

UNIVERSITÉ DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de médecine

Année 2013

**THÈSE DE
DOCTORAT en MÉDECINE**

DIPLÔME D'ÉTAT

Par

Caroline Audouin

Née le 4 juillet 1982 à Saint-Nazaire

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2013

**ÉTAT DES LIEUX DU TRAITEMENT DE L'ESTHÉSIONEUROBLASTOME
CHEZ L'ADULTE EN 2013**

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTÉ BREST

DOYENS HONORAIRES:	Professeur	H. H. FLOCH
	Professeur	G. LE MENN (†)
	Professeur	B. SENECAIL
	Professeur	J. M. BOLES
	Professeur	Y. BIZAIS (†)
	Professeur	M. DE BRAEKELEER
	DOYEN	Professeur

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur BARRA Jean-Aubert
Professeur LAZARTIGUES Alain

Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire
Pédopsychiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

Professeur BLANC Jean-Jacques
Professeur CENAC Arnaud

Cardiologie
Médecine Interne

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
FEREC Claude	Génétique
GARRE Michel	Maladies Infectieuses-Maladies tropicales
MOTTIER Dominique	Thérapeutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ÈRE} CLASSE

ABGRALL Jean-François	Hématologie - Transfusion
BOSCHAT Jacques	Cardiologie & Maladies Vasculaires
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire
COCHENER - LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
COLLET Michel	Gynécologie - Obstétrique
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DE BRAEKELEER Marc	Génétique
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile
GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEJEUNE Benoist	Épidémiologie, Économie de la santé & de la prévention
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
OZIER Yves	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique et Réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie - Hépatologie
SENECAIL Bernard	Anatomie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile
CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEHNI Nidal	Chirurgie Générale
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
LACUT Karine	Thérapeutique
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et de réadaptation
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
STINDEL Eric	Biostatistiques, Informatique Médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'Adultes

LE RESTE Jean Yves

Médecine Générale

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

-

PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

ABALAIN-COLLOC Marie Louise	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
AMET Yolande	Biochimie et Biologie moléculaire
LE MEVEL Jean Claude	Physiologie
LUCAS Danièle	Biochimie et Biologie moléculaire
RATANASAVANH Damrong	Pharmacologie fondamentale
SEBERT Philippe	Physiologie

1^{ÈRE} CLASSE

ABALAIN Jean-Hervé	Biochimie et Biologie moléculaire
AMICE Jean	Cytologie et Histologie
CHEZE-LE REST Catherine	Biophysique et Médecine nucléaire
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
JAMIN Christophe	Immunologie
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement et de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
UGO Valérie	Hématologie, transfusion
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
VOLANT Alain	Anatomie et Cytologie Pathologiques

2^{ÈME} CLASSE

DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies tropicales
LE GAC Gérald	Génétique
LODDE Brice	Médecine et santé au travail

QUERELLOU Solène
SEIZEUR Romuald

Biophysique et Médecine nucléaire
Anatomie-Neurochirurgie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier

Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMOUROUX Rémy
HAXAIRE Claudie
LANCIEN Frédéric
LE CORRE Rozenn
MONTIER Tristan
MORIN Vincent

Psychologie
Sociologie - Démographie
Physiologie
Biologie cellulaire
Biochimie et biologie moléculaire
Électronique et Informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIES MI-TEMPS

BARRAINE Pierre
LE FLOC'H Bernard
NABBE Patrice

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

MONOT Alain
RIOU Morgan

Français
Anglais

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Marianowski pour sa confiance et de m'avoir permis de faire ORL.

Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté mon invitation.

Merci au Professeur Barry d'avoir fait le déplacement jusque dans notre université de Brest pour faire partie de mon jury de thèse, d'avoir accepté ma demande d'Inter-CHU et de m'avoir ainsi offert un semestre exceptionnel.

Merci au Professeur Fenoll qui m'avait accueilli jeune interne, d'avoir soutenu ma demande d'Inter-CHU et de faire aujourd'hui partie de ce jury.

Merci au Docteur Malhaire pour ses conseils avisés et de son soutien alors que je découvrais les inhibiteurs des tyrosines kinases, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci au Docteur Halimi d'avoir fait le déplacement jusqu'à Brest, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, de ses conseils pour la rédaction de cette thèse, et pour son soutien toujours bienveillant durant ces six mois d'Inter-CHU.

Je tiens à remercier le Docteur Germouty, qui la première m'a dit que j'arriverai à réussir chirurgie, cette pensée m'a soutenue tout au long des moments difficiles.

Merci à Frank Loaec d'avoir pris le temps un jour à l'internat de m'aider sur mon orientation.

Je remercie de tout mon cœur le Docteur Martins Carvalho pour sa patience, sa bienveillance et son enseignement. Je te souhaite une carrière épanouissante dans ta nouvelle équipe.

Merci au Docteur Le Gac et au Docteur Delahaie pour leurs conseils et formations.

Merci au Docteur Potard de m'avoir conseillé l'hôpital Bichat pour mon Inter-CHU.

Je remercie toutes les secrétaires de la consultation d'ORL sans qui les gardes auraient été invivables.

Merci aux infirmières d'hospitalisation et du Bloc d'ORL de Brest, Quimper et Bichat pour tout le travail réalisé ensemble.

Merci au Docteur Sparfel de m'avoir acceptée avec confiance dans son service durant ma grossesse, pour son enseignement ; je lui dois ma première thyroïde.

Merci au Docteur Chergui pour sa bonne humeur, de m'avoir fait faire ma première trachéotomie, mon premier curage et tant d'autres choses encore.

Merci au Docteur Perdus pour ses conseils et ses connaissances.

Merci au Docteur Cristofari pour tous ces vendredis de Bloc, pour ses rhinoplasties musicales.

Merci aux Docteurs Albert, Depondt et Guedon pour leurs enseignements désintéressés et bienveillants.

Je remercie tous mes co-internes, pour tous ces moments de labeur et de joie, passés ensemble durant toutes ces années.

Je remercie ma famille d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu durant toutes ces années.

Merci à mon mari, le soleil de mes jours, pour son aide, son soutien, ses conseils pointus et toujours éclairés.

Table des matières

1 /INTRODUCTION.....	1
2 /ÉPIDÉMIOLOGIE.....	2
3 /PHYSIOPATHOLOGIE.....	3
4 /DIAGNOSTIC.....	9
4.1 /Clinique.....	9
4.2 /Radiologie.....	10
4.3 /Anatomopathologie.....	14
5 /DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS.....	16
6 /PRISE EN CHARGE.....	17
6.1 /Chirurgie.....	18
6.2 /Radiothérapie.....	21
6.3 /Chimiothérapie.....	23
6.3.1 /Chimiothérapie néo-adjuvante.....	23
6.3.2 /Chimiothérapie adjuvante.....	24
6.4 /Prise en charge des adénopathies cervicales.....	25
6.5 /Prise en charge des récurrences et des tumeurs en échappement thérapeutique...26	
7 /PRONOSTIC.....	29
8 /CONCLUSION.....	31
9 /ANNEXES.....	32
9.1 /Technique transfaciale.....	32
9.2 /Technique trans-craniofaciale.....	33
9.3 /Technique endoscopique.....	36
9.4 /Patients suivis sur Brest entre 2000 et 2013.....	37
9.4.1 /Madame L., 83 ans.....	37
9.4.2 /Monsieur L., 49 ans.....	39
9.4.3 /Madame F., 54ans.....	40
9.4.4 /Monsieur M., 45 ans.....	43
10 /BIBLIOGRAPHIE.....	47

Index des illustrations

Illustration 1: Répartition selon l'âge (20).....	2
Illustration 2: Coupe schématique de la muqueuse olfactive.....	3
Illustration 3: Marquages des cellules sans composante nerveuse(12).....	4
Illustration 4: Marquage des cellules neurosensorielles (12).....	5
Illustration 5: Utilisation des différents marqueurs sur de l'ENB (12).....	6
Illustration 6: Schéma des fosses nasales.....	7
Illustration 7: Symptomatologie au diagnostic (20).....	9
Illustration 8: Vue endoscopique d'un ENB (6).....	10
Illustration 9: TDM en Coupes axiales pré chirurgicale pour les 2 images de gauche montrant une masse entraînant une lyse osseuse, puis post chirurgicale (la tumeur ayant été réséquée par abord trans cranio facial)	11
Illustration 10: Coupe sagittale en T1 gado montrant une tumeur hypersignal.....	11
Illustration 11: Coupe coronale en T2 montrant une tumeur en iso signal.....	12
Illustration 12: Coupe coronale en T1 avec une tumeur en Hypo signal.....	12
Illustration 13: Représentation graphique de la classification développée par Dulguerov. T1 en vert, T2 en bleue, T3 en rouge et T4 en jaune.....	13
Illustration 14: Tumeur de bas grade (Hyams II).....	15
Illustration 15: Tumeur de haut grade (Hyams IV)(1).....	15
Illustration 16: Comparaison des champs d'irradiation d'un ENB en radiothérapie conformationnelle et en IMRT.....	22
Illustration 17: Position de l'optique dans la fosse nasale, orienté vers l'ethmoïde. Chirurgie endonasale sous guidage endoscopique [Broché], J.-M. Klossek, p.99.....	36
Illustration 18: Coupe axiale TDM montrant une lyse ethmoïdale de la lame papyracée et envahissement de l'orbite.....	38
Illustration 19: Coupe axiale IRM en séquence T1 confirmant la lyse la lame papyracée et l'envahissement du cône orbitaire par une tumeur en hyposignal.....	38
Illustration 20: Coupe Axiale IRM T2 en écho de gradient, tumeur en iso-signal.....	38
Illustration 21: Coupe coronale IRM en T1 Gado.....	38
Illustration 22: Coupe coronale en T1 montrant l'envahissement frontal.....	39
Illustration 23: Coupe T1 fat sat gado avec envahissement cérébral.....	39
Illustration 24: IRM T2 coupe coronale , tumeur en hypersignal.....	40
Illustration 25: IRM coupe sagittale, séquence T1 gado fat sat montrant la tumeur développée dans le sphénoïde.....	40
Illustration 26: TDM en coupe coronale montrant une tumeur appendue à la lame criblée.....	41
Illustration 27: TDM en coupe axiale.....	41
Illustration 28: IRM coupe axiale en T1 montrant un envahissement du sinus frontal.....	42
Illustration 29: IRM en coupe coronale en TI Gado.....	42
Illustration 30: IRM en T2 retrouve une tumeur ayant lysé la paroi médiale et supérieure de l'orbite droit, envahissant l'orbite et la dure-mère.....	42
Illustration 31: IRM coupe coronale, en TI montrant les deux lésions temporales.....	44
Illustration 32: IRM T1 gado, en coupe coronale, envahissement du sinus maxillaire.....	45

Illustration 33: IRM T2, en coupe coronale, envahissement du sinus maxillaire et orbite.....	45
Illustration 34: Localisation maxillaire et orbitaire juin 2011. Coupe coronale T1 fst Gado.....	46
Illustration 35: Localisation maxillaire et orbitaire sept 2011, coupe coronale T1 fst Gado.....	46

1 / Introduction

L'esthésioneuroblastome est une tumeur rare rhino-sinusienne qui a pour particularité d'être d'évolution lente avec des récurrences fréquentes à plus de 10 ans. Il s'agit d'une tumeur grave, difficile à diagnostiquer.

Il est donc essentiel de faire une mise au point sur la prise en charge de cette pathologie.

En raison du faible nombre de patients atteints, il n'existe aucune étude prospective sur le sujet. Les seules publications sont majoritairement des *case reports*, des études rétrospectives par centre (ces études s'étendent sur plusieurs décennies et tous les patients n'ont pas été traités selon les mêmes modalités), et des méta-analyses rétrospectives à partir des articles déjà publiés.

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge globale de cette pathologie difficile à traiter.

Le but de ce travail est de faire un état des lieux des connaissances sur cette pathologie et de réaliser une analyse des publications de 2000 à 2012 dans la suite de l'étude de Dulguerov qui portait sur les années 1990 à 2000 (1).

2 / Épidémiologie

L'esthésioneuroblastome¹ est une tumeur rhino-sinusienne décrite pour la première fois par Berger et Luc en 1924 (2).

Les tumeurs rhino-sinusiennes sont des tumeurs rares. Elles ont, toutes histologies comprises, une incidence de 0,55 pour 100.000 habitants. Les tumeurs les plus fréquentes sont des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes (3).

L'ENB représente 2 à 3% de ces tumeurs avec une incidence de 0,4 par million d'habitants (1,4–6). Depuis sa découverte, environ 1.000 cas ont été décrits dans la littérature.

La population caucasienne est la plus atteinte même si la tumeur est rencontrée dans les autres populations (7). L'âge moyen de survenu correspond à la 5^{ème} décennie mais peut apparaître à tout âge (2 à 94 ans) (8).

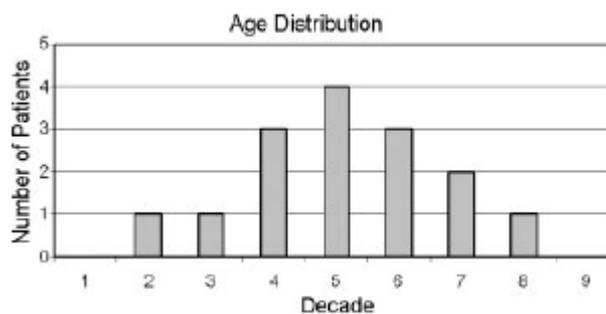


Illustration 1: Répartition selon l'âge (20)

Il n'existe pas de différence d'incidence en fonction du sexe des patients.

Cette tumeur est aussi retrouvée dans la population asiatique avec certaines particularités. Elle semble être de survenue plus tardive (6^{ème} décennie) et plus fréquente chez les hommes (9).

¹ Usuellement abrégé en « ENB »

3 / Physiopathologie

L'origine de l'ENB a longtemps été controversée.

Différents sites d'origine possible ont été proposés : le ganglion sphéno-palatin, l'organe voméronasal de Jacobson, les terminaisons nerveuses parasympathiques de la muqueuse nasale (1).

Obert a été le premier à penser que la tumeur naissait de la placode olfactive (10).

Les différents travaux actuels et la meilleure connaissance de l'épithélium olfactif tendent à confirmer cette hypothèse.

L'épithélium olfactif est constitué de trois types de cellules. Les cellules basales horizontales et les cellules basales rondes qui sont au contact de la membrane basale, les cellules neurosensorielles juvéniles et matures et les cellules de soutien.

Sous la lamina propria, se situent les cellules glandulaires de Bowman's.

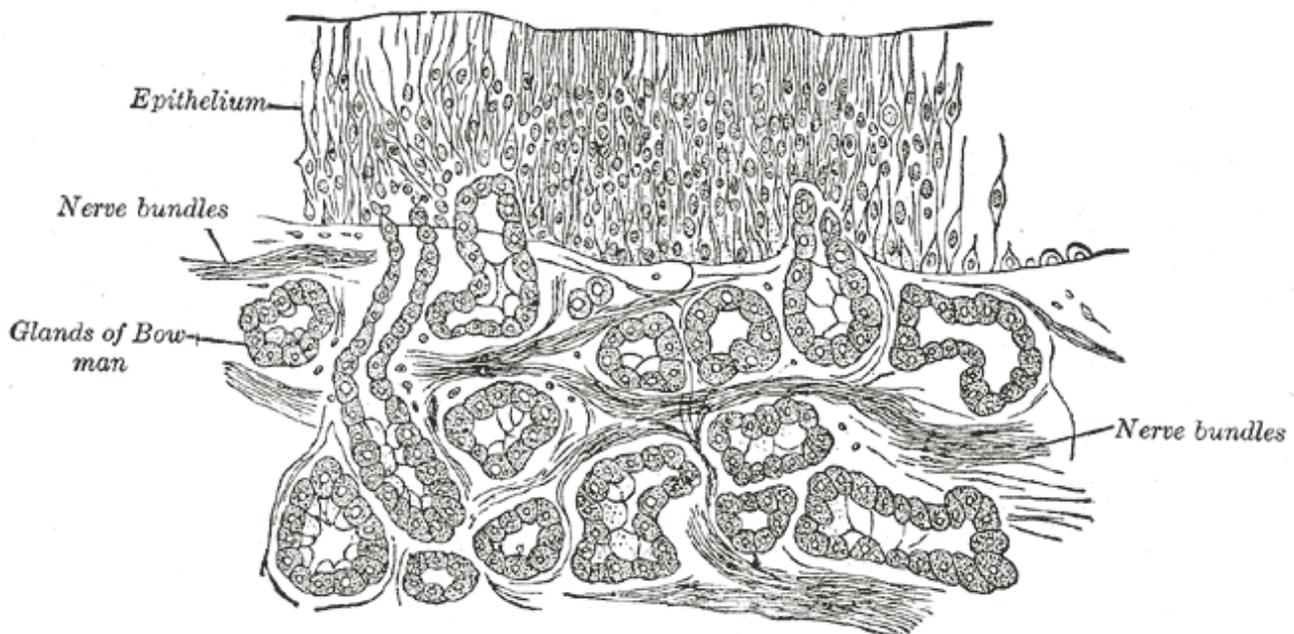


Illustration 2: Coupe schématique de la muqueuse olfactive en microscopie

Les cellules basales sont des cellules souches qui vont se différencier en cellules neurosensorielles qui au fur et à mesure de leur maturation vont progresser de la profondeur vers la surface de l'épithélium.

Chaque couche de cellule exprime des marqueurs spécifiques.

Selon Dulguerov et Calcaterra, les cellules basales expriment le marqueur NCAM et le

gène MASH, les cellules neurosensorielles immatures le GAP43 et les cellules neurosensorielles matures n'expriment plus le GAP43 mais encore le NCAM.

On a prouvé que l'ENB exprimait un marqueur HASH qui est l'homologue humain de MASH (1).

De plus, les cellules neurosensorielles olfactives sont positives pour le NSE qui est retrouvé dans l'immunomarquage de l'ENB (10).

En 2011, Holbrook et coll (12) ont testé de nombreux nouveaux marqueurs sur des épithéliums humains provenant de 21 spécimens d'autopsie. Ces marqueurs étaient déjà utilisés pour des études fondamentales sur le rat mais en raison de difficultés de prélèvement des échantillons olfactifs chez l'homme, leur cartographie n'était pas encore claire.

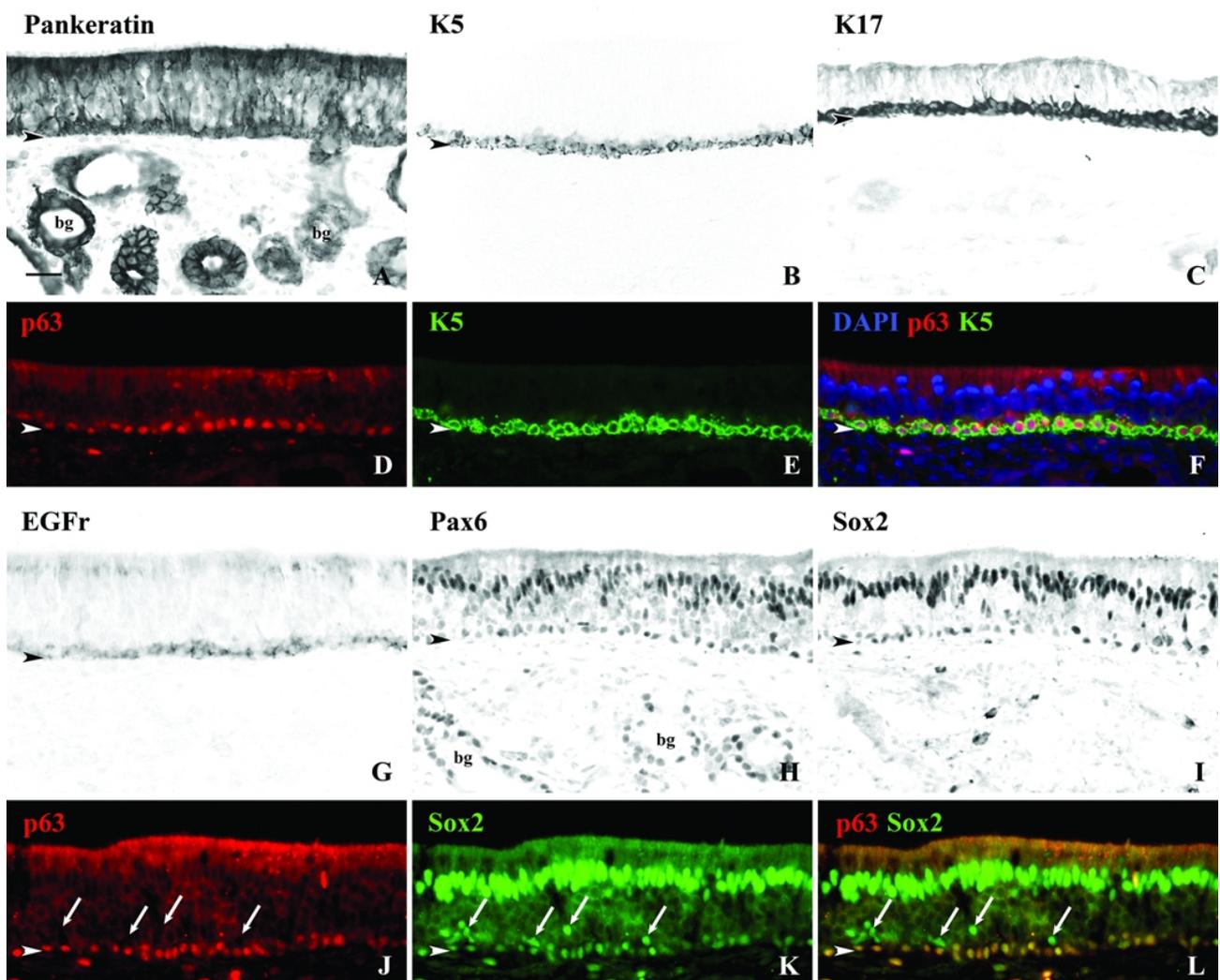


Illustration 3: Marquages des cellules sans composante nerveuse(12)

L'anticorps Hes1 se fixe sur les nuclei des cellules de soutien.

L'anticorps Sox9 se fixe sur les nuclei des cellules glandulaires.

Les anticorps K18 et E-cad se fixent à la fois sur les cellules de soutien et glandulaire.

Pour visualiser la transition entre l'épithélium respiratoire et olfactif, on utilise un marquage par Beta-tubulineIV qui se fixe sur les cellules respiratoires ciliées et PGP9.5 qui se fixe sur les cellules neurosensorielles olfactives.

Les même types de recherche ont permis de mettre en évidence une grande affinité des anticorps K5, K17, p63, Pax6, Sox2 et Pankeratin pour les cellules basales.

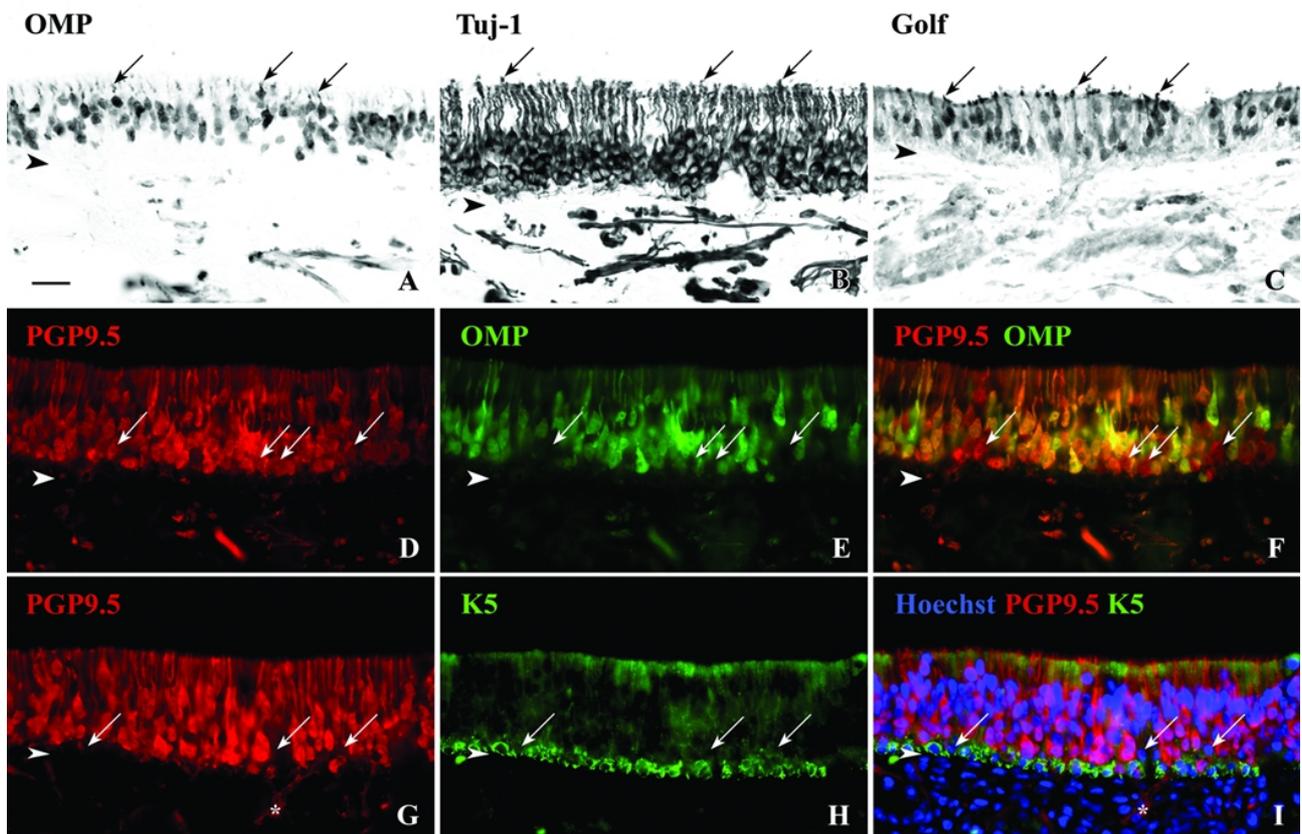


Illustration 4: Marquage des cellules neurosensorielles (12)

Les marqueurs Tuj-1, Golf, PGP9.5 et NCAM se fixent à la fois sur les cellules matures et immatures, alors que OMP se fixe uniquement sur les cellules matures (le marquage par l'anticorps NCAM n'a pas été représenté).

Types cellulaires	Composants de structure	Facteurs de transcriptions	Marqueurs d'activité métabolique, d'adhésion
Cellules basales horizontales	K5, K17, panckeratin	p63, Pax6, Sox2	EGFr
Cellules basales rondes		Mash1, Notch1, Sox2	
Immature OSN	Tuj-1		Golf, NCAM, PGP9.5
Cellules neurosensorielles matures	Tuj-1		Golf, NCAM, PGP95, OMP
Cellules de soutien	K18, panckeratin	Hes1, Pax6, Sox2	E-Cad, EGFr
Cellules de Bowman's	K18, panckeratin	Pax6, Sox9	E-Cad
Cellule respiratoires	Beta-Tubulin IV		

Tableau 1 : Marqueurs des différents types cellulaires

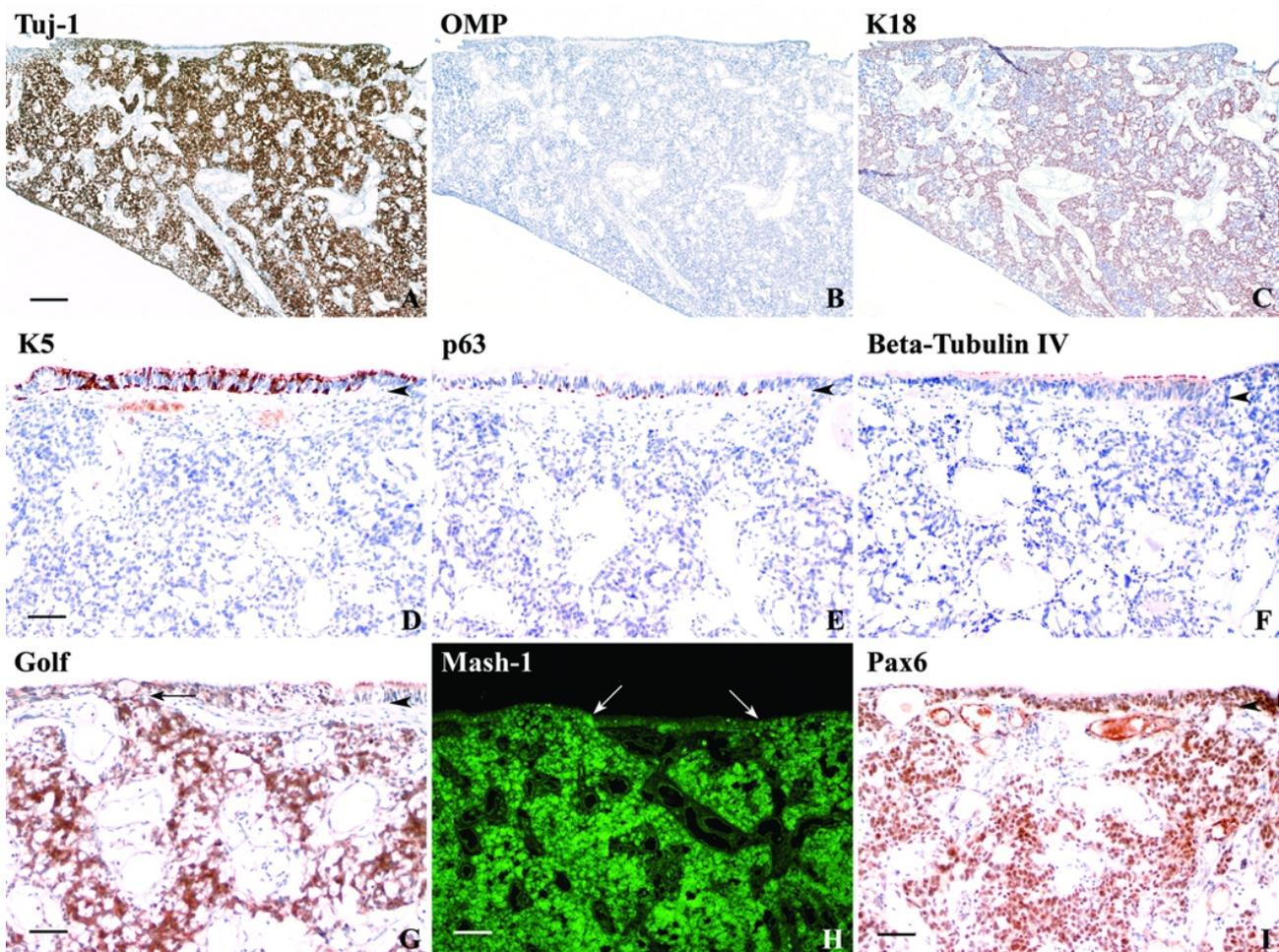


Illustration 5: Utilisation des différents marqueurs sur de l'ENB (12)

En plus d'avoir permis de valider l'utilisation d'un certain nombre de marqueur spécifique à la muqueuse olfactive, Holbrook et coll ont aussi testé ces marqueurs sur un fragment tissulaire d'esthésioneuroblastome.

Les anticorps Tuj-1 et Golf se fixent sur quasiment toute la tumeur mais pas OMP ce qui

confirme l'absence de cellule neurosensorielle mature.

Les anticorps K18 se fixant sur les cellules de soutien sont très présents dans la tumeur alors que les anticorps K5, p63 et Beta-tubulineIV se fixent uniquement sur la surface de la tumeur ce qui indique un épithélium respiratoire.

La fixation importante des marqueurs Mash-1 et Pax 6 confirme la présence de cellules de soutien et de cellules basales olfactives dans la tumeur.

Cet article confirme que l'ENB naît bien du neuroectoderme olfactif.

Pour ce qui est de la localisation première de l'ENB, les auteurs divergent. Si pour beaucoup l'ENB naît en regard de la lame criblée, d'autres auteurs la décrivent comme pouvant naître du septum nasal ou du cornet supérieur.

Cela coïncide assez bien avec l'involution lors du vieillissement de l'épithélium olfactif, tel qu'il est observé chez d'autres espèces.

Par extension à l'homme et grâce aux rares travaux disponibles sur le sujet, on pense qu'à la naissance cet épithélium est présent sur le septum, les cornets et toute la lame criblée et qu'en vieillissant, il se concentre au niveau de la lame criblée.

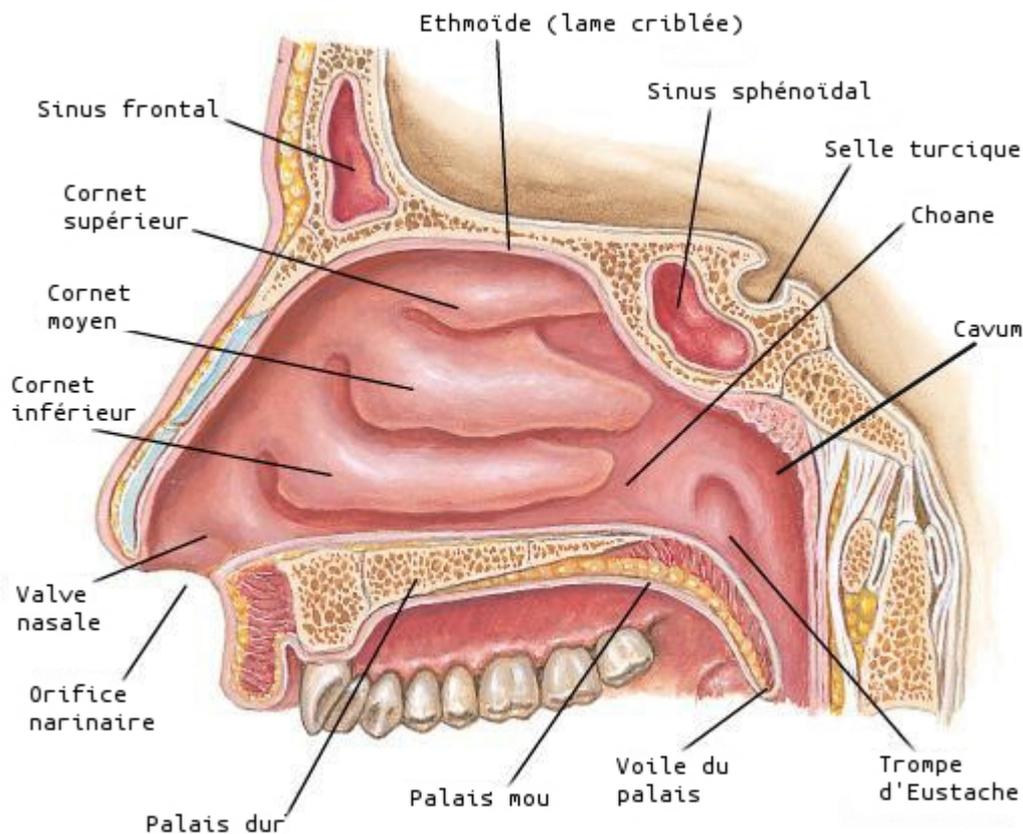


Illustration 6: Schéma des fosses nasales

Il n'a pas été retrouvé de facteur de risque à la survenue de l'ENB.

Chez l'animal, l'exposition aux nitrosamines et à certains rétro virus est un facteur de risque reconnu. Chez l'homme ,cela n'a pas pu être prouvé.

De même, le tabac n'est pas considéré comme un facteur de risque.

4 / Diagnostic

4.1 / Clinique

Les symptômes les plus fréquents sont l'obstruction nasale (50 à 70 % des patients selon les séries) et l'épistaxis (40 à 50% des cas) (4,13). L'anosmie n'est pas un symptôme fréquent malgré la localisation de la tumeur.

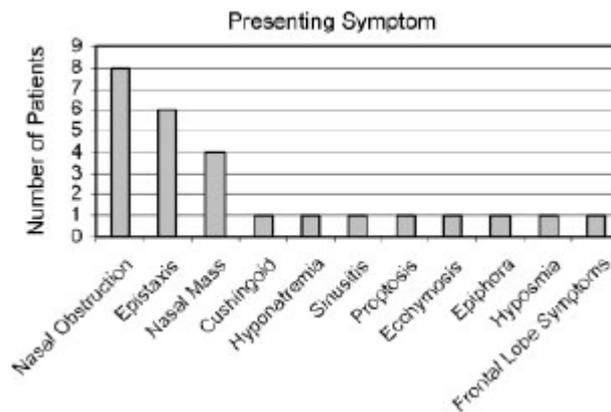


Illustration 7: Symptomatologie au diagnostic (20)

Une symptomatologie moins spécifique est aussi possible incluant des céphalées, des troubles visuels (par envahissement des muscles oculomoteurs après lyse de la paroi médiale de l'orbite), larmoiement, troubles du comportement (par envahissement des lobes frontaux).

Des cas d'ENB sécrétant ont été décrits entraînant une sécrétion inappropriée d'ADH (14,15). Gray propose même de rechercher systématiquement un ENB lors de toute découverte de SIADH (16).

A l'examen endoscopique, on retrouve le plus souvent un polype nasal appendu au toit, volontiers obstructif, friable et saignant au contact.

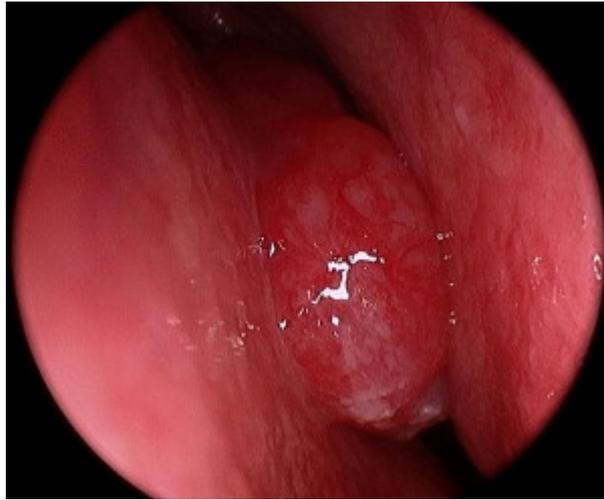


Illustration 8: Vue endoscopique d'un ENB (6)

Malgré tout, la symptomatologie au début de la maladie reste très commune et aspécifique, ce qui entraîne souvent un retard diagnostique, encore aggravé par la croissance lente de la tumeur.

4.2 / Radiologie

A l'heure actuelle, un bilan radiologique par tomodensitométrie et IRM est indispensable et fait partie des recommandations officielles pour le bilan de toute tumeur endonasale.

À l'examen tomodensitométrique, on retrouve sur les coupes osseuses une masse hypodense contenant de fines calcifications, pouvant lyser en fonction du stade toutes les structures osseuses adjacentes notamment la lame criblée, le toit de l'ethmoïde et la paroi médiale de l'orbite.

Sur les coupes parenchymateuses injectées, la tumeur apparaît comme globalement rehaussée avec des plages hypodenses correspondant aux plages de nécroses. L'image typique, bien que dépendante du stade de la maladie, est une image en forme de sablier sur des coupes coronales. La partie supérieure plus large correspond à l'extension intracrânienne, la partie intermédiaire rétrécie à la lame criblée, et la partie inférieure à l'extension dans la fosse nasale.

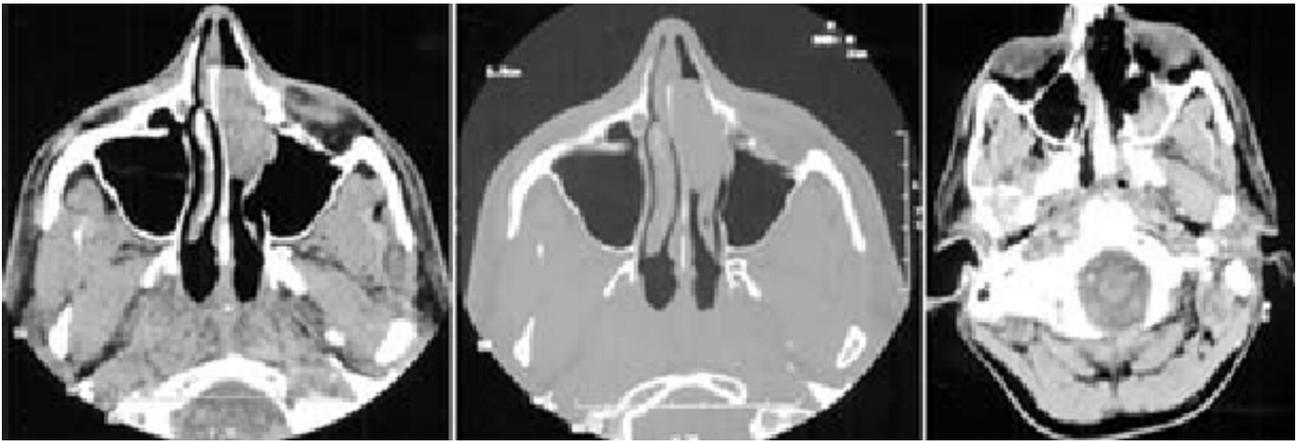


Illustration 9: TDM en Coupes axiales pré chirurgicale pour les 2 images de gauche montrant une masse entraînant une lyse osseuse, puis post chirurgicale (la tumeur ayant été réséquée par abord trans cranio facial)

À l'IRM, en T1, la tumeur apparaît en hypo ou iso signal avec un hypo signal net des zones de nécrose, alors qu'en T2 la tumeur apparaît en iso ou hypersignal et est nettement rehaussée par l'injection de gadolinium.

L'apport de l'IRM a été majeur dans l'amélioration du bilan préopératoire de ces tumeurs en permettant de préciser les éventuelles extensions intracrânienne ou intra-orbitaire suspectées lors de l'analyse par TDM, notamment en cas de lyse osseuse. De plus, les séquences T1 gado permettent de faire la distinction entre la rétention sinusienne consécutive à l'obstruction tumorale qui ne se rehausse pas, et la tumeur qui présente un hypersignal. Malgré tout l'IRM est parfois pris en défaut quand il s'agit de préciser des envahissements minimes de la dure-mère en préopératoire.



Illustration 10: Coupe sagittale en T1 gado montrant une tumeur hypersignal



Illustration 11: Coupe coronale en T2 montrant une tumeur en iso signal

Illustration 12: Coupe coronale en T1 avec une tumeur en Hypo signal

La première classification historique proposée par Kadish en 1974 (13) est basée sur l'extension clinique, cette classification fut ensuite modifiée par Foote (17).

Puis, Dulguerov propose en 1992 une nouvelle classification (18) se rapprochant plus des classifications TNM habituellement utilisées.

La classification de Kadish est actuellement controversée. Elle a le défaut d'inclure dans le stade C des tumeurs classées de T2 à T4 dans la classification de Dulguerov. Bachar recommande d'utiliser dorénavant la classification de Dulguerov qui est, selon son étude, mieux corrélée au pronostic que la classification de Kadish (19).

La Classification de Kadish continue néanmoins à être utilisée en raison de la rareté de la tumeur qui nécessite de pouvoir inclure dans les mêmes études des tumeurs traitées il y a des années et qui avaient été à l'époque classées selon cette classification.

Mais dans les années qui viennent, il est probable que la classification de Dulguerov s'impose à tous.

Type	Extension
A	Tumeur limitée à la cavité nasale
B	Tumeur étendue dans les cavités nasales et sinusiennes
C	Tumeur au delà des cavités nasales et sinusiennes

Tableau 2 : Classification de Kadish 1975(13)

Type	Extension
A	Tumeur limitée à la cavité nasale
B	Tumeur étendue dans les cavités nasales et sinusiennes
C	Tumeur étendue au delà des cavités nasales et sinusiennes
D	Adénopathies cervicales atteintes ou métastases à distance

Tableau 3 : Classification de Kadish Modifiée 1992(18)

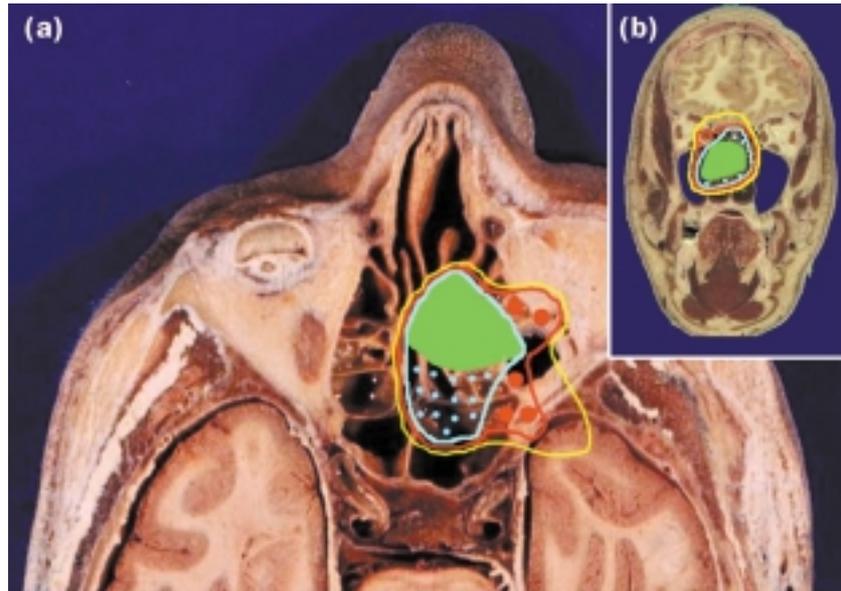


Illustration 13: Représentation graphique de la classification développée par Dulguerov. T1 en vert, T2 en bleue, T3 en rouge et T4 en jaune

Classification	Définition
T1	Tumeur étendue à la cavité nasale et/ou aux cavités sinusiennes (à l'exception du sinus sphénoïdal), épargnant la plupart des cellules ethmoïdales
T2	Tumeur étendue aux cavités nasales et sinusiennes dont le sinus sphénoïde et/ou extension à la lame criblée
T3	Tumeur étendue à l'orbite ou intracrânienne avec ou sans invasion de la dure mère
T4	Tumeur étendue à l'encéphale
N0	Pas d'adénopathies envahies
N1	Adénopathies envahies
M0	Pas de métastase
M1	Métastase à distance

Tableau 4 : Classification de Dulguerov (1)

4.3 / Anatomopathologie

Le diagnostic de l'esthésioneuroblastome, même s'il est parfois évoqué lors de l'examen clinique et radiologique, est histologique.

L'EBN est constitué classiquement, en proportion variable, par l'association de lobules plus ou moins circonscrits et de nids cellulaires au sein d'un stroma fibrillaire richement vascularisé.

Les cellules de type neuroépithélial sont petites, rondes, monomorphes et organisées en rosettes ou pseudo-rosettes.

Deux types de rosettes peuvent être observés :

- les pseudo-rosettes (Homer Wright) dans 30 % des cas, et
- les vrais rosettes (Flexner Winterstein) dans 70% des cas.

Dans les pseudo-rosettes des aspects en palissade sont retrouvés, dans les rosettes des aspects pseudo-glandulaires ou annulaires sont observés.

Les cellules tumorales ont un noyau petit et uniforme avec une chromatine fine et un nucléole discret dans les formes de bas grade.

Dans les formes de haut grade un pléomorphisme nucléaire, des mitoses plus fréquentes et des plages de nécrose sont observées.

Des calcifications peuvent être présentes dans les bas grades.

Exceptionnellement, un envahissement vasculaire ou par des cellules rhabdomyoblastiques peut être observé.

Tous ces critères histologiques ont permis un *grading* selon la classification de Hyams (cf. tableau ci-dessous).

Grade	Présence d'une architecture lobulaire	Index mitotique	Polymorphisme nucléaire	Matrice fibrillaire	Rosettes	Nécrose
I	+	Absent	Absent	Proéminente	Rosettes HW	Absente
II	+	Faible	Modéré	Présente	Rosettes HW	Absente
III	+/-	Modéré	Proéminent	Faible	Rosettes FW	Rare
IV	+/-	Élevé	Marqué	Absente	Absente	Fréquente

HW : Homer Wright, FW : Flexner-Wintersteiner

Tableau 5 : Grade histologique selon Hyams

Pour beaucoup d'auteurs (1,20,21), les tumeurs de grade IV peuvent être surestimées en raison de diagnostic à tort de carcinome indifférencié rhino-sinusien en EBN de stade IV. Ceci peut fausser les taux de survie de ce groupe ; en effet le carcinome indifférencié est de bien plus mauvais pronostic.

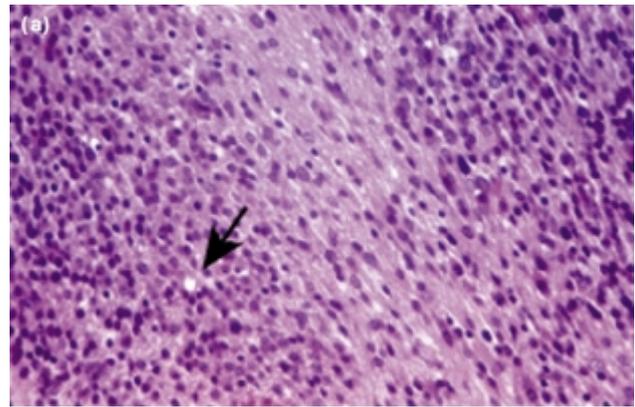


Illustration 14: Tumeur de bas grade (Hyams II)

L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic.

L'EBN est positif pour la synaptophysine, la chromogranine, le CD 56, la NSE au niveau des cellules au centre du lobule. En périphérie de ceux-ci, les cellules sont marquées par la PS100 et le GFAP.

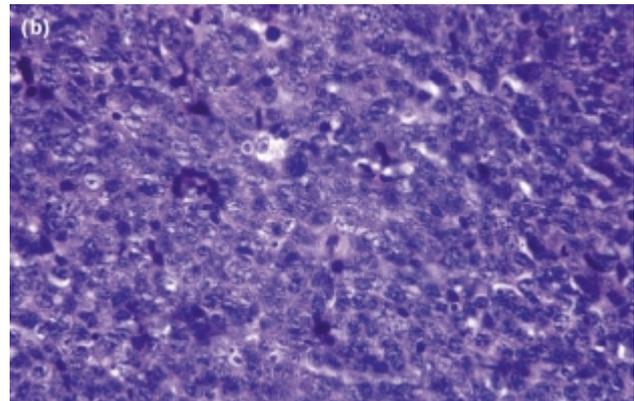


Illustration 15: Tumeur de haut grade (Hyams IV)(1)

Les cellules tumorales sont négatives pour CD 45 et CD 99.

Le marqueur de prolifération Ki 67 met en évidence un indice variable en fonction des grades de 10 à 50%.

5 / Diagnostics différentiels

Lors des examens clinique et radiologique, le diagnostic d'esthésioneuroblastome est rarement évoqué en première intention en raison de sa rareté. Les tumeurs endonasaales agressives les plus fréquentes tel le carcinome épidermoïde ou l'adénocarcinome de l'ethmoïde sont habituellement suspectées en premier.

Le diagnostic anatomopathologique de l'ENB peut être très difficile notamment sur les tumeurs de haut grade (Grade III/IV de la classification de Hyams).

Avant les progrès récents en immunohistochimie, il arrivait fréquemment qu'un diagnostic erroné soit posé. L'incidence à cette époque de l'ENB était probablement sous estimée. Dans les séries rétrospectives, après relecture des lames, on retrouve des taux élevés de diagnostic erronés d'ENB, jusqu'à 16% (22).

Le diagnostic reste toujours difficile en cas de prélèvement de petite taille (biopsie) qui ne permettent pas une analyse morphologique et immunohistochimique complète.

L'ENB peut être confondu avec d'autres pathologies à « petites cellules rondes » comme le carcinome indifférencié, le carcinome à cellule squameuse, un lymphome ou rarement avec un rhabdomyosarcome ou sarcome d'Ewing (dans ce cas la confusion a lieu en raison de leur localisation commune rhino-sinusienne plutôt qu'en raison de similitudes histologiques).

Mais ces différentes tumeurs ont toutes des marqueurs spécifiques (kératine, HMB45, ALC, myogénine, CD 99) qui ne sont pas présents dans l'ENB.

Il existe deux autres pièges diagnostiques :

- le carcinome neuroendocrine mais il est positif à la kératine de manière diffuse en paranucléaire, et
- les métastases de neuroblastome aux cavités rhino-sinusiennes qui sont positives pour le CD 99.

6 / Prise en charge

Comme pour toutes autres tumeurs malignes, l'arsenal thérapeutique repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

S'il a rapidement été prouvé que l'esthésioneuroblastome était radiosensible et chimiosensible, la question s'est longtemps posée de l'intérêt d'associer ces différents traitements entre eux.

Parmi les premières études réalisées sur le sujet, celle de Foote en 1993 (17) portant sur 49 patients traités ne montre pas de différence significative entre la survie des patients traités par chirurgie seule et ceux traités par chirurgie et radiothérapie. Cependant l'auteur précise que les patients traités par bithérapie avaient à la base des tumeurs plus développées et de plus haut stade.

Il concluait déjà alors sur une plus grande survie probable après un traitement par bithérapie.

À la même époque, Dulguerov montrait une survie supérieure pour les patients ayant été traités par bithérapie (18). D'après la dernière méta-analyse de Dulguerov (2001), sur des articles publiés entre 1990 et 2000, la survie à 5 ans après une chirurgie seule est de 48%, pour la radiothérapie seule de 37%, alors que la survie après chirurgie et radiothérapie est de 68% (1).

Levine rapporte quant à lui des taux de survie très élevés (80,2 % sans récurrence à 8 ans) après un traitement par radiothérapie +/- chimio néo adjuvante, puis chirurgie (4,21).

	Kadish stage A			Kadish stage B			Kadish stage C			LN Met	Isolated LN Met
	S	RT	S + RT	S	RT	S + RT	S	RT	S + RT		
UM ²⁵	—	—	—	0/3	—	1/6	2/3	1/1	4/8	3/21	1/21
Belgium ²⁶	—	—	—	—	—	—	—	0/5	0/2	1/7	1/7
Christie ¹⁵	—	—	0/1	—	0/1	0/1	—	2/3	0/3	2/9	2/9
UCLA ¹²	1/1	0/1	1/7	2/3	0/2	0/2	1/1	2/2	0/3	3/22	1/22
Virginia ¹⁰	—	—	0/1	—	—	2/9	1/3	—	7/20	6/33	—
MGH ⁶	2/4	0/1	0/2	1/2	—	2/3	1/1	3/3	0/1	3/17	2/17
MSKCC ¹⁸	0/1	—	0/1	1/1	1/1	0/2	1/1	0/3	0/3	4/13	2/13
Mt. Sinai ¹⁶	0/1	—	—	1/7	—	—	—	—	—	1/8	1/8
MIR (Current)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/3	1/9	—	0/1	2/7	4/24	1/24
Total	4/8	1/3	2/13	6/17	2/7	6/30	6/9	8/18	13/47	27/154	11/121
Percent	50%	33%	15%	35%	29%	20%	66%	44%	28%	18%	9%

Abbreviations: LN, lymph node; Met, metachronous metastasis; MGH, Massachusetts General Hospital; MIR, Mallinckrodt Institute of Radiology; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; RT, radiation therapy; S, surgery; UCLA, University of California, Los Angeles; UM, University of Michigan.

Tableau 6 : Récurrence locale et cervicale en fonction du stade et de la thérapeutique (23)

Dans ce tableau extrait de l'article de Chao en 2001, dans lequel il a effectué une méta-analyse des articles parus durant la décennie précédente, la survie du groupe bénéficiant d'une bithérapie est bien supérieure à celle des groupes bénéficiant d'une monothérapie et ce, quelque soit le stade (23) .

Oskian en 2002 confirme cette notion avec une survie à 5 ans sans récurrence de 44% pour les traitements par chirurgie et radiothérapie, contre 23% pour les traitements par radiothérapie seule (4).

Ces données sont confirmées par Ward en 2009 (20) avec une survie sans maladie à 15 ans de 83% des patients traités par chirurgie et radiothérapie, contre 23% à 5 ans et 0% à 15 ans pour les patients traités par chirurgie seule.

De plus d'après cette étude, la radiothérapie postopératoire du lit tumoral permet de réduire significativement le risque de survenue de métastases ganglionnaires à distance (7 récurrences sur 9 patients traités par chirurgie seule, contre 1 récurrence sur 6 patients traités par chirurgie et radiothérapie.)

Demiroz (24), l'équipe du Pr. Stoll (25) ainsi que l'équipe de Séoul (26) retrouvent des résultats similaires.

6.1 / Chirurgie

Historiquement, le premier traitement chirurgical proposé a été un abord transfacial (cf. Annexes 1). Pratiqué le plus souvent par des équipes d'ORL, il ne comportait pas d'abord intracrânien.

Il a été employé principalement avant la bonne compréhension de la genèse de la tumeur à partir de la placode olfactive.

En effet, elle avait pour but d'évider une masse latérale de l'ethmoïde, mais elle ne réséquait pas toute la placode ni l'ensemble de ses fibres nerveuses olfactives qui traversent la lame criblée de l'ethmoïde et se dirigent vers le bulbe olfactif.

Dans les années 70, l'utilisation de voies mixtes trans-craniofaciales (cf. Annexes 2) a commencé à se développer pour devenir majoritaire dans les années 80.

Cette intervention est réalisée par des équipes pluridisciplinaires (ORL, neurochirurgien, ophtalmologiste).

Elle a pour principal avantage de réséquer la tumeur en bloc avec une exérèse totale de la lame criblée, des parois médianes de l'orbite, et éventuellement de la dure-mère si

celle-ci est envahie.

Avec la généralisation de l'approche craniofaciale, l'exérèse en bloc et la recherche d'obtention de marges d'exérèses saines, la survie s'est nettement améliorée avec même une augmentation de survie de 37,5% à 82% (21), et une récurrence passée de 60% à 40% à l'Université de Virginie, USA (4).

Malgré tout, l'approche trans-craniofaciale si elle permet une exérèse en bloc et complète, présente une morbidité non négligeable.

Avec l'essor de la chirurgie nasale endoscopique, la question a commencé à se poser de réaliser l'exérèse tumorale par voie endoscopique plutôt que par voie ouverte. La première étude date de 1992 par Dulguerov. Puis elles se sont généralisées dans les années 2000.

Les techniques varient selon les équipes ; résections endoscopiques de la tumeur nasale et craniotomie antérieure pour certains (27), résections endoscopiques de la tumeur nasale et du toit de l'ethmoïde sans craniotomie (28–30) pour d'autres.

Mais comme pour toute nouvelle technique, la question est de savoir si elle permet un aussi bon résultat en terme de survie et d'absence de récurrence tumorale que la technique ouverte.

Dès 2001, Dulguerov (qui a pourtant été le premier à publier des articles traitant de résection endoscopique) préconise les résections trans-craniofaciales qui d'après son expérience sont les seules à permettre une résection complète (1).

En 2003, Lund retrouve un taux de récurrence de 17% (avec une médiane de suivi de 57 mois) dans sa série de 42 patients dont 73 % de stade C traités par chirurgie trans-craniofaciale. Il s'agit d'un taux très bas puisque la moyenne habituelle admise est de 30% de récurrence. Ce taux est d'autant plus bas que seul 57% de ces patients ont bénéficié d'un complément de traitement par radiothérapie (8).

En revanche, Zafereo en 2008 (31), en étudiant 18 patients traités durant ces 25 dernières années par son équipe, ne retrouve pas de différence de survie significative entre les deux techniques.

Devant le nombre élevé d'articles ayant été publiés ces dernières années sur le sujet, Levine (32) émet en 2009 des réserves quant au bénéfice thérapeutique de cette approche endoscopique, et ce d'autant plus que son équipe obtient d'excellents résultats carcinologiques par voie trans-craniofaciale. En 1999 (21) sur 35 patients traités par voie craniofaciale (dont 22 au stade C et D), 80,4% sont en vie sans récurrence à 8 ans (son équipe obtient de nouveau des résultats comparables en 2006 (33)).

Les recommandations officielles danoises pour le traitement de l'ENB préconisent un abord trans-craniofacial pour le traitement des tumeurs de stade C et D (5). De même, Soler après une analyse de la littérature propose une résection endoscopique pour les petites tumeurs, et trans-craniofaciale pour les stades C et D. Néanmoins, il recommande de laisser libre choix à chaque chirurgien d'utiliser la technique qu'il maîtrise le mieux afin d'obtenir une résection complète (34).

La méta-analyse de Devaiha (35) en 2009 portant sur 23 études comportant 361 patients retrouve un léger avantage de survie pour les patients traités par chirurgie endoscopique versus technique ouverte. Elle ne différencie pas les différentes approches endoscopiques, et de l'avis même de son auteur, elle présente un biais quant au stade des patients traités.

En effet, les patients atteints de stade C et D sont majoritairement représentés dans le groupe des patients traités par chirurgie ouverte. De même, l'utilisation de l'abord craniofacial étant beaucoup plus ancienne, les durées de suivi de ces patients sont beaucoup plus longues que pour les patients traités endoscopiquement, ce qui majore donc artificiellement leur risque de récurrence.

En 2011, la méta-analyse de Higgins portant sur 266 patients dont 47% d'ENB, retrouve des résultats carcinologiques similaires pour les deux techniques sur les tumeurs Kadish A et B, par contre elle ne permet pas de prouver une même efficacité pour les tumeurs de stade C et D (36).

Toutes ces études reposent sur des petits groupes de patients (37), beaucoup excluent les patients les plus atteints et toutes portent sur des durées de suivi trop courtes pour conclure pour l'instant à une efficacité thérapeutique identique de la chirurgie endoscopique et de la chirurgie trans-craniofaciale. Il faudra probablement encore une décennie pour obtenir le même recul que sur la chirurgie ouverte et déterminer si la chirurgie endoscopique permet d'atteindre les mêmes résultats.

Néanmoins, tous les auteurs s'accordent pour dire qu'en plus d'un impact esthétique moindre, la chirurgie endoscopique même si elle présente les mêmes complications que l'abord craniofacial (fuite LCR, pneumencéphalie, hypertension intracrânienne, méningite, abcès cérébral, AVC) est moins invasive (25,28,31,38) et les suites postopératoires sont plus simples avec des durées d'hospitalisation plus courtes.

6.2 / Radiothérapie

La radiothérapie fait maintenant partie du « *gold standard* » du traitement de l'ENB associée à la résection chirurgicale totale. Pour Dulguerov, on peut proposer un traitement unique par chirurgie chez les patients atteints de T1 (1), mais cette notion est contredite par la plupart des autres auteurs.

Certains articles retrouvent par ailleurs un bon contrôle tumoral des tumeurs stade A par un traitement par radiothérapie seule (6/6 patients en vie sans récurrence à 103 mois) (39). Mais ces résultats sont assez iconoclastes pour que l'auteur lui-même ne recommande pas cette stratégie thérapeutique.

La dose classique est de 50 à 70 Gy sur le lit tumoral. 50 à 60 Gy pour les résections totales à marge saine et 60 à 70 Gy pour les exérèses avec marges positives (25,40,41).

La radiothérapie préopératoire utilisée afin de diminuer la taille des tumeurs non résécables n'a pas montré d'efficacité selon Dulguerov (1), mais l'équipe du Pr. Levine l'emploie systématiquement et obtient des taux de survie parmi les plus hauts publiés (80% à 15 ans) alors même que plus de 60% des patients suivis présentent des stades C ou D (21,33).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet cette équipe traite systématiquement tous ses patients par radiothérapie néo-adjuvante, et tous les patients atteints de stades C et D bénéficient en plus de chimiothérapie néo-adjuvante. De plus, jusqu'à son dernier article en 2006, cette équipe continue de réaliser uniquement des résections larges en bloc par voie craniofaciale. Il existe donc trop de facteurs de variation pour conclure à une supériorité de la radiothérapie néo-adjuvante, et ce d'autant qu'aucune autre étude ne prouve une efficacité supérieure.

À noter que certains ENB semblent plus sensibles que d'autres à la radiothérapie. Eich rapporte le cas d'une patiente de 58 ans atteinte d'un EBN stade C traité par radiothérapie seule et en vie à 125 mois (41). D'autres exemples de ce type sont retrouvés sans que l'on ait déterminé s'il s'agissait d'un type d'ENB particulier.

La radiothérapie seule est proposée aux patients très âgés, en mauvais état général, ou refusant la chirurgie, mais offre des taux de survie à 5 ans très bas de l'ordre de 17% (42), 23 % (4). Elle est alors si possible associée à une chimiothérapie (1).

Historiquement, la radiothérapie conformationnelle a été la première et la plus fréquemment utilisée pour le traitement de l'ENB.

Cette radiothérapie peut avoir des effets secondaires oculaires (épiphora, cataracte radio induite, kératopathie, 5% de neuropathie optique à 5 ans pouvant aboutir à une cécité) et cutanéomuqueux (radiodermite et radiomucite) (21). Des cas de nécrose cérébrale et des cartilages nasaux ont été rapportés par Chao (23). Monroe quant à lui retrouve deux patients porteurs de très volumineuses tumeurs ayant développé une cécité bilatérale, trois présentant des douleurs orbitaires très vives dont un ayant nécessité une exentération. Enfin, des cas de nécrose maxillaire et du lobe frontal ont aussi été retrouvés (27).

Depuis le début des années 2000, l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (IMRT) a commencé à se répandre. Le but de cette nouvelle technique est de procurer une dose maximale au volume cible et une dose minimale aux structures nobles adjacentes (cristallin, nerf optique, globe optique, lobe frontaux, temporaux, tronc cérébral, articulations temporo-mandibulaire).

La dose à délivrer au volume cible et la dose maximale à laquelle peut être exposé les organes sains sont déterminées en premier. Il s'agit de la planification inverse.

Puis, on réalise le contournage de la tumeur, le but étant pour finir de pouvoir appliquer une modulation d'intensité dans le volume d'irradiation.

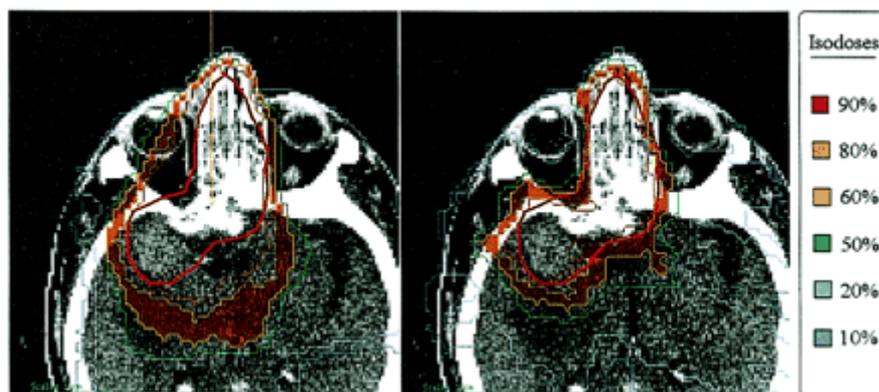


Illustration 16: Comparaison des champs d'irradiation d'un ENB en radiothérapie conformationnelle et en IMRT

Il s'agit d'une technique encore récente et comme toute nouvelle technique, il s'agit d'abord de savoir si elle est aussi efficace que la radiothérapie conformationnelle.

Il n'existe pas encore d'article comparant la survie de l'IMRT versus radiothérapie standard pour l'ENB.

En 2002, Zabel a été le premier à comparer les deux techniques sur 13 patients atteints d'ENB. 9 ont été traités par radiothérapie conformationnelle et 4 par IMRT. A posteriori, les champs ont été recalculés en radiothérapie conformationnelle et en IMRT. Les auteurs ont retrouvé que pour les tumeurs de plus de 215 cm³, la dose reçue par les organes à risque était moindre, tandis que la dose reçue par la zone tumorale était administrée avec plus de précision grâce à l'IMRT (43).

Madani a traité 84 patients dont 9 ENB pour des tumeurs rhino-sinusiennes par IMRT. Il a observé un taux de complication bas malgré des doses cumulées de 70 Gy sans aucun cas de cécité, 1 cas de rétinopathie radioinduite, 1 cas de sténose des voies lacrymales et 3 cas de nécrose encéphalique dont l'un a aussi présenté une ostéoradionécrose du maxillaire. Ce patient avait bénéficié d'une ré-irradiation (44).

En 2012, la même équipe confirme ces bons résultats sur 130 patients dont 10 ENB. Ils obtiennent un taux de contrôle locale à 5 ans de 59% (45).

Bien qu'encourageant, ces premiers résultats n'ont pas encore permis de prouver une survie équivalente entre la radiothérapie conformationnelle et l'IMRT.

6.3 / Chimiothérapie

Le débat sur la place de la chimiothérapie, même s'il a commencé dans les années 90, avec la preuve de la chimiosensibilité apporté par Goldsweig en 1990 (46), est assez récent.

6.3.1 / Chimiothérapie néo-adjuvante

Dans les années 90, la chimiothérapie a surtout été utilisée de façon néo-adjuvante.

Levine et son équipe, dès 1992, préconise une chimiothérapie néo-adjuvante en sus de la radiothérapie chez tous les patients atteints de stades C et D. Il s'agit d'un traitement à base de Cyclophosphamide 650 mg/m² et Vincristine 1,5 mg/m² +/- Doxorubicine (33).

Il obtient de très bons résultats en terme de survie sans maladie (86,5% à 5 ans, et 82,6% à 15 ans).

En 1998, la même équipe publie un article sur le suivi de 34 patients entre 1976 et 1994 (47). Les patients atteints de stade C sont traités par Vincristine, Cyclophosphamide et radiothérapie en néo-adjuvant. Deux tiers de l'ensemble de ces patients présentent une réponse significative préopératoire, avec même pour un patient une régression clinique

complète.

Il s'agit d'une des seules équipes à préconiser la chimiothérapie néo-adjuvante et à ne pas utiliser de sels de platines.

La méta-analyse de Dulguerov portant sur 26 articles publiés de 1990 à 2000 et 390 patients concluait que même si les résultats en terme de survie obtenus par Levine étaient très satisfaisants, des résultats similaires avaient été obtenus par d'autres équipes sans l'ajout d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

L'équipe de Séoul en 2005 retrouve chez 11 patients traités par étoposide, cisplatine et ifosfamide néo-adjuvante, 9 cas de réponse objective (2 réponses complètes et 7 réponses partielles). Mais la survie moyenne de ces patients qui n'avaient pas reçu par la suite de chirurgie ou radiothérapie était de 18 mois. Deux d'entre eux ont même présenté une réponse complète et une absence de récurrence pendant respectivement 24 et 36 mois (48). Cet article tend surtout à prouver une certaine chimiosensibilité de l'ENB, puisque pour des raisons culturelles les patients ont refusé un complément de traitement.

6.3.2 / Chimiothérapie adjuvante

L'utilité de la chimiothérapie adjuvante est un des principaux débats des années 2000.

Pour les équipes de la Mayo Clinic et de l'Institut Gustave Roussy les traitements sont à base de sels de platine sans consensus sur les doses (49,50).

Dans les années 90, les publications portent surtout sur la chimiosensibilité de la tumeur et la réponse selon le grade tumoral.

L'article de la Mayo Clinic en 1998, semble démontrer une moins bonne réponse des tumeurs grade III et IV aux sels de platine, que les tumeurs de grade I et II (49).

L'article de Eich en 2003, retrouve une survie sans récurrence à 5 ans chez les patients stade C traités par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie de 72% contre 17% pour les patients traités par chirurgie et radiothérapie seules. Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution en raison du faible âge de la cohorte (âge moyen 29 ans) et de l'utilisation de protocole de chimiothérapie différents d'un patient à l'autre (51).

Le cas de la chimiothérapie adjuvante commence à être évoqué dans des publications récentes avec des séries conséquentes pour cette pathologie, comparant la survie de

patients ayant été traités par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie versus chirurgie et radiothérapie.

L'équipe de la Mayo Clinic en 2008 a fait une étude rétrospective sur 12 patients atteints de stade C ou D et grade 3 ou 4 d'Hyams, et a comparé deux groupes de 6 patients, un groupe de patient ayant été traité par chirurgie et radiothérapie et un groupe par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Même si les protocoles de chimiothérapie ont variés dans le temps, les patients ont tous bénéficié d'un traitement à base de sels de platine. La moyenne de survie retrouvée dans le groupe ayant été traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie adjuvante est de 8 ans contre 6,5 ans pour le groupe traité par chirurgie et radiothérapie seule (52).

En 2012, l'étude rétrospective de Kumar obtient 45% de survie à 4 ans grâce à un traitement par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie adjuvante à base de platine alors même que sur les 15 patients suivis, 12 souffraient d'un stade C et 12 de grade III ou IV (53).

6.4 / Prise en charge des adénopathies cervicales

Si seulement 5% des patients présentent des adénopathies cervicales envahies lors du diagnostic, environ 20% des patients en développeront par la suite (54). Il s'agit du premier site de récurrence avant la récurrence au niveau du lit tumoral (1,21,42).

Institution	Authors	Disease at diagnosis	Interval recurrences	Overall neck node disease
Christie Hospital, Manchester, UK	Slevin et al ⁵	1/9	2/8	3/9 (33%)
University of Virginia, Charlottesville, VA	Levine et al ⁶	2/35	7/33	9/35 (26%)
Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, MO	Chao et al ⁷	1/25	4/24	5/25 (20%)
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD	Resto et al ⁸	5/27	4/22	9/27 (33%)
Michigan Ear Institute, Farming Hills, MI	Zappia et al ⁹	0/21	4/21	4/21 (19%)
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY	Beitler et al ⁴	ND	4/14	4/14 (29%)
University of California, Los Angeles, CA	Dulguerov and Calcaterra ¹⁰	2/24	2/22	4/24 (17%)
Mayo Clinic, Rochester, NY	Foote et al ¹¹	3/49	8/46	11/49 (22%)
University of Florida, Gainesville, FL	Current study	2/22	4/20	6/22 (27%)

Abbreviation: ND, no data.

Tableau 7 : Adénopathies cervicales atteintes au diagnostic et à distance (42)

Le tableau ci-dessus dénombre le nombre d'atteinte ganglionnaire au diagnostic et à terme.

Pour les patients ayant des adénopathies atteintes d'emblée, Zanation dans la dernière étude à faire date en 2010, retrouve une survie nettement améliorée pour les patients ayant été traités par chirurgie et radiothérapie (54). De même, Gore en 2009 retrouve une survie supérieure pour les patients présentant des métastases ganglionnaires

traitées par chirurgie et radiothérapie (55).

L'irradiation préventive des aires ganglionnaires cervicales ne fait pas consensus. Pour beaucoup, elle n'est pas nécessaire d'emblée (1,54).

Noh et coll n'observent pas de diminution de la survenue de métastases ganglionnaires chez les patients ayant été traités en préventif par radiothérapie ou chirurgie des aires ganglionnaires. Par contre, aucun de leurs 9 patients sur les 19 ayant reçus de la chimiothérapie qu'elle soit adjuvante, néo-adjuvante ou incluse dans un traitement par radio-chimiothérapie seule, n'a présenté de métastases ganglionnaires (56).

Néanmoins, l'irradiation préventive peut se discuter pour les tumeurs de stade C ou D qui présentent un risque de métastases ganglionnaires de 44% (23). Cette discussion est d'autant plus importante que seuls 30% des patients bénéficiant d'un traitement de rattrapage en cas de récurrence ganglionnaire seront effectivement guéris (57).

Pour l'équipe de Bordeaux (25), elle doit être systématique car les premières récurrences après chirurgie sont cervicales et non sur le site tumorale.

En 2003 (42), Monroe s'appuyant sur ses résultats – pas de développement de métastases ganglionnaires chez les 11 patients traités par radiothérapie cervicale alors que 4 stades C étaient présents dans ce groupe, contre 4 apparitions de métastases sur 9 patients de stade A ou B non radiothérapés en préventif – préconise une radiothérapie cervicale préventive quelque soit le stade de la tumeur. L'équipe du John Hopkins Hospital recommande également d'envisager le traitement préventif des aires ganglionnaires (7).

Cette attitude est loin de faire l'unanimité, beaucoup d'auteurs soulignant l'apparition très tardive de ces métastases qu'il est alors temps de traiter.

Pour l'instant, aucune étude n'a prouvé que le traitement préventif des adénopathies améliorerait la survie.

6.5 / Prise en charge des récurrences et des tumeurs en échappement thérapeutique

La prise en charge des récurrences est un des principaux problèmes posés par l'ENB.

En effet, d'après la méta-analyse de Gore publiée en 2011 et portant sur 678 patients, environ 30% des patients (58) vont présenter une récurrence dans les années qui suivent le traitement initial. Selon les équipes on peut même retrouver jusqu'à 79% de rechute

(59). Ces récurrences peuvent survenir très tardivement, parfois à plus de 15 ans (19). Cela justifie un suivi très long des patients.

Des traitements agressifs sont nécessaires dès que l'état du patient le permet. En effet, sur les différents articles publiés sur le sujet, on retrouve un taux de survie de 50% à un an après la fin du traitement de rattrapage (58,60). On peut même observer des survies prolongées après plusieurs rattrapages sur des récurrences successives (61).

Une reprise chirurgicale doit être proposée dès qu'elle est techniquement réalisable (20,33). Des cas de guérison ont même été rapportés par certains auteurs (62).

Kim, dans une étude portant sur 17 patients, retrouve une meilleure efficacité du traitement par radiothérapie et chirurgie des récurrences loco-régionales que du traitement par chimiothérapie. Il précise par ailleurs que quelque soit le traitement, le pronostic des tumeurs métastatiques est sombre (63).

En 2011, Gore et Zanation réalisent une méta-analyse portant sur 678 patients dont 189 ont présenté une récurrence locale. Ils ne retrouvent pas de différence significative de survie entre les patients traités par monothérapie (chirurgie ou radiothérapie) ou par bithérapie (chirurgie plus radiothérapie) (58).

La chimiothérapie est aussi utilisée pour les formes récidivantes et évolutives ne pouvant plus être traitées par chirurgie ni radiothérapie.

Les protocoles de chimiothérapie proposés varient selon les équipes. Ils peuvent être à base de Cyclophosphamide 650 mg/m² et Vincristine 1,5 mg/m² (4,20), ou Cisplatine 75 mg/m² et Etoposide 100 mg/m² (41).

Certains patients semblent présenter de bonnes réponses de façon isolée. L'équipe de Levine rapporte le cas d'un patient avec une réponse totale à la chimiothérapie sur 4 patients traités, sans préciser par ailleurs la durée de la rémission (31).

Lorsqu'une absence de réponse aux sels de platine est retrouvée des compléments de chimiothérapie par Doxorubicine, Vincristine, Cyclophosphamide et VP16 sont proposés par différentes équipes (62).

Goldweig en 1990, dans sa revue de littérature sur 25 patients atteints de tumeurs avancées ou métastatiques, retrouve effectivement une chimiosensibilité de la tumeur sans preuve de la supériorité d'une chimiothérapie par rapport à une autre (46).

En 2008, Kiyota (64) contredit cette tendance à l'inflation dans les traitements proposés en comparant les réponses obtenues entre deux séries de patients avec des stades tumoraux avancés ou métastatiques. Quinze ont été traités par Irinotecan et Docetaxel, et huit par des associations plus lourdes habituelles à base de Cisplatine. Les résultats sont très semblables avec une réponse pour les deux groupes dans à peu près 25% des cas, mais la toxicité du Cisplatine est bien plus élevée.

En 2009, l'équipe de Marosi à Vienne a publié le cas d'un patient en échappement thérapeutique avec un état général trop altéré pour recevoir une chimiothérapie habituellement proposée. Un traitement par Sunitinib (Sutent) lui a alors été proposé. Une amélioration de l'état général a été observée avec un index Karnofski passé de 40 à 70% après le début du traitement, sans effet secondaire notable. Le patient n'a pas présenté de récurrence durant les 15 mois suivant. Il est décédé des suites d'une fracture du col du fémur (65).

Le Sunitinib est un inhibiteur de kinase multisite et de l'angiogenèse. Il inhibe les récepteurs VGFR1, VGFR2 et VGFR3 exprimés en majorité sur les vaisseaux lymphatiques, sur lesquels se fixe le VEGF², un médiateur central de l'angiogenèse. Il inhibe également les récepteurs PDGFR-beta exprimés à la surface des cellules musculaires lisses des vaisseaux et sur les péricytes. Ce récepteur sensible à PDGFR-b agit en recrutant les péricytes nécessaires à la maturation des micro-vaisseaux.

Ce traitement a actuellement l'AMM pour le traitement des tumeurs du rein avancées ou métastatiques, des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques, des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques en progression, et est en essai thérapeutique sur le cancer pulmonaire non à petites cellules.

Il s'agit d'un traitement oral ayant prouvé son efficacité en terme d'augmentation de l'espérance de vie et d'amélioration de l'état clinique.

Même si ce traitement est moins lourd que les chimiothérapies classiques, il présente tout de même des effets secondaires, dont certains ont des conséquences fatales (accident thromboembolique ou hémorragique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, cardiomyopathie).

2 Vascular Endothelial Growth Factor

7 / Pronostic

Le seul facteur de mauvais pronostic sur lequel tous les auteurs s'accordent est la présence de ganglions cervicaux atteints et a fortiori de métastases (le plus souvent pulmonaires et osseuses) au moment du diagnostic (1,4,7,20,54,66,67).

Pour certains, c'est la taille de la tumeur qui influence la survie (31,66–68). Bachar va même plus loin en considérant que la taille de la tumeur selon Dulguerov est un meilleur facteur pronostic que la taille selon Kadish (19) en raison de la plus grande précision de celle-ci. L'envahissement intracrânien et orbitaire ont été identifiés comme des facteurs significatifs de mauvais pronostic par certaines équipes (8,69).

Pour d'autres, le grade tumoral selon la classification d'Hyams est le principal facteur pronostic (17,66).

En 2013, l'Université de Californie présente une étude rétrospective sur 20 patients stades C. La survie des 10 patients de bas grade et des 10 patients de haut grade a été comparé. À 5 ans, 65% des patients atteints de tumeurs de bas grade étaient en vie sans signe de récurrence contre 49% des patients atteints de tumeurs de haut grade. Cette équipe concluait même en proposant de réserver les traitements adjuvants aux tumeurs de haut grade quelque soit leur stade d'extension (70).

Les marges positives sont un facteur de mauvais pronostic pour certains (20,31), quand pour Chao (23) la présence de marge d'exérèse positive n'a aucune influence sur la survie si la chirurgie est suivie de radiothérapie.

En 2012, Hojo propose de considérer la réponse à la radiothérapie comme un facteur pronostic. En effet dans sa série de 65 patients atteints de tumeurs endonasales dont 30% d'ENB, la survie sans progression tumorale à 3 ans est de 55% chez les patients qui ont eu une réponse complète à la radiothérapie contre 46% pour les patients ayant eu une réponse partielle (71). Malgré l'originalité de cet article, la présence de différents types histologiques dans la même série empêche d'en tirer des conséquences pour l'ENB.

D'autres facteurs apparaissent de façon intercurrente tels que les âges extrêmes, une

récidive précoce, un index mitotique élevé (66), sans qu'aucun n'ait fait l'unanimité.

Ci-dessous un tableau issu de l'article de Lester (66) sur la survie corrélée au stade tumoral lors du diagnostic :

Stade	Survie à 5 ans
A	75-91%
B	68-71%
C	41-47%

Tableau 8 : Survie à 5 ans en fonction du stade (66)

8 / Conclusion

L'ENB est une tumeur rare rhino-sinusienne qui présente la particularité de pouvoir récidiver très tardivement. Un suivi rapproché les 5 premières années est préconisé ainsi qu'un suivi annuel durant les 15 années suivantes.

Le traitement de première intention pour les tumeurs résécables est la chirurgie d'exérèse complète suivie de radiothérapie.

D'autres études et un suivi plus long des patients seront nécessaires pour déterminer si la chirurgie endoscopique permet d'obtenir des résultats similaires à la résection trans-craniofaciale tout en permettant une morbidité moindre.

La place de la chimiothérapie reste encore à déterminer. S'il semble être maintenant prouvé que la chimiothérapie néo-adjuvante n'apporte pas de bénéfice en terme de survie, la chimiothérapie adjuvante, notamment pour les tumeurs stades C ou D, pourrait représenter la prochaine avancée thérapeutique dans l'ENB. Il est probable qu'on assiste par ailleurs à une décroissance thérapeutique dans les chimiothérapies palliatives voire à l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase en deuxième ligne de traitement.

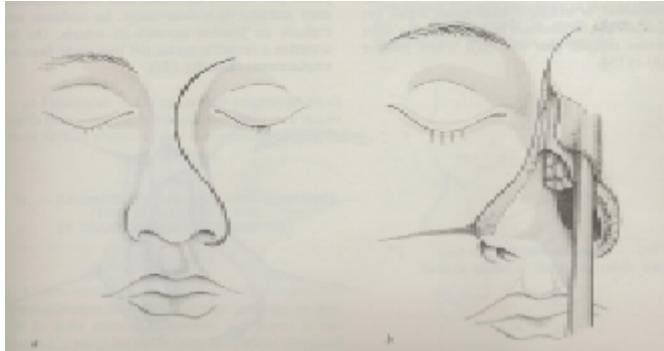
Les tumeurs non extirpables d'emblée peuvent être traitées par radio-chimiothérapie néo-adjuvante même s'il n'a pas été montré de bénéfice pour tous les patients ; certains d'entre eux répondent cependant extrêmement bien.

Toute récurrence sur le lit tumoral doit être traitée par chirurgie si elle est extirpable, ou dans le cas contraire par chimiothérapie (+ radiothérapie si elle est encore possible).

Il n'y a pas de consensus pour traiter les aires ganglionnaires cervicales en préventif, par contre, toute adénopathie envahie, que ce soit au moment du diagnostic ou en récurrence, doit être traitée par chirurgie et radiothérapie.

9 / Annexes

9.1 / Technique transfaciale

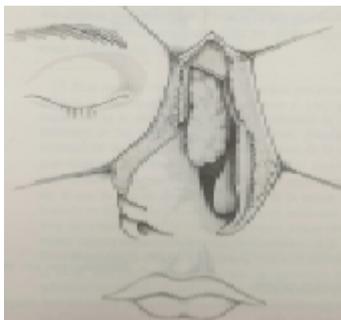


1. Incision para-latéro-nasale remontant vers le sourcil

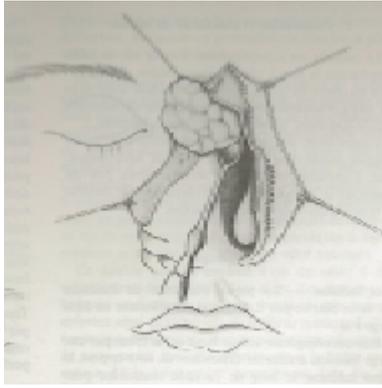
2. Rugination dégageant un lambeau en regard des os propres du nez (Technique de Moure modifiée par Labayle)



3. Fraisage en évitant le trajet des canaux lacrymaux et le contenu orbitaire



4. Placard osseux extrait, la tumeur apparaît



5. Exérèse tumorale. Celle-ci n'est possible que si la tumeur n'occupe pas tout l'ethmoïde. En effet les parois osseuses étant laissées en place, la résection carcinologique ne serait pas assurée.

Traité de chirurgie O.R.L et cervico-faciale de Portmann et Guerrier. Tome 2, p. 158-161

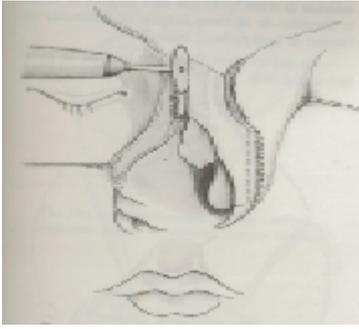
9.2 / Technique trans-craniofaciale



1. Incision de Moure complétée d'une incision suivant le sourcil puis la racine des cheveux. Une incision bicoronale peut aussi remplacer l'incision du cadran supérieur du visage.



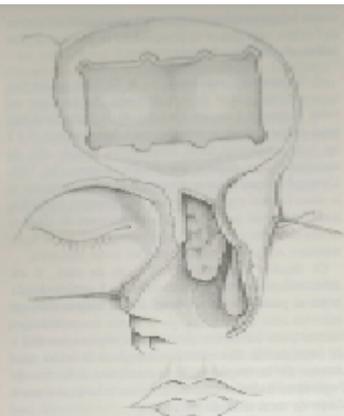
2. Décollement sous-périosté en regard du frontal, des os propres du nez et du maxillaire. Dissection soigneuse du sac lacrymal et de la paroi interne de l'orbite.



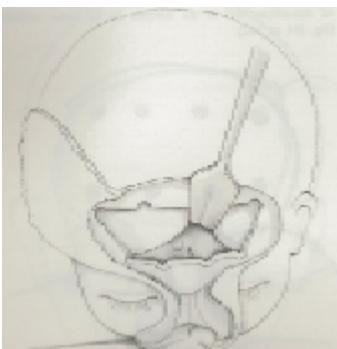
3. Trépanation nasale en suivant les os propres du nez sur la ligne médiane, ostéotomie entre la partie externe de l'orifice piriforme et la base de l'orbite en s'assurant de l'intégrité des voies lacrymales. Une dernière ostéotomie au niveau de la suture naso-frontale fait se rejoindre les deux précédentes et rejoint en profondeur la portion la plus profonde du sinus frontal.



4. Trou de trépan frontal pour faire le volet osseux



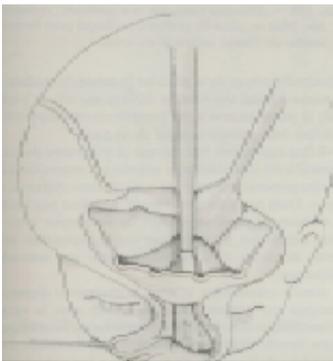
5. La dure-mère apparaît après avoir retiré le volet crânien. La tumeur apparaît à travers l'accès rhinologique.



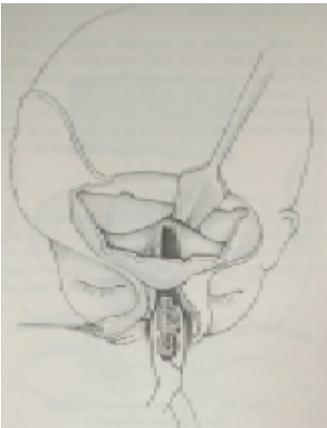
6. La dure-mère est séparée du plan osseux sus-orbitaire et sus-ethmoïdal.



7. Trépanation de haut en bas de l'étage antérieur du crâne effectuée le long de la paroi interne de l'orbite



8. Ostéotomie du toit de l'orbite



9. Extraction en bloc de la masse latérale de l'orbite. En fonction de l'extension de la tumeur, l'intervention peut être bilatéralisée.



10. Réfection du toit de l'orbite par un greffon osseux (iliaque dans cette description)

9.3 / Technique endoscopique

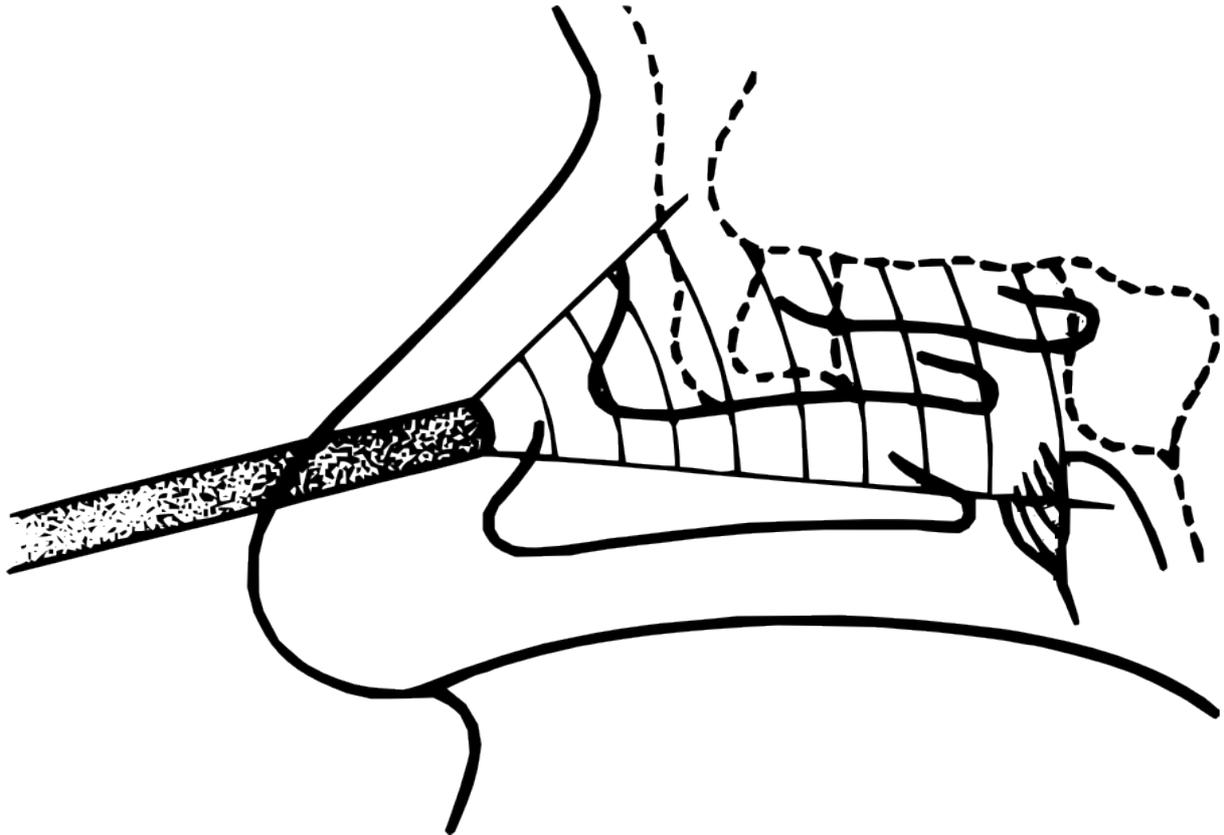
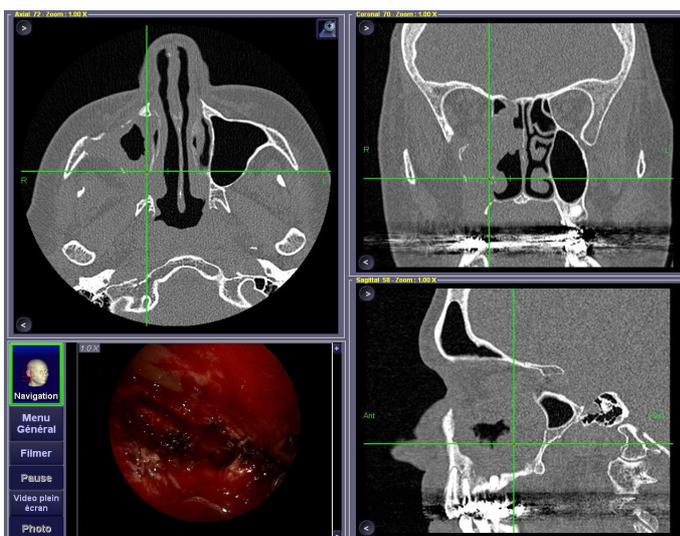


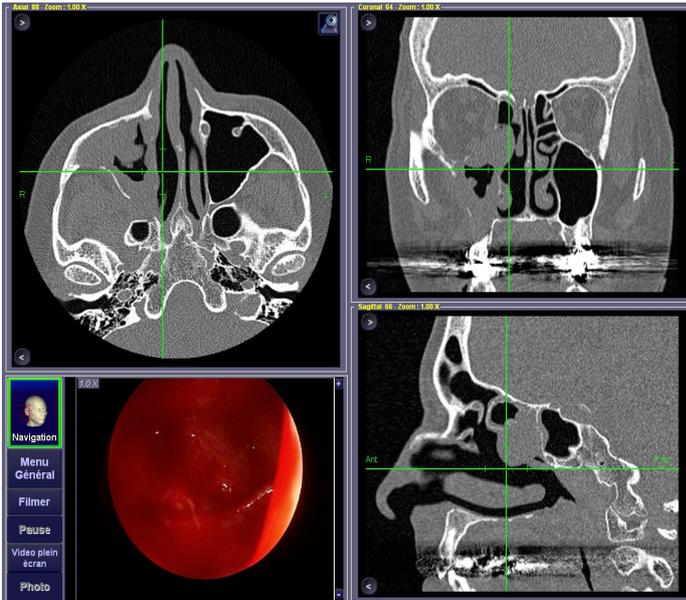
Illustration 17: Position de l'optique dans la fosse nasale, orienté vers l'ethmoïde. Chirurgie endonasale sous guidage endoscopique [Broché], J.-M. Klossek, p.99

Réséction d'une récurrence tumorale ethmoïdale envahissant le sinus maxillaire et au contact de la paroi orbitaire. Intervention assistée par neuro-navigation (cf. étapes suivantes).

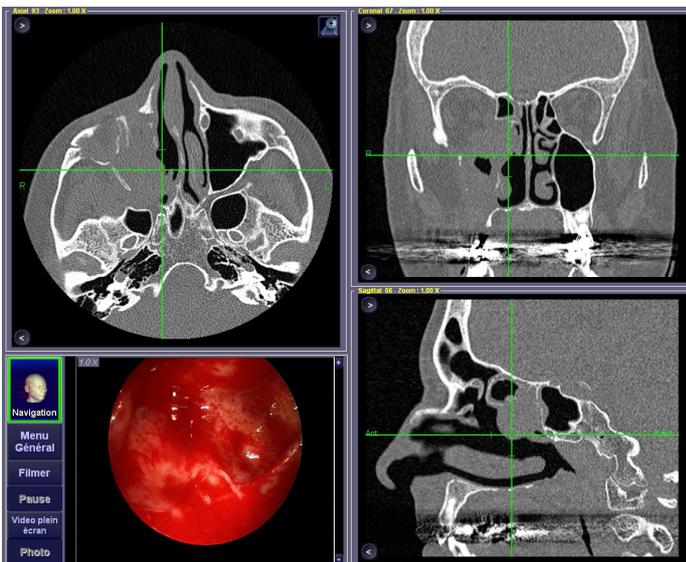


1. Début de résection au contact de la paroi postérieure du sinus maxillaire

2. Résection tumorale au contact de la paroi orbitaire



3. Vue endoscopique en fin d'intervention, mise à nu du périoste orbitaire après résection tumorale



9.4 / Patients suivis sur Brest entre 2000 et 2013

9.4.1 / Madame L., 83 ans

Cas diagnostiqué en 2011 à la suite d'une obstruction nasale évoluant depuis quelques mois.

Lors du premier examen, une volumineuse masse nasale est présente, obstruant toute la cavité nasale. Cette masse est biopsiée en consultation. On retrouve la présence d'un esthésioneuroblastome stade IV de la classification d'Hyams.

Le bilan d'extension réalisé met en évidence une volumineuse tumeur envahissant les lobes frontaux et l'orbite. Le TEP scanner retrouve des adénopathies fixant avec une

SUV à 3.

Aucune adénopathie clinique ou radiologique (TDM) n'étant retrouvée, la tumeur a été considérée comme un stade C de la classification de Kadish modifiée, et T4 de la classification de Dulguerov.



Illustration 18: Coupe axiale TDM montrant une lyse ethmoïdale de la lame papyracée et envahissement de l'orbite

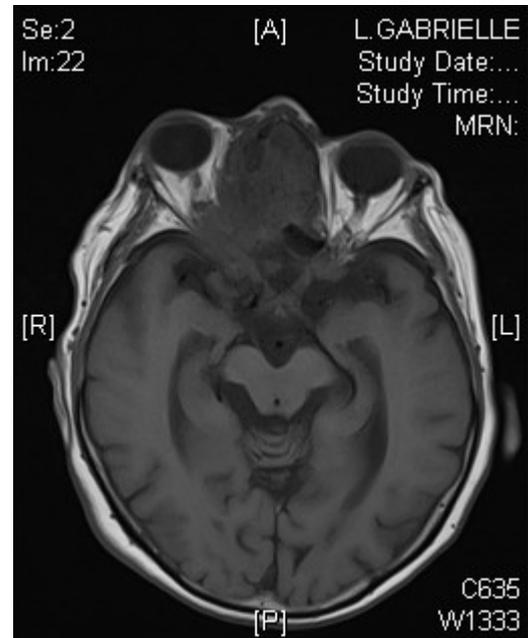


Illustration 19: Coupe axiale IRM en séquence T1 confirmant la lyse la lame papyracée et l'envahissement du cône orbitaire par une tumeur en hyposignal

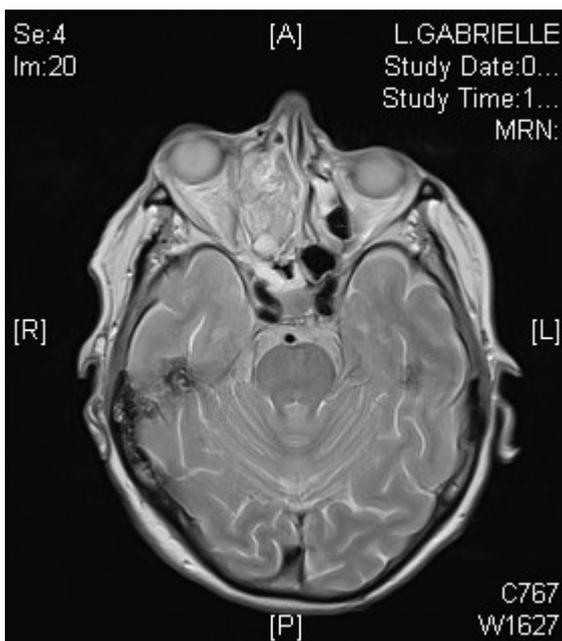


Illustration 20: Coupe Axiale IRM T2 en écho de gradient, tumeur en iso-signal

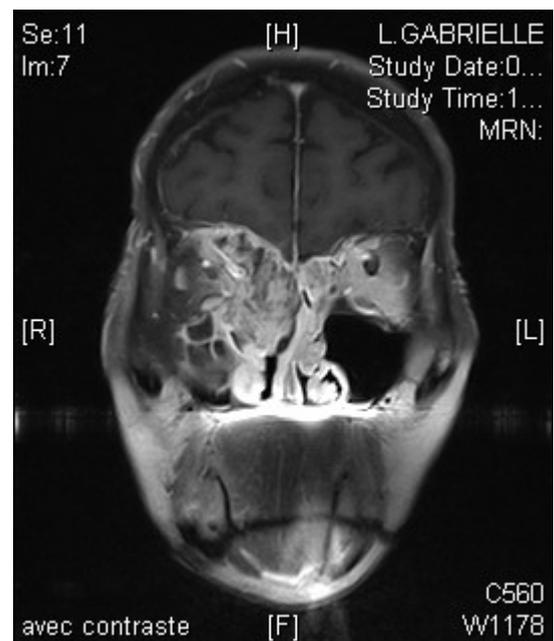


Illustration 21: Coupe coronale IRM en T1 Gado

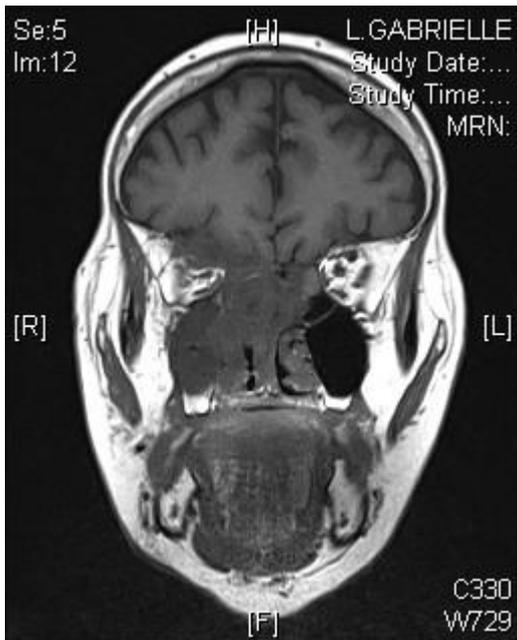


Illustration 22: Coupe coronale en T1 montrant l'envahissement frontal



Illustration 23: Coupe T1 fat sat gado avec envahissement cérébral

En raison de l'âge de la patiente, de son état général et du stade avancé de sa pathologie, un traitement par radiothérapie lui a été proposé.

Elle a bénéficié de 35 séances pour une irradiation totale de 60 Gy sur le lit tumoral. Il n'a pas été réalisé d'irradiation des aires ganglionnaires.

Six mois après ce traitement, la patiente présente une amélioration clinique, la tumeur est stable à l'IRM mais la fixation au TEP Scan a largement diminué passant de 11,2 à 4,2 au niveau du lit tumoral, et de 3 à 1,9 au niveau ganglionnaire. La tumeur a été stable durant 12 mois, puis une croissance tumorale est de nouveau apparue avec un chémosis. Un traitement par Sunitinib à 50 mg par jour lui a été proposé, le chémosis a disparu. Le traitement a entraîné une asthénie très importante et invalidante pour la patiente, ce qui a motivé un arrêt du traitement. À 3 mois de cet arrêt, le chémosis n'est pas réapparu.

9.4.2 / Monsieur L., 49 ans

Cas diagnostiqué en 2007 suite à une obstruction nasale unilatérale.

Les examens d'imagerie réalisés retrouvent une tumeur stade B de la classification de Kadish modifiée et T2 de la classification de Dulguerov.

L'analyse anatomopathologique retrouve une tumeur de grade II.

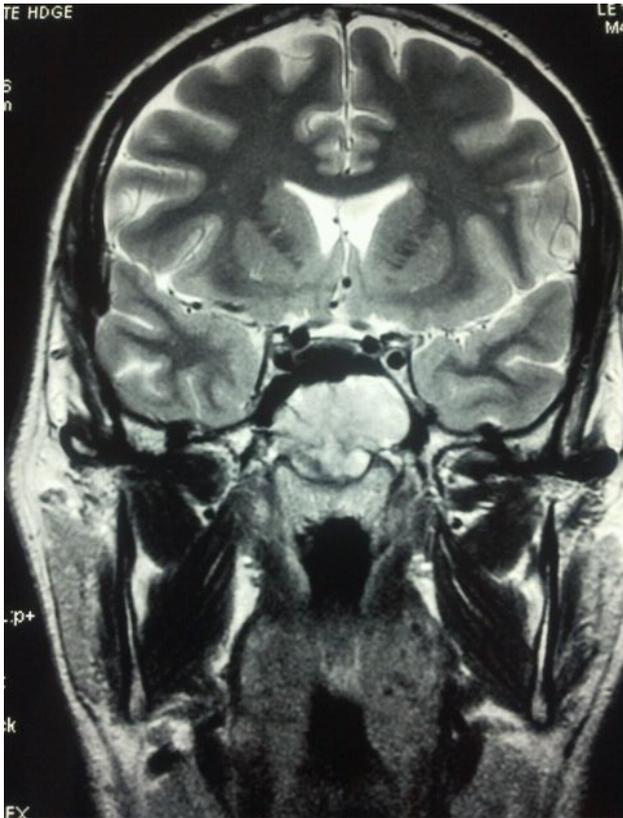


Illustration 24: IRM T2 coupe coronale , tumeur en hypersignal



Illustration 25: IRM coupe sagittale, séquence T1 gado fat sat montrant la tumeur développée dans le sphénoïde

Le patient a bénéficié d'une résection endoscopique totale puis d'un traitement par radiothérapie à raison de 60 Gy sur le lit tumoral, 50 Gy sur les aires ganglionnaires sus-claviculaires et 54 Gy sur les adénopathies cervicales.

Mr L. était en vie sans signe de récurrence à 5 ans.

9.4.3 / Madame F., 54ans

EBN diagnostiqué en 2001 suite à une obstruction nasale unilatérale.

L'examen tomodensitométrie retrouve un polype isolé. L'examen anatomopathologique révèle un EBN stade III de la classification de Hyams.



Illustration 26: TDM en coupe coronale montrant une tumeur appendue à la lame criblée



Illustration 27: TDM en coupe axiale

L'exérèse tumorale a été réalisée sans marge de sécurité en raison d'un examen extemporané alors rassurant.

Après le diagnostic définitif, la patiente a été adressée au CHU pour compléter sa prise en charge. Une exérèse plus large a été réalisée, retrouvant deux petits résidus tumoraux dans l'ethmoïde antérieur.

Il s'agissait donc d'une tumeur stade B de Kadish modifié et T2 de Dulguerov.

Un traitement complémentaire par radiothérapie a été proposé à la patiente qui l'a refusé.

La patiente a présenté une récurrence 8,5 ans plus tard au niveau du canal naso-frontal et du sinus frontal.

Une nouvelle résection endoscopique est réalisée. De nouveau, la patiente a refusé un traitement complémentaire par radiothérapie.

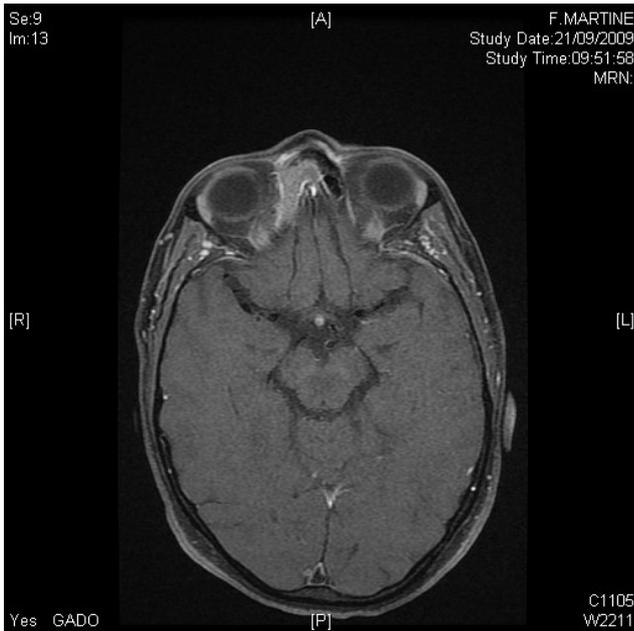


Illustration 28: IRM coupe axiale en T1 montrant un envahissement du sinus frontal

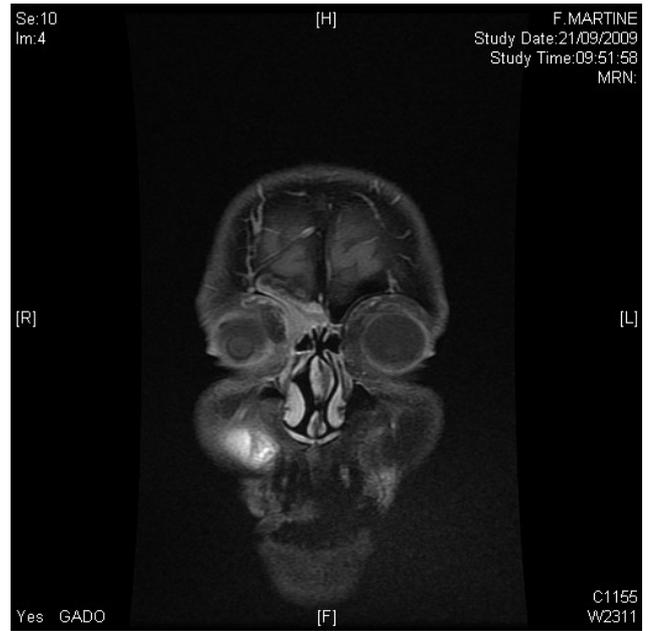


Illustration 29: IRM en coupe coronale en T1 Gado

Quatre mois plus tard, apparition d'une diplopie qui fait réaliser un nouvel IRM en urgence.



Illustration 30: IRM en T2 retrouve une tumeur ayant lysé la paroi médiale et supérieure de l'orbite droit, envahissant l'orbite et la dure-mère

Dans les semaines qui ont suivies est apparue une masse frontale déformant le massif facial et une exophtalmie latérale.

En raison de l'extension tumorale, une chirurgie n'était pas possible d'emblée, un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie (Cisplatine VP16) est tenté avec pour but de réduire le volume tumorale avant une éventuelle chirurgie.

La patiente n'a pas présenté de réponse à cette chimiothérapie avec une progression tumorale après deux cures.

Une radiothérapie de 60 Gy en 30 séances sur le lit tumoral a alors été réalisée en mars 2011.

Dans les mois qui ont suivis, la masse déformant le massif facial a régressée mais la patiente présente une cécité de son œil droit (par souffrance du nerf optique). Son état général s'est encore dégradé.

Des douleurs rachidiennes sont apparues ainsi qu'un syndrome de la queue de cheval en mai 2011. Un nouveau bilan d'imagerie a été réalisé et retrouve des images étagées sur le rachis lombaire et sacré d'allures métastatiques.

Une radiothérapie antalgique a été réalisée sur ces lésions à raison de 30 Gy en 10 séances.

Ce traitement n'a pas montrée d'efficacité, la patiente était paraplégique et en échappement thérapeutique.

Un traitement par Sunitinib lui a été proposé, hors AMM et après discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Il a été initié à une dose de 25 mg journalier.

Au bout de 2 semaines de traitement, la patiente a présenté un septis sévère ayant entraîné le décès, sans qu'une efficacité thérapeutique ait été observée sur la tumeur.

9.4.4 / Monsieur M., 45 ans

Cas diagnostiqué en 2000 suite à une hypertension intracrânienne, un syndrome frontal et des céphalées.

Lors du premier bilan a été découvert une tumeur du lobe frontal et ethmoïdale stade C et T4, grade IV.

Une résection chirurgicale a alors été réalisée par l'équipe de neurochirurgie par un abord bicoronal avec résection totale de la tumeur.

La chirurgie a été suivie par une radiothérapie de 60 Gy sur le lit tumoral.

Une première récurrence asymptomatique a été constatée en 2004 sur un bilan d'imagerie

systematique, elle s'est présentée sous la forme d'un kyste du lobe frontal gauche qui a été réséqué.

Cette chirurgie a été suivie d'une chimiothérapie par Cisplatine VP16 et 5FU, ainsi que par un complément de radiothérapie sur le lit tumoral (36,45 Gy à l'isocentre et 50 Gy en jonction du champ précédent).

En 2006, récurrence tumorale ganglionnaire bilatérale qui a été traitée par radiothérapie (60 Gy sur adénopathies visibles, 54 Gy dans les aires cervicales, 45 Gy sur les aires sous-maxillaires et sus-claviculaires) et chimiothérapie à base de Adria-Ifosfamide.

En 2009, le patient présente une récurrence bi-temporale qui est de nouveau pris en charge chirurgicalement.

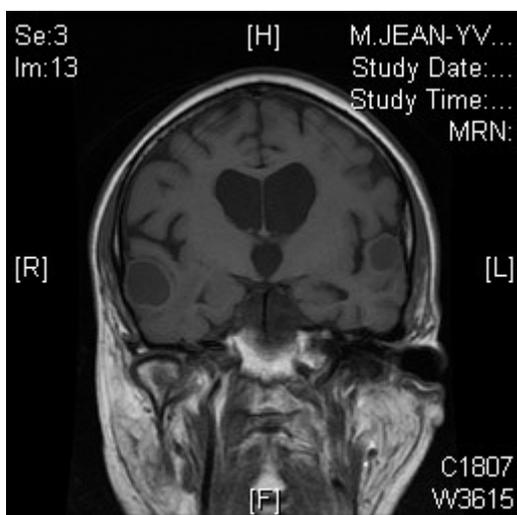


Illustration 31: IRM coupe coronale, en T1 montrant les deux lésions temporales

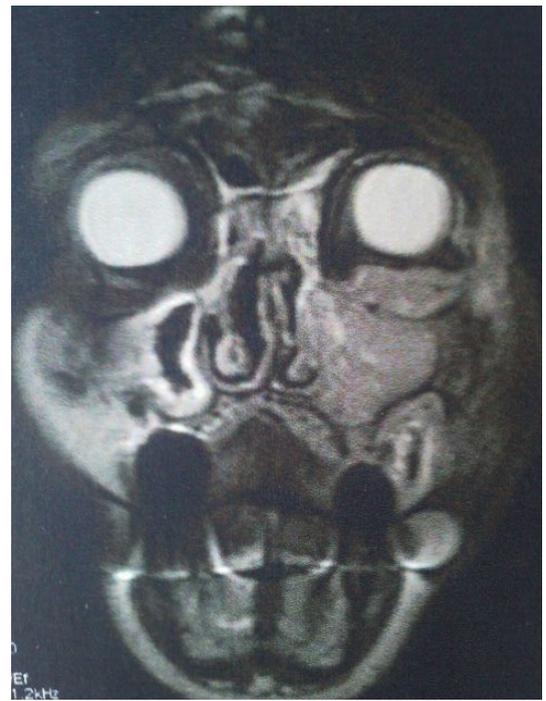
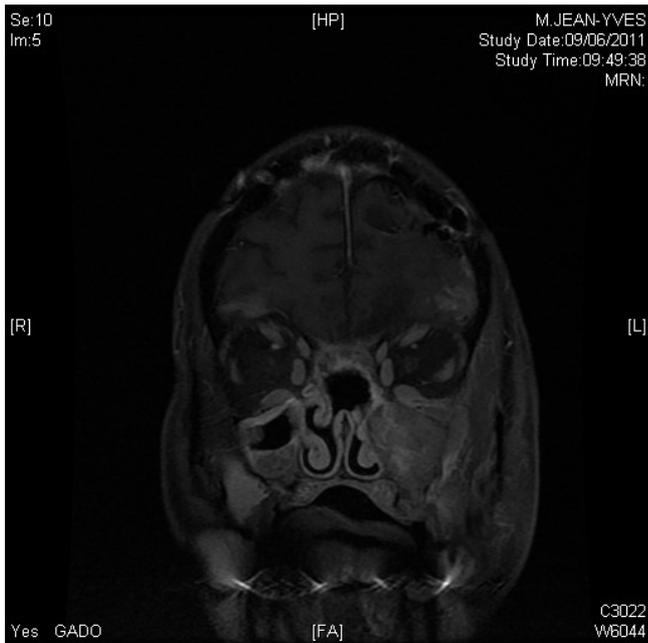


Illustration 33: IRM T2, en coupe coronale, envahissement du sinus maxillaire et orbite

En 2010, une évolution méningée multiple irrésécable est détectée, un traitement par Temozolomide est alors commencé.

Début 2011, devant une progression de l'évolution méningée sous Temozolomide, ce traitement est stoppé et un traitement par VP16 oral est débuté.

Juillet 2011, une évolution massive est observée avec un envahissement du sinus maxillaire gauche, de l'orbite gauche, et une augmentation des lésions du lobe frontal.

Nous avons proposé un traitement hors AMM par Sunitinib qui a été accepté par le patient en août 2011. Après un mois de traitement, la diplopie et l'exophtalmie ont disparues. L'indice Karnofski du patient est passé de 30 à 70%.

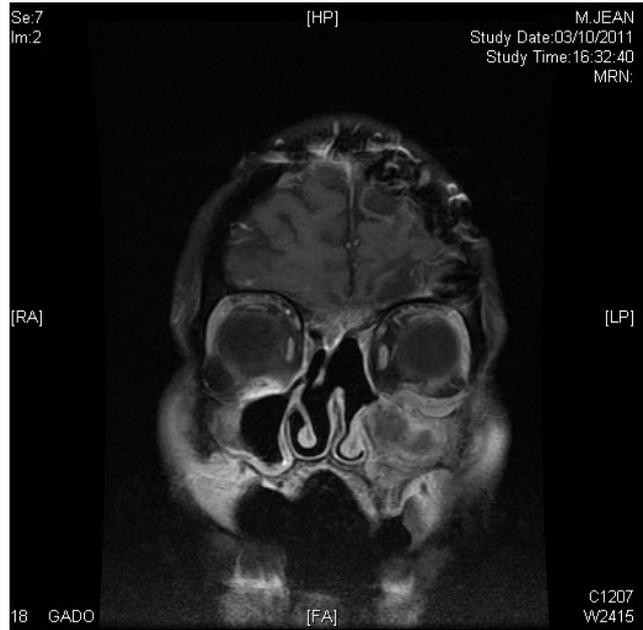
L'imagerie réalisée alors montre une diminution des lésions sinusiennes et intra-orbitaire ainsi que d'une lésion intra-cérébrale. Une évaluation par les critères Recist n'a pas été possible en raison de critères non conformes (imagerie pré-traitement datant de plus de 4 semaines avant le début du traitement, diminution de la partie centrale de la localisation tumorale sinusiennne à diamètre extérieur comparable).

Le traitement a été poursuivi jusqu'en février 2012 avec un total de 3 cycles de traitements.

Deux cycles ont été interrompus avant leur fin en raison de la survenue d'épisodes infectieux, une pneumopathie ayant nécessité une hospitalisation et une cellulite cervicale ayant cédée sous antibiothérapie.

Il n'a pas été retrouvé d'anomalies des lignées blanches lors des différents examens réalisés. Par ailleurs, il a présenté une hypertension artérielle (HTA) de faible importance contrôlée par antihypertenseur, une hypothyroïdie ayant nécessité un traitement par Lévothyrox 25 et une coloration cutanée jaune.

L'amélioration de l'état général et l'absence de rechute clinique s'est poursuivie jusqu'à fin mars 2012, soit 7 mois après le début du traitement, date à laquelle le patient est décédé des suites d'une perforation digestive sur sigmoïdite.



10 / Bibliographie

1. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* nov 2001;2(11):683-690.
2. Berger L, Luc H, Richard R. L'esthésioneuro épithéliome olfactif. *Bull Assoc Franç Pour l'étude du Cancer.* 1924;13:410-420.
3. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck.* juin 2012;34(6):877-885.
4. Oskouian RJ Jr, Jane JA Sr, Dumont AS, Sheehan JM, Laurent JJ, Levine PA. Esthesioneuroblastoma: clinical presentation, radiological, and pathological features, treatment, review of the literature, and the University of Virginia experience. *Neurosurg Focus.* 15 mai 2002;12(5):e4.
5. Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, Kornum Larsen S, Eriksen JG, Sand Hansen H. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol. avr* 2003;123(3):433-439.
6. Bak M, Wein RO. Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* déc 2012;26(6):1185-1207.
7. Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, Zahurak M, Lee DJ, Westra WH. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck.* sept 2000;22(6):550-558.
8. Lund VJ, Howard D, Wei W, Spittle M. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future? *Laryngoscope.* mars 2003;113(3):502-507.
9. Goh CHK, Chua DYK, Ho RLW, Chan C. Esthesioneuroblastomas in an Asian population: similarities and differences. *Asian J Surg.* oct 2012;35(4):154-158.
10. Obert GJ, Devine KD, McDonald Jr. Olfactory neuroblastomas. *Cancer.* févr 1960;13:205-215.
11. Taraszewska A, Czorniuk-Sliwa A, Damska M. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) and esthesioneuroepithelioma: histologic and immunohistochemical study. *Folia Neuropathol.* 1998;36(2):81-86.
12. Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *Laryngoscope.* août 2011;121(8):1687-1701.
13. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* mars 1976;37(3):1571-1576.
14. Al Ahwal M, Jha N, Nabholtz JM, Hugh J, Birchall I, Nguyen GK. Olfactory neuroblastoma: report of a case associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion. *J Otolaryngol.* déc 1994;23(6):437-439.
15. Myers SL, Hardy DA, Wiebe CB, Shiffman J. Olfactory neuroblastoma invading the oral cavity in a patient with inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* juin 1994;77(6):645-650.
16. Gray ST, Holbrook EH, Najm MH, Sadow PM, Curry WT, Lin DT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in patients with olfactory neuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 2012;147(1):147-151.
17. Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Lewis JE, Quast LM, et al. Esthesioneuroblastoma: the

role of adjuvant radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15 nov 1993;27(4):835-842.

18. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope.* août 1992;102(8):843-849.
19. Bachar G, Goldstein DP, Shah M, Tandon A, Ringash J, Pond G, et al. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck.* déc 2008;30(12):1607-1614.
20. Ward PD, Heth JA, Thompson BG, Marentette LJ. Esthesioneuroblastoma: Results and Outcomes of a Single Institution's Experience. *Skull Base.* mars 2009;19(2):133-140.
21. Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope.* oct 1999;109(10):1539-1543.
22. Bäck L, Oinas M, Pietarinen-Runtti P, Saarilahti K, Vuola J, Saat R, et al. The developing management of esthesioneuroblastoma: a single institution experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* janv 2012;269(1):213-221.
23. Chao KS, Kaplan C, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ, Sessions DG, et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality. *Head Neck.* sept 2001;23(9):749-757.
24. Demiroz C, Gutfeld O, Aboziada M, Brown D, Marentette LJ, Eisbruch A. Esthesioneuroblastoma: is there a need for elective neck treatment? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15 nov 2011;81(4):e255-261.
25. De Gabory L, Abdulkhaleq HM, Darrouzet V, Bébéar J-P, Stoll D. Long-term results of 28 esthesioneuroblastomas managed over 35 years. *Head Neck.* janv 2011;33(1):82-86.
26. Hwang S-K, Paek S-H, Kim DG, Jeon Y-K, Chi JG, Jung H-W. Olfactory neuroblastomas: survival rate and prognostic factor. *J. Neurooncol.* sept 2002;59(3):217-226.
27. Devaiah AK, Larsen C, Tawfik O, O'Boynick P, Hoover LA. Esthesioneuroblastoma: endoscopic nasal and anterior craniotomy resection. *Laryngoscope.* déc 2003;113(12):2086-2090.
28. Castelnuovo P, Bignami M, Delù G, Battaglia P, Bignardi M, Dallan I. Endonasal endoscopic resection and radiotherapy in olfactory neuroblastoma: our experience. *Head Neck.* sept 2007;29(9):845-850.
29. Castelnuovo PG, Delu G, Sberze F, Pistochini A, Cambria C, Battaglia P, et al. Esthesioneuroblastoma: Endonasal Endoscopic Treatment. *Skull Base.* févr 2006;16(1):25-30.
30. Gallia GL, Reh DD, Salmasi V, Blitz AM, Koch W, Ishii M. Endonasal endoscopic resection of esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins Hospital experience and review of the literature. *Neurosurg Rev.* oct 2011;34(4):465-475.
31. Zafereo ME, Fakhri S, Prayson R, Batra PS, Lee J, Lanza DC, et al. Esthesioneuroblastoma: 25-year experience at a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2008;138(4):452-458.
32. Levine PA. Would Dr. Ogura approve of endoscopic resection of esthesioneuroblastomas? An analysis of endoscopic resection data versus that of craniofacial resection. *Laryngoscope.* janv 2009;119(1):3-7.
33. Loy AH, Reibel JF, Read PW, Thomas CY, Newman SA, Jane JA, et al. Esthesioneuroblastoma: continued follow-up of a single institution's experience. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* févr 2006;132(2):134-138.
34. Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope.* févr 2012;122(2):244-245.

35. Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients. *Laryngoscope*. juill 2009;119(7):1412-1416.
36. Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. août 2011;1(4):255-261.
37. Gallia GL, Reh DD, Salmasi V, Blitz AM, Koch W, Ishii M. Endonasal endoscopic resection of esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins Hospital experience and review of the literature. *Neurosurg Rev*. oct 2011;34(4):465-475.
38. Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: A 16-year meta-analysis of 361 patients. *The Laryngoscope*. 2009;119(7):1412-6.
39. Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, Gallo A, Altissimi G, Celani T, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in esthesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. déc 2008;28(6):292-297.
40. Gruber G, Laedrach K, Baumert B, Caversaccio M, Raveh J, Greiner R. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 oct 2002;54(2):486-491.
41. Eich HT, Staar S, Micke O, Eich PD, Stützer H, Müller R. Radiotherapy of esthesioneuroblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 janv 2001;49(1):155-160.
42. Monroe AT, Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Radiation therapy for esthesioneuroblastoma: rationale for elective neck irradiation. *Head Neck*. juill 2003;25(7):529-534.
43. Zabel A, Thilmann C, Zuna I, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Comparison of forward planned conformal radiation therapy and inverse planned intensity modulated radiation therapy for esthesioneuroblastoma. *Br J Radiol*. avr 2002;75(892):356-361.
44. Madani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 févr 2009;73(2):424-432.
45. Duprez F, Madani I, Morbée L, Bonte K, Deron P, Domján V, et al. IMRT for sinonasal tumors minimizes severe late ocular toxicity and preserves disease control and survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 mai 2012;83(1):252-259.
46. Goldsweig HG, Sundaresan N. Chemotherapy of recurrent esthesioneuroblastoma. Case report and review of the literature. *Am. J. Clin. Oncol*. avr 1990;13(2):139-143.
47. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Larner J, Phillips CD, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery*. mai 1998;42(5):1029-1037.
48. Kim D-W, Jo Y-H, Kim JH, Wu H-G, Rhee CS, Lee CH, et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer*. 15 nov 2004;101(10):2257-2260.
49. McElroy EA Jr, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. *Neurosurgery*. mai 1998;42(5):1023-1027; discussion 1027-1028.
50. Koka VN, Julieron M, Bourhis J, Janot F, Le Ridant AM, Marandas P, et al. Aesthesioneuroblastoma. *J Laryngol Otol*. juill 1998;112(7):628-633.
51. Eich HT, Hero B, Staar S, Micke O, Seegenschmiedt H, Mattke A, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol*. avr 2003;179(4):233-240.

52. Porter AB, Bernold DM, Giannini C, Foote RL, Link MJ, Olsen KD, et al. Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma. *J. Neurooncol.* nov 2008;90(2):201-204.
53. Kumar R, Ghoshal S, Khosla D, Bharti S, Das A, Kumar N, et al. Survival and failure outcomes in locally advanced esthesioneuroblastoma: a single centre experience of 15 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 21 nov 2012;
54. Zanation AM, Ferlito A, Rinaldo A, Gore MR, Lund VJ, McKinney KA, et al. When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* nov 2010;267(11):1667-1671.
55. Gore MR, Zanation AM. Salvage treatment of late neck metastasis in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* oct 2009;135(10):1030-1034.
56. Noh OK, Lee S, Yoon SM, Kim SB, Kim SY, Kim CJ, et al. Radiotherapy for esthesioneuroblastoma: is elective nodal irradiation warranted in the multimodality treatment approach? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 févr 2011;79(2):443-449.
57. Ferlito A, Rinaldo A, Rhys-Evans PH. Contemporary clinical commentary: esthesioneuroblastoma: an update on management of the neck. *Laryngoscope.* nov 2003;113(11):1935-1938.
58. Gore MR, Zanation AM. Salvage Treatment of Local Recurrence in Esthesioneuroblastoma: A Meta-analysis. *Skull Base.* janv 2011;21(1):1-6.
59. Argiris A, Dutra J, Tseke P, Haines K. Esthesioneuroblastoma: the Northwestern University experience. *Laryngoscope.* janv 2003;113(1):155-160.
60. Kim HJ, Cho HJ, Kim KS, Lee HS, Kim H-J, Jung E, et al. Results of salvage therapy after failure of initial treatment for advanced olfactory neuroblastoma. *J Craniomaxillofac Surg.* janv 2008;36(1):47-52.
61. Simon JH, Zhen W, McCulloch TM, Hoffman HT, Paulino AC, Mayr NA, et al. Esthesioneuroblastoma: the University of Iowa experience 1978-1998. *Laryngoscope.* mars 2001;111(3):488-493.
62. Diaz EM Jr, Johnigan RH 3rd, Pero C, El-Naggar AK, Roberts DB, Barker JL, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head Neck.* févr 2005;27(2):138-149.
63. Kim HJ, Cho HJ, Kim KS, Lee HS, Kim H-J, Jung E, et al. Results of salvage therapy after failure of initial treatment for advanced olfactory neuroblastoma. *J Craniomaxillofac Surg.* janv 2008;36(1):47-52.
64. Kiyota N, Tahara M, Fujii S, Kawashima M, Ogino T, Minami H, et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma: a retrospective analysis of 12 cases. *Cancer.* 15 févr 2008;112(4):885-891.
65. Preusser M, Hutterer M, Sohm M, Koperek O, Elandt K, Dieckmann K, et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. *J. Neurooncol.* avr 2010;97(2):305-308.
66. Thompson LDR. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* sept 2009;3(3):252-259.
67. Song CM, Won T-B, Lee CH, Kim D-Y, Rhee C-S. Treatment modalities and outcomes of olfactory neuroblastoma. *Laryngoscope.* nov 2012;122(11):2389-2395.
68. Ingeholm P, Theilgaard SA, Buchwald C, Hansen HS, Francis D. Esthesioneuroblastoma: a Danish clinicopathological study of 40 consecutive cases. *APMIS.* sept 2002;110(9):639-645.

69. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, Cheesman AD. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses--a 17-year experience. *Head Neck*. mars 1998;20(2):97-105.
70. Kaur G, Kane AJ, Sughrue ME, Madden M, Oh MC, Sun MZ, et al. The prognostic implications of Hyam's subtype for patients with Kadish stage C esthesioneuroblastoma. *J Clin Neurosci*. févr 2013;20(2):281-286.
71. Hojo H, Zenda S, Akimoto T, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, et al. Impact of early radiological response evaluation on radiotherapeutic outcomes in the patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *J. Radiat. Res*. sept 2012;53(5):704-709.

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par Madame / Monsieur le Professeur *Pr. Marianiowski*

Titre de la thèse (en MAJUSCULE) :

*ETAT DES LIEUX DU TRAITEMENT DE L'ESTHESIO
NEURO BLASTOME CHEZ L'ADULTE EN 2013*

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI :

NON :

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à :

Mme Caroline Audouin

Interne en D.E.S de : *ORL*

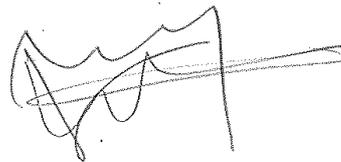
Fait à BREST, le *19 mars 2013*

VISA du Doyen de la faculté


Pr. C. BERTHOU

Fait à BREST, le *18/03/13*

Le Président du Jury de thèse,



AUDOUIN Caroline – État des lieux du traitement de l'esthésioneuroblastome chez l'adulte en 2013 - 67 pages, 35 illustrations, 8 tableaux.

Thèse de médecine. Brest : 2013

RESUMÉ : L'esthésioneuroblastome est une tumeur rhino-sinusienne rare pour laquelle il n'existe pas de recommandation officielle de prise en charge.

Nous avons ainsi réalisé une revue de littérature afin de faire une mise au point sur le traitement de l'esthésioneuroblastome en 2013.

Nous procédons tout d'abord à des rappels épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques, puis nous décrivons les particularités de sa prise en charge thérapeutique.

Nous concluons en rappelant la prise en charge actuelle et en évoquant les différentes pistes de recherche.

MOTS CLEFS :

ESTHESIONEUROBLASTOME

REVUE DE LITTÉRATURE

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

JURY :

Président : M. Marianowski

Membres : M^{me} Barry

M. Fenoll

M. Malhaire

M^{me} Halimi

DATE DE SOUTENANCE :

23 avril 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR :

21 rue Poincaré, 29200 BREST