatininémie en µmol/l

Cinétiques de carboplatine avec adaptation des doses (cf annexe 8)

Hyperhydratation avec G5% + électrolytes 3l/m<sup>2</sup>/j à débiter 12 heures avant le début de la chimiothérapie et à poursuivre jusqu'à la réinjection de cellules souches périphériques.

Prévention de la maladie veino occlusive par l'administration d'URSOLVAN à débiter à J-8 et à poursuivre jusqu'à J80 post réinjection.

- Enfants <30 kg : 300 mg/m<sup>2</sup>/j en deux ou trois prises
- Enfants > 30 kg : 300 mg matin et soir

Facteurs de croissance hématopoïétiques : G CSF à la dose de 5 µg/kg/j de J5 jusqu'à la sortie d'aplasie.



## ANNEXE 8 : ADAPTATION DES DOSES DE CARBOPLATINE

ASC cible des 3 jours du Carboplatine ultrafiltrable : ..... mg x min/ml

soit ASC cible quotidienne du Carboplatine ultrafiltrable : ..... mg x min/ml

---

J1 : Dose (mg) =  $[2,85 \times P \times (1 - 0,00357 \text{ créat}) \times (1 - 0,372 \times Np) + 8,7] \times \text{ASC quotidienne}$

Créat. : créatininémie  $\mu\text{mol/l}$                       P : poids en kg

Np = 1 si néphrectomie unilatérale    Np = 0 en l'absence de néphrectomie

soit Dose = ..... mg dans 125 à 250 cc de G5% en 1 heure ..... h ..... à ..... h .....

**Dosages \* : NOTER L'HORAIRE DE LA PERFUSION ET DES PRELEVEMENTS : DE ..... H ..... A  
..... H .....**

**1er dosage : entre fin de perfusion et 30 min après la fin :**

**à ..... h ..... EN PÉRIPHÉRIE**

**2ème dosage : 3 à 4,5 heures après la fin de perfusion**

**à ..... h ..... AU KT APRES PURGE**

---

J2 : même dose qu'à J1 IVL en 1 heure soit ..... mg dans ..... cc G 5%

en 1 heure de ..... h ..... à ..... h .....

---

J3 : posologie adaptée à l'ASC

soit ..... mg dans ..... cc de G 5% en 1 heure de ..... h ..... à ..... h .....

---

**Dosages \* : NOTER L'HORAIRE DE LA PERFUSION ET DES PRELEVEMENTS : DE ..... H ..... A  
..... H .....**

**1er dosage : entre fin de perfusion et 30 min après la fin :**

**à ..... h ..... EN PÉRIPHÉRIE**

**2ème dosage : 6 heures après la fin de perfusion**

**à ..... h ..... AU KT APRES PURGE**

---

\* 5 ml tube "vert"

- le plus rapidement possible après le prélèvement, recueil du plasma, puis :
- séparation du plasma : 10 min centri +4° C
- ultracentrifugation du plasma : 30min centri + 4° C (tube spécial Amicron MPS1)
- congeler le plasma restant et l'ultrafiltration dès que possible

## **ANNEXE 9 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU (DES) PRODUIT (S)**

Les RCP des produits sont joints séparément.

Se référer aux dernières versions en vigueur sur le site des agences réglementaires Afssaps, EMEA ou sur le site du VIDAL :

<http://agmed.sante.gouv.fr/>

<http://www.emea.eu.int/>

<http://www.vidalpro.net/>

## **ANNEXE 10 : MODALITES DE L'IRRADIATION ORBITAIRE**

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose adaptée et la plus homogène possible dans le volume orbitaire tout en minimisant l'irradiation des organes à risque. Dans le cas des enfants, il est aussi très important de considérer la dose dite « intégrale » à savoir l'énergie de radiation totale délivrée, incluant le volume de l'enfant ayant reçu des très faibles doses, qui pourraient majorer le risque à long terme de tumeurs secondaires radio-induites. Or l'évolution de la radiothérapie classique, vers une radiothérapie conformationnelle et une radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité (RCMI) oblige à une multiplication des faisceaux qui permet de respecter les objectifs d'une irradiation de qualité mais augmente les volumes recevant de très faibles doses (< 5Gy) en réduisant les volumes à doses fortes et moyennes.

Dans le cas d'enfants atteints de rétinoblastome, le risque de cancer secondaire est plus important que dans la population générale, il est donc souhaitable de favoriser les techniques d'irradiations conformationnelles minimisant la dose « intégrale ». Deux modalités d'irradiation respectent ces deux conditions, il s'agit de la protonthérapie orbitaire et de la curiethérapie orbitaire. Actuellement l'installation du centre de protonthérapie (ligne horizontale) ne permet pas d'irradier des volumes comme l'orbite de façon optimale chez ces enfants très jeunes et donc obligatoirement anesthésiés pour ce type d'irradiation. Le choix de la technique d'irradiation sera donc préférentiellement la curiethérapie orbitaire. Dans les cas où la curiethérapie orbitaire n'est pas disponible, il est souhaitable de privilégier une irradiation conformationnelle par photons ( $\pm$  RCMI) ou par électrons selon les habitudes du service de radiothérapie.

### **I - CURIETHERAPIE ORBITAIRE**

#### **1.1. Principe et avantages**

La curiethérapie orbitaire est réalisée selon la technique décrite par les Dr R. Sealy et C. Stannard. Elle consiste en l'implantation, contre les parois de l'orbite, de tubes en plastiques contenant des grains d'iode 125 (lignes actives) placés dans des gouttières en inox, complétées par une ligne centrale et un disque COMS en surface. Cette technique a trois avantages par rapport à l'irradiation externe :

- Délivrer une dose importante sur un volume limité en raison de la décroissance de dose rapide inversement proportionnelle ( $1/d^2$ ) à la distance aux sources radioactives.
- Limiter la dose délivrée à l'os orbitaire grâce aux gouttières.
- La forme du dispositif permet d'obtenir à volonté une concentration importante de dose au fond de l'orbite. Ce point chaud est particulièrement adapté dans le cas des résections incomplètes du nerf optique, la dose peut être réduite dans le cas contraire.

#### **1.2. Détermination du volume cible**

Le volume cible est défini par les résultats du compte rendu anatomopathologique de l'énucléation. Il inclut dans la plupart des cas le reliquat tumoral s'il est visible, les parties molles de la cavité orbitaire, en portant une attention particulière au fond de l'orbite en cas d'envahissement du nerf optique.

#### **1.3. Organes critiques**

- L'œil opposé et en particulier le cristallin, dans le cas d'une irradiation unilatérale.
- L'os orbitaire.
- Le lobe temporal.
- L'hypophyse,
- Le chiasma,
- Le nerf optique controlatéral.

#### 1.4. Technique :

- Sous anesthésie générale au bloc de curiethérapie en présence du chirurgien ophtalmologiste, de l'oncologue radiothérapeute, du physicien médical et du technicien de radiothérapie.  
Notons que pour cette irradiation il est important qu'il n'y ait pas d'implant (Corail) dans la cavité orbitaire. Si toutefois un implant avait été posé lors de la chirurgie d'énucléation, celui-ci devra être retiré chirurgicalement dans le même temps opératoire que la curiethérapie avant la pose des tubes.
- L'implantation des tubes contenant les gouttières et les grains d'iode est faite après avoir réalisé un premier trajet à l'aide d'un trocart à travers la paupière puis les tissus mous de l'orbite. Chaque implantation est faite en suivant la paroi de l'orbite jusqu'au fond de celle-ci. Six tubes sont répartis autour de l'orbite sur les rayons 1h, 3h, 5h, 7h, 9h et 11heure. Ce dispositif prend alors la forme d'un cône ayant pour base la partie antérieure de l'orbite. Les gouttières sont orientées de sorte que leur coté ouvert (convexe) contenant les grains d'iode soit orienté vers le centre de l'orbite ; leur coté concave limitant la dose délivrée à l'os. Les grains en extrémité des lignes ne sont pas couverts par la gouttière, donnant ainsi une flexibilité à la ligne pour s'adapter au fond de la cavité et permettant d'augmenter la dose si besoin.
- Un 7ème tube contenant des grains d'iode 125, mais pas de gouttière, est placé au centre de ce dispositif.
- Il est surmonté d'un disque métallique en or (plaque COMS) placé sur la muqueuse orbitaire antérieure et sous les paupières. Ce disque contient de grains d'iode sur sa face muqueuse. Le tube central et le disque permettant d'augmenter la dose délivrée dans les tissus mous antérieurs de l'orbite, à l'endroit où les tubes périphériques sont les plus distants les uns des autres.
- Ce dispositif est maintenu à l'aide de fils métalliques et de points de sutures.

#### 1.5. Calcul de doses

La distribution des doses sur la dosimétrie provisionnelle doit être au moins calculée sur les plans axial, sagittal et coronal passant par le centre de la cavité et ceux passant par le reliquat tumoral s'il est visible. Si les courbes dose-volume sont réalisables, il faut alors en tenir compte pour le calcul dosimétrique.

#### 1.6. Prescription et spécification de la dose

La dose de 45Gy est prescrite sur l'isodose de référence couvrant le volume cible.

#### Procédure de préparation du traitement :

- Coupes scanner et deux clichés radiographiques orthogonaux de l'orbite :  
Des coupes scanner de l'ensemble de l'orbite sont réalisées. La position de la tête : alignée avec un angle de raid permettant l'alignement de l'axe optique (plan du nerf optique) selon la verticale. Cette position permet de visualiser le nerf optique controlatéral sur toute sa longueur.  
La symétrie par rapport à la ligne médiane étant obtenue par alignement de l'enfant et de sa contention.  
Une légère sédation ou une anesthésie générale, sous surveillance médicale stricte, lors de la réalisation de ces examens, permettent l'acquisition d'images de qualité optimale.
- Calculs préliminaires :  
Ces calculs sont effectués par le physicien à partir des coupes de scanner et des clichés radiographiques. Ils permettent de déterminer la longueur des lignes actives et donc le nombre et la distance entre grains d'iodes 125. Ils se font, soit par mesure de la profondeur et du diamètre de l'orbite sur les clichés radiographiques et coupes scanner, soit par réalisation d'une dosimétrie prévisionnelle sur les coupes scanner.
- L'implantation du dispositif de curiethérapie :  
L'implantation des sept tubes contenant des grains d'iode 125 dans les parties molles de l'orbite est réalisée sous anesthésie générale et à l'aide d'un trocart. La plaque métallique antérieure placée sur la conjonctive et sous les paupières.
- Deux clichés orthogonaux sont réalisés au bloc, avec le dispositif en place, d'abord pour valider la géométrie (des petites corrections sur l'orientation des lignes peuvent être réalisées) et ensuite pour obtenir l'emplacement réel des grains d'iode. La dosimétrie est alors réalisée et le temps d'application calculé. Ceux-ci sont validés par le radiothérapeute.
- L'enfant est hospitalisé en chambre protégée pendant la durée de son irradiation.

- Le retrait du dispositif est réalisé, au bloc de curiethérapie sous anesthésie générale, à l'issu de temps d'irradiation.

## **II - IRRADIATION ORBITAIRE EXTERNE CONFORMATIONNELLE PAR PHOTONS OU ELECTRONS (± RCMI)**

### 2.1. Position du patient

Les patients sont traités en décubitus dorsal avec ou sans anesthésie générale

La position de la tête : alignée avec un angle de raid permettant l'alignement de l'axe optique (plan du nerf optique) selon la verticale. Cette position permet de visualiser le nerf optique controlatéral sur toute sa longueur.

La contention est réalisée à l'aide d'un masque thermoformé qui laissera passer la sonde d'intubation si l'enfant est anesthésié.

### 2.2. Détermination du volume cible

Le volume cible (CTV) est défini par les résultats de compte rendu anatomopathologique de l'énucléation. Il inclut dans la plupart des cas le reliquat tumoral (GTV) s'il est visible, les parties molles de la cavité orbitaire, en portant une attention particulière au fond de l'orbite en cas d'envahissement du nerf optique.

### 2.3. Organes critiques et contraintes de doses

- L'œil opposé et en particulier le cristallin, dans le cas d'une irradiation unilatérale.
- L'os orbitaire.
- Le lobe temporal.
- L'hypophyse.
- Le chiasma.
- Le nerf optique controlatéral.

### 2.4. Equipement

Un scanner permettant la reconstitution 3D nécessaire à la dosimétrie prévisionnelle.

Les accélérateurs de particules équipés de collimateurs multi-lames permettant de réaliser une radiothérapie conformationnelle aux photons et dans les cas souhaités l'utilisation de la modulation d'intensité aux photons. Ces accélérateurs permettront d'utiliser des faisceaux électrons de hautes énergies (au moins 15 MeV) permettant de réaliser une radiothérapie conformationnelle électrons selon les habitudes du service de radiothérapie.

Un accélérateur équipé d'un système de contrôle par image portale.

TPS adapté.

### 2.5. Prescription et spécification de la dose

La spécification de la dose pour les photons doit être faite au point de prescription défini à la profondeur de l'isodose 100 % (point ICRU).

La dose maximale dans le CTV ne doit pas excéder 107% de la dose prescrite et la dose minimale ne devant pas être inférieure à 95% de la dose prescrite. Le PTV doit recevoir une dose de 95 % de la dose prescrite.

La spécification de la dose pour les électrons doit être faite au point de prescription défini à la profondeur de l'isodose 100 % (point ICRU). Une attention particulière doit être portée au fait que l'isodose 85 % doit englober le volume cible.

### 2.6. Schéma de fractionnement

Pour les photons :

- 1.8Gy par séance pour des enfants  $\leq 1$  ans.
- 2Gy par séances pour les enfants  $> 1$  an.
- 1 fraction par jour.
- 5 fractions par semaine.

- Dose totale de 45Gy en 25 fractions et une durée totale de traitement de 5 semaines. Les valeurs de dose rapportées sont les doses au point de prescription.

Pour les électrons :

- 2,1 Gray (Gy) par fraction pour des enfants  $\leq 1$  ans, (soit 1,8Gy à l'isodose 85 %).
- 2,3Gy par fractions pour des enfants  $>1$ ans (soit 2Gy à l'isodose 85 %).
- 1 fraction par jour.
- 5 fractions par semaine.
- Dose totale de 53Gy (soit 45Gy à l'isodose 85 %) en 23 fractions et une durée totale de traitement de 5 semaines. Les valeurs de dose rapportées sont les doses au point de prescription.

2.7. Procédure de préparation de l'irradiation externe :

- Repérage :  
Détermination de la position de traitement.  
La contention par masque thermoformé est réalisée avec ou sans anesthésie générale.
- Le scanner en Position de traitement (PTT):  
Le scanner en PTT est réalisé avec ou sans anesthésie générale et couvre toute la tête et le massif facial (sommet du crâne jusqu'à la partie inférieure du maxillaire inférieur).
- L'IRM 3D :  
Une IRM 3D pourra être réalisée sous anesthésie générale et sera alors fusionnée avec le scanner en PTT facilitant le contourage de certaines structures intracrâniennes.
- La dosimétrie, la vérification dosimétrique du plan de traitement, la préparation des images de référence pour le contrôle positionnel.

**ANNEXE 11 a: ECHELLE DE TOXICITE**  
**Critères de toxicité (CTCAE)**

**Se référer à l'échelle d'évaluation de la toxicité CTCAE qui est joint séparément et que l'on peut télécharger sur le site du NCI**



<http://ctep.cancer.gov/>

**Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)**  
**(Publish Date December 12, 2003)**

**CTCAE v3.0, a new version of the CTEP, NCI CTC v2.0, includes Adverse Events applicable to all oncology clinical trials regardless of chronicity or modality.**

**ANNEXE 11-b : ECHELLE DE TOXICITE**  
**Grading de Brock**

<b>Perte auditive bilatérale</b>	<b>grade</b>	<b>degré</b>
< 40 dB à toutes les fréquences	0	nul
≥ 40 dB à 8 000 Hz seulement	1	léger
≥ 40 dB à 4 000 Hz et au dessus	2	modéré
≥ 40 dB à 2 000 Hz et au dessus	3	marqué
≥ 40 dB à 1 000 Hz et au dessus	4	sévère

Chez les nourrissons, utilisation si possible des otoémissions acoustiques (de préférence aux potentiels évoqués auditifs). L'audiométrie en champ libre ou par technique de distraction est aussi une excellente méthode. Chez l'enfant de plus de 3 ans, l'audiométrie tonale est la méthode de référence et sera utilisée dans le suivi jusqu'à l'âge de 5 ans.



## ANNEXE 12 – TABLEAU DES EIG ATTENDUS

<b>Système Organe- Classe</b>	<b>VP 16 Carboplatine</b>	<b>Vincristine Carboplatine</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infections	Infections
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>	Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombopénie Anémie Leucémie secondaire	Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombopénie Anémie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anorexie	Anorexie Hyponatrémie
<b>Troubles du système nerveux</b>	Troubles neurosensoriels (ototoxicité, paresthésies)	Troubles neurosensoriels (ototoxicité, paresthésies) Convulsion ou perte transitoire de conscience (rare)
<b>Troubles de rétention hydrique</b>		Œdème périphérique Prise de poids
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées Vomissements Mucite	Nausées, vomissements Constipation Douleur abdominale Iléus paralytique, occlusion intestinale
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Augmentation des transaminases	Augmentation des transaminases
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>	Alopécie	Alopécie Nécrose cutanée par extravasation
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	Insuffisance rénale Hypokaliémie	Insuffisance rénale Hypokaliémie
<b>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</b>	Asthénie	Asthénie Douleurs Accès fébriles Réaction au site d'injection Veinite Risque d'extravasation
<b>Réactions d'hypersensibilité à la perfusion</b>	Réaction d'hypersensibilité légères à modérées (flushs, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frisson). Réaction d'hypersensibilité intense (hypotension, et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé).	Réaction d'hypersensibilité légères à modérées (flushs, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frisson). Réaction d'hypersensibilité intense (hypotension, et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé).
<b>Investigations</b>		Pseudosécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH).

<b>Système Organe-Classe</b>	<b>Vincristine Endoxan</b>	<b>VP 16 Carboplatine Thiotepa</b>
<b>Infections et infestations</b>	Infections	Infections
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>	Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombopénie Anémie	Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombopénie Anémie Leucémie secondaire
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anorexie Hyponatrémie	Anorexie
<b>Troubles du système nerveux</b>	Troubles neurosensoriels (ototoxicité, paresthésies) Convulsion ou perte transitoire de conscience (rare)	Troubles neurosensoriels (ototoxicité, paresthésies) Céphalées, vertiges Myelopathie Aréflexie Trouble de conscience, confusion
<b>Troubles de rétention hydrique</b>	Œdème périphérique Prise de poids	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées, vomissements Constipation Douleur abdominale Iléus paralytique, occlusion intestinale	Nausées Vomissements Mucite
<b>Troubles hépato-biliaires</b>	Augmentation des transaminases	Augmentation des transaminases Hyperbilirubinémie
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>	Alopécie Nécrose cutanée par extravasation Hyperpigmentation Desquamation palmo plantaire	Alopécie Hyperpigmentation cutanée
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	Insuffisance rénale Hypokaliémie Cystites hémorragiques	Insuffisance rénale Hypokaliémie
<b>Troubles des organes de reproduction et des seins</b>	Azoospermie	Stérilité
<b>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</b>	Asthénie Douleurs Accès fébriles Réaction au site d'injection Veinite Risque d'extravasation	Asthénie
<b>Réactions d'hypersensibilité à la perfusion</b>	Réaction d'hypersensibilité légères à modérées (flushs, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frisson). Réaction d'hypersensibilité intense (hypotension, et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé).	Réaction d'hypersensibilité légères à modérées (flushs, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frisson). Réaction d'hypersensibilité intense (hypotension, et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé).
<b>Investigations</b>	Pseudosécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH)	

## **ANNEXE 13 – NOTE D'INFORMATION PARENTS**

**NOTE D'INFORMATION <sup>(1)</sup> DESTINEE AUX PARENTS POUR LA PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS  
ENUCLEES D'EMBLEE  
RB SFCE 2009  
Groupe de risque faible**

<sup>(1)</sup> Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par les deux parents ou représentants de l'autorité parentale et dans certains cas l'enfant participant à la recherche et l'investigateur.

**Madame, Monsieur,**

Le médecin vous a expliqué que votre enfant a subi une ablation chirurgicale de l'œil (énucléation) en raison d'une tumeur maligne située au niveau de la rétine, appelée rétinoblastome.

Le Docteur ..... vous a proposé que votre enfant participe au protocole de recherche biomédicale RB SFCE 2009 concernant le traitement du rétinoblastome qu'il présente.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui essaye de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser concernant ce traitement et quant à la participation de votre enfant à cette étude. Vous disposez d'un délai de réflexion d'une semaine pour remettre ce document signé.

Vous pouvez en discuter avec vos proches et avec le médecin traitant de votre enfant. Le médecin qui soigne votre enfant est bien sûr à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions complémentaires.

La participation de votre enfant à cette recherche est totalement volontaire. La participation de votre enfant ou votre/son refus ne modifiera en rien les rapports que vous et votre enfant aurez avec le médecin de votre enfant qui continuera de lui proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés en fonction de son état de santé.

### **1) Quel est l'objectif de la recherche?**

Le rétinoblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes de la rétine chez l'enfant. La rétine est le tissu nerveux de l'œil capable d'enregistrer les images avant qu'elles ne soient transmises au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique.

Pour environ 80% des enfants présentant un rétinoblastome unilatéral, la tumeur occupe la quasi-totalité de l'œil. Celui-ci n'est donc plus voyant et une intervention chirurgicale est nécessaire afin d'éviter l'extension de la maladie en dehors de l'œil. Après cette intervention, un traitement peut être utile en cas d'atteinte des couches profondes de l'œil afin de prévenir les risques de rechutes de la maladie. Ainsi trois groupes de risques ont été définis : groupe de faible risque, groupe de risque moyen et un groupe de risque élevé.

### **2) Quel est le déroulement de l'étude ?**

Il s'agit d'une étude nationale qui sera conduite dans tous les centres d'oncologie pédiatriques appartenant à la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

En ce qui concerne votre enfant, l'analyse au microscope de l'œil a montré qu'il n'existait pas d'atteinte des couches profondes de celui-ci. De ce fait les risques de récurrence sont extrêmement faibles.

Dans ces conditions, nous proposons de ne pas faire de traitement après l'énucléation, ce qui est une attitude déjà adoptée en France depuis de nombreuses années et dans la plupart des centres du monde.

Votre accord pour la participation à cette étude se limite donc à la surveillance ophtalmologique et pédiatrique après l'énucléation, et à l'enregistrement anonyme des données concernant la maladie de votre enfant, son traitement et son évolution.

### **3) Quel est le calendrier de suivi médical de votre enfant?**

Seront effectués :

- Un examen clinique ophtalmologique avec contrôle de la cavité orbitaire, vérification de la prothèse et surveillance du fond de l'œil sain tous les mois jusqu'à l'âge de 18 mois, tous les trois mois jusqu'à l'âge de 4 ans, tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 20 ans puis tous les ans à vie.
- Un examen clinique pédiatrique tous les trois mois la première année suivant la fin du traitement puis tous les 6 mois les trois années suivantes, puis tous les ans afin de dépister la survenue d'éventuelles rechutes ou tumeurs secondaires. Le suivi clinique devra également être à vie.

### **4) Pourquoi conserver des prélèvements biologiques ?**

Un des objectifs de cet essai est de faire progresser les connaissances et la recherche dans le domaine du cancer grâce à l'analyse des prélèvements biologiques.

Lors de l'intervention chirurgicale qui a été pratiquée chez votre enfant ; une partie de la tumeur a été stockée et conservée par une technique de conservation par le froid (congélation) ; c'est une technique qui assure une conservation durable dans d'excellentes conditions.

La conservation de ces échantillons de tumeur dans une finalité scientifique, présente un grand intérêt afin d'étudier les gènes et les protéines qui permettraient de comprendre le développement de ces tumeurs et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le stockage et la conservation de ces tissus ne modifient en rien les soins qui seront administrés à votre enfant dans un but de diagnostic ou de thérapie.

Par ailleurs, les résultats de ces recherches peuvent faire l'objet de publications scientifiques mais ils ne seront pas disponibles immédiatement dans la mesure où il faut suffisamment de temps pour collecter tous les prélèvements biologiques et les données des patients.

La réalisation de recherche scientifique sur des tissus tumoraux prélevés chez votre enfant ainsi que l'utilisation des résultats est subordonnée à votre consentement écrit, ce consentement est révocable. De même, à tout moment de l'essai vous avez la possibilité de demander la destruction de ces prélèvements biologiques.

### **5) Quels sont les droits de votre enfant en participant à cette recherche ?**

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement pour la participation de votre enfant à cette étude sans justification, sans conséquence sur la suite du traitement de celui-ci, ni sur

la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. Cela n'altèrera en rien le suivi de votre enfant qui sera assuré par la même équipe médicale si vous le souhaitez.

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et la responsabilité est l'Institut Curie, Centre de Lutte contre le cancer, situé au 26, rue d'Ulm, 75005 Paris.

L'Institut Curie a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'Institut Curie devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 1686070004), auprès de la Société AXA France IARD.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887*).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant :

1) L'Autorité Compétente (Agence française de sécurité des produits de santé-Afssaps) a autorisé cet essai le 02/12/2009 sous le n° A91186-56.

2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris Ile de France I a rendu un avis favorable le 14/12/2009.

Ce protocole a été relu par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent, les consentements par l'association des anciens patients et parents d'enfants traités pour rétinoblastome : RETINOSTOP.

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le médecin propose que votre enfant participe, un traitement automatisé et anonymisé des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif au traitement des données personnelles de votre enfant. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît son identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un

médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant son identité seront tenues confidentielles par le médecin.

Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation de prélèvements de tissus tumoraux effectués chez votre enfant est soumise à votre accord écrit et préalable.

De plus selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informés, à votre demande, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.

**6) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes ?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

<b>Vos contacts dans l'étude</b> <b>(titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :</b>
..... ..... ..... .....
<b>Coordonnées du médecin référent du patient dans l'étude</b>
..... ..... .....

**FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT DES PARENTS POUR LA  
PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
RB SFCE 2009**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX  
ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**Nous soussignés (Père / Mère / Tuteur) :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**De l'enfant :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Né (e) le** .....

avons pris connaissance de la note d'information (pages X à Y) nous expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. Nous avons pu poser toutes les questions que nous voulions, nous avons reçu des réponses adaptées et avons pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et notre décision de participation de notre enfant à cette étude.

<b>Compte-tenu des informations qui nous ont été transmises : cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>1) Nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche biomédicale <sup>(a) (b)</sup> de l'essai RBSFCE 2009 (IC 2009-04)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2) Nous acceptons que des échantillons de tissus tumoraux soient prélevés chez notre enfant, stockés et utilisés pour des recherches biologiques à finalité scientifique <sup>(c)</sup></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>(a)</sup> loi n° 88-1138 du 20/12/1998 dite *Huriet-Sérusclat* relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par la loi de santé publique n° 2004-806 du 9/08/2004.

<sup>(b)</sup> loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

<sup>(c)</sup> loi n° 2004-800 du 6/08/2004 relative à la bioéthique.

Nous avons bien noté que nous serions libres à tout moment d'arrêter la participation de notre enfant à cette étude et que nous disposons du droit de faire détruire les prélèvements biologiques congelés, nous en informerons par écrit le Dr.....

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche et notamment des données biologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "Informatique & Libertés"(article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît l'identité de notre enfant.

Nous pourrions exercer notre droit de rectification et d'opposition auprès du Dr.....  
qui contactera le promoteur de la recherche.

<b>Partie à remplir par le(s) représentant(s) légal du sujet participant à la recherche</b>		<b>Partie à remplir par le médecin investigateur</b>
Nom et prénom (père)	Nom et prénom (Mère)	Nom et prénom
Signature (père) :	Signature (mère) :	Signature :
Date :	Date :	Date :



**NOTE D'INFORMATION <sup>(1)</sup> DESTINEE AUX PARENTS POUR LA PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque moyen : envahissement rétrolaminaire du nerf optique isolé ou associé à un envahissement choroïdien profond et/ou atteinte du segment antérieur de l'œil**

<sup>(1)</sup> Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par les deux parents ou représentants de l'autorité parentale et dans certains cas l'enfant participant à la recherche et l'investigateur.

**Madame, Monsieur,**

Le médecin vous a expliqué que votre enfant a subi une ablation chirurgicale de l'œil (énucléation) en raison d'une tumeur maligne située au niveau de la rétine, appelée rétinoblastome.

Le Docteur ..... vous a proposé que votre enfant participe au protocole de recherche biomédicale RB SFCE 2009 concernant le traitement du rétinoblastome qu'il présente.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui essaye de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser concernant ce traitement et quant à la participation de votre enfant à cette étude. Vous disposez d'un délai de réflexion d'une semaine pour remettre ce document signé.

Vous pouvez en discuter avec vos proches et avec le médecin traitant de votre enfant. Le médecin qui soigne votre enfant est bien sûr à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions complémentaires.

La participation de votre enfant à cette recherche est totalement volontaire. La participation de votre enfant ou votre/son refus ne modifiera en rien les rapports que vous et votre enfant aurez avec le médecin de votre enfant qui continuera de lui proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés en fonction de son état de santé.

**1) Quel est l'objectif de la recherche?**

Le rétinoblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes de la rétine chez l'enfant. La rétine est le tissu nerveux de l'œil capable d'enregistrer les images avant qu'elles ne soient transmises au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique.

Pour environ 80% des enfants présentant un rétinoblastome unilatéral, la tumeur occupe la quasi-totalité de l'œil. Celui-ci n'est donc plus voyant et une intervention chirurgicale est nécessaire afin d'éviter l'extension de la maladie en dehors de l'œil. Après cette intervention, un traitement peut être utile en cas d'atteintes des couches profondes de l'œil afin de prévenir les risques de rechutes de la maladie. Ainsi trois groupes de risques ont été définis : groupe de faible risque, groupe de risque moyen et un groupe de risque élevé.

## **2) Quelle est le déroulement de l'étude ?**

Il s'agit d'une étude nationale qui sera conduite dans tous les centres d'oncologie pédiatriques appartenant à la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

En ce qui concerne votre enfant, l'analyse au microscope de l'œil a révélé que la maladie a diffusé vers les enveloppes situées dans l'épaisseur de l'œil ou vers le nerf optique, mais sans atteindre les limites de la pièce opératoire. La tumeur a été enlevée totalement mais il existe un risque que celle-ci récidive.

C'est la raison pour laquelle nous proposons que votre enfant reçoive un traitement post opératoire standard par chimiothérapie. Celui sera identique au traitement administré lors de la précédente étude nationale. Parmi les 125 patients inclus, aucun n'a rechuté, ni n'a présenté des effets secondaires majeurs des traitements. Les chimiothérapies utilisées comprendront 4 cures de chimiothérapie espacées de 21 jours : 2 cycles alternant une cure Etoposide-Carboplatine avec une cure de Vincristine-Cyclophosphamide. La durée totale de la chimiothérapie est de 12 semaines.

Dans notre étude antérieure, un bilan général de la maladie pour vérifier l'absence d'atteinte de la moelle osseuse ou du liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire était systématiquement réalisé. En raison de l'absence d'extension de la maladie chez la totalité des patients, nous proposons de ne plus réaliser ce bilan de façon systématique. Celui-ci ne sera réalisé qu'en cas d'extension à la partie antérieure de l'œil.

Pour l'administration de la chimiothérapie, il peut être nécessaire de mettre en place dans une grosse veine du thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble du traitement intraveineux et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans toucher aux veines superficielles de l'enfant.

## **3) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Les bénéfices attendus sont une absence de récidive locale ou à distance du rétinoblastome grâce à la chimiothérapie post opératoire.

## **4) Quels sont les risques prévisibles ?**

Les risques inhérents à cette étude elle-même sont à ce jour statistiquement très faibles.

Les effets secondaires des traitements habituels sont :

- Une chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Une baisse transitoire des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque infectieux qui nécessite l'hospitalisation et l'administration d'antibiotiques par voie veineuse en cas de fièvre ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions.
- Des vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Des aphtes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Une constipation et des douleurs à type de fourmillements au niveau de la mâchoire ou des membres inférieurs.
- Des réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.

D'autre part, le carboplatine utilisé peut avoir des effets sur les fonctions auditive et rénale qui seront surveillées par des examens appropriés avant et éventuellement pendant et après le traitement.

Enfin, la chimiothérapie peut entraîner ultérieurement une baisse de la fécondité.

Chez certains patients, il existe un risque spontané de tumeur secondaire ; ce risque est accru par le traitement (augmentation déjà bien connue pour la radiothérapie externe, et que l'on ne peut pas exclure pour la chimiothérapie). En particulier l'étoposide présente un risque théorique de survenue de maladie grave du sang (leucémie) lorsqu'il est utilisé à forte dose ce qui n'est pas le cas pour votre enfant. Aucun cas de tumeur secondaire ni leucémie n'a d'ailleurs à ce jour été enregistré dans l'étude précédente.

### **5) Quelle sera la durée de participation de votre enfant ?**

La durée de traitement sera de 12 semaines.

La durée de surveillance sera de 5 ans.

### **6) Quel est le calendrier de traitement et de suivi médical ?**

Une surveillance aura lieu en cours de traitement, à un mois de la fin du traitement puis régulièrement et s'exercera dans les domaines suivants :

#### **Ophthalmologique**

Par un examen clinique ophtalmologique avec contrôle de la cavité orbitaire, vérification de la bonne adaptation de la prothèse oculaire et du fond de l'œil sain tous les mois jusqu'à l'âge de 18 mois, tous les trois mois jusqu'à l'âge de 4 ans, tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 20 ans puis tous les ans à vie.

#### **Pédiatrique**

##### **Pendant la période de chimiothérapie :**

- Par une évaluation de la tolérance des cures sur le plan digestif, sanguin et infectieux.
- Par des bilans biologiques : vérifications du taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes par NFS plaquettes 2 à 3 fois par semaine, contrôle du fonctionnement rénal et hépatique avant chaque cure.
- Par une évaluation auditive toutes les deux cures comprenant du carboplatine.

##### **Après la chimiothérapie**

- Par un examen clinique pédiatrique tous les trois mois la première année suivant la fin du traitement puis tous les 6 mois les trois années suivantes, puis tous les ans (pour détecter la survenue d'éventuelles rechutes, effets indésirables des traitements, ou tumeurs secondaires). Le suivi clinique devra également être à vie.
- Par un contrôle de l'audition en fin de traitement, puis tous les ans pendant 5 ans. Cet examen sera à effectuer plus fréquemment en cas d'anomalies décelées.
- Par une évaluation de la fonction rénale par des examens sanguins et urinaires à la fin du traitement puis annuellement pendant 5 ans. Un suivi néphrologique (du fonctionnement du rein) sera envisagé en cas d'altération de la fonction rénale.
- Pour les enfants ayant été transfusés, par un bilan sanguin post transfusionnel à 3 mois de la dernière transfusion selon les recommandations légales.

## **7) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche?**

Au-delà de la période de suivi prévue par l'étude, votre enfant nécessitera quoiqu'il en soit une poursuite du suivi ophtalmologique et pédiatrique à un rythme décrit dans le paragraphe précédent. Un suivi rénal et auditif se poursuivra notamment en cas d'anomalie.

## **8) Pourquoi conserver des prélèvements biologiques ?**

Un des objectifs de cet essai est de faire progresser les connaissances et la recherche dans le domaine du cancer grâce à l'analyse des prélèvements biologiques.

Lors de l'intervention chirurgicale qui a été pratiquée chez votre enfant ; une partie de la tumeur a été stockée et conservée par une technique de conservation par le froid (congélation) ; c'est une technique qui assure une conservation durable dans d'excellentes conditions.

La conservation de ces échantillons de tumeur dans une finalité scientifique, présente un grand intérêt afin d'étudier les gènes et les protéines qui permettraient de comprendre le développement de ces tumeurs et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le stockage et la conservation de ces tissus ne modifient en rien les soins qui seront administrés à votre enfant dans un but de diagnostic ou de thérapie.

Par ailleurs, les résultats de ces recherches peuvent faire l'objet de publications scientifiques mais ils ne seront pas disponibles immédiatement dans la mesure où il faut suffisamment de temps pour collecter tous les prélèvements biologiques et les données des patients.

La réalisation de recherche scientifique sur des tissus tumoraux prélevés chez votre enfant ainsi que l'utilisation des résultats est subordonnée à votre consentement écrit, ce consentement est révoquant. De même, à tout moment de l'essai vous avez la possibilité de demander la destruction de ces prélèvements biologiques.

## **9) Quels sont vos droits en tant que participant à cette recherche ?**

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement pour la participation de votre enfant à cette étude sans justification, sans conséquence sur la suite du traitement de celui-ci, ni sur la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. Cela n'altèrera en rien le suivi de votre enfant qui sera assuré par la même équipe médicale si vous le souhaitez.

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et la responsabilité est l'Institut Curie, Centre de Lutte contre le cancer, situé au 26, rue d'Ulm, 75005 Paris

L'Institut Curie a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'Institut Curie devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 1686070004), auprès de la Société AXA France IARD.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887*).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant :

1) L'Autorité Compétente (Agence française de sécurité des produits de santé-Afssaps) a autorisé cet essai le 02/12/2009 sous le n° A91186-56.

2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris Ile de France I a rendu un avis favorable le 14/12/2009.

Ce protocole a été relu par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent, les consentements par l'association des anciens patients et parents d'enfants traités pour rétinoblastome : RETINOSTOP.

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le médecin propose que votre enfant participe, un traitement automatisé et anonymisé des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif au traitement des données personnelles de votre enfant. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît son identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant son identité seront tenues confidentielles par le médecin.

Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation de prélèvements de tissus tumoraux effectués chez votre enfant est soumise à votre accord écrit et préalable.

De plus selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé, à votre demande, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.

**10) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

<b>Vos contacts dans l'étude</b> <b><i>(titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :</i></b>
..... ..... ..... .....
<b>Coordonnées du médecin référent du patient dans l'étude</b>
..... ..... .....

**FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT DES PARENTS POUR LA  
PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
RB SFCE 2009**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX  
ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**Nous soussignés (Père / Mère / Tuteur) :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**De l'enfant :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Né (e) le** .....

avons pris connaissance de la note d'information (pages X à Y) nous expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. Nous avons pu poser toutes les questions que nous voulions, nous avons reçu des réponses adaptées et avons pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et notre décision de participation de notre enfant à cette étude.

<b>Compte-tenu des informations qui nous ont été transmises : cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>1) Nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche biomédicale <sup>(a) (b)</sup> de l'essai RBSFCE 2009 (IC 2009-04)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2) Nous acceptons que des échantillons de tissus tumoraux soient prélevés chez notre enfant, stockés et utilisés pour des recherches biologiques à finalité scientifique <sup>(c)</sup></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>(a)</sup> loi n° 88-1138 du 20/12/1998 dite *Huriet-Sérusclat* relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par la loi de santé publique n° 2004-806 du 9/08/2004.

<sup>(b)</sup> loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

<sup>(c)</sup> loi n° 2004-800 du 6/08/2004 relative à la bioéthique.

Nous avons bien noté que nous serions libres à tout moment d'arrêter la participation de notre enfant à cette étude et que nous disposons du droit de faire détruire les prélèvements biologiques congelés, nous en informerons par écrit le Dr.....

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche et notamment des données biologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "Informatique & Libertés"(article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît l'identité de notre enfant.

Nous pourrions exercer notre droit de rectification et d'opposition auprès du Dr.....  
qui contactera le promoteur de la recherche.

<b>Partie à remplir par le(s) représentant(s) légal de sujet participant à la recherche</b>		<b>Partie à remplir par le médecin investigateur</b>
Nom et prénom (père)	Nom et prénom (Mère)	Nom et prénom
Signature (père) :	Signature (mère) :	Signature :
Date :	Date :	Date :



**NOTE D'INFORMATION <sup>(1)</sup> DESTINEE AUX PARENTS POUR LA PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque moyen : envahissement choroïdien profond isolé**

<sup>(1)</sup> Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par les deux parents ou représentants de l'autorité parentale et dans certains cas l'enfant participant à la recherche et l'investigateur.

**Madame, Monsieur,**

Le médecin vous a expliqué que votre enfant a subi une ablation chirurgicale de l'œil (énucléation) en raison d'une tumeur maligne située au niveau de la rétine, appelée rétinoblastome.

Le Docteur .....vous a proposé que votre enfant participe au protocole de recherche biomédicale RB SFCE 2009 concernant le traitement du rétinoblastome qu'il présente.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui essaye de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser concernant ce traitement et quant à la participation de votre enfant à cette étude. Vous disposez d'un délai de réflexion d'une semaine pour remettre ce document signé.

Vous pouvez en discuter avec vos proches et avec le médecin traitant de votre enfant. Le médecin qui soigne votre enfant est bien sûr à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions complémentaires.

La participation de votre enfant à cette recherche est totalement volontaire. La participation de votre enfant ou votre/son refus ne modifiera en rien les rapports que vous et votre enfant aurez avec le médecin de votre enfant qui continuera de lui proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés en fonction de son état de santé.

**1) Quel est l'objectif de la recherche?**

Le rétinoblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes de la rétine chez l'enfant. La rétine est le tissu nerveux de l'œil capable d'enregistrer les images avant qu'elles ne soient transmises au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique.

Pour environ 80% des enfants présentant un rétinoblastome unilatéral, la tumeur occupe la quasi-totalité de l'œil. Celui-ci n'est donc plus voyant et une intervention chirurgicale est nécessaire afin d'éviter l'extension de la maladie en dehors de l'œil. Après cette intervention, un traitement peut être utile en cas d'atteintes des couches profondes de l'œil afin de prévenir les risques de rechutes de la maladie. Ainsi trois groupes de risques ont été définis : groupe de faible risque, groupe de risque moyen et un groupe de risque élevé.

**2) Quelle est le déroulement de l'étude ?**

Il s'agit d'une étude nationale qui sera conduite dans tous les centres d'oncologie pédiatriques appartenant à la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

En ce qui concerne votre enfant, l'analyse au microscope de l'œil a révélé que la maladie a diffusé vers les enveloppes situées dans l'épaisseur de l'œil sans atteindre ni le nerf optique, ni les limites de la pièce opératoire. La tumeur a été enlevée totalement mais il existe un très faible risque que celle-ci récidive.

Dans le cas de votre enfant, l'intérêt d'une chimiothérapie post opératoire est discuté. Jusqu'à présent, en France, nous préconisons la réalisation de 4 cures de chimiothérapie espacées de 21 jours : 2 cycles alternant une cure Etoposide-Carboplatine avec une cure de Vincristine-Cyclophosphamide. Dans l'étude à laquelle nous proposons que votre enfant participe, nous souhaitons alléger celui-ci par rapport à notre étude précédente en raison l'absence de rechute dans celle-ci et afin de réduire les effets secondaires de la chimiothérapie. Ainsi, si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, celui-ci recevra seulement deux cures de chimiothérapie par Vincristine et Carboplatine espacées de 21 jours. La durée totale de la chimiothérapie est de 6 semaines.

Pour l'administration de la chimiothérapie, il peut être nécessaire de mettre en place dans une grosse veine du thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble du traitement intraveineux et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans toucher aux veines superficielles de l'enfant.

### **3) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Les bénéfices attendus sont une absence de récidive locale ou à distance du rétinoblastome grâce à la chimiothérapie post opératoire ainsi qu'une diminution des toxicités liées à la chimiothérapie.

### **4) Quels sont les risques prévisibles ?**

Les risques inhérents à cette étude elle-même sont à ce jour statistiquement très faibles.

Les effets secondaires des traitements habituels sont :

- Une chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Une baisse transitoire des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque infectieux qui nécessite l'hospitalisation et l'administration d'antibiotiques par voie veineuse en cas de fièvre ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions.
- Des vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Des aphtes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Une constipation et des douleurs à type de fourmillements au niveau de la mâchoire ou des membres inférieurs.
- Des réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.

D'autre part, le carboplatine utilisé peut avoir des effets sur les fonctions auditive et rénale qui seront surveillées par des examens appropriés avant, éventuellement pendant et après le traitement.

Enfin, la chimiothérapie peut entraîner ultérieurement une baisse de la fécondité.

Chez certains patients, il existe un risque spontané de tumeur secondaire; ce risque est accru par le traitement (augmentation déjà bien connue pour la radiothérapie externe, et que l'on ne peut pas exclure pour la chimiothérapie). Aucun cas de tumeur secondaire ni leucémie n'a à ce jour été enregistré dans l'étude précédente.

## **5) Quelle sera la durée de participation de votre enfant ?**

La durée de traitement sera de 6 semaines.

La durée de surveillance sera de 5 ans.

## **6) Quel est le calendrier de traitement et de suivi médical ?**

Une surveillance aura lieu en cours de traitement, à un mois de la fin du traitement puis régulièrement et s'exercera dans les domaines suivants :

### **Ophthalmologique**

Par un examen clinique ophthalmologique avec contrôle de la cavité orbitaire, vérification de la bonne adaptation de la prothèse oculaire et du fond de l'œil sain tous les mois jusqu'à l'âge de 18 mois, tous les trois mois jusqu'à l'âge de 4 ans , tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 20 ans puis tous les ans à vie.

### **Pédiatrique**

#### **Pendant la période de chimiothérapie**

- Par une évaluation de la tolérance des cures sur le plan digestif, sanguin et infectieux.
- Par des bilans biologiques : vérifications du taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes par NFS plaquettes 2 à 3 fois par semaine, contrôle du fonctionnement rénal et hépatique avant chaque cure.
- Par une évaluation auditive avant de débiter le traitement par carboplatine.

#### **Après la chimiothérapie**

- Par un examen clinique pédiatrique tous les trois mois la première année suivant la fin du traitement puis tous les 6 mois les trois années suivantes, puis tous les ans (pour détecter la survenue d'éventuelles rechutes, effets indésirables des traitements, ou tumeurs secondaires). Le suivi clinique devra également être à vie.
- Par un contrôle de l'audition en fin de traitement, puis tous les ans pendant 5 ans. Cet examen sera à effectuer plus fréquemment en cas d'anomalies décelées.
- Par une évaluation de la fonction rénale par des examens sanguins et urinaires à la fin du traitement puis annuellement pendant 5 ans. Un suivi néphrologique (du fonctionnement du rein) sera envisagé en cas d'altération de la fonction rénale.
- Pour les enfants ayant été transfusés, par un bilan sanguin post transfusionnel à 3 mois de la dernière transfusion selon les recommandations légales.

## **7) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?**

En cas de refus de participation de votre enfant à cette étude, celui-ci recevra le traitement proposé dans notre étude antérieure soit 4 cures de chimiothérapie espacées de 21 jours : 2 cycles alternant une cure Etoposide-Carboplatine avec une cure de Vincristine-Cyclophosphamide.

D'autre part, dans notre étude antérieure, un bilan général de la maladie pour vérifier l'absence d'atteinte de la moelle osseuse ou du liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire était systématiquement réalisé. En raison de l'absence d'extension de la maladie chez la totalité des patients, nous proposons de ne plus réaliser ce bilan de façon systématique.

## **8) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ?**

Au delà de la période de suivi prévue par l'étude, votre enfant nécessitera quoiqu'il en soit une poursuite du suivi ophtalmologique et pédiatrique à un rythme décrit dans le paragraphe précédent. Un suivi rénal et auditif se poursuivra notamment en cas d'anomalie.

## **9) Pourquoi conserver des prélèvements biologiques ?**

Un des objectifs de cet essai est de faire progresser les connaissances et la recherche dans le domaine du cancer grâce à l'analyse des prélèvements biologiques.

Lors de l'intervention chirurgicale qui a été pratiquée chez votre enfant ; une partie de la tumeur a été stockée et conservée par une technique de conservation par le froid (congélation) ; c'est une technique qui assure une conservation durable dans d'excellentes conditions.

La conservation de ces échantillons de tumeur, dans une finalité scientifique, présente un grand intérêt afin d'étudier les gènes et les protéines qui permettraient de comprendre le développement de ces tumeurs et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le stockage et la conservation de ces tissus ne modifient en rien les soins qui seront administrés à votre enfant dans un but de diagnostic ou de thérapie.

Par ailleurs, les résultats de ces recherches peuvent faire l'objet de publications scientifiques mais ils ne seront pas disponibles immédiatement dans la mesure où il faut suffisamment de temps pour collecter tous les prélèvements biologiques et les données des patients.

La réalisation de recherche scientifique sur des tissus tumoraux prélevés chez votre enfant ainsi que l'utilisation des résultats est subordonnée à votre consentement écrit, ce consentement est révoquant. De même, à tout moment de l'essai vous avez la possibilité de demander la destruction de ces prélèvements biologiques.

## **10) Quels sont vos droits en tant que participant à cette recherche ?**

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement pour la participation de votre enfant à cette étude sans justification, sans conséquence sur la suite du traitement de celui-ci, ni sur la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. Cela n'altèrera en rien le suivi de votre enfant qui sera assuré par la même équipe médicale si vous le souhaitez.

Le promoteur de cet essai et qui en assure la gestion et la responsabilité est l'Institut Curie, Centre de Lutte contre le cancer, situé au 26, rue d'Ulm, 75005 Paris

L'Institut Curie a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'Institut Curie devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 1686070004), auprès de la Société AXA France IARD.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887*).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant :

1) L'Autorité Compétente (Agence française de sécurité des produits de santé-Afssaps) a autorisé cet essai le 02/12/2009 sous le n° A91186-56.

2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris Ile de France I a rendu un avis favorable le 14/12/2009.

Ce protocole a été relu par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent, les consentements par l'association des anciens patients et parents d'enfants traités pour rétinoblastome : RETINOSTOP.

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le médecin propose que votre enfant participe, un traitement automatisé et anonymisé des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif au traitement des données personnelles de votre enfant. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît son identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant son identité seront tenues confidentielles par le médecin.

Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation de prélèvements de tissus tumoraux effectués chez votre enfant est soumise à votre accord écrit et préalable.

De plus selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informés, à votre demande, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.

**11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

<b>Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :</b>
..... ..... ..... .....
<b>Coordonnées du médecin référent du patient dans l'étude</b>
..... ..... .....

**FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT DES PARENTS POUR LA  
PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
RB SFCE 2009**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX  
ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**Nous soussignés (Père / Mère / Tuteur) :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**De l'enfant :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Né (e) le** .....

avons pris connaissance de la note d'information (pages X à Y) nous expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. Nous avons pu poser toutes les questions que nous voulions, nous avons reçu des réponses adaptées et avons pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et notre décision de participation de notre enfant à cette étude.

<b>Compte-tenu des informations qui nous ont été transmises : cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>1) Nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche biomédicale <sup>(a) (b)</sup> de l'essai RBSFCE 2009 (IC 2009-04)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2) Nous acceptons que des échantillons de tissus tumoraux soient prélevés chez notre enfant, stockés et utilisés pour des recherches biologiques à finalité scientifique <sup>(c)</sup></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>(a)</sup> loi n° 88-1138 du 20/12/1998 dite *Huriet-Sérusclat* relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par la loi de santé publique n° 2004-806 du 9/08/2004.

<sup>(b)</sup> loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

<sup>(c)</sup> loi n° 2004-800 du 6/08/2004 relative à la bioéthique.

Nous avons bien noté que nous serions libres à tout moment d'arrêter la participation de notre enfant à cette étude et que nous disposons du droit de faire détruire les prélèvements biologiques congelés, nous en informerons par écrit le Dr.....

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche et notamment des données biologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "Informatique & Libertés"(article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît l'identité de notre enfant.

Nous pourrions exercer notre droit de rectification et d'opposition auprès du Dr.....  
qui contactera le promoteur de la recherche.

<b>Partie à remplir par le(s) représentant(s) légal de sujet participant à la recherche</b>		<b>Partie à remplir par le médecin investigateur</b>
Nom et prénom (père)	Nom et prénom (Mère)	Nom et prénom
Signature (père) :	Signature (mère) :	Signature :
Date :	Date :	Date :



**NOTE D'INFORMATION <sup>(1)</sup> DESTINEE AUX PARENTS POUR LA PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE  
RB SFCE 2009  
Groupe de risque élevé**

<sup>(1)</sup> Toutes les pages de cette note d'information doivent être paraphées par les deux parents ou représentants de l'autorité parentale et dans certains cas l'enfant participant à la recherche et l'investigateur.

**Madame, Monsieur,**

Le médecin vous a expliqué que votre enfant a subi une ablation chirurgicale de l'œil (énucléation) en raison d'une tumeur maligne située au niveau de la rétine, appelée rétinoblastome.

Le Docteur .....vous a proposé que votre enfant participe au protocole de recherche biomédicale RB SFCE 2009 concernant le traitement du rétinoblastome qu'il présente.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui essaie de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser concernant ce traitement et quant à la participation de votre enfant à cette étude. Vous disposez d'un délai de réflexion d'une semaine pour remettre ce document signé.

Vous pouvez en discuter avec vos proches et avec le médecin traitant de votre enfant. Le médecin qui soigne votre enfant est bien sûr à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions complémentaires.

La participation de votre enfant à cette recherche est totalement volontaire. La participation de votre enfant ou votre/son refus ne modifiera en rien les rapports que vous et votre enfant aurez avec le médecin de votre enfant qui continuera de lui proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés en fonction de son état de santé.

**1) Quel est l'objectif de la recherche?**

Le rétinoblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes de la rétine chez l'enfant. La rétine est le tissu nerveux de l'œil capable d'enregistrer les images avant qu'elles ne soient transmises au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique.

Pour environ 80% des enfants présentant un rétinoblastome unilatéral, la tumeur occupe la quasi-totalité de l'œil. Celui-ci n'est donc plus voyant et une intervention chirurgicale est nécessaire afin d'éviter l'extension de la maladie en dehors de l'œil. Après cette intervention, un traitement peut être utile en cas d'atteintes des couches profondes de l'œil afin de prévenir les risques de rechutes de la maladie. Ainsi trois groupes de risques ont été définis : groupe de faible risque, groupe de risque moyen et un groupe de risque élevé.

**2) Quelle est le déroulement de l'étude ?**

Il s'agit d'une étude nationale qui sera conduite dans tous les centres d'oncologie pédiatriques appartenant à la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE).

En ce qui concerne votre enfant, l'analyse au microscope de l'œil a révélé que la maladie n'avait pu être enlevée totalement. En effet la tumeur atteint les limites de la pièce opératoire en franchissant les enveloppes de l'œil ou en atteignant la limite du nerf optique retiré, ce qui justifie une intensification du traitement par chimiothérapie intensive et irradiation de l'orbite.

Avant tout traitement, Il est nécessaire de réaliser alors un bilan général de la maladie pour vérifier l'absence d'atteinte de la moelle osseuse ou du liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire, ainsi d'une IRM de la moelle épinière et une scintigraphie osseuse.

La chimiothérapie comportera sept cures. Pour trois d'entre elles, une injection de médicament sera faite au niveau des méninges après réalisation d'une ponction lombaire en plus du traitement intraveineux. La réalisation de la dernière cure de chimiothérapie, qui est plus intensive, nécessite la réinjection de cellules du sang qui auront été prélevées auparavant chez votre enfant par un processus appelé cytophérèse. Cette réinjection est indispensable pour permettre une remontée la plus rapide possible du taux des globules sanguins. Dans cette étude nous proposons une modification de la chimiothérapie haute dose par rapport à notre étude antérieure en rejoignant les propositions actuelles des équipes nord américaines qui comprend une association de trois médicaments : étoposide, carboplatine et thiotepa.

Par ailleurs en raison de l'ablation incomplète de la tumeur, une irradiation de l'orbite est nécessaire et sera faite en même temps que les premières cures de chimiothérapie.

Pour l'administration de la chimiothérapie, il sera nécessaire de mettre en place dans une grosse veine du thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble du traitement intraveineux et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans toucher aux veines superficielles de l'enfant.

### **3) Quels sont les bénéfices attendus ?**

Les bénéfices attendus sont une absence de récurrence locale ou à distance du rétinoblastome grâce à la chimiothérapie post opératoire et la radiothérapie.

### **4) Quels sont les risques prévisibles ?**

Les effets secondaires des traitements habituels sont :

- Une chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Une baisse transitoire des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque infectieux qui nécessite l'hospitalisation et l'administration d'antibiotiques par voie veineuse en cas de fièvre ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions. En cas de mauvaise tolérance de la fièvre, une prise en charge dans le service de réanimation peut être nécessaire.
- Des vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Des aphtes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Une constipation et des douleurs à type de fourmillements au niveau de la mâchoire ou des membres inférieurs.
- Des réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.
- Des difficultés d'alimentation pouvant nécessiter une nutrition par perfusion ou par une sonde gastrique.
- Des troubles neurologiques liés à l'administration de chimiothérapie par ponction lombaire.

D'autre part, le carboplatine utilisé peut avoir des effets sur les fonctions auditive et rénale qui seront surveillées par des examens appropriés avant, éventuellement pendant et après le traitement.

Enfin, la chimiothérapie peut entraîner ultérieurement une baisse de la fécondité.

Chez certains patients, il existe un risque spontané de tumeur secondaire ; ce risque est accru par le traitement (augmentation déjà bien connue pour la radiothérapie externe, et que l'on ne peut pas exclure pour la chimiothérapie). En particulier l'étoposide présente un risque théorique de survenue de maladie grave du sang (leucémie) lorsqu'il est utilisé à forte dose. Aucun cas de tumeur secondaire ni leucémie n'a cependant à ce jour été enregistré dans l'étude précédente.

### **5) Quelle sera la durée de participation de votre enfant ?**

La durée de traitement sera de 6 mois.

La durée de surveillance sera de 5 ans.

### **6) Quel est le calendrier de traitement et de suivi médical ?**

Une surveillance aura lieu en cours de traitement, à un mois de la fin du traitement puis régulièrement et s'exercera dans les domaines suivants :

#### **Ophthalmologique**

Par un examen clinique ophtalmologique avec contrôle de la cavité orbitaire, vérification de la bonne adaptation de la prothèse oculaire et du fond de l'œil sain tous les mois jusqu'à l'âge de 18 mois, tous les trois mois jusqu'à l'âge de 4 ans, tous les 4 à 6 mois jusqu'à l'âge de 20 ans puis tous les ans à vie.

#### **Pédiatrique**

##### **Pendant la période de chimiothérapie**

- Par une évaluation de la tolérance des cures sur le plan digestif, sanguin et infectieux.
- Par des bilans biologiques : vérifications du taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes par NFS plaquettes 2 à 3 fois par semaine, contrôle du fonctionnement rénal et hépatique avant chaque cure.
- Par une évaluation auditive toutes les deux cures comprenant du carboplatine.
- Par une évaluation cardiaque avant la chimiothérapie haute dose.

##### **Après la chimiothérapie**

- Par un examen clinique pédiatrique tous les trois mois la première année suivant la fin du traitement puis tous les 6 mois les trois années suivantes, puis tous les ans (pour détecter la survenue d'éventuelles rechutes, effets indésirables des traitements, ou tumeurs secondaires). Le suivi clinique devra également être à vie.
- Par un contrôle de l'audition en fin de traitement, puis tous les ans pendant 5 ans. Cet examen sera à effectuer plus fréquemment en cas d'anomalies décelées.
- Par une évaluation de la fonction rénale par des examens sanguins et urinaires à la fin du traitement puis annuellement pendant 5 ans. Un suivi néphrologique (du fonctionnement du rein) sera envisagé en cas d'altération de la fonction rénale.
- Par une évaluation cardiologique avec échographie cardiaque (évaluation de la fraction de raccourcissement c'est-à-dire de la capacité du cœur à se contracter et à assurer son rôle de pompe) à un an de la fin du traitement puis tous les 5 ans en cas de fonction cardiaque normale. Ce suivi sera plus rapproché en cas d'altération du fonctionnement du cœur en concertation avec les cardiologues.

- Pour les enfants ayant été transfusés, par un bilan sanguin post transfusionnel à 3 mois de la dernière transfusion selon les recommandations légales.

### **7) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?**

En cas de refus de participation de votre enfant à cette étude, il recevra la chimiothérapie haute dose jusqu'à présent utilisée en France comprenant trois médicaments : l'étoposide, le carboplatine et le cyclophosphamide.

### **8) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ?**

Au-delà de la période de suivi prévue par l'étude, votre enfant nécessitera quoiqu'il en soit une poursuite du suivi ophtalmologique et pédiatrique à un rythme décrit dans le paragraphe précédent. Un suivi rénal, cardiologique et auditif se poursuivra notamment en cas d'anomalie.

### **9) Pourquoi conserver des prélèvements biologiques ?**

Un des objectifs de cet essai est de faire progresser les connaissances et la recherche dans le domaine du cancer grâce à l'analyse des prélèvements biologiques.

Lors de l'intervention chirurgicale qui a été pratiquée chez votre enfant ; une partie de la tumeur a été stockée et conservée par une technique de conservation par le froid (congélation) ; c'est une technique qui assure une conservation durable dans d'excellentes conditions.

La conservation de ces échantillons de tumeur dans une finalité scientifique, présente un grand intérêt afin d'étudier les gènes et les protéines qui permettraient de comprendre le développement de ces tumeurs et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le stockage et la conservation de ces tissus ne modifient en rien les soins qui seront administrés à votre enfant dans un but de diagnostic ou de thérapie.

Par ailleurs, les résultats de ces recherches peuvent faire l'objet de publications scientifiques mais ils ne seront pas disponibles immédiatement dans la mesure où il faut suffisamment de temps pour collecter tous les prélèvements biologiques et les données des patients.

La réalisation de recherche scientifique sur des tissus tumoraux prélevés chez votre enfant ainsi que l'utilisation des résultats est subordonnée à votre consentement écrit, ce consentement est révoquant. De même, à tout moment de l'essai vous avez la possibilité de demander la destruction de ces prélèvements biologiques.

### **10) Quels sont vos droits en tant que participant à cette recherche ?**

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement pour la participation de votre enfant à cette étude sans justification, sans conséquence sur la suite du traitement de celui-ci, ni sur la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. Cela n'altèrera en rien le suivi de votre enfant qui sera assuré par la même équipe médicale si vous le souhaitez.

Le promoteur de cet essai et qui en assure la gestion et la responsabilité est l'Institut Curie, Centre de Lutte contre le cancer, situé au 26, rue d'Ulm, 75005 Paris

L'Institut Curie a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'Institut Curie devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat 1686070004), auprès de la Société AXA France IARD.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887*).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour la protection et le respect des droits de votre enfant :

1) L'Autorité Compétente (Agence française de sécurité des produits de santé-Afssaps) a autorisé cet essai le 02/12/2009 sous le n° A91186-56.

2) Le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Paris Ile de France I a rendu un avis favorable le 14/12/2009.

Ce protocole a été relu par la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent, les consentements par l'association des anciens patients et parents d'enfants traités pour rétinoblastome : RETINOSTOP.

Le dossier médical de votre enfant restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le médecin propose que votre enfant participe, un traitement automatisé et anonymisé des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou les initiales de votre enfant. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif au traitement de des données personnelles de votre enfant. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît son identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant son identité seront tenues confidentielles par le médecin.

Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation de prélèvements de tissus tumoraux effectués chez votre enfant est soumise à votre accord écrit et préalable.

De plus selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé, à votre demande, des résultats globaux de l'essai par l'investigateur.

**11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?**

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

<b>Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :</b>
..... ..... ..... .....
<b>Coordonnées du médecin référent du patient dans l'étude</b>
..... ..... ..... .....

**FORMULAIRE DU RECUEIL DE CONSENTEMENT DES PARENTS POUR LA  
PARTICIPATION DE LEUR ENFANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
RB SFCE 2009**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX  
ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**Nous soussignés (Père / Mère / Tuteur) :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Adresse :** .....

**De l'enfant :**

**Nom :** ..... **Prénom :** .....

**Né (e) le** .....

avons pris connaissance de la note d'information (pages X à Y) nous expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. Nous avons pu poser toutes les questions que nous voulions, nous avons reçu des réponses adaptées et avons pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et notre décision de participation de notre enfant à cette étude.

<b>Compte-tenu des informations qui nous ont été transmises : cocher les cases appropriées en fonction de votre volonté (OUI/NON)</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
<b>1) Nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche biomédicale <sup>(a) (b)</sup> de l'essai RBSFCE 2009 (IC 2009-04)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2) Nous acceptons que des échantillons de tissus tumoraux soient prélevés chez notre enfant, stockés et utilisés pour des recherches biologiques à finalité scientifique <sup>(c)</sup></b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<sup>(a)</sup> loi n° 88-1138 du 20/12/1998 dite *Huriet-Sérusclat* relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par la loi de santé publique n° 2004-806 du 9/08/2004.

<sup>(b)</sup> loi n° 2004-801 du 6/08/2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6/01/1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

<sup>(c)</sup> loi n° 2004-800 du 6/08/2004 relative à la bioéthique.

Nous avons bien noté que nous serions libres à tout moment d'arrêter la participation de notre enfant à cette étude et que nous disposons du droit de faire détruire les prélèvements biologiques congelés, nous en informerons par écrit le Dr.....

Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche et notamment des données biologiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la loi "Informatique & Libertés"(article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît l'identité de notre enfant.

Nous pourrions exercer notre droit de rectification et d'opposition auprès du Dr.....  
 qui contactera le promoteur de la recherche.

<b>Partie à remplir par le(s) représentant(s) légal de sujet participant à la recherche</b>		<b>Partie à remplir par le médecin investigateur</b>
Nom et prénom (père)	Nom et prénom (Mère)	Nom et prénom
Signature (père) :	Signature (mère) :	Signature :
Date :	Date :	Date :



## **ANNEXE 14 – NOTE D'INFORMATION ENFANTS**

### **NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX ENFANTS POUR LEUR PARTICIPATION AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Ce formulaire est destiné aux enfants en âge de lire**

### **TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque faible**

Tu as subi une opération qui a consisté en l'enlèvement d'un œil (énucléation) en raison d'une tumeur cancéreuse située au niveau de cet œil. Cette tumeur s'appelle un **rétinoblastome**.

En ce qui te concerne, l'analyse au microscope de l'extension de la maladie dans l'œil a montré que le risque que celle-ci réapparaisse à l'endroit où se trouvait l'œil était très faible. Dans ces conditions, il n'est pas nécessaire de faire de traitement après l'énucléation.

Il est très important de savoir comment vont les enfants qui ont eu comme toi une énucléation : cela permettrait d'améliorer les soins si cela était nécessaire.

Pour cela nous te proposons de participer à une étude qui consiste simplement à recueillir et enregistrer les résultats des examens qui t'ont été et qui te seront fait. Ces données seront enregistrées de manière anonyme, ce qui veut dire que personne ne pourra savoir que c'est de toi qu'il s'agit.

D'autre part, des analyses sur les cellules cancéreuses de l'œil sont prévues afin de mieux comprendre le développement du rétinoblastome. Si tu es d'accord, nous transmettrons les prélèvements effectués au cours de ton opération afin que ces analyses soient effectuées.

**Ta participation à cette étude est volontaire.** Si tu n'acceptes pas de participer à celle-ci, les données te concernant ne seront pas enregistrées. Si à l'inverse, tu acceptes d'y participer, mais que tu changes d'avis au cours de celle-ci, cela t'est bien sûr possible.

En cas de problèmes ou de questions, le docteur..... restera à ta disposition .

Si tu es d'accord, tu peux signer ce document.

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX ENFANTS POUR LEUR PARTICIPATION AU  
PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Ce formulaire est destiné aux enfants en âge de lire**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS  
ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque moyen : envahissement rétrolaminaire du nerf optique isolé ou  
associé à un envahissement choroïdien profond et/ou atteinte du segment antérieur  
de l'œil**

Tu as subi une opération qui a consisté en l'enlèvement d'un œil (énucléation) en raison d'une tumeur cancéreuse située au niveau de cet œil. Cette tumeur s'appelle un **rétinoblastome**.

En ce qui te concerne, l'analyse au microscope de l'extension de la maladie dans l'œil a montré que le risque que celle-ci réapparaisse à l'endroit où se trouvait l'œil était faible.. Pour le diminuer au maximum, il est nécessaire de pratiquer un traitement appelé chimiothérapie.

Ce traitement se déroulera en 4 séances et durera environ 3 mois au total.

Pour l'administration de la chimiothérapie, il sera nécessaire de mettre en place dans une grosse veine de ton thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble de la chimiothérapie et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans te faire mal.

Les effets secondaires qui peuvent survenir à la suite de ces traitements sont ceux de toute chimiothérapie :

- Chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Baisse des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque de fièvre nécessitant un traitement antibiotiques et le plus souvent une hospitalisation. ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions.
- Vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Aftes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Constipation et douleurs ressemblant à des fourmillements au niveau de la mâchoire ou des jambes qui peuvent être traités.
- Réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.
- D'autres effets secondaires beaucoup plus rares peuvent survenir ; ils peuvent, si tu le souhaites, t'être expliqués par ton médecin.

Il est très important de savoir comment vont les enfants qui ont eu comme toi une énucléation et une chimiothérapie : cela permettrait d'améliorer les soins si cela était nécessaire. Pour cela nous te proposons de participer à cette étude.

Les données te concernant seront enregistrées de manière anonyme, ce qui veut dire que personne ne pourra savoir que c'est de toi qu'il s'agit.

D'autre part, des analyses sur les cellules cancéreuses de l'œil sont prévues afin de mieux comprendre le développement du rétinoblastome. Si tu es d'accord, nous transmettrons les prélèvements effectués au cours de ton opération afin que ces analyses soient effectuées.

**Ta participation à cette étude est volontaire.** Si tu n'acceptes pas de participer à celle-ci, les données te concernant ne seront pas enregistrées. Si à l'inverse, tu acceptes d'y participer, mais que tu changes d'avis au cours de celle-ci, cela t'est bien sûr possible. Cependant, ton traitement ne changera pas.

En cas de problèmes ou de questions, le docteur..... restera à ta disposition.

Si tu es d'accord, tu peux signer ce document.

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX ENFANTS POUR LEUR PARTICIPATION AU  
PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Ce formulaire est destiné aux enfants en âge de lire**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS  
ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque moyen : envahissement choroïdien profond isolé**

Tu as subi une opération qui a consisté en l'enlèvement d'un œil (énucléation) en raison d'une tumeur cancéreuse située au niveau de cet œil. Cette tumeur s'appelle un **rétinoblastome**.

En ce qui te concerne, l'analyse au microscope de l'extension de la maladie dans l'œil a montré que le risque que celle-ci réapparaisse à l'endroit où se trouvait l'œil était faible..Pour le diminuer au maximum, il est nécessaire de pratiquer un traitement appelé chimiothérapie.

Pour l'administration de la chimiothérapie, il sera nécessaire de mettre en place dans une grosse veine de ton thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble de la chimiothérapie et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans te faire mal.

Les effets secondaires qui peuvent survenir à la suite de ces traitements sont ceux de toute chimiothérapie :

- Chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Baisse des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque de fièvre nécessitant un traitement antibiotiques et le plus souvent une hospitalisation. ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions.
- Vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Aphtes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Constipation et douleurs ressemblant à des fourmillements au niveau de la mâchoire ou des jambes qui peuvent être traités.
- Réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.
- D'autres effets secondaires beaucoup plus rares peuvent survenir ; ils peuvent, si tu le souhaites, t'être expliqué par ton médecin.

Des études, réalisées chez d'autres enfants atteints de la même maladie que toi, permettent de penser qu'il est possible de diminuer la chimiothérapie en obtenant une guérison identique mais cela doit être confirmé.

Nous te proposons donc de participer à une étude pour savoir si une chimiothérapie moins forte est aussi efficace que la chimiothérapie qui était utilisée jusque là.

Si tu acceptes de participer à cette étude, tu recevras deux séances de chimiothérapie au lieu de 4. Ce traitement durera au total 6 semaines. Les données te concernant seront enregistrées de manière anonyme, ce qui veut dire que personne ne pourra savoir que c'est de toi qu'il s'agit.

Si tu ne souhaites pas participer à cette étude ce qui est ton droit, tu recevras le traitement habituel, qui comporte 4 séances de chimiothérapie. Ce traitement durera 3 mois.

D'autre part, des analyses sur les cellules cancéreuses de l'œil sont prévues afin de mieux comprendre le développement du rétinoblastome. Si tu es d'accord, nous transmettrons les prélèvements effectués au cours de ton opération afin que ces analyses soient effectuées.

**Ta participation à cette étude est volontaire.** Si tu n'acceptes pas de participer à celle-ci, les données te concernant ne seront pas enregistrées. Si à l'inverse, tu acceptes d'y participer, mais que tu changes d'avis au cours de celle-ci, cela t'est bien sûr possible. Cependant, ton traitement ne changera pas.

En cas de problèmes ou de questions, le docteur..... restera à ta disposition.

**Si tu es d'accord, tu peux signer ce document.**

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX ENFANTS POUR LEUR PARTICIPATION AU  
PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Ce formulaire est destiné aux enfants en âge de lire**

**TRAITEMENT ADJUVANT DANS LES RETINOBLASTOMES UNILATERAUX ETENDUS  
ENUCLEES D'EMBLEE**

**RB SFCE 2009**

**Groupe de risque élevé**

Tu as subi une opération qui a consisté en l'enlèvement d'un œil (énucléation) en raison d'une tumeur cancéreuse située au niveau de cet œil. Cette tumeur s'appelle un **rétinoblastome**.

En ce qui te concerne, l'analyse au microscope de l'extension de la maladie dans l'œil a montré qu'il existe un risque que celle-ci réapparaisse soit à l'endroit où se trouvait l'œil soit ailleurs. Pour le diminuer au maximum, il est nécessaire de pratiquer un traitement comprenant des médicaments en perfusion (chimiothérapie) associée à des rayons (radiothérapie).

Pour l'administration de la chimiothérapie, il sera nécessaire de mettre en place dans une grosse veine de ton thorax, un petit tuyau en matière plastique, -appelé «cathéter central»- afin d'administrer l'ensemble de la chimiothérapie et de pouvoir effectuer des prises de sang répétées sans te faire mal.

Ce traitement se déroulera en 7 séances et durera environ 6 mois au total. Pour trois d'entre elles, une injection de médicament sera faite par une piqûre dans le dos (ponction lombaire) en plus du traitement par perfusion. La réalisation de la dernière cure de chimiothérapie (chimiothérapie haute dose), qui est plus forte, nécessite la réinjection de cellules du sang qui te seront prélevées auparavant par un processus appelé cytophérèse. Cette réinjection est indispensable pour une remontée la plus rapide possible du taux des globules sanguins.

Les effets secondaires qui peuvent survenir à la suite de ces traitements sont ceux de toute chimiothérapie :

- Chute des cheveux, qui repoussent après l'arrêt du traitement.
- Baisse des globules sanguins : la baisse des globules blancs expose à un risque de fièvre nécessitant un traitement antibiotiques et le plus souvent une hospitalisation. ; la baisse des globules rouges ou des plaquettes peut nécessiter des transfusions.
- Vomissements, que l'on essaie d'éviter ou limiter par les traitements appropriés.
- Aphtes dans la bouche et la gorge (ou «mucite») qui peuvent nécessiter l'utilisation de traitements contre la douleur.
- Constipation et douleurs ressemblant à des fourmillements au niveau de la mâchoire ou des jambes qui peuvent être traités.
- Réactions allergiques possibles après chimiothérapie mais qui sont rares et peuvent être traitées médicalement.
- D'autres effets secondaires beaucoup plus rares peuvent survenir ; ils peuvent, si tu le souhaites, t'être expliqué par ton médecin.

Des études, réalisées dans d'autres pays chez d'autres enfants atteints de la même maladie que toi, permettent de penser qu'il est possible d'améliorer la guérison en utilisant une chimiothérapie haute dose un peu plus forte, mais cela doit être confirmé. Nous te proposons donc de participer à une étude pour savoir si une chimiothérapie plus forte est encore plus

efficace que la chimiothérapie qui était utilisée jusque là. Si tu acceptes de participer à cette étude, tu recevras la chimiothérapie haute dose actuellement effectuées aux Etats Unis. Les données te concernant seront enregistrées de manière anonyme, ce qui veut dire que personne ne pourra savoir que c'est de toi qu'il s'agit. Si tu ne souhaites pas participer à cette étude, ce qui est ton droit, tu recevras le traitement habituel, qui comporte la chimiothérapie haute dose que nous étions habitués à utiliser jusqu'alors.

D'autre part, des analyses sur les cellules cancéreuses de l'œil sont prévues afin de mieux comprendre le développement du rétinoblastome. Si tu es d'accord, nous transmettrons les prélèvements effectués au cours de ton opération afin que ces analyses soient effectuées.

**Ta participation à cette étude est volontaire.** Si tu n'acceptes pas de participer à celle-ci, les données te concernant ne seront pas enregistrées. Si à l'inverse, tu acceptes d'y participer, mais que tu changes d'avis au cours de celle-ci, cela t'est bien sûr possible.

En cas de problèmes ou de questions, le docteur..... restera à ta disposition.

Si tu es d'accord, tu peux signer ce document.