

ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE DES TUMEURS OCULO-ORBITAIRES AU CHU-IOTA

HISTOPATHOLOGICAL AND GENETIC FEATURES OF OCULO-ORBITAL
TUMORS AT IOTA UNIVERSITY HOSPITAL

GUIROU N¹, GOUDA M¹, ABBA KHY², NAPO A¹, SISSOKO M¹, WANGARA N¹, ELIEN RR¹,
SYLLA F¹, BAMANI S¹, TRAORE L¹, TRAORE J¹

1- CHU-IOTA/Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

2- Hôpital National de Niamey/ Service d'Ophtalmologie

Correspondant : Nouhoum Guirou

E-mail guiroun@live.fr, CHU-IOTA Bamako

Conflits d'intérêt : Aucun

RÉSUMÉ

Les tumeurs de l'œil et de ses annexes sont multiples et variées. Les mutations génétiques sont à l'origine de certaines tumeurs. Le but de cette étude était d'identifier la nature histologique et génétique des tumeurs oculo-orbitaires.

Il s'agissait d'une étude transversale et descriptive des tumeurs oculo-orbitaires opérées au CHU-IOTA du 1^{er} mars au 31 août 2018. Tous les patients ont bénéficié d'un examen pathologique et génétique.

Au total, 56 lésions tumorales ont été recensées chez 39 hommes et 17 femmes (sex-ratio : 2,29). L'âge moyen des patients était de 20,53 ans avec des extrêmes de 1 et 70 ans. Les patients de moins de 10 ans représentaient 51,79 %. Les tumeurs étaient conjonctivales (25 %), palpébrales (21,43 %), orbitaires (8,93 %) et intraoculaires (44,64 %). Les tumeurs malignes (64%) étaient

plus fréquentes. Le rétinoblastome (42,86 %) était le type tumoral malin le plus rencontré, suivi du carcinome épidermoïde (19,64%). Les tumeurs bénignes les plus fréquentes étaient représentées par les hémangiomes (8,93%) et les kystes (3,57%). Nous avons trouvé un cas de granulome bilharzien de la glande lacrymale. Les types histologiques sont significativement associés à l'âge. Deux types de mutations génétiques (Pax3 et RB1) ont été identifiées chez 17 patients (30,36%).

Les anomalies génétiques liées aux tumeurs oculo-orbitaires sont non négligeables dans notre milieu. Les formes pédiatriques sont dominées par le rétinoblastome et les formes adultes prédominantes sont les carcinomes épidermoïdes.

Mots-clés : TUMEUR, HISTOLOGIE, GÉNÉTIQUE, RÉTINOBLASTOME, CARCINOME

ABSTRACT

Tumors of the eye and its appendages are many and varied. Genetic mutations are the cause of some tumors. The aim of this study was to identify the histological and genetic nature of oculo-orbital tumors.

This was a cross-sectional and descriptive study of oculo-orbital tumors operated on at IOTA University Hospital from March 1 to August 31, 2018. All patients had had pathological and genetic examination.

A total of 56 tumor lesions were identified in 39 men and 17 women (sex ratio: 2.29). The mean age of patients was 20.53 years with extremes of 1 and 70 years. Patients under 10 years old accounted for 51.79%. Tumors were conjunctival (25%), palpebral (21.43%), orbital (8.93%) and intraocular (44.64%). Malignant tumors (64%) were more common.

Retinoblastoma (42.86%) was the most common type of malignant tumor, followed by squamous cell carcinoma (19.64%). The most frequent benign tumors were represented by hemangiomas (8.93%) and cysts (3.57%). We found a case of bilharzial granuloma of the lacrimal gland. Histological types are significantly associated with age. Two types of genetic mutations (Pax3 and RB1) had been identified in 17 patients (30.36%).

The genetic abnormalities linked to oculo-orbital tumors are not negligible in our environment. The pediatric forms are dominated by retinoblastoma and the predominant adult forms are squamous cell carcinomas.

KEYWORDS: TUMOR, HISTOLOGY, GENETICS, RETINOBLASTOMA, CARCINOMA.

INTRODUCTION

Les tumeurs orbito-oculaires sont des néoplasmes développés aux dépens du globe oculaire, de ses annexes (paupières, conjonctives et glandes lacrymales) et de l'orbite. Elles présentent un potentiel d'agressivité extrêmement variable pouvant compromettre le pronostic visuel et /ou vital⁴.

Une étude menée par DISCAMPS a trouvé que les tumeurs oculo-orbitaires sont plus fréquentes en zone sub-saharienne qu'en Europe¹.

En 2006, une étude rétrospective descriptive des lésions anatomopathologiques portant sur cinq années d'études (1988-1993) réalisée au CHU de Brazzaville a démontré que les tumeurs représentaient 0,23+/- 0,01% des affections oculaires avec une prédominance des tumeurs des annexes par rapport à celles du globe oculaire (61,4% contre 38,4%) et des tumeurs malignes par rapport aux tumeurs bénignes 53,5+/-5,5% contre 46,5%⁵.

En 2008, une étude clinique et anatomopathologique rétrospective réalisée au département d'Anatomie pathologique de l'hôpital universitaire Idi-Araba de Lagos

entre 1994 et 2003, a retrouvé des lésions tumorales conjonctivales (20,1%), intraoculaires (55,5%), orbitaires (13,4%) et de la paupière (11%).

Au Mali, une étude réalisée par SYLLA et al trouvait une prédominance des tumeurs malignes soit 58,7%. Près de 10% des cancers surviendraient dans le cadre d'une prédisposition génétique⁶⁻⁸. Le rôle de la prédisposition génétique est naturellement évoqué. Près de 10% de ces cancers surviendraient en effet dans le cadre d'une prédisposition. Les syndromes de Li-Fraumeni (<i>TP53</i>). Il a été montré qu'environ trois mutations se produisent à chaque division de cellules souches et qu'il existe une corrélation entre le nombre de divisions des cellules souches et l'incidence des cancers, indépendamment de l'environnement⁹. Le premier gène suppresseur de tumeur a été identifié dans le domaine de l'ophtalmologie chez des patients atteints de rétinoblastome¹⁰⁻¹².

Le but de cette étude était de rechercher les mutations génétiques des différents types histologiques des tumeurs oculo-orbitaires au CHU-IOTA.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée du 1^{er} mars au 31 août 2018 au Centre Hospitalier Universitaire-Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Afrique (CHU-IOTA), au CHU du Point G pour l'histopathologie et à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) pour la génétique.

Ont été inclus, tous les patients opérés pour ablation complète ou biopsie de tumeur oculo-orbitaire avec étude histologique et génétique de la pièce. Les ptérygions et les chalazions étaient exclus. Les prélèvements ont été fixés au formol à 10% pour l'examen anatomopathologique. Après un examen macroscopique, les fragments de tissu ont été soumis aux techniques de déshydratation puis inclus dans la paraffine. Les blocs obtenus ont été coupés à l'aide d'un microtome rotatif, montés sur les lames qui ont été colorées à l'hématéine-éosine. La lecture

a été faite à l'aide d'un microscope optique, au faible puis au fort grossissement par le pathologiste.

Pour l'identification moléculaire, les pièces ont été transportées dans une caisse isotherme à +4°C et conservées à -80°C à l'INRSP avant analyse. L'identification moléculaire des gènes a consisté à réaliser une extraction d'ARN/ADN. L'extraction a été faite avec le Q1Aamp DNA/RNA Mini Kit. Les séquences d'amorces des différents testés sont indiquées dans le tableau I.

L'amplification a été faite suivant le programme :

Réaction de RT (1 cycle) : Réaction de RT à 50°C pendant 30 minutes (Synthèse de l'ADNc) et dénaturation initiale à 94°C pendant 2 minutes ;

Réaction de PCR (40 cycles) : dénaturation à 94°C pendant 30 secondes, suivie d'hybridation à 55°C pendant 30 secondes

et polymérisation à 72°C pendant 1 minute.

Elongation finale : 72°C pendant 10 min.

Les prélèvements ont été fixés au formol à 10% pour l'examen anatomopathologique. Les principales variables étudiées étaient l'âge, le sexe, la nature histologique de la tu-

meur et les mutations génétiques associées. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Epi info 7. Le seuil de signification était $p < 0,05$. Un consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients, des parents ou tuteurs légaux pour les enfants.

RÉSULTATS

Au total, 56 lésions tumorales ont été recensées chez 39 hommes et 17 femmes (sex-ratio : 2,29). L'âge moyen des patients était de 20,53 ans avec des extrêmes d'1 et 70 ans. Les patients de moins de 10 ans représentaient 51,79%. Les tumeurs étaient conjonctivales (25%), palpébrales (21,43%), orbitaires (8,93%) et intraoculaires (44,64%). Il existait une association significative entre le siège de la tumeur et le type histologique (Tableau II). Les tumeurs malignes (64%) étaient plus fréquentes. Le rétinoblastome (42,86%) était le type tumoral malin le plus

rencontré, suivi du carcinome épidermoïde (19,64%). Les types histologiques étaient significativement associés à l'âge (Tableau III). Les tumeurs bénignes les plus fréquentes étaient représentées par les hémangiomes (8,93%) et les kystes (3,57%). Nous avons trouvé un cas de granulome bilharzien de la glande lacrymale. Sur les neuf gènes recherchés, deux types ont été identifiés chez 17 patients soit 30,36% (tableau IV). Il s'agit des gènes Pax3 dans un cas de neurofibromatose et RB1 du rétinoblastome.

Tableau I : Séquences des amorces pour l'identification moléculaire des tumeurs

Gènes d'intérêt / pathologie	Amorces	Séquences	Taille
PAX	FKHR-RT	CTGGATTGAGCATC	145
	PAX3/7-3-F	CCTCCAACCMCATGAACCC	133
	PAX3/7-3-R	CCTTCATTCIGCACACGAAIGA	
NAB2	NAB2 STAT6-F	GCCCGAGAGAGCACCTACTT	173
	NAB2 STAT6-R	ACATAGAGCCGCTGCACCTT	
UHMK1 DDR	UHMK1 DDR2-F	GTCGTGTGCCATACTCCTC	
	UHMK1 DDR2-R	GGAGAAACCAAATCTGGGGTA	
HMGA2	HMGA2-F	GGCAGTATAATCCAAAGATGGTCAA	
	HMGA2-R	GTCGGCTTATATCCAACACTTCGT	
EWSR1	EWSR1(7) -FLI1(5) -F1	CCAAGTCAATATAGCCAACAG	100
	EWSR1(7) -FLI1(5) -R1	GGCCAGAATTCATGTTATTGC	
RB1	RB1-F	TCACCCACCAGACTCTTTGTATAGC	540
	RB1-R	CTGCTCTGGGTCTCTCCTCAGG	
GNA11	GNA11-F	CATCCCACAATCCCGGGCG	557
	GNA11-R	CTCAGGCAACACGCCATCA	
BAP1	BAP1-F	TCTTACCTTCTGGTCCAGGGC	511
	BAP1-R	CTCAGTATTACCATGTCTCCCTCTCA	
GNAQ	GNAQ-F	TGGCAAATGGCATTTCGGTTCAT	502
	GNAQ-R	CTGGGACAGTGGATGCCCATCTAAA	

Tableau II : Répartition des patients selon le siège de la tumeur et le type histologique

Type histologique	Choroïde	Conjonctive	Orbite	Paupière	Rétine	Total
Carcinome épidermoïde	0	7	0	4	0	11
Rétinoblastome	0	0	0	0	24	24
Granulome	0	0	1	1	0	2
Hamartomes	0	0	0	1	0	1
Hémangiome	0	3	1	1	0	5
Kyste	0	0	0	2	0	2
Mélanome	1	0	0	0	0	1
Neurofibrome	0	1	1	1	0	3
Papillome	0	1	0	0	0	1
Bourgeon	0	2	0	0	0	2
Naevus	0	0	0	2	0	2
Angiofibrome	0	0	2	0	0	2
Total	1	14	5	12	24	56

p=0,000 (<0,05).

Tableau III : Répartition des patients selon la nature de la tumeur et les tranches d'âge.

Nature de la tumeur	Tranche d'âge						Total
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	>49 ans	
PTI	0	1	1	0	2	0	4
Tumeur bénigne	4	3	2	4	3	0	16
Tumeur maligne	25	0	0	2	2	7	36
Total	29	4	3	6	7	7	56

p=0,000 (<0,05).

Tableau IV : Répartition du gène muté en fonction du type histologique.

Type histologique	Gène muté		
	Pax3	RB1	Total
Rétinoblastome	00	16	16
Neurofibrome	01	00	01
Total	01	16	17

DISCUSSION

L'âge moyen des patients dans notre série était de 20,53 ans avec des extrêmes de 01 et 70 ans, ce qui prouve que les tumeurs oculaires surviennent à tout âge. Nos résultats sont proches de ceux de POSO qui a mentionné 24,6±21,4 ans.

La prédominance du sexe masculin constatée dans notre étude est conforme aux

résultats de certains auteurs africains^{3,14}. En revanche, LEVECQ avait trouvé une prédominance du sexe féminin avec 640 femmes contre 617 hommes de traitements conservateurs tant de l'organe que de sa fonction sans préjudice en terme de survie du patient.

La localisation annexielle était la plus représentée (46%), puis venait

celle de la rétine (42,86%). Dans notre série comme dans celle de SYLLA¹⁵, les deux localisations de prédilection étaient annexielles et rétinienues. Au Cameroun, NKODO a trouvé une prédominance des lésions annexielles soit 67,4%¹⁶. Au Congo-Kinshasa, POSO a trouvé que la localisation la plus fréquente était bulbaire avec 35% et intra-oculaire avec 33%²⁹. Les localisations tumorales intra oculaires étaient majoritaires dans l'étude de KAYA au Congo (61%). Le rétinoblastome a été la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente de notre étude avec 42,86% des cas, suivi du carcinome épidermoïde (19,64%). POSO trouvait une prédominance du carcinome épidermoïde avec 33,5%¹³.

MAHONEY aux USA avait trouvé que le mélanome malin et le carcinome basocellulaire représentaient les tumeurs malignes les plus fréquentes⁴.

Le rétinoblastome est la tumeur maligne oculo-orbitaire la plus fréquente chez l'enfant soit 1/15000 naissances [10,18-20]. Outre cette fréquence, son importance est due à la gravité possible de son pronostic fonctionnel et vital, mais également à son origine génétique¹⁹. C'est en effet le modèle de cancer génétique pouvant être héréditaire ou non. Il représente selon la littérature 31,7% de tous les cancers de l'œil et 3% des tumeurs malignes de l'enfant^{10,11,20,21}. Dans notre étude, il occupe la 1ère place avec 66,66% sur l'ensemble des tumeurs malignes.

Le rôle de l'ensoleillement, l'atmosphère sèche, la poussière, l'infection par HPV-6 et l'immunodépression dans la genèse des carcinomes a été signalé dans plusieurs

études²²⁻²⁶. Nous avons observé que le carcinome épidermoïde était l'apanage du sujet âgé.

Les tumeurs bénignes ont représenté 28,57% des cas de notre étude, de localisation majoritairement conjonctivale. Les plus fréquentes étaient les hémangiomes et les kystes.

La localisation orbitaire d'un granulome bilharzien a été retrouvée dans un cas.

L'analyse génétique de la tumeur (rétinoblastome permet de distinguer les formes héréditaires des formes sporadiques et ainsi de mieux surveiller les enfants issus d'une famille à rétinoblastome pour un diagnostic¹⁸.

Neuf différentes mutations ont été recherchées parmi lesquelles deux mutations ont été retrouvées. La présence de la mutation du gène RB1 prédispose au développement du rétinoblastome dans la petite enfance^{8,18}. Une mutation de la deuxième copie du gène RB1 se produit dans les cellules rétinoblastiques entraînant la formation d'un rétinoblastome. Nous avons retrouvé chez tous nos patients souffrant de rétinoblastomes une mutation de ce gène RB1. La mutation des gènes BAP1, GNA11 ou GNAQ retrouvée en cas de mélanome uvéal n'a pas été identifiée dans notre étude^{8,9}. Le gène Pax3 muté a été mis en évidence chez un des patients souffrant de neurofibromatose.

Dans notre série comme dans celle de SYLLA¹⁵, les types histologiques étaient significativement associés à l'âge : soit une prédominance du rétinoblastome dans les formes pédiatriques tandis que chez l'adulte, le carcinome épidermoïde était prédominant.

CONCLUSION

Au terme de notre étude sur les tumeurs oculo-orbitaires, nous retenons que les tumeurs malignes étaient les plus rencontrées, principalement le rétinoblastome et le carcinome épidermoïde. Les tumeurs bénignes étaient dominées par les hémangiomes, les kystes et les neurofibromes.

De l'analyse des deux mutations génétiques retrouvées, il s'avère nécessaire d'associer une consultation de génétique en cas de tumeurs oculaires de l'enfant.

RÉFÉRENCES

1. Discamps G, Doury JC, Chovet M. Contribution à l'étude statistique des cancers oculo-orbitaires en Afrique. A propos de 460 observations. *Med Trop.* 1972 ;32 :385-401.
2. Levecq L, De Potter P, Guagnini A-P. Épidémiologie des lésions oculaires et orbitaires adressées à un centre d'oncologie oculaire. *J Fr Ophtalmol.* 2005 Oct;28(8):840-4.
3. Anunobi CC, Akinsola FB, Abdulkareem FB, Aribaba OT, Nnoli MA, Banjo A a. F. Orbito-ocular lesions in Lagos. *Niger Postgrad Med J.* 2008 Sep;15(3):146-51.
4. Mahoney MC, Burnett WS, Majerovics A, Tanenbaum H. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology.* 1990 Sep;97(9):1143-7.
5. Kaya GG, Makita Bagamboula C, Peko J-F, Silou J-F, Manvouri L, Iyaba IM, et al. Profil des affections orbitaires au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville, Congo. *J Fr Ophtalmol.* 2006 Mar ;29(3) :281-8.
6. Bourdeaut F, Coupier I. Prédispositions génétiques en oncologie pédiatrique. *Oncologie,* 2016 Nov1;18(11-12):583-9.
7. Stagner AM, Jakobiec FA. Updates on the Molecular Pathology of Selected Ocular and Ocular Adnexal Tumors: Potential Targets for Future Therapy. *Semin Ophthalmol.* 2016 Mar 3;31(1-2):188-96.
8. López-Lázaro M. Cancer etiology: Variation in cancer risk among tissues is poorly explained by the number of gene mutations. *Genes Chromosomes Cancer,* 2018 Jun 1;57(6):281-93.
9. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Sci Am Assoc Adv Sci.* 2017 Mar 24 ;355(6331) :1330-4.
10. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H. Actualités du rétinoblastome. *Arch Pédiatrie* 2016 Jan 1; 23(1) :112-6.
11. Milman T, Ida CM, Zhang PJJ, Eagle RC. Gene Fusions in Ocular Adnexal Tumors. *Am J Ophthalmol,* 2021 Jan ;221 : 211-25.
12. Dufier J-L, Kaplan J. Œil et génétique : Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2005.
13. Poso MY, Mwanza JC, Kayembe DL. Les tumeurs malignes de l'œil et des annexes au Congo-Kinshasa. *J Fr Ophtalmol* 2000 Apr; 23(4): 327-32.
14. AghoghoAkpe B, Ernest Omoti A, Temitope Iyasele E. Histopathology of ocular tumor specimens in Benin city, Nigeria. *J Ophthalmic Vis Res,* 2009 Oct ; 4(4) : 232-7.
15. Sylla F, Kamaté B, Traoré CB, Traoré M, Diallo D, Coulibaly B, Malle B, Sissoko SB, Théra JP, Traore J. Etude épidémiologique et histopathologique des tumeurs de l'œil et de ses annexes : à propos de 63 cas. *Revue SOAO N° 01- 2016 : 45-50*
16. Nkodo JMM, Kagmeni G, Okono ACK, Epée E, Mvogo CE, Oyono JLE. Aspects Morpho-Épidémiologiques Des Tumeurs Oculo-Orbitaires Au CHU De Yaounde – Cameroun. *Health Sci Dis* 2014 Feb 14;15(1).
17. Kaya GG, Makita Bagamboula C, Peko J-F, Silou J-F, Manvouri L, Iyaba IM, et al. Orbital diseases in Brazzaville University Hospital (Congo). *J Fr Ophtalmol,* 2006 Mar; 29(3): 281-8.
18. Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: Genetics and Pathology. *Int Ophthalmol Clin,* 2009; 49(1):155-64.
19. Rouhani B, Ramasubramanian A. Pediatric genetic ocular tumors. *J Pediatr Genet.* 2014 Jan 1; 3(4): 259-69.
20. Doz F. Rétinoblastome : aspects récents. *Arch Pédiatrie,* 2006; 13(10):1329-37.
21. Mc Carty JH, Barry M, Crowley D, Bronson RT, Lacy-Hulbert A, Hynes RO. Genetic Ablation of α v Integrins in Epithelial Cells of the Eyelid Skin and Conjunctiva Leads to Squamous Cell Carcinoma. *Am J Pathol,* 2008 Jun; 172(6): 1740-7.
22. Mahale A, Alkatan H, Alwadani S, Othman M, Suarez MJ, Price A, et al. Altered gene expression in conjunctival squamous cell carcinoma. *Mod Pathol,* 2016 May; 29(5): 452-60.
23. Nguena MB, van den Tweel JG, Makupa W, Hu VH. Diagnosing Ocular Surface Squamous Neoplasia in East Africa. *Ophthalmol Rochester Minn,* 2014 Feb 1; 121(2): 484-91.
24. Basti S, Macsai MS. Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Cornea,* 2003 Oct 1; 22(7): 687-704.
25. Shields CL, Shields JA. Ocular Surface Squamous Neoplasia: From Blue Skies to Blue Dyes—We Still Need Our Ophthalmic Pathologists. *JAMA Ophthalmol,* 2015 Nov 1; 133(11): 1321.
26. Berete CR, Desjardins L, Kouassi LJ, Coulibaly F. Relation entre le virus de l'immunodéficience acquise (VIH-sida) et le Carcinome épidermoïde conjonctival (CEC) : étude épidémioclinique de 26 dossiers au service d'ophtalmologie du CHU de Treichville (Abidjan-Cote d'Ivoire). *J Fr Ophtalmol,* 2016 May 1 ; 39(5): 467-73.