

MISES AU POINT INTERACTIVES

Tumeurs malignes de l'enfant : urgences et pièges diagnostiques



→ **M.D. VIGNON-PENNAMEN**
Services de Dermatologie et de
Pathologie des professeurs Bagot et
Janin, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les tumeurs malignes de l'enfant sont rares et peu de données épidémiologiques sont disponibles pour en apprécier la fréquence. Seule une étude mexicaine de 1994, menée sur vingt ans, indique une incidence de 1,4 pour 1 000 [1]. Elles sont primitives ou métastatiques [2]. Dans moins de 10 % des cas, elles surviennent dans la période néonatale.

Leur diagnostic requiert une expertise de médecins pédiatres oncologues, et dans certains cas, les signes cutanés apportent des informations majeures qu'il faut savoir identifier.

Le tableau du blueberry muffin baby

Cette éruption de la période néonatale, véritable urgence diagnostique, constitue le mode de présentation clinique



FIG. 1 : Aspect de "blueberry muffin baby".

d'un bon nombre de tumeurs malignes. Elle se traduit par des macules purpuriques ou pourpres, des papules, nodules ou plaques, rouges ou bleutés, répartis sur l'ensemble du corps (**fig. 1**). Elle impose avant tout la recherche d'une infection fœtale, telle une rubéole, une toxoplasmose ou une infection par le cytomégalovirus.

Parallèlement, l'examen clinique et des examens biologiques simples vont permettre d'orienter le diagnostic. On envisage ainsi, par ordre de fréquence, une leucémie aiguë myéloblastique, une histiocytose langerhansienne, des métastases de neuroblastome, de rhabdomyosarcome ou de sarcome d'Ewing. L'analyse histologique de la moelle et de la peau va permettre de confirmer le diagnostic et fournir des indications pronostiques et thérapeutiques.

Les leucémies aiguës

Elles sont essentiellement de type myéloblastique, plus rarement lymphoblastique. Ce sont les tumeurs malignes les plus fréquentes de l'enfant, et si les atteintes cutanées y sont rares, elles se



FIG. 2 : Nodule thoracique révélant une LAM 5.

voient chez près de 50 % des formes congénitales. Chez le nouveau-né, l'atteinte cutanée est donc celle du *blueberry muffin rash*, plus rarement d'une pustulose. Il s'y associe une hépatosplénomégalie, des signes neurologiques, une anémie, une thrombopénie. Plus tardivement dans la vie, les lésions dermatologiques sont comparables à celles de l'adulte, caractérisées par des papulonodules érythémato-violacés (**fig. 2**). Le diagnostic est porté par le myélogramme montrant un taux variable de cellules blastiques avec parfois un retard à l'envahissement médullaire et sanguin définissant une *aleukemic leukemia cutis*. Ces formes cutanées isolées régressives peuvent se voir au cours des trisomies 21.

Les histiocytoses langerhansiennes

Il s'agit d'une prolifération clonale d'histiocytes dont la nature maligne ou réactionnelle est toujours débattue, avec des formes limitées à la peau ou multi-systémiques. Chez le nouveau-né, elles peuvent se présenter sous la forme d'un *blueberry muffin rash*, où la présence de petits nodules croûteux noirâtres peut orienter le diagnostic. Ce peut être aussi

MISES AU POINT INTERACTIVES

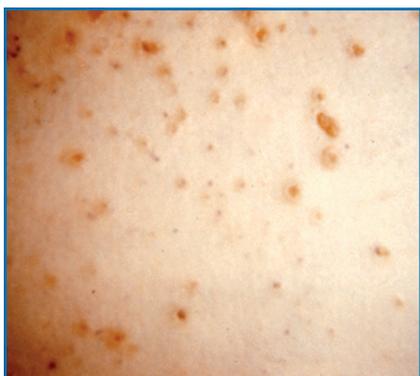


FIG. 3 : Histiocytose langerhansienne.

une éruption bulleuse érosive et hémorragique. L'atteinte dermatologique la plus fréquente et la plus classique est celle de la maladie de Letterer-Siwe, faite d'une éruption profuse de macules et papules squameuses, jaunâtres, de petite taille, associées à des vésicules et du purpura (fig. 3). L'atteinte du tronc en maillot de corps est typique, mais tout le tégument est aussi atteint, y compris le cuir chevelu, les ongles, les paumes, les plantes et les muqueuses. Les lésions sont parfois moins typiques, plus frustes, mises en évidence par un examen dermatologique attentif. De manière trompeuse, les lésions peu nombreuses, nodulaires, rosées ou brunes, souvent croûteuses, sont éphémères et caractérisent la forme auto-involutive de Hashimoto-Pritzker qui nécessite, malgré la résolution des lésions, une surveillance prolongée. Quelle que soit la présentation cutanée, le diagnostic est confirmé par la biopsie qui montre un infiltrat dermique épidermotrope de cellules de taille moyenne à cytoplasme éosinophile pâle à noyau excentré et réniforme, soulignées par la PS100, le CD1a et la langerin.

Le neuroblastome

C'est la tumeur maligne la plus fréquente du nouveau-né, localisée le plus souvent à la surrenale. L'atteinte cutanée métastatique se voit dans environ un tiers des cas chez l'enfant de moins d'un an et elle

est révélatrice dans bien des cas, soulignant l'importance de l'examen dermatologique. L'aspect habituel est celui d'un *blueberry muffin baby* au cours duquel la friction des nodules en fait blanchir le centre du fait du relargage des catécholamines. Ce phénomène persiste une demi-heure à une heure. Les lésions peuvent se multiplier, tandis que l'état général de l'enfant est bon, ce qui ne doit pas faire surseoir à la biopsie, car le diagnostic est histologique. Il s'agit d'une prolifération dermique de petites cellules rondes souvent groupées en rosettes exprimant la *neuron specific enolase* et la synaptophysine. Les marqueurs biologiques corrélés à l'évolutivité de la tumeur sont une augmentation de la ferritine, de la *neuron specific enolase*, des LDH et le dosage des catécholamines urinaires qui permettent de faire un dépistage de la tumeur, dépistage qui ne doit pas être systématique, compte tenu de l'existence de formes spontanément favorables sous l'influence d'une différenciation de la tumeur en ganglioneurome.

Le rhabdomyosarcome

Ce sarcome, l'un des plus fréquents de l'enfant, peut être congénital. L'atteinte cutanée métastatique, rare, réalise le tableau de *blueberry muffin baby*. Lorsque la tumeur est primitivement cutanée, elle se présente sous la forme d'une tumeur ferme difficile à mobiliser. Elle siège le plus souvent au visage et en particulier dans la région périorbitaire. La masse rose orangé ou pourpre, bosselée et finement télangiectasique ne doit pas être confondue avec un hémangiome, et toute la difficulté réside dans la prise de décision d'une biopsie.

Le sarcome d'Ewing ou tumeur primitive neuro-ectodermique (PNET)

Très rare dans la période néonatale, il se présente au niveau cutané sous la forme

du *blueberry muffin baby*. Plus tard, cette tumeur de l'enfant ou de l'adolescent n'a pas de particularité clinique et son diagnostic est histologique, immunohistochimique et moléculaire (transcript EWS-FLI1).

Le fibrosarcome

C'est l'un des sarcomes les plus fréquents de la période néonatale. Son expression clinique est très particulière, difficile à différencier d'un hémangiome ou d'une malformation lymphatique dans bien des cas. L'aspect le plus caractéristique est celui d'une masse tumorale arrondie, rouge à violacée, surmontée de longues télangiectasies ou de phlébectasies larges et bleutées, siégeant aux extrémités. Il peut être très vasculaire et s'ulcérer, simulant un hémangiome. Il peut être associé à une coagulopathie simulant un syndrome de Kasabach-Merritt. En imagerie, échographie et IRM que l'on peut réaliser en anténatal, la présence de foyers de nécrose de kystes est très trompeuse. Il faut donc bien connaître cette présentation clinique, être alerté par une croissance rapide de la tumeur et décider d'une biopsie ou d'une exérèse de la tumeur. Le traitement, qui est chirurgical, sera d'autant plus facile que le diagnostic aura été précoce.

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Cette forme très rare de sarcome de l'enfant peut elle aussi être congénitale. Elle siège le plus souvent au tronc (paroi abdominale), aux extrémités et au cuir chevelu. Il peut s'agir d'une tumeur sans particularité clinique ou, comme chez l'adulte, d'une plaque infiltrée de croissance lente surmontée progressivement d'un ou plusieurs nodules. Les formes trompeuses de ce sarcome ne sont pas rares, en particulier chez le nouveau-né ou le petit enfant, se présentant sous



FIG. 4 : Dermatofibrosarcome chez un enfant de 8 ans.

la forme d'une plaque lisse, ferme, de couleur variable, mauve, bleutée ou rouge, évoquant selon les cas une myofibromatose infantile, un angiome en touffes, une morphée (**fig. 4**). Toute la difficulté réside dans la prise de décision d'une biopsie, geste pouvant être considéré comme agressif devant une lésion en apparence bénigne et banale. Le diagnostic sera alors facilement porté devant une prolifération fusocellulaire dermo-hypodermique peu atypique cytologiquement, avec parfois une image propre à l'enfant de fibroblastome à cellules géantes, diagnostic confirmé par la mise en évidence sur les coupes d'une fusion COL1A1-PDGF- β .

Les lymphomes

Toutes les variétés de lymphomes peuvent se voir chez l'enfant et les plus fréquents sont les lymphomes T, mycosis fongoïdes et les lymphoproliférations CD30 qui représentent près de 80 % des lymphomes à cet âge.

Dans les grandes séries de mycosis fongoïde, environ 5 % des cas sont rapportés avant l'âge de 20 ans et seulement 0,4 à 2,7 % sont diagnostiqués avant l'âge de 18 ans. Le retard au diagnostic de 1 à 5 ans est donc très fréquent. Les diagnostics retenus avant la biopsie sont des eczématides, un vitiligo, un psoriasis, une dermatophytie, une hypopigmentation post-inflammatoire... Chez l'enfant, le mycosis fon-



FIG. 5 : Mycosis fongoïde hypochromique.

goïde peut être associé à une papulose lymphomatoïde, à une mucinose folliculaire. Les formes hypopigmentées et poïkilodermiques y sont surreprésentées (**fig. 5**). Le profil immunohistochimique est souvent CD8, cytotoxique sans influence négative sur le pronostic. Leur évolution globale est favorable. Dans une série de 34 patients rapportée en 2003, un seul patient est décédé de son lymphome à l'âge de 21 ans, 11 ans après le début des signes, 6 ans après le diagnostic. Là aussi, il faut savoir prendre la décision d'une biopsie devant une dermatose persistante, même d'apparence banale.

Le mélanome

La rareté des mélanomes chez l'enfant explique les difficultés du diagnostic. 1,3 % des cas de mélanomes ont été portés aux Etats-Unis ces vingt dernières années chez l'enfant et seulement 0,3 % avant 10 ans. Le mélanome représente 7 % des cancers chez l'adolescent de 15 à 19 ans. Le retard au diagnostic ou les erreurs de diagnostic clinique sont décrits dans 50 à 60 % des cas.

Certains éléments cliniques doivent permettre d'y penser. Dans 50 % des cas, on trouve un facteur de risque : une génodermatose, un nævus congénital (un peu plus de 10 % des mélanomes se développent sur un nævus congénital, mais seulement 2 % des patients avec un nævus congénital géant font un mélanome), des antécédents familiaux de mélanome, des nævus atypiques ou un très grand nombre de nævus communs, une immunodépression (avec un risque multiplié par 4 chez les enfants transplantés).

Le raisonnement clinique devant une prolifération mélanocytaire de l'enfant ne doit pas être différent de celui adopté chez l'adulte. Néanmoins, chez l'enfant, l'aspect est bien souvent banal, faisant porté des diagnostics de nævus de Spitz, de botryomycome, d'angiome ou angiokératome, de verrue traumatisée, et en l'absence de facteur de risque, il est exceptionnel que le diagnostic soit porté cliniquement (**fig. 6**).

Le diagnostic histologique est également très difficile, a fortiori si l'enfant est âgé de moins de 15 ans. L'attention du pathologiste est moins en alerte et les atypies sont plus facilement acceptées. Les formes histologiques les plus fréquentes sont, comme chez l'adulte, les SSM et les mélanomes nodulaires avec, dans la plupart des grandes séries, un pourcentage plus élevé de mélanomes épais. Près de 40 % des cas ont une épaisseur histologique (Breslow) supérieure à 1,5 mm, reflétant le retard au diagnostic. Les



FIG. 6 : Mélanome nodulaire d'un enfant de 12 ans.

MISES AU POINT INTERACTIVES

mélanomes de l'enfant sont aussi très fréquemment inhabituels et la situation la plus commune est celle du mélanome spitzoïde où le taux estimé d'erreurs va jusqu'à 40 % des cas.

Aucun critère formel de malignité ou de bénignité n'a pu être établi, et c'est l'addition de divers signes qui conduit à établir un faisceau d'arguments, soit en faveur de la bénignité, soit en faveur de la malignité, avec dans bien des cas l'impossibilité de trancher. Ces signes prennent en compte l'âge, la taille de la tumeur, son asymétrie, l'extension intra-épidermique, la profondeur de l'invasion dermique, le comblement du derme superficiel, l'absence de maturation, l'aspect cytologique et la présence de mitoses profondes. On peut s'aider de l'étude immunohistochimique en analysant le mode d'expression de l'HMB45 et l'intensité du marquage Ki67 et parfois d'études moléculaires à la recherche d'anomalies génétiques. La rareté du diagnostic de mélanome, la fréquence des nævus de Spitz plaident pour une surveillance clinique.

L'exérèse systématique n'est pas recommandée, surtout devant des lésions de petite taille siégeant au visage. Si une biopsie est décidée et si le diagnostic du pathologiste est celui d'une prolifération mélanocytaire, l'exérèse doit alors dans tous les cas être faite avec des marges de 1 à 2 mm.

Conclusion

Les tumeurs malignes de l'enfant sont rares et leur diagnostic clinique est difficile, réalisant souvent un tableau de *blueberry muffin baby* dans la période néonatale, pouvant prendre l'aspect d'une tumeur bénigne ou d'une dermatose inflammatoire banale. La biopsie cutanée indispensable au diagnostic doit être réalisée rapidement afin d'établir le diagnostic le plus précocement possible.

S'il n'y a pas toujours urgence à faire une biopsie, le retard au diagnostic est dans bien des cas préjudiciable au pronostic et à une prise en charge pluridisciplinaire.

Bibliographie

1. OROZCO-COVARRUBIAS ML, TAMAYO-SANCHEZ L, DURAN-MCKINSTER C *et al.* Malignant cutaneous tumors in children. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 243-249.
2. ENGOLRAS O, SOUPRE V, PICARD A. Uncommon benign infantile vascular tumors. *Adv Dermatol*, 2008; 24: 105-124.
3. HART I. Cutaneous metastases in neonates: a review. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 85-93.
4. BODEMER C, DUBOIS M, DROZ D *et al.* Métastases cutanées congénitales d'un neuroblastome. *Ann Dermatol Venereol*, 1990; 117: 798-800.
5. RYBOJAD M, BREDOUX H, VIGNON-PENNAMEN MD *et al.* Leucémie monoblastique néonatale révélée par des lésions cutanées spécifiques transitoires. *Ann Dermatol Venereol*, 1999; 126: 157-159.
6. WAIN EM, ORCHARD GE, WHITTAKER SJ *et al.* Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides. A clinical, immunophenotypic and molecular study. *Cancer*, 2003; 98: 2282-2290.
7. PARADELA S, FONSECA E, PRIETO VG. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med*, 2011; 135: 307-316.
8. LE SACHE DE PEUFEILHOUX L, MOULONGUET I, CAVELIER-BALLOY B *et al.* Caractéristiques du nævus de Spitz chez l'enfant. Etude rétrospective de 196 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2012; 139: 44-51.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Picato gel dans le traitement des kératoses actiniques

Léo Pharma vient d'annoncer que la Commission européenne a accordé une autorisation européenne de mise sur le marché à Picato gel (mébutate d'ingénol) dans le traitement des kératoses actiniques. Picato gel est un traitement topique qui s'applique une fois par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, pour le traitement des kératoses actiniques.

La kératose actinique n'est pas toujours diagnostiquée. Sa prévalence chez les adultes âgés de plus de 40 ans atteint entre 11 et 25 % des populations à risque dans l'hémisphère nord, et entre 40 et 60 % dans l'hémisphère sud. Si elles ne sont pas traitées, les kératoses actiniques peuvent évoluer en carcinome épidermoïde; en fait, les recherches ont révélé que 65 % de ces cancers résultaient de lésions précédemment diagnostiquées comme des kératoses actiniques. Contrairement à Picato gel, les traitements topiques actuels sont de longue durée (jusqu'à 4 mois) et de ce fait pas toujours suivis rigoureusement par les patients.

Picato gel est indiqué dans les kératoses actiniques non hyperkératosiques, non hypertrophiques de l'adulte. Il traite les lésions sur une zone limitée (champ) de la peau abîmée par le soleil. Picato gel est disponible en deux dosages différents pour le traitement des zones spécifiques du corps. Pour le traitement du visage et du cuir chevelu, le gel sera appliqué à une concentration de 150 microgrammes/g, une fois par jour pendant trois jours consécutifs. Pour le traitement du tronc et des extrémités, il doit être appliqué à une concentration de 500 microgrammes/g, une fois par jour pendant deux jours consécutifs.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Léo Pharma