

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

THESE N° 129 / 1.

**LES RHABDOMYOSARCOMES DE L'ORBITE
CHEZ L'ENFANT**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2004

PAR

REMI SERVANTIE

Né le 29 novembre 1976 à TULLE

EXAMINATEURS DE LA THESE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147235 6

Monsieur le Professeur ADENIS

Président

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Juge

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Juge

Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR

Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE. CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand (surnombre)	STATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (surnombre)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
AUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
ABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
ACROIX Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
BEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
BIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie
ESCLAIRE Françoise	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
JULIA Annie	laboratoire d'hématologie
LAPLAUD Paul	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
LOY Marie-Cécile	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
RONDELAUD Daniel	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
VERGNE-SALLE Pascale	Rhumatologie
VARDIN Catherine	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**



ANNEE 2004

THESE N° 129

**LES RHABDOMYOSARCOMES DE L'ORBITE
CHEZ L'ENFANT**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2004

PAR

REMI SERVANTIE

Né le 29 novembre 1976 à TULLE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ADENIS

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR

Président

Juge

Juge

Juge

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**MONSIEUR LE PROFESSEUR ADENIS
PROFESSEUR DES UNIVERSITES
OPHTALMOLOGIE
OPHTALMOLOGISTE DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE**

**VOUS M'AVEZ ACCUEILLI DANS VOTRE SERVICE
VOTRE SAVOIR, VOTRE DISPONIBILITE ET VOTRE GENTILLESSE
SONT UN EXEMPLE POUR MOI.
VOUS NOUS FAITES L'HONNEUR DE PRESIDER CE JURY DE
THESE,
PERMETTEZ MOI DE VOUS TEMOIGNER TOUTE MA GRATITUDE
ET MON PROFOND RESPECT.**

A NOS JUGES

**MADAME LE PROFESSEUR NICOLE TUBIANA-MATHIEU
PROFESSEUR DES UNIVERSITES
ONCOLOGIE
PRATICIEN HOSPITALIER
CHEF DE SERVICE**

**NOUS VOUS EXPRIMONS TOUTE NOTRE RECONNAISSANCE ET
NOTRE RESPECT POUR VOTRE ENSEIGNEMENT.
NOUS SOMMES TRES SENSIBLES A L'HONNEUR QUE VOUS NOUS
FAITES EN ACCEPTANT DE JUGER CE TRAVAIL.**

A NOS JUGES

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR LIONNEL DE LUMLEY-
WOODYEAR
PROFESSEUR DES UNIVERSITES
PEDIATRIE
MEDECIN DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE**

**VOUS NOUS FAITES L'HONNEUR DE JUGER CE TRAVAIL,
VEUILLEZ TROUVER ICI L'EXPRESSION DE NOTRE
RECONNAISSANCE ET DE NOTRE PROFOND RESPECT.**

A NOS JUGES

**MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCOIS LABROUSSE
PROFESSEUR DES UNIVERSITES
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PRATICIEN HOSPITALIER
CHEF DE SERVICE**

**VOUS AVEZ SPONTANEMENT ACCEPTE DE JUGER CE TRAVAIL,
SOYEZ REMERCIE
VEUILLEZ TROUVER ICI L'EXPRESSION DE NOTRE
RECONNAISSANCE ET DE NOTRE PROFOND RESPECT.**

AUX MEMBRES INVITES

**AU DOCTEUR PIERRE-YVES ROBERT
PRATICIEN HOSPITALIER
OPHTALMOLOGIE**

**VOS ENCOURAGEMENTS, VOS CONSEILS PRECIEUX ET VOS
CONNAISSANCES SONT UN EXEMPLE POUR MOI.
VEUILLEZ TROUVER ICI L'EXPRESSION DE MON PROFOND
RESPECT.**

AUX MEMBRES INVITES

MONSIEUR LE DOCTEUR CHRISTOPHE PIGUET

PRATICIEN HOSPITALIER

PEDIATRIE

**SOYEZ REMERCIE DE VOTRE AIDE DANS LA REALISATION DE
CE TRAVAIL.**

**VEUILLEZ TROUVER ICI L'EXPRESSION DE NOTRE PROFOND
RESPECT.**

AUX MEMBRES INVITES

**AU DOCTEUR JACQUES LASSUDRY
PRATICIEN HOSPITALIER
OPHTALMOLOGIE**

**SOYEZ REMERCIE DE VOTRE GENTILLESSE ET DE VOTRE AIDE
POUR LA REALISATION DE CE TRAVAIL,
VEUILLEZ TROUVER ICI L'EXPRESSION DE NOTRE PROFOND
RESPECT.**

REMERCIEMENTS

A MES PARENTS qui m'ont toujours soutenu pendant mes études,

A MARIE,

A MA SŒUR,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Le DOCTEUR CESSOT pour son soutien et son enseignement,

Le DOCTEUR DOURLHES pour ses conseils précieux et son enseignement,

Le DOCTEUR BARTHELEMY pour son accueil dans son service à BRIVE,

Le DOCTEUR VIDAL pour avoir guidé mes premiers pas d'interne en chirurgie,

Le DOCTEUR BARONI-LEGRAND pour son aide, les DOCTEURS MOURGUES et CAMEZIND,

Les DOCTEURS LONGUEVILLE et PEREL pour leurs aides,

Les INTERNES : AMELIE, LAETITIA, DENIS et DAMIEN,

Le personnel du service d'ophtalmologie du bloc opératoire, de l'hospitalisation et de la consultation,

Les secrétaires du service d'ophtalmologie,

L'ensemble du personnel du service de neuro-chirurgie.

PLAN

I INTRODUCTION	p.18
II RAPPEL ANATOMIQUE	p.20
1°) ORBITE OSSEUSE	p.21
2°) CONTENU ORBITAIRE	p.23
a) le globe oculaire	p.23
b) le nerf optique	p.24
c) les muscles oculo-moteurs	p.25
d) la graisse orbitaire	p.26
e) les vaisseaux	p.26
f) l'appareil lacrymal	p.26
3°) CANAL OPTIQUE ET VOIES OPTIQUES	
RETROCHIASMATIQUES	p.27
a) le canal optique	p.27
b) le chiasma optique	p.27
c) les voies optiques rétro-chiasmatiques	p.28
d) anatomie fonctionnelle	p.28

III EPIDEMIOLOGIE	p.32
1°) L'INCIDENCE	p.33
2°) LA LOCALISATION	p.35
3°) L'AGE	p.37
IV PRESENTATON CLINIQUE	p.38
1°) L'EXOPHTALMIE	p.39
2°) LES TROUBLES OCULO-MOTEURS	p.41
3°) LA BAISSSE D'ACUITE VISUELLE	p.42
4°) LE PTÔSIS	p.43
5°) LES SIGNES INFLAMMATOIRES	p.43
6°) LA DOULEUR	p.44
7°) LE FOND D'ŒIL	p.45
8°) L' EVOLUTIVITE	p.46
9°) LES SIGNES EN FAVEUR D UN ENVAHISSEMENT LOCO- REGIONAL	p.47
10°) LES SIGNES EN FAVEUR D UN ENVAHISSEMENT A DISTANCE	p.48
V ASPECTS RADIOLOGIQUES	p.51
1°) L'ASPECT SCANNOGRAPHIQUE	p.52
2°) L'ASPECT A L' IRM	p.55

3°) L'ASPECT ECHOGRAPHIQUE

p.57

**VI ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET
GENETIQUE**

p.59

1°) LE RHABDOMYOSARCOME EMBRYONNAIRE

p.61

a) macroscopie

p.61

b) microscopie

p.61

c) immuno-phénotype

p.64

d) ultra-structure

p.65

e) génétique

p.65

2°) LE RHABDOMYOSARCOME ALVEOLAIRE

p.67

a) macroscopie

p.67

b) microscopie

p.67

c) immuno-phénotype

p.68

d) génétique

p.68

3°) LE RHABDOMYOSARCOME PLEOMORPHE

p.70

a) macroscopie

p.70

b) microscopie

p.70

c) immuno-phénotype

p.70

d) ultra-structure

p.70

e) génétique

p.70

VII LES CLASSIFICATIONS

p.72

1°) LA CLASSIFICATION DE L'O.M.S.(Organisation mondiale de la santé) p.73

2°) LA CLASSIFICATION DE LA S.I.O.P. (société internationale d'oncologie pédiatrique): p.73

3°) LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES RHABDOMYOSARCOMES (I.C.R.) p.74

4°) LA CLASSIFICATION D'HORN ET ENTERLINE (I.R.S. I et II) p.75

5°) LA CLASSIFICATION DU NATIONAL CANCER INSTITUTE p.75

6°) LA CLASSIFICATION T.N.M. p.76

VIII LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

p.79

1°) LES CELLULITES ORBITAIRES p.80

2°) LES INFLAMMATIONS ORBITAIRES IDIOPATHIQUES p.81

3°) LE KYSTE DERMOIDE p.82

4°) L'HEMANGIOME CAPILLAIRE p.84

5°) LE LYMPHANGIOME ORBITAIRE p.86

6°) LE GRANULOME EOSINOPHILE p.88

7°) LES LYMPHOMES ORBITAIRES p.90

8°) LE SARCOME GRANULOCYTIQUE p.90

9°) LES METASTASES DE NEUROBLASTOME p.91

10°) LES TUMEURS ORBITAIRES CONGENITALES p.91

11°) LES TUMEURS PROPAGEES A L'ORBITE	p.92
--	-------------

IX TRAITEMENT DES RHABDOMYOSARCOMES

	p.93
1°) L'ETUDE SIOP 75	p.94
2°) L'ETUDE MMT 84	p.95
3°) L'ETUDE MMT 89	p.96
4°) L'ETUDE MMT 95	p.98
a) le traitement du groupe « 95.1 »	p.101
b) le traitement du groupe « 95.2 »	p.102
c) le traitement du groupe « 93.3 »	p.103
d) le traitement du groupe « 95.4 »	p.109

X PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

1°) CAS CLINIQUE NUMERO 1	p.111
2°) CAS CLINIQUE NUMERO 2	p.113
3°) CAS CLINIQUE NUMERO 3	p.116
4°) CAS CLINIQUE NUMERO 4	p.120
5°) CAS CLINIQUE NUMERO 5	p.122
6°) CAS CLINIQUE NUMERO 6	p.123

XI DISCUSSION

p.126

XII CONCLUSION

p.144

INTRODUCTION

I INTRODUCTION

Les tumeurs orbitaires primitives de l'enfant, et en particulier les rhabdomyosarcomes, sont peu fréquentes. Elles peuvent poser des problèmes de prise en charge thérapeutique et diagnostique non négligeables pour lesquelles l'examen anatomo-pathologique et cytogénétique désormais sont d'une aide considérable.

Nous aborderons au cours de ce travail les particularités cliniques, radiologiques, anatomo-pathologiques et génétiques des rhabdomyosarcomes orbitaires chez l'enfant. Le protocole thérapeutique actuel de la S.I.O.P.(Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) sera détaillé, associé à un rappel historique des études précédentes.

Enfin, les différents cas de rhabdomyosarcomes, traités dans les services de pédiatrie et d'ophtalmologie du Centre hospitalier universitaire DUPUYTREN, seront présentés et discutés. Deux cas de rhabdomyosarcomes orbitaires suivis par le Docteur LASUDRY seront également inclus et détaillés en partie dans notre présentation de cas.

Ce travail a été rendu possible grâce à la collaboration de plusieurs médecins du service de pédiatrie du CHU Limoges : le Professeur DE LUMLEY et le Docteur PIGUET , du service d'anatomopathologie : le Professeur LABROUSSE, du service d'ophtalmologie de l'hôpital de Bruxelles : le Docteur LASUDRY, du service d'ophtalmologie du CHU PELLEGRIN à Bordeaux : le Docteur LONGUEVILLE, du service d'ophtalmologie du CHU DUPUYTREN : le Professeur ADENIS et le Docteur ROBERT. Ceci souligne la nécessité d'une approche multi-disciplinaire afin de proposer à ces enfants un traitement approprié et efficace.

RAPPEL ANATOMIQUE

II RAPPEL ANATOMIQUE

1) ORBITE OSSEUSE :

C'est une cavité paire et symétrique disposée à la jonction cranio-faciale. Elle se situe sous la fosse crânienne antérieure, en dehors et au dessus des cavités sinusiennes, et en dedans de la fosse temporale. L'orbite a la forme d'une pyramide quadrangulaire à base antérieure ouverte et à sommet postérieur. Elle comporte ainsi 4 parois.

La paroi médiale est à peu près sagittale, alors que la paroi latérale est fortement oblique en avant et latéralement ; La paroi supérieure, est concave vers le bas et latéralement. Il en résulte que l'axe de l'orbite est orienté vers l'avant et latéralement, formant avec l'axe visuel strictement antéro-postérieur un angle de l'ordre de 23° (en réalité un peu variable en fonction de la morphologie faciale). La base antérieure est plus large que haute (40/35mm). La profondeur orbitaire moyenne est d'environ 40 mm.

La paroi supérieure ou plafond de l'orbite est constituée en avant par la face exocrânienne de la partie orbitaire du frontal et en arrière par la petite aile du sphénoïde. Elle est bosselée par les empreintes cérébriformes. Elle comporte dans sa partie antéro-latérale la fosse de la glande lacrymale et dans sa partie antéro-médiale la fosse trochléaire pour la trochlée du muscle oblique supérieur.

La paroi médiale est constituée d'avant en arrière par 4 os :

- le processus frontal du maxillaire limité en arrière par la crête lacrymale antérieure
- l'os lacrymal avec la crête lacrymale postérieure
- la très fine lame orbitaire de l'ethmoïde, paroi latérale du labyrinthe ethmoïdale
- la partie antérieure de la face latérale du corps du sphénoïde

La paroi inférieure ou plancher de l'orbite est constituée de 3 os :

- en avant et latéralement par la face orbitaire de l'os zygomatique
- plus médialement et dans sa plus grande partie par la face orbitaire du maxillaire
- tout en arrière par le processus du palatin

Elle est parcourue d'arrière en avant par le sillon infra-orbitaire qui se transforme en avant en canal infra-orbitaire. Celui-ci s'ouvre sous le rebord orbitaire inférieur sur la partie postérieure, la paroi latérale est constituée par la partie verticale de la grande aile du sphénoïde. La paroi séparant l'orbite du sinus maxillaire est particulièrement mince. La paroi latérale est formée en avant par le processus frontal de l'os zygomatique et de l'os frontal en haut.

La base antérieure est ouverte et limitée par 4 bords :

- le rebord orbitaire supérieur avec l'incisure supra-orbitaire parfois véritable foramen supra-orbitaire
- le rebord orbitaire inférieur avec la jonction maxillo-zygomatique
- le rebord orbitaire latéral avec la suture fronto-zygomatique
- le rebord orbitaire médial avec la crête lacrymale antérieure.

A mi-hauteur des rebords orbitaires latéral et médial se situent respectivement les repères du canthus externe et du canthus interne.

L'orbite communique avec les régions voisines par plusieurs orifices :

- la fissure orbitaire inférieure (fente sphéno-maxillaire), disposée à la limite des parois inférieure et latérale, fait communiquer l'orbite avec la fosse ptérygo-palatine en dedans, avec l'espace rétro-zygomato-maxillaire en dehors. Elle se prolonge vers l'avant par le sillon infra-orbitaire contenant l'artère et le nerf du même nom.
- la fissure orbitaire supérieure (fente sphénoïdale) est située à la jonction des parois latérale et supérieure entre la petite aile du sphénoïde en haut, la grande aile en bas. Elle fait communiquer l'orbite avec la fosse crânienne moyenne. Elle est traversée par les nerfs de l'oculo-motricité, les branches du nerf ophtalmique (V1) et par les

courants veineux supérieur et inférieur de l'orbite. Sa partie toute médiale correspond à l'apex ou sommet de l'orbite.

- le canal optique, creusé dans la petite aile du sphénoïde correspondant au passage du nerf optique, est oblique en bas, en avant et latéralement. Il ne représente pas l'axe de l'orbite car son obliquité en dehors est bien plus forte que celle de cet axe.
- le canal lacrymo-nasal fait communiquer l'orbite avec le méat inférieur de la cavité nasale. Son extrémité supérieure est formée par la fosse du sac lacrymal disposée entre les crêtes lacrymales antérieure et postérieure.

2) LE CONTENU ORBITAIRE :

a) LE GLOBE OCULAIRE :

Le globe oculaire occupe la partie antérieure de l'orbite qu'il déborde de telle sorte que la ligne bicanthale externe laisse en avant d'elle les deux tiers antérieurs du globe, en arrière d'elle le tiers postérieur. Il est également plus rapproché de la paroi latérale que de la paroi médiale de l'orbite. Le globe oculaire est sphérique, avec un petit bombement antérieur dû à la cornée. En raison de son aspect sphérique, on distingue à l'œil un équateur disposé dans le plan frontal, le séparant en hémisphères antérieur et postérieur. Il comporte un pôle antérieur, un pôle postérieur et des méridiens. La longueur axiale totale tracée entre les deux pôles est voisine de 23,5 mm pour l'œil emmétrope. Le diamètre équatorial est légèrement inférieur à cette valeur.

Le contour du globe est formé à l'extrémité antérieure par une seule membrane fibreuse, la cornée ; sur le reste du pourtour, par une paroi constituée de trois couches concentriques :

- la sclère : membrane fibreuse de soutien
- la choroïde : membrane vasculaire
- la rétine : membrane nerveuse sensorielle

La sclère est percée en arrière d'un orifice duquel se dégage le nerf optique. Par rapport au pôle postérieur de l'œil, cet orifice est médial de 3mm et inférieur de 1mm. A ce niveau, la gaine dure-mérienne du nerf optique rejoint la sclère. La choroïde, épaisse au pôle postérieure s'amincit progressivement vers l'hémisphère antérieur. Sa surface interne tournée vers la rétine est noire, constituée par des pigments de mélanine. Elle est fortement vascularisée par les artères ciliaires courtes disposées en couronne autour du nerf optique. La choroïde comporte une couche superficielle ou membrane de Bruch recouverte en dedans par la rétine. La membrane de Bruch soutient la couche sensorielle et forme une barrière à l'extension des tumeurs choroïdienne vers le vitré. Seule la partie postérieure de la rétine est fonctionnelle et renferme les cônes et bâtonnets. A ce niveau, apparaissent deux zones particulières :

- la macula au pôle postérieur de l'œil (zone centrale de l'acuité visuelle)
- la tête du nerf optique ou papille (tache aveugle).

L'intérieur du globe oculaire est subdivisé en deux cavités par le cristallin :

- la chambre antérieure
- la cavité vitrénne

Le cristallin, lentille biconvexe, d'épaisseur centrale maximale de 3,75 mm, est limité sur son pourtour par l'iris en avant et le corps ciliaire en arrière. Le corps ciliaire et l'iris forment l'expansion antérieure de la choroïde, l'ensemble constituant l'uvée. En avant entre la cornée et l'iris se dispose la chambre antérieure remplie d'humeur aqueuse produite par le corps ciliaire. La profondeur de la chambre antérieure est de 3,25 mm. Entre l'iris et le cristallin se trouve la chambre postérieure. En arrière du cristallin et du corps ciliaire se dispose la cavité vitrénne, représentant la majeure partie du contenu oculaire.

Au cours de la croissance, le globe oculaire atteint pratiquement sa taille adulte à l'âge de 4 ans. Depuis la naissance jusqu'à la fin de la croissance oculaire, la profondeur de la chambre antérieure diminue ; l'épaisseur du cristallin augmente ; la profondeur du vitré et la longueur axiale totale de l'œil ne se modifient pas dans leurs proportions respectives.

b) LE NERF OPTIQUE :

Il fait suite à la papille ou tête du nerf optique et se dirige en arrière et médialement vers le canal optique. Il apparaît rarement rectiligne ; le plus souvent il est ondulé dans le plan transversal et dans son plan sagittal oblique. Ces ondulations correspondent à la réserve d'allongement du nerf lors des mouvements oculaires. Globalement, son axe antéro-postérieur fait un angle de 23° par rapport à l'axe oculaire. Son diamètre moyen est de 4 mm. Ce diamètre représente en réalité le tronc axonal au centre, la gaine dure-mérienne en périphérie, et entre les deux se trouve l'espace de LCR habituellement virtuel. Ce n'est que lors d'une hypertension intracrânienne que cet espace de LCR devient apparent.

c) LES MUSCLES OCULO-MOTEURS :

Ils sont représentés par 6 muscles, auxquels se rattache un 7^e muscle de par sa situation intra-orbitaire : le muscle releveur de la paupière supérieure. Les 6 muscles sont représentés par 4 muscles droits et 2 muscles obliques. Les muscles droits sont au nombre de quatre : supérieur, inférieur, médial et latéral. Ils divergent en forme de cône du sommet de l'orbite jusqu'à l'hémisphère antérieur du globe oculaire. Leur insertion postérieure se fait sur l'anneau tendineux commun (anneau de ZINN) disposé sur le pourtour médial de la fissure orbitaire supérieure. Ils se dirigent en avant en suivant la paroi orbitaire correspondante. De section ovalaire en arrière, ils s'aplatissent progressivement vers l'avant. Ils se terminent chacun par une lame tendineuse se fixant sur la sclère en avant de l'équateur à 6 ou 7 mm en arrière de la cornée. Le muscle oblique supérieur se détache du sommet de l'orbite en dedans du canal optique. Il se dirige vers l'avant en longeant l'angle supéro-médial de l'orbite, au-dessus du muscle droit médial. A sa partie tout antérieure, il s'engage dans une trochlée pour se réfléchir vers le dehors, le bas et l'arrière. Il passe alors sous le muscle droit supérieur et se termine sur le quadrant supéro-latéral de l'hémisphère postérieur du globe oculaire. Le muscle oblique inférieur naît du plancher orbitaire en dehors du canal lacrymo-nasal ; Il va en dehors et en arrière, passe sous le muscle droit inférieur, et se termine sur le quadrant inféro-latéral de l'hémisphère postérieur du globe oculaire. Le muscle releveur de la paupière supérieure naît du sommet de l'orbite au-dessus du canal optique. Sur la partie postérieure de son trajet, il se confond en imagerie avec le muscle droit supérieur. Il est rectiligne vers l'avant en longeant au plus près la paroi orbitaire supérieure et s'étale en avant dans la paupière supérieure.

Bien que les nerfs moteurs de ces muscles ne se voient jamais en imagerie dans leur trajet intra-orbitaire, il est utile pour la compréhension de la pathologie de se souvenir que le III (nerf oculo-moteur) innerve tous les muscles de l'orbite, à l'exception du muscle droit latéral innervé par le VI (nerf abducens) et du muscle oblique supérieur innervé par le IV (nerf trochléaire).

d) LA GRAISSE ORBITAIRE :

Elle remplit tous les espaces intra-orbitaires laissés libres par le globe oculaire, les muscles, les vaisseaux et les nerfs. Contrairement à la notion classique de deux couches concentriques extra-et intra-conales, le tissu adipeux forme une masse continue très lobulée par d'importantes travées conjonctives, souvent organisées en faisceaux parallèles aux parois orbitaires, à la surface du globe oculaire et à celle des muscles. Ainsi, la subdivision en espaces extra-et intra-conal ne résulte que d'une habitude de lecture des coupes d'imagerie dans le but d'une systématisation topographique.

e) LES VAISSEAUX :

La vascularisation des structures intra-orbitaires est riche. Elle est sous la dépendance de l'artère ophtalmique et de ses nombreuses branches et de deux courants veineux ophtalmiques supérieur et inférieur. Malgré cette richesse vasculaire, seuls l'artère ophtalmique et le courant veineux ophtalmique supérieur sont identifiables en imagerie. L'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne, parcourt le canal optique en dessous du nerf optique. Dans l'orbite, elle contourne le nerf latéralement puis par le haut pour aller en direction antéro-médiale. La veine ophtalmique supérieure relie la veine faciale au sinus caverneux. Sus-jacente au nerf optique, elle suit à peu près en sens inverse le trajet de l'artère ophtalmique.

f) L'APPAREIL LACRYMAL :

Il comporte deux parties : la glande sécrétoire et l'appareil canalaire excréteur. La glande lacrymale se dispose au-dessus et en dehors du globe oculaire.

Elle mesure environ 15 mm sur 8 mm et est constituée de deux parties : une principale ou orbitaire, une accessoire ou palpébrale en continuité. Les canalicules palpébraux supérieur et inférieur recueillent les larmes à la partie médiale de la fente palpébrale. Ils se réunissent en un canal qui se jette dans le sac lacrymal qui se situe au canthus interne. Le sac lacrymal s'ouvre dans le canal lacrymo-nasal dont le trajet est quasi-vertical un peu oblique en arrière, d'un calibre de 6 à 7 mm. Il s'abouche dans la cavité nasale correspondante sous le cornet inférieur au niveau du méat inférieur. A ce niveau se trouve un rétrécissement, la valvule de Hassner.

3) LE CANAL OPTIQUE ET LES VOIES OPTIQUES RETRO-ORBITAIRES

a) LE CANAL OPTIQUE :

Le canal optique représente pour le nerf optique la transition entre l'orbite et la fosse crânienne moyenne. Sa configuration varie en fonction de l'âge. De forme cylindrique chez le nouveau né, il prend l'aspect d'un cylindre tronqué chez l'adulte car sa paroi supérieure croît beaucoup plus que sa paroi inférieure. Sa section presque circulaire chez le nouveau-né devient chez l'adulte triangulaire à base supérieure à son extrémité endocrânienne et ovale à grand axe vertical à son extrémité orbitaire. Par rapport à l'horizontale (plan de FRANCFORT-VIRCHOW), le canal optique fait un angle voisin de 15° chez l'adulte. Par rapport au plan sagittal, l'axe du canal optique fait un angle de 40°. Le processus clinéoïde antérieur apparaît dans les mêmes plans de coupe transversaux que le canal optique qu'il borde en arrière et latéralement. Assez souvent des expansions pneumatiques du sinus sphénoïdal contournent le canal optique vers la petite aile du sphénoïde et le processus clinéoïde antérieur.

b) LE CHIASMA OPTIQUE :

De chaque côté, en arrière du canal optique, le nerf optique continue à cheminer en direction postéro-médiale dans la fosse crânienne moyenne. A ce niveau, il laisse en dehors de lui l'artère carotide interne qui débouche de la partie haute du sinus caverneux.

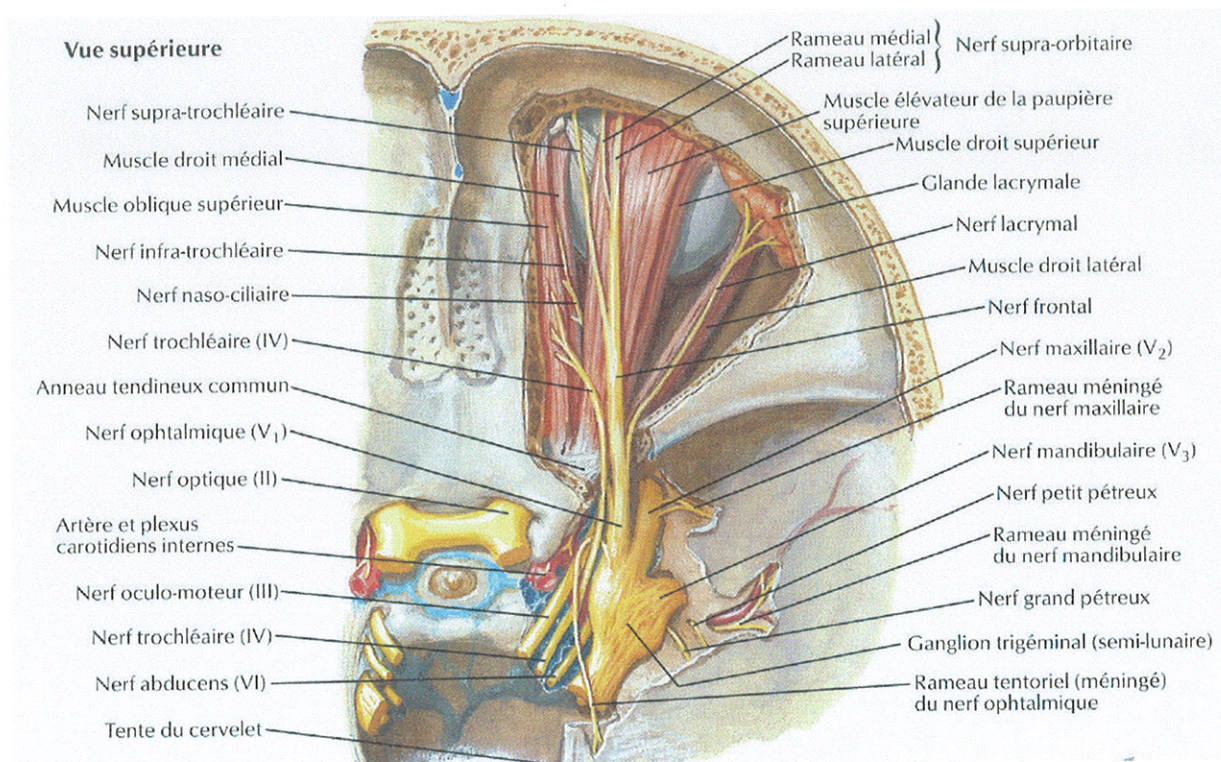
Les deux nerfs optiques rejoignent le chiasma, en arrière émergent les deux tractus optiques qui représentent les deux branches postérieures. Le chiasma lui-même est donc une lame nerveuse plane en forme de « X » à disposition horizontale au-dessus de la fosse hypophysaire dont il est séparé par un espace de LCR : la citerne optique. La face supérieure du chiasma entre dans la constitution du plancher du 3^e ventricule. Sur le plan fonctionnel, le chiasma lui-même représente une structure de décussation partielle des fibres optiques.

c) LES VOIES OPTIQUES RETRO-CHIASMATIQUES :

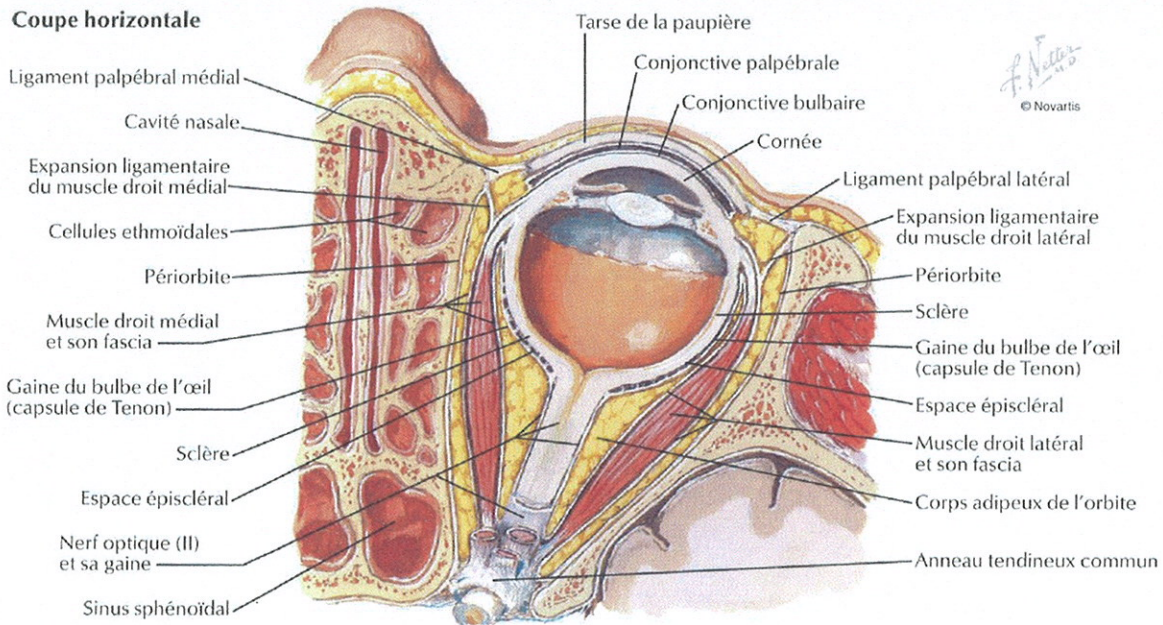
Le tractus optique relie de chaque côté l'angle postérieur du chiasma au corps géniculé latéral de thalamus (80° des fibres) en contournant le mésencéphale d'avant en arrière. Les 20% des fibres restantes vont vers le colliculus supérieur pour participer à la régulation de l'accommodation et à certaines voies réflexes. Du corps géniculé latéral, les voies optiques gagnent les radiations optiques qui décrivent leur boucle dans la région temporale avant d'atteindre au cortex occipital l'aire striée n° 17, où ces voies se terminent selon une rétinotopie codifiée autour de la scissure calcarine.

d) ANATOMIE FONCTIONNELLE :

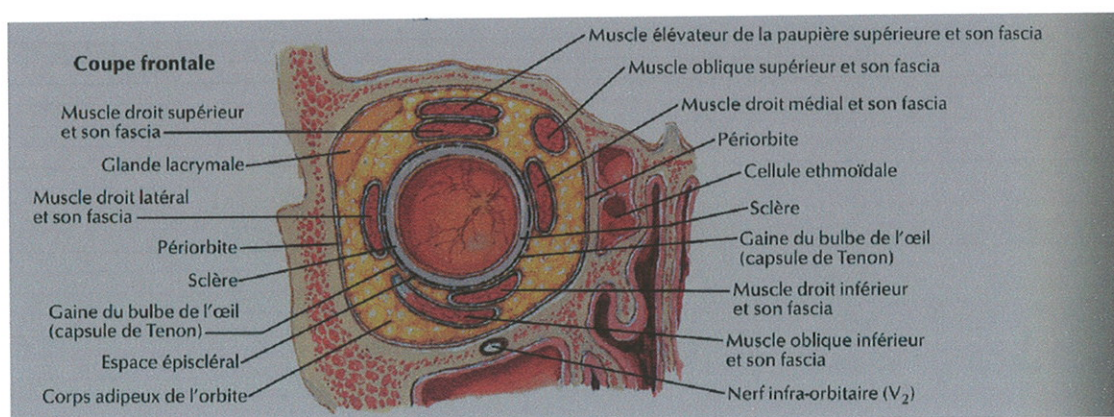
Chaque nerf optique contient des fibres issues de la rétine nasale (champ visuel temporal) et de la rétine temporale (champ visuel nasal) de l'œil correspondant. La décussation partielle de ces fibres au niveau du chiasma fait que les fibres de rétine nasale croisent vers le tractus optique contro-latéral, alors que les fibres de la rétine temporale restent du même côté. Ainsi à partir du chiasma, les voies optiques contiennent un hémichamp visuel controlatéral : le tractus optique droit contient les fibres de la rétine temporale droite et de la rétine nasale gauche, c'est-à-dire couvrant l'hémichamp visuel gauche. De même, le tractus optique gauche couvre l'hémichamp visuel droit. Les fibres maculaires sont à la fois directes et croisées.



SCHEMA 1 : Vue supérieure de l'orbite.



SCHEMA 2 : Coupe horizontale de l'orbite passant par le nerf optique.



SCHEMA 3 : Coupe orbitaire frontale visualisant les rapports entre les muscles oculomoteurs et la graisse orbitaire.

Les schémas 1,2 et 3 sont issus de l'Atlas d'Anatomie Humaine NETTER F.H. 2^{ème} Edition, 1997.

EPIDEMIOLOGIE

III EPIDEMIOLOGIE

1) L'INCIDENCE :

Les rhabdomyosarcomes représente la tumeur maligne orbitaire (primitive ou non) la plus fréquente chez l'enfant, ils représentent toutes localisations confondues le plus fréquent des sarcomes des tissus mous (85).

En terme de pourcentage, ils constituent 4 à 5 % de l'ensemble des cancers de l'enfant (107) et 20% des tumeurs des tissus mous. De façon approximative 250 cas de rhabdomyosarcomes sont diagnostiqués chaque année aux USA (125).

Le tableau suivant représente la fréquence des différents types de tumeurs chez l'enfant d'après BEY (15).

Type de la tumeur	Fréquence
Leucémie	30%
Tumeurs du système nerveux central	18%
Lymphome non hodgkinien	14%
Neuroblastome	8%
Néphroblastome	6%
Rhabdomyosarcome embryonnaire	6%
Ostéosarcome et Chondrosarcome	5%
Rétinoblastome	3%
Sarcome d'Ewing	3%
Carcinome du cavum	1%
Autres	6%

Le tableau suivant représente le pourcentage des tumeurs bénignes dans la pathologie tumorale orbitaire de l'enfant (116).

Auteurs	Pourcentage
SHIELDS	52%
BULLOCK	58%
CHAR	75%
VOLPE	90%
KODSI	81%

Compte tenu de la disparité des résultats retrouvés dans ces séries, il sera nécessaire de confirmer par l'examen anatomopathologique le caractère bénin ou malin du processus tumoral.

2) LA LOCALISATION TUMORALE:

Les rhabdomyosarcomes orbitaires sont définis par la survenue de ce type de tumeur au voisinage du globe oculaire. La plupart de ces rhabdomyosarcomes sont localisés au niveau des tissus mous de l'orbite.

De façon plus rare, ils peuvent survenir au niveau des annexes oculaires, HORN et ENTERLINE retrouvent dans leur série 21% d'atteinte palpébrale primitive (45), ou au niveau intra-oculaire constituant dans ce cas le groupe des rhabdomyosarcomes de l'uvéa antérieure (situés au niveau de l'iris) (31,109).

La répartition des organes atteints de façon primitive est variable en fonction des différentes séries de la littérature. WEISS retrouve 45 % de localisation au niveau de la tête et du cou, 40% au niveau du tronc et enfin 15% au niveau des extrémités (122).

Entre 25 et 35 % des localisations rhabdomyosarcomes de la tête et du cou sont localisés à l'orbite, 50 % sont para-méningés et les 25 % restants dans des sites variables tels que la face, la muqueuse buccale, l'oropharynx et le larynx entre autre (125,69).

En ce qui concerne la localisation intra- orbitaire, ROOTMAN décrit 50% de forme rétro-oculaire, 25% de localisation supérieure et 12% de localisation inférieure (94).

Les rhabdomyosarcomes peuvent être localisés dans divers organes, il semble exister une corrélation entre la localisation et le type anatomo-clinique. Le type embryonnaire atteint de façon préférentielle la tête et le cou avec une localisation prédominante orbitaire, le type alvéolaire se localise également de façon fréquente au niveau de la tête et du cou, les rhabdomyosarcomes de type botryoïde prédominent au niveau du tractus uro-génital, enfin le type pléomorphe atteint surtout les extrémités et en particulier les muscles squelettiques (94).

Le tableau suivant représente selon NEWTON W. la relation entre le type histologique et la localisation tumorale des patients des études IRS I et II (75).

Localisation	embryonnaire	Alvéolaire	botryoïde	pléomorphe
Tête et cou	71%	13%	2%	-
Extrémités	24%	2%	20%	-
Tronc	19%	30%	-	2%
Génito-urinaire	71%	2%	20%	<1%

3) L'AGE DE SURVENUE :

Les rhabdomyosarcomes de l'orbite surviennent de façon préférentielle chez les enfants (63), même si des formes orbitaires ont été décrites dans la littérature à des âges très avancés (l'observation d'un homme âgé de 78 ans a été rapportée)(104,44).

La survenue d'un rhabdomyosarcome orbitaire reste néanmoins rare après 40 ans (44).

Les séries présentent un âge moyen de survenue variable, BELMEKI décrit dans sa série un âge moyen de 4,2 ans (de 1 an pour le plus jeune à 15 ans pour le plus âgé)(110)

SHIELDS décrit un âge moyen de 7 à 8 ans (104).

Certains rhabdomyosarcomes peuvent survenir dès la naissance de l'enfant, ce serait le cas de 2 %des rhabdomyosarcomes de l'enfant selon LOBE (64).

De même la survenue d'un rhabdomyosarcome avant l'âge de un an est très rare, 5% selon RAGAB (86).

L'âge tout comme la localisation tumorale primitive est fortement corrélé aux sous types anatomo-pathologiques. Ainsi les formes embryonnaires et botryoïdes surviennent de préférence entre 0 et 15 ans. La forme alvéolaire atteint classiquement des enfants plus âgés, entre 15 et 25 ans (62).

**PRESENTATION
CLINIQUE**

IV PRESENTATION CLINIQUE

Les circonstances de découverte d'une tumeur de l'orbite et en particulier d'un rhabdomyosarcome sont multiples et variées. Le plus souvent l'enfant est amené en consultation par ses parents devant la présence d'un « gros œil » unilatéral parfois il peut s'agir d'un signe clinique découvert de façon fortuite par le pédiatre ou le médecin traitant. Nous détaillerons au cours de ce chapitre les différents signes que l'on peut observer et que l'on doit rechercher lorsque l'on suspecte un processus tumoral orbitaire.

1) L'EXOPHTALMIE :

Tout d'abord il est nécessaire d'affirmer l'exophtalmie afin d'éliminer une fausse exophtalmie qui peut être liée à un gros œil unilatéral (myopie forte unilatérale, buphtalmie dans le cadre d'un glaucome congénital), à un petit œil controlatéral (hypermétropie importante), à des malpositions palpébrales (ptôsis et rétraction palpébrale), à un recul des muscles oculomoteurs ou bien à une asymétrie faciale. Cette saillie du globe oculaire en avant du cadre osseux traduit une poussée mécanique par un processus intra-orbitaire occupant de l'espace.

On peut quantifier cette exophtalmie soit grâce au scanner soit grâce à l'exophtalmomètre de HERTEL (il comporte une tige centrale munie de deux appuis latéraux qui seront placés pour la mesure au niveau des canthus externes pour permettre, grâce à l'utilisation de la même valeur intercanthale, une mesure reproductible. Il possède également deux miroirs latéraux sur lesquels on note la projection de la cornée quand le patient regarde devant lui). C'est une méthode simple et rapide pour un suivi régulier d'une exophtalmie.

Il permet de noter la position du sommet de la cornée par rapport au canthus externe. Les valeurs exophtalmométriques selon l'âge de l'enfant sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Valeurs exophtalmométriques normales chez l'enfant (116):

AGE	Valeurs exophtalmométriques
3 ans	9,11 mm +1,57 DS
5 ans	9,94 mm +2,04 DS
7 ans	11,30 mm +1,35 DS
10 ans	11,67 mm +1,38 DS

Elles permettent de faire le diagnostic de l'exophtalmie mais également de chiffrer l'importance de cette dernière. Grâce à cette mesure il sera possible de noter l'évolution de l'exophtalmie. Une différence de deux millimètres entre les deux globes oculaires permet d'affirmer l'exophtalmie.

Au scanner si le globe oculaire reste en arrière de la ligne bicantahle il s'agit d'une exophtalmie grade I, si la partie postérieure du globe oculaire affleure la ligne bicantahle l'exophtalmie est dite de grade II et enfin de grade III lorsque la totalité du globe oculaire est projetée en avant de cette ligne.

Les éléments caractéristiques de cette dernière sont à préciser car ils permettront d'apporter des éléments importants sur la nature et la localisation de la lésion en cause.

Son caractère bilatéral, rarement observé chez l'enfant, évoque plutôt une pathologie endocrinienne (orbitopathie basedowienne) ou d'autres étiologies plus rares (inflammation idiopathique, anomalies cranio-faciales, pathologies vasculaires (thrombose du sinus caveux, varices bilatérales), les lymphomes et les lésions bilatérales de la glande lacrymale (syndrome de Goujerot-Sjögren...). Une exophtalmie unilatérale orientera vers une pathologie tumorale bénigne ou maligne.

La présence d'une exophtalmie axile (antéro-postérieure) orientera vers une lésion intra-conique (chez l'enfant le gliome du nerf optique est une priorité diagnostic à évoquer devant la découverte d'une exophtalmie axile).

Une exophtalmie non axile sera plutôt en faveur d'une pathologie extra-conique ou bien mixte, intra et extra-conique. Elle entraîne un déplacement du globe oculaire à l'opposé du siège de la lésion et va ainsi entraîner une limitation de la motilité du globe oculaire dans certaines directions.

L'aspect réductible ou non sera recherché par une pression sur le globe oculaire. De même sa pulsatilité et la présence ou non d'un souffle audible à distance ou lors de l'auscultation sont des éléments précieux pour le diagnostic différentiel.

L'exophtalmie est le signe d'appel le plus souvent retrouvé en matière de pathologie orbitaire.

Le tableau suivant représente le pourcentage de patients présentant une exophtalmie dans différentes séries de rhabdomyosarcomes rapportées dans la littérature (47, 110, 127).

SERIES	Pourcentage d'exophtalmies retrouvées
JONES (62 cas)	100%
ZIMMERMAN (55 cas)	75%
SCHUSTER	71%

La découverte d'une exophtalmie orientera vers la recherche d'une masse palpable dont les caractéristiques seront précisées (consistance, mobilité, douleur...). Ces éléments permettront de guider et donc d'optimiser la biopsie chirurgicale.

2) LES TROUBLES OCULO-MOTEURS :

Les mécanismes responsables de ces troubles oculo-moteurs sont également très variés. Il peut s'agir soit d'une atteinte directe d'un ou plusieurs muscles oculo-moteurs par le processus tumoral, d'un déplacement du muscle par un effet de masse, d'une perte de ses rapports anatomiques normaux, soit d'une atteinte d'un ou plusieurs nerfs oculo-moteurs.

L'atteinte du nerf peut se faire soit par compression soit par infiltration et envahissement direct. Un syndrome de restriction cicatriciel peut exister après chirurgie en présence d'une lésion très infiltrante et localisée au niveau d'un des muscles oculo-moteurs.

L'examen clinique s'attachera à rechercher une déviation du globe oculaire ainsi qu'une éventuelle limitation de la motilité du globe oculaire.

Une prise en charge avec les orthoptistes est indispensable initialement mais également pendant toute la phase du traitement. Ce bilan orthoptique étudiera outre l'acuité visuelle, le degré de déviation, la possibilité de fusion, de divergence et de convergence. Une amblyopie sera également recherchée lors de l'examen initial. Ce bilan se terminera par la réalisation d'un test de HEES LEES-LANCASTER(en fonction de l'âge de l'enfant) qui permettra d'apprécier de façon reproductible l'oculo-motricité. L'évolution des troubles oculo-moteurs sera ainsi objectivée.

La diplopie (sensation de vision double) se rencontre dans les tumeurs extraconiques ou intra et extraconiques surtout chez le grand enfant. En effet chez l'enfant plus petit elle est souvent absente en raison de son aptitude à neutraliser.

Il est nécessaire de distinguer les troubles liés à la tumeur des troubles en rapport avec un trouble de la réfraction ou un strabisme très fréquents à cet âge.

3) LA BAISSSE D ACUTE VISUELLE :

Elle peut être expliquée par différents mécanismes, en effet l'atteinte du nerf optique est possible sur son trajet intra-scléral, rétrobulbaire ou intra-canalair.

On peut évoquer en premier lieu une neuropathie optique liée à une compression du nerf optique qu'elle soit localisée au niveau de sa portion rétro-oculaire (par le processus tumoral ou l'œdème réactionnel), ou bien au niveau de l'apex orbitaire (en regard du canal optique, lieu où il peut être facilement comprimé en raison de sa faible motilité).

Elle peut se traduire par un strabisme ce qui souligne encore l'intérêt du bilan orthoptique.

Une baisse d'acuité visuelle peut survenir secondairement pendant la prise en charge thérapeutique. La radiothérapie peut être en cause avec la survenue d'une rétinopathie, d'une névrite optique ou d'une papillite post-radiques.

Une neuropathie optique peut se rencontrer également après ou pendant la chimiothérapie secondairement à une nécrose tumorale.

Le champ visuel, les potentiels évoqués visuels et l'étude de la vision des couleurs (parfois réalisée dans les différentes positions du regard) sont des examens utiles pour suivre et apprécier une atteinte du nerf optique. Ils auront un rôle évolutif important, cependant il nécessite que l'enfant ait un certain âge pour pouvoir les réaliser de façon correcte et restent malheureusement non réalisables dans la plupart des cas chez le jeune enfant.

L'atteinte du nerf optique à l'apex entraîne des scotomes centro-caecaux qui peuvent évoluer vers la périphérie. La compression du nerf optique rétrobulbaire entraîne des déficits en secteur le plus souvent inférieurs (compression par le haut). Une atteinte arciforme révèle une atteinte intra-oculaire plus rarement.

L'étude des réflexes photo-moteurs permet d'étudier également le nerf optique. La présence d'un déficit pupillaire afférent relatif (défini par une moins bonne contraction de la pupille à l'éclairement et une contraction normale lors de l'éclairement contro-latéral) indique une lésion des voies visuelles homolatérales préchiasmatisques.

La baisse d'acuité visuelle est souvent minime jusqu'à ce qu'il s'agisse d'une tumeur très évoluée localement(109).

4) LE PTÔSIS :

Le ptôsis peut également être un signe de découverte d'un processus tumoral orbitaire. Le processus tumoral par un phénomène mécanique peut engendrer un ptôsis (c'est souvent le premier signe d'un processus occupant de l'espace de localisation supérieure) mais il peut aussi être dû à une atteinte nerveuse du rameau supérieur de la troisième paire crânienne destiné au muscle releveur de la paupière supérieure.

L'envahissement des nerfs crâniens est en faveur d'une tumeur dont l'extension est déjà importante et donc dont le pronostic sera moins favorable.

5) LES SIGNES INFLAMMATOIRES :

On retrouve l'association à des degrés variables de plusieurs signes cliniques : œdème palpébral, chémosis et papilles conjonctivales (liés à la transsudation et à l'extravasation), rougeur, augmentation de la chaleur cutanée à rechercher avec le dos de la main (ces deux signes sont liés à l'augmentation du débit sanguin local) et douleur.

Une réaction inflammatoire intense avec un tableau clinique dominé par les signes précédents se rencontrent dans les cellulites orbitaires infectieuses, les inflammations aiguës non spécifiques, les inflammations oculaires (kératites..) et dans certaines néoplasies fulminantes avec au premier plan les rhabdomyosarcomes mais également les chloromes et certaines métastases.

Une inflammation plus modérée est retrouvée dans l'orbitopathie dysthyroïdienne, les inflammations orbitaires non spécifiques, les collagénoses et certaines néoplasies de haut grade.

Ils apportent un élément très important surtout s'ils sont associés à une exophtalmie pour pouvoir évoquer un rhabdomyosarcome de l'orbite nécessitant une prise en charge en urgence.

L'inflammation orbitaire est présente dans près de 60% des affections orbitaires selon ROOTMAN (95).

Dans certaines présentations cliniques, ces signes inflammatoires peuvent être absents et retarder le diagnostic clinique et la prise en charge thérapeutique (les formes lentes et trompeuses sont multiples). Leur intensité peut également s'avérer trompeuse et faire évoquer à tort le diagnostic d'abcès sous-périosté (110).

6) LA DOULEUR :

Elle peut être un motif de consultation et donc de découverte d'une pathologie tumorale. Chez l'enfant comme chez l'adulte elle peut être chiffrer grâce à une échelle visuelle analogique pour permettre de suivre l'efficacité du traitement antalgique.

La compression du globe oculaire par le processus lésionnel peut entraîner une hypertonie à l'origine de phénomènes douloureux ; ces derniers peuvent aussi être en rapport avec un envahissement des terminaisons nerveuses sensibles présentes dans l'orbite (47).

Le caractère douloureux est souvent en rapport avec une tumeur très évoluée sur le plan local (48).

7) LE FOND D'ŒIL :

Il peut orienter vers un processus pathologique tumoral, en effet une lésion localisée à la partie postérieure de l'œil et qui comprime ce dernier peut être responsable d'une indentation spontanée, d'un foyer réactionnel inflammatoire, d'un œdème papillaire ou de plis rétiens.

Une tortuosité veineuse a également été rapportée dans certaines observations de rhabdomyosarcomes orbitaires (109).

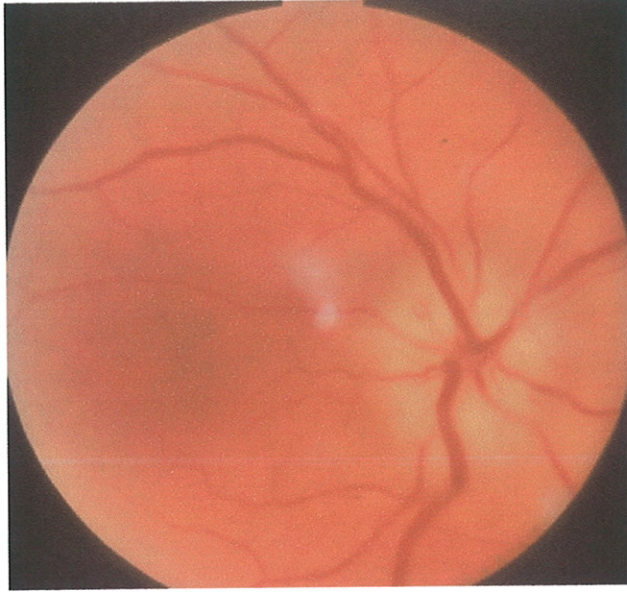


PHOTO 1 : Oedème papillaire de stase.

8) L'EVOLUTIVITE :

Nous venons de détailler un certain nombre de signes cliniques qui peuvent faire évoquer un processus tumoral orbitaire, un rhabdomyosarcome sera évoqué devant une évolution rapidement progressive voire fulminante. L'association des signes cliniques précédents et d'un mode évolutif rapide permet de suspecter une néoplasie de haut grade et en particulier un rhabdomyosarcome.

Les signes cliniques et en particulier l'exophtalmie peuvent être très rapidement progressifs chez les nouveaux-nés et les enfants très jeunes mais semblent plus lents chez les enfants plus âgés (110).

L'ensemble de ces signes en fonction de la localisation peut prendre une présentation caractéristique qui sera classée en syndromes anatomiques (58).

Ces syndromes cliniques associés aux informations apportées par l'imagerie permettront de guider la voie d'abord chirurgicale pour la biopsie-exérèse.

- Le syndrome antérieur associe des signes inflammatoires orbitaires et oculaires, ainsi que des troubles oculo-moteurs.
- Le syndrome orbitaire diffus représente un syndrome orbitaire antérieur plus diffus et surtout plus intense avec des signes plus marqués.
- Le syndrome de l'apex où les signes inflammatoires et l'effet de masse sont dominés par le retentissement fonctionnel (neuropathie optique, ophtalmoplégie, ptôsis, paresthésies, signes inflammatoires modérés), une extension à la base du crâne est à rechercher.
- Le syndrome de la fissure orbitaire supérieure associe une ophtalmoplégie presque pure et une congestion vasculaire en rapport avec l'atteinte de la veine ophtalmique supérieure.
- Le syndrome de la fosse lacrymale retrouve un effet de masse (avec déviation du globe oculaire en bas et en dedans), une déformation en S de la paupière supérieure, des signes inflammatoires et fonctionnels lacrymaux (larmoiement, œil sec et paresthésies dans les territoires des nerfs zygomatiko-temporal et zygomatiko-facial).
- Le syndrome myopathique, où coexiste des douleurs aux mouvements oculaires, des troubles oculo-moteurs et une injection conjonctivale localisée en regard des insertions d'un ou plusieurs muscles.
- Le syndrome péri-orbitaire avec un effet de masse variable en fonction de la localisation (déviation latérale pour une tumeur de l'ethmoïde) qui se caractérise par une évolution intermittente à la faveur de fistulisation et de drainage d'abcès.
- Le syndrome intra-conique où co-existent une exophtalmie axiale, une neuropathie optique, des troubles oculo-moteurs et en cas d'atteinte du ganglion ciliaire des troubles de la motilité pupillaire et accommodatifs.
- Le syndrome de la loge du sac lacrymal qui retrouve un effet de masse, des signes locaux inflammatoires et une pathologie obstructive des voies lacrymales (larmoiement, dacryocystites...).

9) LES SIGNES EN FAVEUR D'UN ENVAHISSEMENT LOCOREGIONAL :

L'extension locale est possible vers les différentes structures de voisinage : les sinus, les fosses nasales et le système nerveux central. Des tableaux de sinusite, d'épistaxis, d'obstruction nasale et de rhinorrhée peuvent être observés en association avec les signes précédents.

L'examen doit être controlatéral, en effet des métastases au niveau de l'orbite controlatérale ont été rapportées (4).

La sensibilité cutanée sera également étudiée, la quasi-totalité de la sensibilité du pourtour orbitaire dépend du nerf ophtalmique de WILLIS (V 1) : nerfs supra-orbitaire et supra-trochléaire (issus du nerf frontal), nerf infra-trochléaire (issu du nerf naso-ciliaire) et nerf zygomatique facial et zygomatique-temporal (issus du nerf lacrymal). Seule une petite partie de la paupière inférieure dépend du nerf maxillaire (V 2) par l'intermédiaire du nerf infra-orbitaire.

Il n'existe pas le plus souvent de signe en faveur d'une pathologie vasculaire au moment du diagnostic, la présence de ces signes (exophtalmie pulsatile, thrill, souffle systolique) orientera le diagnostic différentiel ou l'extension tumorale. Cependant l'obstruction brutale de vaisseaux nourriciers peut révéler des signes ischémiques (nécrose, inflammation...) ; Si cette obstruction est progressive, une circulation de suppléance peut s'installer (shunts opto-ciliaires entre les vaisseaux choroïdiens et l'artère centrale de la rétine devant une compression à bas bruit du nerf optique).

10) LES SIGNES EN FAVEUR D'UN ENVAHISSEMENT A DISTANCE :

La diffusion métastatique des rhabdomyosarcomes de l'orbite est possible soit sur un mode hémotogène soit par diffusion lymphatique (bien que la présence de tissu lymphatique en arrière du septum orbitaire soit contestée).

La diffusion hémotogène se fera préférentiellement vers le système nerveux central, les poumons, le foie et la moelle osseuse (des localisations secondaires seront recherchées lors du bilan initial, mais également lors des différentes évaluations durant le protocole thérapeutique).

La recherche d'**adénopathies** sera un temps primordial du bilan clinique d'extension. Il est nécessaire de rappeler que le tiers externe de la paupière inférieure et la majorité de la paupière supérieure dans sa partie externe se drainent sur le plan lymphatique au niveau des ganglions du groupe pré-tragiens. Les deux tiers internes de la paupière inférieure, l'angle interne se drainent au niveau du groupe sous maxillaire. Il existe un réseau lymphatique superficiel qui draine la peau et le muscle orbiculaire associé à un réseau profond drainant le tarse et la conjonctive (les enfants ont souvent des adénopathies cervicales d'allure banale de petite taille en rapport avec des pathologies de l'oro- et du rhino-pharynx).

Une **altération de l'état générale** et en particulier une asthénie peut évoquer un envahissement médullaire. Une hyperthermie (rarement retrouvée) sera également recherchée.

Des **signes neurologiques** et **pulmonaires** seront donc recherchés de façon systématique une fois le diagnostic de rhabdomyosarcome évoqué.

L'hypercalcémie compliquant une pathologie maligne est fréquente chez l'adulte mais reste beaucoup moins fréquente chez l'enfant. Dans une série de 93 rhabdomyosarcomes KAWASAKI H. retrouve six cas d'hypercalcémie, tous les patients présentés de multiples métastases osseuses. Aucune relation significative n'a été établie dans cette étude avec l'âge, le site et le type histologique de la tumeur. Le dosage de la PTH Rp like sérique était légèrement élevé, expliquant en partie le mécanisme de l'hypercalcémie par la destruction d'une partie du tissu osseux (51).

Les signes traduisant un envahissement tumoral à distance sont rarement observés dans la pathologie tumorale orbitaire en raison de la précocité fréquente du diagnostic.

La multiplicité des présentations cliniques possibles rend le diagnostic parfois difficile en l'absence du tableau typique constitué d'une exophtalmie inflammatoire d'évolution rapide.

Les formes trompeuses sont multiples et variées, plusieurs erreurs diagnostiques ont été rapportées dans la littérature, en effet un rhabdomyosarcome peut prendre l'aspect d'une tumeur kystique (118) ou d'une tumeur d'origine vasculaire (101).

Des abcès orbitaire nous l'avons vu peuvent prendre l'aspect d'un rhabdomyosarcome. Certains retards diagnostics ont été rapportés dans certaines séries, la tumeur mimant parfois un chalazion ou prenant une symptomatologie de dacryo-sténoses (91).

La biopsie chirurgicale sera donc réalisée au moindre doute devant toute lésion tumorale, même si cette dernière évoque une pathologie tumorale bénigne. La présence de signes évoluant depuis plusieurs mois ne doit en aucun cas faire écarter le diagnostic.

Le tableau suivant représente le pourcentage des différents signes cliniques observés dans la série de SHIELDS(33 cas)(109) et de JONES (62 cas)(47).

Signes cliniques	Pourcentage
Exophtalmie	90%
Déviaton du globe oculaire	80%
Ptôsis	40%
Rougeur conjonctivale et palpébrale	60%
Masse orbitaire à la palpation	25%
Douleur	10%

**ASPECTS
RADIOLOGIQUES**

V ASPECTS RADIOLOGIQUES

La décision de recourir à un bilan d'imagerie est prise en fonction de la symptomatologie clinique et des résultats de l'examen ophtalmologique.

Plusieurs examens radiologiques sont nécessaires à la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une tumeur de l'orbite et en particulier d'un rhabdomyosarcome.

Certains de ces examens sont utiles pour le bilan d'extension locale c'est le cas en particulier du scanner (T.D.M.) et de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (I.R.M.) ; d'autres comme la radiographie pulmonaire, l'échographie abdominale apportent des éléments indispensables pour le bilan d'extension générale, avec la présence ou non de métastases, et donc pour le choix du protocole thérapeutique.

Nous aborderons successivement dans ce chapitre l'aspect scanographique, à l'I.R.M. et enfin échographique des rhabdomyosarcomes de l'orbite.

1) L'ASPECT SCANOGRAPHIQUE

Le T.D.M. est un excellent examen pour explorer la pathologie orbitaire si l'on est rigoureux dans sa réalisation (choix des incidences, immobilité des yeux pendant sa réalisation...). Il réalise une véritable coupe anatomique de l'orbite (il convient de réaliser des coupes fines de 1 à 2 millimètres et reconstruites sur une matrice à haute résolution). Les coupes doivent être axiales transverses dans le plan neuro-oculaire décrit par CABANIS (28) et fines passant par le cristallin et le canal optique. Elles peuvent être réalisées dans un plan coronal en l'absence de contre-indications. L'apport du scanner hélicoïdal permet de reconstruire des coupes 2 Dimensions dans n'importe quel plan de l'espace et d'obtenir une bonne incidence même si le patient n'est pas placé de façon parfaite.

Devant une exophtalmie d'évolution rapide ou bien devant tout autre signe évoquant un processus tumoral orbitaire le scanner orbitaire est le premier examen à demander pour

certain (du fait de son peu de dépendance par rapport à l'opérateur), il sera associé à un scanner cérébral permettant de dépister d'éventuelles localisations cérébrales métastatiques.

En fonction de l'âge du patient et de sa compliance il pourra être réalisé sous anesthésie générale avec la collaboration d'un anesthésiste pédiatrique.

En l'absence de contre indication (allergie au produit de contraste iodé, et après avoir vérifié la clearance de la créatinine) il sera réalisé avec injection de produit de contraste iodé.

Il possède, par rapport aux autres techniques d'imagerie, un bon score pour la détection des lésions avec une légère supériorité pour les lésions postérieures (27,28). Son score est égal à celui de l'échographie et de l'IRM pour la localisation exacte des lésions. La taille des lésions est également bien évaluée, cependant il est insuffisant pour la caractérisation tissulaire car il ne retrouve que quatre densités caractéristiques (air, eau, graisse et os).

Lorsque la tumeur rhabdomyosarcomateuse est encore limitée à l'orbite on constate une masse homogène, assez bien délimitée, isodense par rapport aux muscles oculo-moteurs. La densité est fortement réhaussée après injection de produit de contraste. Une tumeur plus étendue peut combler plus ou moins complètement l'orbite.

Les extensions tumorales se font dans trois directions principales :

- vers le labyrinthe ethmoidal et les cavités nasales
- au-delà de l'apex orbitaire vers le sinus caverneux et la fosse cérébrale moyenne
- vers la fosse infra-temporale.

Le scanner reconnaît aisément l'extension osseuse au niveau de l'orbite avec en particulier la mise en évidence au niveau des parois orbitaires de réactions osseuses (ostéolyse, condensation, érosion, refoulement) rencontrées dans les formes para-méningées.

Ceci pourrait se retrouver au niveau de la radiographie standard (incidence de blondeau par exemple), mais compte-tenu des éléments apportés par le scanner elle ne sera pas obligatoirement réalisée dans un souci de limiter l'irradiation cérébrale chez le jeune enfant.

En revanche le scanner étudie mal l'envahissement des tissus mous ; la différence entre une extension tumorale de voisinage et une rétention dans les cavités sinusiennes peut être difficile, l'IRM sera très utiles pour étudier l'atteinte des tissus mous.

Le scanner apporte des éléments précieux pour le diagnostic différentiel même si le diagnostic de certitude est seulement confirmé par l'examen anatomo-pathologique. Il permet de dépister aussi des métastases localisées au niveau de l'orbite controlatérale.



PHOTO 2 : Aspect scanographique d'un rhabdomyosarcome orbitaire droit.

L'injection de produit de contraste permet d'observer au niveau de la tumeur un réhaussement dont la densité est intense. Les éventuelles extensions intra-craniennes et les métastases cérébrales deviennent bien apparentes après cette injection (39).

Le scanner est la meilleure méthode pour le contrôle des lésions après chirurgie du fait de la possibilité de lésions fibreuses post-opératoires et de la présence possible de matériel chirurgical (59).

2) L'ASPECT A L'I.R.M. (imagerie par résonance magnétique nucléaire)

L' I.R.M. permet en plus des deux plans de coupe précédemment décrits pour le T.D.M. d'obtenir des coupes sagittales ou obliques dans l'axe du nerf optique. Par ailleurs elle présente l'avantage de ne pas injecter de produit de contraste iodé, mais également celui de ne pas donner d'irradiation. L'IRM est basée sur les propriétés magnétiques du noyau d'hydrogène constitué d'un seul proton. Ses inconvénients sont représentés par sa longueur de réalisation et ses contre-indications. Deux types de séquences sont utilisés en IRM : T1 et T2 (un mode particulier « avec suppression de la graisse après injection de gadolinium » est particulièrement intéressant pour étudier l'apex orbitaire). En T1 le vitré apparaît noir (signal le plus faible), la graisse blanche et les muscles gris ; la substance blanche a un signal plus intense que la substance grise. En T2, le vitré devient blanc (signal intense), la graisse grise (hypo-intense) et les muscles restent gris (la substance cérébrale apparaît grise foncée). Lors de l'injection de gadolinium certaines structures pathologiques apparaissent en séquence pondérée en T1 car elles captent ce produit (27).

L'I.R.M. fait score égal au T.D.M. et à l'échographie pour la localisation exacte des lésions, elle égale le T.D.M. pour évaluer la taille des lésions. Elle est supérieure au TDM pour la caractérisation tissulaire grâce à ses multiples séquences et sera indiquée après l'échographie pour explorer un processus occupant de l'espace localisé à l'orbite (117).

Elle permet également l'étude des voies optiques rétro-chiasmatiques et de l'oculo-motricité devant tout signe clinique évocateur.

Le rhabdomyosarcome de l'orbite ne présente aucun caractère spécifique en IRM. Il apparaît sous la forme d'un processus lésionnel irrégulier plus ou moins bien circonscrit en isosignal ou faiblement en hyposignal en séquence T1. En T2 il est en hypersignal par rapport aux muscles oculo-moteurs et à la graisse orbitaire (67).

Les zones hémorragiques intratumorales que l'on peut observer dans les rhabdomyosarcomes apparaîtront sous la forme d'un hypersignal en séquences T1 et T2.

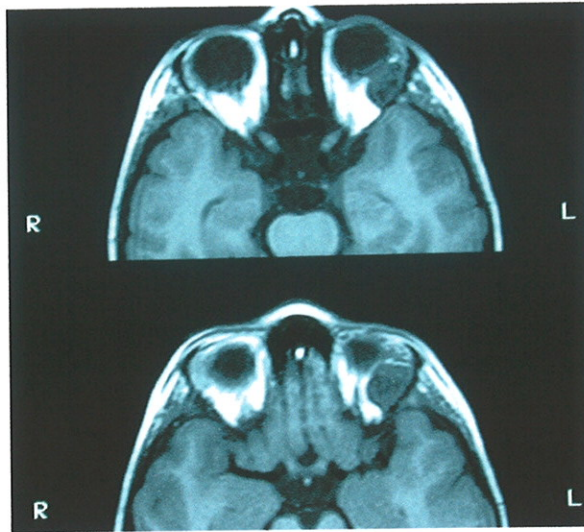


PHOTO 3: Aspect à l'I.R.M. d'un rhabdomyosarcome orbitaire gauche(T1).

Après injection de gadolinium, le réhaussement du signal est variable ; ce dernier peut être modéré mais également plus intense. Dans certains cas il existe un aspect I.R.M. proche de celui observé dans l'hémangiome caverneux avec une architecture interne très vascularisée.

Les extensions péri-orbitaires sont bien analysées par l'I.R.M., mais les ostéolyses sont nettement mieux visualisées par le T.D.M..

Les séquences en mode T1 injecté avec suppression de la graisse permettent de délimiter au mieux les rhabdomyosarcomes en I.R.M..

Ce n'est que dans les formes limitées encore intra-orbitaires que des diagnostics différentiels peuvent être évoqués, le diagnostic de certitude comme cela a été signalé précédemment sera apporté par l'examen anatomopathologique. Parmi ces diagnostics différentiels on peut envisager : les métastases de neuroblastome, un neurofibrome plexiforme, un lymphangiome, une histiocytose X.

Pour la réalisation d'une I.R.M. il est nécessaire d'avoir vérifié l'absence de contre indication (corps étranger métallique, valve de dérivation du liquide céphalo-rachidien, matériel d'ostéosynthèse, bien que la plupart des nouveaux biomatériaux soient compatibles avec la

réalisation d'une IRM), au moindre doute sur un corps étranger métallique une radiographie sera réalisée.

Le rôle du TDM ou de l'IRM doit se limiter à la description de la localisation et de l'extension du processus tumoral. En faveur d'une origine maligne on note un aspect infiltrant, des foyers de nécroses ou d'ostéolyses et parfois une extension intracrânienne. Ces formes malignes peuvent apparaître bénignes à un stade précoce sous la forme d'une lésion bien limitée et homogène.

3) L'ASPECT ECHOGRAPHIQUE :

L'échographie permet l'étude des structures orbitaires antérieures et péri-oculaires, la graisse orbitaire est fortement échogène, de ce fait le nerf optique rétro-oculaire et la partie terminale des muscles oculomoteurs peuvent être visualisés au contact du globe oculaire. Elle peut être utile à la consultation, du fait de son caractère peu agressif et de sa simplicité de réalisation (16) pour dépister un processus expansif tumoral orbitaire en attendant la réalisation d'exams complémentaires comme le scanner et l'I.R.M.. Elle sera réalisée sur un enfant calme, pour cela une simple sédation est habituellement suffisante et l'anesthésie générale en règle inutile. Celle-ci contrairement aux précédents est opératoire dépendante (elle dépend également de la qualité de l'appareil utilisé) et nécessite une pratique régulière pour apporter des éléments concernant l'extension et la localisation du processus lésionnel.

Que ce soit en mode A ou en mode B il est nécessaire de réaliser des coupes multiples afin de reconstruire mentalement l'espace tridimensionnel. Des programmes récents permettant d'obtenir une imagerie 3 Dimensions sont à l'étude pour l'ensemble de la pathologie orbitaire. Il s'agit d'un examen morphologique mais également fonctionnel apportant des arguments sur la vascularisation de la lésion.

L'échographie possède un bon score pour la détection des lésions, un score égal au TDM et à l'IRM pour la localisation exacte (en particulier l'étude des relations avec les structures normales), en raison de la difficulté à apprécier les limites latérales elle reste très légèrement inférieure aux autres techniques pour apprécier la taille exacte des lésions initiales et durant la

surveillance thérapeutique. Par ailleurs elle apporte des informations très utiles sur la caractérisation tissulaire (79).

Elle peut être considérée comme complémentaire aux autres techniques radiologiques mais ne les remplacent en aucun cas.

L'échographie peut être utilisée après le traitement pour la surveillance de l'efficacité et des complications thérapeutiques et le dépistage d'une récurrence éventuelle. Les biopsies échoguidées ont une place intéressante pour les lymphomes et les métastases rétro-coniques mais si l'on suspecte un rhabdomyosarcome une biopsie exérèse chirurgicale est préférable (d'une part pour disposer d'une quantité de tissu suffisante, mais également pour réduire le processus tumoral avant le début de la chimiothérapie).

**ASPECTS ANATOMO-
PATHOLOGIQUE ET
GENETIQUE**

VI ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUE ET GENETIQUE

Dans ce chapitre nous aborderons les différents types anatomopathologiques de rhabdomyosarcomes et leurs caractéristiques sur l'examen macroscopique, microscopique et immunohistochimique avant d'aborder l'aspect génétique de chacun.

Le rhabdomyosarcome se définit comme une tumeur maligne composée de cellules qui présentent sur le plan histologique des caractéristiques des cellules musculaires striées à différents stades de leur développement embryonnaire (53,105,123).

Les cellules mésenchymateuses en cause sont indifférenciées initialement et ont la possibilité de se différencier en cellules musculaires striées. Un rhabdomyosarcome peut ainsi se développer dans toute partie du corps où ces cellules sont présentes. Ceci permet d'expliquer les localisations rhabdomyosarcomateuses au niveau de l'iris, ce dernier ne possède pas de tissu musculaire strié mais il présente des cellules mésenchymateuses possédant cette capacité de différenciation (53,106).

Selon la classification de l'OMS, il existe trois principaux types histologiques de rhabdomyosarcomes: embryonnaire, alvéolaire et pléomorphe. La forme pléomorphe survient chez des sujets adultes et sera donc détaillée de façon succincte dans ce chapitre.

1) LE RHABDOMYOSARCOME EMBRYONNAIRE:

a) MACROSCOPIE:

Comme la plupart des tumeurs primitives malignes, il s'agit le plus souvent d'une tumeur mal circonscrite, charnue et pâle ; elle a tendance à envahir les structures de voisinage.

Les rhabdomyosarcomes forment des tumeurs fermes, fibreuses, de coloration jaunâtre et avec des contours irréguliers.

Les tumeurs à cellules fusiformes et la variante de type botryoïde présentent des aspects différents additionnels.

Les tumeurs de type botryoïde comme leur nom l'indique, présente un aspect polypoïde caractéristique avec des masses de petits nodules sessiles ou pédiculés.

b) MICROSCOPIE:

La classification de l'OMS reconnaît plusieurs sous types de rhabdomyosarcomes embryonnaires : la forme commune à cellules fusiformes, la forme botryoïde et la forme anaplasique.

De la même façon que le muscle squelettique embryonnaire, ils présentent des analogies avec les cellules musculaires.

Les rhabdomyosarcomes embryonnaires de la forme commune sont constitués de cellules mésenchymateuses primitives à différents stades de leur différenciation: les rhabdomyoblastes.

Les cellules étoilées avec un cytoplasme amphophile et un noyau central ovalaire représentent la forme la plus primitive de cet ensemble de cellules.

Pendant leur différenciation les cellules acquièrent progressivement un cytoplasme plus éosinophile et une forme plus allongée décrite sous le terme de "tapdole strap and spider cells"(cellules araignées).

L'augmentation de l'éosinophilie, l'apparition d'une double striation et de cellules multinuclées indique une différenciation terminale. C'est à ce stade que les microfilaments intracellulaires peuvent être observés.

La différenciation a tendance à devenir plus évidente après la chimiothérapie, en effet les éléments différenciés deviennent la population cellulaire prédominante après la nécrose et la fibrose post-thérapeutiques des autres populations cellulaires moins bien différenciées.

L'architecture histologique des rhabdomyosarcomes embryonnaires ressemblent à celle du muscle embryonnaire qui forme des agrégats de myofibroblastes et ainsi lui donne ainsi un aspect de tissu mésodermique myxoïde (75).

On note par ailleurs à l'examen une alternance de zones où la cellularité est dense et de zones formées de tissu myxoïde moins dense.

La répartition entre ces différentes zones varie d'un rhabdomyosarcome embryonnaire à l'autre.

Lorsqu'un stroma myxoïde abondant avec des rhabdomyoblastes dispersés est présent, on peut évoquer un myxome. Le diagnostic de rhabdomyosarcome sera ainsi plus difficile.

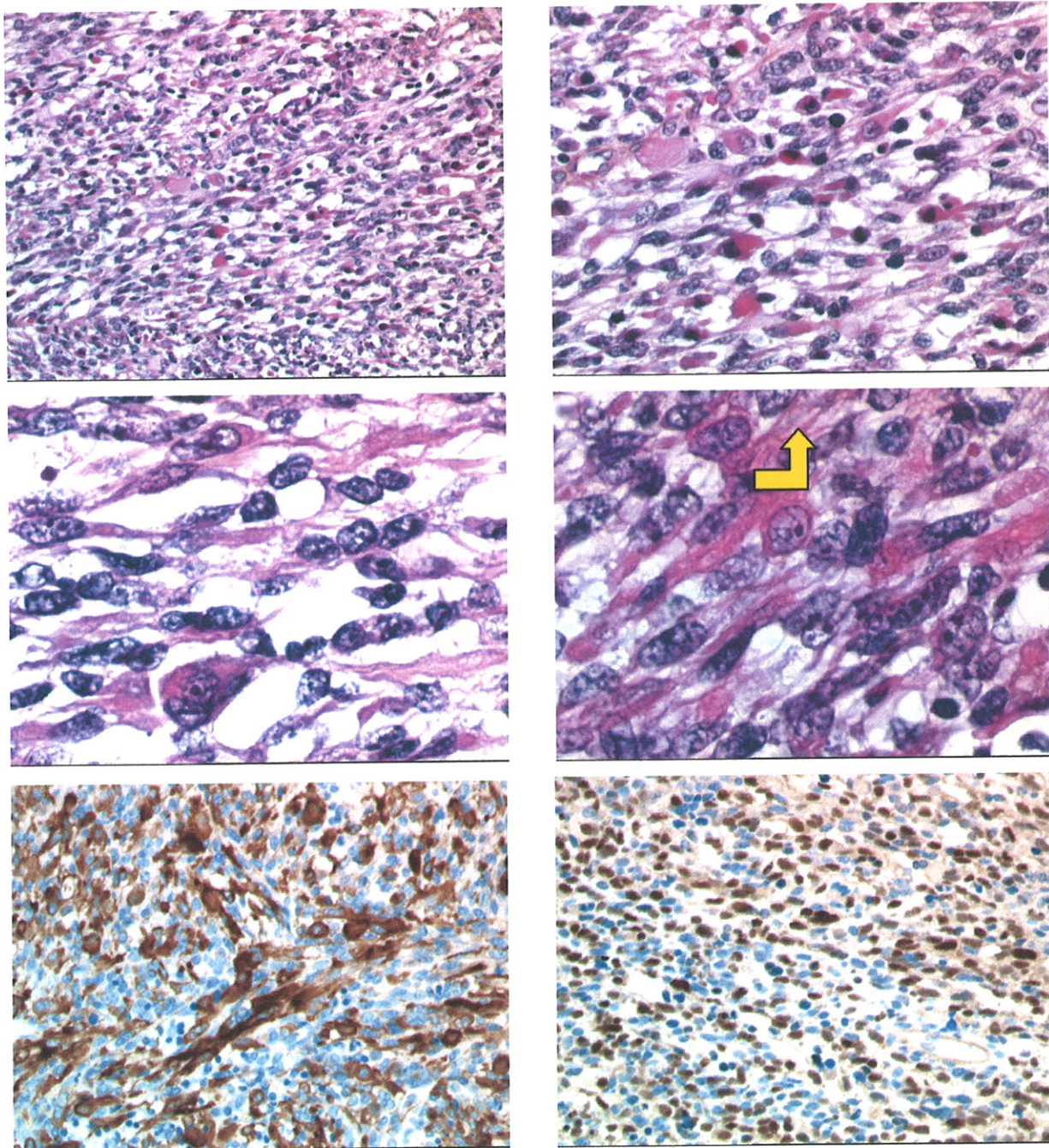


PHOTO 4: Rhabdomyosarcome embryonnaire examiné en microscopie à grossissement croissant (en haut et au milieu) on note la présence à fort grossissement de volumineuses cellules étirées (rhabdomyoblastes) et de stries intra-cellulaires (flèche), les deux dernières photos sont réalisées après l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques (Desmine à gauche et Myogénine à droite).

Le type botryoïde se constitue d'agrégats linéaires de cellules tumorales recouverts d'une surface épithéliale. Cette présentation connue sous le nom de couche « cambriale » est spécifique de ce sous-type tumoral anato-pathologique. Ce dernier contient un nombre variable de nodules polypoïdes qui ont souvent un stroma myxoïde (abondant et lâche); Cet aspect peut paraître bénin de façon trompeuse.

Dans une autre variante histopathologique des rhabdomyosarcomes embryonnaires, les cellules fusiformes s'organisent sous forme de faisceaux denses. Ces cellules fusiformes ressemblent souvent aux cellules musculaires lisses mais la présence de striations intracytoplasmiques et, ou un aspect très éosinophile indiquent une différenciation musculaire striée. Cette différenciation devra être confirmée par l'immunohistochimie.

Les cellules fusiformes des rhabdomyosarcomes peuvent avoir une architecture storiforme proche de celle de l'hystiocytome fibreux malin, ou un aspect en vague observé dans les neurofibromes (54).

La variante histopathologique anaplasique est formée de grandes cellules avec des atypies nucléaires et un noyau hyperchromatique.

Des mitoses anormales peuvent être observées. Ces aspects anaplasiques sont mis en évidence de façon focale ou diffuse en fonction des rhabdomyosarcomes.

c) IMMUNOPHENOTYPE:

Les marqueurs musculaires striés squelettiques différenciés permettent de typer les rhabdomyosarcomes embryonnaires (80).

L'expression de ces marqueurs est corrélée au degré de différenciation cellulaire comme pendant l'embryogénèse: Ainsi la vimentine s'exprime dans le cytoplasme des cellules les moins différenciées.

L'actine et la desmine sont acquises par les rhabdomyoblastes, les cellules les plus différenciées expriment la myoglobine, la myosine et la créatine kinase musculaire; Ces trois derniers marqueurs correspondent à une différenciation terminale.

Il existe d'autres marqueurs caractérisant les rhabdomyosarcomes mais ils sont moins utilisés en pratique courante parmi ceux-ci on peut citer la titine, la dystrophine et les récepteurs à l'acétylcholine.

Les marqueurs musculaires comme la desmine et l'actine musculaire globale (HHF-35) sont présentes également dans les cellules ayant un phénotype musculaire (cœur, myofibroblastes, muscle lisse, cellules myoépithéliales, péricytes et quelques cellules myo-épithéliales).

Les anticorps anti-myod1 et anti-myogénine sont très spécifiques des cellules musculaires striées et sont donc couramment utilisés en routine pour le diagnostic des rhabdomyosarcomes (19).

Cependant on doit préciser que seul un marquage nucléaire est spécifique et que la positivité cytoplasmique à la myod1 est non spécifique, en effet elle peut être observée en dehors de tout rhabdomyosarcome dans des tissus inclus en paraffine et réchauffés pour l'analyse (20,84,119).

Des marqueurs inhabituels (cytokératine, protéine S 100, CD 20 et certaines immunoglobulines) ont également été rapportés de façon positive dans certains cas de rhabdomyosarcomes.

De même l'actine musculaire lisse est retrouvée dans 10 % des rhabdomyosarcomes, la NSE (neuro spécifique éolase) dans 30 % des rhabdomyosarcomes (80,81).

d) ULTRASTRUCTURE:

Les différents aspects rencontrés reprennent les stades successifs de différenciation musculaire striée, avec des filaments primaires de 5 à 15 nanomètres organisés en bande pour aboutir ensuite à la formation de stries Z complètes (34).

Les cellules les plus jeunes ont des caractéristiques non spécifiques avec une membrane basale discontinue mais également la possibilité de collagène phagocyté.

e) GENETIQUE:

L'analyse moléculaire a permis de mettre en évidence des délétions au niveau de loci situés sur le chromosome 11 (11p15) (57,102). Ces altérations ont été observées dans des formes

sporadiques, mais également dans des formes familiales, ce qui laisse supposer l'implication d'un gène suppresseur de tumeur (56).

Des altérations de la région 11p15 existent aussi dans le syndrome de BECKWITH-WIEDEMANN dans lequel il existe un risque élevé de développer des néoplasies et en particulier un rhabdomyosarcome embryonnaire (61). Ceci renforce également l'hypothèse d'un gène suppresseur de tumeur.

L'introduction de cette région génomique dans les rhabdomyoblastes a permis de stopper leur progression cellulaire. Ceci représentera probablement à l'avenir une approche thérapeutique à prendre en compte.

Des études d'expression génomique des gènes de la région 11p15 comme ceux de l'IGF 2 et de la CDKN1C, suggèrent la présence d'un gène suppresseur de tumeur qui est inactivé durant la tumorigénèse du rhabdomyosarcome embryonnaire par la perte de l'allèle actif et l'expression du deuxième allèle.

Les études cytogénétiques des rhabdomyosarcomes embryonnaires ont mis en évidence des anomalies structurales et numériques des chromosomes avec par exemple des extra-copies des chromosomes 2, 8 et 13 (120).

Des réarrangements chromosomiques ont également été observés: 1p11-q11 et 12q13.

De même des pertes de région du chromosome 16 ont également été mise en évidence par des techniques d'hybridation (120).

Les amplifications génomiques sont en général rares dans la forme embryonnaire commune, mais elles sont plus fréquentes dans le sous type anaplasique.

L'analyse directe d'oncogènes connus et de gènes suppresseurs de tumeur ont permis d'identifier des mutations inactivant des protéines comme la protéine P 53 et la protéine CDKN2A (protéine régulatrice du cycle cellulaire) mais également des mutations activant des familles de gènes dans certains rhabdomyosarcomes embryonnaires (114).

Tout ceci indique une succession d'évènements génétiques survenant pendant la tumorigénèse des rhabdomyosarcomes.

2) LE RHABDOMYOSARCOME ALVEOLAIRE:

a) MACROSCOPIE:

Il s'agit d'une tumeur souvent étendue où l'on observe un tissu mou de couleur grisâtre associé à un tissu plus fibreux.

b) MICROSCOPIE:

On distingue trois sous types: la forme typique alvéolaire, la forme prenant un aspect solide et une forme mixte avec des éléments histologiques de la forme alvéolaire et embryonnaire (75).

Tous les rhabdomyosarcomes alvéolaires sont formés de cellules rondes avec une différenciation myoblastiques.

La présentation morphologique est variable, elle dépend de la présence ou de l'absence de stroma fibreux et d'éléments habituels du rhabdomyosarcome embryonnaire.

L'architecture de la forme typique est constituée de septa fibro-vasculaires qui délimitent des amas de cellules tumorales. Des cellules géantes avec une différenciation rhabdomyoblastique sont fréquemment rencontrées. Plus rarement il existe des cellules claires mimant des cellules observées dans les carcinomes et les liposarcomes.

La forme dite solide ne présente pas de stroma fibro-vasculaire, elle se constitue de nappes de cellules rondes, dans lesquelles la différenciation rhabdomyoblastique est variable. De rares aspects alvéolaires peuvent être mise en évidence. La présentation cytologique est voisine de celle rencontrée dans la forme typique.

Dans la forme mixte sont associés des éléments de la forme embryonnaire (stroma myxoïde et rhabdomyoblastes fusiformes) et de la forme alvéolaire (cloisons avec septa fibrovasculaires).

c) IMMUNOPHENOTYPE:

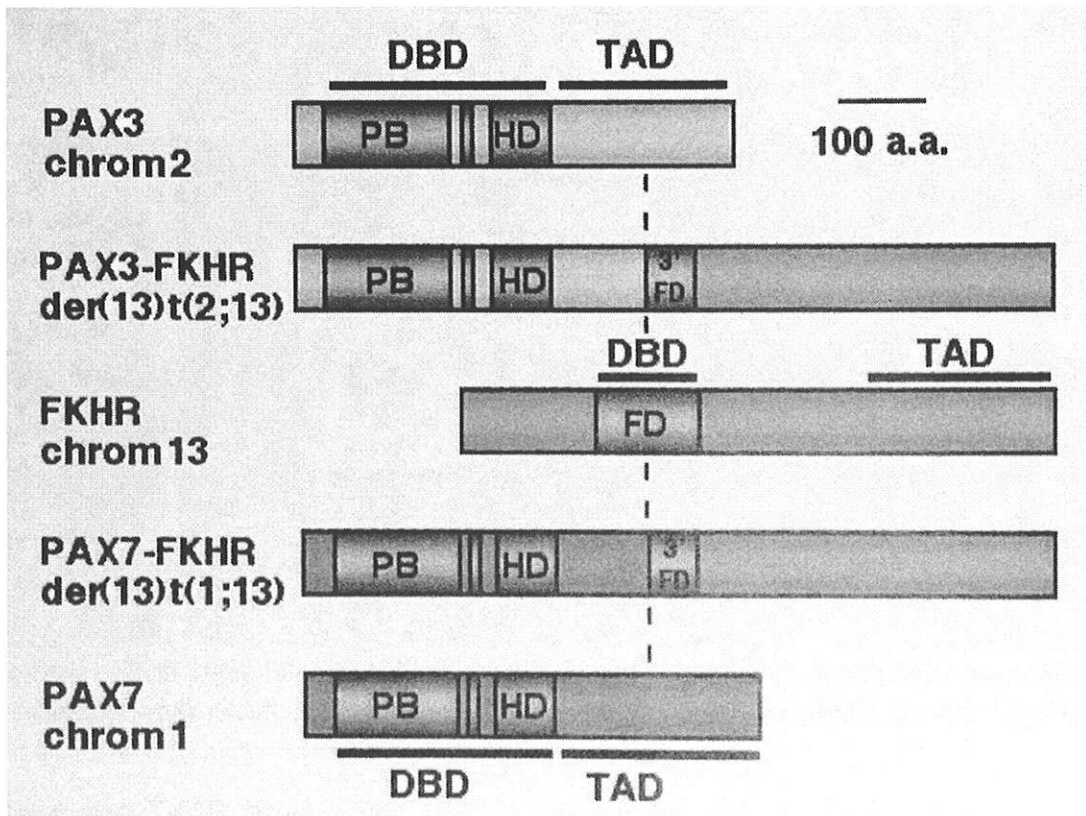
Comme pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires, un marquage par des anticorps dirigés contre les protéines musculaires est retrouvé. La myoD1 et surtout la myogénine lorsqu'elles sont utilisées comme marqueurs provoquent un marquage cellulaire, surtout nucléaire, important et diffus.

d) GENETIQUE:

Des analyses génétiques ont mis en évidence des translocations spécifiques et très fréquentes pour les rhabdomyosarcomes alvéolaires. La majorité de ces derniers présente la translocation suivante $t(2;13)(q35;q14)$ (8), de façon moins fréquente il s'agit de la translocation $t(1;13)(p36;q14)$.

Cette translocation fait voisiner le gène PAX 3 ou le gène PAX 7 respectivement sur les chromosomes 2 et 1 avec le gène FKHR du chromosome 13; L'ensemble génère un gène chimérique codant pour les protéines PAX 3/FKHR et PAX7/FKHR (10,13,25).

Les protéines PAX3 et PAX7 appartiennent à la famille des facteurs de transcription. Les fusions des gènes vont aboutir à une puissante activation de la transcription.



SCHEMA 4 : Mécanisme aboutissant aux gènes de fusion PAX-FKHR selon BARR (8).

(BDB= DNA binding domain, TAD = transcriptional activation domain).

En plus de cette modification de fonction, cette translocation va aboutir à une quantité importante de ces protéines chimériques qui sont normalement présentes dans le nucléus (24).

Tous ces changements modifient l'action de ces protéines chimériques sur leurs cibles, ce qui pourrait accroître les effets oncogéniques en modifiant l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaires (14,33).

Les études d'hybridation génomique comparatives pour étudier les autres événements génétiques qui collaborent avec les phénomènes précédents dans la tumorigénèse ont permis de mettre en évidence des phénomènes d'amplification d'autres gènes qui suggèrent une association de plusieurs événements génétiques.

Le phénomène d'amplification le plus fréquemment rencontré dans le rhabdomyosarcome alvéolaire (dans environ un tiers des cas) implique les régions 12q13-15 et 2p24 (40).

La région 12q13-15 contient plusieurs gènes codant pour des facteurs de croissance (GLI, CDK4, MDM2) alors que la région 2p24 présente un oncogène (MYCN) qui est amplifié dans plusieurs catégories de tumeurs comme le neuroblastome.

Le gène résultant de la fusion PAX7/FKHR est amplifié dans la majorité des cas de rhabdomyosarcomes alvéolaires qui présente la translocation (1;13) alors qu'on observe une diminution de l'amplification du gène de la fusion PAX3/FKHR dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires présentant la translocation (2;13) (11).

Malheureusement beaucoup de rhabdomyosarcomes alvéolaires ne présentent pas un gène de fusion PAX/FKHR typique, de plus ce dernier est très hétérogène sur le plan génétique ce qui ne facilite pas sa recherche en pratique courante (12).

Les premières études génétiques indiquent un aspect pronostic de ces modifications; La fusion PAX7/FKHR aurait un meilleur pronostic que la mutation PAX3/FKHR (52).

3) LE RHABDOMYOSARCOME PLEOMORPHE :

a) MACROSCOPIE:

Il se présente sous la forme d'une tumeur relativement bien circonscrite, plus ou moins volumineuse et souvent limitée par une pseudo-capsule. La surface est ferme à la palpation et de coloration blanchâtre avec un nombre variable d'hémorragies et de nécroses. Il se rencontre chez le sujet adulte et ne sera donc que brièvement détaillé dans ce chapitre.

b) MICROSCOPIE:

On observe une association de cellules rondes indifférenciées, de cellules fusiformes et de cellules polygonales avec un cytoplasme très éosinophile et étiré (37).

Les striations intra-cellulaires sont rarement observées.

La présence de rhabdomyoblastes (polygonales) sur la coloration hématoxyline-éosine de routine avec au moins un marqueur spécifique du muscle squelettique en immunohistochimie est nécessaire au diagnostic (36, 38).

c) IMMUNOPHENOTYPE:

Les rhabdomyosarcomes pléomorphes comme les autres rhabdomyosarcomes expriment la myoglobine, la MYOD1, la myogénine, la fast myosine et la desmine.

En revanche, ils expriment de façon variable l'actine musculaire spécifique et l'actine musculaire lisse (36, 37, 38).

Ils n'expriment pas de marqueurs épithéliaux et la protéine S100 (124).

d) ULTRASTRUCTURE:

On observe des formations sarcomériques rudimentaires formés par des Z bandes sous la forme de masses irrégulières. Ces Z bandes sont constituées de filaments fins et de filaments plus épais (100).

e) GENETIQUE:

Le nombre de rhabdomyosarcomes pléomorphes avec des aberrations chromosomiques répertoriés dans la littérature est minime (seulement six selon l'OMS).

Ils présentés des caryotypes complexes, dans un cas la translocation t(1;13) a été détectée.

Les tumeurs présentant une composante rhabdomyosarcomateuses sont nombreuses, on peut citer par exemple l'ectomésoenchymome (il comporte une composante associée dérivé du neurectoderme), les lipo- et les chondrosarcomes (associée à une composante sarcomateuse).

CLASSIFICATIONS

VII LES CLASSIFICATIONS

Plusieurs classifications des rhabdomyosarcomes existent, certaines sont purement histologiques, d'autres utilisent les aspects cliniques. Nous aborderons dans ce chapitre la plupart des classifications qui ont été rapportées sur le plan histologique par les différentes études et qui ont souvent permis d'apporter des éléments pronostics importants avant de donner une classification clinique qui permettra d'orienter la stratégie thérapeutique.

1°) La Classification de l'O.M.S. (Organisation mondiale de la santé)

Elle servira de référence à notre étude et reconnaît trois principaux types anatomopathologiques de rhabdomyosarcomes :

- rhabdomyosarcome embryonnaire :
 - forme commune
 - forme à cellules fusiformes
 - forme anaplasique
 - forme botryoïde
- rhabdomyosarcome avléolaire
- rhabdomyosarcome pléomorphe.

2°) La Classification de la S.I.O.P. (société internationale d'oncologie pédiatrique):

En 1989, la S.I.O.P.(société internationale d'oncologie pédiatrique représentant plus de 30 pays) rapporte une classification grâce aux 513 cas de rhabdomyosarcomes décrits et étudiés pour établir cette dernière. L'étude réalisée en 1989 a permis de prouver que l'architecture

alvéolaire est un facteur de mauvais pronostic mais qu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostic indépendant. Les formes botryoïdes et denses bien différenciées ont un pronostic meilleur que celui des formes non botryoïdes, denses peu différenciées et alvéolaires.

- rhabdomyosarcome embryonnaire :
 - lache botryoïde
 - lache non botryoïde
 - dense bien différencié
 - dense peu différencié
- rhabdomyosarcome alvéolaire
- rhabdomyosarcome pléomorphe
- sarcome embryonnaire
- autres tumeurs des tissus mous.

3°) La Classification internationale des rhabdomyosarcomes I.C.R. :

Elle classifie les tumeurs en fonction de leur pronostic.

- tumeurs de bon pronostic :
 - forme botryoïde
 - forme embryonnaire avec des cellules fusiformes
- tumeurs de pronostic intermédiaire :
 - forme embryonnaire « conventionnelle »
- tumeur de mauvais pronostic :
 - forme alvéolaire
 - sarcome indifférencié.

4°) La Classification d'HORN et ENTERLINE (I.R.S. I et II) :

De 1987 à 1991, l'I.R.S. (international rhabdomyosarcoma study) étudie les aspects reproductibles et pronostiques des précédentes classifications (S.I.O.P., N.C.I...). Plus de 800 cas de rhabdomyosarcomes ont été revus par 16 anatomopathologistes. Elle confirme que le taux de survie est bien corrélé aux différents sous types histologiques avec un meilleur taux de reproductibilité pour le modèle conventionnel modifié. Elle propose une classification appelée I.C.R. international classification rhabdomyosarcoma qui constitue une modification du modèle conventionnel en tenant compte des éléments décrits par la S.I.O.P. et le N.C.I. La forme botryoïde et la variante avec des cellules fusiformes du rhabdomyosarcome embryonnaire sont de bon pronostic. La forme dite conventionnelle du rhabdomyosarcome embryonnaire est de pronostic intermédiaire. Enfin les formes alvéolaires et les sarcomes indifférenciés sont de pronostic réservé. Avec cette classification un rhabdomyosarcome est classé dans la forme alvéolaire dans la mesure où il présente des aspects architecturaux ou cytologiques alvéolaires. La forme pléomorphe est exclue de cette classification ICR car il s'agit d'une forme rarissime chez l'enfant.

- embryonnaire
- alvéolaire
- botryoïde
- pléomorphe
- sarcome à cellules rondes de type indéterminé
- sarcome d'EWING extraosseux
- autres sarcomes

5°) La Classification du NATIONAL CANCER INSTITUTE :

En 1992, le N.C.I. (national cancer institute) présente une classification issue de l'étude de 159 rhabdomyosarcomes. Elle apporte les conclusions suivantes : les formes présentant des

caractéristiques pléomorphes, leiomyomateuses, et présentant des aspects agressifs sur le plan histologique (« aggressive histologic features ») sont de meilleurs pronostics que la forme alvéolaire de rhabdomyosarcome ;

Elle individualise une forme particulière de rhabdomyosarcome alvéolaire décrite sous le terme de « solid alvéolar rhabdomyosarcoma » (elle présente des éléments classiques de la forme alvéolaire mais ne présente pas son architecture caractéristique). Les tumeurs présentant un degré variable d'architecture ou de cytologie alvéolaires ont un pronostic moins bon que les autres formes histologiques de rhabdomyosarcomes.

- embryonnaire :
 - conventionnel
 - pléomorphe
 - leiomyomateux
- alvéolaire :
 - conventionnel
 - forme solide
- pléomorphe
- autres rhabdomyosarcomes.

6°) La Classification T.N.M. :

Cette classification a été adoptée et adaptée lors d'une réunion de la S.I.O.P. en 1987. Elle a été étudiée pour s'appliquer aux rhabdomyosarcomes de l'enfant mais elle peut être utilisée pour les autres tumeurs des parties molles de l'enfant.

Il s'agit d'une classification clinique et radiologique qui permettra d'orienter la thérapeutique.

T représente la tumeur primitive :

- T0 = pas de tumeur
- T1 = tumeur confinée à l'organe d'origine (T1a tumeur de 5 centimètres ou moins

Et T1b tumeur de plus de 5 centimètres)

- T2 = tumeur intéressant un ou plus d'un organe ou tissu contigu à la tumeur d'origine (T1a tumeur de 5 centimètres ou moins

Et T1b tumeur de plus de 5 centimètres)

- Tx = les données sur la tumeur primitive se sont pas disponibles.

N représente les ganglions loco-régionaux :

- N0 = absence de ganglions loco-régionaux
- N1 = existence de ganglions loco-régionaux
- Nx = pas de données sur les ganglions loco-régionaux

M représente les métastases à distance :

- M0 = absence de métastase
- M1 = existence de métastases
- Mx pas de données sur les métastases.

Quatre stades seront ensuite utilisés pour classer les rhabdomyosarcomes.

Stade I	T1a, T1b	N0, Nx	M0
Stade II	T2a, T2b	N0, Nx	M0
Stade III	Tout T	N1	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1.

Il existe également une classification post-chirurgicale p T.N.M. :

- p T0 = pas de tumeur sur l'examen histologique de la pièce
- p T1 = tumeur confinée à l'organe (marges saines)
- p T2 = tumeur intéressant un ou plus d'un organe (ou tissu contigu à la tumeur d'origine)
- p T3 = tumeur sans ou avec extension régionale (a = résidu microscopique, b = résidu macroscopique ou simple biopsie)
- p Tx l'extension locale ne peut être étudiée.

- p N0 = pas d'envahissement histologique des ganglions
- p N1 = envahissement histologique des ganglions (a = complètement réséqués, b = incomplètement réséqués)
- p Nx = pas de données sur l'envahissement histologique des ganglions.

**DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL**

VIII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de rhabdomyosarcome doit être évoqué devant la découverte d'une exophtalmie chez un enfant qu'elle soit inflammatoire ou non. Les pathologies pouvant faire évoquer et simuler un rhabdomyosarcome sont multiples et variées. Dans ce chapitre nous étudierons les principales parmi lesquelles les cellulites orbitaires, les inflammations orbitaires idiopathiques, les kystes dermoïdes, les hémangiomes capillaires, les lymphangiomes, les granulomes éosinophiles, les lymphomes, les métastases de neuroblastome et les sarcomes myéloïdes (105).

Le plus souvent ces diagnostics différentiels seront écartés par la présentation et les éléments de la symptomatologie clinique. L'incidence exacte de ces diagnostics est difficile à préciser. En effet une cellulite orbitaire par exemple ne sera pas forcément biopsiée et donc la plupart des séries présentées dans la littérature sur les biopsies de processus orbitaires occupant de l'espace ne reflèteront pas la réalité clinique.

L'argument de fréquence constitue un élément important dans l'approche du diagnostic.

1°) LA CELLULITE ORBITAIRE :

Sa fréquence est plus grande que celle du rhabdomyosarcome. Elle survient le plus souvent chez de jeunes enfants atteints d'une sinusite frontale ou ethmoïdale (ceci dépend de l'âge de l'enfant, la perméabilisation des différents sinus du massif facial se faisant dans un ordre précis).

La présentation clinique se caractérise par une exophtalmie d'évolution rapide comme pour certains rhabdomyosarcomes, mais le tableau est souvent associé à une hyperthermie. La numération formule sanguine met en évidence une hyperleucocytose, la C réactive protéine est élevée.

L'imagerie orbitaire (TDM et IRM) retrouve une réaction inflammatoire sinusale et orbitaire diffuse. De façon classique un abcès proche de la paroi médiale orbitaire est mis en évidence (122).



PHOTO 5: Cellulite orbitaire gauche due à une dacryocystite chez un jeune enfant.

Un abcès orbitaire localisé sans sinusite associée peut simuler un rhabdomyosarcome sur le plan clinique et sur l'imagerie (21).

2°) LES INFLAMMATIONS ORBITAIRES "IDIOPATHIQUES":

Elles étaient appelées autrefois pseudo-tumeurs inflammatoires de l'orbite. Elles sont rares mais possibles durant l'enfance et peuvent poser ainsi des problèmes diagnostiques avec les rhabdomyosarcomes (71).

Parmi les biopsies orbitaires réalisées à la MAYO CLINIC, 7% étaient des rhabdomyosarcomes et 8% des inflammations orbitaires idiopathiques (53).

Au WILLS EYE HOSPITAL 16% des biopsies retrouvaient une inflammation orbitaire idiopathique et 4% un rhabdomyosarcome (107).

Sur le plan clinique, les signes inflammatoires sont habituellement plus importants de même que les douleurs orbitaires par rapport aux rhabdomyosarcomes. L'imagerie peut parfois être prise à défaut pour différencier les deux processus lésionnels.

L'atteinte musculaire des inflammations orbitaires idiopathiques, souvent retrouvée chez l'enfant se traduit par un élargissement musculaire caractéristique (avec atteinte globale du muscle comprenant les tendons ce qui n'est pas le cas dans l'orbitopathie basedowienne).

Cet aspect est rarement observé au cours des rhabdomyosarcomes. La localisation de l'inflammation au niveau de la glande lacrymale peut également simuler un rhabdomyosarcome bien que l'atteinte soit le plus souvent plus douloureuse et bilatérale dans

le premier diagnostic. Si une inflammation orbitaire idiopathique est fortement suspectée, une corticothérapie peut être débutée, mais en l'absence de réponse favorable une biopsie sera réalisée rapidement pour éliminer de façon certaine une tumeur et donc un éventuel rhabdomyosarcome.

3°) LE KYSTE DERMOÏDE :

Ils sont classés dans le groupe des dysembryomes et constituent des choristomes secondaires (78).

Sa localisation la plus fréquente est proche du rebord orbitaire au niveau supéro-temporal avec souvent une extension en sablier intra-orbitaire. Ensuite viennent les localisations suivantes : quadrant orbitaire supéro-interne, inféro-interne et enfin inféro-externe. La forme pré-septale est plus fréquente chez l'enfant que la forme rétro-septale (92).

La présentation clinique est le plus souvent typique sous la forme d'une tuméfaction de consistance ferme, légèrement molle, indolore, sous cutanée et non inflammatoire. Des signes compressifs locaux sont possibles en fonction de la taille lésionnelle (108).

Ces lésions sont plus fréquentes que les rhabdomyosarcomes. Les lésions kystiques (en majorité les kystes dermoïdes) représentent 23% des biopsies à la MAYO CLINIC (55) et 52% au WILLS EYE HOSPITAL (107). Ils constituent la tumeur orbitaire bénigne primitive la plus fréquente chez l'enfant.

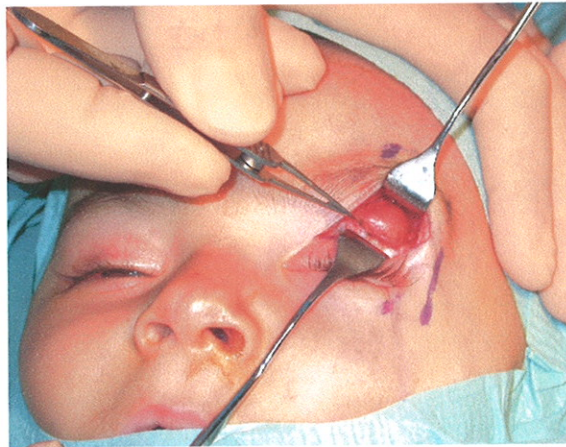
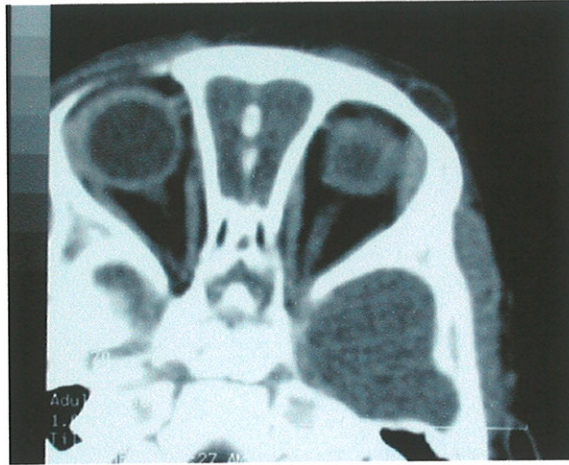


PHOTO 6 : Kyste dermoïde orbitaire supérieure gauche : aspects clinique, scanographique et per-opératoire.

L'évolution peut être marquée par une fissuration ou une rupture du kyste spontanée ou post-traumatique responsables de signes inflammatoires pouvant alors faire évoquer un rhabdomyosarcome. En cas de rupture brutale une hyperthermie associée à des douleurs orbitaires intenses est possible (90).

L'imagerie en dehors de toute complication met en évidence une lésion kystique, ce qui est rare pour les rhabdomyosarcomes. Beaucoup de kystes dermoïdes entraînent un retentissement sur l'os voisin sous la forme d'une fossette osseuse sans ostéolyse. Ces aspects pour des rhabdomyosarcomes dont la taille serait comparable sont exceptionnels.

Le traitement est uniquement chirurgical, afin d'apporter une certitude sur l'examen anatomopathologique d'une part (il se caractérise par un revêtement pariétal toujours de type épithélial, le contenu du kyste est variable sur le plan macroscopique et bio-chimique.) et d'autre part pour enlever la totalité des résidus kystiques afin d'éviter une récurrence ultérieure.

Le choix de la voie d'abord chirurgical est donc primordiale, surtout en cas d'extension en sablier afin d'obtenir une bonne exposition de la lésion.

4°) L'HEMANGIOME CAPILLAIRE:

Il peut être localisé à la partie antérieure de l'orbite et évoquer dans ce cas un rhabdomyosarcome. Les lésions vasculaires (en grande majorité des hémangiomes capillaires et caverneux) représentent 18% des biopsies à la MAYO CLINIC (55) et 4% des lésions biopsiées au WILLS EYE HOSPITAL (107).

En fait cette lésion serait plus fréquente car beaucoup d'entre eux ne sont pas biopsiés. C'est une des tumeurs bénignes les plus fréquentes chez l'enfant en rapport avec une prolifération d'amas capillaires de même structure et de même taille que des capillaires normaux (41).



PHOTO 7 : Angiome capillaire orbitaire et palpébral supérieur droit : présentation clinique, scanner correspondant.

Son apparition se fait souvent lors des premiers mois de la vie alors que la majorité des rhabdomyosarcomes surviennent chez des enfants plus âgés comme cela a été décrit dans le chapitre concernant l'âge de survenue des rhabdomyosarcomes. Il apparaît sous la forme d'une lésion plate entourée de télangiectasies sous forme de petites taches rouges. Parfois il existe avec le temps une composante palpable facilitant le diagnostic. Les lésions plus profondes prennent une coloration bleutée (41,103).

Il peut être associé à des troubles de la réfraction et donc à une amblyopie (le dépistage d'une amblyopie doit être systématique chez l'enfant que l'on suspecte ou non une pathologie tumorale).

L'association d'une coagulopathie secondaire de consommation et d'hémangiomes capillaires constitue le syndrome de KASABACH-MERRITT (décrit pour la première fois en 1940)(50).

Le scanner et l'échographie sont très utiles au diagnostic et pour la surveillance.

La plupart des formes cliniques présentent un bon pronostic avec une régression spontanée, le traitement sera réservé aux formes compliquées (lésion infiltrante, amblyopie, neuropathie optique et exposition cornéenne). Il fait appel à la chirurgie en cas de lésion localisée, à la corticothérapie (générale et intralésionnelle) avec les risques qu'elle comporte chez l'enfant. La radiothérapie, le laser (CO₂, Yag et Argon) et l'interféron ont certaines indications précises (73).

5°) LE LYMPHANGIOME:

Il est parfois difficile à différencier du rhabdomyosarcome, car comme lui il survient pendant la première décennie et se caractérise par une exophtalmie rapidement progressive, axiale ou non, sans souffle et non modifiée par la manœuvre de VALSALVA (103).

Il existe des formes superficielles (palpébrales et conjonctivales), profondes et mixtes. Les formes superficielles sont souvent diagnostiquées précocement, à la différence des formes profondes qui peuvent être asymptomatiques plus longtemps (93) .

Cette évolution rapide est liée habituellement à une hémorragie intra-tumorale. Parmi les facteurs favorisant cette dernière, on retrouve les traumatismes et les affections respiratoires hautes. Il peut être associé à d'autres localisations qui favorisent le diagnostic en particulier au niveau du palais.

L'évolution est marquée par une stabilisation de la lésion pendant la troisième décennie avec aucune tendance spontanée à la régression.

L'imagerie met en évidence des images dont la densité correspond à celle du sang dans de larges espaces kystiques formant la masse lésionnelle à la différence du rhabdomyosarcome qui est le plus souvent une tumeur solide (bien que certains rhabdomyosarcomes puissent développer un aspect cavitaire et simuler un lymphangiome). L'IRM permet de mettre en évidence les kystes hématiques du lymphangiome, d'en apprécier la chronicité et d'identifier un éventuel vaisseau nourricier. L'artériographie compte tenu de l'absence d'opacification de ce dernier pendant l'examen est souvent inutile et donc non réalisée (35).

La texture du kyste exclut une résection chirurgicale complète sans risque fonctionnel ; une attitude conservatrice est donc préconisée. En cas d'évolution hémorragique une indication chirurgicale (par une voie d'abord permettant un bon contrôle de l'hémostase) sera indiquée devant une neuropathie optique, une exposition cornéenne ou un risque d'amblyopie. L'aspiration à l'aiguille échoguidée est possible mais une récurrence des kystes est fréquente après cette dernière.

L'examen anatomopathologique retrouve une lésion formée de canaux vasculaires dilatés à paroi mince et d'un stroma. On note une infiltration lymphocytaire variable.

6°) LE GRANULOME EOSINOPHILE :

La forme la plus fréquente de l'histiocytose langherhansienne est le granulome éosinophile. Sa localisation orbitaire est peu fréquente mais reste possible, elle survient surtout avant l'âge de seize ans (98).

Il peut se traduire par une exophtalmie d'évolution rapide associée à des signes inflammatoires comme un rhabdomyosarcome. Le plus souvent il se traduit par une exophtalmie unilatérale avec à la palpation une tuméfaction ferme, indolore, sans signes généraux et sans notion de traumatisme (70 ,112).

En ce qui concerne l'imagerie il survient généralement au niveau osseux en produisant sur les images du scanner un aspect de lésion iso-dense par rapport aux parties molles, mal limitée, qui augmente de densité après injection de produit de contraste et qui surtout présente un aspect atypique de destruction osseuse.

Le traitement comporte une exérèse large des lésions associée à une radiothérapie et une chimiothérapie. Malheureusement aucune de ces méthodes n'exclut la possibilité de récurrence.

Une relative efficacité de la corticothérapie locale peut retarder le diagnostic dans les formes orbitaires débutantes où les signes cliniques sont peu nombreux.

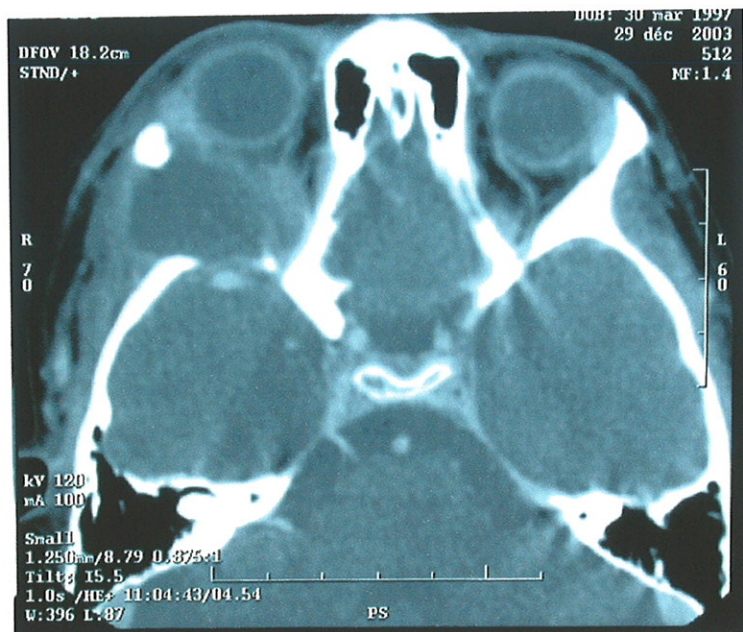


PHOTO 8 : Aspects tomodensitométriques et à l'IRM d'un granulome éosinophile orbitaire droit mettant en évidence l'aspect ostéolytique de la lésion.

7°) LES LYMPHOMES:

Ils représentent la tumeur maligne orbitaire la plus fréquente chez l'adulte, mais ils peuvent également survenir durant l'enfance avec une prédominance en Afrique où le lymphome de BURKITT est très fréquent (1).

L'origine du patient est donc à prendre en compte même si ce dernier a été décrit chez les jeunes sujets non africains (112). L'imagerie peut être prise à défaut également avec des caractéristiques proches de celles des rhabdomyosarcomes (30,112).

C'est la biopsie et l'examen anatomopathologique qui rétabliront le diagnostic.

8°) LE SARCOME GRANULOCYTIQUE (CHLOROME ou SARCOME MYELOIDE) :

Il s'agit d'une tumeur des tissus mous secondaires à une leucémie myéloblastique. Bien que beaucoup de patients présentent dans l'anamnèse un antécédent de leucémie, parfois il peut constituer la première manifestation de la maladie.

La présentation clinique et l'imagerie peuvent en imposer pour un rhabdomyosarcome mais celui-ci est souvent bilatéral à la différence du rhabdomyosarcome. L'examen clinique retrouve une tumeur très dure avec des paupières inflammatoires et ecchymotiques. L'imagerie met en évidence une lésion adhérente à l'os et ostéolytique (126).

La pathogénie est discutée, s'agit-il d'une tumeur orbitaire primitive avec envahissement médullaire secondaire ou bien d'une localisation orbitaire d'une prolifération myéloblastique.

L'analyse de la numération formule sanguine permettra d'orienter le diagnostic d'une masse orbitaire.

L'évolution autrefois fatale en six mois a été améliorée par la chimiothérapie associée à la radiothérapie (6).

9°) LES METASTASES DE NEUROBLASTOME :

Il s'agit d'une tumeur dont le développement a pour origine la crête neurale. C'est l'une des tumeurs malignes de l'enfant la plus fréquente avant cinq ans.

La métastase peut être révélatrice de la tumeur primitive (rétropéritonéale ou médiastinale).

Les métastases affirment un stade avancé de la maladie et donc un pronostic péjoratif fréquent.

La présentation clinique retrouve une exophtalmie bilatérale avec des ecchymoses péri-orbitaires en dehors de tout traumatisme.

Le taux de cathécholamines urinaires est élevé dans 75% des cas. Le traitement associe la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (18,42).

D'autres métastases orbitaires plus rares ont été rapportées (ostéosarcomes des os longs, lymphome de BURKITT, leucémie lymphoblastique et leucémie monocytaire) (116).

10°) LES TUMEURS ORBITAIRES CONGENITALES :

Les tumeurs orbitaires congénitales sont souvent improprement classées dans le groupe des tumeurs. Elles sont souvent en fait des lésions liées à un défaut de maturation ou d'organogénèse. On peut citer l'œil kystique congénital qui reste exceptionnel et qui correspond à un globe oculaire demeuré au stade embryonnaire de vésicule optique. Les tératomes représentent des tumeurs congénitales dysgénétiques complexes, composées de tissus multiples étrangers à la région considérée. On distingue les tératomes matures constitués de formations tissulaires adultes et les tératomes immatures contenant des tissus de caractère embryonnaire.

Ces derniers sont plus agressifs avec un risque de métastases. Une élévation de l'Alpha-foeto Proteine sérique est à rechercher.

11°) LES TUMEURS PROPAGEES A L'ORBITE :

Les tumeurs propagées à l'orbite comme les rétinoblastomes sont possibles mais très rares en raison du diagnostic précoce et des traitements actuels.

Les gliomes du nerf optique (pathologie rare associée dans 30% des cas à une maladie de RECKLINGHAUSEN), sont le plus souvent sur le plan histologique des astrocytomes pilocytiques. Le diagnostic est fait sur l'association d'une baisse d'acuité visuelle, d'une exophtalmie et d'un œdème papillaire ou d'une atrophie optique au fond d'œil. Le scanner retrouve une augmentation fusiforme du nerf optique. Le traitement sera fonction de la baisse d'acuité visuelle, de la localisation tumorale et de son évolutivité.

Les méningiomes du nerf optique sont exceptionnels chez l'enfant.

Les mucocèles et les méningocèles sont habituellement bien différenciés des rhabdomyosarcomes en particulier grâce à l'imagerie.

TRAITEMENT

IX TRAITEMENT DES RHABDOMYOSARCOMES

Il a plus de trente ans, les rhabdomyosarcomes de l'orbite étaient traités par la chirurgie seule ; cette dernière consistait le plus souvent à réaliser une exentération avec des préjudices esthétiques et fonctionnels importants surtout chez des enfants.

Malgré cette prise en charge chirurgicale agressive le taux de survie à cinq ans était très faible. Il variait de 25 à 35 % en fonction des séries (23).

La prise en charge thérapeutique des rhabdomyosarcomes de l'orbite a par la suite évoluée vers un traitement multimodal avec la combinaison de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Cette évolution thérapeutique ainsi que la réalisation d'études multicentriques ont permis d'améliorer de façon considérable le taux de survie.

Les tumeurs de l'enfant se différencient d'une part par leur rapidité d'évolution (d'où la nécessité d'une thérapeutique rapide) et par un type histologique souvent embryonnaire ce qui apporte une plus grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie (15).

La difficulté majeure du traitement des rhabdomyosarcomes est d'obtenir une survie à long terme la plus longue possible avec un minimum de séquelles tant sur le plan général que sur le plan locorégional.

Nous aborderons dans ce chapitre l'historique des différentes études réalisées avant d'aborder les résultats de ces dernières.

La SIOP et en particulier le comité des tumeurs mésenchymateuses ont conduit plusieurs études.

1°) L'ETUDE SIOP 75:

La première était l'étude SIOP 75 menée de 1975 à 1984 (23). Elle évaluait deux modalités de chimiothérapie grâce à un essai randomisé.

Soit il s'agissait d'une chimiothérapie adjuvante trois semaines après un traitement chirurgical large de la tumeur, soit la chimiothérapie était réalisée en première intention pour une réduction maximale de la tumeur avant un traitement chirurgical de la masse résiduelle. Bien qu'aucun des deux bras n'ait montré une supériorité en terme d'efficacité (survie à trois ans de 40 % sans récurrence pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes), la chimiothérapie initiale a permis un traitement local moins agressif et donc des séquelles fonctionnelles moindres.

2°) L'ETUDE SIOP MMT 84 :

La seconde étude réalisée était l'étude de la SIOP MMT 84 (96). Les deux buts de cette étude étaient d'essayer d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie et de décider du traitement local en fonction de l'efficacité de cette chimiothérapie pour éviter un traitement local systématique avec des séquelles fonctionnelles et cosmétiques importantes.

Trois à dix cures étaient réalisées en fonction du stade et de la réponse au traitement. Les patients avec des tumeurs complètement réséquées recevaient trois cures d'I.V.A. (ifosfamide, vincristine et actinomycine). Les patients avec une tumeur incomplètement réséquée et mis en rémission complète par la chimiothérapie (plus ou moins une chirurgie limitée) n'étaient pas irradiés. Les patients qui n'étaient pas en rémission complète bénéficiaient d'un traitement local par chirurgie et radiothérapie. Si ce dernier était impossible, une chimiothérapie de seconde ligne à base de cisplatine et d'adriamycine était faite. Seuls les patients âgés de plus de cinq ans et porteurs d'une tumeur paraméningée recevaient une irradiation systématique.

Les résultats retrouvaient 90 % de rémission complète à douze mois du diagnostic dans les stades localisés, 48 % de rémissions complètes étaient obtenues avec une chimiothérapie exclusive. La survie à 4 ans des malades sans métastase était de 69 % avec une survie sans événement à 5 ans de 51%.

Dans l'ensemble les résultats étaient supérieurs à ceux de l'étude SIOP MMT 75.

Si l'on compare ces résultats à l'étude américaine I.R.S. (international rhabdomyosarcoma study), le taux de survie sans récurrence est plus bas dans l'étude SIOP, mais les taux de survie globale sont similaires (ceci peut s'expliquer par la différence du protocole SIOP ;

En effet les sujets en rémission complète après la chimiothérapie n'avaient pas d'irradiation systématique. Parmi les récurrences, beaucoup de ces dernières étaient locales dans le groupe de patient non irradiés lors du traitement initial ; beaucoup ont été guéris par la radiothérapie lors du traitement de cette récurrence. Ceci explique la différence entre les courbes de survie avec et sans récurrence).

Le but de cette étude était, comme cela a été cité ci-dessus, que la majorité des patients bénéficient d'un traitement local moins agressif que le traitement réalisé dans l'étude antérieure : dans l'étude SIOP MMT 84 moins de 40 % des patients ont reçu un traitement local avec chirurgie mutilante ou irradiation d'un large volume.

La détermination de groupes de risque en fonction des facteurs pronostics sera utilisée pour l'étude MMT 89.

3°) L'ETUDE MMT 89 :

L'étude MMT 89 aura plusieurs buts :

- améliorer la survie : une évaluation de la réponse à la chimiothérapie était faite après la sixième semaine de traitement (c'est à dire après deux cures contre trois cures auparavant) ce qui permettait de modifier les protocoles en fonction de la réponse obtenue lors de cette évaluation, en augmentant la dose d'ifosfamide par cure d'I.V.A. (de 6 à 9 g/m²), les stades III et IV avaient dans leur chimiothérapie initiale les six anti-cancéreux reconnus efficaces pour ces tumeurs (ifosfamide, vincristine, actinomycine, carboplatine, épirubicine et VP16). Enfin l'efficacité de l'irradiation hyper-fractionnée était évaluée.
- Diminuer les séquelles afin d'améliorer la qualité de survie : les patients en stade I (tumeurs complètement réséquées) bénéficiaient d'une chimiothérapie avec seulement

de la vincristine et de l'actinomycine, de même les enfants âgés de moins de trois ans porteurs d'une tumeur paraméningée avaient en première ligne une chimiothérapie intensive sans irradiation (le nombre de patients pour lesquels une irradiation ou une chirurgie mutilante étaient prévues serait moins grand).

Les résultats de l'étude MMT 89 :

En novembre 1994, 869 patients dont 567 rhabdomyosarcomes avaient été inclus dans les 70 centres. La survie globale à 4 ans était de 75 % et la survie sans évènement à 4 ans était de 58 % contre 72 et 52% dans l'étude MMT 84 dans les stades I , II et III. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux études.

29 % des patients en excluant les tumeurs paraméningées ont eu une irradiation dans leur traitement initial contre 26 % dans l'étude MMT 84.

L'étude des rechutes a permis d'établir qu'elles survenaient précocement avec une médiane de survenue de 13 mois après le diagnostic ; elles survenaient essentiellement sur un mode local et étaient rares après deux ans de suivi.

Pour les patients de bas risque traités sans alkylants la survie globale est de 92 % et la survie à trois ans sans récurrence est de 83%.

Les patients de stade III traités avec le protocole « six drogues » (citées ci-dessus) obtenaient une survie sans évènement de 56% ce qui constitue une amélioration significative par rapport à l'étude MMT 84 où cette dernière était de 34% pour les patients de stade III traités par I.V.A. seule.

En terme de contrôle local aucune différence entre l'irradiation hyperfractionnée et conventionnelle n'a été observée. De plus l'irradiation hyperfractionnée s'est accompagnée d'une toxicité muqueuse et cutanée plus importante.

Les conclusions actuelles de l'étude MMT 89 pour les rhabdomyosarcomes sont les suivantes :

La sélection d'un groupe de patients de bon pronostic permet de proposer dans ce cas une chimiothérapie à base de vincristine et d'actinomycine.

Le taux de rémission complète et le taux de survie (sans évènement ou globale) n'ont pas été influencés par l'augmentation de la dose d'ifosfamide de 6 à 9 g/m²/cure.

La chimiothérapie plus intensive six drogues semble améliorer le pronostic des stades III jusque-là très mauvais.

Les récurrences locales après un traitement initial sans radiothérapie peuvent être guéries après rechute grâce à l'utilisation de cette dernière.

4°) L'ETUDE MMT 95:

L'étude MMT 95 pour les rhabdomyosarcomes a les objectifs suivants:

Les tumeurs complètement résequées (stade IpT1) seront traitées comme dans l'étude précédente par une chimiothérapie limitée (vincristine et actinomycine) pour lesquels la survie globale était supérieure à 90% ; la survie sans récurrence va essayer d'être améliorée en optimisant la qualité de la sélection pré-thérapeutique en particulier la qualité de la résection sera particulièrement étudiée.

Les tumeurs de haut risque localisées (stade II) auront deux possibilités de traitement afin d'évaluer leur efficacité, soit il s'agira d'une chimiothérapie six drogues (qui a montré son efficacité dans les stades III lors de l'étude précédente de la SIOP), soit l'IVA seule sera utilisée en première intention. Dans les deux cas le traitement local ne sera pas modifié.

Pour les stades III (avec atteinte ganglionnaire), l'étude va essayer de savoir si trois cycles de chimiothérapie « six drogues »(9 cures) seront aussi efficaces que quatre cycles (soit 12 cures) sans changer les indications du traitement local.

Les stades IV seront traités et enregistrés dans l'étude selon le protocole européen en cours, ils ne seront pas étudiés de façon différente par rapport à l'étude précédente.

Le bilan initial utile pour pouvoir inclure les patients dans l'étude actuelle comporte plusieurs éléments :

- le diagnostic anatomopathologique sera confirmé sur la pièce de biopsie exérèse. Cette dernière est préférable à une simple biopsie à l'aiguille pour deux raisons évidentes. D'une part elle permet de réduire la masse tumorale initiale afin d'accroître l'efficacité de l'ensemble du traitement ultérieur (chimiothérapie plus ou moins radiothérapie) mais d'autre part c'est la seule contrairement à la biopsie à l'aiguille qui permet d'obtenir suffisamment de matériel pour l'histologie, la biologie et la cytogénétique.

Par ailleurs il est important d'obtenir du matériel tumoral en quantité suffisante et de le congeler afin de pouvoir réaliser par la suite des études ultérieures.

- L'examen clinique comportera l'étude de la tumeur et ses conséquences locorégionales décrites dans le chapitre diagnostic clinique mais également des signes d'extension à distance : foie, poumon, système nerveux central et la palpation des aires ganglionnaires (en cas de doute clinique ou radiologique une biopsie à l'aiguille ou une cytologie peuvent permettre de confirmer l'atteinte ganglionnaire ; elles n'auront de valeur que positives, en cas de négativité de ces examens une biopsie chirurgicale des ganglions douteux peut être effectuée. Les curages ganglionnaires systématiques ne sont pas indiqués)
- Le bilan paraclinique : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, hémostase, créatinine et ionogrammes sanguins, calcium et phosphore sériques, bicarbonates sériques, clearance de la créatinine, bilan hépatique (transaminases phosphatases alcalines et bilirubine), sur les urines du matin phosphates et créatinine (pour évaluer la tolérance rénale à l'ifosfamide), examen de la moëlle osseuse (non obligatoire dans les stades IpT1 non alvéolaires) un myélogramme est en principe suffisant sauf dans les stades III ou IV et les formes alvéolaires où deux myélogrammes et deux biopsies ostéo-médullaires seront effectués.
- En ce qui concerne l'imagerie, le scanner et l'IRM comme cela a été décrit dans le chapitre imagerie sont complémentaires. Il est important de signaler que l'évaluation de la réponse au traitement se fera sur le même type d'examens que ceux réalisés au cours de l'évaluation initiale et si possible par le même radiologue. La radiographie du thorax (de face et de profil) sera complétée au moindre doute par un scanner thoracique. Il en est de même pour l'échographie abdominale et le scanner abdominal en cas de doute. Une scintigraphie osseuse au technétium sera complétée par des radiographies standards et ou un scanner, une I.R.M. des sites anormaux identifiés et corrélée aux signes cliniques éventuels.
- Une cryoconservation du sperme sera proposée aux garçons pubères.

Le groupe et le choix thérapeutiques seront choisis en fonction de leur groupe « de risque ».

Le groupe « 95.1 » représente les tumeurs dites de bas risques ; il s'agit d'une tumeur très localisée (stade I), sans ganglion (N0), complètement réséquée et confinée à un seul organe (p T1) quel que soit le site excepté les tumeurs d'histologie alvéolaire.

La détermination des patients qui correspondent à ce groupe doit être rigoureuse du fait de la chimiothérapie peu intensive qu'ils vont recevoir. Les renseignements concernant la résection initiale doivent être précis (limites de résection, marge de sécurité...). Si la résection initiale est incomplète une seconde chirurgie peut être réalisée. Dans ce dernier cas le patient fera parti du groupe supérieur correspondant aux excrèses incomplètes. Néanmoins une seconde chirurgie peut être indiquée si elle est réalisable en restant conservatrice mais ne sera pas indiquée si elle ne permet pas une résection complète.

En cas de doute sur le caractère alvéolaire d'une tumeur, les lames seront envoyées en urgence à l'anatomo-pathologiste de référence ; si le caractère alvéolaire est confirmé, le patient est « sur-stadé » pour être inclus dans le groupe thérapeutique « 95.3 » quels que soient la localisation ou le stade de la tumeur.

Le groupe « 95.2 » définit le groupe des tumeurs de risque « standard » de site très favorables (partestriculaire, vagin...). Il correspond à plusieurs possibilités : soit il s'agit d'une tumeur localisée et complètement réséquée mais avec une extension au-delà du tissu ou de l'organe d'origine lors de la chirurgie (stade IpT2), soit il s'agit d'une tumeur localisée incomplètement réséquée (ou biopsiée) (stade IpT3ab), ou enfin il peut s'agir d'une tumeur étendue à plus d'un organe ou tissu (stade II) quelque soit l'étendue de la chirurgie (stade II pT2 ou p T3ab) sans ganglion (N0).

Les tumeurs de sous type alvéolaire seront sur-stadées comme pour le cas précédent dans le groupe supérieur « 95.3 ».

Le groupe « 95.3 » correspond au groupe des tumeurs de haut risque non métastatiques et comprend tous les autres sites. Les rhabdomyosarcomes de l'orbite seront classés dans ce groupe thérapeutique. Plusieurs possibilités existent, les tumeurs localisées et complètement réséquées mais avec une extension au-delà du tissu ou de l'organe d'origine lors de la chirurgie (stade IpT2), les tumeurs localisées et incomplètement réséquées ou biopsiées

(stade IpT3ab) ou enfin les tumeurs étendues à plus d'un organe ou tissu (stade II) quelque soit l'étendue de la chirurgie (stade IIpT2 ou p T3ab) sans ganglion (N0).

Ce groupe englobe aussi les tumeurs avec extension ganglionnaire loco-régionale stade III et les tumeurs de sous type alvéolaire quelque soit leur site.

Ce groupe sera randomisé en deux bras soit une chimiothérapie I.V.A. initiale (bras A) soit une chimiothérapie « six drogues » (bras B), les tumeurs orbitaires non alvéolaires stade I et II ainsi que les patients de moins de six mois seront inclus sans randomisation dans le bras A. Les tumeurs para-méningées de moins de trois ans et les stades III ne seront pas randomisés et inclus dans le bras B.

Le groupe « 95.4 » sera constitué par les tumeurs de haut risque métastatique quel que soit leur groupe histologique.

Nous détaillerons les différents types de chimiothérapies utilisées dans le traitement des rhabdomyosarcomes en gardant à l'esprit que les rhabdomyosarcomes de l'orbite seront traités selon le protocole du groupe « 95.3 ».

La chimiothérapie sera débutée le plus rapidement possible après la chirurgie (avec un délai maximum de huit semaines pour le protocole suivant).

a) Le Traitement Du GROUPE « 95.1 » :

Pour le groupe « 95.1 » elle comportera deux cures de vincristine et d'actinomycine séparées par une période de repos de trois semaines (la durée totale du traitement est de neuf semaines).

b) Le Traitement Du GROUPE « 95.2 » :

Le groupe « 95.2 » bénéficiera de trois cures d'I.V.A. (initialement). Cette chimiothérapie sera remplacée par une chimiothérapie de type C.E.V.(carboplatine, épirubicine et vincristine) + I.V.E. (ifosfamide, vincristine et étoposide)(1 C.E.V. +1 I.V.E. + 1 C.E.V.). Si à la neuvième semaine, la réponse clinique est insuffisante (définie par une rémission inférieure à 50 %), la décision d'un traitement local secondaire sera prise en fonction de la réponse à la chimiothérapie s'il existe une cible mesurable.

Les patients ayant eu une résection complète de leur tumeur ou n'ayant qu'un résidu microscopique ne sont pas évaluable dans ce cas et seront considérés comme en rémission complète sous traitement.

La première évaluation clinique qui orientera le schéma thérapeutique se fera de façon clinique et radiologique à la huitième semaine. A la 17^{ème} semaine une nouvelle évaluation clinique et radiologique sera effectuée (une évaluation chirurgicale n'est utile que s'il existe un doute sur l'évaluation clinique ou radiologique d'une masse résiduelle).

Les bons répondeurs initiaux et qui sont en rémission complète lors du deuxième bilan d'évaluation arrêtent le traitement à cette date sans traitement local complémentaire.

Les patients ayant une rémission inférieure à 50% au premier bilan et qui sont en rémission complète au deuxième bilan auront encore trois cure de la chimiothérapie de seconde ligne (1 I.V.E. + 1 C.E.V. + 1 I.V.E.) avant d'arrêter le traitement à la 27^{ème} semaine (sans traitement local complémentaire).

Tous les malades qui ne sont pas en rémission complète lors du deuxième bilan (quelque soit leur réponse au premier bilan), auront un traitement local.

Si la chimiothérapie a entraîné une réponse objective par rapport au bilan de la 9^{ème} semaine, elle sera poursuivie ; dans le cas contraire elle sera interrompue.

Tous les malades qui progressent après la 9^{ème} semaine doivent avoir un traitement local.

La troisième évaluation se fera à la fin du traitement, elle sera clinique et radiologique. Une chirurgie sera envisagée chez tout patient conservant une masse résiduelle après la radiothérapie et/ou chirurgie conservatrice.

La surveillance de la toxicité rénale de l'ifosfamide se fera aux semaines 0, 3, 6, 8, 17, à la fin du traitement et un an après la fin du traitement.

En ce qui concerne le traitement local il peut s'agir soit de la chirurgie soit de la radiothérapie. Une ré-intervention chirurgicale n'est indiquée que s'il n'existe une tumeur cliniquement et radiologiquement visible (en cas de masse résiduelle ou en cas de doute sur l'existence d'un reliquat). Dans la mesure du possible ce geste chirurgical sera le plus conservateur possible (dans certaines circonstances une chirurgie plus mutilante peut être indiquée).

Si il persiste après la chirurgie un résidu tumoral (microscopique ou macroscopique) une irradiation complémentaire sera réalisée.

La radiothérapie sera indiquée chez tous les patients qui présentent une masse résiduelle après la chirurgie ou bien si des signes cliniques ou radiologiques d'une tumeur non résécable sont présents. Les jeunes enfants de moins de trois ans pour lesquels la radiothérapie peut laisser des séquelles considérables peuvent faire l'objet d'autres stratégies de chimiothérapie même si le fait de ne pas être en rémission à la 17^{ème} semaine est une indication au traitement local. Si une radiothérapie est indiquée, la chimiothérapie sera ajustée (l'actinomycine sera supprimée à la semaine 21).

c) Le Traitement Du GROUPE « 95.3 » :

Les patients du groupe « 95.3 », considérés comme un groupe à haut risque, reçoivent une première cure d'I.V.A. puis sont randomisés entre deux bras de chimiothérapie avant le début de la deuxième cure.

Le bras A comporte le protocole I.V.A. (avec de l'ifosfamide à 6g/m²/cure), le bras B utilise six drogues : I.V.A. (avec de l'ifosfamide à 9g/m²/cure) + carboplatine + épiorubicine + VP 16 (C.E.V. et I.V.E.).

Certains patients seront exclus de la randomisation : les tumeurs orbitaires non alvéolaires seront traitées par le bras A, les patients porteurs d'une tumeur paraméningée de moins de trois ans seront systématiquement inclus dans le bras B de même que les stades III (les enfants de moins de six mois seront par ailleurs exclus de la randomisation).

La décision de la poursuite de la chimiothérapie est prise après l'évaluation de la 8^{ème} semaine. Le traitement local sera décidé en fonction de la réponse à la chimiothérapie, bien que les patients ayant bénéficié d'une résection complète (p T2) ou n'ayant qu'un résidu

microscopique (p T3a) ne seront pas évaluables et seront considérés comme en rémission complète lors des évaluations. Les patients de plus de trois ans porteurs d'une tumeur paraméningée seront irradiés systématiquement à la 9^{ème} semaine.

Il existe des modifications des doses en fonction de la tolérance et de l'âge (les nourrissons de moins de trois mois ne doivent pas recevoir d'ifosfamide, les enfants en dessous de six mois ne seront pas randomisés et, à partir de trois mois le carboplatine et l'adriamycine doivent être utilisés à demi-doses).

La première évaluation clinique et radiologique aura lieu à la 8^{ème} semaine (avant cette date il n'y a pas d'évaluation formelle. Cependant si certains progressent malgré le traitement mis en place, chaque cas sera discuté avec un des coordinateurs de l'étude.).

Les bons répondeurs du bras A (réponse supérieure ou égale à 50%) continuent avec trois cures d'I.V.A. . Les mauvais répondeurs de ce même bras reçoivent eux trois cures de seconde ligne (1 C.E.V.+ 1 I.V.E. + 1 C.E.V.).

En ce qui concerne le bras B, les bons répondeurs auront trois cures identiques aux premières (I.V.A. + C.E.V. + I.V.E.), les mauvais répondeurs et tous les patients qui progressent doivent bénéficier d'un traitement local (la poursuite de la chimiothérapie sera laissée à la décision du thérapeute).

Une deuxième évaluation (clinique et radiologique) aura lieu à la 17^{ème} semaine. Lorsqu'il existe un doute sur une masse résiduelle, une évaluation chirurgicale est utile. Les bons répondeurs initiaux des bras A et B et qui sont en rémission complète lors du deuxième bilan poursuivent la même chimiothérapie pour trois cures sans traitement local complémentaire. Les mauvais répondeurs initiaux dans le bras A et en rémission complète lors du deuxième continuent la même chimiothérapie de seconde ligne pour trois cures (I.V.E. + C.E.V. +I.V.E.) avant d'arrêter le traitement sans traitement local complémentaire à la 27^{ème} semaine. Tous les patients des bras A et B qui ne sont pas en rémission lors de ce deuxième bilan, quelque soit leur état au premier bilan, doivent avoir leur traitement local à ce moment là. Tous les patients du bras B recevront un cycle de chimiothérapie en parallèle avec le traitement local. La poursuite de la chimiothérapie pour les patients du bras A est fonction de la réponse observée entre les semaines 8 et 17. Si une bonne réponse se poursuit entre les semaines 8 et 17 (avec les cures 4, 5 et 6) les patients continueront la même chimiothérapie pour trois cures, en parallèle au traitement local. Les patients bons répondeurs après la

première évaluation et qui ont reçu trois cures d' I.V.A. complémentaires sans poursuite de la réponse tumorale à la semaine 17 recevront 4 cures de la chimiothérapie de seconde ligne (C.E.V. + I.V.E. + C.E.V. +I.V.E.).

Tous les patients qui progressent à la 9^{ème} semaine devront avoir un traitement local. Une troisième évaluation se fera à la fin du traitement (elle sera clinique et radiologique).

L'évaluation de la toxicité rénale de l'ifosfamide se fera selon le même protocole que précédemment.

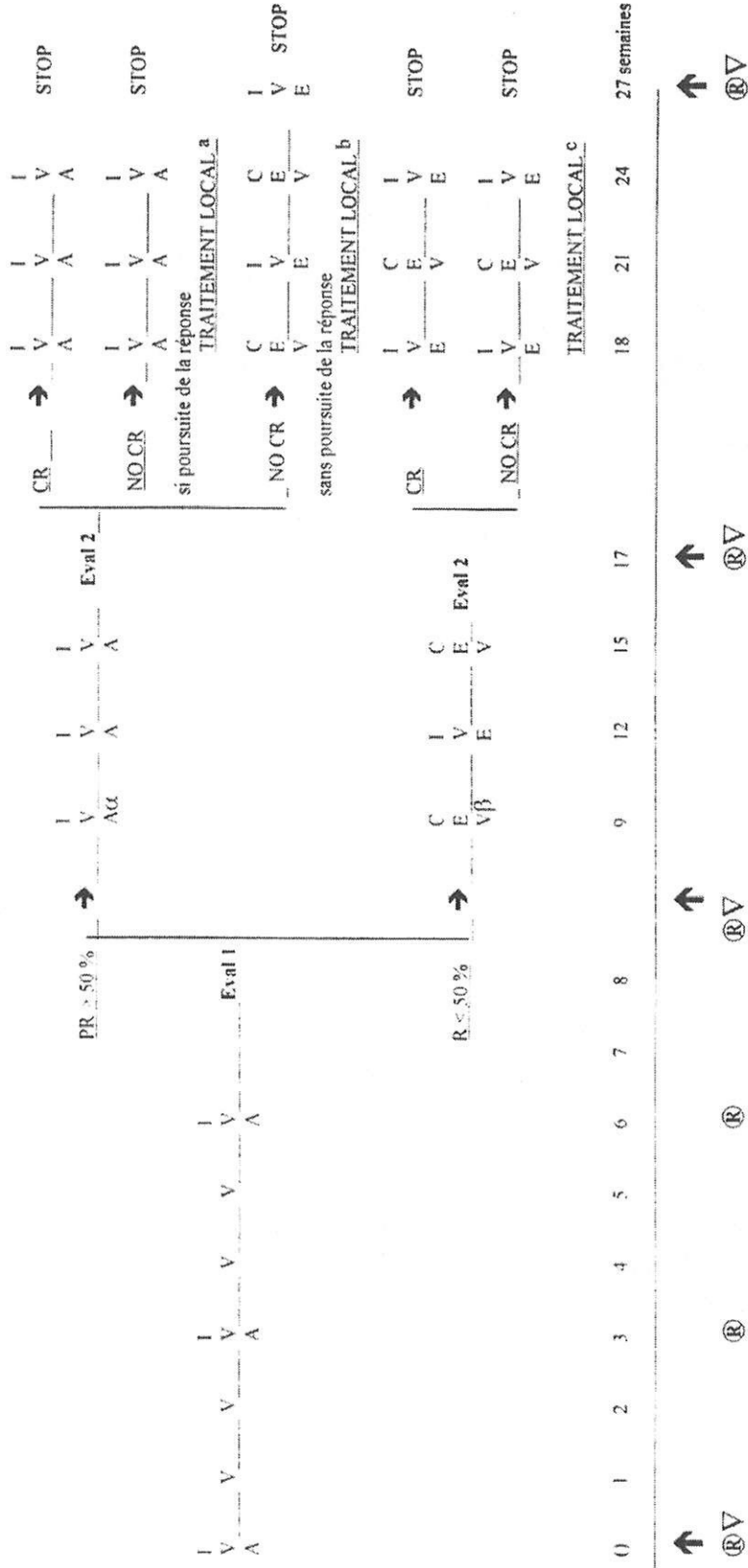
En ce qui concerne le traitement local, la chirurgie (aussi conservatrice que possible) doit être envisagée chez tout patient conservant une masse tumorale résiduelle après la radiothérapie et /ou chirurgie conservatrice. Les patients qui après cette chirurgie auront un résidu tumoral (macroscopique ou microscopique) recevront une irradiation complémentaire.

Tous les ganglions cliniquement ou radiologiquement douteux à la deuxième évaluation seront irradiés (chez les très jeunes enfants ou si le volume d'irradiation est très grand, un curage ganglionnaire peut être préféré à l'irradiation). La radiothérapie sera indiquée en cas de maladie résiduelle après la chirurgie, ou en présence de signes cliniques et radiologiques d'une tumeur non résecable.

Les patients de plus de trois ans avec une tumeur para-méningée seront systématiquement irradiés à partir de la 9^{ème} semaine quelque soit la réponse à la chimiothérapie. Les enfants de moins de trois ans peuvent faire l'objet de stratégies de chimiothérapies différentes, cependant le fait de ne pas être en rémission à la semaine 17 est une indication au traitement local. Les ganglions envahis seront inclus dans le champ d'irradiation si la rémission complète n'est pas obtenue (soit sur la tumeur primitive, soit sur les ganglions eux-même s'il n'y a pas eu d'autre traitement local).

Les stratégies thérapeutiques des bras A et B sont résumés dans les deux schémas suivant.

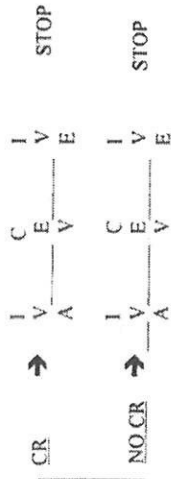
STRATEGIE THERAPEUTIQUE 95.3 BRAS A (traitement initial pour (IVA)



α, β = voir schéma séparé pour les détails de la chimiothérapie pendant la radiothérapie.
 # = notez que la chimiothérapie est poursuivie seulement si il y a évidence d'une poursuite de la réponse tumorale entre A1 et A2.
 ↑ = évaluation tumorale
 Ⓜ = prélèvement sanguin et des urines du matin pour évaluation de la fonction rénale.
 Ⓝ = mesure de la filtration glomérulaire

Ⓢ Voir paragraphe V.2.C, VIII 1 pour les détails de doses et les modalités d'administration

STRATEGIE THERAPEUTIQUE 95.3 : BRAS B (traitement initial par 6 drogues)



TRAITEMENT LOCAL d

→ TRAITEMENT LOCAL _____ Eval 2 _____ STOP
ou étude de Phase II si pas de RC après traitement local

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15	17	18	21	24	27 semaines
↑								↑				↑				↑
ⓂV			Ⓜ			Ⓜ		ⓂV				ⓂV				ⓂV

- a, b = voir schéma séparé pour les détails de la chimiothérapie pendant la radiothérapie.
- # = notez que la chimiothérapie est poursuivie seulement si il y a évidence d'une poursuite de la réponse tumorale entre A1 et A2.
- ↑ = évaluation tumorale.
- Ⓜ = prélèvement sanguin et des urines du matin pour évaluation de la fonction rénale.
- ∇ = mesure de la filtration glomérulaire pour évaluation de la fonction rénale.

Voir paragraphe V.2.C, VIII 1 pour les détails de doses et les modalités d'administration

d) Le Traitement Du GROUPE « 95.4 » :

Il n'y a pas dans le nouveau protocole de recommandations thérapeutiques pour les tumeurs du stade IV (chimiothérapie intensive et radiothérapie).

Il est important de signaler que les tumeurs de l'orbite sont exceptionnellement résécables à la fin de la chimiothérapie. Toute masse résiduelle radiologique lors de la deuxième évaluation (semaine 17) est une indication d'irradiation secondaire. Les tumeurs orbitaires avec envahissement et destruction osseux sont des tumeurs para-méningées et devront être traitées en conséquence avec une irradiation à la semaine 9 chez les enfants de plus de trois ans.

Les enfants atteints de rhabdomyosarcomes orbitaires seront donc randomisés en deux groupes après avoir bénéficié d'une cure de chimiothérapie de type I.V.A. . Par la suite soit ils continuent la même chimiothérapie, soit ils recevront une chimiothérapie de type six drogues décrites ci-dessus. La première évaluation aura lieu à la huitième semaine.

Les indications principales de la radiothérapie seront les tumeurs de sous-type histologique alvéolaire, les formes para-méningées chez des patients âgés de plus de trois ans, les formes qui progressent à la première évaluation malgré le traitement, les patients des bras A et B qui ne sont pas en rémission lors de la deuxième évaluation et enfin les récurrences tumorales.

Le but de ce nouveau protocole, comme la majorité des précédents, est de maintenir voir d'améliorer dans certains groupes le taux de survie avec des effets secondaires dus à la thérapeutique les plus acceptables possibles (qu'ils soient locaux ou généraux).

La prise en charge actuelle des rhabdomyosarcomes de l'orbite permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans supérieur à 85%(pour l'ensemble des formes orbitaires).

**PRESENTATION DE CAS
CLINIQUES**

X PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

1°) Cas clinique numéro 1 :

L'enfant D âgé de 14,5 ans (avec pour antécédent une encéphalopathie néonatale rendant l'examen difficile) consultait pour l'apparition d'une masse de 3 à 4 cm localisée au niveau de la paupière supérieure droite. L'interrogatoire retrouvait l'apparition dix jours auparavant d'un œdème palpébral progressif avec le développement concomitant d'une tumeur de la paupière supérieure responsable d'une déviation en bas et en dedans du globe oculaire et d'une limitation de la motilité oculaire.

L'examen initial outre les signes précédents retrouvait un chémosis associé à un bombement violacé du cul de sac conjonctival, une kératite ponctuée superficielle liée à une mauvaise occlusion palpébrale. Cette tuméfaction était responsable d'une exophtalmie. La palpation de la tumeur était indolore. Les réflexes photomoteurs direct et consensuel étaient présents. Il existait un doute sur la présence du réflexe de clignement à la menace. Aucune adénopathie pré-tragienne ou cervicale douteuse n'était retrouvée.



PHOTO 9 : Présentation clinique de l'enfant D au stade initial de la prise en charge.

Le TDM réalisé en urgence mettait en évidence un processus expansif tissulaire de l'angle supéro-interne de l'orbite droite, légèrement réhaussé après injection de produit de contraste iodé. Il n'est pas noté d'extension osseuse, ni cérébrale.

Le patient a été pris en charge au bloc opératoire le soir même de la première consultation pour une biopsie exérèse par voie chirurgicale transpalpébrale, ce qui a permis de retirer environ 50 % d'une lésion encapsulée, blanchâtre, vascularisée et de consistance gélatineuse. Les suites opératoires immédiates ont été simples.

Le diagnostic anatomo-pathologique était en faveur d'un rhabdomyosarcome embryonnaire. Les marqueurs immunohistochimiques étaient les suivants : forte positivité des cellules tumorales pour la vimentine, forte positivité des cellules tumorales pour l'actine musculaire globale (HHF35), faible positivité pour la myoglobine de ces même cellules, absence de marquage pour la desmine, la protéine S100 et les neurofilaments.

Le bilan d'extension réalisé après la chirurgie était négatif sur le plan clinique et para-clinique:

- le scanner est décrit ci-dessus
- la radiographie pulmonaire ne mettait pas en évidence de localisation pulmonaire secondaire, il n'existait pas de foyer pleuro-parenchymateux d'allure évolutive. on notait la présence d'une scoliose dorso-lombaire.
- La NFS (numération formule sanguine) était normale ainsi que le bilan de la coagulation.
- La créatinine sérique, le ionogramme sanguin, la vitesse de sédimentation étaient normaux.
- L'échographie abdominale était sans particularité.
- Les biopsies ostéo-médullaires et le myélogramme étaient sans anomalie.
- La scintigraphie osseuse était sans anomalie.

Un traitement initial par corticothérapie (solumédrol 2mg /Kg) a été débuté. Devant la croissance très rapide de la masse tumorale le patient a été transféré au CHU de Bordeaux.

Le patient a été classé comme un rhabdomyosarcome de stade II, il a bénéficié d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie (devant la faible réponse au traitement (60 Grays(Gy) en tout avec un rythme de 6Gy par semaine). Malgré ces deux traitements la croissance tumorale s'était poursuivie avec une infiltration tumorale atteignant la joue.

Une exantération élargie à la paroi latérale de l'orbite sans possibilité de conserver le tissu cutané des paupières a été réalisée, suivie dans le même temps opératoire d'une reconstruction de la cavité orbitaire à l'aide du muscle temporal et d'un lambeau frontal (ceci a été l'option

reconstructrice choisie compte tenu de la simplicité du suivi post-opératoire dans ce contexte neurologique). La cicatrisation malgré la radiothérapie et la chimiothérapie a été correcte, sans problème infectieux local sur-ajouté.

Les cures de chimiothérapie ont été les suivantes : 3 cures d'I.V.A., une cure de C.E.V., une cure d'I.V.E., plusieurs cures de carboplatine et VP16 (10 au total) et enfin des corticoïdes associés à du VP16. La tolérance retrouvait trois épisodes d'aplasie fébrile résolutive après bilan infectieux et bi-antibiothérapie. Deux transfusions de culots globulaires ont également été nécessaires.

Une consultation cardiologique a été demandée 2,5 ans après le début de la chimiothérapie dans le cadre d'un bilan pré-opératoire pour prise en charge de sa scoliose, ce dernier était sans anomalie notable.

Le suivi clinique, biologique et radiologique (T.D.M.) réalisé de façon rapprochée puis tous les six mois était normal six ans après le début de la prise en charge. Il existait seulement au T.D.M. une sinusite maxillaire asymptomatique. Une surveillance clinique seule est par la suite décidée.

2°) Cas clinique numéro 2 :

L'enfant L âgé de 7 mois (sans ATCD notable) consultait son ophtalmologiste traitant pour l'apparition d'une tuméfaction kystique de la paupière inférieure gauche mobile, non adhérente et non inflammatoire.

Dix jours plus tard il était vu en consultation au CHU Limoges où le diagnostic de kyste d'inclusion conjonctival était évoqué.



PHOTO 10 : Présentation clinique de l'enfant L lors de la prise en charge.

Le scanner initial retrouvait un processus expansif à composante liquidienne refoulant le globe oculaire vers le haut.



PHOTO 11 : scanner initial de l'enfant L objectivant la masse orbitaire inférieure.

Compte tenu de l'aspect clinique et de l'âge de l'enfant, il était décidé d'attendre l'âge de dix huit mois pour envisager une exérèse chirurgicale.

Le patient fût à nouveau adressé dans le service un mois plus tard en raison de l'augmentation progressive de la taille du kyste qui était devenu dur et tendu atteignant désormais la caroncule.

Le bloc opératoire pour la biopsie-exérèse fût repoussé de huit jours en raison d'une otite.

Cette dernière permettait de retirer la quasi-totalité de la lésion inféro-interne de l'orbite adhérente au muscle droit interne, à la caroncule mais restant clivable au niveau de l'angle externe.

Le diagnostic anatomopathologique initial était en faveur d'un lymphome, mais le résultat final est en faveur d'un rhabdomyosarcome alvéolaire. L'étude immunologique était positive pour la vimentine, la desmine, la myosine et la protéine S 100 ; elle était négative pour la N.S.E. (neuro spécifique émolase) et l'actine musculaire globale. Le dosage de l'ALPHAfoetoprotéine était subnormal (5,6 unités pour une limite supérieure à 5,6). La tumeur était classée T1a N0 M0 selon la classification TNM.

Le bilan d'extension était négatif (clinique, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, bilan biologique (sanguin, hépatique, rénaux), myélogrammes, biopsie ostéo-médullaire, scintigraphie osseuse).

Une chimiothérapie de type I.V.A. (protocole MMT 89 groupe B) a été débutée (bien tolérée en dehors d'une aplasie fébrile résolutive sous bi-antibiothérapie). Après la première cure de chimiothérapie le volume tumoral avait diminué de 50%. Après quatre cycles de chimiothérapie il a été décidé de rechercher un résidu tumoral afin de décider soit d'une radiothérapie (peu probable compte-tenu de l'âge) soit d'une chimiothérapie de seconde ligne. La biopsie de la tumeur résiduelle rosée et kystique ne retrouvait pas de lésion tumorale.

Un mois plus tard il existait une réapparition d'une tuméfaction de l'angle interne et le T.D.M. confirmait la récurrence tumorale, l'anatomopathologie était en faveur d'une récurrence peu différenciée d'un rhabdomyosarcome alvéolaire (desmine positive, vimentine faiblement positive et myoglobine négative).

Une chimiothérapie de deuxième ligne type VINCAEPI (vincristine, carboplatine et VP 16) était entreprise. En l'absence d'amélioration malgré deux cures de chimiothérapie une radiothérapie fût également débutée (20 séances, 45 Grays au total). Durant la radiothérapie une adénopathie sous angulo-maxillaire tumorale (confirmée par l'anatomopathologie) apparaît. Un nouveau bilan d'extension ne retrouvait pas d'autres lésions secondaires en dehors d'une petite adénopathie postéro-interne. Elles furent incluses dans le champ d'irradiation. Le patient fût désormais traité comme un stade IV. Une régression tumorale

confirmée au T.D.M. était notée après la radiothérapie. La chimiothérapie a été poursuivie selon le protocole MMT 89 groupe E (stade IV) en allégeant la chimiothérapie intercalaire.

Deux mois plus tard devant la présence d'une boiterie progressive, on notait sur la radiographie réalisée une ostéolyse de l'aile iliaque droite avec apposition périostée correspondant au lit tumoral de la métastase osseuse. La scintigraphie osseuse retrouvait une hyperfixation isolée de la lésion précédente. Cette lésion a progressé malgré la chimiothérapie.

Les parents de l'enfant devant l'évolution très défavorable et la mauvaise tolérance de la chimiothérapie décidaient après plusieurs discussions avec l'équipe médicale de stopper la chimiothérapie.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une lésion pré-tragienne tumorale secondaire, la progression de la tumeur primitive et de la lésion secondaire du bassin. Après une nouvelle radiothérapie, une altération importante de l'état général a été suivie du décès du patient, un an après le début de la prise en charge, dans un contexte de soins palliatifs.

3°) Cas clinique numéro 3 :

L'enfant B âgée de 6 ans, aux antécédents d'allergie à l'atropine et d'amblyopie fonctionnelle de l'œil droit consultait pour l'apparition brutale d'une augmentation de volume de la paupière supérieure gauche.

L'examen retrouvait une masse (indolore, de consistance molle et sus orbitaire), une atrophie rétinienne périphérique, et une déviation en bas du globe oculaire gauche.



PHOTO 12 : Présentation clinique de l'enfant B au stade initial du diagnostic.

Le scanner réalisé en urgence mettait en évidence une masse homogène située entre le muscle grand oblique et la glande lacrymale sans image de lyse osseuse associée.

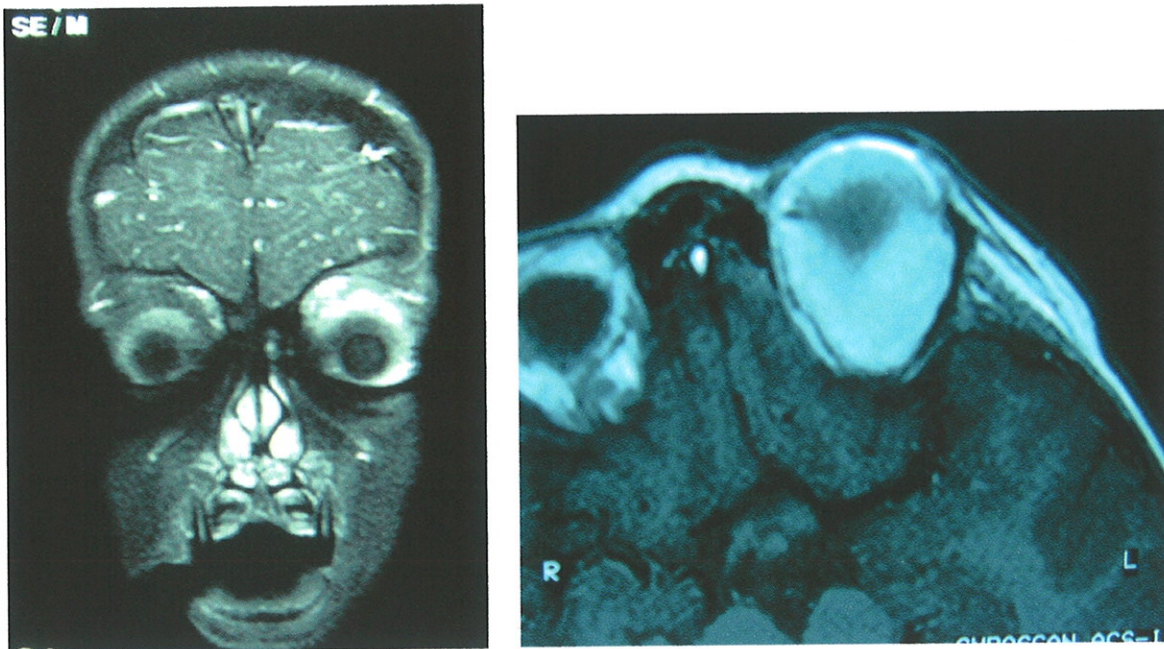


PHOTO 13 : Imagerie orbitaire initiale de l'enfant B.

L'aspect clinique et tomodensitométrique laissait évoquer un angiome. Cependant la rapidité d'installation et l'absence de signe clinique sur des photographies antérieures ont conduit à la réalisation d'une biopsie 8 jours après le début de la prise en charge.

La biopsie exérèse a mis en évidence une volumineuse tumeur de la loge médiane orbitaire adhérente au muscle releveur de la paupière supérieure, au plafond orbitaire et à la glande lacrymale. 90% de la masse tumorale a pu être retirée durant l'intervention. En post-opératoire elle a présenté une crise tonico-clonique (sans étiologie retrouvée) motivant un traitement par DEPAKINE.

Le résultat de l'examen extemporané était en faveur d'un sarcome, le résultat anatomopathologique définitif était en faveur d'un rhabdomyosarcome embryonnaire sur trois des quatre prélèvements effectués. L'actine musculaire lisse était positive sur les vaisseaux mais négative sur les cellules tumorales. L'actine musculaire globale (HHF35) et la myoglobine étaient positives sur les cellules tumorales ainsi que la vimentine. La desmine, la cytokératine et la protéine S100 étaient négatives.

Le bilan initial d'extension était négatif (clinique, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, bilan biologique, scintigraphie osseuse, biopsie ostéo-médullaire et myélogramme, scanner cérébral).

La patiente a été incluse dans le protocole MMT 95,3 bras A .

Initialement elle a donc bénéficiée de trois cures d'I.V.A. bien tolérée globalement (un épisode de neutropénie non fébrile résolutif sous traitement). L'évaluation clinique, biologique et radiologique (radiographie pulmonaire et IRM orbitaire) après ces trois cures permettait de conclure à une rémission complète. Selon le protocole elle a ensuite bénéficié de six nouvelles cures d'I.V.A. avec une évaluation après la 6^{ème} et la 9^{ème} cure. Ces deux dernières étaient identiques à la première. En ce qui concerne la tolérance on notait deux cures marquées par des nausées et des vomissements, deux cures ont été suivies d'aplasies fébriles résolutives rapidement après bi-antibiothérapie et bilan infectieux.

La scolarisation de l'enfant a été possible durant sa prise en charge.

Deux ans après la première évaluation retrouvant une rémission complète, la patiente consultait pour des douleurs oculaires gauches associées à un flou visuel et des céphalées.

L'I.R.M. réalisée en urgence avait permis de mettre en évidence un processus expansif latéro-oculaire gauche avec un remaniement du muscle droit supérieur gauche, fortement réhaussé après injection de gadolinium, responsable d'une exophtalmie modérée.

Le bilan initial identique au précédent était négatif lors de cette récurrence qui s'est faite sur un mode local. Une échographie a été réalisée en vue d'un traitement par de l'adriamycine.

Une chimiothérapie de type C.E.V. et I.V.E. avait alors été entreprise. Sur l'IRM de contrôle (après la deuxième cure), malgré des images difficilement superposables, la réduction tumorale était faible. Une radiothérapie de 45Gy a donc été réalisée (responsable d'une kératite ponctuée superficielle bien tolérée).

Les cures de chimiothérapie ont été marquées par un épisode d'aplasie fébrile résolutif avec la prise en charge. Les cures de C.E.V. étant peu efficaces, le 3^{ème} et le 4^{ème} cycles de chimiothérapie étaient désormais de type I.V.E.. L'I.R.M. d'évaluation retrouvait une diminution du volume tumoral. Sur le plan clinique l'exophtalmie avait nettement diminuée (E104 20 puis 13 mm), l'acuité visuelle corrigée était la suivante 8/10 à droite et 7/10 à gauche. Un syndrome sec oculaire modéré était présent.

Un avis avait été pris auprès de l'institut G.ROUSSIE concernant le résidu tumoral qui préconisait d'attendre trois mois et de réaliser une nouvelle I.R.M. avant de prendre une décision chirurgicale, ceci permettant d'attendre l'effet de la radiothérapie. Après le délai de trois mois le résidu tumoral a été retiré chirurgicalement, l'examen anatomopathologique retrouvait une récurrence de rhabdomyosarcome embryonnaire.

La décision d'une surveillance seule a été prise devant l'impossibilité de réaliser une nouvelle radiothérapie.

Deux ans après la patiente consultait pour une inflammation de la paupière supérieure gauche avec déviation en bas et en dedans du globe oculaire. L'I.R.M. confirmait le processus tumoral et l'extension au plafond orbitaire. Une chirurgie à double équipe (ophtalmologique et neurochirurgicale) associée à une chimiothérapie par VP16 pré-opératoire fut décidée mais une altération de l'état général survint suivie du décès de la patiente peu de temps après.

4°) Cas clinique numéro 4 :

L'enfant F âgée de deux ans et demi, sans antécédent notable, consultait pour l'apparition d'une masse orbitaire gauche depuis un mois, rapidement progressive. Trois jours après elle était vue en consultation au CHU Limoges. La palpation retrouvait une masse de consistance molle localisée dans le pli palpébral supérieur, le fond d'œil était sans particularité avec une papille à bords nets.

Le scanner mettait en évidence une lésion tissulaire orbitaire extra-conique, de localisation latéro-supérieure, homogène, prenant le contraste après injection de produit de contraste iodé, responsable d'une exophtalmie, aucune atteinte du système nerveux central était présente.

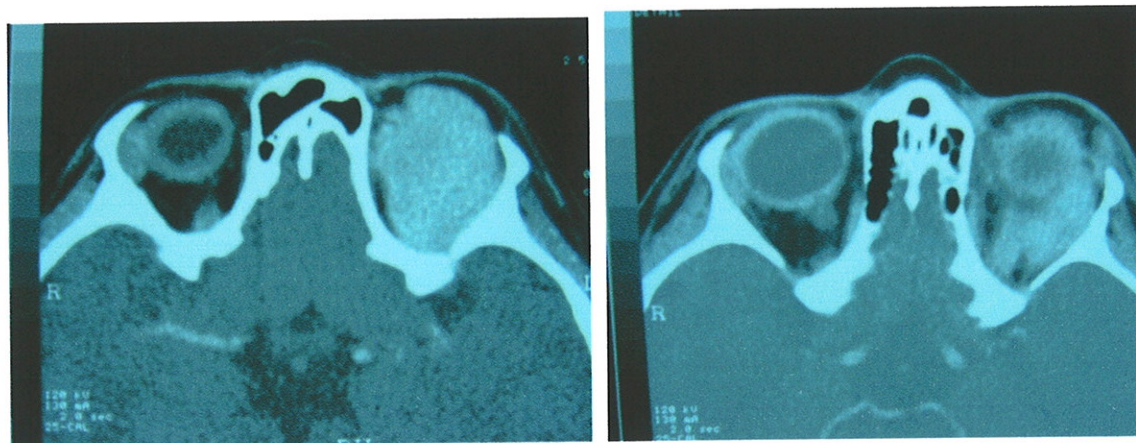


PHOTO 14 : Scanner orbitaire initial de l'enfant F.

La biopsie chirurgicale réalisée 10 jours après la consultation au C.H.U., découvrait une tumeur violacée adhérente au muscle releveur de la paupière supérieure, à la glande lacrymale, au muscle grand oblique et au plafond orbitaire, bien clivable sauf au niveau de l'apex orbitaire.

En post-opératoire il existait un ptôsis, le fond d'œil était inchangé.

L'examen anatomo-pathologique extemporané était en faveur d'une tumeur à cellules rondes pouvant correspondre à un sarcome. Le contrôle définitif en paraffine concluait à un rhabdomyosarcome embryonnaire avec des limites chirurgicales difficiles à préciser compte tenu de prélèvements multifragmentés. Les cellules tumorales exprimaient en

immunohistochimie l'actine musculaire globale (HHF35), la myoglobine, la desmine et la myogénine mais n'exprimaient pas l'actine musculaire lisse.

Le bilan clinique et paraclinique d'extension (radiographie pulmonaire, échographie abdominale, biologique, myélogramme, ponction lombaire, biopsies ostéo-médullaires, scintigraphie osseuse) était négatif.

Une I.R.M. a été réalisée après la chirurgie, pour évaluer la masse résiduelle.

La patiente a été incluse dans le groupe MMT 95 bras B pour la chimiothérapie.

Elle a bénéficié de 9 cures alternant I.V.A., C.E.V. et I.V.E. .

En ce qui concerne la tolérance de cette chimiothérapie, six transfusions globulaires et trois transfusions de culots plaquettaires ont été utiles.

Par ailleurs la plupart des cures ont été suivies d'épisodes d'aplasie fébrile (sept épisodes) résolutifs avec une bi- voire une tri-antibiothérapie (FORTUM et AMIKLIN éventuellement associés au TARGOCID), un épisode de mucite est également survenu après la deuxième cure (C.E.V.). La tolérance rénale a été bonne avec des mesures appropriées (hydratation correcte entre autre).

L'I.R.M. réalisée après la troisième cure mettait en évidence un discret épaissement du muscle supérieur gauche séquellaire de l'intervention pouvant correspondre à du tissu fibreux et une disparition quasi-complète du réhaussement des parties molles intra-orbitaires. L'exophtalmie gauche initiale avait disparu.

L'I.R.M. faite après la sixième cure retrouvait une masse située au dessus du muscle releveur de la paupière supérieure rétrospectivement non séquellaire de l'intervention.

La chimiothérapie a donc été poursuivie, une chirurgie sur ce résidu a également été décidée. En per-opératoire on notait une masse résiduelle grisâtre localisée au dessus du muscle releveur et très adhérente.

L'anatomo-pathologie concluait à des remaniements fibreux, sans infiltration cellulaire avec des marqueurs immuno-histochimiques tous négatifs.

Une radiothérapie a été décidée (38,4Gy en 16 séances).

L'évaluation clinique après le traitement retrouvait une acuité visuelle à 10/10 R2 à droite mais inférieure à 1/20 à gauche, la palpation ne retrouvait pas de masse palpable, il existait un pli palpébral supérieur creux, le fond d'œil notait une atrophie optique importante. Il existait une hauteur gauche par fibrose du muscle droit supérieur et un ptôsis séquellaire (fente palpébrale de 4 mm) à gauche.

Les bilans rénal et cardiologique, un an après la fin du traitement, étaient normaux.

Une otite séreuse en rapport avec l'irradiation a été traitée par des « diabolos ». Les contrôles I.R.M. ne montraient pas de reprise évolutive tumorale.

Deux ans après la fin du traitement est apparue une saillie frontale sous-cutanée droite, la biopsie réalisée ne révélait pas de tissu suspect de malignité.

La patiente est en rémission complète depuis deux ans. Sa scolarisation a été possible sans grande difficulté.

5°) Cas clinique numéro 5 :

L'enfant M, âgé de 2 ans et sans antécédent notable consultait pour l'apparition d'une exophtalmie progressive (depuis plusieurs semaines juin 2002) droite, indolore avec ophthalmoplégie progressive et déplacement du globe oculaire (en bas et en dedans).

Le scanner réalisé mettait en évidence une importante masse du muscle latéral droit, refoulant le globe oculaire vers l'avant et indentant le pôle postérieur. La masse semblait relativement bien circonscrite évoquant grâce à la présentation clinique un rhabdomyosarcome.

Il a bénéficié d'une biopsie exérèse sous anesthésie générale qui a permis une exérèse partielle de la tumeur.

L'examen anatomo-pathologique mettait en évidence un rhabdomyosarcome de type embryonnaire.

Les anticorps anti-synaptophysine et chromogranine étaient négatifs excluant une origine neuroendocrine. L'anticorps anti-actine musculaire globale était positif tout comme l'anticorps anti-vimentine. L'immunomarquage à la desmine était fortement positif au sein des cellules tumorales avec une sur-expression sur les cellules multi-nuclées. L'anticorps anti-myosine était également fortement positif.

L'étude cyto-génétique concluait à un caryotype hyperdiploïde avec multiples gains chromosomiques et anomalie de structure du chromosome 6 bras p. Cette anomalie pouvait correspondre à une amplification génomique d'un oncogène (M.Y.C. , C.H.O.P.).

Le bilan d'extension initial clinique et paraclinique était négatif.

Une chimiothérapie a été réalisée d'octobre 2002 à avril 2003.

En juillet 2003, il existait une récurrence de l'exophtalmie, une chimiothérapie a été entreprise associée à une chirurgie radicale réalisée par une double équipe (neurochirurgie et ophtalmologie).

6°) Cas clinique numéro 6 :

L'enfant DF âgée de 17 ans sans antécédent notable, consultait pour l'apparition depuis trois mois d'une exophtalmie droite progressive, indolore initialement, entraînant un déplacement du globe oculaire en bas et en dedans. L'examen clinique retrouvait une masse localisée en regard de la glande lacrymale droite, l'aspect de cette dernière était inflammatoire. L'acuité visuelle droite était limitée à une simple perception lumineuse.

Elle a bénéficié d'une biopsie trans-conjonctivale, après que le scanner ait confirmé la localisation et l'étendue du processus tumoral.

L'examen anatomo-pathologique concluait à un rhabdomyosarcome embryonnaire. L'étude immuno-histochimique retrouvait une forte positivité des cellules tumorales pour la desmine, la myosine et l'actine musculaire globale. Les marqueurs lymphocytaires (CLA,CD3,CD69,CD79a,UCHL), épithéliaux(AE1-AE3) et de différenciation nerveuse (synaptophysine,S100) étaient négatifs.

L'étude cytogénétique réalisée mettait en évidence un caryotype tumoral hyperdiploïde avec des anomalies (de nombre et de structure) des chromosomes 11 et 12. L'oncogène N-myc a été recherché sans réussite.

Après une réponse partielle à la chimiothérapie selon le protocole de la S.I.O.P., une exérèse en bloc de la tumeur a été réalisée. L'anatomopathologie confirmait la présence d'un rhabdomyosarcome embryonnaire mais avec une différenciation plus apparente.

Il a alors été décidé de poursuivre la chimiothérapie et de ne pas réaliser de radiothérapie.

Ces deux derniers cas cliniques seront étudiés sur le plan clinique et anatomo-pathologique uniquement en raison du caractère incomplet des données thérapeutiques.

Le tableau suivant résume l'âge, le sexe, la localisation tumorale orbitaire et le type anatomo-pathologique des observations présentées.

CAS CLINIQUES	Age	Sexe	Localisation orbitaire	Type anatomo-pathologique
Numéro 1	14,5 ans	masculin	Partie supérieure Orbite droite	embryonnaire
Numéro 2	7 mois	masculin	Partie inférieure orbite gauche	alvéolaire
Numéro 3	6 ans	féminin	Partie supérieure orbite gauche	embryonnaire
Numéro 4	2,5 ans	féminin	Plafond orbitaire gauche	embryonnaire
Numéro 5	2 ans	masculin	Partie latérale orbite droite	embryonnaire
Numéro 6	17 ans	féminin	Partie externe orbite droite	embryonnaire

DISCUSSION

XI DISCUSSION

Il est difficile de présenter les résultats de notre travail sous la forme d'une série avec des pourcentages. En effet le groupe de patients et les données recueillies sont très hétérogènes. Chaque patient présente des caractéristiques différentes sur le plan anatomopathologique et clinique. De plus certaines données concernant les patients suivis à Bruxelles étaient incomplètes.

En ce qui concerne l'épidémiologie, l'âge moyen des patients était de 7,1 ans(de 7 mois pour le plus jeune et 17 ans pour la plus âgée). Le sexe ratio était de 1 , trois enfants de sexe masculin et trois enfants de sexe féminin.

Sur le plan clinique, tous les patients présentaient une masse orbitaire ou palpébrale à la palpation. Une exophtalmie était présente dans cinq cas sur six. Les signes inflammatoires étaient décrits dans deux cas. Plusieurs patients présentaient une déviation du globe oculaire secondaire à la masse tumorale. Ces signes sont présents dans la majorité des séries décrites dans la littérature.

Nous avons souligné dans la première partie, la multiplicité des présentations cliniques et en particulier la possibilité de formes trompeuses. Ce fut le cas d'un de nos patients, cependant devant l'apparition rapide de signes inflammatoires une biopsie exérèse a été réalisée. Il s'agissait d'un très jeune patient. Le problème était chez cet enfant de proposer une intervention chirurgicale uniquement possible sous anesthésie générale. Le risque d'une anesthésie générale pour un enfant âgé de moins de un an est non négligeable, ceci explique le fait que la biopsie n'ait pas eu lieu dès la prise en charge. Le rapport bénéfice risque initial évalué, une surveillance rapprochée avait été envisagée avant l'apparition de ces signes inflammatoires modifiant ainsi la stratégie thérapeutique.

L'apparition d'une masse orbitaire ou palpébrale, qu'elle soit inflammatoire ou non, peut révéler un rhabdomyosarcome.

Les métastases des rhabdomyosarcomes se font avant tout vers les poumons, la moëlle osseuse et le réseau lymphatique puis de façon moins fréquente vers le système nerveux central, les méninges, le cœur, le pancréas, le foie et les reins (32,89).

Un des patients de notre série, suivi au CHU Limoges, a présenté des métastases (ganglionnaires et osseuses) malgré le traitement (chimiothérapie et radiothérapie). La survenue de métastases est fréquente durant l'évolution de la pathologie mais reste rare au moment du diagnostic initial, 20 % pour tous les rhabdomyosarcomes (quelle que soit leur localisation) de l'étude IRS II selon LAWRENCE(60).

Aucun de nos patients ne présentait de métastases au moment du diagnostic, les métastases des formes orbitaires sont moins fréquentes par rapport aux autres localisations (paratesticulaires par exemple) (60).

Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que les signes cliniques orbitaires sont précoces devant une tumeur orbitaire motivant ainsi une consultation et donc une prise en charge relativement rapide même si les formes trompeuses sont nombreuses. D'autre part, la présence du réseau lymphatique orbitaire en arrière du septum est discutée comme cela a été expliqué précédemment.

Dans les localisations extra-orbitaires, pour certains rhabdomyosarcomes alvéolaires les métastases lymphatiques étaient cliniquement diagnostiquées avant la tumeur primitive, ce qui souligne le caractère fortement métastatique de ce sous type histologique influençant ainsi le pronostic de façon significative.

Des métastases cutanées ont également été rapportées dans la littérature par SCHMIDT pour ces même rhabdomyosarcomes (99).

Dans notre cas clinique l'analyse anatomopathologique de la métastase lymphatique a révélé une forme peu différenciée du même rhabdomyosarcome ; ceci représente la possibilité la plus fréquente, les métastases plus différenciées sur le plan histologique étant plus rares (32).

La survenue de métastases ou la présence de métastases lors de la prise en charge initiale représentent des critères évidents de pronostic réservé (la survie à 5 ans est inférieure à 30% lorsque des métastases existent lors du diagnostic) (32).

Sur la plan anatomo-pathologique, le diagnostic définitif a permis de mettre en évidence cinq formes histologiques embryonnaires et une forme histologique alvéolaire. Les marqueurs immuno-histochimiques musculaires (représentés dans le tableau suivant), étaient présents dans tous les cas de notre étude pour la plupart d'entre-eux. L'actine musculaire globale (HHF35) et la myoglobine sont dans notre présentation de cas les deux marqueurs le plus souvent retrouvés sur les fragments de tissu tumoral.

Le tableau ci-dessous représente les marqueurs immunohistochimiques et leurs résultats chez les patients de notre série.

MARQUEURS	vimentine	HHF35	myoglobine	Desmine	myogénine	Actine musculaire lisse	Proteine S100
D(embryonnaire)	+++	+	-	Non réalisé	Non réalisé	-	-
B(embryonnaire)	+++	+++	+++	-	Non réalisé	Non réalisé	-
F(embryonnaire)	Non réalisé	+++	+++	+++	+++	-	Non réalisé
L(alvéolaire)	+++	-	+++	+++	Non réalisé	Non réalisé	+
M(embryonnaire)	++	++	Non réalisé	+++	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
DF(embryonnaire)	Non réalisé	+++	Non réalisé	+++	Non réalisé	Non réalisé	-

Ces marqueurs ont permis de diagnostiquer avec certitude des tumeurs rhabdosarcomyomateuses lorsque l'examen initial était pris à défaut.

Le tableau suivant représente l'expression de ces marqueurs chez 32 cas de rhabdomyosarcomes décrits par WANG (119) (L'étude de ces marqueurs a été réalisée aussi sur des tumeurs d'origine neurectodermique(PNET) et sur les neuroblastomes.).

TUMEURS	MYOGENINE	MYOD1	HHF35	SARCOMERIC ACTINE	DESMINE	MYOGLOBINE
RHS embryonnaire	22/25	23/25	22/25	18/25	25/25	6/25
RHS alvéolaire	4/4	3/4	4/4	3 /4	4/4	1/4
RHS pléomorphe	3/3	3/3	3/3	2/3	3/3	1/3
PNET	0	0	0	0	3/26	0
Neuroblastome	0	0	0	0	0	0

L'utilisation de ces marqueurs est indispensable pour affirmer ou infirmer le diagnostic de rhabdomyosarcome. Comme le suggère le résultat immunohistochimique de notre recueil de cas et le tableau précédent il est indispensable de tester un nombre suffisant de ces marqueurs. Ceci va permettre également d'apporter des arguments pour le diagnostic différentiel en particulier pour les neuroblastomes qui présentent habituellement des marqueurs très sensibles et spécifiques. La myogénine, la MYOD1 et l'actine musculaire globale (HHF35) sont très spécifiques et très sensibles pour identifier un rhabdomyosarcomes. Au total l'utilisation de plusieurs marqueurs immuno-histochimiques est indispensable pour le diagnostic positif et pour le diagnostic différentiel des tumeurs d'origine musculaire.

Les facteurs pronostics décrits dans la littérature, suite aux différentes études réalisées par l'I.R.S. et la S.I.O.P., ont pu pour certains être vérifiés. Habituellement la survenue d'un rhabdomyosarcome chez l'enfant est de meilleur pronostic que la survenue d'un rhabdomyosarcome chez l'adulte. Cependant sa survenue chez un enfant très jeune (âgé de

moins de un an) est de pronostic plus péjoratif. Ceci a pu être vérifié dans notre présentation de cas.

L'âge apparaît être un facteur pronostic indépendant selon JOSHI (48).

Les sous types histologiques représentent également un facteur pronostic déterminant comme en témoignent dans notre série l'agressivité locale et le fort potentiel métastatique de la forme histologique alvéolaire.

L'absence d'adénopathie et de métastase au moment du diagnostic est de meilleur pronostic, de même une taille tumorale inférieure à 5 centimètres est un facteur pronostic favorable classiquement décrit dans la littérature pour les rhabdomyosarcomes. Il est évident que des tumeurs orbitaires de cette taille sont exceptionnelles, en dehors de certaines formes rencontrées dans des pays peu-développés.

Il est à noter que la localisation orbitaire (limitée et isolée), comme cela a été décrit dans le chapitre traitement, est associée à un meilleur pronostic ; L'étude I.R.S. II retrouvait 62% de survie à cinq ans pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes contre 90% pour les formes orbitaires sans métastases au diagnostic initial (7).

La survenue de métastase au cours de l'évolution traduit évidemment un pronostic plus réservé puisqu'il s'agit d'une pathologie tumorale agressive et donc plus difficile à traiter.

La résection chirurgicale complète est également corrélée au pronostic. Ceci a été démontré par la classification réalisée après chirurgie dans l'I.R.S.II (7), mais également dans un de nos cas clinique où l'exérèse chirurgicale complète de la lésion, au prix de séquelles esthétiques et fonctionnelles en raison de l'inefficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie, a permis de mettre le patient en rémission complète.

Les différentes études génétiques réalisées ces dernières années ont permis d'apporter des éléments pronostiques.

En effet ces dernières indiquent un aspect pronostic non négligeable de ces différentes anomalies ; La fusion PAX7/FKHR aurait un meilleur pronostic que la mutation PAX3/FKHR (11,52).

De plus, la cytogénétique permet de confirmer et préciser le diagnostic anatomo-pathologique de rhabdomyosarcome alvéolaire. DUCREY dans sa série rapporte deux cas où le diagnostic de rhabdomyosarcome alvéolaire a pu être posé uniquement grâce à cette technique (29).

L'étude cytogénétique semble indispensable à l'avenir dans la prise en charge des rhabdomyosarcomes.

Le tableau suivant représente l'expression des mutations PAX3 et PAX 7 dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires et embryonnaires de trois séries publiées (5, 9, 26).

Type histologique	alvéolaire	alvéolaire	embryonnaire	Embryonnaire
Mutations génétiques	PAX 3	PAX 7	PAX 3	PAX 7
BARR	76%	10%	3%	3%
ARDEN	62%	8%	0%	0%
DE ALVA	54%	15%	0%	0%

Ceci confirme le fait que la mutation génétique PAX3 est plus fréquente dans la forme histologique alvéolaire, ce dernier étant de pronostic plus réservé que la forme embryonnaire (comme cela a été auparavant décrit dans la littérature avant ces études génétiques dans les études anatomo-cliniques).

Sur le plan thérapeutique, le traitement du rhabdomyosarcome dans les années 1970 consistait le plus souvent en une chirurgie d'exérèse mutilante. Le taux de survie après cette chirurgie agressive était en fonction des séries variables entre 25 et 35% (121).

Désormais l'approche multimodale (associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie) a permis d'obtenir un taux de survie plus élevé. La biopsie-exérèse s'intègre dans une stratégie

thérapeutique. Cette dernière doit être réalisée le plus rapidement possible par un chirurgien habitué à pratiquer la chirurgie orbito-palpébrale. Ceci permettra d'une part de choisir de façon adéquate la voie d'abord en fonction de la localisation du processus tumoral, plusieurs possibilités s'offrent au chirurgien(incision dans le pli palpébral supérieur, sous ciliaire au niveau de la paupière inférieure, technique de WRIGHT permettant de déposer la paroi latérale (pour les lésions moins antérieures) et voie bicoronale qui est peu utilisée);mais d'autre part de retirer le maximum de tissu tumoral (on peut supposer ainsi que la chimiothérapie et le traitement local s'ils sont nécessaires seront plus efficaces).

La chirurgie s'attachera à faire une exérèse du tissu tumoral maximale mais en respectant bien évidemment les structures fonctionnelles de l'orbite et du contenu orbitaire (globe oculaire, muscles oculo-moteurs et annexes comme la glande lacrymale). Durant l'intervention une surveillance rigoureuse de la pupille sera utile, afin de dépister une compression du nerf optique, l'hémostase sera très soigneuse car il s'agit parfois de lésions nécrotiques et hémorragiques, enfin l'utilisation d'un microscope opératoire orientable avec un objectif de 275 mm est recommandée.

Le tissu prélevé sera transporté à l'état frais au laboratoire d'anatomo-pathologie. Une quantité suffisante de tissu est nécessaire, une partie de ce prélèvement sera congelée en vue d'études ultérieures éventuelles en particulier cyto-génétique.

En cas d'échec de la radiothérapie et de la chimiothérapie et en présence d'un résidu tumoral, l'exérèse de ce dernier peut être envisagée dans la mesure où il ne sera pas suivi de séquelles cosmétiques et fonctionnelles importantes et définitives.

Dans notre série, un patient devant l'inefficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie(nous l'avons vu) a bénéficié d'un traitement chirurgical radical ; Une exentération élargie à la paroi latérale orbitaire sans possibilité de conserver la peau des paupières a été réalisée. Le patient est désormais en rémission complète depuis plusieurs années sur le plan clinique et radiologique (absence de résidu tumoral à l'I.R.M.). Ce cas clinique souligne la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire dictée par les protocoles en place et en particulier celui de la SIOP, mais également le besoin d'une adaptation de la thérapeutique au cas par cas.

La chirurgie garde également une place éventuelle dans l'exérèse des métastases isolées en particulier ganglionnaire. En l'absence de possibilité d'exérèse, ces dernières seront incluses dans le champ d'irradiation.

Dans notre recueil de cas clinique, nous avons peu de recul concernant les effets à long terme de la chimiothérapie. Parmi les patients en rémission complète, aucun signe clinique cardiaque ou bien en rapport avec une pathologie rénale n'a été noté lors des différents examens réalisés pour le suivi.

Un patient a bénéficié à distance d'une échographie cardiaque dans le cadre d'un bilan pré-anesthésique pour une intervention sans rapport avec la pathologie tumorale rhabdomyosarcomateuse (ostéosynthèse vertébrale pour une scoliose). Cette dernière était sans anomalie évidente pour l'âge.

Les différentes drogues anti-tumorales utilisées dans le traitement des rhabdomyosarcomes ont des effets secondaires possibles non négligeables (certains pouvant engager le pronostic vital). Ces principaux effets secondaires sont représentés dans le tableau suivant.

En ce qui concerne les effets indésirables survenus au cours des cures de chimiothérapie, la plupart des patients ont présenté plusieurs épisodes d'aplasies fébriles. Ces derniers ont été traités de la même façon avec succès (bilan infectieux puis bi- voire tri-antibiothérapie adaptées). Des perfusions de culots globulaires voire plaquettaires ont été nécessaires dans certains cas.

Les deux écoles (européenne et nord américaine) s'entendent pour dire qu'une chimiothérapie incluant des cures de vincristine et d'actinomycine suffisent à traiter les rhabdomyosarcomes embryonnaires non métastatiques en cas de réponse complète après les premières cures mais divergent sur la conduite à tenir en cas de réponse insuffisante ou pour les formes métastatiques. En effet il est soit possible d'intensifier la chimiothérapie ou bien de réaliser un traitement local comportant une radiothérapie.

Les études MMT 84 et 89 retrouvent toutes les deux une survie à cinq ans avoisinant les 86% avec une chimiothérapie seule, réservant la radiothérapie au rechute locale et au résidu tumoral en fin de chimiothérapie (115).

A l'amélioration de la survie à long terme des enfants atteints de cancer, la morbidité à long terme, sous forme de séquelles induites par le traitement, devient une préoccupation importante pour les praticiens. Nous le verrons plus tard la radiothérapie peut entraîner des séquelles non négligeables. La chimiothérapie, elle aussi, à des doses plus ou moins fortes

comporte également à long termes des effets iatrogènes potentiels. On retiendra en particulier la toxicité cardiaque des anthracyclines, la néphro-toxicité et les problèmes d'infertilité liés aux agents alkylants mais aussi les leucémies secondaires dues aux inhibiteurs de la topoisomérase(113).

Aucun cas de cancer secondaire orbitaire chez des enfants atteints de rhabdomyosarcomes orbitaires et traités par chimiothérapie seule n'a été noté, à la différence des patients traités par association chimio- et radiothérapie (87).

L'étude I.R.S. IV a permis d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie pour le groupe des rhabdomyosarcomes embryonnaires de risque intermédiaire et donc de pronostic réservé (en augmentant les doses de cyclophosphamide) de 71 à 84% (23).

L'apport des études thérapeutiques pour les rhabdomyosarcomes orbitaires est difficile à préciser car la plupart des séries (et leurs résultats) sont publiées pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes.

L'étude I.R.S. IV retrouve néanmoins pour le sous groupe des rhabdomyosarcomes localisés (à l'orbite et aux paupières) et non métastatiques (hypothèse la plus fréquente), un taux de survie à cinq ans de 91% ce qui est nettement supérieur au taux de survie à cinq ans de l'ensemble des rhabdomyosarcomes quelle que soit leur localisation (23).

RANEY lui présente une revue de patients (rhabdomyosarcomes orbitaires non métastatiques) de l'I.R.S. V avec un taux de survie à cinq ans de 96%, une conservation du globe oculaire a été possible dans 86% mais avec une baisse d'acuité visuelle considérable dans 70% des cas (88).

Il reste néanmoins des progrès à faire en ce qui concerne la prise en charge des patients présentant au diagnostic une pathologie tumorale avancée. Les inhibiteurs de la topoisomérase (topotecan...) semblent prometteurs mais devront être évalués sur des groupes de patients plus grands. En effet certains protocoles spéciaux associant une chimiothérapie classique type VAC et soit ifosfamide-étoposide soit vincristine-melphalan, permettraient d'obtenir un taux de survie global et un taux de survie sans évènement proche des patients non métastatiques lorsque le nombre de métastases est inférieur ou égal à deux (17). Ces résultats sont décrits pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes. Outre l'utilisation de nouvelles drogues, l'emploi de doses plus importantes serait également utile, dans certains cas, pour contrôler la pathologie tumorale (68).

Le tableau suivant représente les principales toxicités des drogues anti-tumorales utilisées dans la chimiothérapie des rhabdomyosarcomes.

DROGUES	PRINCIPALES TOXICITES
Actinomycine D :COSMEGEN (intercalants)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, digestive, hyperthermie.
Adriamycine :ADRIBLASTINE (intercalants, anthracyclines)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, cardiaque, aménorrhée, azoospermie.
Carboplatine :PARAPLATINE (alkylant)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, rénale, auditive.
Cisplatine :CISPLATYL (alkylant)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, rénale, auditive.
Cyclophosphamide :ENDOXAN (alkylant)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, allergique, cystite hémorragique, risque d'hémopathie maligne, aménorrhée, azoospermie.
Epirubicine :FARMORUBICINE (intercalants, anthracyclines)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, cardiaque, aménorrhée, azoospermie.
Ifosfamide :HOLOXAN (alkylant)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, rénales, encéphalopathies, cystite hémorragique.
Vincristine :ONCOVIN (poisons du fuseau)	Alopécie, neurologique (neuropathie), respiratoire, troubles ioniques, aménorrhée, azoospermie.
Topotecan :HYCANTIN (dérivé de la camptothécine) ++++	Alopécie, hématologique, digestive.
VP 16 :ETOPOSIDE (épipodophyllotoxines)	Alopécie, nausées, vomissements, hématologique, allergique, neurologiques(neuropathie).

Le contrôle des formes paraménigées posent des problèmes thérapeutiques, la chimiothérapie seule permet d'obtenir 45,7% de survie à 5 ans. L'association chimiothérapie, radiothérapie plus ou moins chirurgie augmenterait ce taux à 60% (82).

Le rôle du traitement local et en particulier de la radiothérapie a été très discuté dans les différentes études nord-américaines et européennes. Dans les différentes études américaines (intergroup rhabdomyosarcomas studies) 91% des patients ont reçu une radiothérapie dans leur traitement initial (les données concernant l'utilisation de la radiothérapie pour la prise en charge des récurrences ne sont pas clairement décrites dans la littérature). Parmi ces patients 16% avaient moins de trois ans.

Dans l'analyse des différentes études européennes (S.I.O.P., G.W.S. german collaborative soft tissue sarcoma group, I.C.G. italian cooperative soft tissue sarcoma group) 74% des patients ont reçu un traitement local comportant une radiothérapie, 13% d'entre eux dans le groupe S.I.O.P. étaient âgés de moins de trois ans. A sept ans il n'y a pas de différence significative entre les groupes I.R.S. et les groupes européens sur la survie globale (77).

Dans les études I.R.S. II et III, 41,4 Grays étaient délivrés en cas de résidu microscopique et 45 à 55 en cas de résidu tumoral plus important. Dans l'étude I.R.S. IV soit on délivrait 50,4 Grays de façon conventionnelle soit il s'agissait de 59,4 Grays de façon hyperfractionnée.

Les résultats, en particulier sur les effets secondaires et le contrôle local de la pathologie tumorale, ne sont pas significativement différents entre ces deux modes de radiothérapie (87). Si le taux de survie globale est peu différent entre les deux écoles (américaine et européenne), le taux de survie sans événement des patients irradiés initialement est meilleur (82% contre 53%). La radiothérapie semble suivie d'un meilleur contrôle local de la pathologie tumorale.

Cependant ROUSSEAU décrit 40% des patients porteurs d'un rhabdomyosarcome orbitaire non métastatique qui peuvent être définitivement guéris sans radiothérapie et donc sans les effets secondaires (précoces et à long terme) de cette dernière (96).

Les effets secondaires de la radiothérapie durant l'irradiation mais surtout à long terme sont non négligeables. Cinquante patients de l'étude I.R.S. I ont été revus plus de six ans après leur traitement comportant une radiothérapie (de 50 à 60 Grays au total). On retrouvait une cataracte dans 92% des cas, une hypoplasie orbitaire dans 52%, une asymétrie faciale dans 41%, d'autres complications moins fréquentes étaient également rapportées (sténoses des canalicules lacrymaux, ptôsis, sécheresse lacrymale...) 8% des patients ont du subir une énucléation en raison des complications de la radiothérapie (3,43).

Le tableau suivant résume les complications de la radiothérapie dans la cohorte de patients européens et dans l'étude américaine I.R.S. III.

Complications de la radiothérapie	Patients du groupe européen N=72	Patients de l'étude IRS III N=94
Cataracte	36	83
Œil sec	20	23
Œil douloureux	10	14
Kératite	10	18
Ulcère cornéen	4	4
Rétinite radique	8	3
Ptôsis	26	28
Hypoplasie orbitaire	27	59

La rétinite radique correspond à une micro-angiopathie (avec une atteinte progressive des capillaires rétinien) responsables d'une ischémie rétinienne et donc d'éventuelles complications néovasculaires (glaucome néovasculaire, hémorragie du vitré et décollement de rétine)(65).

D'autres effets secondaires, moins fréquents, de la radiothérapie dans les rhabdomyosarcomes de la tête et du cou ont été rapportés, on peut citer en particulier les anomalies dentaires et les pertes auditives (83).

L'apparition de cancer secondaire est également à prendre en compte dans le choix de la radiothérapie. LUMBROSO rapporte la survenue d'un mélanome malin plusieurs années après le traitement d'un rhabdomyosarcome orbitaire pendant l'enfance (66).

SANDOVAL rapporte quatre cas de leucémies myeloïdes chez des enfants qui ont reçu un traitement combinant des agents alkylants, des inhibiteurs de la topoisomérase II et une radiothérapie (la tumeur initiale était pour un des enfants un rhabdomyosarcome de l'oreille moyenne) (97).

L'efficacité des doses inférieures (qui pourrait limiter les effets secondaires) à 40 Grays n'est pas prouvée, de plus des cataractes post-radiques ont été rapportées pour des doses de 10 Grays(2). Ceci souligne la difficulté des choix thérapeutiques

L'utilisation de la radiothérapie permet d'obtenir un traitement local plus efficace avec un bon contrôle de la pathologie tumorale orbitaire. Cependant les conséquences sur l'orbite, son contenu et la fonction visuelle sont non négligeables ; le praticien se retrouve donc confronté à un choix difficile.

De nouvelles approches concernant la radiothérapie afin de protéger au maximum les différents organes et tissus proches de la tumeur sont en cours d'évaluation en essayant de trouver une alternative à la radiothérapie conventionnelle (utilisant des photons).

HUG décrit une technique de radiothérapie fractionnée basée sur des protons, l'utilisation de ces derniers permettrait de mieux contrôler l'irradiation afin d'épargner en partie les tissus voisins du volume cible tumoral (la traînée d'isodoses est moindre par rapport aux photons).

Deux cas traités par chimiothérapie et cette technique d'irradiation sont en rémission complète 3,4 et 2,5 ans après le traitement sans séquelle cosmétique notable, sans cataracte et sans anomalie du fonctionnement hypophysaire. Avec cette approche, 90% du cristallin recevrait moins de 1% de la dose totale d'irradiation, 50% de la glande lacrymale moins de 26%, moins de 2% de la dose totale serait reçue par 50% du volume du chiasma, l'hypophyse et l'hypothalamus.

Ces nouvelles techniques semblent être intéressantes, ces dernières permettront à l'avenir de mieux traiter le volume cible et de diminuer la dose d'irradiation. Cette dernière est définie par une notion de temps qui correspond au fractionnement et par une notion d'espace afin de délivrer la dose de façon homogène.

Elles devront être à l'avenir évaluées sur un nombre de patients plus conséquent. La faible fréquence de cette pathologie mais également la nécessité de protocoles structurés entre les différents centres rendent ces études difficiles (46).

Pour les récurrences tumorales ayant déjà bénéficié lors du traitement initial d'une radiothérapie associée à une chimiothérapie, ABRAMSON propose l'utilisation d'implants contenant de l'iode radioactif et délivrant de hautes doses de radiations (6000 cGrays en six jours), les quatre patients décrits dans sa série sont en vie, sans récurrence tumorale avec un suivi minimum de 4 ans (3).

Le tableau suivant représente les conséquences particulières de l'irradiation sur certains tissus et organes chez l'enfant (15).

Tissus et organes	Dose de tolérance(moins de 5% de risque de complication)	Type de lésion tardive radio-induite
Cristallin	10 Gy	Cataracte
Encéphale	20Gy	Retard intellectuel
Tous tissus, surtout os	20Gy	Cancer secondaire
Cartilage de croissance	10Gy	Arrêt de croissance
Hypothalamus et hypophyse	20Gy	Hyposécrétion de l'hormone de croissance
	45Gy	De toutes les hormones
Muscles et tissu sous-cutané	20Gy	Hypotrophie

L'étude IRS V a pour but de mieux adapter la radiothérapie dans la prise en charge des rhabdomyosarcomes en étudiant la dose utile et le volume cible.

Cette étude permettra probablement de définir un protocole avec des doses suffisantes pour obtenir un contrôle local avec des effets secondaires pendant et après l'irradiation plus tolérables.

L'ensemble des protocoles est basé sur la définition de groupes de patients à risques reconnus comme plus ou moins grands en fonction de la tumeur elle-même et des facteurs pronostics connus.

Ces sous groupes devront à l'avenir être encore plus précis afin d'obtenir un taux de survie maximum avec une morbidité à long terme le plus faible possible.

Il existe un paradoxe dans les résultats de l'étude IRS IV, avec d'une part 91% de survie à cinq ans des formes orbitaires non métastatiques et d'autre part un pourcentage de décès secondaires aux différents traitements non négligeable (22).

Le déficit thérapeutique sera d'obtenir un taux de survie à long terme maximum avec une toxicité iatrogène initiale et retardée la plus faible possible. Ceci souligne une fois de plus la nécessité de nouveaux protocoles multi-centriques.

L'étude des différentes anomalies génétiques présente plusieurs intérêts nous l'avons vu précédemment. D'une part la cytogénétique permet de confirmer et préciser le diagnostic anatomo-pathologique de rhabdomyosarcome alvéolaire. D'autre part, la mise en évidence de ces différentes anomalies a permis de les classer et de définir des facteurs génétiques connus pour être de bon ou de mauvais pronostic.

Il s'agit d'un facteur pronostic complémentaire qui permettra sans doute dans les protocoles futurs de mieux guider la thérapeutique (on pourrait ainsi imaginer réserver le traitement local à des formes tumorales dont l'ensemble des facteurs pronostics ne seraient pas favorables).

Enfin avec les progrès actuels de la thérapie génique, on peut espérer dans un futur plus ou moins proche la découverte de nouveaux mécanismes génétiques qui permettraient de réduire voire de stopper le croissance tumorale en association avec les traitements actuels.

En effet l'introduction de région génomique, mise en évidence dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires, dans les rhabdomyoblastes a permis de stopper leur croissance cellulaire (61).

Aucun des patients de notre série n'a bénéficié d'étude cytogénétique, mais à l'avenir, une telle étude semble indispensable pour toutes les raisons que nous venons de citer.

Dans plusieurs des cas cliniques de notre série, s'est posé le problème de l'évaluation clinique et radiologique, afin d'adapter le protocole thérapeutique.

L'analyse radiologique doit être rigoureuse et effectuée par le même praticien, avec le même appareil et les mêmes incidences.

L'étude des volumes orbitaires a été réalisée pour mesurer les volumes orbitaires graisseux dans l'orbitopathie dysthyroïdienne. Cette technique semble intéressante et pourrait être complémentaire aux techniques qui évaluent la taille tumorale uniquement sur les trois mesures les plus grandes de la tumeur.

Dans certains cas la réponse tumorale a pu être difficile à préciser lorsque cette dernière avoisine les 50%. Cette méthode pourra sans doute être une aide considérable dans les cas difficiles (72).

Une fois le volume tumoral résiduel évalué après la biopsie exérèse initiale ou au cours des différentes évaluations prévues par les différents protocoles, il serait intéressant de savoir si ce résidu est composé de tissu tumoral actif (sur le plan du métabolisme et de la croissance cellulaire). Dans certains cas, ce fut le cas pour plusieurs de nos patients, il persistait un reliquat tissulaire, le problème était de savoir si ce tissu résiduel était tumoral ou bien seulement fibrotique. La réalisation d'un examen métabolique de type Pet-scan serait à prendre en compte dans cette évaluation. Cet examen est réalisable chez l'enfant et peut être superposé au scanner conventionnel (même si chez l'enfant on cherchera au maximum à limiter le degré d'irradiation). Plusieurs inconvénients communs avec la pathologie tumorale du sujet adulte peuvent survenir. Le résidu tumoral peut être de petite taille avec un métabolisme faible ne donnant pas de signal, par ailleurs il peut s'agir d'un type tumoral histologique particulier peu actif sur le plan cellulaire et donc sans signal perçu par l'appareil. Ainsi l'interprétation des résultats peut donner des résultats faussement négatifs. Tout ceci devra être pris en compte dans l'évaluation finale.

CONCLUSION

XII CONCLUSION

Les rhabdomyosarcomes orbitaires de l'enfant possèdent des caractéristiques cliniques et radiologiques multiples et variées. Elles sont à connaître par tout ophtalmologiste afin d'évoquer le diagnostic de cette tumeur le plus précocement et donc de permettre une prise en charge la plus rapide possible.

L'examen anatomo-pathologique réalisé sur la pièce opératoire obtenue grâce à la biopsie exérèse et en particulier l'immuno-histochimie permettra de confirmer le diagnostic avec certitude.

Le développement de la recherche génétique en oncologie pédiatrique a permis d'apporter des données importantes tant sur le plan diagnostique que pronostic. Les progrès actuels laissent espérer une participation de la thérapie génique dans l'approche thérapeutique multimodale.

Le traitement des rhabdomyosarcomes a été transformé ces dernières années, passant de la chirurgie seule à un traitement combinant cette dernière à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Il faut néanmoins garder à l'esprit que chaque patient et donc chaque tumeur est unique aussi bien dans son approche diagnostique que thérapeutique.

Bien que ces tumeurs doivent être incluses dans des protocoles multicentriques, les décisions thérapeutiques devront être prises en concertation avec les différents praticiens au cas par cas afin d'accroître au maximum la survie à long terme avec des séquelles fonctionnelles et esthétiques les plus faibles possibles.

BIBLIOGRAPHIE :

1. ABIOSE A.,ADIDO J.,AGARWAL S. :Childhood malignancies of the eye and orbit in northern Nigeria.
Cancer 1985; 55:2889-2893.
2. ABRAMSON D.H.,NOTIS C.M. :Visual acuity after radiation for orbital rhabdomyosarcoma.
Am.J.Ophthalmol. 1994;11:808-809.
3. ABRAMSON D.H.,FASS D.,McCORMICK B.,SERVODIDIO C.A.,PIRO J.,ANDERSON L.:Implant brachytherapy, a novel treatment for recurrent orbital rhabdomyosarcoma.
J.A.A.P.O.S. 1997 ;1(3) :154-157.
4. AMATO M., ESMAELI B., SHORE W.:Orbital rhabdomyosarcoma metastatic to the controlateral orbit.
Ophthalmology 2002;109:753-756.
5. ARDEN K.C.,ANDERSON M.J.,FINCKENSTEIN F.G.:Detection of the t(2;13) chromosomal translocation in the alveolar rhabdomyosarcomas using the reverse transcriptase polymerase chain reaction.
Genes chromosomes cancer1996 ;16 :254.
6. ARDOIN M.,URVOY M.,LEGALL E. :Sarcome granulocyttaire de l'orbite avec leucémie myeloblastique partielle.
Bull.Soc.Ophthalmol.Fr.1979 ;877-879.
7. ASHTON N.,MORGAN G. :Embryonal sarcomas and embryonal rhabdomyosarcomas of the orbit.
J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus1978;15:303-305.
8. BARR F.J. :Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma.
J.Pediatr.Hematol.Oncol. 1997;19 :483-491.
9. BARR F.G.,CHATTEN J.,DECREY C.,M.:Molecular assay for chromosomal translocation in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas.
J.A.M.A.1995;273:553.
10. BARR F.J.,GALILI N.,HOLICK J.,BIEGEL J.A.,ROVERA J.,EMANUEL B.S. :
Rearrangement of the PAX3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma.
Nat.Genet. 1993;3 :113-117.

11. BARR F.G.,LAUTA L.E.,DAVIS R.J.,SCHAFER B.W.,NYCUM L.M.,BIEGEL J.A. :In vivo amplification of the PAX3-FKHR and PAX7-FKHR fusion genes in alveolar rhabdomyosarcoma.
Hum .Mol.Genet. 1996;5 :15-21.
12. BARR F.G.,QUALMAN S.J.,MACRIS M.H.,MELNYK N.,LAWLOR E.R.,STRZELECKI D.M.,TRICHE Y.J.,BRIDGE J.A.,SORENSEN P.H. : Genetic heterogeneity in the alveolar rhabdomtosarcoma subset without typical gene fusions.
Cancer Res. 2002;62 :4704-4710.
13. BENNICELLI J.L .,ADVANI S.,SCHAFER B.W.,BARR F.G.:PAX3 and PAX7 exhibit conserved cis-acting transcription repression domains utilize a common gain of function mechanism in alveolar rhabdomyosarcoma.
Oncogene 1999;18:4348-4356.
14. BERNASCONI M.,REMPPIA A.,FREDERICKS W.J.,RAUSCHER F.J.,SCHAFER B.W. :Induction of apoptosis in rhabdomyosarcomas cells through down regulatuion of PAX proteins.
Proc.Natl.Acad.SCI USA 1996;93:13164-13169.
15. BEY P. :Tumeurs de l'enfant.
Techniques d'irradiation des cancers.
MAZERON J.J.,LOCOCHE T.,MAUGIS A. Eds VIGOT 1992.
16. BILANIUK N.T.,NEWTON H. :Modern imaging of the visual system.
RAVEN Press, New York, 1991.
17. BRENNEMAN J.,LYDEN E.,PAPPO A.S. :Pronostic factors rand clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcomas, a report of IRS V.
J.Clin.Oncol.2003;21:78-84.
18. BULLOCK J.D.,GOLBERG S.H.,RAKES S.,FELDER D.,CONNELY P.:Primary orbital neuroblastoma.
Arch.Ophthalmol. 1989 ;107 :1031-1033.
19. CESSNA M.H.,ZHOU H.,PERKINS S.L.,TRIPP S.R.,LAYFIELD L.,COFFIN C.M. :Are myogenin and myo D1 expression specific for rhabdomyosarcoma?A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics.
Am.J.Surg.Pathol. 2001;25 :1150-1157.
20. COINDRE J.M.,DE MASCAREL A.,TROJANI M.,DEMASCAREL I.,PAGES A. :Immunohistochemical study of rhabdomyosarcoma. Un expected staining with S 100 protein and cytokeratin.
J.Pathol. 1998;155 :127-132.

21. COTA N., CHANDNA A., ABERNETY L.J. :Orbital abscess masquerading as a rhabdomyosarcoma.
J.A.A.P.O.S. 2000;4:318-320.
22. CRIST W.M., ANDERSON J.R., MEZA J.L. :IRS IV results for patient with non-metastatic disease.
J.Clin.Oncol.2001;19,3091-3102.
23. CRIST W.M., GARNEY L., BELTANGADI M.:Prognosis in children with rhabdomyosarcomas, a report of the intergroup rhabdomyosarcomas studies I and II.
J.Clin.Oncol. 1995;13:610-630.
24. DAVIS R. J., BARR F.G. :Fusion genes resulting from alternative chromosomal translocations are overexpressed by gene specific mechanisms in alveolar rhabdomyosarcoma.
Proc.Natl.Acad.SCI USA 1997;94:8047-8051.
25. DAVIS R.J., D'CRUZ C.M., LOVELL M.A., BIEGEL J.A., BARR F.G., : Fusion of the PAX7 to FKHR by the variant T(1,13)(p36,q14)translocation in alveolar rhabdomyosarcoma.
Cancer Res.1994; 54 :2869-2872.
26. DE ALVA E., LADANY M., ROSAI J. :Detection of chimeric transcripts in desmoplastic small round cells tumor and related developpmental tumors by reverse transcriptase polymerase chain reaction, a specific diagnostic assay.
Am.J.Pathol.1995 ;147 :1584.
27. DE POTTER P. , DOLINSKAS C., SHIELDS J.A., SHIELDS C.L. Myogenic tumors , MRI of the eye and orbit,1995.
28. DUCASSE A, BONNET-GAUSSERAND F, MENANTEAU B, MARCUS C, THELLIEZ E.
Imagerie de l'orbite;EMC;
EMC 1996 ;21-050-A-30.
29. DUCREY N., NEVADOV BECK M., SPAHN B.:La thérapie actuelle du rhabdomyosarcome orbitaire de l'enfant.
J.Fr.Ophthalmol.2002 ; 25(3) :298-302.
30. EDELSTEIN C. SHIELDS J.A., SHIELDS C.L. :Non african BURKITT lymphoma presenting with oral thrush and an orbital mass in a child.
Am.J.Ophthalmol. 1997; 124:858-861.
31. ELSAS F.J., MROCZEK E.C., KELLY D.R., SPECHT C.S. :Primary rhabdomyosarcoma of the iris. Arch.Ophthalmol.1991;109 :982-4.
32. ENSINGER and WEISS'S SOFT TISSUE TUMORS.
WEISS S.W., GOLDBLUM J.R. 4^{ème} Edition Mosby In 2001.

33. EPSTEIN J.A., LAM P., MAAS R., SHAPIRO D.N. : PAX 3 inhibits myogenic differentiation of cultured myoblast cells.
J.Biol.Chem.1995; 270 :11719-11722.
34. ERLANDSON R.A. : The ultrastructural distinction between rhabdomyosarcomas and undifferentiated sarcomas.
Ultrastruct.Pathol.1987; 11 :83-101.
35. FETKENHOUR D.R., SHIELDS C.L., CHAO A.N. : Orbital cavitory rhabdomyosarcoma masquerading as lymphangioma.
Arch.Ophthalmol. 2001;119 :1208-1210.
36. FLETCHER C.D. : pleomorphic malignant fibrous histiocytoma : fact or fiction, a critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcomas.
Am.J.Surg.Pathol. 1992;16 :213-228.
37. FURLONG M.A., MENTZEL D., FANBURG-SMITH J.C. : pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults, a clinico-pathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers.
Mod.Pathol.2001;14 :595-603.
38. GAFFNEY E.F., DERVAN P.A., FLETCHER C.D. : Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adulthood, analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria.
Am.J.Surg.Pathol.1993; 17 :601-609.
39. GENTRY L.R., MANOR W.F., TURSKI P.A., STROTHER C.M. : High resolution CT analysis of facial struts in trauma: 1 normal anatomy.
Am.J.Radiology,1983;140:523-532.
40. GORDON A.T., BRINKSCHMIT C., ANDERSON J., COLEMAN N., DOCKHORN – DWORNICZAK B., PRITCHARD-JONES K., SHIPLEY J ; : A novel consistent amplicon at 13q31 associated with alveolar rhabdomyosarcoma .
Genes Chromosomes Cancer 2000;28:220-226.
41. HAIK B.J., JAKOBIEC F.A., ELLSWORTH R.M., JONES I. : Capillary hemangioma of the lids and orbit, an analysis of the clinical features and therapeutic results in 101 cases.
Ophthalmology 1979;86:760-792.
42. HARTMANN O., FAVROT M. : Neuroblastomes, aspects cliniques et thérapeutiques actuels.
Rev.Prat., Paris 1993 ; 43 :2182-2185.
43. HEYN R., RAGAB A., RANEY B. : Late effect of therapy in orbital rhabdomyosarcomas in children. A report from the IRS.
Cancer 1986;57:1738-1743.

44. HOLLOWOOD K., FLETCHER C.D. :Rhabdomyosarcomas in adults.
Semin.Diagr.Pathol. 1994;11: 47.
45. HORN R.C., ENTERLINE H.T. :Rhabdomyosarcomas a clinicopathological study and classification of 39 cases.
Cancer 1985;2:181-199.
46. HUG E., ADAMS J., FITZEK M., DE VRIES A., MUNZENRIDER J.:Fractionned,three-dimensional, planning assisted proton radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma, a novel technique.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2000;47(4):979-984.
47. JONES I.S., REESE A.B., KRAUT J. :Orbital rhabdomyosarcomas an analysis of sixty two cases.
Trans.Am.Ophth.Soc.1965;63:223-55.
48. JONES I.S., REESE A.B., KRAUT J.:orbital rhabdomyosarcoma.
Am.j.Ophthalmol. 1966;61 :731-36.
49. JOSHI D., ANDERSON J.R., PAIDAS C. :Age is an independant prognostic factor in rhabdomyosarcomas, report freom the soft tissue sarcoma committee of the child oncology group.
Pediatr.Blood Cancer 2004;42:64-73.
50. KASABACH H., MERRITT K. :Capillary hemangioma with extensive purpura, report of a case.
Am.J.Dis.Child.1940;59:1063-1070.
51. KAWASAKI H., TAKAYAMA J., NAGASAKI K., YAMAGUCHI K., OHIRA M. :Hypercalcemia in children with rhabdomyosarcoma.
J.Pediatr.Hematol.Oncol.1998;20(4) :327-9.
52. KELLY K.M., WOMER R.B., SOENSEN P.H., XIONG Q.B., BARR F.G. :Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma.
J.Clin.Oncol. 1997;15 :1831-1836.
53. KNOWLES D.M., JAKOBIEC F.A., POTTER G.D., JONES I.S. :Ophthalmic striated muscle neoplams.
Surv.Ophthalmol. 1976 ;21 :219-61.
54. KODET R., NEWTON W.A., HAMOUDI A.B., ASMAR L., JACOBS D.L., MAURER H.M. :Chilhood rhabdomyosarcoma with anaplastic(pleomorphic)features a report of the intergroup rhabdomyosarcoma study.
Am.j.Surg.Pathol. 1993 ;17 :443-453.
55. KODSI S.R., SHETLAR D.J., CAMPBELL R.J. :A review of 350 consecutive orbital tumors in children during a 60-year period.
Am.J.Ophthalmol. 1994;117:177-182.

56. KOI M., JHONSON L.A., KALIKIN L.M., LITTLE P.F., NAKAMURA Y., FEINBERG A.P. :Tumor cell growth arrest caused by subchromosomal transferable DNA fragments from chromosome 11.
Science 1993;260 :361-64.
57. KOUFOS A., HANSEN M.F., COPELAND N.G., JENKINS N.A., LAMPKIN B.C., CAVENEE V.W. :Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism.
Nature 1985; 316 :330-334.
58. KRATKY V., HURWITZ J.J., AVRAM D.R. :Orbital compartment syndrome. Direct measurement of orbital tissue pressure :technique.
Can.J.Ophthalmol.1990 ;25 :293-297.
59. KREIPKE D.L., MOSS J.J., FRANCO J.M., MAVES M.D., SMITH D.J.: Computed tomography and thin section tomography in facial trauma.
Am.J.Neurol.Radiology.1983;5:185-189.
60. LAWRENCE W., GEHAN E.A., TAYS D.M. :prognosis, significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcomas a report from the IRS II.
J.Clin.Oncol. 1987;5:46.
61. LI M., SQUIRE J.A., XEKSBURG R.:Molecular genetics of WIEDEMANN-BECKWITH syndrome.
Am.J.Med.Genet. 1998;79:253-259.
62. LINSCHIED R.L., SOULE E.H., HENDERSA E.D.:Pleomorphic rhabdomyosarcomas of the extremities and limb girdles, a clinico-pathological study.
J.Bone joint Surg.Am. 1965 ;47 :715.
63. LLOYD R.U., HAJDSU S.I., KNAPPER W.H. :Embryonal rhabdomyosarcomas in adults.
Cancer 1983;51 :557.
64. LOBE T.E., WIENER E.S., HAYS D.M.: Neonatal rhabdomyosarcomas, the IRS experience.
J.Pediatr.Surg.1994; 29:1167.
65. LUMBROSO L., DENDALE R., FOURQUET A., DESJARDINS L. :Radiation-induced retinopathy.
Cancer Radiother. 2002;6(5) :289-295.
66. LUMBROSO L., SIGAL ZAFRANI B., JOUFFROY T., LEVY C., RODRIGUEZ J., DESJARDINS L. :Late malignant melanoma after treatment of rhabdomyosarcoma of the orbit during childhood.
Arch.Ophthalmol. 2002;120(8) :1087-1090.

67. MAFEE M.F.,PAI E.; PHILIP B., Rhabdomyosarcoma of the orbit.evaluation with MR imaging and CT;
Radiol Clin North Am .1998;36(6):1215-27.
68. MATSUTARA H.,MAKIMOTO A.,HIGA T.:Possible benefits of high dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high risk rhabdomyosarcoma when achieve complete remission with conventionnal chemotherapy.
Pediatr.Hematol.Oncol.2003;20:201-10.
69. MONTHS S.R.,RANEY R.B. : Rhabdomyosarcomas of the head and neck in children : the experience at the childrens hospital of Philadelphia.
Med.Pediatr.Oncol.1986;14:288-92.
70. MOORE A.,PRITCHARD J.,TAYLOR D.:Histiocytis X, an ophthalmological review.
Br.J.Ophthalmol. 1985;69:7-14.
71. MOTTOV L.S.,JACOBIEC F. :Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood,clinical characteristics.
Arch.Ophthalmol. 1978;96:1410-1417.
72. MOURGUES T. :Les volumes orbitaires.
Thèse de médecine CHU Limoges 2002.
73. MULLIKEN J.B. :The treatment of cutaneous hemangiomas of infancy,in
Management and treatment of benign cutaneous vascular lesions.
TAN O.T.,Lea and Febiger,Philadelphia 1992;133-149.
74. NEWTON W.,SOULE E.,HAMOUDI A. :Histopathology of childhood sarcomas,IRS I and II clinicopathologic correlation.
J.Clin.Oncol.1988;6:67.
75. NEWTON W.A.,GEHAN E.A.,WEBER B.L.,MARSDEN H.B., VAN UNNIK H.G.,HAMOUDI A.B.,TSOKOS M.G.,SHIMADA H.,HARMS D.,SCHMIT D. :Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas.Pathologic aspects and proposal for a new classification- An intergroup rhabdomyosarcoma study.
Cancer 1995 ;76 :1073-1085.
76. NIGGLI F.K. :DNA ploidy and proliferative activity(S phase) in childhood soft tissue sarcomas :their value as prognosis indicators.
Br.J.Cancer 1994;69:1106-1110.
77. OBERLIN O.,REY A.,ANDERSON J.,CARLI M.,RANEY B.,TREUNER J.,STEVENS M.:Treatment of orbital rhabdomyosarcoma survival and late effects of treatment, results of an international workshop.
J.Clin. Oncol. 2001;19(1):197-204.

78. OFFRET G.,DHERMY P.,OFFRET H. :Embryologie et tératologie de l'œil.
Masson, Paris 1986; 269-271.
79. OISSOINING K.C. :Standartized echography :basic principles, clinical applications
and results.
Int Ophthalmol.Clin.1979;19:127.
80. PARHAM D.M.,WEBBER B.,HOLT H.,WILLIAMS W.K.,MAURER
H. :Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcoma and related
neoplasms.Result of an intergroup rhabdomyosarcoma study project.
Cancer 1991;67:3072-3080.
81. PARHAM D.M.,REYNOLDS A.B.,WEBBER B. : Use of monoclonal antibody
1H1 ,anticortactin , to distinguish normal and neoplastic smooth muscle cell.
Comparison with anti-alpha-smooth muscle actin and anti-muscle specific actin.
Hum.Pathol. 1995;26 :776-783.
82. PAULINO A.C.,BAUMAN N.,SIMON J. :Local control of parameningeal
rhabdomyosarcomas outcome of non complete responders to chemeoradiation.
Med.Pediatr.Oncol.2003;41:118-122.
83. PAULINO A.,SIMON J.,ZHEN W.WEN B. :Long term effects in children treated
with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.2000; 48(5):1489-1495.
84. PINTO A.,TALLINI G.,NOVAK R.W.,BOWEN T.,PARHAM
D.M. :Undifferentiated rhabdomyosarcoma with lymphoid phenotype expression.
Med.Pediatr.Oncol.1997;28:165-170.
85. PORTEFIELD J.F.,ZIMMERMANN L.E. :Rhabdomyosarcomas of the orbit, a
clinicopathological study of 55 cases.
Virchows Arch. Histopathol.Anat.1962; 335 :329-344.
86. RAGAB A.H.,HEYN R.TEFFT M. :Infants younger than 1 of year with
rhabdomyosarcomas.
Cancer 1986;58:2606.
87. RANEY R.B.,ANDERSON J.R.,KOLLATH J. :Late effect of therapy in 94 patients
with localized rhabdomyosarcomas of the orbit report from the IRS III(1984-1991).
Med.Ped.Oncol.2000;:34,413-420.
88. RANEY R.B.,ANDERSON J.R.,BARR F.G. :Rhabdomyosarcomas and
undifferentiated sarcomas in the first two decades of life, a selective review of the IRS
group experience and rational from IRS V.
J.Pediatr.Hematol.Oncol.2001;23:215-220.
89. RANEY R.,TEFF M.,MAURER H.M.:Disease pattern and survival rate in children
with soft tissue sarcomas, a report from IRS I.
Cancer 1988;62:1257.

90. RAVAUULT M.P.:Kyste épidermoïde fronto-orbitaire.
Bull.Soc.Ophthalmol.Fr.1973; 793-795.
91. RHEA L.,MAC DONOUGH M.,MONTAIN L. :Atypical presentation of orbital rhabdomyosarcomas, a review of two cases.
J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus1995;32:262-265.
92. ROOTMAN J.,LAPOINTE J. :Diseases of the orbit.
ROOTMAN J.LIPPINCOTT Company,Philadelphia1988;481-488.
93. ROOTMAN J.,HAY E.,GRAEB D.,MILLER R.:Orbital-adnexal lymphangiomas, a spectrum of hemodynamically isolated vascular hamartomas.
Ophthalmology 1986;93:1558-1570.
94. ROOTMAN J.,CHAN K.W. :Rhabdomyosarcomas in Striated muscle tumors.
In Diseases of the orbit.
ROOTMAN J.LIPPINCOTT Company,Philadelphia,1988.
95. ROOTMAN J. :Pathophysiologic and anatomic principles of classification, diagnosis and investigation of orbital disease. In Disease of the orbit.
ROOTMAN J.. Lippincott Company, Philadelphia 1988; 51-139.
96. ROUSSEAU P.,FLAMENT F.,QUINTANA E. :Primary chemotherapy in rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumours of the orbit.Results of the SIOP MMT 84 study.
J.Clin.Oncol. 1994;12:516-521.
97. SANDOVAL C.,PUY C.,BOWMAN L.,HEATON D.,HURWITZ C.,RAIMONDI S.,BEHM F.,HEAD D.:Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors and irradiation.
J.Clin.Oncol. 1993;11(6):1039-45.
98. SCARPA A. :Trattato delle principali malattie degli occhi.
ED quinta, Pavia, BIZZONI P. 1916; 507-509.
- 100.SCHMIDT D.,FLETCHER D.M.,HARMS D.:Rhabdomyosarcomas with primary presentation in the skin.
Pathol.Res.Pract.1993;189:422.
- 101.SCHURCH W.,BEGIN L.R.,SEEMAYER T.A.,LAGACE R.,BOIVIN J.C.,LAMOUREUX C.,BLUTEAU P.,PICHE J.,GABBIANI G. :pleomorphic soft tissue myogenic sarcomas of adulthood, a reappraisal in the mid-1990s.
Am.J.Surg.Pathol. 1996;20 :131-147.
- 102.SCHUSTER S.A.,FERGUSON E.,MARSHALL R.:Aleolar rhabdomyosarcomas of the eyelid diagnosed by electron microscopy.
Arch.Ophthalmol.1972;87:646.

103. SCRABLE H.J., WITTE D.P., LAMPKIN B.C., CAVENEE V.W. :Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping.
Nature 1987;329:645-647.
104. SHIELDS J.A. :Vasculogenic tumors and malformation,
In SHIELDS J.A.(ed).Diagnosis and management of orbital tumors.
Philadelphia, WB Saunders Co.1989;243-258.
105. SHIELDS J.A. M.D.,:Rhabdomyosarcomas Ch104 In Diseases of the orbit,ROOTMAN.
ROOTMAN J.LIPPINCOTT Company,Philadelphia,1988.
106. SHIELDS J.A. :Myogenic tumors, in Shields JA(ed) :Diagnosis and management of orbital tumors.
Philadelphia, WB Saunders Co.1989;243-258.
107. SHIELDS J.A. :Diagnosis and management of intra-ocular tumors.
St Louis, CV Mosby 1983;p384.
108. SHIELDS J.A., BEKEWELL B., AUGSBURGER J. :Space-occupying orbital masses in children, a review of 250 consecutive biopsies.
Ophthalmology 1986;93:379-384.
109. SHIELDS J.A., KADEN I.H., EAGLE R., SHIELDS C.R. :orbital dermoid cyst, clinicopathologic correlations, classification and management. The 1997 J.E. SCHUELER lecture.
Ophthal.Plast.Reconstr.Surg. 1997;13 :265-276.
110. SHIELDS C.L., SHIELDS J.A., HONAVAR S.G., DEMIRCI H. :Clinical spectrum of primary orbital rhabdomyosarcoma.
Ophthalmology 2001;108:2284-92.
111. SHIELDS C.L., SHIELDS J.A.:Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist.
Survey of ophthalmology 2003;48(1):39-57.
112. SHIELDS J.A., SHIELDS C.L. :Histiocytic tumors and pseudotumors in SHIELDS J.A., SHIELDS C.L. (ed):Atlas of intra-ocular tumors.
Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 1999;156-159.
113. SHIELDS J.A., SHIELDS C.L. :Orbital rhabdomyosarcoma ,in FRAUNFELDER F.T., ROY H.(ed):Current ocular therapy.
Philadelphia, SAUNDERS W.B.2000;256-258.
114. SMITH M.A., RUBINSTEIN L., ANDERSON J.R.:Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins.
J.Clin.Oncol.1999;17:569-577.

115. SRATTON M.R., FISCHER C., GUSTERSON B.A., COOPER C.S. :Detection of point mutation in N-ras and K-ras genes of human embryonal rhabdomyosarcomas using oligonucleotide probes and the polymerase chain reaction. *Cancer Res.* 1989 ;49 :6324-6327.
116. STEVENS M.C. :Non metastatic rhabdomyosarcomas, experience from the SIOP MMT 89 study. *Med.Ped.Oncol.*1994;23 :171.
117. URVOY M., TOULEMENT P.J., LEGALL F., JOUANH. :Tumeurs de l'orbite de l'enfant. *Encycl.Med.Chir.Ophthalmologie,Paris* 1996 ; 21650 A 10 pédiatrie,4120 B 10.
118. VIGNAUD J., COSNARD G. :Imagerie par résonance magnétique cranio-encéphalique. VIGOT,Paris,1991.
119. WALTER J.R., O MALLEY E. :Management of advanced rhabdomyosarcomas of the upper eyelid. *J.Pediatr.Ophthalmol.Strabismus* 1978;15:303-305.
120. WANG N.P., MARX J., MAC NUTT M. :Expression of myogenic regulatory proteins in small blue round cell tumors of childhood. *Am.J.Path.*1995;147:1799.
121. WEBER-HALL S., ANDERSON J., McMABUS A., ABE S., NOJIMA T., PINKERTON R., PRITCHARD-LONES K., SHIPLRY J. :Gains, losses, and amplification of genomic material in rhabdomyosarcoma analyzed by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.*1996; 3220-3224.
122. WEICHSELBAUM R.R., CASSADY J.R., ALBERT D., GONDER J.:Multimodality management of orbital rhabdomyosarcomas. *Int.Ophthalmol.clin.*1980;20 :247-259.
123. WEISS A., FRIENDLY D., EGLIN K. :Bacterial periorbital and orbital cellulitis in childhood. *Ophthalmology* 1983; 90:195-203.
124. WEISS S.W., GOLDBLUM J.R. : Rhabdomyosarcoma In. WEISS S.W., GOLDBLUM J.R.eds. ENZINGER AND WEISS's Soft Tissue Tumor. St.LOUIS,CV Mosby Co.Edition 2001;4:785-835.
125. WESCHE W.A., FLETCHER C.D., DIAS P., HOUGHTON P.J., PARHAM D.M. :immunohistochemistry of myoD1 in adult pleomorphic soft tissue sarcomas. *Am.J.Surg.Pathol.* 1995;19 :261-269.
126. WEXLER L.H., HELMAN L.J.: Rhabdomyosarcomas and the undifferentiated sarcomas, In PIZZO P.A., POPLACK D.G.(eds):Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia,Lippincott Raven Publishers 1997; 799-829.

127. ZIMMERMAN L.E., FONT R.L. : Ophthalmologic manifestation of granulocytic sarcoma . The third pan – American association of ophthalmology and American journal of ophthalmology lecture.
Am.J.Ophthalmol. 1997;124:859-861.
128. ZIMMERMAN L., PORTEFIELD J. : Rhabdomyosarcomas of the orbit, a clinicopathological study of 55 cases.
Arch.Histopathol.Anat. 1964;335:329-344.

ICONOGRAPHIE :

- SCHEMA 1 : Vue supérieure de l'orbite. p.29
- SCHEMA 2 : Coupe horizontale de l'orbite passant par le nerf optique. p.30
- SCHEMA 3 : Coupe orbitaire frontale visualisant les rapports entre les muscles oculomoteurs et la graisse orbitaire. p.31
- SCHEMA 4 : Mécanisme aboutissant aux gènes de fusion PAX-FKHR selon BARR (8).
(BDB= DNA binding domain, TAD = transcriptional activational domain). p.68
- PHOTO 1 : Oedème papillaire de stase. p.46
- PHOTO 2 : Aspect scanographique d'un rhabdomyosarcome orbitaire droit p.54
- PHOTO 3: Aspect à l'IRM d'un rhabdomyosarcome orbitaire gauche(T1). p.56
- PHOTO 4: Rhabdomyosarcome embryonnaire examiné en microscopie à grossissement croissant (en haut et au milieu) on note la présence à fort grossissement de volumineuses cellules étirées (rhabdomyoblastes) et de stries intra-cellulaires(flèche), les deux dernières photos sont réalisées après l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques (Desmine à gauche et Myogénine à droite). p.63
- PHOTO 5:Cellulite orbitaire gauche due à une dacryocystite chez un jeune enfant. p.81
- PHOTO 6 :Kyste dermoïde orbitaire supérieure gauche : aspects clinique, scanographique et per-opératoire. p.83

PHOTO 7 : Angiome capillaire orbitaire et palpébral supérieur droit : présentation clinique, scanner correspondant.

p.85

PHOTO 8 : Aspects tomodensitométriques et à l'IRM d'un granulome éosinophile orbitaire droit mettant en évidence l'aspect ostéolytique de la lésion.

p.89

PHOTO 9 : Présentation clinique de l'enfant D au stade initial de la prise en charge.

p.111

PHOTO 10 : Présentation clinique de l'enfant L lors de la prise en charge.

p.114

PHOTO 11 : scanner initial de l'enfant L objectivant la masse orbitaire inférieure.

p.114

PHOTO 12 : Présentation clinique de l'enfant B au stade initial du diagnostic.

p.117

PHOTO 13 : Imagerie initiale de l'enfant B.

p.117

PHOTO 14 : Scanner initial de l'enfant F.

p.120

TABLE DES MATIERES

PLAN	p.12
I INTRODUCTION	p.18
II RAPPEL ANATOMIQUE	p.20
1°) ORBITE OSSEUSE	p.21
2°) CONTENU ORBITAIRE	p.23
a) le globe oculaire	p.23
b) le nerf optique	p.24
c) les muscles oculo-moteurs	p.25
d) la graisse orbitaire	p.26
e) les vaisseaux	p.26
f) l'appareil lacrymal	p.26
3°) CANAL OPTIQUE ET VOIES OPTIQUES	
RETROCHIASMATIQUES	p.27
a) le canal optique	p.27
b) le chiasma optique	p.27
c) les voies optiques rétro-chiasmatiques	p.28
d) anatomie fonctionnelle	p.28
III EPIDEMIOLOGIE	p.32

1°) L'INCIDENCE	p.33
2°) LA LOCALISATION	p.35
3°) L'AGE	p.37
IV PRESENTATON CLINIQUE	p.38
1°) L'EXOPHTALMIE	p.39
2°) LES TROUBLES OCULO-MOTEURS	p.41
3°) LA BAISSSE D'ACUITE VISUELLE	p.42
4°) LE PTÔSIS	p.43
5°) LES SIGNES INFLAMMATOIRES	p.43
6°) LA DOULEUR	p.44
7°) LE FOND D'ŒIL	p.45
8°) L' EVOLUTIVITE	p.46
9°) LES SIGNES EN FAVEUR D UN ENVAHISSEMENT LOCO- REGIONAL	p.47
10°) LES SIGNES EN FAVEUR D UN ENVAHISSEMENT A DISTANCE	p.48
V ASPECTS RADIOLOGIQUES	p.51
1°) L'ASPECT SCANNOGRAPHIQUE	p.52
2°) L'ASPECT A L' IRM	p.55
3°) L'ASPECT ECHOGRAPHIQUE	p.57

VI ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET GENETIQUE p.59

1°) LE RHABDOMYOSARCOME EMBRYONNAIRE p.61

- a) macroscopie** p.61
- b) microscopie** p.61
- c) immuno-phénotype** p.64
- d) ultra-structure** p.65
- e) génétique** p.65

2°) LE RHABDOMYOSARCOME ALVEOLAIRE p.67

- a) macroscopie** p.67
- b) microscopie** p.67
- c) immuno-phénotype** p.68
- d) génétique** p.68

3°) LE RHABDOMYOSARCOME PLEOMORPHE p.70

- a) macroscopie** p.70
- b) microscopie** p.70
- c) immuno-phénotype** p.70
- d) ultra-structure** p.70
- e) génétique** p.70

VII LES CLASSIFICATIONS p.72

1°) LA CLASSIFICATION DE L'OMS(Organisation mondiale de la santé)	p.73
2°) LA CLASSIFICATION DE LA S.I.O.P. (société internationale d'oncologie pédiatrique):	p.73
3°) LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES RHABDOMYOSARCOMES (ICR)	p.74
4°) LA CLASSIFICATION D'HORN ET ENTERLINE (IRS I et II)	p.75
5°) LA CLASSIFICATION DU NATIONAL CANCER INSTITUTE	p.75
6°) LA CLASSIFICATION T.N.M.	p.76

VIII LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p.79

1°) LES CELLULITES ORBITAIRES	p.80
2°) LES INFLAMMATIONS ORBITAIRES IDIOPATHIQUES	p.81
3°) LE KYSTE DERMOIDE	p.82
4°) L'HEMANGIOME CAPILLAIRE	p.84
5°) LE LYMPHANGIOME ORBITAIRE	p.86
6°) LE GRANULOME EOSINOPHILE	p.88
7°) LES LYMPHOMES ORBITAIRES	p.90
8°) LE SARCOME GRANULOCYTIQUE	p.90
9°) LES METASTASES DE NEUROBLASTOME	p.91
10°) LES TUMEURS ORBITAIRES CONGENITALES	p.91
11°) LES TUMEURS PROPAGEES A L'ORBITE	p.92

IX TRAITEMENT DES RHABDOMYOSARCOMES

	p.93
1°) L'ETUDE SIOP 75	p.94
2°) L'ETUDE MMT 84	p.95
3°) L'ETUDE MMT 89	p.96
4°) L'ETUDE MMT 95	p.98
a) le traitement du groupe « 95.1 »	p.101
b) le traitement du groupe « 95.2 »	p.101
e) le traitement du groupe « 93.3 »	p.103
f) le traitement du groupe « 95.4 »	p.109

X PRESENTATION DE CAS CLINIQUES

p.110

1°) CAS CLINIQUE NUMERO 1	p.111
2°) CAS CLINIQUE NUMERO 2	p.113
3°) CAS CLINIQUE NUMERO 3	p.116
4°) CAS CLINIQUE NUMERO 4	p.120
5°) CAS CLINIQUE NUMERO 5	p.122
6°) CAS CLINIQUE NUMERO 6	p.123

XI DISCUSSION

p.126

XII CONCLUSION

p.144

BIBLIOGRAPHIE

p.146

ICONOGRAPHIE

p.158

SUMMARY

p.165

RESUME

p.166

SUMMARY :

Rhabdomyosarcoma of the orbit is the most frequent malignant non differentiated tumour of the orbit in children.

The purpose of this study was to describe the different elements in the diagnosis which are clinical, radiological or patho-anatomical. Recent progress in the fields of genetics (diagnostic and prognostic) are equally presented as are the different classifications(in this study the W.H.O. classification was used).

Six cases of rhabdomyosarcomas discovered in children were described (in four cases treatment and follow-up were conducted in Limoges at the DUPUYTREN University Hospital and the other two cases were treated in Brussels by Dr J. LASSUDRY) in order to analyse and discuss the diagnostic and prognostic elements as well as the treatment strategies planned for each of them.

The prognosis of these orbital tumours was markedly improved by the use of a combined treatment strategy consisting of surgery (the only treatment performed for many years), chemotherapy and radiotherapy.

It is difficult to perform a long term study in a disease with such a low morbidity.

KEY WORDS:

Rhabdomyosarcoma, orbit, child, combined treatment.

RESUME

Les rhabdomyosarcomes de l'orbite représentent chez l'enfant la tumeur orbitaire, maligne et primitive la plus fréquente.

L'objectif de ce travail a été de détailler les différents éléments du diagnostic qu'ils soient cliniques, radiologiques ou anatomo-pathologiques. Les progrès récents concernant l'aspect génétique (diagnostic et pronostic) seront également abordés ainsi que les différentes classifications (celle de l'organisation mondiale de la santé servira de référence durant cet exposé).

Six cas de rhabdomyosarcomes orbitaires survenus chez des enfants seront détaillés (quatre suivis et traités à Limoges au centre hospitalier universitaire DUPUYTREN et deux à Bruxelles par le Docteur J.LASSUDRY) afin d'analyser et de discuter les éléments du diagnostic, du pronostic et la stratégie thérapeutique envisagée pour chacun d'entre-eux.

Le pronostic de ces tumeurs orbitaires a été remarquablement amélioré par la prise en charge thérapeutique combinant la chirurgie (seul traitement réalisé il y a plusieurs années) à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La difficulté étant d'obtenir une survie à long terme maximale avec une morbidité la plus faible possible.

MOTS-CLEFS :

Rhabdomyosarcome, orbite, enfant, génétique, traitement multimodal.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

Les rhabdomyosarcomes de l'orbite représentent chez l'enfant la tumeur orbitaire, maligne et primitive la plus fréquente.

L'objectif de ce travail a été de détailler les différents éléments du diagnostic qu'ils soient cliniques, radiologiques ou anatomo-pathologiques. Les progrès récents concernant l'aspect génétique (diagnostic et pronostic) seront également abordés ainsi que les différentes classifications (celle de l'organisation mondiale de la santé servira de référence durant cet exposé).

Six cas de rhabdomyosarcomes orbitaires survenus chez des enfants seront détaillés (quatre suivis et traités à Limoges au centre hospitalier universitaire DUPUYTREN et deux à Bruxelles par le Docteur J.LASSUDRY) afin d'analyser et de discuter les éléments du diagnostic, du pronostic et la stratégie thérapeutique envisagée pour chacun d'entre-eux.

Le pronostic de ces tumeurs orbitaires a été remarquablement amélioré par la prise en charge thérapeutique combinant la chirurgie (seul traitement réalisé il y a plusieurs années) à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La difficulté étant d'obtenir une survie à long terme maximale avec une morbidité la plus faible possible.

MOTS-CLEFS :

Rhabdomyosarcome, orbite, enfant, génétique, traitement multimodal.

RESUME

Les rhabdomyosarcomes de l'orbite représentent chez l'enfant la tumeur orbitaire, maligne et primitive la plus fréquente.

L'objectif de ce travail a été de détailler les différents éléments du diagnostic qu'ils soient cliniques, radiologiques ou anatomo-pathologiques. Les progrès récents concernant l'aspect génétique (diagnostic et pronostic) seront également abordés ainsi que les différentes classifications (celle de l'organisation mondiale de la santé servira de référence durant cet exposé).

Six cas de rhabdomyosarcomes orbitaires survenus chez des enfants seront détaillés (quatre suivis et traités à Limoges au centre hospitalier universitaire DUPUYTREN et deux à Bruxelles par le Docteur J.LASSUDRY) afin d'analyser et de discuter les éléments du diagnostic, du pronostic et la stratégie thérapeutique envisagée pour chacun d'entre-eux.

Le pronostic de ces tumeurs orbitaires a été remarquablement amélioré par la prise en charge thérapeutique combinant la chirurgie (seul traitement réalisé il y a plusieurs années) à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La difficulté étant d'obtenir une survie à long terme maximale avec une morbidité la plus faible possible.

MOTS-CLEFS :

Rhabdomyosarcome, orbite, enfant, génétique, traitement multimodal.