

## LE DOSSIER

## Les tumeurs oculaires de l'enfant

# Les rhabdomyosarcomes orbitaires de l'enfant : une urgence thérapeutique

**RÉSUMÉ :** Le rhabdomyosarcome est la tumeur maligne mésenchymateuse la plus fréquente de l'enfant et représente environ 4 % des cancers en pédiatrie. Cette tumeur se développe au niveau de l'orbite ou des paupières dans 10 % des cas. Elle se révèle le plus souvent par une exophtalmie et/ou une tuméfaction d'évolution rapide. Les diagnostics différentiels chez l'enfant sont principalement les myosites orbitaires, les hémangiomes, les malformations artérioveineuses ou les infections orbitaires.

Le diagnostic est urgent en raison de la compression oculaire initiale et repose sur la réalisation d'une biopsie avec analyse histologique et moléculaire. L'IRM orbitaire permet de préciser l'extension locorégionale et de rechercher une extension paraméningée (lyse des parois orbitaires, extension tumorale rétro-orbitaire). Les atteintes métastatiques sont exceptionnelles dans cette localisation. En dehors de la biopsie initiale, la chirurgie a une place restreinte.

Le traitement repose sur une polychimiothérapie associée, selon la présence de facteurs de risque et la réponse tumorale, à un traitement local le plus souvent par irradiation externe. Le pronostic des rhabdomyosarcomes orbitaires est excellent avec une survie attendue supérieure à 85 %. L'irradiation orbitaire peut cependant engendrer des séquelles ophtalmo-orbitaires fréquentes et parfois sévères, justifiant un suivi ophtalmologique post-thérapeutique prolongé.



→ H. BOUTROUX<sup>1</sup>, D. ORBACH<sup>1</sup>,  
H. BRISSE<sup>2</sup>, S. HELFRE<sup>3</sup>,  
C. LEVY<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Département de Pédiatrie, Adolescents et Jeunes Adultes,

<sup>2</sup> Département de Radiologie,

<sup>3</sup> Département de radiothérapie,

<sup>4</sup> Département d'Ophtalmologie, Institut Curie, PARIS.

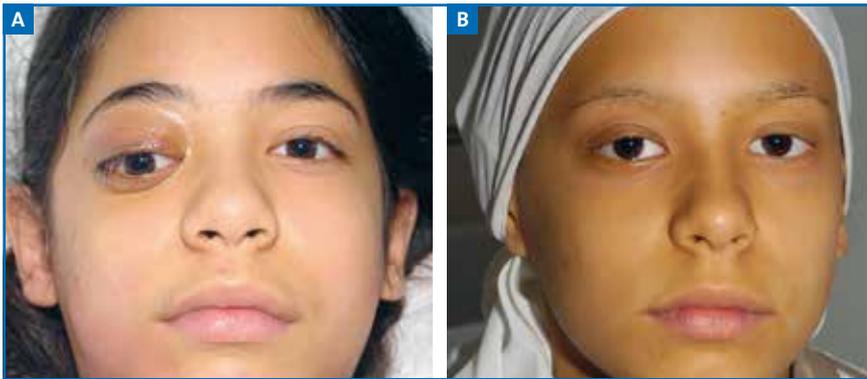
**L**e rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente en pédiatrie. Il représente 4 % des cas de cancers chez l'enfant [1]. Il s'agit d'une tumeur ubiquitaire qui peut se développer à partir de tout tissu mou de l'organisme. Plus d'un tiers des rhabdomyosarcomes (35 à 40 %) se situent dans la région de la tête et du cou et 10 % plus spécifiquement au niveau de l'orbite [2]. Les RMS orbitaires regroupent les tumeurs survenant au niveau orbitaire ou palpébral.

## Terrain et mode de révélation

Les rhabdomyosarcomes orbitaires peuvent toucher des enfants de tout âge, avec une médiane à 7 ans au diagnos-

tic. Les signes cliniques révélateurs les plus fréquents sont l'apparition d'une exophtalmie et/ou un syndrome de masse orbitaire (tuméfaction conjonctivale ou palpébrale), caractérisés par une croissance rapide (**fig. 1**). Il s'agit dans la majorité des cas d'une maladie à développement exclusivement orbitaire, les atteintes à distance ganglionnaires, prétragiennes ou cervicales, ou métastatiques étant exceptionnelles (< 2 %) [3].

Ce tableau clinique, bien que très évocateur de rhabdomyosarcome orbitaire, doit cependant conduire à discuter d'autres diagnostics. En premier lieu, d'autres atteintes tumorales peuvent être évoquées, selon l'âge, telles qu'une atteinte métastatique orbitaire osseuse d'un neuroblastome (syndrome de Hutchinson), une tumeur vasculaire



**FIG. 1 :** Aspect clinique chez une fillette de 12 ans atteinte d'un rhabdomyosarcome orbitaire droit révélé par une exophtalmie rapidement progressive au diagnostic. **A :** réponse clinique après trois cures de chimiothérapie ; **B :** traitement par chimiothérapie et radiothérapie externe (45 grays). Pas de récurrence tumorale après 10 ans de suivi (photos : autorisation obtenue de la patiente).

bénigne (hémangiome chez le nourrisson, angiome caverneux), une localisation d'hémopathie (lymphome de Burkitt, chlorome dans le cadre d'une leucémie aiguë myéloblastique) ou, beaucoup plus rarement, un autre type de sarcome (sarcome d'Ewing, sarcome alvéolaire).

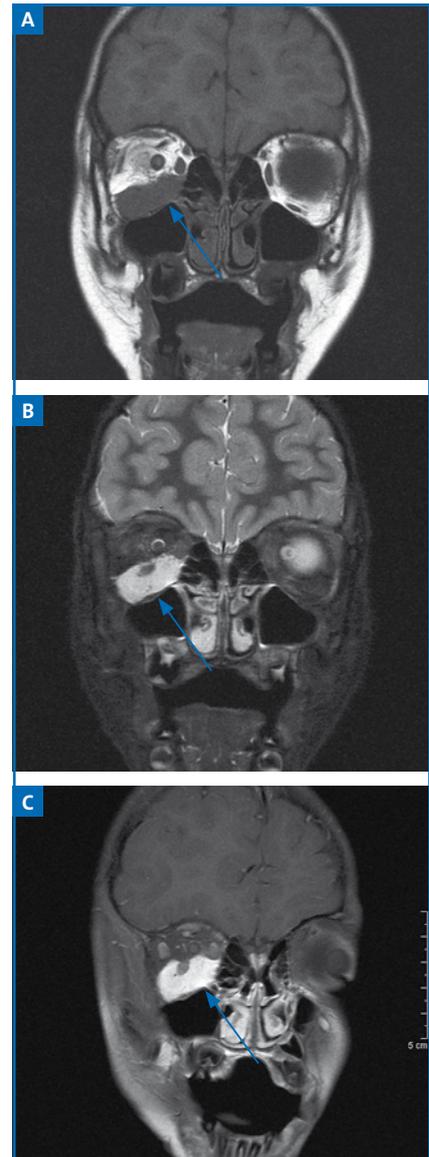
Certaines pathologies orbitaires inflammatoires, infectieuses, malformative ou traumatiques pourront aussi parfois poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un rhabdomyosarcome (myosites orbitaires inflammatoires, cellulite orbitaire pré ou rétroseptale, lymphangiome kystique en poussée ou hématome post-traumatique intra-orbitaire).

### Bilan initial

En fonction de leur localisation dans l'orbite, ces tumeurs peuvent être pré ou rétroseptales et intra (83 %) ou extraconiques (17 %). L'imagerie a un rôle central dans l'évaluation de l'extension locorégionale de la maladie au diagnostic. En imagerie par résonance magnétique (IRM), en séquence T1 comme T2, la tumeur a un signal intermédiaire entre celui des muscles et de la graisse orbitaire (**fig. 2**). Il existe un rehaussement net de la tumeur, plus

ou moins homogène, après injection de gadolinium. L'imagerie permet de préciser l'existence d'une extension "paraméningée" définie par un envahissement du toit de l'orbite, de la fente sphénoïdale, une tumeur au contact du nerf optique ou un envahissement des sinus ethmoïdaux ou maxillaires [4]. Au diagnostic, la majorité des enfants (70 %) a une atteinte strictement intra-orbitaire et 27 % une extension classée comme "paraméningée". Moins de 2 % des patients ont une tumeur d'emblée métastatique [3].

Le diagnostic de certitude repose sur l'étude histologique après biopsie chirurgicale de la tumeur. L'étude histologique permet de classer les rhabdomyosarcomes en deux sous-types [5]. La forme histologique embryonnaire est la forme la plus commune, regroupant environ 80 % des tumeurs orbitaires. Celle-ci est associée à un pronostic favorable. La forme alvéolaire est, quant à elle, rare dans cette localisation (10-20 %), et correspond à des tumeurs agressives de pronostic plus péjoratif qui nécessitent un traitement plus important. Pour cette dernière, il existe des anomalies génétiques pathogénomiques permettant de poser formellement le diagnostic du sous-type alvéolaire de RMS. Les plus fréquentes sont les translocations chromoso-



**FIG. 2 :** Aspect en IRM d'un rhabdomyosarcome orbitaire inférieur en coupes coronales, englobant le muscle oculomoteur droit inférieur. En séquence pondérée en T1, la tumeur (**flèche**) apparaît en isosignal aux muscles (**A**), en hypersignal en T2 avec saturation de la graisse (**B**) et son rehaussement après injection de gadolinium est franc (**C**). En raison de l'absence de contact avec le nerf optique, d'extension postérieure et d'envahissement sinusien, la tumeur est classée "non paraméningée".

miques (1;13) et (2;13) correspondant aux transcrits de fusion PAX3-FOXO1 et PAX7-FOXO1, analysables en biologie moléculaire par RT-PCR (PCR inverse) ou par FISH (fluorescence *in situ*) [6].

## LE DOSSIER

## Les tumeurs oculaires de l'enfant

Au diagnostic, le matériel de biopsie doit donc comporter une analyse histologique et en biologie moléculaire. Il est donc impératif que du matériel tumoral soit congelé (tumorothèque) afin de pouvoir pratiquer des analyses biologiques secondaires complémentaires dès que le diagnostic histologique soit posé [7].

La biopsie est réalisée par abord chirurgical sous anesthésie générale. Du fait de la grande chimio/radiosensibilité de cette tumeur, les chirurgies d'exérèse délabrantes au diagnostic ou secondaires sont à éviter. Les exérèses d'emblée doivent être évitées. Les exérèses secondaires, après chimiothérapie de réduction tumorale, seront uniquement réservées aux petites tumeurs, notamment palpébrales, pour lesquelles le geste chirurgical n'est pas fonctionnellement délétère. Les chirurgies mutilantes, de type énucléations ou exentérations, sont réservées uniquement aux tumeurs en rechute après radiothérapie.

### Traitements

La prise en charge des enfants atteints de rhabdomyosarcomes orbitaires doit être multidisciplinaire, faisant intervenir conjointement des oncologues pédiatres, ophtalmologues et radiothérapeutes. De plus, celle-ci doit au mieux s'inscrire dans un protocole thérapeutique international validé. Le traitement comprend de manière systématique une polychimiothérapie première de réduction tumorale dont le nombre de cures sera adapté en fonction des facteurs pronostiques connus dans cette maladie, sur une durée d'environ 6 mois [8]. Le rhabdomyosarcome est une tumeur très chimio-sensible pour laquelle de nombreux médicaments sont efficaces, principalement l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'actinomycine, la vincristine et la doxorubicine [1].

Afin d'améliorer le contrôle de la maladie, ce traitement systémique est souvent associé à un traitement local, réalisé en général après les premières cures de chimiothérapie. Dans la plupart des cas, le traitement local est une radiothérapie externe (36-54 Gy), principalement en cas de présence de facteurs de risque de mauvais pronostic ou en cas de rechute [9]. L'irradiation est le plus souvent externe. Certaines localisations palpébrales peuvent être traitées par une technique de curiethérapie. Ces options thérapeutiques doivent permettre de maintenir l'excellent taux de survie associé aux rhabdomyosarcomes de l'orbite, mais également s'astreindre à réduire les complications locales, notamment post-radicales, et générales liées à la chimiothérapie.

L'orbite est considérée comme une localisation favorable au sein des rhabdomyosarcomes, du fait d'une survie sans événement à 5 ans de plus de 65 % et d'une survie globale de plus de 85 % [10]. Une identification précise des facteurs pronostiques de cette pathologie a permis une meilleure stratification thérapeutique, les traitements importants systémiques et locaux, sources de séquelles à long terme étant réservés aux patients présentant une maladie agressive pouvant engager le pronostic vital. À l'opposé, les patients ayant un pronostic favorable peuvent être guéris parfois même sans irradiation orbitaire en première ligne [11]. Dans cette localisation, les facteurs de risque de mauvais pronostic motivant une chimiothérapie associée à de la radiothérapie locale sont un âge supérieur à 10 ans, une taille initiale de la tumeur au-dessus de 5 cm, une histologie alvéolaire, une extension paraméningée et/ou l'absence de rémission complète radiologique à l'issue des trois premières cures de chimiothérapie [8].

À long terme, les séquelles sont essentiellement locorégionales, secondaires à la radiothérapie et à l'importance de

l'atteinte tumorale initiale [10, 12, 13]. Dans notre expérience, les séquelles ophtalmologiques les plus fréquentes sont la cataracte (40 %), l'énophtalmie (30 %) et la kératoconjonctivite chronique (20 à 30 %). La rétinopathie post-radique et la sténose du canal lacrymal sont plus rares (10 à 15 %). L'acuité résiduelle médiane de l'œil homolatéral est de 4/10 [ $< 2/10 - 10/10$ ]. Le taux de conservation oculaire à 5 ans est de 90 % [13]. De plus, 30 à 40 % des patients irradiés présentent des séquelles structurales orbitaires à type d'asymétrie faciale et d'hypoplasie osseuse. L'importance de ces dernières a nécessité une chirurgie reconstructrice chez 15 % d'entre eux [13].

L'amélioration des techniques de radiothérapie, telles que l'utilisation plus fréquente de la protonthérapie ou de l'irradiation avec modulation d'intensité (IMRT), permet de mieux cibler les volumes irradiés et d'épargner d'appliquer des fortes doses sur les tissus sains à proximité de la tumeur. Les toxicités systémiques après chimiothérapie sont rares et modérées. Elles sont dominées par les atteintes rénales, tubulaires ou glomérulaires, liées notamment à l'utilisation de l'ifosfamide.

### Conclusions

Le bon pronostic global de cette pathologie avec des survies attendues supérieures à 85 % autorise à proposer des thérapeutiques adaptées à la gravité initiale de la maladie [14]. Néanmoins, les séquelles oculaires restent fréquentes et sont liées à l'évolution de la tumeur et aux traitements locaux comme la radiothérapie. Afin de minimiser celles-ci, le diagnostic doit être rapidement fait, de manière à débiter les traitements de chimiothérapie dans les jours suivant l'apparition de l'exophtalmie. L'IRM orbitaire suivie de la biopsie tumorale doivent être planifiées en urgence afin d'adresser rapidement l'enfant en

milieu d'oncologie pédiatrique spécialisé. Les complications ophtalmologiques et orbitaires tardives justifient un suivi ophtalmologique systématique et prolongé des patients traités pour un rhabdomyosarcome de l'orbite quels que soient les traitements administrés.

### Bibliographie

- ORBACH D, BRISSE H, HELFRE S *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital primary. *Expert Opin Pharmacother*, 2003;4:2165-2174.
- STURGIS EM, POTTER BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol*, 2003;15:239-252.
- HUH WW, ANDERSON JR, RODEBERG D *et al.* Orbital sarcoma with metastases at diagnosis: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2010;54:1045-1047.
- MERKS JHM, SALVO GLD, BERGERON C *et al.* Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol*, 2014;25:231-236.
- NEWTON WA JR, GEHAN EA, WEBBER BL *et al.* Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Inter-group Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*, 1995;76:1073-1085.
- SHERN JF, CHEN L, CHMIELECKI J *et al.* Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*, 2014;4:216-231.
- MISSIAGLIA E, WILLIAMSON D, CHISHOLM J *et al.* PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2012;30:1670-1677.
- OBERLIN O, REY A, SANCHEZ DE TOLEDO J *et al.* Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2012;30:2457-2465.
- BLANK LECM, KOEDOODER K, PIETERS BR *et al.* The AMORE protocol for advanced-stage and recurrent nonorbital rhabdomyosarcoma in the head-and-neck region of children: a radiation oncology view. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009;74:1555-1562.
- OBERLIN O, REY A, ANDERSON J *et al.* Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2001;19:197-204.
- BRENEMAN J, MEZA J, DONALDSON SS *et al.* Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012;83:720-726.
- HEYN R, RAGAB A, RANEY RB JR *et al.* Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. A report from the Inter-group Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*, 1986;57:1738-1743.
- BOUTROUX H, LEVY C, MOSSERI V *et al.* Long-term evaluation of orbital rhabdomyosarcoma in children. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2014 June 13.
- BOUTROUX H, CELLIER C, MOSSERI V *et al.* Orbital rhabdomyosarcoma in children: a favorable primary suitable for a less-invasive treatment strategy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014;36:605-612.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### EyeBrid Silicone en diamètre 14,90 mm

LCS annonce que le diamètre standard conseillé pour toutes les adaptations de lentilles EyeBrid Silicone est maintenant 14,90 mm au lieu de 15,50 mm. Le diamètre 15,50 mm reste toujours disponible pour des demandes particulières, mais le laboratoire conseille désormais le diamètre 14,90 mm en première intention puisque ce plus petit diamètre optimise le confort de port.

EyeBrid Silicone, la 1<sup>re</sup> lentille hybride en Silicone Hydrogel à renouvellement trimestriel de LCS, offre une solution de confort pour les porteurs de lentilles rigides, les cornées irrégulières et les forts amétropes.

LCS met à disposition des professionnels un package complet de solutions eLearning sur [www.laboratoire-lcs.com](http://www.laboratoire-lcs.com), comprenant des formations vidéo disponibles en ligne 24 h/24 7 j/7 et des Webinars interactifs permettant d'échanger avec le formateur tout le long de la formation. Pour accéder gratuitement aux formations en ligne et s'inscrire aux Webinars interactifs: [www.laboratoire-lcs.com/professionnels](http://www.laboratoire-lcs.com/professionnels) ou [elearning@laboratoire-lcs.com](mailto:elearning@laboratoire-lcs.com)

J.N.

D'après un communiqué de presse de LCS