



Année 2022

Thèse N° 012/22

LE RÔLE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ESTHÉSIONEUROBLASTOME

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/01/2022

PAR

Mme. AL BORGHI AL GHASSANI HAJAR

Née le 02 Janvier 1997 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Esthésioneuroblastome–Radiothérapie–Traitement

JURY

M. OUDIDI ABDELLATIF PRÉSIDENT

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. BOUHAFI TOURIA..... RAPPORTEUR

Professeur de Radiothérapie

Mme. HAMMAS NAWAL..... } JUGES

Professeur agrégé d'Anatomo-pathologie

M. ALAMI BADREDDINE.....

Professeur agrégé de biophysique

Mme. ALAMI ZENAB..... CO-RAPPORTEUR

Professeur assistant de Radiothérapie

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION	15
RAPPELS/GÉNÉRALITÉS	19
I. Rappel anatomique.....	20
II. Physiologie	29
III. Histoire naturelle de l'esthésioneuroblastome	34
IV. Physiopathologie	35
MATERIELS ET METHODES	38
I. Matériels d'étude.....	39
II. Méthodologie de travail	39
III. Saisie et analyse des données	40
IV. Considération éthique	40
ÉTUDE DES CAS CLINIQUES.....	41
Observation n°1	42
Observation n°2	44
Observation n°3	48
Observation n°4	54
Observation n°5	57
Observation n°6	62
ANATOMOPATHOLOGIE.....	65
RÉSULTATS	85
I. Difficultés et limites de l'étude	86
II. Caractéristiques épidémiologiques	86
III. Données cliniques	89

1. Délai de consultation	89
2. Caractéristiques cliniques	89
3. Endoscopie rhino-sinusienne.....	90
IV. BILAN À VISÉE DIAGNOSTIQUE.....	91
1. Bilan radiologique	91
2. L'anatomopathologie	93
V. La prise en Charge.....	94
1. La chirurgie	94
2. La chimiothérapie	99
VI. Suivi et Évolution	100
1. Rythme de suivi.....	100
2. Moyens de suivi.....	100
3. Les complications de la chirurgie	100
4. Les complications de la radiothérapie	100
5. Les complications de la chimiothérapie	101
6. L'évolution à long terme	101
DISCUSSION	103
I. Épidémiologie	104
II. Clinique	107
III. Imagerie médicale	113
IV. Anatomopathologie	119
1. L'aspect macroscopique	119
2. L'aspect microscopique	119
3. Immunohistochimie	123
4. Microscopie électronique	124
V. Traitement	125

1. La chirurgie	125
VI. Le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge de l'esthésioneuroblastome ..	
.....	131
1. Principe	131
2. But	132
3. Les modalités de la radiothérapie	132
VII. Techniques d'irradiation	143
1. La radiothérapie conformationnelle	143
2. L'IMRT	143
3. Radiothérapie conformationnelle par modulation	144
4. Radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT = Image-Guided Radiation Therapy)	145
5. Radiothérapie et radiochirurgie stéréotaxiques	145
6. Électronthérapie	146
7. Prontothérapie	146
VIII. Données de la littérature	148
1. IMRT	148
2. Prontothérapie	150
IX. Indications et résultats	153
1. Complications	156
X. Chimiothérapie	175
1. Chimiothérapie néo-adjuvante	175
2. Chimiothérapie adjuvante	176
XI. Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les NBO	178
XII. Indications thérapeutiques	179
1. Phase locorégionale	179

2. Prise en charge des adénopathies cervicales	179
3. Phase de dissémination métastatique	181
4. Récidives	181
XIII. Evolution	184
1. Extension locale	184
2. Evolution métastatique	184
XIV. Surveillance	186
XV. Pronostic	188
CONCLUSION	190
RÉSUMÉS.....	193
BIBLIOGRAPHIE.....	199

LISTE DES ABREVIATIONS

ENB	: Esthésioneuroblastome
NO	: Neuroblastome Olfactif
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
Gy	: Grays
FO	: Fond d'Oeil
NSE	: Neuron Specific Enolase
HW	: Homer Wright
FW	: Flexner Wintersteiner
IHC	: Immunohistochimie
HTIC	: Hypertension Intracrânienne
FCP	: Fosse Cérébrale Postérieure
RCC	: RadioChimiothérapieConcomittante
ETT	: Échographie TransThoracique
BAV	: Baisse l'Acuité Visuelle
RTH	: Radiothérapie
TEP	: Tomographie par Émissions de Positons
GTV	: Volume Tumoral Macroscopique
CTV	: Volume Cible Anatomique
PTV	: Volume Cible Prévisionnel
NRO	: Neurorécepteurs Olfactifs
OBP	: Odorant Binding Protein
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
HIF	: Facteur induit par l'hypoxie

BO : Bulbe Olfactif

RCMI : La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité

VMAT : Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie des nerfs craniens	22
Figure 2. Rappel anatomique de l'organe de l'olfaction	23
Figure 3. Représentation schématique de la localisation de l'organe olfactif.....	24
Figure 4. La muqueuse olfactive	26
Figure 5. La muqueuse olfactive	27
Figure 6. Topographie de l'esthésioneuroblastome ou neuroblastome olfactif.....	31
Figure 7. Montrant le point de départ de l'esthésioneuroblastome	32
Figure 8. Olfactory neuroblastoma (ethesioneuroblastoma). Axial (A), sagittal (B) and coronal (C) images from a contrast-enhanced CT examination demonstrate an enhancing mass lesion centred on the right cribriform plate extending intracranially (white arrows) into the anterior cranial fossa and the right nasal cavity. (D) Sagittal T1-weighted image from an MRI scan in the same patient showing the right nasal cavity mass extending into the anterior cranial fossa. Biopsy confirmed an olfactory neuroblastoma.....	33
Figure 9. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II, montrant une coupe axiale du scanner de simulation de l'esthésioneuroblastome par technique 3D conformationnelle avec en iso dose 95%, couvre bien le PTV en utilisant 3 champs de traitement oblique antérieur droit (OAD) et deux obliques postérieurs droits (OPD, OPD1) ainsi que 2 champs de positionnement: antérieur (ANT POSI) et latéral droit (LD POSI). On note aussi l'utilisation de filtre en coin (triangle orange) pour diminuer la dose maximale dans les organes à risque tel chiasma optique, cristallin droit et gauche, tronc cérébral.	47
Figure 10. Description des trois clichés) : TDM montrant un processus tissulaire centré sur les cellules ethmoïdales gauches, mal limité, renfermant des calcifications et lysant	

les cloisons osseuses se réhaussant de façon hétérogène après contraste, présentant une extension à la fosse nasale qui est complètement comblée mesurant 66x28x46mm.

(service de radiologie, CHU Hassan II de FES)51

Figure 11. icônographie du service de radiologie CHU HASSAN II :coupe coronale d'une TDM d'une patiente ayant un esthésioneuroblastome, le processus tissulaire contenant des calcifications vient au contact de la paroi médiane du sinus maxillaire gauche dont qu'il lyse partiellement, obstruction du méat moyen et comblement du sinus maxillaire, médialement vient au contact du septum nasal qui est dévié à droite, en haut envahit les sinus ethmoïdales, comblement du sinus frontal, bonne pneumatisation du reste des sinus , lyse de la paroi du cadre orbitaire gauche et respect de la paroi du cadre orbitaire droit52

Figure 12. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II coupe axiale et frontale du scanner dosimétrique de la patiente H.B montrant l'isodose 95%. (I PTC +iso).....53

Figure 13. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II: coupe axiale du scanner dosimétrique fait pour la patiente E.F traité par technique d'IMRT montrant l'utilisation de 6 champs de traitement.53

Figure 14. Coupes scannographiques axiales passant par l'étage crânio-facial après injection du produit de contraste, après traitement chirurgical objectivant.....59

Figure 15. Image du service de radiothérapie CHU HASSAN II de Fès: TDM dosimétrique du patient M.E, en rouge le CTV : le volume cible anatomo-clinique, en rose le tronc cérébral60

Figure 16. image du service de radiothérapie CHU Hassan II: image axiale et frontale du scanner de simulation fait pour le patient M.E traitée par technique 3D conformationnelle montrant l'iso dose 95% couvrant bien le PTV avec l'utilisation de 3 champs de traitement : antérieur oblique gauche (AOG), postérieur oblique gauche

(POG) et latéral gauche (LG) ainsi que les 2 champs de positionnement : antérieur et latéral , avec une isodose de 49.7% à 118.5%.....	61
Figure 17. image du service de radiothérapie CHU Hassan II: coupe axiale du scanner de simulation fait pour la patiente K.F traitée par technique de 3D conformationnelle montrant l'iso dose 95% couvrant bien le PTV avec l'utilisation de 3 champs de traitement: antérieur oblique gauche (AOG), postérieur oblique gauche (POG) et latéral gauche (LG) ainsi que les 2 champs de positionnement : antérieur et latéral.	64
Figure 18. Muqueuse nasale infiltrée par une prolifération tumorale disposée en nappes (HES X100), photo prise du service de l'anatomopathologie, CHU DE FÈS	66
Figure 19. Les cellules tumorales sont de petite taille, arrondies et basophiles (HESX400), image du service d'anatomopathologie.....	67
Figure 20. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la chromogranine (x200), photo prise du service d'anatomopathologie	68
Figure 21. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la synaptophysine (X200), photo prise du service d'anatomopathologie, CHU DE FÈS ...	69
Figure 22. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales n'expriment pas la cytokératine, photo prise du service d'anatomopathologie, CHU DE FÈS.....	70
Figure 23. icônographie du service de radiologie CHU HASSAN II: TDM cervico-facial d'un patient suivi pour esthésioneuroblastome sous radiothérapie: coupe axiale et coronale : disparition du processus tumoral	92
Figure 24. Coupes scannographiques de la patiente n°2 axiales passant par l'étage crânio-facial après injection du produit de contraste, après traitement chirurgical objectivant:.....	95
Figure 25. Montrant une image endoscopique d'un esthésioneuroblastome	112

Figure 26. TDM en coupe axiale montrant une masse entraînant une lyse osseuse , les deux images gauches sont pré-chirurgicales et ensuite la dernière image est post chirurgicale (la tumeur ayant été réséquée par abord transcraniofacial)	114
Figure 27. Coupe saggitale en T1 gado montrant une tumeur en hypersignal	115
Figure 28. Une coupe coronale en T2 montrant une tumeur en isosignal.....	116
Figure 29. Coupe coronale en T1 avec une tumeur en hyposignal	116
Figure 30. Neuroblastome olfactif de grade 1-2 montrant des pseudorosettes de Homer Wright (flèches bleues)	121
Figure 31. Coloration hématoxyline éosine (A) 4x, (B)X20, (C) X10, (D)40X montrant un esthésioneuroblastome. Pas d'uniformité, grandes cellules compactes, lobulaires, peu différenciées pléomorphes (A,B); processus malin. Stroma d'apparence fibrillaire, pas de matrice fibrillaire, entre les cellules indiquant une origine neuronale (flèche rouge, B). Les astérisis, indiquent les pseudorosettes (Homer Wright rosettes) (C). Population uniforme faites de cellules bleues (flèche noire, D)	122
Figure 32. Montrant des lobules soulignés par un réseau de cellules de type sustentaculaire PS100 positives	123
Figure 33. tâches spécifiques de l'ENB: (A) immunohistochimie (IHC) CD56+(10x):(B), IHC synaptophysine(+)(10x) :(C), IHC : cytokératine (+) (10x) :(D) IHC ki-67, fortement positif, montrant une activité mitotique (10x) :(E) IHC protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) (-) X(10).....	124
Figure 34. montrant les différentes étapes du traitement en radiothérapie pour l'esthésioneuroblastome	134
Figure 35. Système de faisceaux lasers.....	136
Figure 36. GTV.....	137
Figure 37. PTV	138

Figure 38. L'effet différentiel de la radiothérapie montrant la fenêtre thérapeutique	160
Figure 39. A : mucite de grade1, B : mucite sévère fissuraire	163
Figure 40. Radiodermite sévère croûteuse sévère A et B.....	165
Figure 41. Jabot sous mentonnier post-radiothérapie	166
Figure 42. répartition topographique des fréquences des atteintes mandibulaires d'après	169

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. L'âge des patients de notre étude.....	87
Graphique 2. Répartition des patients selon le sexe.....	88
Graphique 3. Répartition des patients selon les manifestations cliniques des patients	89
Graphique 4. Répartition selon l'étendue tumorale observée au scanner de nos patients	91
Graphique 5. Répartition des patients selon le type d'imagerie.....	92
Graphique 6. Répartition selon le Grading de HYAM'S des patients de notre étude	93
Graphique 7. Répartition selon la voie chirurgicale des patients de notre étude.....	94
Graphique 8. Répartition selon la technique de Radiothérapie.....	96
Graphique 9. Répartition des patients selon l'évolution.....	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résumant la clinique, la paraclinique, et le traitement des patients :.....	71
Tableau 2. Grade histologique selon Hyam's	81
Tableau 3. Montrant la fréquence de l'esthésioneuroblastome de 2012–2019.....	86
Tableau 4. Clinical features of 6 cases with ENB.....	102
Tableau 5. Nombre de patients porteurs d'esthésioneuroblastome	104
Tableau 6. Répartition des patients selon le sexe	106
Tableau 7. Les signes fonctionnels et les symptômes de l'esthésioneuroblastome .	110
Tableau 8. Classification TNM UICC 2002 des esthésioneuroblastomes	117
Tableau 9. Les différents grade de Hyams[141]	120
Tableau 10. comparatif montrant le taux de récurrence de l'esthésioneuroblastome ..	156
Tableau 11. Échelle des mucites de l'OMS[98]	162
Tableau 12. Échelle des mucites NCI–CTC(et du RTOG) [98].....	162
Tableau 13. Classification de l'ostéoradionécrose d'Epstein.....	168
Tableau 14. survie à 5 ans en fonction du stade [48]	189

INTRODUCTION

Décrit en premier par Berger et Richard en 1924 , l'esthésioneuroblastome a la caractéristique d'être une tumeur maligne rare des fosses nasales, développée au dépens des éléments neuroépithéliaux de la placode olfactive.

Depuis sa première description, l'esthésioneuroblastome appelé encore esthésioneurocytome a connu plusieurs nominations, dont on retient esthésioneuroblastome, neuroépithéliome ou neuroblastome olfactif.

L'origine exacte de cette tumeur, sa localisation et le type de cellules qu'elle concerne sont encore en cours de débat.

Les sites anatomiques d'origine proposés pour cette tumeur sont : l'organe de Jacobson ou organe voméronasal, ganglion sphéno-palatine, l'ectoderme de la placode olfactive, le locus de niger, le ganglion sympathique de la muqueuse nasale et la muqueuse nasale.

Cependant, les sites anatomiques les plus fréquents, et surtout celui qui revenait le plus souvent et qui a été accepté est l'atteinte des cellules neurales basales de la muqueuse olfactive.

L'épithélium olfactif est unique et caractérisé par sa capacité de régénération et aussi par l'organisation de l'organe olfactif qui reflète cette capacité.

L'épithélium olfactif se compose d'un épithélium haut, pseudo stratifié et d'une lamina propria, de tissu conjonctif et contient 4 types de cellules: cellules olfactives réceptrices, cellules de soutien (sustentaculaires), cellules basales et cellules microvilli. L'épithélium est recouvert d'un mucus olfactif, qui est formé par des glandes Tubulo-alvéolaires, séreuses olfactives dans la lamina propria, (elles sont aussi nommées glandes de Bowman, dont les sécrétions contiennent des protéines se liant aux substances odorantes, dissolvant les parfums hydrophobes et les rendant accessibles à l'épithélium olfactif).

L'esthésioneuroblastome semble être aussi originaire de la crête neurale , cette idée est supportée par la présence des filaments neuronaux présents au sein des cellules tumorales .

Les études moléculaires démontrent aussi que l'esthésioneuroblastome est dérivé des neurones olfactifs immatures.

En regard de son origine, plusieurs facteurs ont présenté un challenge pour aboutir au traitement de l'esthésioneuroblastome .

D'abord la tumeur est très rare, ce qui la rend difficile à étudier comme entité . Ensuite, l'esthésioneuroblastome peut être difficile à différencier des autres néoplasmes sévères.

En outre, l'esthésioneuroblastome lui-même peut se présenter sous plusieurs formes atypiques, allant de relativement indolent à localement agressif et métastatique.

Le traitement optimal de l'ENB est encore controversé. L'établissement d'un protocole thérapeutique optimal est limité par la rareté de cette pathologie et la diversité des attitudes thérapeutiques. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont été utilisées dans de différentes combinaisons. L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de référence. Actuellement, la chirurgie endoscopique gagne de plus en plus d'intérêt dans le traitement d'esthésioneuroblastome. Elle est indiquée pour les tumeurs localisées au niveau des cavités naso-sinusiennes sans extension massive au niveau de la fosse ptérygopalatine ou de l'orbite, en endocrânien ou de la paroi postérieure du sinus frontal. L'association d'une radiothérapie post-opératoire est actuellement de mise. Elle permet de réduire significativement le risque de récurrence tumorale et d'améliorer la survie à long terme. Elle est en outre indiquée en mode exclusif ou combinée à la chimiothérapie pour les tumeurs inopérables ou localement extensives .

Malgré ces défis, le pronostic de l'esthésioneuroblastome a considérablement progressé au cours des 30 dernières années.

Notre étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patients traités pour esthésioneuroblastome au service de Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

RAPPELS / GÉNÉRALITÉS

I. Rappel anatomique

1. Le nerf olfactif (I) :

1.1. Définition :

C'est le premier nerf crânien , le nerf olfactif (I) est un nerf sensoriel qui véhicule de façon centripète l'influx olfactif et est intimement lié au système limbique.

Ce nerf présente 3 caractères particuliers:

- Le nerf olfactif, est constitué de filets nerveux sensoriels situés dans l'étendue de la tache olfactive (2cm²) au plafond de la cavité nasale. 2
- Dans le développement embryologique et phylogénétique, l'appareil olfactif est directement pédiculé sur la vésicule cérébrale antérieure. Il s'agit donc d'un faisceau extériorisé du système nerveux central.
- En raison de son développement particulier, il est le seul nerf crânien à ne pas avoir de connexions directes avec le thalamus.

Le nerf olfactif présente plusieurs particularités intéressantes, notamment le fait que les neurones qui le constituent sont capables de se régénérer (c'est le seul nerf crânien ayant une capacité de régénération durant toute la vie). Il est également le seul nerf du corps à relier directement l'extérieur du corps (l'air de la cavité nasale) à l'encéphale et plus précisément à une partie du cerveau.

1.2. Description :

1.2.1. Origine:

Il dérive de la placode nasale embryonnaire et est constitué de neurones récepteurs olfactifs. Chez l'humain, le nerf olfactif prend naissance au niveau de la muqueuse olfactive dans la partie antérosupérieure de la cavité nasale. Il est situé au plafond de la cavité nasale¹, et l'ensemble de l'appareil olfactif (bulbe et tractus)

¹ « Nerf olfactif (12).pdf ».

repose sur la lame criblée de l'ethmoïde et sous la face inférieure du lobe frontal du cerveau.

1.2.2. Trajet: [121]

Les fibres issues des bulbes cheminent caudalement dans l'espace subarachnoïdien puis traversent les foramens de la lame criblée de l'ethmoïde.

1.2.3. Terminaison: [121]

Les neurofibres du nerf olfactif s'épanouissent en filet au sein de la muqueuse olfactive, au niveau du toit des fosses nasales, en deux ensembles:

- Les nerfs olfactifs latéraux, au niveau du cornet nasal supérieur.
- Les nerfs olfactifs médiaux, au niveau du septum nasal.

Situation

Vue inférieure du cerveau

olfactif (I)

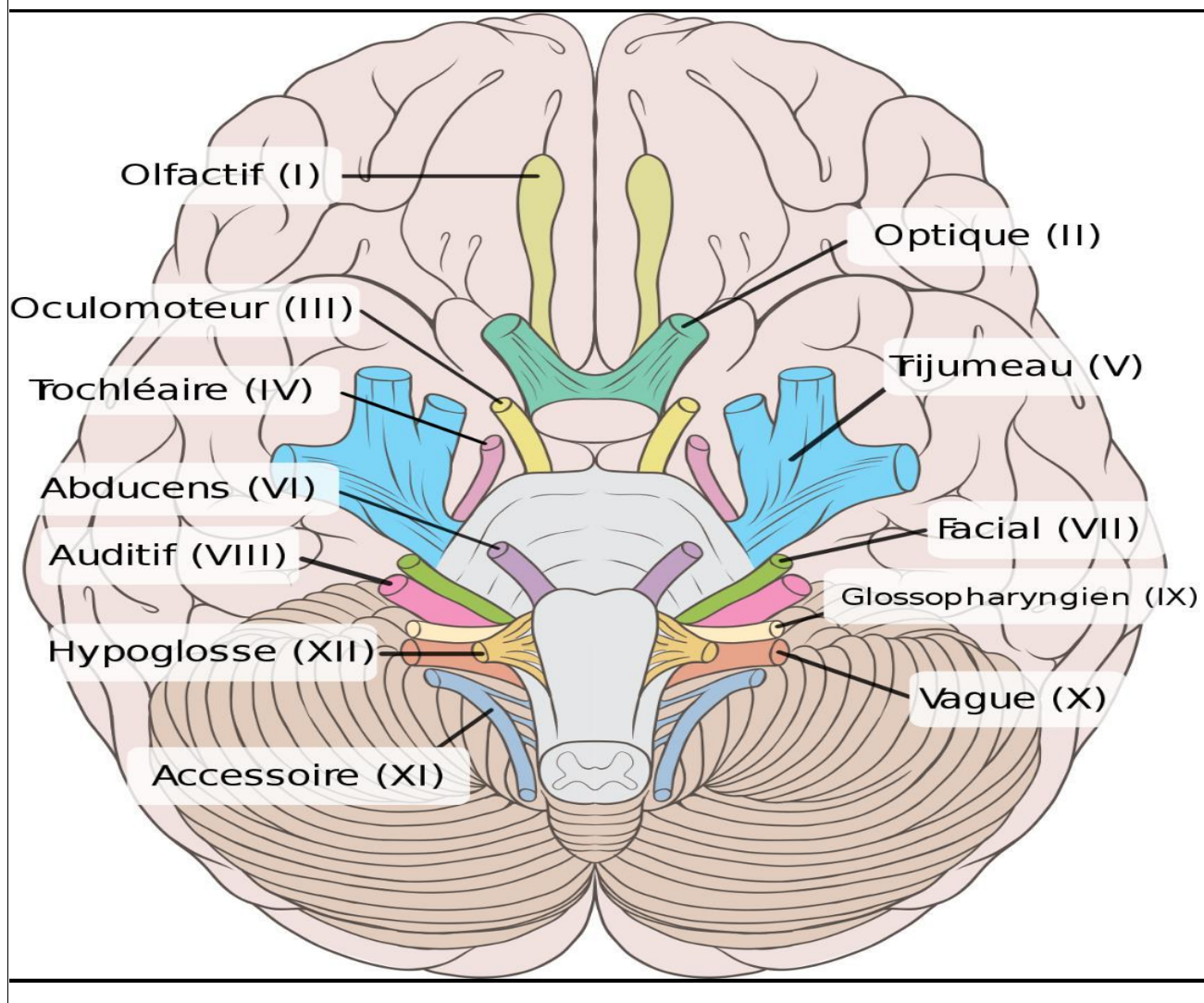


Figure 1. Anatomie des nerfs crâniens [121]

2. La placode olfactive :

La première ébauche de l'organe de l'olfaction apparaît dès la quatrième semaine du développement: ce sont les placodes olfactives, zones épaissies de l'ectoderme de chaque côté du bourgeon frontal à l'extrémité céphalique de l'embryon.

2.1. Morphologie :

La muqueuse olfactive est une petite zone de la muqueuse de la cavité nasale (muqueuse pituitaire) située au dessus d'un plan horizontal passant par le bord libre du cornet nasal supérieur . Cette muqueuse est constituée par :²

- Une zone pigmentaire jaune (locus luteus) localisée sur la face médiale du cornet nasal supérieur et sur la partie latérale du septum nasal (2 à 3 cm² de surface).
- Une zone sensorielle centrale appelée tâche olfactive (1,5 cm² de surface) contenant les cellules réceptrices olfactives.
- Epithélium.

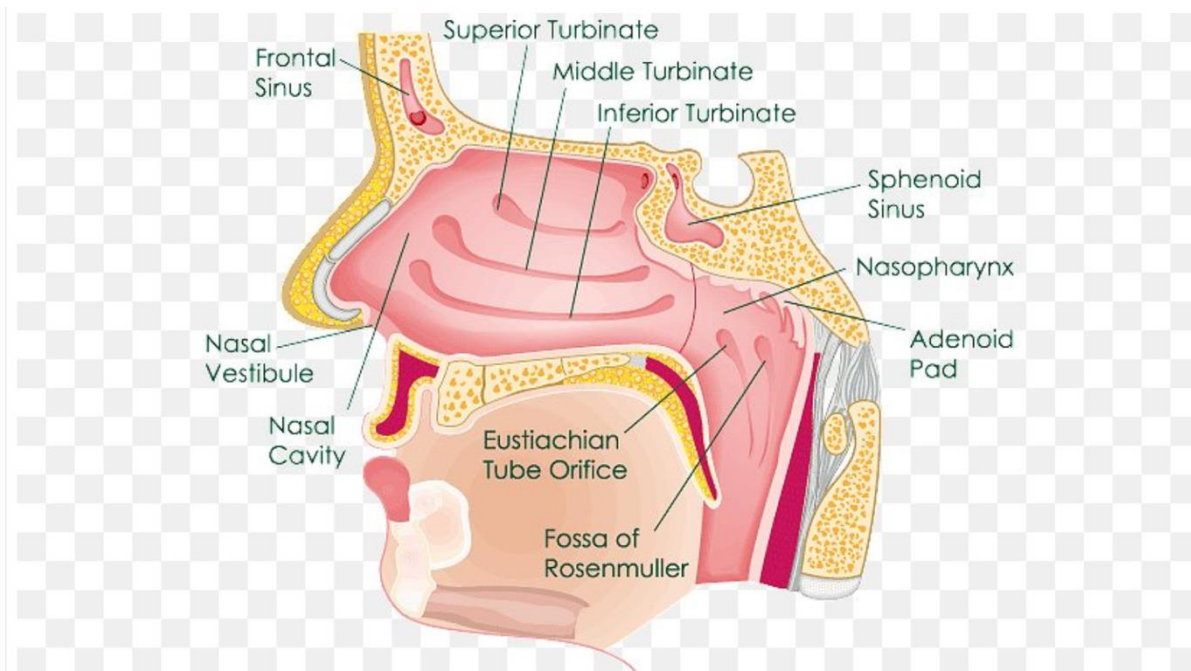


Figure 2. Rappel anatomique de l'organe de l'olfaction [85]

² « FMPMC-PS - Histologie organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1.pdf », s. d.

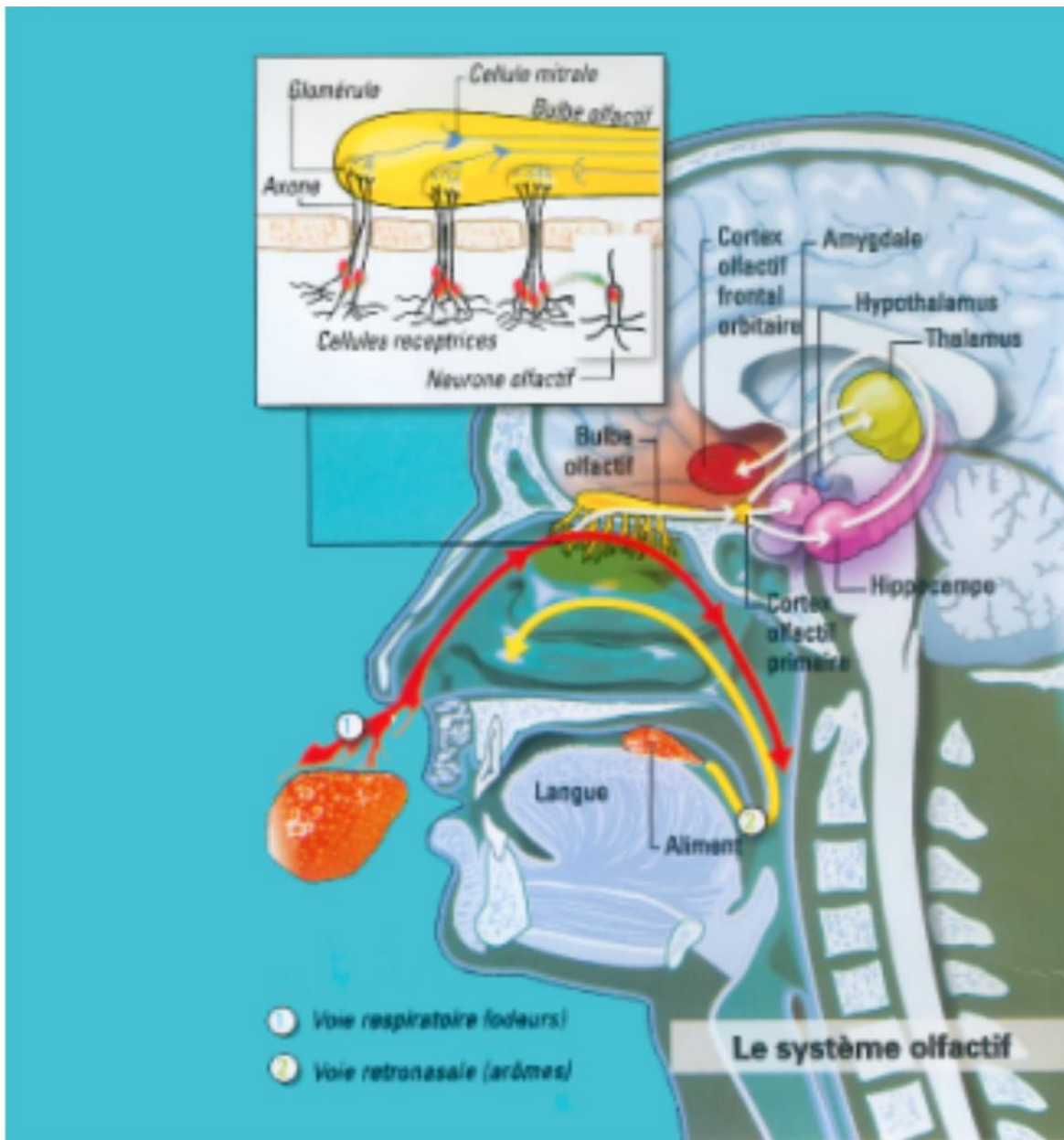


Figure 3. Représentation schématique de la localisation de l'organe olfactif [84]

2.2. Structure: [2]

La muqueuse olfactive est un neuro-épithélium dit pseudo-stratifié car bien que présentant une seule couche de cellules, ses noyaux cellulaires se regroupent à différents niveaux, donnant l'impression de plusieurs couches cellulaires. Il est représenté de quatre types cellulaires:

- Les cellules réceptrices olfactives, véritables neurones dont les projections remontent jusqu'au bulbe olfactif.
- Les cellules de soutien, qui ont un rôle de support et de protection et qui sécrètent une partie du mucus olfactif.
- Les cellules basales, qui ont la propriété de se différencier en nouvelles cellules réceptrices au cours de la vie.
- Les cellules glandulaires, sécrétant le mucus, qui se rassemblent dans une structure appelée glande de bowman.



Special Senses

Olfactory Receptors in the Nose

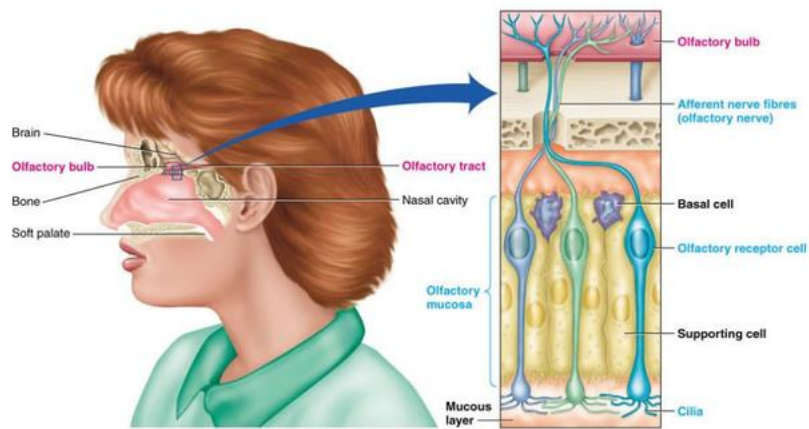


Figure 4. La muqueuse olfactive [87]

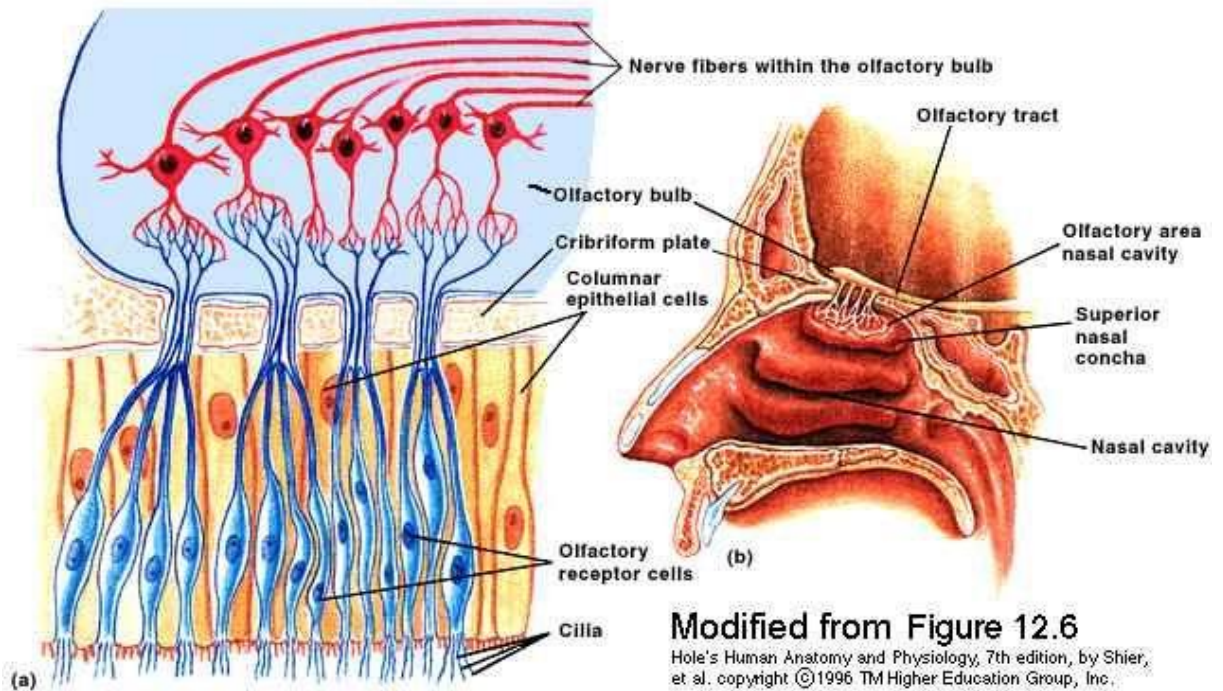


Figure 5. La muqueuse olfactive [89]

2.2.1. Les cellules réceptrices olfactives (cellules de Schultze) :

Les neurones récepteurs olfactifs (NRO) sont les cellules centrales de l'épithélium olfactif dans la mesure où ils sont responsables de la transduction de l'information olfactive perçue dans l'environnement vers le cerveau. Les NROs sont des neurones bipolaires. Ils présentent un premier pôle appelé apical, orienté vers la cavité nasale, et un second pôle appelé basal, orienté vers la partie profonde de l'épithélium. Les NROs présentent, au pôle apical, une ramification dendritique unique. À son extrémité, la dendrite apicale présente un renflement appelé **bouton olfactif**. Le bouton olfactif se prolonge ensuite par un certain nombre de ramifications, des microvillosités, plus petites et multiples, appelées **cils olfactifs**. C'est à la surface des cils olfactifs que sont exprimés les récepteurs olfactifs. Le NRO présente un corps cellulaire situé dans le premier tiers de la muqueuse. Au niveau du pôle basal, les NROs émettent un axone permettant de communiquer avec le bulbe olfactif chez les vertébrés vivant en milieu aérien. Les axones quittent l'épithélium olfactif en traversant la lame basale et

se regroupent en faisceaux qui sont entourés de cellules gliales engainantes spécialisées (Olfactory Ensheathing Cells en anglais).

2.2.2. Les cellules de soutien:

L'épithélium olfactif et les NROs sont soumis en permanence aux agressions en provenance du milieu extérieur (polluants, allergènes, etc.). Les cellules de soutien ont un rôle protecteur pour les NROs, elles dégradent un grand nombre des composés nocifs.

2.2.3. Les cellules basales:

L'épithélium olfactif est une des rares régions du système nerveux à présenter une neurogenèse à l'âge adulte. Il existe, au niveau basal de l'épithélium olfactif, un réservoir de cellules souches (des précurseurs neuronaux) qui se divisent en permanence et permettent le renouvellement des NROs lorsque ceux-ci meurent.

2.2.4. Les glandes de Bowman:

Ces cellules sont présentes dans la muqueuse et dans la sous muqueuse et sécrètent le mucus tapissant l'épithélium olfactif. Ces cellules sont organisées en glandes appelées glandes de Bowman; ces glandes se répartissent dans toute la muqueuse olfactive (dans le chorion).

Le rôle du mucus est de fournir un environnement approprié aux cellules (pH, ions ...) et de protéger l'épithélium du milieu externe (variations de température, d'humidité, poussières, pollens...).

Le mucus contient un type particulier de molécules, appelées OBP (Odorant Binding Protein), qui permettent d'augmenter la rétention des molécules odorantes et de les concentrer pour faciliter leur détection par les récepteurs olfactifs adéquats.

Il est principalement constitué de mucopolysaccharides, de protéines diverses et de sels. Il contient de nombreuses enzymes de dégradation et des protéines de liaison (ex: albumine).

Le mucus contient également des anticorps et des enzymes qui vont protéger les récepteurs olfactifs des infections (Tegoni et al., 2000).

II. Physiologie :

1. Rôle de l'épithélium olfactif :

L'épithélium olfactif est la première structure de traitement des informations olfactives. Chaque cellule réceptrice olfactive ne code que pour un seul type de récepteur olfactif, qui ne détectera qu'un ensemble de molécules chimiques défini.

Ce système sensoriel de l'olfaction est directement lié au cerveau. Cela implique une protection très forte des neurones qui sont susceptibles d'entrer en contact avec de nombreuses molécules délétères, poussières, bactéries et virus. Cette protection épithéliale est triple:

- Barrière physique : épithélium à jonction serrée avec transporteur à efflux.
- Barrière enzymatique: le mucus sécrété a une très forte activité de dégradation et de métabolisation.
- Barrière temporelle : Les cellules de l'épithélium nasal sont ciliées et évacuent continuellement le mucus (vers l'œsophage) .

2. La neurogenèse :

Les interneurones du BO sont renouvelés de façon constante, chez l'adulte.

La neurogenèse est un long processus qui comporte plusieurs étapes depuis la zone sous-ventriculaire (ou subventriculaire) des ventricules latéraux (SVZ) jusqu'au BO: la prolifération, la migration, la différenciation et l'intégration de nouveaux neurones. Le BO est la zone du cerveau adulte où se déroule le renouvellement le plus important en quantité des nouveaux neurones. La voie d'entrée des neurones néoformés dans le BO correspond à la zone sous-épendymaire en position centrale de

l'architecture bulbaire, une zone terminant la partie rostrale des ventricules latéraux.

Elle a été établie par la découverte de figures mitotiques dans la couche basale du neuro-épithélium chez l'adulte. Le marquage auto-radiographique par la thymidine tritiée permet d'établir l'existence d'une neurogenèse active durant toute la vie. Les travaux de Costando et Becker (1986) démontrent l'existence de ce renouvellement même après section ou lésion des nerfs olfactifs. En effet, si la lésion des nerfs olfactifs s'accompagne d'une dégénérescence des terminaisons axonales au niveau des glomérules du bulbe olfactif, les neurorécepteurs néoformés développent un prolongement axonique qui traverse la lame criblée de l'ethmoïde pour établir de nouvelles connexions avec ces glomérules. Le « turn over » des neurorécepteurs est de 30 jours.

3. Topographie :

La surface exacte du neuroépithélium olfactif chez l'homme n'est pas encore bien établie. Elle est estimée environ à 1 à 2,5 cm² chez l'homme. La distribution exacte de la muqueuse olfactive chez l'homme n'est pas bien établie (9). Il y a un accord général selon lequel la muqueuse olfactive recouvre la partie supérieure de la chambre nasale incluant une grande partie de la lame criblée et des cornets supérieurs, la partie supérieure du septum et certains secteurs des cornets moyens (9-11). Cette topographie explique la localisation haute au niveau de la lame criblée des tumeurs olfactives et les possibilités de propagation intracrânienne.

On trouve également des plages isolées de ce même épithélium dans les cellules ethmoïdales antérieures expliquant l'envahissement précoce et pour certains, l'atteinte presque habituelle de l'ethmoïde.

Le sinus sphénoïdal pourrait aussi contenir des plages de cet épithélium, donnant naissance aux rares formes tumorales olfactives à topographie rhinopharyngée.

Enfin il existerait également des îlots de cellules olfactives en certains points éparpillés dans la muqueuse pituitaire responsable de localisations aberrantes.

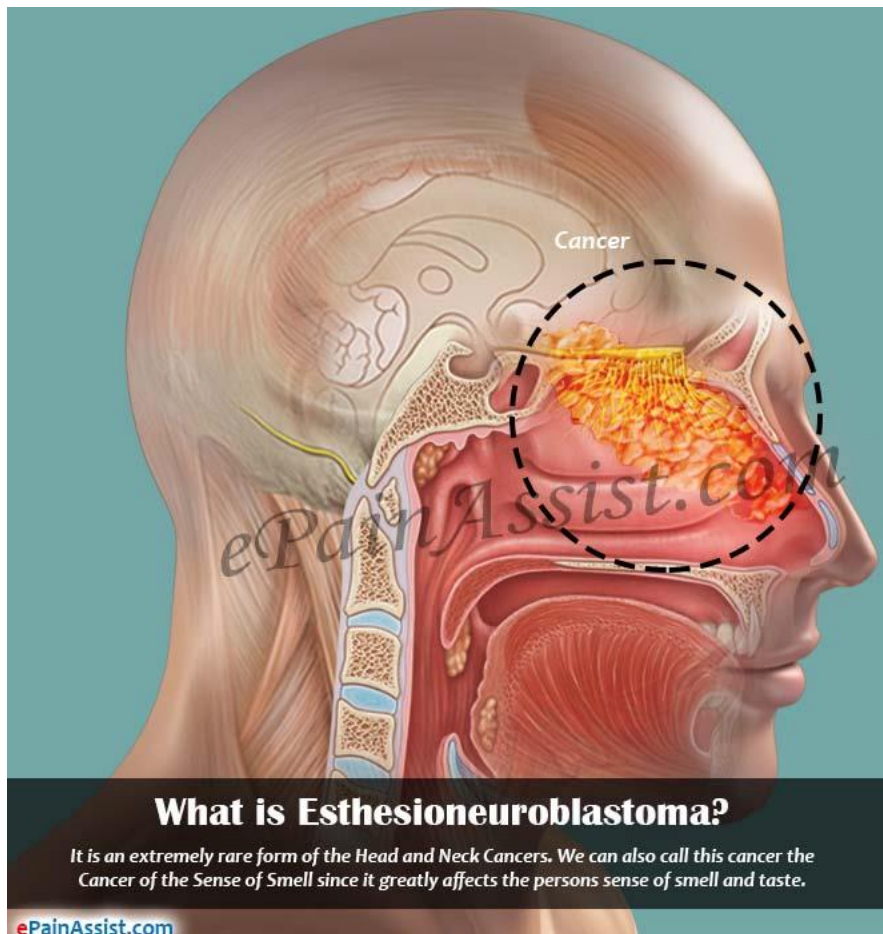


Figure 6. Topographie de l'esthésioneuroblastome ou neuroblastome olfactif [117]

Areas of the Body Where Esthesioneuroblastoma Tumors May Form

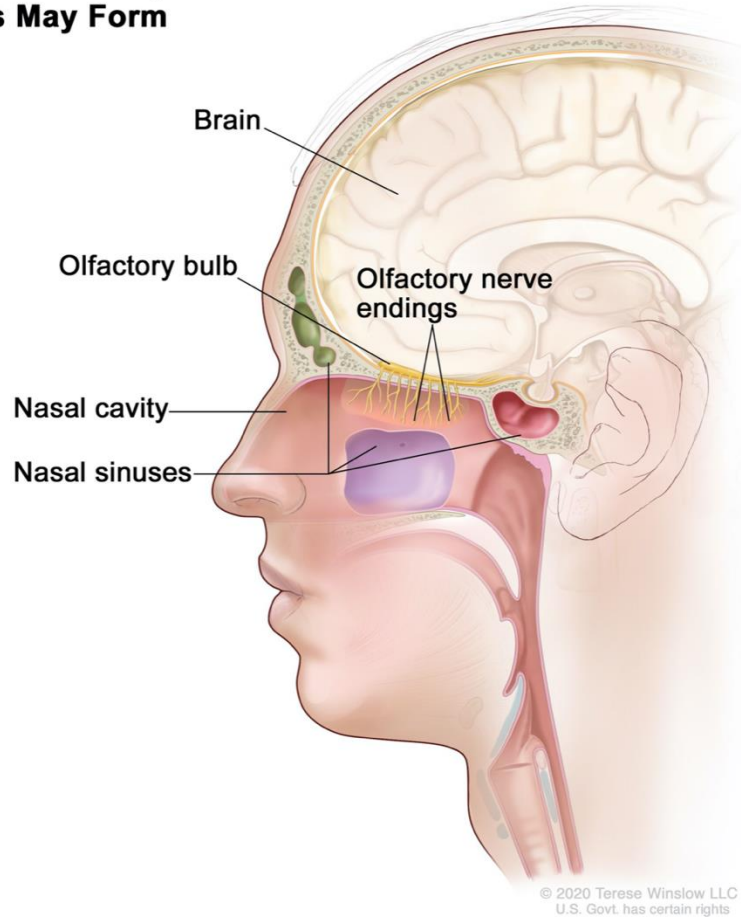


Figure 7. Montrant le point de départ de l'esthésioneuroblastome [88]

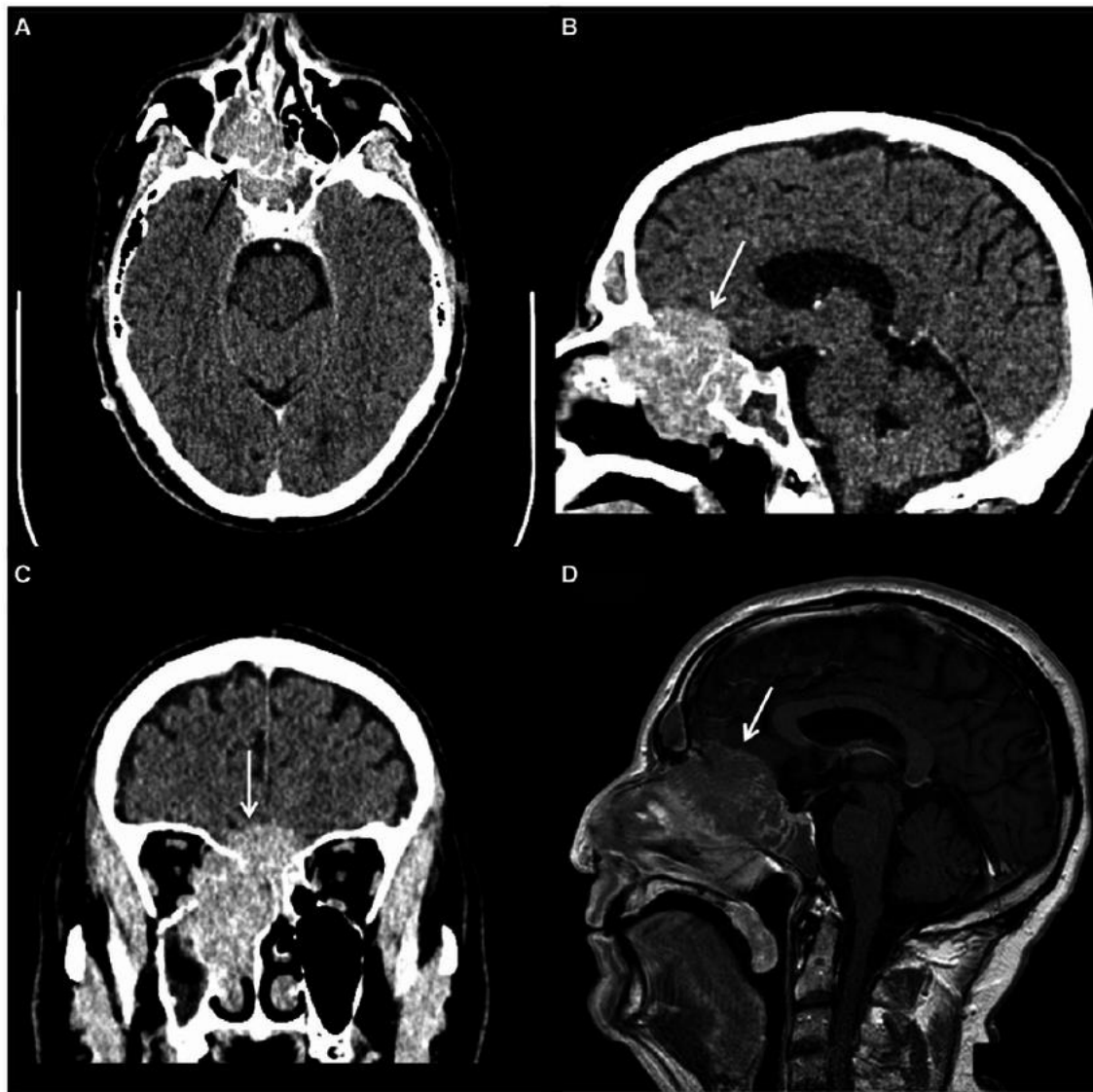


Figure 8. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). Axial (A), sagittal (B) and coronal (C) images from a contrast-enhanced CT examination demonstrate an enhancing mass lesion centred on the right cribriform plate extending intracranially (white arrows) into the anterior cranial fossa and the right nasal cavity. (D) Sagittal T1-weighted image from an MRI scan in the same patient showing the right nasal cavity mass extending into the anterior cranial fossa. Biopsy confirmed an olfactory neuroblastoma.

III. Histoire naturelle de l'esthésioneuroblastome : [118]

L'attention portée à la maladie fut en premier menée par Berger et al (David) en 1924. Deux types histologiques ont été décrits par Berger et al. Le premier comportait des cellules cylindriques disposées autour d'une lumière formant des rosettes.

Le deuxième comportait des bandes et couches cellulaires indifférenciées avec un cytoplasme abondant et une paroi cellulaire à peine visible rappelant le neuroblastome ou le rétinoblastome. Un fond intercellulaire neurofibrillaire, et des régions nécrotiques ont aussi été notées. En raison de l'absence de connexions avec le système nerveux central, Berger a considéré que la tumeur prenait son origine des cellules sensorielles de la muqueuse olfactive. Selon ses études Berger a conclu que les cellules formant les rosettes supportent les cellules. Les cellules indifférenciées avec un fond neurofibrillaire sont les cellules nerveuses de l'organe olfactif.

Pour les tumeurs où les deux types cellulaires sont trouvés, elles sont nommées esthésioneuroépithélium en raison de leur maturité. Si les rosettes sont absentes et la tumeur est uniquement composée de petites cellules rondes avec un fond neurofibrillaire, ressemblant au neuroblastome, elle est nommée esthésioneurocytome.

IV. Physiopathologie:

Toujours peu connue, les premières analyses moléculaire de l'ENB ont été établies par Carney en 1995 [72]. Ses études se basant sur la détermination quantitative par

RT-PCR des niveaux d'expression du gène (hASH1)=Human Achaete-Scute Homologue 1 dans l'ENB [119]. hASH1 est incriminé dans le développement des neurones olfactives immatures, cependant le marqueur OMP(olfactory Marker Protein) n'est pas exprimé par cette tumeur. Ceci indique que l'origine de l'ENB sont les cellules de la crête neurale immatures du neuroépithélium. En outre hASH1 est responsable de la différenciation neuroendocrine [73]. Une autre étude menée par TAGGART ET AL met en avant la corrélation entre le taux de positivité de hASH1 et le grade tumoral .[74]

Le moment où une tumeur acquiert la propriété de former de nouveaux vaisseaux résulte d'un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et antiangiogénique, et ce processus est appelé switch angiogénique, et la néoangiogenèse est incriminée dans la dissémination tumorale.[75]

L'angiogenèse tumorale, qui est incriminée dans chaque processus tumoral n'est que partiellement comprise dans l'ENB, les études menées retrouvent une activation du STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) par phosphorylation qui entraînent par conséquent la transcription du HIF-1 α (facteur induit par l'hypoxie) [76], ce dernier induit la transcription de l'Epo et son récepteur EpoR, ces deux derniers exprimés par la tumeur participent à la genèse des cellules de l'ENB.

Ces cellules produisent l'EPO qui agit de façon autocrine et favorise la néoangiogenèse.

hASH1 active la transcription de la BCL-2, qui agit comme facteur anti-apoptotique, mais participe aussi au système HIF-1 α /EPO/EOPR/BCL-2 qui est incriminé dans l'angiogenèse [77]. hASH1 active la transcription du BCL-2, donc l'anti-bcl2 est un candidat promis dans le traitement de l'ENB de haut grade, ainsi bloquer hASH, bloquera aussi l'activité du BCL-2 [78].

Des études ont montré que l'expression de la BCL2 par l'ENB est associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie, mais de mauvais pronostic [79].

Les données expérimentales ont rapporté que le bortezomib sensibilise les cellules de l'ENB humaines primaires à l'apoptose induite par TRAIL (tumor-necrosis-factor related **apoptosis** inducing ligand), la combinaison de ces deux agents a induit efficacement l'apoptose des cellules tumorales primaires BCL-2 positives.[80]

Le bevacizumab, qui est un anti-angiogénique qui a stabilisé la maladie d'un cas métastatique d'un ENB pendant 28 mois [81].

Le VEGF qui participe aussi à l'angiogenèse tumorale par la formation de nouveaux vaisseaux est régulée par le gène BCL2.

Les cellules de l'ENB expriment trois récepteurs: (TrkA, TrkB) (Tropomyosin receptor kinase) de haute affinité, et d'autres avec une affinité moindre: les récepteurs (p75NR). Les deux premiers sont exprimés dans presque tous les ENB, cependant les p75NR sont exprimés sont 60-100%. Ces neurotrophines stimulent la croissance et la survie des cellules neuronales.

La surexpression de TrkB participe à la cancérogenèse la voie d'activation de l'ERK (Extracellular signal-regulated kinases) et AKT (protéine kinase B). Ceci améliore la maintenance des cellules initiatrices des tumeurs cérébrales (BTICs) et entraîne la promotion de la formation des métastases des adénocarcinomes pulmonaires [82 ,83]. De façon similaire, p75 N promouvoit la survie et la prolifération des BTICs et cet effet nécessite le clivage du p75NR par α et γ sécrétase [84].

En revanche TrkA agit comme facteur pro-apoptotique et antiangiogénique et son expression est reliée à un meilleur pronostic dans les neuroblastomes olfactifs pédiatriques. La surexpression de TrkB dans le neuroblastome olfactif de l'enfant est reliée à un mauvais pronostic et à une résistance à la chimiothérapie. Dans la phase I, des essais cliniques, l'inhibiteur TRK Lestaurtinib a assuré la stabilisation de la maladie dans l'ENB récurrent/ réfractaire, son efficacité doit être évaluée dans de futures études.

La mutation p53 est suspecte également d'être incriminée, vu son implication dans un grand nombre de tumeur. La mutation p53 est responsable de 40,6% des cancers de la tête et du cou. Dans l'ENB la mutation P53, n'est pas toujours retrouvée, mais on retrouve la surexpression de la p53, ou une expression aberrante, ou encore des mutations ponctuelles. Les aberrations p53 apparaissent probablement à des stades ultérieurs du développement ou de la progression tumorale et ne sont pas impliquées dans la cancérogenèse initiale. [85,86,87]

Diverses études, recherchent le rôle des virus dans la genèse de l'ENB, notamment les adénovirus, mais son rôle n'est pas clairement prouvé dans la carcinogenèse.

Cependant, on a pu sur des tumeurs développées chez le chat, retrouver des séquences virales dans le génome des cellules tumorales, pareil pour les nitrosamines chez les rongeurs.

Les études continuent à élargir les recherches pour éclaircir l'étiopathogénie de l'ENB.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients pris en charge dans le service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES pour un esthésioneuroblastome. Sa durée était de 7 ans de 2012 à 2019.

Le matériel utilisé pour la réalisation de notre étude comprenait :

- Les registres d'hospitalisation des malades du service de radiothérapie.
- Les dossiers médicaux des malades du service de radiothérapie.

Les critères d'inclusion :

- Les cas inclus dans notre étude sont des patients , homme et femme de tout âge, vus et traités pour esthésioneuroblastome au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès, dont le dossier médical était exploitable sur les différents aspects cliniques, paracliniques , thérapeutiques et évolutifs.

Les critères d'exclusion :

- Les cas dont l'examen anatomopathologie est non concluant
- Dossiers inexploitables

II. Méthodologie de travail :

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémio-cliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Pour aborder cette étude nous avons utilisé une fiche d'exploitation (ci-dessous) regroupant les éléments suivants :

- L'identité, l'âge, l'index du patient, la date de sa première consultation
- Le motif de consultation
- Les antécédents, les facteurs de risques
- Les données de l'interrogatoire

- Les données de l'examen clinique complet avec un examen orl à la recherche de signes rhino-sinusiens et extra sinusiens, ophtalmologiques, neurologiques
- Les données histologiques
- Stade anatomoclinique
- Le bilan radiologique (TDM, IRM) avec une classification de Kadish et Dulguerov
- Le bilan biologique récent
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur accompagné du grade histopronostique de Hyam's
- Les traitements instaurés (chirurgical, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée)
- L'évolution à court et à long terme ainsi que le bilan de contrôle

III. Saisie et analyse des données :

Les données ont ensuite été saisies et analysées par le logiciel Excel en se basant sur les différents paramètres de la fiche d'exploitation.

L'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SPSS .

IV. Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

ÉTUDE DES CAS CLINIQUES

Observation n°1:

Il s'agit de la patiente T.C âgée de 62 ans, sans antécédents pathologiques notables, mariée et mère de 5 enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Fès bénéficiaire de la CNSS, sans antécédents pathologiques notables, pas de cas similaire dans la famille et sans facteurs de risque particuliers.

Le début de la symptomatologie remontait à 4 mois avant son hospitalisation par l'installation de céphalées d'intensité modérée à intense, rebelles au traitement antalgique de pallier 1, accompagnées d'une obstruction nasale, la patiente a aggravé son état dans les 2 mois qui suivent par l'installation d'un ralentissement psychomoteur le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, elle a consulté en privé, puis a été référée au service de neurochirurgie.

L'examen clinique, retrouve une patiente avec un OMS à 3, obnubilée avec agitation épisodique sans déficit moteur au niveau des membres inférieurs, le reste de l'examen clinique est normal.

L'examen neurologique avait retrouvé un tableau d'HTIC (hypertension intracrânienne), la patiente a donc bénéficié d'un bilan radiologique.

Une TDM cérébrale objectivant: un volumineux processus tumoral de l'étage antérieur de la base du crâne, latéralisée à droite avec une double composante intracrânienne majoritaire et ethmoïdale supérieure bilatérale avec extension endo-orbitaire droite, évoquant dans un premier temps un esthésioneuroblastome.

Le bilan d'extension a été complété par une IRM cérébrale, confirmant le processus lésionnel basifrontal droit, de contour polycyclique qui est décrit en hyposignal T1 et hypersignal T2 hétérogène, rehaussé après contraste, le processus présentait les rapports et les extensions suivantes:

- En avant et latéralement, vient au contraste des muscles: droit interne et supérieur avec infiltration de la graisse extra conique du globe oculaire droit.
- En bas il envahit les cellules ethmoïdales moyennes et postérieures.
- En haut, il comprime le splénium du corps calleux et la corne frontale du ventricule latéral avec effet de masse sur la ligne médiane responsable d'un engagement sous falcoriel.
- En arrière, il vient au contact du globe oculaire gauche avec respect du liséré graisseux.
- FCP d'aspect normal
- Sinus dure-mériens perméables.

La tumeur a été classée stade C selon la classification de Kadish, et T4,N0,M0.

Suite à cela une biopsie par voie endonasale du processus ethmoïdo-frontal a été faite et portait sur une prolifération tumorale maligne disposée en nappes diffuses.

Les cellules tumorales sont arrondies de petite taille, au noyau rond, à chromatine vésiculeuse parfois nucléolée.

Le cytoplasme est amophile mal limité. Ces cellules sont mêlées à des éléments inflammatoires réactionnels type lymphocytes et plasmocytes signant un processus tumoral malin indifférencié grade 3 de Hyam's. Un complément immunohistochimique a été réalisé: les cellules exprimaient de façon intense et diffuse la cytokératine ce qui confirme leur nature épithéliale .

Vu l'extension locale de l'ENB, celui-ci a été jugé inopérable par les neurochirurgiens, puis la patiente a été adressée au service de radiothérapie du CHU de Fès pour discuter l'attitude thérapeutique, la patiente a malheureusement aggravé son état, et décéda quelques jours après.

Observation n°2 :

Il s'agit du patient H.E.H de 18 ans, célibataire, tailleur, originaire et habitant à Meknès, ramédiste, sans antécédents pathologiques notables et pas de cas similaire dans la famille, ayant comme facteur de risque l'exposition aux particules poussiéreuses.

Le début de la symptomatologie remontait à 1 an avant son hospitalisation par l'apparition d'une obstruction nasale gauche intermittente associée à une hyposmie avec rhinorrhée claire gauche sans épistaxis, cette symptomatologie s'est compliquée après 1 mois par une baisse rapide de l'acuité visuelle du côté gauche avec exophtalmie homolatérale, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

L'examen clinique retrouvait un patient en bon état général , avec à l'examen ORL :

- Un élargissement de la base de la pyramide nasale
- Une diminution du flux nasal gauche
- Une rhinoscopie antérieure retrouve une hypertrophie du cornet inférieur gauche
- L'examen de la cavité buccale est sans particularités
- l'examen des aires ganglionnaires retrouve une adénopathie jugulocarotidienne gauche faisant environ 3 cm de diamètre ferme mobile et indolore .
- L'examen ophtalmologique retrouve une acuité visuelle à 0 avec une exophtalmie non axile gauche et une ophtalmoplégie complète.
- L'examen neurologique est sans particularités, ainsi que le reste de l'examen .

Une IRM a été accomplie rapportant un aspect évocateur d'un processus tumoral ethmoïdonasal gauche envahissant l'orbite, le sinus maxillaire homolatéral avec

exophtalmie homolatérale grade 2, sans envahissement intracrânien, cartilage non infiltré, les parties périorbitaires et l'os orbitaire sièges de métastases évoquant le diagnostic d'un ENB, la limite profonde ainsi que la limite de résection du nerf optique sont infiltrées par la tumeur, les limites de résection de la paupière et le globe oculaire sont saines, la tumeur a été classée stade D selon la classification de Kadish, et T3N1M0 selon la classification de Duguelrov.

Une exérèse chirurgicale par voie externe a été réalisée avec un curage cervical gauche et une exentération de l'orbite gauche, l'exérèse macroscopique est satisfaisante avec résidus microscopiques(chirurgie R1).

L'anatomopathologie a reçu un fragment mesurant 8x4,5x1,5cm comportant des adénopathies. L'étude de la résection tumorale fragmentée comportait plusieurs fragments osseux mesurant de 1,5x0,5cm à 3x3x0,5 cm, ainsi que des fragments tissulaires mesurant de 1,5x1 cm à 3x2 cm.

Ces fragments ont été inclus en totalité dans 8 blocs. L'étude de la pièce qui comportait le globe oculaire, retrouve un fragment osseux mesurant 5x4x2 cm et un tissu cutané mesurant 5x7x4 cm. À la coupe on note la présence d'une tumeur brunâtre homogène mesurant 7x2,8x3 cm, qui infiltre les parties molles postérieures du globe et de l'os. À l'examen microscopique, on a retrouvé 9 ganglions sur 29, siège d'une prolifération tumorale maligne faite de petites cellules rondes. Les cellules tumorales sont dotées de noyaux arrondis hyperchromatiques et atypiques avec quelques figures de mitoses, entourées d'un cytoplasme peu abondant basophile et réalisant par endroit des images de rosettes signant un esthésioneuroblastome Grade 2 de Hyam's.

Le patient a été staffé en RCP et la décision était de mettre le patient sous radiochimiothérapie concomittante, une chimiothérapie à base de cisplatine 100mg/m² et etoposide 120mg/m² et une radiothérapie 3D conformationnelle.

Après acquisition des données anatomique, ils ont été transférées au TPS .

Une radiothérapie adjuvante été programmée, radiothérapie conformationnelle 3D curative faite sur 33 séances de 2Gys x 5 fois /semaines donc 10 Gys / semaine fractionnées soit une dose totale de 70 GY en deux séries 46 GY suivie d'une série dr 24 GY du 11/08/2014 au 21/10/2014.

Le patient a présenté comme toxicité aigüe une radiodermite grade 3 de l'hémiface gauche et et comme toxicité tardive une paralysie faciale, une conjonctivite post radique et une baisse de l'acuité visuelle.

Le contrôle à 3 mois reposant sur un examen clinique complet, une nasofibroscopie et une CTAP revenues normales, et a objectivé un patient en bon état général.

Le patient est resté en bon contrôle loco-régional jusqu'à deux ans de la fin du traitement, puis il a été perdu de vue.

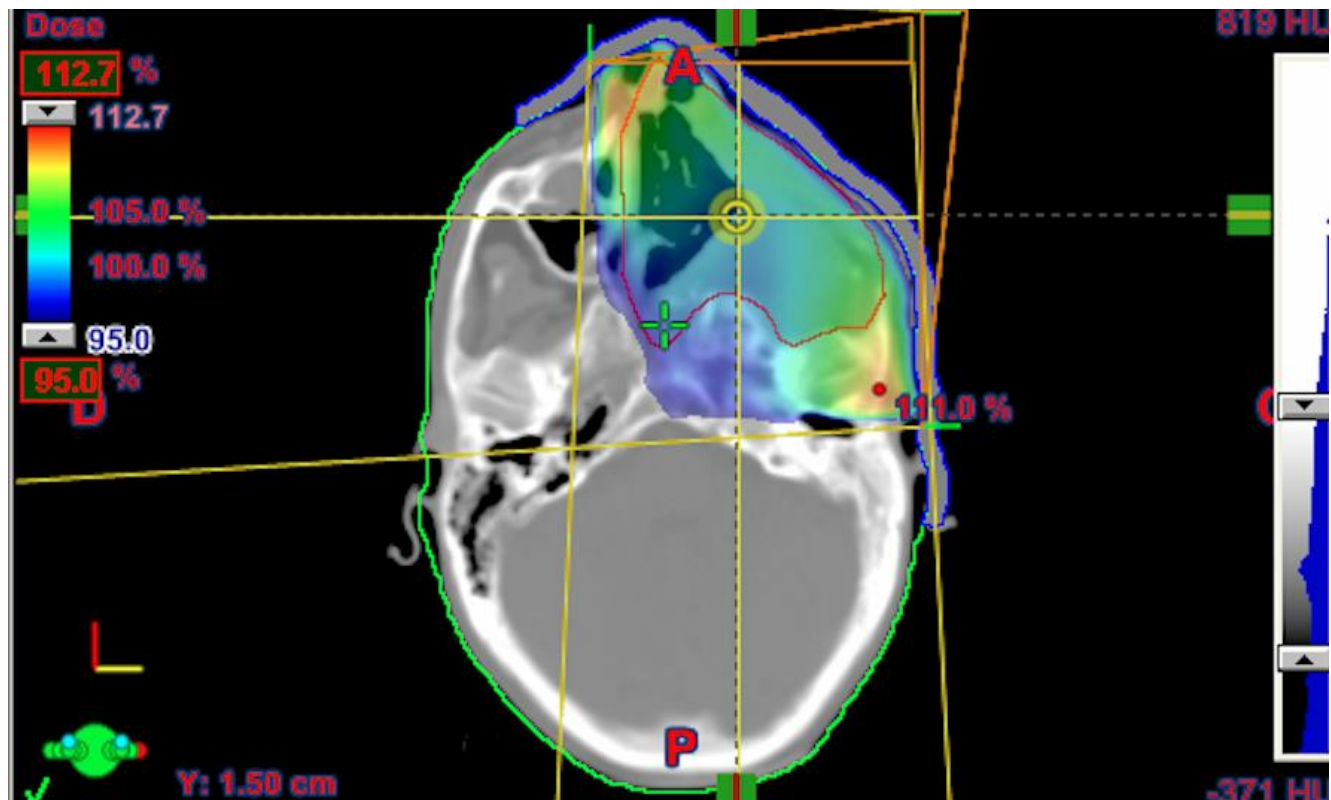


Figure 9. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II, montrant une coupe axiale du scanner de simulation de l'esthésioneuroblastome par technique 3D conformationnelle avec en iso dose 95%, couvre bien le PTV en utilisant 3 champs de traitement oblique antérieur droit (OAD) et deux obliques postérieurs droits (OPD, OPD1) ainsi que 2 champs de positionnement: antérieur (ANT POSI) et latéral droit (LD POSI). On note aussi l'utilisation de filtre en coin (triangle orange) pour diminuer la dose maximale dans les organes à risque tel chiasma optique, cristallin droit et gauche, tronc cérébral.

Observation n°3 :

Il s'agit de la patiente H.B âgée de 26 ans , mariée et mère de deux enfants, femme au foyer habitante à Fès, ramédiste sans antécédents pathologiques notables, pas de cas similaire dans la famille, et sans facteurs de risque particuliers.

Le début de la symptomatologie remontait à 4 ans par l'installation d'une obstruction nasale gauche associée à des rhinorrhées claires et une cacosmie sans épistaxis, la symptomatologie s'est aggravée par l'installation de douleurs sous-orbitaires et un larmolement intermittent gauche et chez qui l'examen clinique trouve une abolition du flux nasal gauche et conservé du côté droit, une rhinoscopie antérieure a été faite et montrait un processus de la fosse nasale gauche arrivant à la narine, la muqueuse étant d'aspect régulier et de couleur rose foncé, de surface lisse sans ulcération, non saignante au contact avec des rhinorrhées claires, la fosse nasale droite est normale, l'examen de la cavité buccale est normal, on a retrouvé d'ADPs ni de masses cervicales, l'otoscopie avait retrouvé un cérumen dans l'oreille gauche, l'oreille droite était normale. L'examen ophtalmologique était sans particularités.

La patiente a bénéficié d'une TDM nasosinusienne, qui montrait un processus tissulaire de la FN gauche contenant des calcifications et lysant les cloisons osseuses et se rehaussant de façon hétérogène de 66x28x46mm.

Sur le plan topographique :

- Latéralement il vient au contact de la paroi médiane du sinus maxillaire gauche qu'il lyse partiellement et qui est responsable d'une obstruction du méat moyen homolatéral avec comblement rétentionnel du sinus maxillaire. Il lyse la paroi médiale du cadre orbitaire gauche avec extension intra-orbitaire, extra conique, vient au contact du globe oculaire avec conservation de sphéricité.

- Médialement vient au contact du septum nasal qui est dévié à droite avec éperon osseux sans lyse de ce dernier .
- En haut il envahit quelques cellules ethmoïdales dont il lyse les parois et est responsable également d'un comblement rétionnel du sinus frontal gauche .
- En arrière il arrive au niveau de la choane gauche sans la dépasser .
- Respect du cadre orbitaire droit, et de son contenu.
- Bonne pneumatisation des autres sinus de la face, avec respect du relief muqueux du cavum, et absence d'anomalies sur les coupes passant par le crâne et l'étage cervical.
- Extension intra-orbitaire venant au contact du globe oculaire : la tumeur est classée stade C selon la classification de Kadish, et T4N0M0 selon la classification de Duguelrov.

L'IRM a montré un processus tumoral ethmoïdo-nasal gauche localement avancé avec extension sinusienne et orbitaire.

Une biopsie avec étude anatopathologique qui a consisté en l'étude de plusieurs fragments de 0.2x0.2x3X1cm, avec fragement osseux de 1x4cm. Ils sont examinés en totalité en 2 blocs. Histologiquement il s'agit d'une muqueuse nasale qui siège d'une prolifération tumorale maligne faite de nids et de massifs avec de rares rosettes.

Elle est faite de cellules arrondies, munies de noyaux plus augmentés de taille et hyperchromatiques. Des figures de mitoses sont notées. Ces cellules se disposent par endroit sur un fond fibrillaire. Le stroma tumoral est fibreux, et présente quelques foyers de nécrose et de calcifications signant un grade 3 de Hyam's.

Un complément immunohistochimique a été fait et a montré une expression de la chromogranine, synaptophysine sans expression de cytokératine.

La patiente a subi une exérèse endoscopique, puis a été adressée au service de radiothérapie pour complément de prise en charge.

La patiente a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante curative type Radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) à la dose de 66GY, 2Gys/séances, 1 fraction/jour, 5 fractions/semaine, du 21/02 /2019 au 17/04/2019.

Au cours de la radiothérapie la patiente a présenté comme toxicité aigüe une sensibilité oculaire, un œdème du visage et une perte des cils et des sourcils, et n'a présenté aucune complication chronique.

Le contrôle à 3mois a trouvé une patiente en bon état général en dehors d'une anosmie séquellaire sans signes de récidence loco-régional au scanner thoraco-abdomino-pevien et à la nasofibroscopie de contrôle.

Après un recul de 30mois, la patiente est restée en bon contrôle loco-régional.

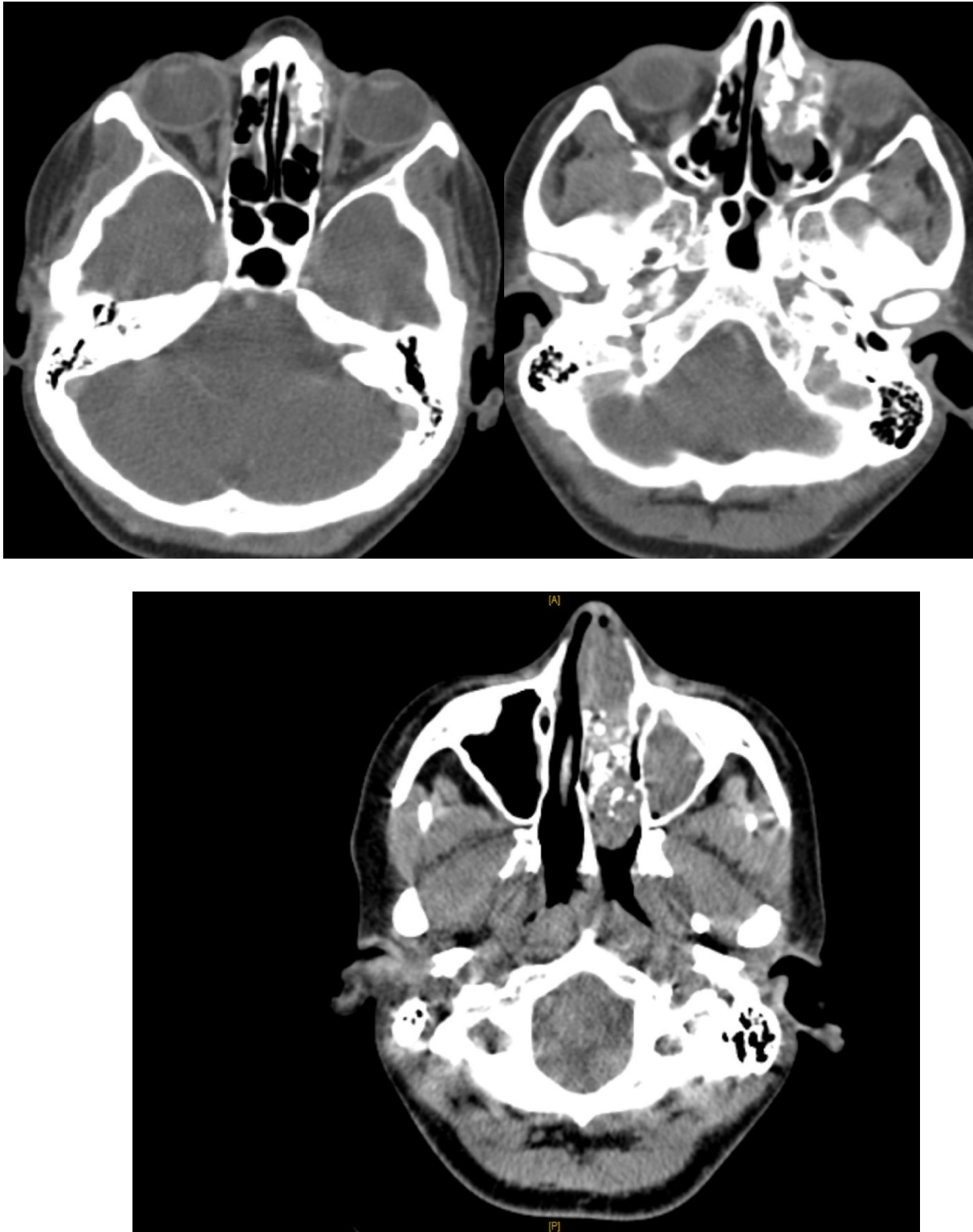


Figure 10. Description des trois clichés) : TDM montrant un processus tissulaire centré sur les cellules ethmoïdales gauches, mal limité, renfermant des calcifications et lysant les cloisons osseuses se réhaussant de façon hétérogène après contraste, présentant une extension à la fosse nasale qui est complètement comblée mesurant 66x28x46mm. (service de radiologie, CHU Hassan II de FES)



Figure 11. icônographie du service de radiologie CHU HASSAN II :coupe coronale d'une TDM d'une patiente ayant un esthésioneuroblastome, le processus tissulaire contenant des calcifications vient au contact de la paroi médiane du sinus maxillaire gauche dont qu'il lyse partiellement, obstruction du méat moyen et comblement du sinus maxillaire, médialement vient au contact du septum nasal qui est dévié à droite, en haut envahit les sinus ethmoïdales, comblement du sinus frontal, bonne pneumatisation du reste des sinus , lyse de la paroi du cadre orbitaire gauche et respect de la paroi du cadre orbitaire droit

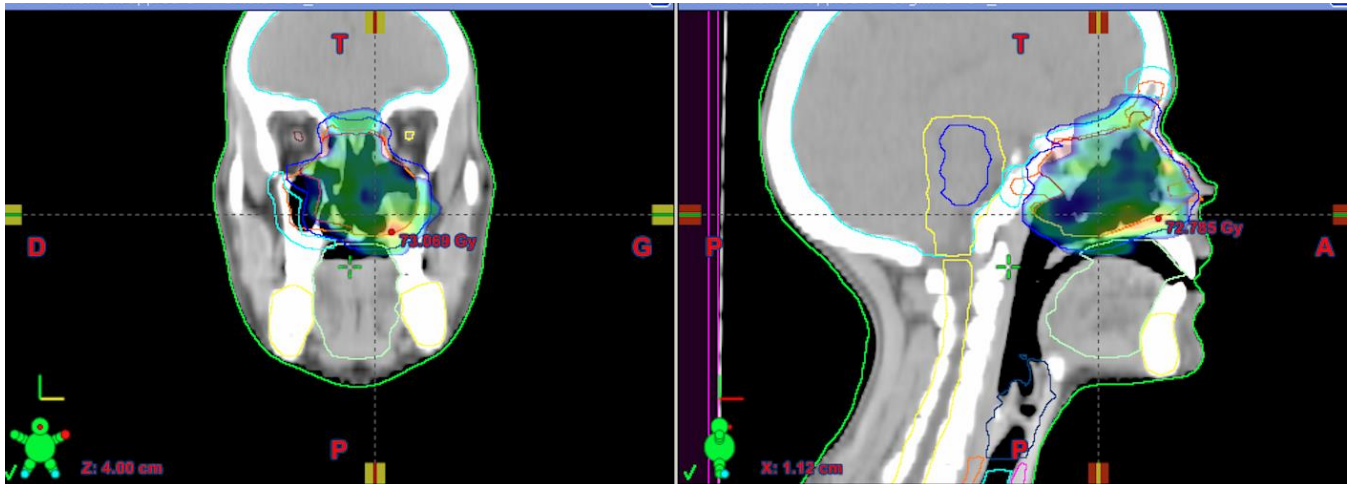


Figure 12. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II coupe axiale et frontale du scanner dosimétrique de la patiente H.B montrant l'isodose 95%. (I PTC +iso)

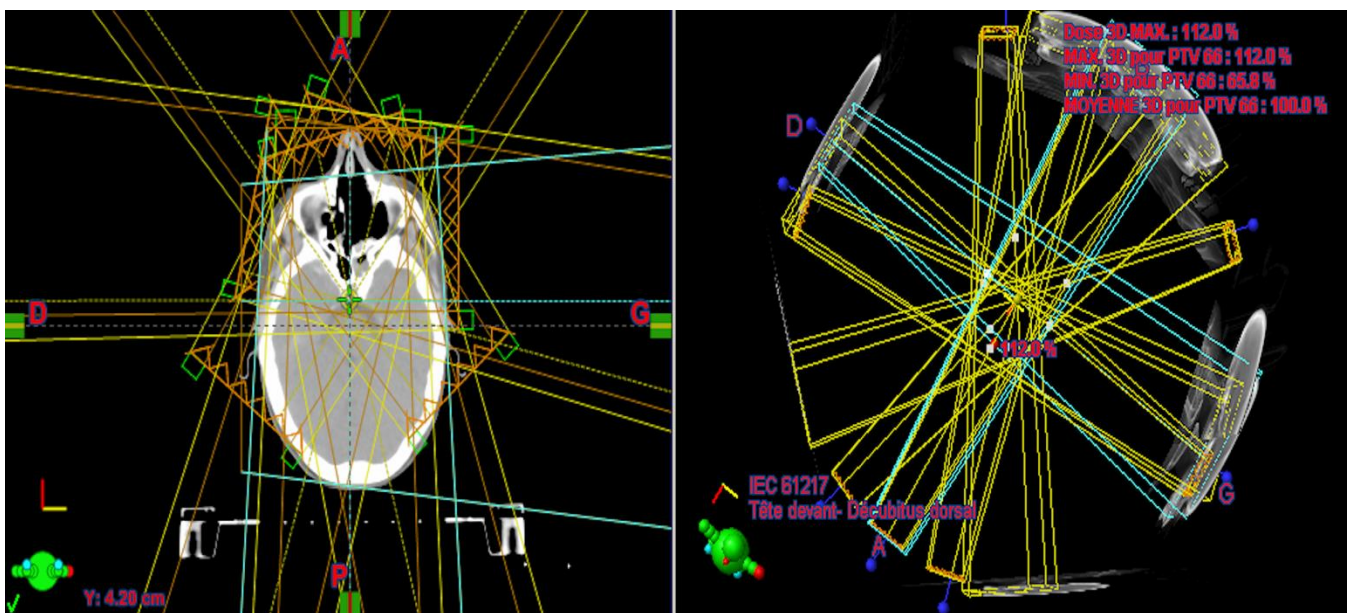


Figure 13. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II: coupe axiale du scanner dosimétrique fait pour la patiente E.F traité par technique d'IMRT montrant l'utilisation de 6 champs de traitement.

Observation n°4 :

Il s'agit du patient J.A âgé de 27 ans, habitant à Taounate, fellah de profession ramédiste, marié sans antécédents pathologiques notables, et sans cas similaire dans la famille, avec facteur de risque : une exposition aux particules nocives.

Le début de la symptomatologie remontait à 6 mois par l'apparition d'une tuméfaction latéro-cervicale gauche douloureuse évoluant progressivement de taille. Après 3 mois la tuméfaction s'est étendue à la joue gauche et l'œil gauche entraînant une baisse de l'acuité visuelle et une limitation de l'ouverture de la bouche, accompagnée d'une obstruction nasale, le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré ce qui a motivé sa consultation.

L'examen clinique retrouve un OMS à 1, un processus de la fosse nasale gauche arrivant au niveau du cornet moyen avec une exophtalmie non axiale gauche grade 1 et infiltration de la peau de l'angle interne. L'examen cervical retrouve une masse latéro-cervicale gauche mesurant 15 cm occupant les aires Ib, II, III dure fixe avec infiltration de la peau en regard, et un trismus serré.

Une biopsie (faite en dehors du CHU) du processus nasal et de la masse latéro-cervicale gauche a été effectuée suivie d'une étude anatomopathologique qui a reçu de blocs:

Prolifération tumorale maligne indifférenciée évoquant en premier un esthésioneuroblastome ou un carcinome neuroendocrine, grade 3 de Hyam's. L'immunohistochimie montre une expression de la CD56 et de la synaptophysine localement, confirmant le diagnostic d'esthésioneuroblastome.

Donc un bilan d'extension fait d'une TDM de la face et une TDM des sinus montrant un volumineux processus tumoral naso-ethmoïdo-maxillo-frontal gauche localement avancé avec extension endo-orbitaire, endocrânienne et une volumineuse

masse latéro-cervicale gauche mal limitée mesurant 9*120*120 mm de diamètre avec infiltration de la graisse parapharyngée, et de multiples ADPs juxta cervicales, spinales mesurant 22 mm de diamètre, le reste de la TDM est sans anomalies, la tumeur est classée stade D selon la classification de Kadish, et T4N1M0 selon la classification de Duguelrov.

Le patient a été staffé en RCP, et la décision était de mettre le patient sous chimiothérapie d'induction, ensuite une radiochimiothérapie, vu que la tumeur était non résécable en raison du volume énorme de la masse.

Un bilan pré-chimiothérapie a été fait, ETT normal avec une fraction d'éjection (FE) à 63% et un bilan biologique correct.

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie première selon le protocole, Cis Platine-Etoposide (CDDP 60 mg ; l'étoposide 120mg/m²) avec un total de 3 cycles.

Au cours de ces cycles le patient a présenté une neutropénie fébrile mise sous traitement avec bonne évolution.

Le scanner d'évaluation a montré un processus tissulaire tumoral centré sur l'étage éthmoïdo-nasal gauche mal limité hétérodense rehaussé de façon hétérogène après contraste et mesurant environ 63x52mm de diamètre. Ce processus présentait les rapports et les extensions suivantes:

- En arrière et en bas: il envahit la fosse nasale droite avec lyse des cornets moyens et supérieurs, plus en arrière il envahit les sinus sphénoïdaux avec lyse de la paroi antérieure.
- Latéralement : il exerce une réaction ostéolytique responsable d'une extension maxillaire avec lyse partielle de la paroi latérale et de la lame paperacée.
- En avant: il envahit la paroi latérale du globe oculaire, le nerf optique, les muscles oculomoteurs, la graisse intra-conique et est responsable d'une

exophtalmie grade III, comblant le sinus frontal de façon plus marquée à gauche lysant ainsi sa paroi postérieure gauche avec extension endocrânienne extra-durale à ce niveau. Il s'étend également aux parties molles sus orbitaires arrivant jusqu'à la racine du nez.

On note la présence d'une volumineuse masse ganglionnaire latéro-cervicale gauche, mal limitée, rehaussée de façon hétérogène mesurant 90x120x120mm de diamètre avec infiltration de la graisse parapharyngée et de multiples adénopathies jugulocarotidiennes spinales droites dont la plus grande mesure 22mm.

À l'étage thoracique on retrouve quelques micronodules intraparenchymateux pulmonaires, avec l'absence d'adénopathie médiastinale et d'épanchement pleuro-péricardique .

Le reste du scanner est sans anomalies .

Suite à ce bilan d'extension et vu l'impossibilité de faire la radiothérapie la décision était de continuer la chimiothérapie et de rajouter 3 autres cycles de chimiothérapie cisplatine et étoposide. Après la fin de ces 3 cycles le dossier a été staffé en RCP et la décision était de commencer la radiothérapie après un délai de 3 semaines.

Le patient a reçu une radiothérapie palliative type RC3D, à la dose de 70Gy, 2Gys/fraction, 5séances/semaine du 14/12/2015 au 01/02/2016.

Le patient a présenté comme toxicité aigüe une radiodermite grade 1 et n'a présenté aucune toxicité chronique.

À 3 mois le patient était en poursuite évolutive et il est décédé 4 mois après la fin de la radiotéhrapie.

Observation n°5 :

Il s'agit du patient M.E âgé de 23 ans, originaire et habitant à Guercif non marié, étudiant et ramédiste, et sans facteurs de risque particuliers.

Le début de sa symptomatologie remontait à environ 1an et demi par l'installation d'une douleur oculaire accompagné d'un chalazion à répétition ce qui a motivé sa consultation chez un ophtalmologue en privé à Taza, et a été mis sous traitement de chalazion sans amélioration.

La symptomatologie s'est aggravée par l'apparition d'une épistaxis et d'une obstruction nasale unilatérale gauche compliquée d'exophtalmie et de céphalées, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général, le patient a donc reconsulté en privé, et une TDM de face a été demandée .

La TDM montrait une formation expansive éthmoïdo-nasale gauche mesurant 45*30*60 mm rehaussée faiblement après injection intraveineuse de produit de contraste refoulant le globe oculaire gauche en dehors et en avant déterminant ainsi une exophtalmie homolatérale grade 1, la TDM montre une pneumatisation normale des autres sinus de la face et de la base du crâne, la morphologie du nasopharynx et de l'oropharynx est normale, l'aspect général de la TDM a fait suspecté un mucocèle.

Suite à cela le patient fut adressé au service d'ORL, où il a bénéficié d'une exérèse des portions nasales et ethmoïdales par voie endo-nasale, ensuite une exérèse transfaciale de la portion orbitaire par voie latéro-nasale type Moore avec reconstruction de la paroi interne de l'orbite.

La pièce opératoire fut envoyée en anatomopathologie pour étude histologique et immunohistochimique:

La description microscopique :

Certains fragments ont porté sur une prolifération tumorale d'architecture lobulaire, faite de massifs cellulaires disposées sur un fond fibrillaire abondant et séparés par un stroma fibreux richement vascularisé, remanié par un infiltrat inflammatoire fait de sidérophages et de lymphocytes. Les cellules sont monomorphes, munies de noyaux arrondis à chromatine tantôt fine tantôt en poivre et sel. Nous notons l'absence de rosettes et de structures glandulaires. Il n'a pas été noté non plus de figures de mitoses, ni de nécrose tumorale, ni de calcifications. Les autres fragments ont porté sur une muqueuse respiratoire siège d'un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphoplasmocytaire. L'étude immuno-histochimique réalisée montrait une expression des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine A , de la CD56 et la synaptophysine de façon diffuse). L'anticorps anti-LCA marque les lymphocytes réactionnels. Le tout en faveur d'un esthésioneuroblastome grade 1 de Hyam's.

Le patient a été staffé en RCP et la décision était de compléter par une radiothérapie après un délai de 3 semaines.

Le patient a bénéficié d'une radiothérapie curative conformationnelle 3 D, à la dose de 66Gy, à raison de 2 Grys / fraction, 1 fraction/jour, 5 fractions/semaine, du 22/03/2015 au 14/05/2015.

Le patient a présenté comme toxicité aigüe une conjonctivite et une radiodermite grade 2 et a présenté comme toxicité tardive une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une uvéite hypertensive mise sous traitement.

L'évolution à 3 mois est marquée par l'amélioration clinique et fonctionnelle, patient en bon état général, sans signes de récives sur le CTAP et à la nasofibroscopie, à 6 mois l'état du patient était toujours stable. Le patient est à ce jour stable, le dernier contrôle remonte au 20/11/2021 en se basant sur une CTAP et nous n'avons pas noté

de récurrence, aucun effet indésirable n'a été retrouvé. La décision était de passer à un rythme de surveillance annuel.

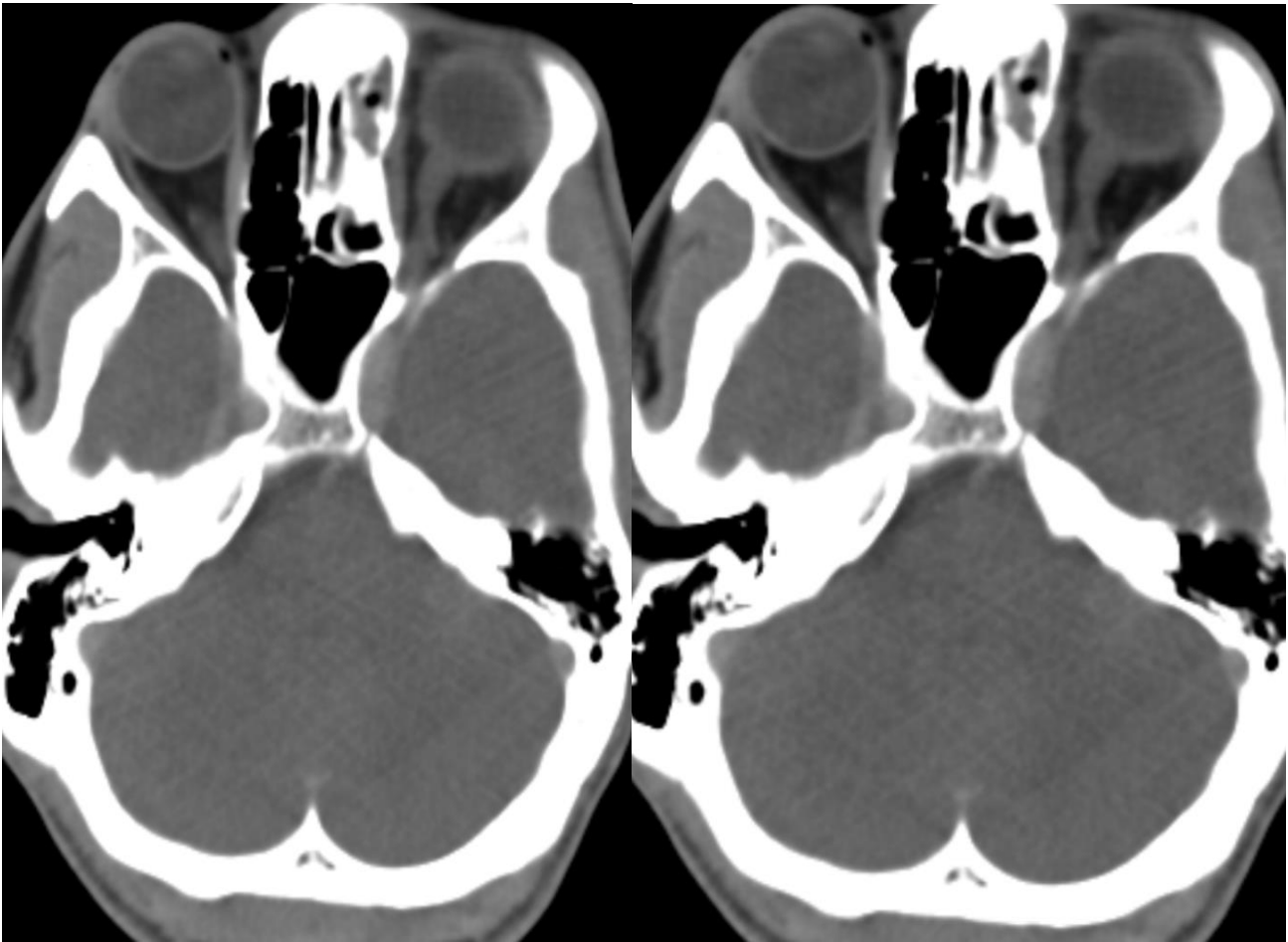


Figure 14. Coupes scannographiques axiales passant par l'étage crânio-facial après injection du produit de contraste, après traitement chirurgical objectivant

La présence d'un comblement hypodense subtotal de quelques cellules éthmoïdales gauches, rehaussé après contraste

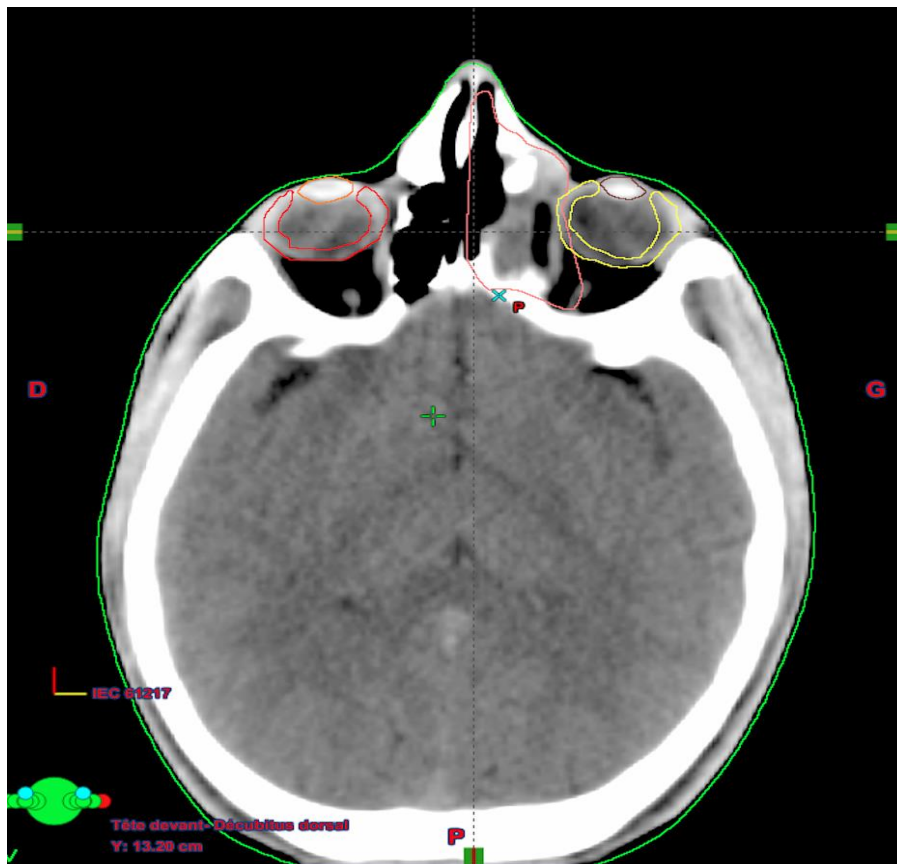


Figure 15. Image du service de radiothérapie CHU HASSAN II de Fès: TDM dosimétrique du patient M.E, en rouge le CTV : le volume cible anatomo-clinique, en rose le tronc cérébral

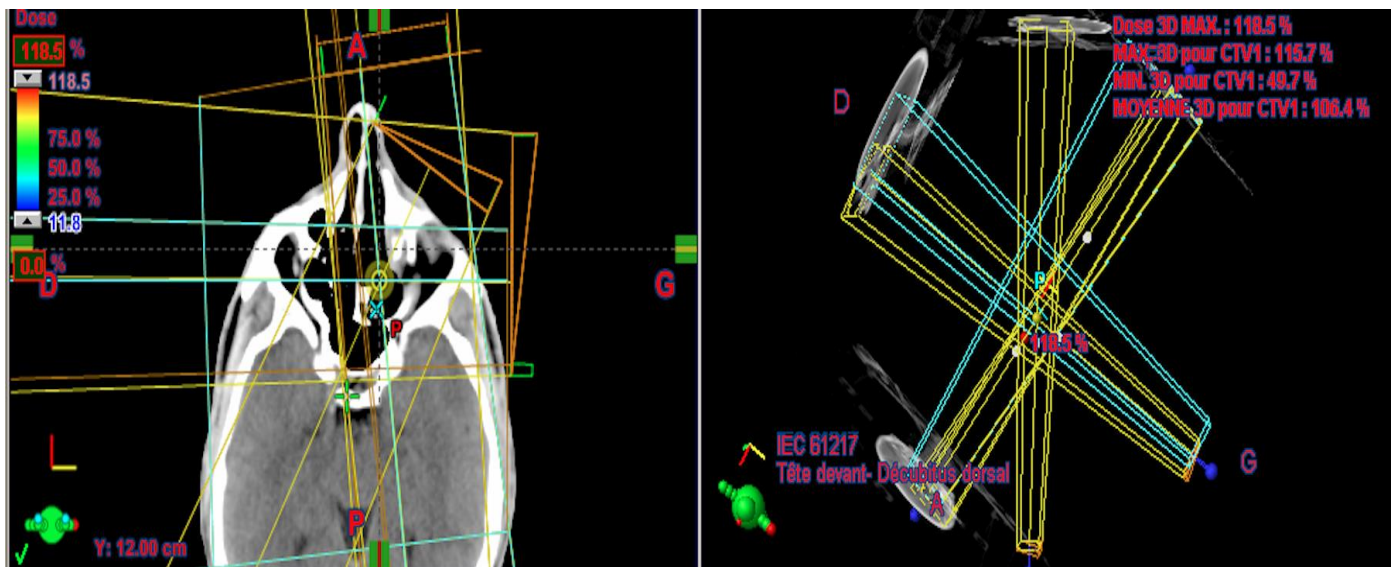


Figure 16. image du service de radiothérapie CHU Hassan II: image axiale et frontale du scanner de simulation fait pour le patient M.E traitée par technique 3D conformationnelle montrant l'iso dose 95% couvrant bien le PTV avec l'utilisation de 3 champs de traitement : antérieur oblique gauche (AOG), postérieur oblique gauche (POG) et latéral gauche (LG) ainsi que les 2 champs de positionnement : antérieur et latéral , avec une isodose de 49.7% à 118.5%

Observation n°6 :

Il s'agit de la patiente F.K âgée de 59 ans, habitant à Alhoceima, mutualiste, sans antécédents personnels ou familiaux à l'exception d'une hypertension artérielle sous traitement bêtabloqueurs, et sans facteurs de risque particuliers.

Le début de sa symptomatologie remontait à 3 mois par l'installation d'une exophtalmie droite avec obstruction nasale chez qui l'examen initial, trouve plusieurs adénopathies cervicales: spinales et jugulo-carotidiennes droites.

La patiente a bénéficié initialement d'une rhinoscopie antérieure qui est revenue négative.

Une TDM cervico-faciale a été demandée par un médecin à Alhoceima et a montré un processus tissulaire présentant un envahissement orbitaire homolatéral avec extension endocrânienne, classé stade D selon la classification de Kadish, et T4N1M0 selon la classification de Duguelrov .

L'exploration a été complétée par une IRM cérébrale qui concordait avec les résultats de la TDM, une radiothorax et une échographie abdominale sans anomalies.

La patiente fut référée au service d'ORL où elle a bénéficié d'une exérèse tumorale par voie endoscopique, la pièce fut envoyée en anatomopathologie pour étude histologique et immunohistochimique qui est revenue en faveur d'un ENB grade 3 de Hyam's; l'étude IHC a montré que les cellules tumorales exprimaient la synaptophysine et la chromogranine, la tumeur n'exprimait pas la cytokératine ni les marqueurs lymphoïdes, ni les marqueurs musculaires.

La patiente a été staffée en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP , vu le caractère incomplet de l'exérèse la décision était de mettre la patiente sous chimiothérapie puis radiothérapie.

La patiente a reçu une chimiothérapie d'induction : 3 cycles à base de cisplatine 100mg/m² et d'étoposide : 120mg/m² avec bonne tolérance.

À l'examen clinique : on note la disparition de l'exophtalmie et des adénopathies cervicales, une TDM naso-sinusale et cérébrale (de contrôle) a été réalisée; montrant un discret épaissement muqueux de la fosse nasale, absence de bourgeon tumoral résiduel, et absence d'extension aux organes de voisinage intra-orbitaire et endocrânienne.

Une échographie abdominale et une radio de thorax de contrôle ont également été faites et sont revenues normales.

La patiente a été référée par la suite au service de radiothérapie, avec un délai de 3 semaines entre la chimiothérapie et la radiothérapie.

Elle a bénéficié d'une Radiothérapie curative sur le lit tumoral et les aires ganglionnaires selon une technique RC3D à la dose de 70Gy, 2 Grays/fraction, une fraction/Jour, 5 fractions/semaine, étalée du 17/01/2013 jusqu'au 11/03 /2013.

En dehors d'une radiodermite grade 1 et d'une xérostomie, la patiente a bien toléré la radiothérapie.

Le contrôle a 3 mois a été marqué par une amélioration clinique et fonctionnelle, à 6 mois et ensuite à 1 an l'état de la patiente était toujours stable, sans signes de récives locorégionales. La patiente a été adressée au centre régional d'AlHouceima pour complément de prise en charge.

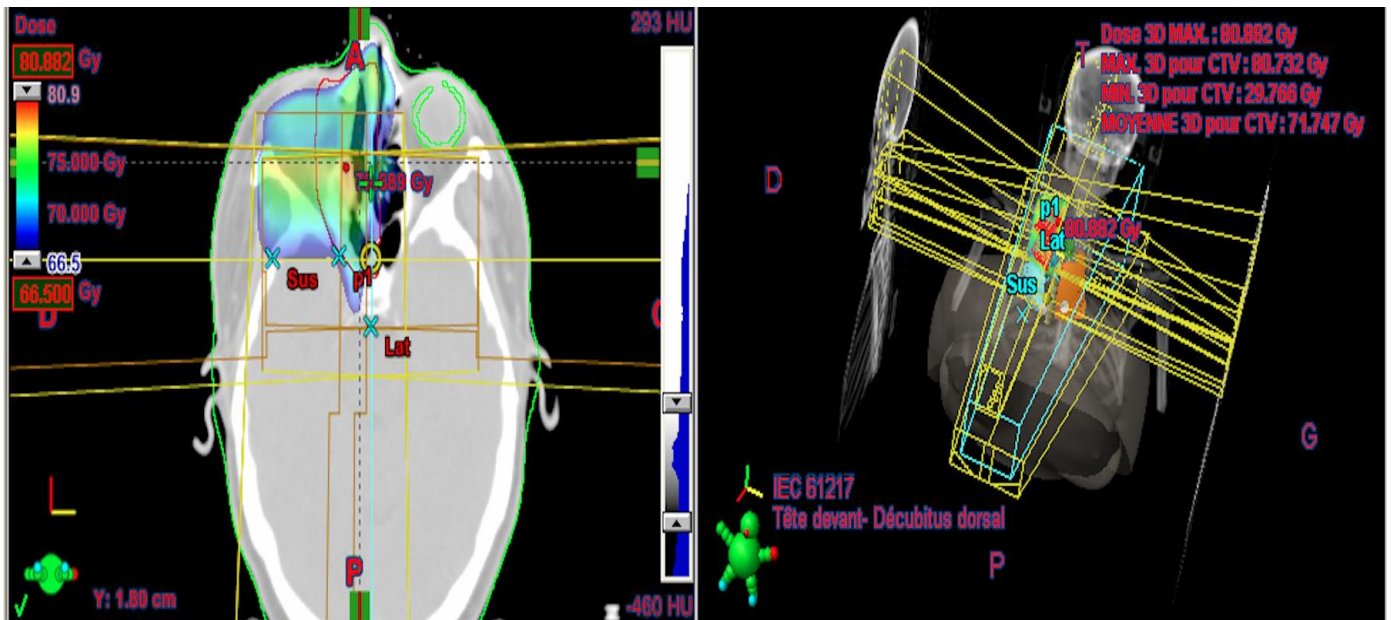


Figure 17. Image du service de radiothérapie CHU Hassan II: coupe axiale du scanner de simulation fait pour la patiente K.F traitée par technique de 3D conformationnelle montrant l'iso dose 95% couvrant bien le PTV avec l'utilisation de 3 champs de traitement: antérieur oblique gauche (AOG), postérieur oblique gauche (POG) et latéral gauche (LG) ainsi que les 2 champs de positionnement : antérieur et latéral.

ANATOMOPATHOLOGIE

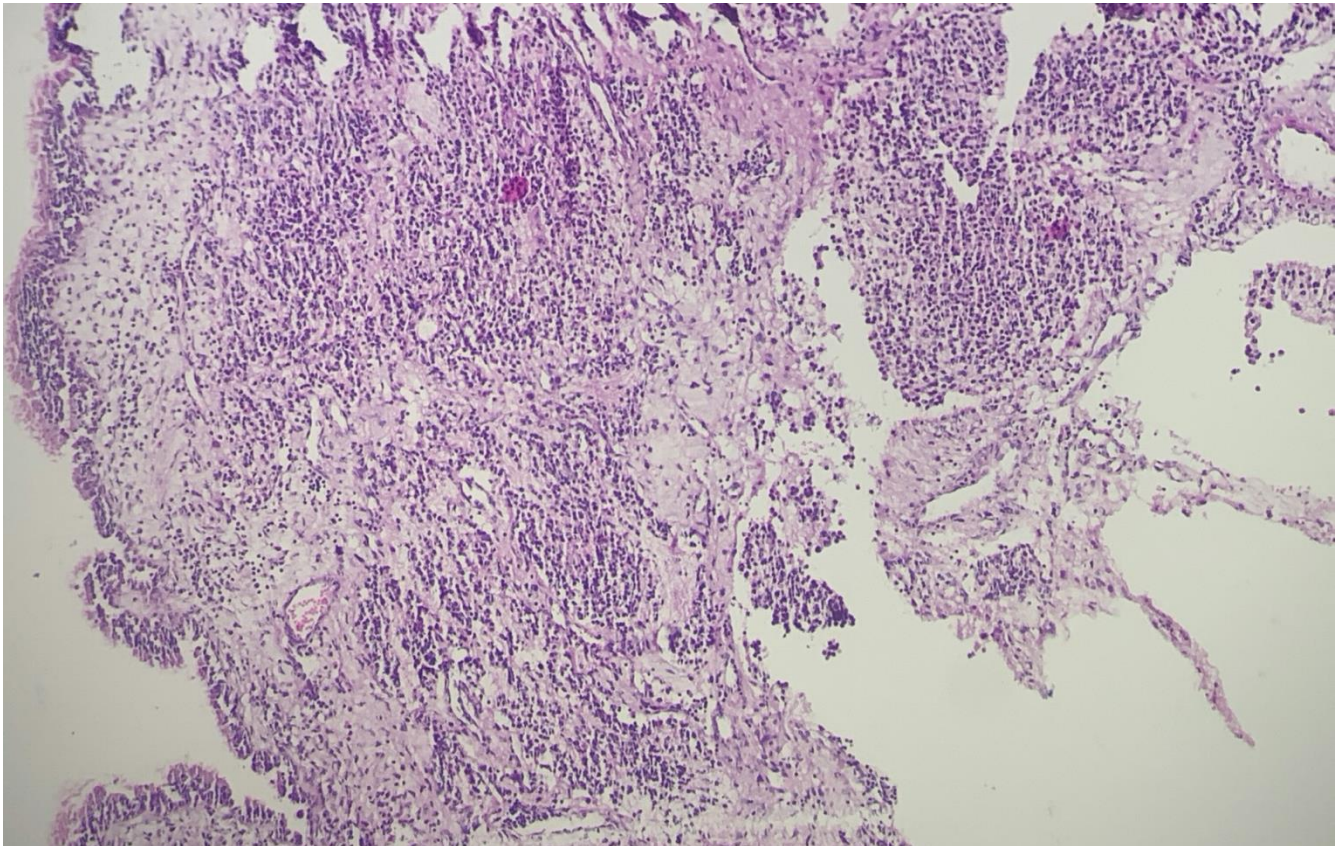


Figure 18. Muqueuse nasale infiltrée par une prolifération tumorale disposée en nappes (HES X100), photo prise du service de l'anatomopathologie, CHU DE FÈS

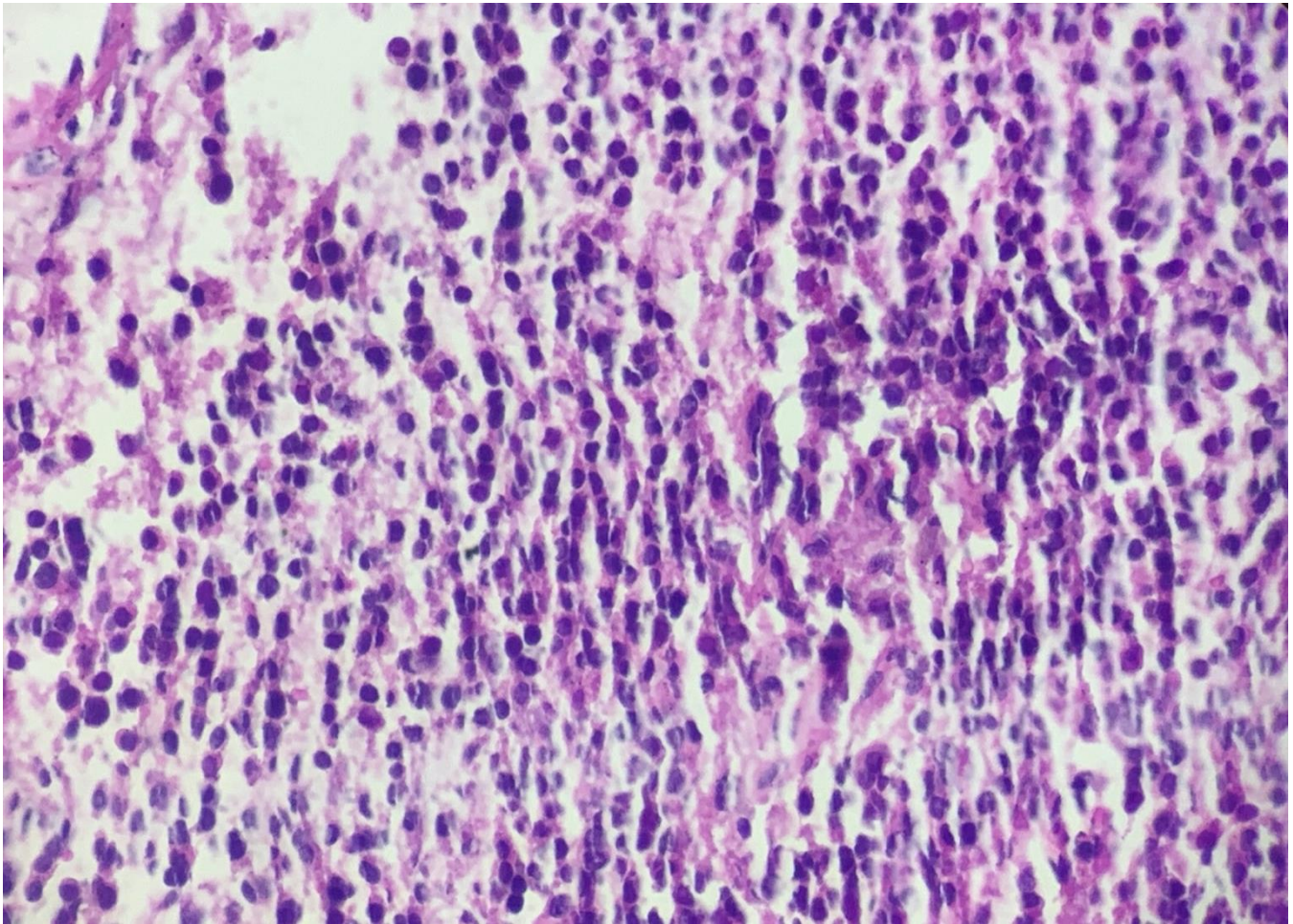


Figure 19. Les cellules tumorales sont de petite taille, arrondies et basophiles (HESX400), image du service d'anatomopathologie

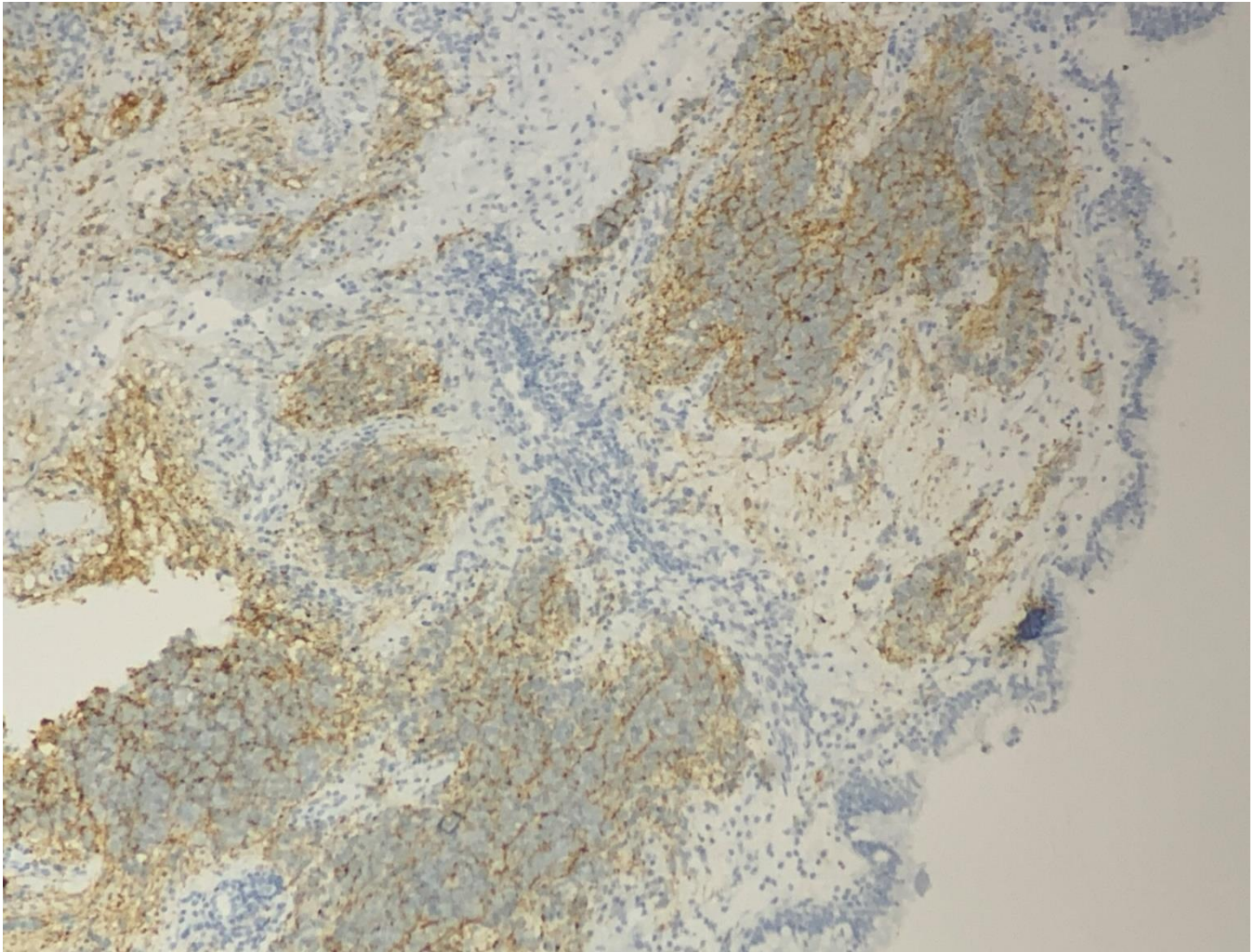


Figure 20. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la chromogranine (x200), photo prise du service d'anatomopathologie

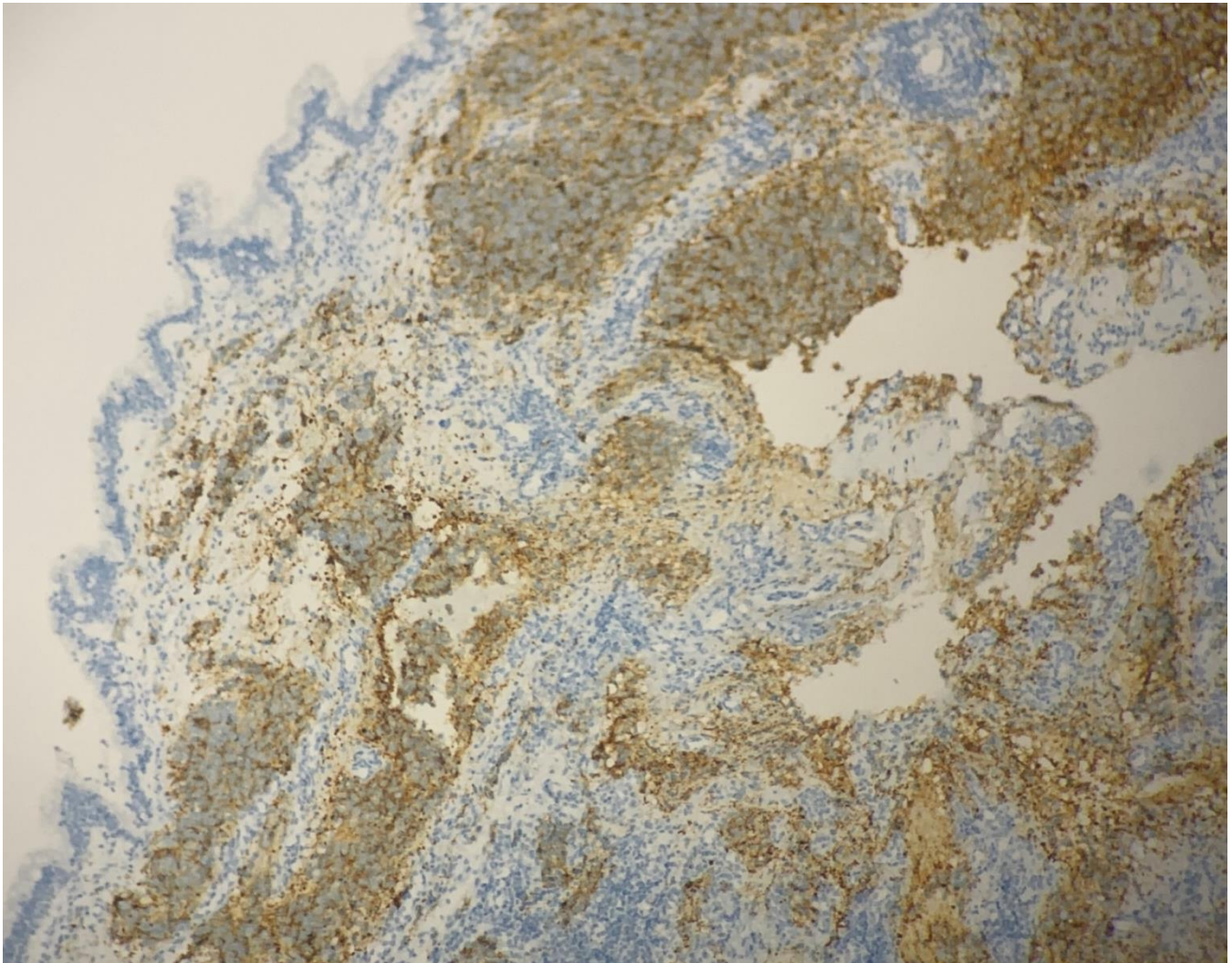


Figure 21. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales expriment la synaptophysine (X200), photo prise du service d'anatomopathologie, CHU DE FÈS

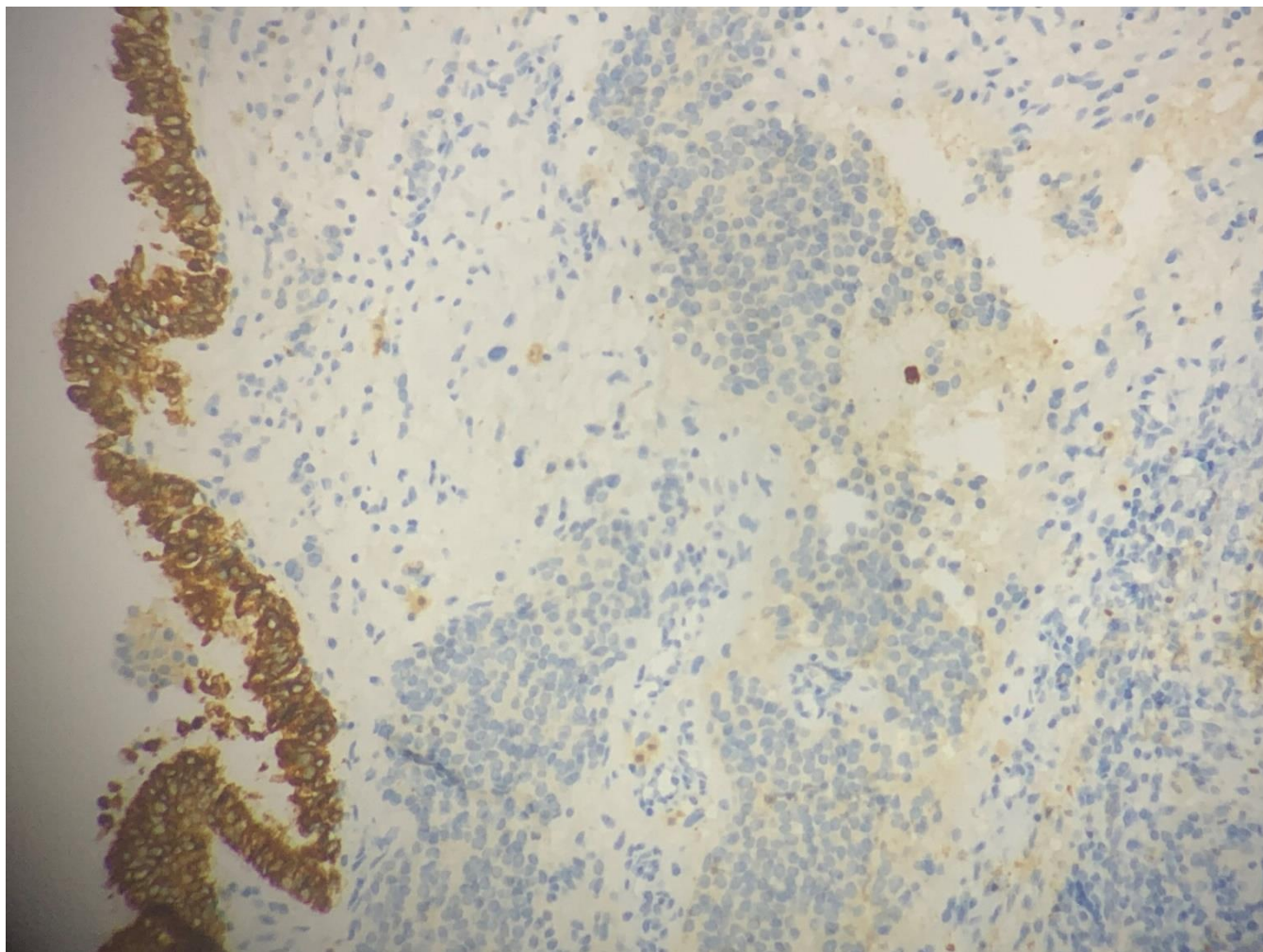


Figure 22. À l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales n'expriment pas la cytokeratine, photo prise du service d'anatomopathologie, CHU DE FÈS

Tableau 1. Résumant la clinique, la paraclinique, et le traitement des patients :

	1	2	3	4	5	6
Sexe	F	M	F	M	M	F
Age	62	18	26	27	23	59
Delai cons	4 mois	1 an	4ans	6mois	18m	3mois
clinique						
rhinologica l manifestati ons	obstruction nasale épisode s	d'une obstruction nasale gauche une hyposmie rhinorrhée claire	d'une obstruction nasale gauche des rhinorrhées claires cacosmie	obstruction nasale	épistaxis et d'une obstruction nasale unilatérale gauche	obstruction nasale
ophthalmol ogical symptoms	NON	une baisse rapide de l'acuité visuelle Gch exophthalmie.	douleurs sous- orbitaires larmoiement Gch	une BAV exophthalmie	douleur oculaire un chalazion à répétition. exophthalmie	exophthalmie droite
Signes neurologiq ues	Céphalées d'HTIC ralentissement psychomoteur	NON	NON	NON	céphalées	NON
ADP	NON	une adénopathie jugulocarotidienne gauche faisant environ 3 cm	NON	retrouve une masse latéro- cervicale gauche mesurant 15 cm occupant les aires Ib, II, III dure fixe avec infiltration de la peau en regard, et un trismus serré	NON	adénopathies cervicales: spinales et jugulo- carotidiennes droites.
AUTRES				la tuméfaction s'est étendue à la joue gauche et l'œil gauche limitation de l'ouverture de la bouche,		
Ex clinique		Un élargissement de la base de la pyramide nasale Une diminution du flux nasal gauche une acuité visuelle à 0 une exophthalmie non axile gauche une ophtalmoplégie complète	abolition du flux nasal gauche rhinorrhées claires	exophthalmie non axile gauche grade 1 avec infiltration de la peau de l'angle interne.		
Rhinoscopi e antérieur		Une rhinoscopie antérieure retrouve une hypertrophie du cornet inférieur gauche	processus de la fosse nasale gauche arrivant à la narine, la muqueuse étant d'aspect régulier et de couleur rose foncé, de surface lisse sans ulcération, non saignante au contact	un processus de la FN gauche arrivant au niveau du cornet moyen.		

TDM +/- IRM						
Taille			66x28x46mm.		45*30*60 mm	
Tumor invading the nasal cavity and/or the paranasal sinuses	oui	oui	Oui	Oui	oui	Oui
Tumor invading the sphenoidal sinus and/or the cribriform plate	oui	non	Oui	Oui	Non	Non
Tumor extended to the eye socket	oui	oui	Oui	Oui	Oui	Oui
anterior cerebral fossa, without invasion of the dura mater	NON	NON	Non	NON	NON	oui
Tumor invading the cerebral parenchyma	oui	NON	Non	Oui	NON	Oui
Presence of regional lymph node metastases	NON	OUI	Non	Oui	Non	oui
TDM	volumineux processus tumoral de l'étage antérieur de la base du crâne, latéralisée à droite avec une double composante intracrânienne majoritaire et ethmoïdale supérieure bilatérale avec		processus tissulaire de la FN gauche contenant des calcifications et lysant les cloisons osseuses et se rehaussant de façon hétérogène de 66x28x46mm.	volumineux processus tumoral naso-ethmoïdo-maxillo-frontal gauche localement avancé avec extension endorbitaire, endocrânienne et une volumineuse masse latéro-cervicale gauche mal limitée mesurant 9*120*120 mm de	formation expansive éthmoïdo-nasale gauche mesurant rehaussé faiblement après injection intraveineuse de produit de contraste refoulant le globe oculaire gauche en dehors et en avant déterminant ainsi une exophtalmie homolatérale grade 1	processus tissulaire présentant un envahissement orbitaire homolatéral avec extension endocrânienne

	extension endo-orbitaire droite, évoquant dans un premier temps un ENB			diamètre avec infiltration de la graisse parapharyngée, et de multiples ADPs juxta cervicales, spinales mesurant 22 mm de diamètre,		
IRM	processus lésionnel basifrontal droit, de contour polycyclique hyposignal T1 et hypersignal T2 hétérogène, rehaussé après contraste, engagement sous falcoriel.	processus tumoral ethmoïdonasal gauche	montré un processus tumoral ethmoïdo-nasal gauche localement avancé avec extension sinusienne et orbitaire			IRM cérébrale qui cordonnait avec les résultats de la TDM
TNM classification selon Dulguerov	T4N0M0	T3N1M0	T3N0M0	T4N1M0	T3N0M0	T4N1M0
KAdish	C	D	C	D	C	D
ANAPATH	une prolifération tumorale maligne disposée en nappes diffuses. Les cellules tumorales sont arrondies de grande taille, au noyau rond, à chromatine vésiculeuse parfois parfois. Le cytoplasme est amorphe mal limité. Ces cellules sont mêlées à des éléments inflammatoires réactionnels type lymphocytes et plasmocytes signant un processus tumoral malin indifférencié	À l'examen microscopique, on a retrouvé 9 ganglions sur 29, siège d'une prolifération tumorale maligne faite de petites cellules rondes. Les cellules tumorales sont dotées de noyaux arrondis hyperchromatiques et atypiques avec quelques figures de mitoses, entourées d'un cytoplasme peu abondant basophile et réalisant par endroit des images de rosettes signant un esthésioneuroblastome.	Une biopsie avec étude anatopathologique : muqueuse nasale qui siège d'une prolifération tumorale maligne faite de nids et de massifs avec de rares rosettes. Elle est faite de cellules arrondies, manant de noyaux plus augmentés de taille et hyperchromatiques. Des figures de mitoses sont notées. Ces cellules se disposent par endroit sur un fond fibrillaire. Le stroma tumoral est fibreux, avec la présence de quelques foyers de nécrose et de calcifications	prolifération tumorale maligne indifférenciée évoquant en premier un esthésioneuroblastome ou un carcinome neuroendocrine.,	massifs cellulaires disposées sur un fond fibrillaire abondant et séparés par un stroma fibreux richement vascularisé, remanié par un infiltrat inflammatoire fait de sidérophages et de lymphocytes. Les cellules sont monomorphes, munies de noyaux arrondis à chromatine tantôt fine tantôt en poivre et sel. Nous notons l'absence de rosettes et de structures glandulaires. Il n'a pas été noté non plus de figures de mitoses, ni de nécrose tumorale, ni de calcifications. Les autres fragments ont porté sur une muqueuse respiratoire siège d'un infiltrat	étude histologique et immunohistochimique qui est revenue en faveur d'un ENB

					inflammatoire essentiellement lymphoplasmocytaire.	
Grade Hyam's	grade 3	Grade 2	grade 3	grade 3	grade 1	grade 3
IHC			une expression de la chromogranine, synaptophysine sans expression de cytokératine	expression de la CD56 et de la synaptophysine localement, confirmant le diagnostic d'esthésioneuroblastome	expression des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine A, de la CD56 et la synaptophysine de façon diffuse) L'anticorps anti-LCA marque les lymphocytes réactionnels.	cellules tumorales exprimaient la synaptophysine et la chromogranine, la tumeur n'exprimait pas la cytokératine ni les marqueurs lymphoïdes, ni les marqueurs musculaires.
Chirurgie	NON	exentération de l'orbite gauche	une exérèse endoscopique	NON	d'une exérèse des portions nasales et ethmoïdales par voie endo-nasale, une exérèse de la portion orbitaire par voie latéro-nasale reconstruction de la paroi interne de l'orbite.	d'une exérèse tumorale par voie endoscopique
Chimiothérapie				cisplatine 60 mg et l'étoposide 120mg/m ² (9cures)	Non	chimiothérapie d'induction de 3 cures, 100 mg/m ² de cisplatine et 120mg/m ² d'étoposide
RDT dose	Non	66 Gys	66	70	66	70 Gys
Étalement			21/02 /2019 au 12/04/2019.		22/03/2015 au 14/05/2015	étalée du 17/01/2013 jusqu'au 11/03 /2013.
technique		3D	IMRT		3D	3D
Tox aigue			RD Grade 1		RD	d'une radiodermite grade 1 et d'une xérostomie
Tox tardive		paralysie faciale, une conjonctivite post radique et une baisse de l'acuité visuelle	0		0	Non
Evolution	DCD avant RCC	DCD (6mois)	BCLR	PDV	BCLR	BCLR

FICHE D'EXPLOITATION :

I. Épidémiologie:

- Nom et prénom :
- Âge : ...ans
- sexe : M ou F
- Profession
- Origine et habitat :
- Date d'entrée
- Date de sortie
- Durée d'hospitalisation :

II. Antécédents:

1. Facteurs de risque:

- L'exposition aux :
- Particules nocifs (activité professionnelle ou autre) ,
- Poussière de bois
- La farine
- La poussière de nickel
- Le cadmium
- Les colles
- Formaldéhyde et d'autres solvants
- La fumée de tabac
- ATCD néoplasique : Non Oui
- ATCD de radiothérapie : Non Oui
- ATCD de chirurgie nasosinusienne : Non Oui
- ATCD familiaux : Non Oui

- Siège : Unilatéral Bilatéral

III. Clinique :

- Signes fonctionnels :
 - Début des signes :
- Signes rhinosinusiens :
 - obstruction nasale
 - congestion nasale qui s'aggrave ou ne s'améliore pas
 - épistaxis
 - anosmie
 - rhinorrhée postérieure
 - rhinorrhée purulente
- signes ophtalmologiques :
 - larmoiement
 - troubles visuels
 - diplopie
 - exophtalmie
- signes neurologiques :
 - céphalées
 - troubles de comportement
 - autres :
 - otalgies ou sensation de plénitude ou de pression
 - douleur faciale / sialorrhée

- Délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation :
- Mode évolutif :
- Examen clinique :
- Examen général :
 - Poids : ... Kg
 - FR : ...c /min
 - FC :... Bpm
 - TA : ...mmhg
- Examen ORL :
- Examen maxillo-facial :
 - tuméfaction
 - exophtalmie
 - déformation , déviation nasale
 - extériorisation d'un bourgeon
 - hypoesthésie de la face
- Examen rhinologique :
 - Rhinoscopie antérieure :
 - ⇒ Aspect de la muqueuse :

Normal	<input type="checkbox"/>	Inflammation	<input type="checkbox"/>
--------	--------------------------	--------------	--------------------------
 - ⇒ Écoulement :

Clair	<input type="checkbox"/>	Purulent	<input type="checkbox"/>
-------	--------------------------	----------	--------------------------
 - ⇒ Bombement endo-nasal :
 - ⇒ Flux nasal :

Présent	<input type="checkbox"/>	Absent	<input type="checkbox"/>
---------	--------------------------	--------	--------------------------
 - ⇒ Masse bourgeonnante et saignant
au contact
 - ⇒ Déviation nasale

⇒ Autres

- Rhinoscopie postérieure (cavoscopie) :

- Anomalies : OUI NON

• Examen de la cavité buccale

- Muqueuse ulcérée : OUI NON

- Chute mobilité dentaire : OUI NON

- Masse : OUI NON

• Examen otoscopique :

- Anomalies : OUI NON

- Reste de l'examen ORL :

• Examen ophtalmologique

- AV : Normale Diminuée

- Mobilité oculaire : Normale Altérée

- FO : Normal Altéré

- Champ visuel : Normal Altéré

- Mesure de l'exophtalmie :

• Examen neurologique :

- Paralysie oculomotrice : OUI NON

- Signes de focalisation : OUI NON

- Signes d'HTIC : OUI NON

- Syndrome méningé : OUI NON

- Autres :

• Examen des aires ganglionnaires :

- ADPs cervicales ou autres : OUI NON

- ADPs de la chaîne sous angulo-mandibulaire : OUI NON

- ADPs sous mentales : OUI NON

- ADPs jugulocarotidiennes : OUI NON

- Reste de l'examen somatique :

- Anomalie : OUI NON

• **Bilan préopératoire :**

• Endoscopie : Faite Non faite

- Aspect :

- Localisation : Fosse nasale : G D

- Sinus (...) :

- Extension :

- Biopsie :

• Tomodensimétrie (TDM) :

• Imagerie par résonnance magnétique (IRM) :

• Résultats :

• Localisations :

- Cavité nasale :

- Extension :

- Sinus : Sinus sphénoïdal lame criblée

Orbite Ethmoïde

- Intracrânienne : Oui Non

• Effet de masse : Oui Non

• Taille : ... en cm

• Densité :

Hypo hyper iso

• Prise de contraste : Oui Non

⇒ Si : Oui : intensité : Homogène Hétérogène

- Calcifications : Oui Non

- Œdème péri-lésionnel : Oui Non
- Métastase : Oui Non
- Comportement en IRM :

Signal en T1 Signal en T2

- Classification de Kadish modifiée (1992):

- 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
- D : adénopathies cervicales atteintes ou métastase à distance

- Classification de Dulguerov :

- 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 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: toute forme d'adénopathie cervicales
- M0: pas de métastases
- M1: métastases à distance

- Anatomopathologie :

- Siège de la biopsie
- Type histologique
- Grade histopathologique de Hyam's

- Tous ces critères histologiques ont permis un grading selon la classification de Hyam's (tableau ci-dessous) :

Tableau 2. Grade histologique selon Hyam's

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

IV. Traitement :

1. Chirurgie:

- Voie externe voie endoscopique Non faite
- Qualité : partielle Complète
- Imagerie post opératoire :
 - Résidu post opératoire
 - Taille
 - Délai (chirurgie-radiothérapie)

2. Radiothérapie :

Oui Non

- Date :
 - Délai entre chirurgie et radiothérapie
 - Simulation
 - Scanner dosimétrique
 - Type de rayonnement :
 - ⇒ photons X
 - ⇒ balistique (nombre de champs et types)
 - ⇒ dose totale
 - ⇒ dose par fraction
 - ⇒ étalement
 - ⇒ date de la fin d'irradiation
- Toxicités aiguës :
 - Troubles digestifs :
 - ⇒ Nausées
 - ⇒ Dysphagie
 - ⇒ Oesophagite
 - Troubles hématologiques :
 - ⇒ Aplasie médullaire
 - ⇒ Anémie
 - Troubles cutanéomuqueux :
 - ⇒ Alopécie
 - ⇒ Mucite
 - Troubles respiratoires :
 - ⇒ Pneumopathie radique
- Toxicités tardives :

- Clinique
- Radiologique
- Séquelles

- Suites opératoires :
 - récidive
 - Le délai après la chirurgie
 - Évolution
 - Métastases :
 - Le délai après la chirurgie
 - Traitement
 - Évolution

Bon contrôle loco-régional

Complication

Décès

RÉSULTATS

I. Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers. Nous étions confrontés à plusieurs obstacles et tout particulièrement le manque de certaines données tels que les détails sur l'origine géographique, le niveau socio-économique, les ATCDs, certains paramètres biologiques, radiologiques et thérapeutiques.

II. Caractéristiques épidémiologiques :

1. La fréquence :

La fréquence annuelle des nouveaux cas des esthésioneuroblastomes traités dans le service reste variable d'une année à une autre. Sur une étude portée sur 9 ans, on a retrouvé un cas en 2012, deux cas en 2014, un cas en 2015, un cas en 2016, et un cas en 2019.

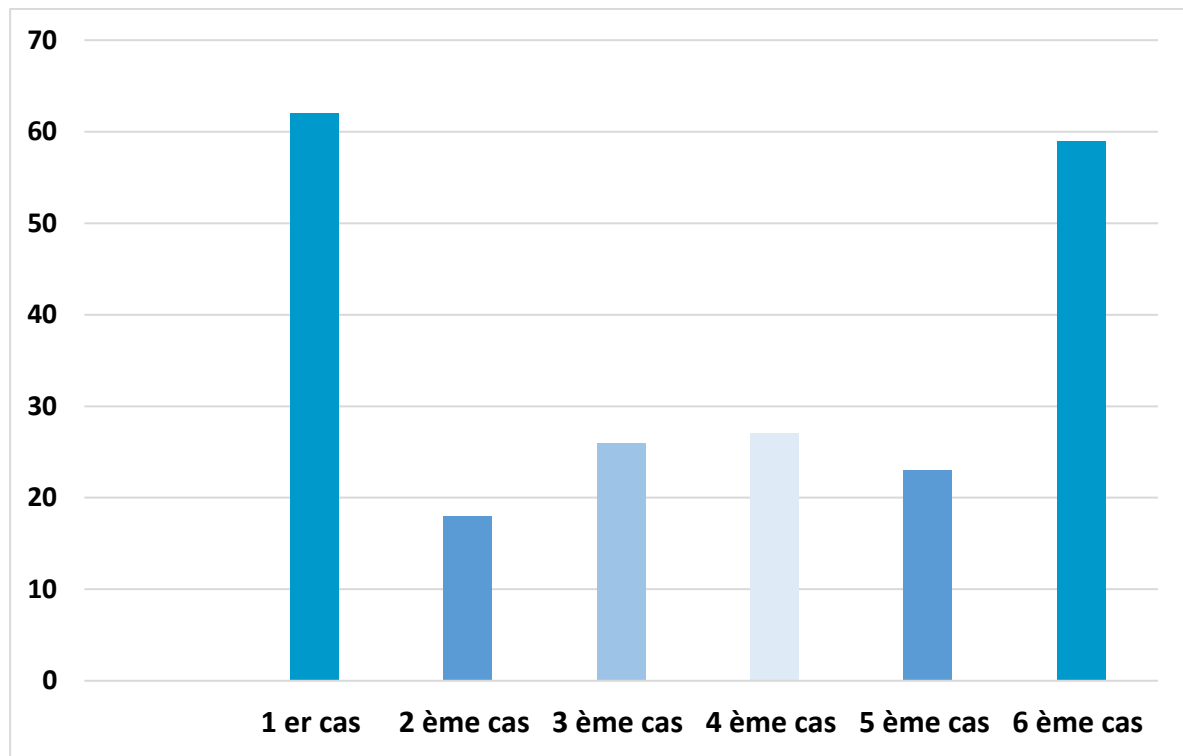
Tableau 3. Montrant la fréquence de l'esthésioneuroblastome de 2012-2019

Année	Nombre de cas
2012	1 Cas
2013	0 Cas
2014	2 Cas
2015	1 Cas
2016	1 Cas
2017	0 Cas
2018	0 Cas
2019	1 Cas

2. Données sociodémographiques :

2.1. Âge

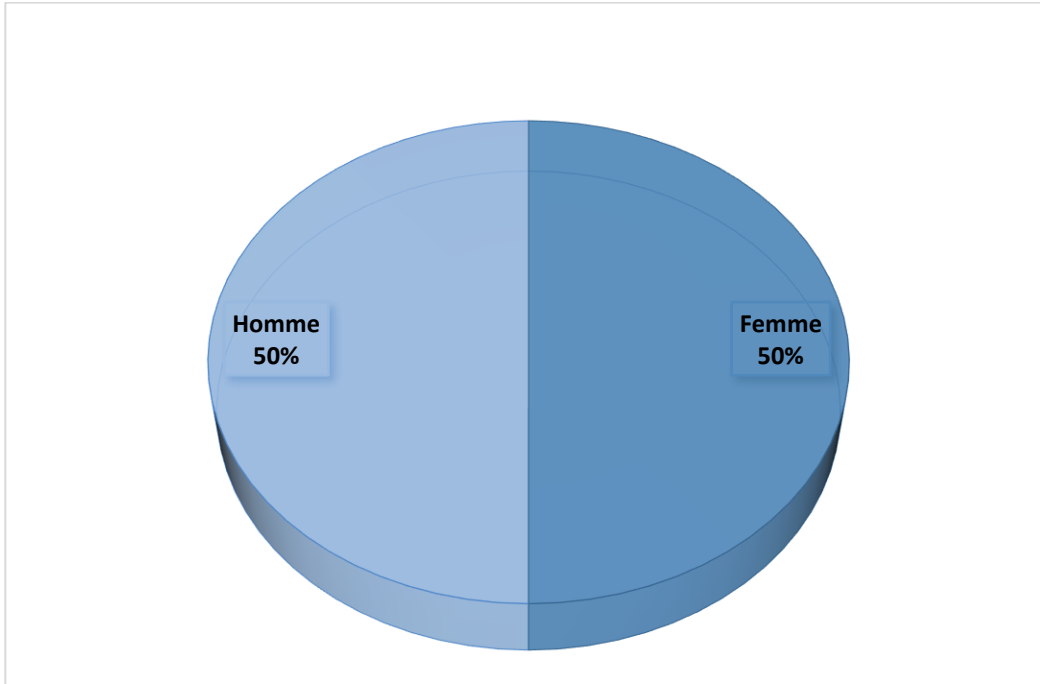
L'âge moyen de notre série était entre 18 ans et 62 ans avec une moyenne de 35.8 ans.



Graphique 1. L'âge des patients de notre étude

2.2. Sexe

Dans notre étude, 3 patients étaient des hommes et 3 étaient des femmes il n'y avait donc pas de prédominance de sexe, quoique certains auteurs rapportent une légère prédominance masculine.



Graphique 2. Répartition des patients selon le sexe

III. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

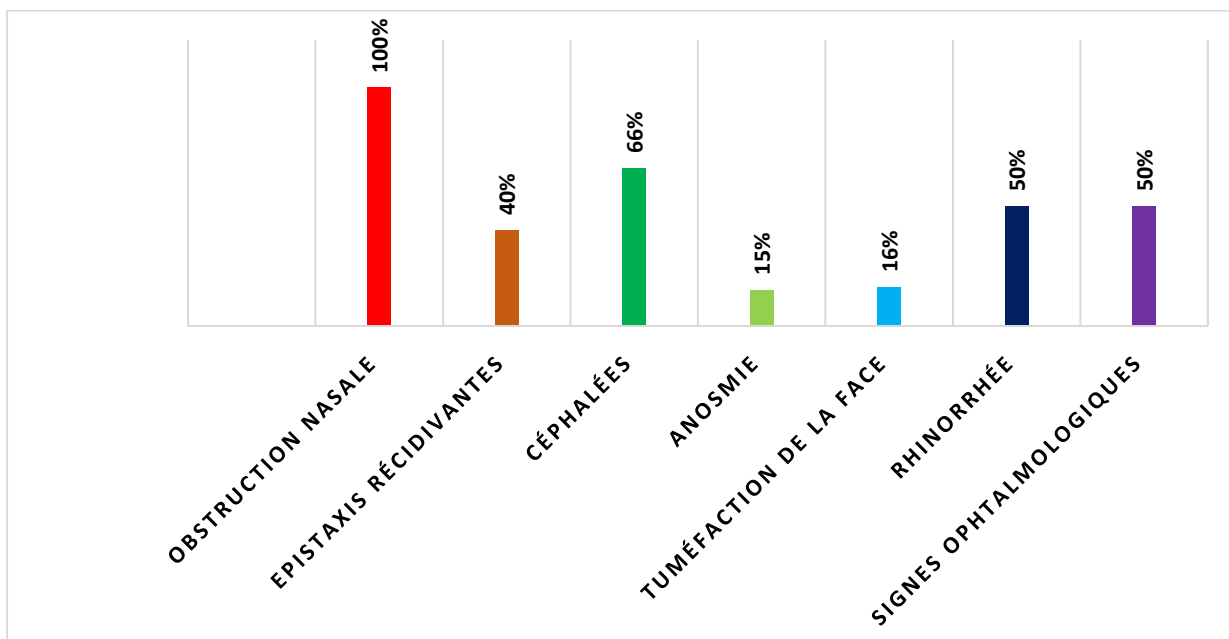
Le délai entre les premiers signes et la consultation est souvent élevé: entre 6mois et un an dans notre série avec des extrêmes allant de 3 mois à 4 ans.

2. Caractéristiques cliniques:

2.1. Manifestations cliniques:

Les signes d'appel étaient représentés essentiellement par:

- Obstruction nasale 100%
- Epistaxis récidivantes 40%
- Céphalées 33%
- Anosmie 15%
- Tuméfaction de la face 16%
- Rhinorrhée 50%
- Signes ophtalmologiques 50%



Graphique 3. Répartition des patients selon les manifestations cliniques des patients

2.2. Examen physique:

L'examen physique, a mis en évidence chez deux de nos patients la présence d'une adénopathie cervicale, chez quatre de nos patients une exophtalmie, et chez un de nos patients une tuméfaction latéro-cervicale.

Nos patients ont bénéficié d'un examen ORL détaillé bilatéral et comparatif, à la recherche d'une asymétrie, telle qu'une déformation faciale ou une tuméfaction de l'angle interne de l'œil, une déformation nasale unilatérale, ou une modification cutanée.

L'examen physique a permis aussi de déterminer les caractéristiques de la tumeur par la palpation qui étudie:

- L'adhérence et la mobilité de la tumeur par rapport au plan profond
- Les bords orbitaires à la recherche d'une irrégularité
- La sensibilité de la face à recherche d'une invasion des paires crâniennes

3. Endoscopie rhino-sinusienne:

Réalisée chez 100% des patients .

L'examen clinique via l'endoscopie a permis de découvrir la tumeur et d'évoquer le diagnostic .

IV. BILAN À VISÉE DIAGNOSTIQUE

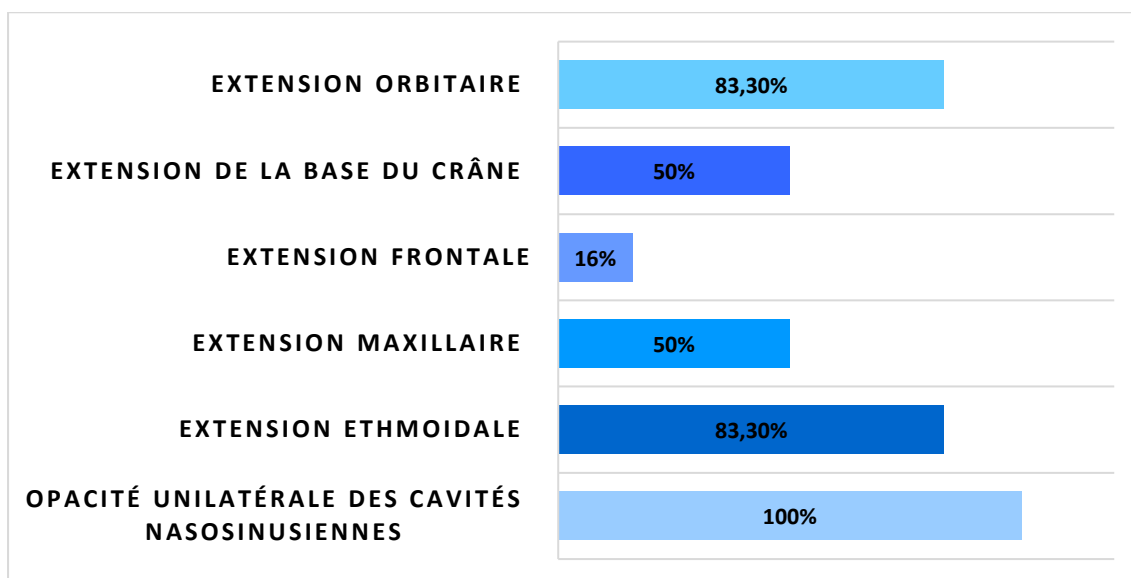
1. Bilan radiologique :

1.1. Le scanner :

Il a été fait chez tous nos patients soit 100%, le scanner est l'examen de pointe pour détecter l'origine de la masse et ses rapports, ainsi que pour la recherche d'une extension endocrânienne.

Le scanner a montré dans tous les cas une opacité unilatérale des cavités nasosinusiennes soit 100% des cas, stade D dans 4 cas soit 66.6% et stade C dans 1 cas soit 16.6%, (tout en notant que le compte rendu d'une patiente était en faveur d'un mucocèle) et 2 cas T4N0M0 soit 33,33% 2 cas T4N1M0 soit 33,33% et 1 cas T3N1M0 soit 16,6% avec 5 cas d'extension ethmoïdale soit 83,3% et 3 cas d'extension maxillaire soit 50% et 1 cas d'extension frontale soit 16,6%.

Trois cas d'extension vers la base du crâne soit 50% et 5 cas d'extension orbitaire ont été révélés soit 83,3%.



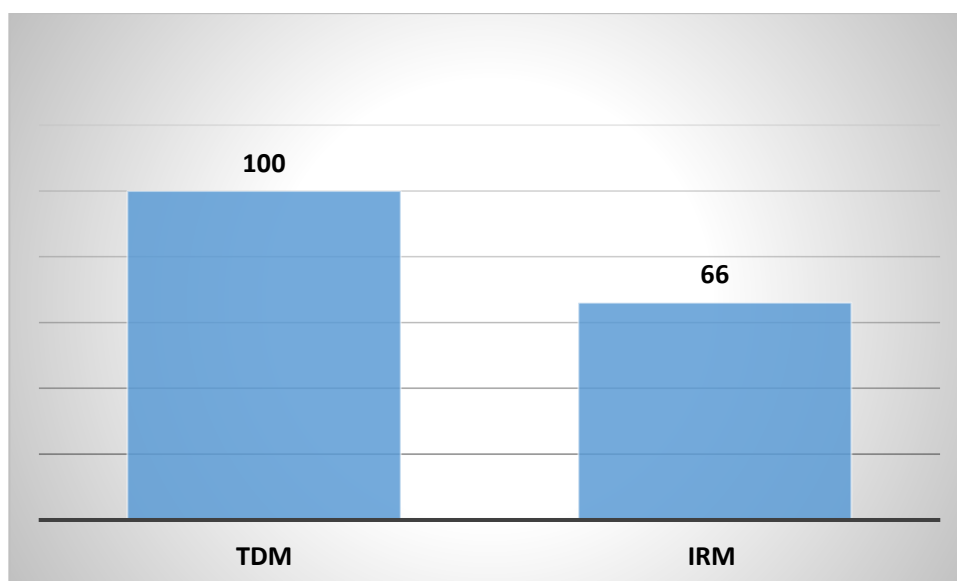
Graphique 4. Répartition selon l'étendue tumorale observée au scanner de nos patients



Figure 23. icônographie du service de radiologie CHU HASSAN II: TDM cervico-facial d'un patient suivi pour esthésioneuroblastome sous radiothérapie: coupe axiale et coronale : disparition du processus tumoral

1.2. L'IRM :

Quatre de nos patients ont bénéficié d'une IRM soit 66% de nos patients. Cet examen montre une évaluation plus précise de l'extension locorégionale et les limites tumorales étaient plus étendues que celles jugées sur la tomodensitométrie.

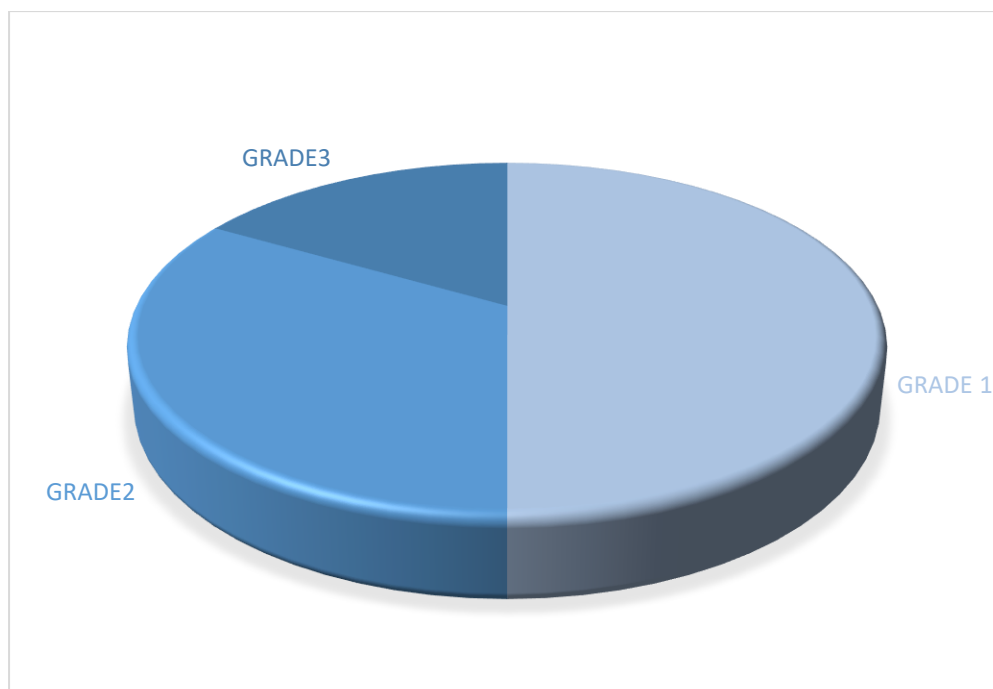


Graphique 5. Répartition des patients selon le type d'imagerie

2. L'anatomopathologie :

Une étude histologique a été pratiquée chez tous les patients de notre série, le diagnostic d'esthésioneuroblastome olfactif n'était retenu que sur la base de l'examen anatomopathologique des pièces de biopsie. Sur le plan microscopique, les cellules étaient de petites tailles sauf chez une patiente, avec des noyaux arrondis hyperchromatiques. Le cytoplasme était peu abondant, et le fond fibrillaire et stroma fibreux. Les vraies rosettes de Flexner n'étaient notées que chez deux patients. Quatre cas étaient classés grade3, un cas grade2, et un cas grade 1 selon le Grading histologique de Hyams.

Une étude immunohistochimique était pratiquée dans tous les cas, les anticorps prédominants étaient l'anti-Chromogranine et anti-Synaptophysine et deux cas exprimaient le marqueur CD56.

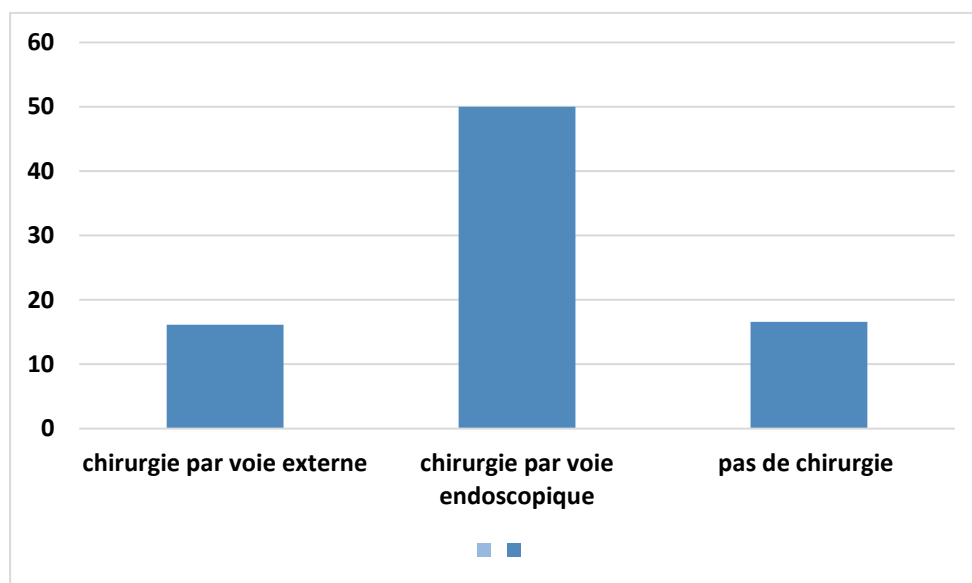


Graphique 6. Répartition selon le Grading de HYAM'S des patients de notre étude

V. La prise en Charge

1. La chirurgie :

Parmi les 6 cas, 4 patients ont bénéficié d'un traitement à visée curative; d'une exérèse chirurgicale, dont 3 par voie endoscopique et 1 patient par voie externe, suivie d'une radio-chimiothérapie. 1 patiente est malheureusement décédée avant l'initiation de son traitement et 1 patient était inopérable et a bénéficié directement d'une radiochimiothérapie.



Graphique 7. Répartition selon la voie chirurgicale des patients de notre étude

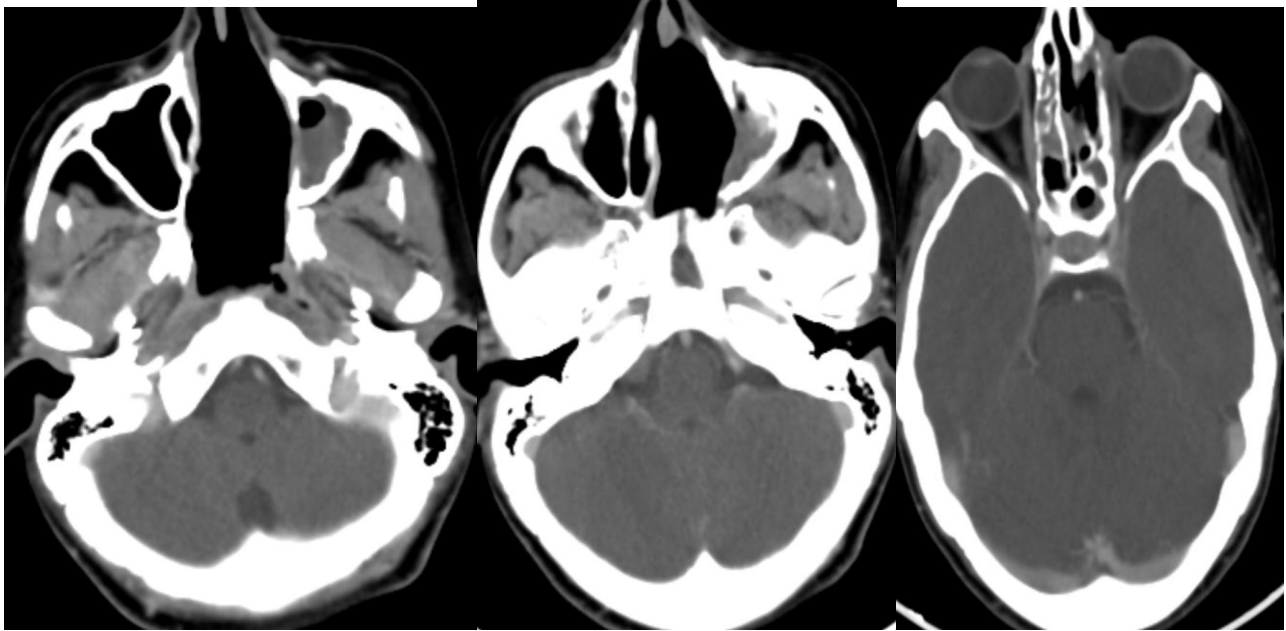
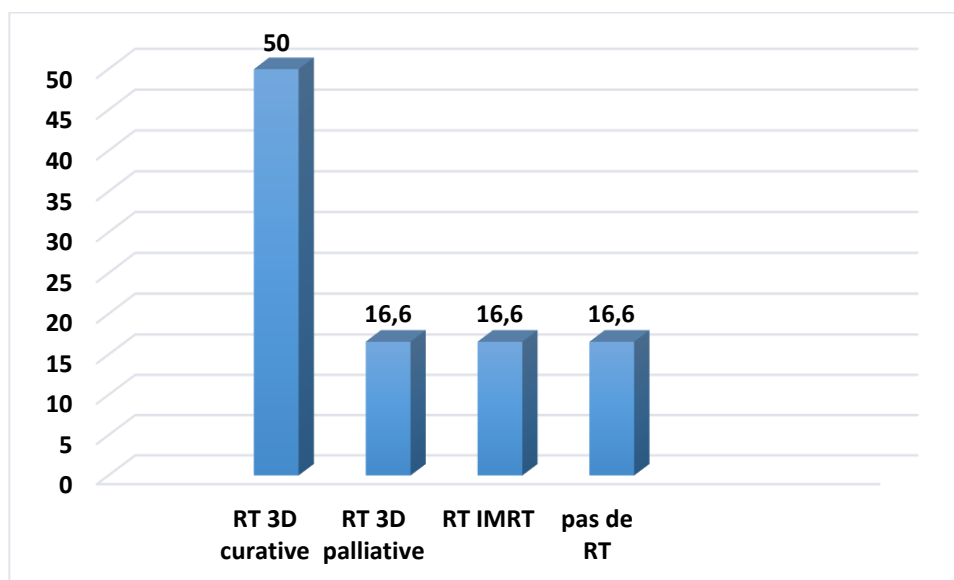


Figure 24. Coupes scannographiques de la patiente n°2 axiales passant par l'étage crânio-facial après injection du produit de contraste, après traitement chirurgical objectivant:

L'absence de visualisation du processus tumoral éthmoïdo-nasal gauche, des cornets et de quelques cellules éthmoïdales gauches ainsi que de la cloison nasale en rapport avec le geste opératoire, avec apparition d'un comblement muqueux du sinus maxillaire gauche et de cellules éthmoïdales droites d'allure inflammatoire sans rehaussement suspect

1.1. La radiothérapie :

La radiothérapie constitue un volet principal du traitement de l'esthésioneuroblastome, les techniques utilisées chez nos patients étaient la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la radiothérapie par modulation d'intensité. 5 de nos patients ont reçu une radiothérapie, dont 3 ont bénéficié d'une radiothérapie 3D conformationnelle à visée curative et 1 patient a reçu une radiothérapie 3D conformationnelle à visée palliative, et 1 patiente a bénéficié d'une radiothérapie IMRT. La raison pour laquelle une de nos patientes n'a pas reçu de radiothérapie est le décès avant l'initiation du traitement .



Graphique 8. Répartition selon la technique de Radiothérapie

1.2. Position de traitement :

Tous les patients ont été immobilisés en décubitus dorsal, les bras le long du corps avec extension de la tête grâce à un cal C et mise en place d'un masque thermoformé 5 points. Un scanner simulateur sans injection de produit de contraste du vertex au bord inférieur des têtes claviculaires avec une épaisseur de 1,5 mm a été réalisé pour tous les patients.

1.3. Définition des volumes cibles :

Une fusion IRM–TDM a été réalisée pour tous les patients afin de délimiter la cible.

- Le volume macroscopique tumoral(GTV) comprenait toute la maladie observée lors de l'examen clinique ou des études d'imagerie pour les patients ayant subi une résection chirurgicale ou une biopsie incomplète du site primaire (GTVp) ou des ganglions lymphatiques positifs (GTVn).
- Le volume cible clinique (CTV): correspondait au GTVp ou GTVn+3mm de marges (limité à 1 mm près des organes à risque). Les CTV englobent à la fois le lit tumoral avant traitement et les zones à haut risque d'extension tumorale pour les patients ayant subi une résection R1 ou ayant obtenu une réponse complète (RC) après chimiothérapie.
- Le PTV était le CTV avec une marge de 3–6mm pour l'incertitude concernant la distribution de la dose et les erreurs potentielles de configuration.

1.4. Les doses délivrées :

Les doses d'irradiation étaient délivrées en fractionnement et étalement classique à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaines.

Les doses reçues variaient entre 66 GY et 70 GY avec des variations selon les contraintes de doses au niveau des organes à risque en l'occurrence le nerf optique, chiasma optique, tronc cérébral, œil...

1.5. Fractionnement et étalement :

2 Gy par séance, 5 séances par semaine donc la dose totale est délivrée en 6 à 7 semaines.

1.6. Contrôle de la balistique par l'imagerie :

Après avoir défini les structures anatomiques on place via un logiciel de dosimétrie plusieurs faisceaux d'irradiations pour obtenir une répartition de dose convenable sur les structures définies.

1.7. Délivrance du traitement :

Une surveillance permanente au cours de la séance assurée par les manipulateurs qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire.

De façon hebdomadaire le positionnement du patient est vérifié à l'aide du scanner dosimétrique. Tous les faisceaux d'une même séquence sont traités le même jour.

Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

1.8. Résultats de la prise en charge par radiothérapie

Le traitement a été délivré par des accélérateurs linéaires avec une énergie de 6 MV.

L'irradiation se déroulait en deux ou trois étapes sans interruption programmée, à raison d'une séance par jour, cinq séances par semaine s'étalant sur sept à huit semaines avec des vérifications techniques hebdomadaires du positionnement par imagerie portale.

1.9. Durée de la prise

La durée moyenne de la prise en charge radiothérapique de nos patients a été estimée à 56 jours en moyenne.

2. La chimiothérapie :

La chimiothérapie néoadjuvante est proposée dans les cas agressifs d'esthésioneuroblastome notamment pour le type basal qui est associé à une moins bonne survie. Deux de nos patients ont reçu une chimiothérapie, l'un a reçu 6 cycles de chimiothérapie à base d'étoposide 120mg/m² et de cisplatine 100 mg/m², le patient avait une tumeur de très grand volume et qui a été jugée non irradiable vu le risque de cécité, la chimiothérapie a été suivie par une radiothérapie.

La seconde patiente a reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de 3 cycles d'étoposide 120 mg/m² et cisplatine 60mg/m², suivie d'une radiothérapie .

VI. Suivi et Évolution :

1. Rythme de suivi

Le rythme de consultation après fin de la radiothérapie était une fois par 3 mois pendant deux ans, ensuite chaque 6 mois pendant 3 ans, puis un suivi annuel à vie.

2. Moyens de suivi

Le suivi des malades dans notre formation était assuré par une anamnèse complète ainsi qu'un examen clinique axé sur la région de la tête et du cou, un bilan biologique complet, notamment par : numération de la formule sanguine (NFS), ionogramme sanguin, bilan hépatique, fonction rénale, une nasofibroscopie, un scanner cervico-faciale ou une IRM cervico-faciale pour tous les patients, un scanner CTAP (cérébro- thoraco- abdomino- pelvien) a été réalisé chez 4 de nos patients, et pour une patiente l'échographie abdominale et la radio de thorax ont servi de moyens de contrôle.

L'évolution à moyen terme a été marquée par quelques complications de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

3. Les complications de la chirurgie :

Deux patients ont présenté des complications post-opératoire, un patient a présenté une baisse de l'acuité visuelle en post-opératoire et une patiente a gardé une anosmie séquellaire.

4. Les complications de la radiothérapie :

Les complications à court terme se résumait à une radiodermite chez trois de nos patients (grade3, grade1, grade 2 respectivement) et une légère xérostomie chez une seule patiente, une conjonctivite chez un patient, une sensibilité oculaire et un œdème du visage chez une seule patiente.

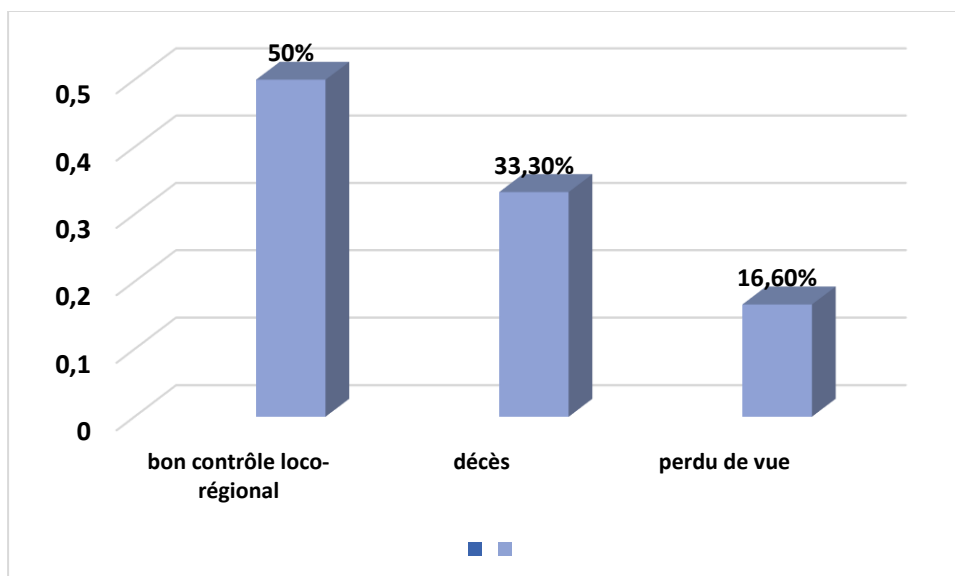
Sur le long terme un patient a présenté une paralysie faciale, une conjonctivite post-radique et une baisse de l'acuité visuelle chez deux patients, avec une perte des cils et des sourcils chez la majorité des patients.

5. Les complications de la chimiothérapie :

Deux de nos patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, les effets indésirables remarquables sont la neutropénie, brûlures mictionnelles et thrombopénie pour lesquelles les séances ont été reportées avec prise en charge.

6. L'évolution à long terme :

L'évolution à long terme a été marquée par le contrôle local de la taille de la tumeur et une amélioration sur le plan clinique et fonctionnel chez 3 de nos patients soit 50%. Deux patients sont décédés dont un présentait un stade avancé à la découverte de la tumeur, et l'autre a aggravé secondairement son état général en raison du grand volume de sa tumeur avec une progression tumorale agressive soit 33%. Un patient a été perdu de vue.



Graphique 9. Répartition des patients selon l'évolution

Tableau 4. Clinical features of 6 cases with ENB

Case number	Age (Years)	Gender	TNM Within Dulguerov	Kadish Staging	Hyam's Grading	Initial treatment	RT Dose	Follow Up (months)	Vital status
1	62	F	T4N0M0	C	III	None	None	1	DOD before TRT
2	18	M	T3N1M0	D	II	Surgery+RT	66	24	NED
3	26	F	T3N0M0	C	III	Surgery+RT	66	30	NED
4	27	M	T4N1M0	D	III	CRT	70	6	DOD
5	23	M	T3N0M0	C	I	Surgery+RT	66	74	NED
6	59	F	T4N1M0	D	III	Surgery+RT	70	96	NED

RT : Radiotherapy ; CRT: concurrent radiochemotherapy ; NED: no evidence of disease; DOD: dead of disease

DISCUSSION

I. Épidémiologie

1. La fréquence

L'esthésioneuroblastome est une tumeur rare qui représente 3% de l'ensemble des tumeurs naso-sinusiennes.

Dans presque toutes les séries publiées, les auteurs rapportent un petit nombre de patients traités dans une même institution.

Dans notre série, 6 cas d'esthésioneuroblastomes ont été traités sur une période étalée de 7 ans.

Tableau 5. Nombre de patients porteurs d'esthésioneuroblastome

Auteurs	Période	Nombre de patients
Gruber [21]	1980-2001	28
Gaye [8}	1998-2003	12
Guedea [22]	1974-1990	7
Bäck [23]	1990-2009	17
LA-Californie-Pensylvannie	2009-2019	4
Farhat Hached Sousse	1986-2012	7
American Laryngological, Rhinological and Otological Society [88]	1975-2016	987
Notre série	2012-2019	6

2. Données sociodémographiques :

2.1. Âge :

Les études menées démontrent que l'âge des patients était très variable, pouvant s'étendre de 2 à 90 ans. Une distribution bimodale était rapportée, mais les données les plus récentes sont plutôt en faveur d'une distribution égale parmi les âges avec un pic vers les 5èmes et 6èmes décades.

L'âge des patients de notre série nous permet de constater que l'esthésioneuroblastome touchent plutôt des sujets dont l'âge moyen est de 35.8 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 62 ans.

Cependant, le nombre limité de nos malades ne nous permet pas de tirer des conclusions.

Auteurs	L'âge moyen	Le rang d'âge
Mayo [89]	42 ans	22-53 ans
L'hôpital Toronto Western [91]	47,5 ans	24-70 ans
CHU hassan II	35,8 ans	18-62 ans

2.2. Sexe :

L'esthésioneuroblastome est une tumeur qui touche les deux sexes avec une prédominance masculine.

Dans notre série, 3 femmes et 3 hommes étaient atteints, il n'y avait donc pas de prédominance de sexe dans notre série.

Tableau 6. Répartition des patients selon le sexe

Auteurs	Nombre de patients	Hommes	Femmes
Gaye (8)	12	7	5
Toronto Western [91]	10	8	2
Gruber (21)	28	13	15
LA-Californie Pennsylvanie	4	1	3
Farhat Hached de Sousse.	7	2	5
American Laryngological, Rhinological and Otological Society [88]	987	561	426
Mayo [89]	6	4	2
Notre série	6	3	3

2.3. Profession :

Deux de nos patients atteints de l'esthésioneuroblastome étaient exposés aux poussières nocives, trois sont des femmes au foyer sans facteurs de risque particuliers.

Cependant la littérature ne retrouve pas une corrélation entre l'esthésioneuroblastome et l'exposition à un facteur de risque quelconque.

2.4. Délai de consultation :

Le délai entre les premiers signes et la consultation est souvent élevé et est d'en moyenne de 15 mois avec des extrêmes de 3 mois à 2 ans à FARHAT HACHED DE SOUSSE; et de 1 à 24 mois à Gaye, 7,8 mois à l'institut otorhinologique Chinois [90], et 1,5 an à Toronto Western [91] .

Dans notre série il est entre 6mois et un an dans notre série avec des extrêmes allant de 3 mois à 4 ans.

Poser le diagnostic de l'esthésioneuroblastome peut être particulièrement difficile étant donné que les patients présentent des symptômes non spécifiques .

Ce retard peut être expliquée par :

- Le mode évolutif de la tumeur qui est lent et qui peut prêter confusion avec d'autres pathologies inflammatoires.
- Les symptômes non spécifiques
- Le bas niveau socio-économique

II. Clinique :

Les symptômes révélateurs de l'esthésioneuroblastome ne sont pas spécifiques à la tumeur, en outre plusieurs symptômes peuvent être présents en même temps, et indiquent souvent la présence d'un processus expansif intranasal. (9 , 29,30) .

Un examen clinique complet s'impose pour poser le diagnostic, évaluer l'état général, le pronostic et décider de la méthode thérapeutique.

1. Les signes fonctionnels :

Les symptômes sont le plus souvent unilatéraux, et évoluent progressivement vers l'aggravation et comptent une congestion, des symptômes de sinusite, obstruction nasale, épistaxis récurrentes sont les symptômes qui revenaient le plus. La présence d'une masse nasale, charnue et friable a fréquemment été notée. Des symptômes

moins communs, incluant les céphalées, une baisse de l'acuité visuelle et une diplopie, une exophtalmie, un épiphora (écoulement anormal et excessif de larmes), une rhinorrhée, une hyposmie, et un SIADH.

La tumeur est souvent très vascularisée et est sujette à des saignements importants lorsqu'elle est biopsiée.

1.1. L'obstruction nasale :

Présente chez tous nos patients, c'est le maître symptôme, le plus souvent unilatérale pouvant devenir bilatérale plus rarement lorsque la tumeur refoule la cloison ou la détruit et pénètre dans la fosse nasale opposée, ou lorsqu'elle occupe le cavum et obstrue les choanes.

Ce signe est retrouvé par tous les auteurs mais avec une fréquence différente d'un auteur à l'autre :

- 60,71 % des cas pour Gruber (21).
- 58 % des cas pour Gaye (8).
- 80% des cas pour Toronto Western [91]
- 100% des cas pour Farhat Hachad Sousse .

1.2. Epistaxis :

Les épistaxis récidivantes et rebelles au traitement constituaient le motif de consultation dans:

- 58 % des cas de la série de Gaye
- 80% des cas de la série de Toronto Western
- 71% des cas dans la série de Farhat Hachad Sousseé

Dans notre série, les épistaxis récidivantes dominaient aussi la symptomatologie de nos patients. Elle a été noté chez deux de nos patients soit 40% des cas .

1.3. Rhinorrhée:

La rhinorrhée est notée dans près de 50 % des cas; elle peut être séreuse, purulente ou mucopurulente, plus ou moins hémorragique, parfois sanieuse et/ou fétide.

Ce signe a été signalé chez 20% des cas à Toronto Western, et dans 1 cas soit 15% des cas.

1.4. Hyposmie voire anosmie :

Contrairement aux autres tumeurs nasosinusiennes, l'esthésioneuroblastome est généralement associé à une hyposmie, voire une anosmie qui peut être le symptôme révélateur de la maladie .

Dans notre série, ce signe a été retrouvé chez 2 patients (40% des cas) .

1.5. Signes extra rhinologiques :

- Les signes ophtalmologiques principalement observés surtout à un stade avancé de l'esthésioneuroblastome, sont fréquents et notés dans la plupart des séries avec des pourcentages variables.
 - 50% Gaye
 - 10,71% pour Gruber
 - 42% Pour Farhat Hachad Sousse
 - Dans notre série les signes ophtalmologiques étaient présents chez 5 des nos patients soit 90% des cas.
 - D'autres signes à type de douleur faciale, céphalées témoignent d'une part de la présence d'une tumeur d'origine sinusienne, d'une autre part d'une irritation des branches du nerf trijumeau et exceptionnellement d'une irritation méningée par envahissement tumoral intracrânien.
 - Les signes otologiques peuvent être présents suite à une obstruction de la trompe d'eustache occasionnant une otite moyenne ou encore des otalgies.
-

- La présence d'adénopathies locorégionales était notée chez un seul de nos patients, pareil pour les signes neurologiques (HTIC) .

Selon la littérature, l'esthésioneuroblastome peut se révéler par des syndromes paranéoplasiques à titre d'exemple SIADH (10% à Toronto Western) ou encore une HTA secondaire .

Tableau 7. Les signes fonctionnels et les symptômes de l'esthésioneuroblastome

SIGNES FRÉQUENTS	SIGNES MOINS FRÉQUENTS	SIGNES RARE
Obstruction nasale (très fréquente)	Céphalée	SIADH (Syndrome de sécretion inappropriée d'ADH)
Épistaxis récurrentes (très fréquente)	Rhinorrhée	Hyponatrémie
Congestion nasale	Hyposmie	
Symptôme de sinusite	Baisse de l'acuité visuelle	Production ectopique de cortisol entraînant un syndrome de Cushing
Masse charnue visible	Diplopie	Perte de l'acuité visuelle complète
	Exophtalmie	
	Larmoiement	
	Douleur faciale	
	Douleur dentaire	
	Masse cervicale (métastase) (20-48%)	

2. Examen clinique :

2.1. Examen général :

L'évaluation de l'état général est primordiale pour adapter au mieux la stratégie thérapeutique (fonction respiratoire, cardiaque, hépatique, rénale).

2.2. Examen physique :

2.2.1. Examen ORL :

a. Inspection :

L'inspection recherche :

- Une déformation faciale
- Déformation nasale unilatérale avec élargissement de la base
- Modification cutanée à titre d'exemple aspect en peau d'orange.

b. Palpation :

Une palpation comparative à la recherche :

- Invasion du plan profond
- Irrégularité du rebord orbitaire
- Trouble de la sensibilité de la face

c. Endoscopie rhino-sinusienne :

C'est un examen d'investigation indispensable, c'est une endoscopie des cavités nasales qui permet de suspecter le diagnostic de l'esthésioneuroblastome.

Cet examen permet d'étudier l'aspect, le volume, la localisation de la tumeur. Dans certains cas cette dernière est évidente à l'examen avec un aspect bourgeonnant, infiltrant, nécrotique et infecté saignant au contact.

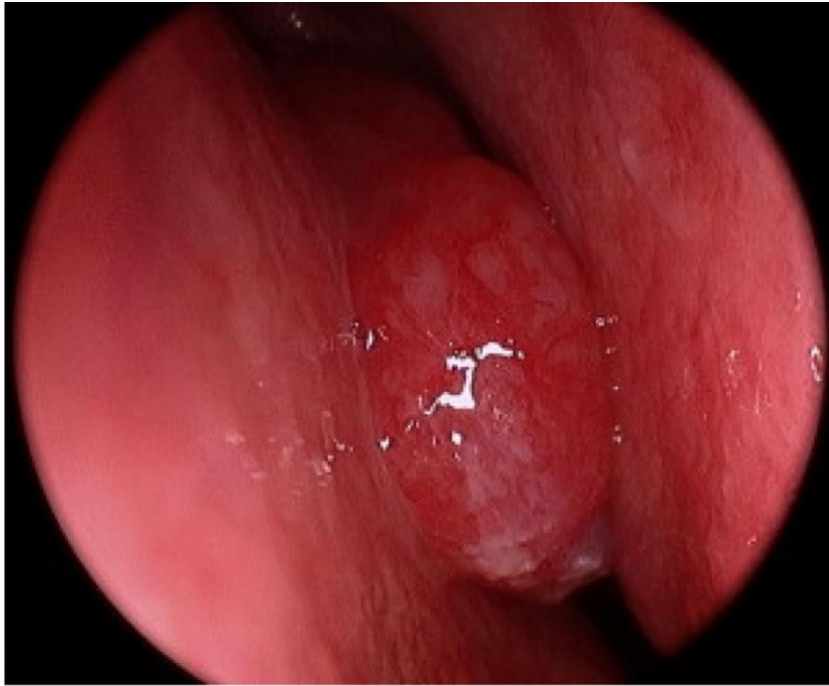


Figure 25. Montrant une image endoscopique d'un esthésioneuroblastome

d. Palpation des aires ganglionnaires :

Selon de nombreuses études, l'envahissement ganglionnaire est peu retrouvé lors du bilan initial d'un esthésioneuroblastome, avec un pourcentage de 10% à 28%. [126]

À la palpation on recherche les adénopathies cervicales et les adénopathies jugulo-carotidiennes. [125]

2.2.2. Examen ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique devra rechercher une atteinte du globe oculaire ou des annexes. Les signes à rechercher sont l'exophtalmie, la diminution des mouvements oculaires, la baisse de l'acuité visuelle et l'atteinte de la papille au fond d'œil. [127]

2.2.3. Examen neurologique : [128]

L'examen neurologique recherche l'envahissement de la base du crâne et les structures crâniennes avoisinantes, l'extension intracrânienne peut entraîner des signes neurologiques tels qu'une modification de l'état mentale, troubles de conscience, céphalées, nausées, vomissements, convulsions, éventuellement un coma et décès.

III. Imagerie médicale :

1. Radiologique :

a. Radiographie standard :

L'aspect radiologique n'est pas spécifique pour poser le diagnostic. Les clichés standards montrent une opacité des sinus accompagnée de calcifications. La radiographie standard peut noter une modification de l'os de voisinage selon l'expansion de la tumeur.

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.

b. TDM : [129]

Cet examen est incontournable, et systématique chez tous les patients et fait partie du bilan pré-opératoire du malade.

La TDM doit comprendre plusieurs coupes (axiales, coronales de 1 à 5 mm et avec injection de produit de contraste).

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 nécrose. 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.

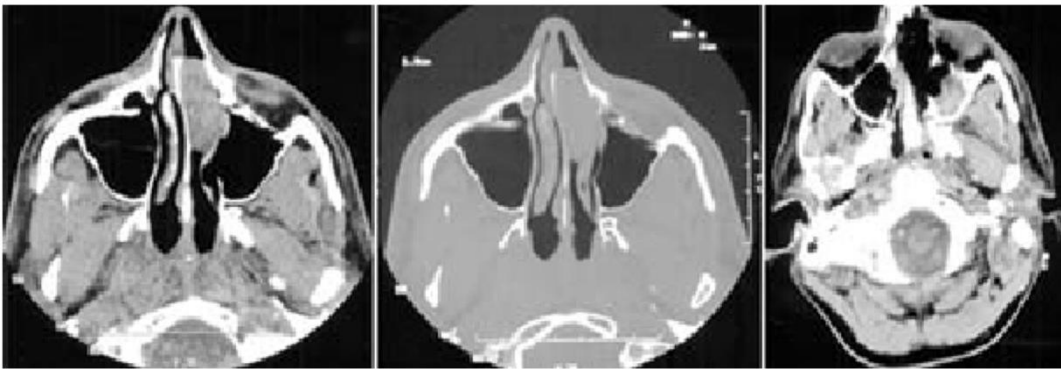


Figure 26. TDM en coupe axiale montrant une masse entraînant une lyse osseuse , les deux images gauches sont pré-chirurgicales et ensuite la dernière image est post chirurgicale (la tumeur ayant été réséquée par abord transcraniofacial)

c. IRM :[130]

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.

Les études portées par différentes séries démontrent que l'aspect radiologique de l'esthésioneuroblastome (IRM et TDM) n'est pas spécifique, et partage des similarités de signal et densité avec d'autres néoplasmes des cavités nasales. Le point de départ prédominant est le toit de la cavité nasale unilatérale dans la plaque cribiforme, ou au dessus des cornets moyens. Des points de départs plus rares tels que la région sellaire, parasellaire, le nasopharynx, le maxillaire et les sinus sphénoïdes peuvent exister mais non retrouvées dans notre étude. On a reporté que la présence de kystes le long de la marge tumorale intracrâniale ainsi que la présence de calcifications peuvent être considérés comme pathognomoniques de l'ENB. Les calcifications ont été retrouvé chez une seule patiente sur notre étude.

Selon Ouskian et al., dans les cas où la TDM montre une érosion du toit de la cavité nasale avec une extension intracrânienne, il est recommandé de compléter par une IRM car elle permet une meilleure étude des lésions intracrâniennes.

La présence d'œdème cérébral peut témoigner d'une extension intracrânienne, surtout si le patient se plaint de céphalées. L'IRM est plus performante que la TDM dans la précision des marges d'extensions intracrâniennes et intra-orbitaire grâce à ses caractéristiques de reconstructions et de son contraste tissulaire supérieur.

L'apport de l'IRM a été majeur dans l'amélioration du bilan pré-opératoire de ces tumeurs en permettant de préciser les éventuelles extensions intracrâniennes ou intra-orbitaires 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.



Figure 27. Coupe sagittale en T1 gado montrant une tumeur en hypersignal



Figure 28. Une coupe coronale en T2 montrant une tumeur en isosignal

Figure 29. Coupe coronale en T1 avec une tumeur en hyposignal

La TDM et l'IRM permettent d'établir la classification de Kadish qui donne une réelle évaluation du pronostic.

Cette classification se base sur les motifs cliniques, y compris les symptômes que les patients présentent, les signes physiques et radiologiques des patients .

Les patients ont donc été classés en trois groupes anatomiques :[131]

Stade A : tumeur localisée à la fosse nasale.

Stade B : tumeur naso-sinusienne.

Stade C : tumeur étendue au-delà des cavités nasales et les cavités sinusiennes.

La classification de Kadish a été modifiée et remplacée 17 ans après par la classification de Morita et al qui a proposé :[132]

- Un stade C: tumeur qui s'étend au delà du territoire nasal-paranasal, y compris la lame criblée, la base du crâne, l'orbite ou l'endocrâne.
- Un stade D : à la stadification existante de Kadish; le stade D consiste en la présence de métastase cervicale et à distance . La classification de Morita s'est avérée être un bon prédictateur du pronostic de l'ENB.[133]

En contre partie, d'autres classifications ont été proposées par la suite, notamment celle de Dulgerov et Calcaterra, cette classification étant plus précise est basée sur la classification TNM. Cette classification pré-opératoire est basée sur la TDM et l'IRM, ces deux examens sont complémentaires, et sont fiables pour évaluer l'étendue anatomique de l'esthésioneuroblastome. Les patients qui vont recevoir une radiothérapie primaire peuvent bénéficier de la même classification que ceux qui vont subir une chirurgie primaire .

Il existe une autre classification qui est la classification TNM de l'UICC [71](UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER) de 2002 qui est parfois utilisée pour classer les esthésioneuroblastomes.

Tableau 8. Classification TNM UICC 2002 des esthésioneuroblastomes

Stade	Extension
T1	Limitée aux cellule ethmoïdales, avec ou sans lyse osseuse
T2	Limitée à un site naso-ethmoïdale voisin,avec ou sans lyse osseuse
T3	Etendue à la lame papyracée , au plancher de l'orbite, au sinus maxillaire, au palais ou à la lame criblée
T4a	Etendue à l'orbite antérieure, à l'étage antérieur de la base du crâne (extension minimale), au sinus frontal ou sphénoïde, à l'apophyse ptérygoïde ou à la peau
T4b	Etendue au toit de l'orbite, aux méninges ou à

	l'encéphale, à l'étage moyen de la base du crâne, au clivus, au naso-pharynx, aux nerfs crâniens autres que le V2
N0	Pas de métastase ganglionnaire cervicale
N1	Présence d'une adénopathie homolatérale de diamètre inférieur ou égal à 3 cm
N2a	Présence d'une adénopathie homolatérale de diamètre entre 3 cm et 6 cm
N2b	Présence d'adénopathies homolatérales multiples de diamètre inférieur à 6 cm
N2c	Présence d'une adénopathie controlatérale ou bilatérale de diamètre inférieur à 6 cm
N3	Présence d'une adénopathie de diamètre supérieur à 6 cm
M0	Pas de métastase à distances
M1	Métastases à distance

IV. Anatomopathologie :

Le diagnostic de l'esthésioneuroblastome repose sur l'étude histopathologique.

Plusieurs biopsies doivent être faites, pour permettre une meilleure étude de la tumeur et de ses différents aspects morphologiques.

1. L'aspect macroscopique:

La tumeur apparaît sous forme d'une lésion d'aspect polypoïde molle, à surface lisse, sa taille peut varier en allant d'une tumeur infra-centimétrique à une tumeur beaucoup plus volumineuse, envahissant les fosses nasales et les cavités sinusiennes.

2. L'aspect microscopique :

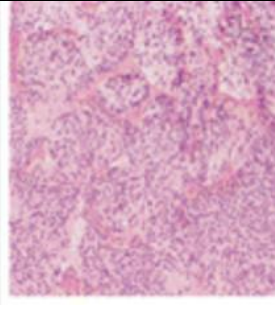
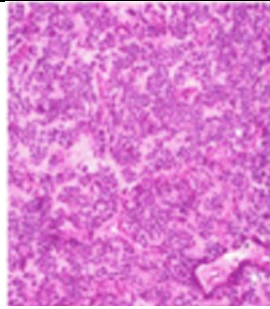
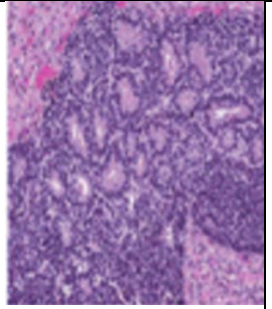
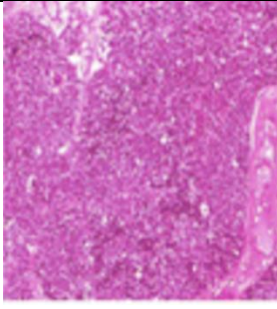
Sur le plan microscopique, les deux critères prédominants étaient une architecture lobulaire et compacte. Les cellules tumorales apparaissent de petite taille, avec des nucléoles arrondis, le cytoplasme est peu abondant sans membrane nucléaire propre muni d'une matrice fibrillaire proéminente.

Il s'agit d'une prolifération tumorale peu différenciée et se caractérisant par la présence de rosettes neuroblastiques de type Homer-Wright et Flexner Wintersteiner [122].

Il a été annoté que les rosettes neuroblastique de type Homer Wright et Flexner Wintersteiner ont été plus observées chez des sujets plutôt jeunes, ce qui contribue fortement à poser le diagnostic.

Les grades histopathologiques définis par Hyam's et al en 1984 :

Tableau 9. Les différents grade de Hyams[141]

Hyam's	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Architectur e	Lobulaire	Lobulaire	Variable	Variable
Activité Mitotique	Absente	Presente	Prominente	Marquée
pleomorphi sme Nucléaire	Absent	Modéré	Prominent	Marqué
Matrice Fibrillaire	Prominente	Presente	Minimale	Absente
Rosette	HW	HW	FW	FW
Nécrose	Absent	absent	+/-Present	Commun
Hematox- yline et Eosine				

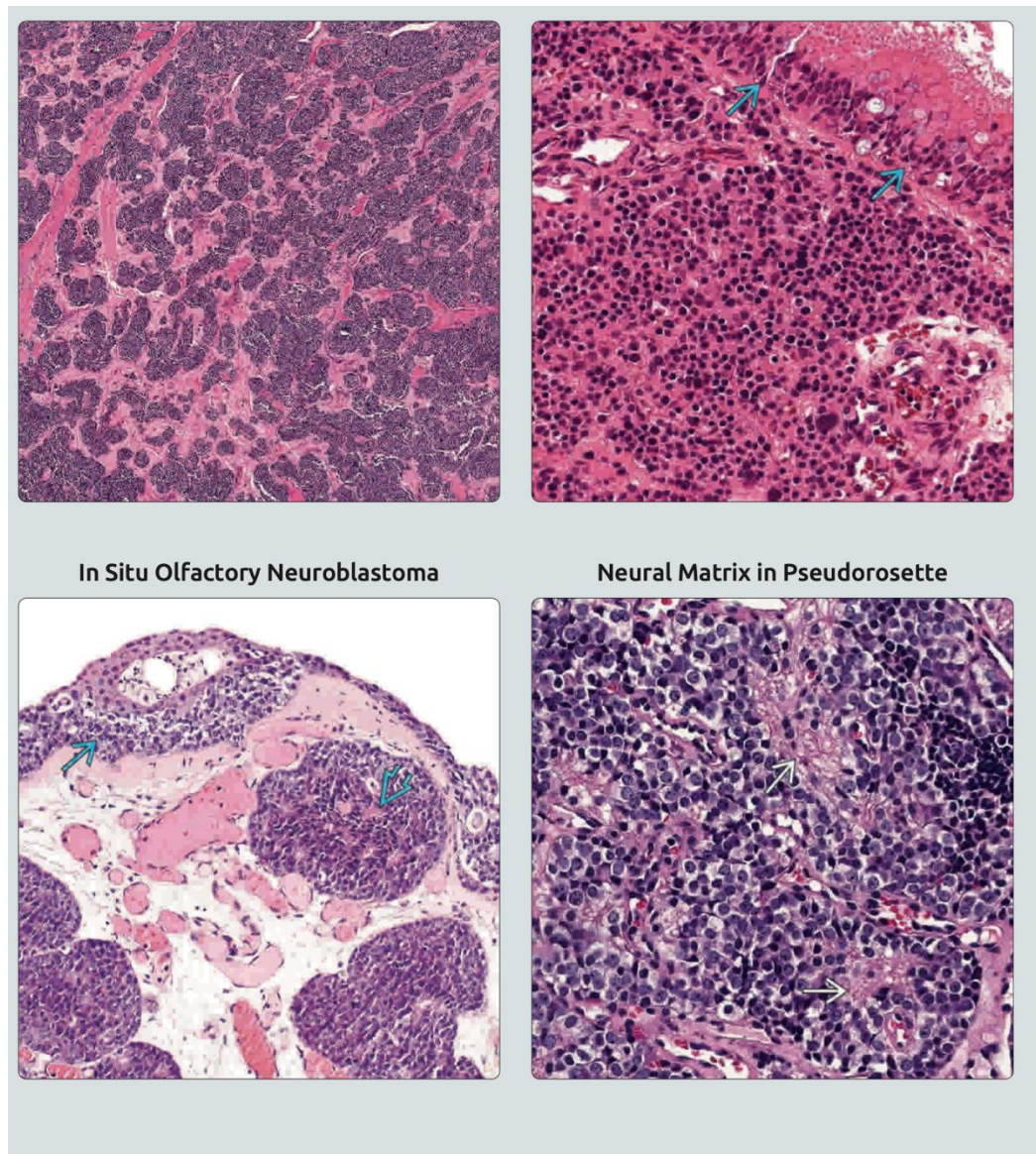


Figure 30. Neuroblastome olfactif de grade 1-2 montrant des pseudorosettes de Homer Wright (flèches bleues) [124]

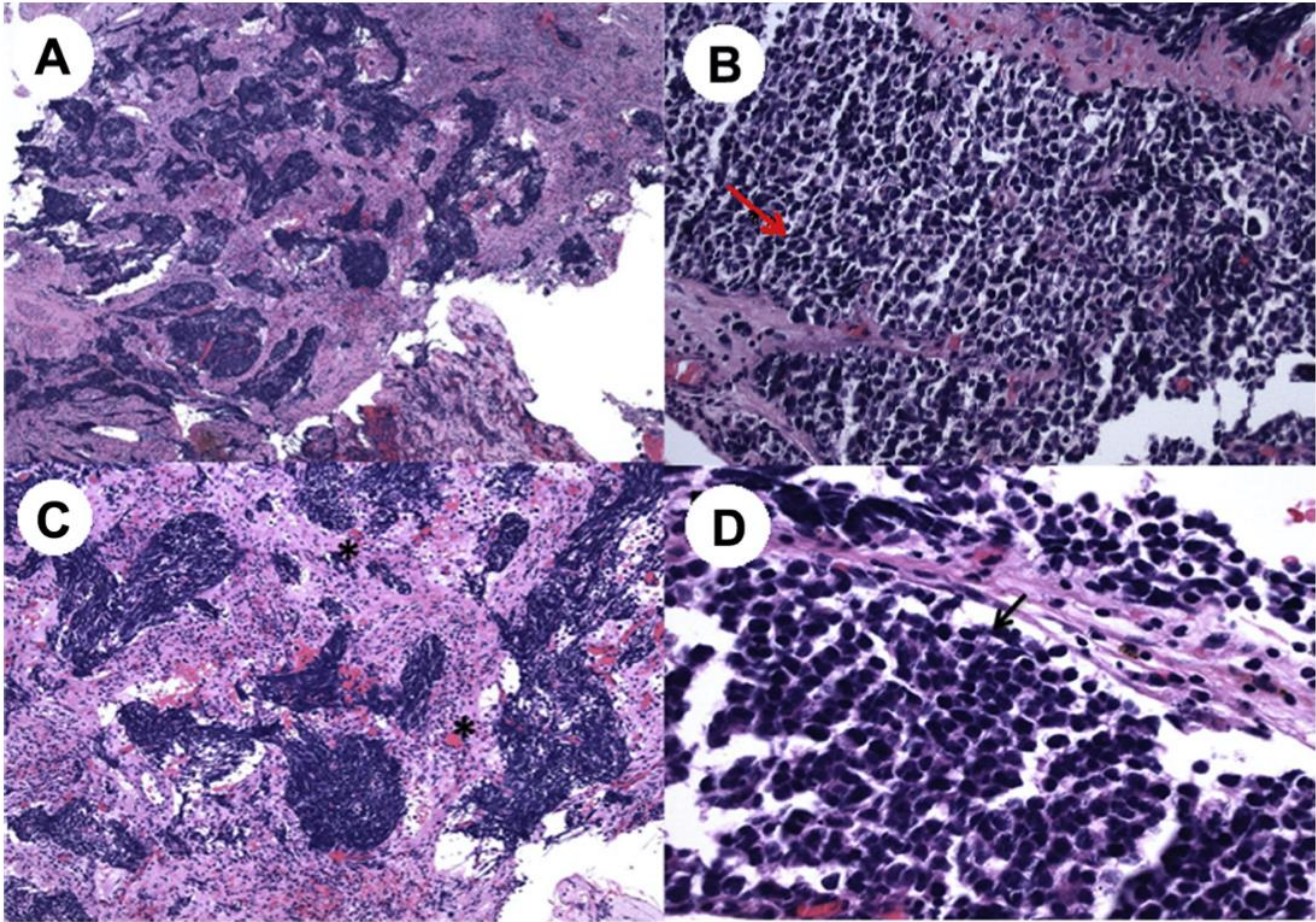


Figure 31. Coloration hématoxyline éosine (A) 4x, (B)X20, (C) X10, (D)40X montrant un esthésioneuroblastome. Pas d'uniformité, grandes cellules compactes, lobulaires, peu différenciées pléomorphes (A,B); processus malin. Stroma d'apparence fibrillaire, pas de matrice fibrillaire, entre les cellules indiquant une origine neuronale (flèche rouge, B). Les astérixis, indiquent les pseudorosettes (Homer Wright rosettes) (C).

Population uniforme faites de cellules bleues (flèche noire, D) [124]

En cas d'absence de leur présence, une étude immunohistochimique va orienter le Diagnostic :

3. Immunohistochimie [123] :

À la recherche de l'anticorps anti-NSE (neuron specific Enolase) qui est le plus souvent exprimé et d'autres anticorps (anti-GFAP, anti-NF, antichromographe A, anti-Synaptophysine, anti-Vimentine, anti-Cytokératine et anti-Protéine S-100) qui sont exprimés différemment et qui seront donc utile pour orienter le diagnostic.

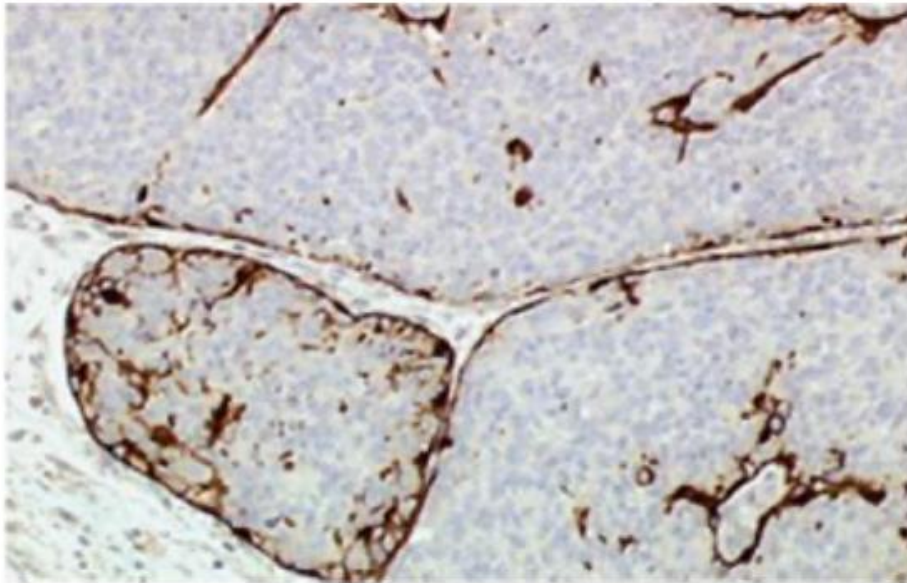


Figure 32. Montrant des lobules soulignés par un réseau de cellules de type sustentaculaire PS100 positives .

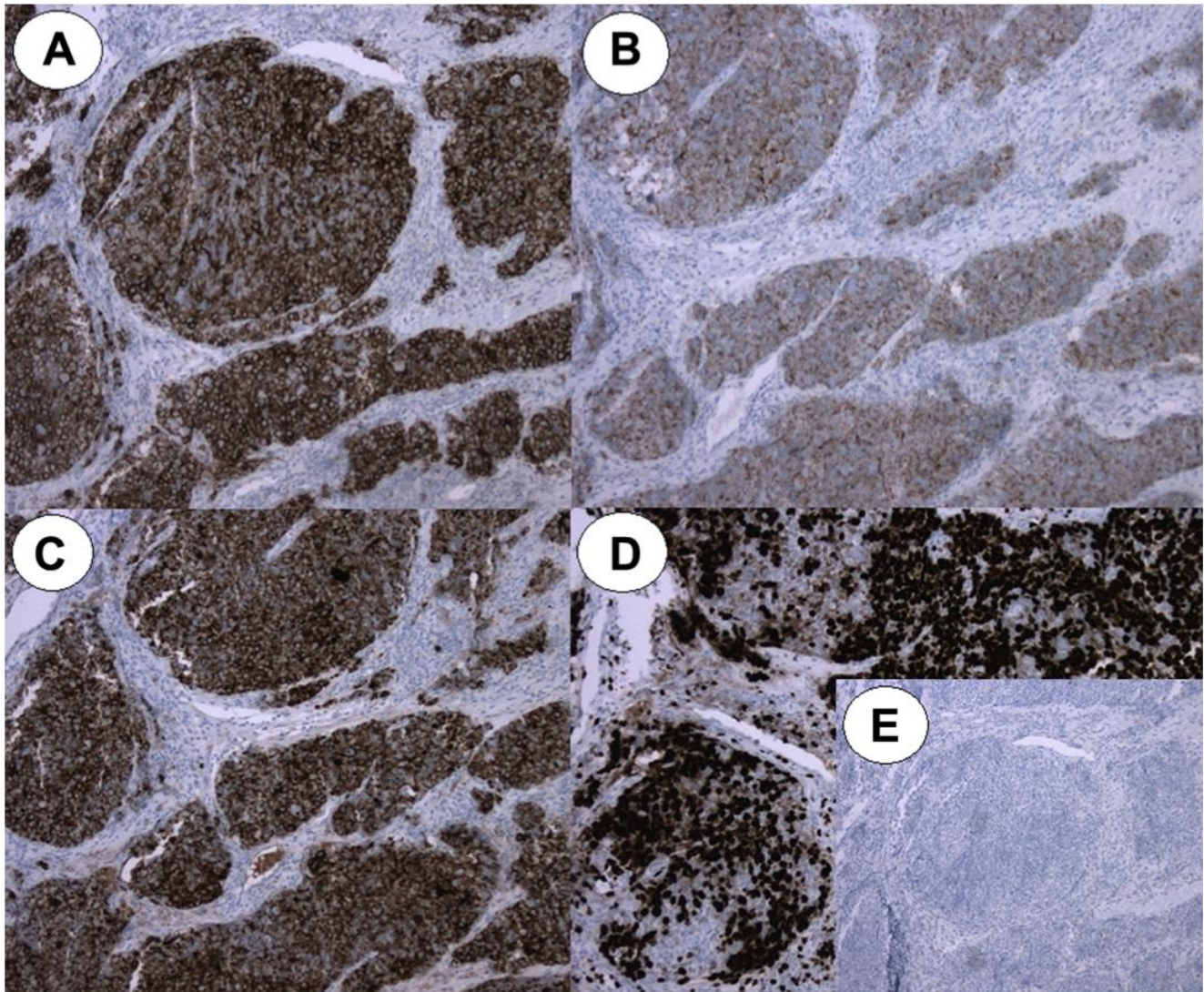


Figure 33. tâches spécifiques de l'ENB: (A) immunohistochimie (IHC) CD56+(10x):(B), IHC synaptophysine(+)(10x) :(C), IHC : cytokératine (+) (10x) :(D) IHC ki-67, fortement positif, montrant une activité mitotique (10x) :(E) IHC protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) (-) X(10) [124]

4. Microscopie électronique :

Cette dernière a pour intérêt de souligner la présence des prolongements cellulaires, des neurotubules, des neurofilaments et surtout des gains neurosécrétoires.

V. Traitement :

Les esthésioneuroblastomes sont des tumeurs extrêmement rares, c'est pour cette raison qu'il n'existe pas de prise en charge standardisée pour ces tumeurs.

Cette difficulté est principalement restituée aux rares cas et le nombre qui est assez étroit de patients traités dans une même institution, et aussi à la dispersion de ces cas dans le temps, tous ces facteurs entraînent des résultats non codifiés et hétérogènes .

Une combinaison de chirurgie et de radiothérapie est l'approche la plus fréquente, et qui a atteint le plus grand nombre de guérison.

Malgré le manque de soutien pour les schémas thérapeutiques à modalité unique, un nombre important des patients sont traités uniquement par chirurgie ou uniquement par radiothérapie.

La différence de survie entre les traitements combinés et la radiothérapie est significative, bien que la différence de survie entre la chirurgie seule et une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie ou le traitement à trois modalités (chirurgie , radiothérapie , chimiothérapie) ne soit pas hautement signifiante, et que la survie en général soit faible, mais cela revient à la rareté de la tumeur encore une fois et au nombre limité des patients.

1. La chirurgie :

La chirurgie est la méthode thérapeutique la plus utilisée (78%), si l'on considère son usage exclusif ou associée à d'autres méthodes thérapeutiques .

La chirurgie de la tumeur peut nécessiter une collaboration entre les chirurgiens de plusieurs services notamment du département Orl, neurochirurgie, la chirurgie plastique et reconstructrice /maxillo-faciale.

1.1. Chirurgie par voie externe :

Historiquement, le premier traitement chirurgical proposé a été un abord craniofacial transnasale avec ou sans craniotomie .

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'éviter 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 a commencé à se développer pour devenir majoritaire dans les années 80. Cette intervention est réalisée par des équipes pluridisciplinaires (ORLs, neurochirurgiens, ophtalmologistes).

Elle a pour principal but de obtenir des marges tumorales saines c'est à dire une résection 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% , et une récurrence passée de 60% à 40% à l'Université de Virginie, USA, [133].

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

1.2. Chirurgie endoscopique

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 [134], résections endoscopiques de la tumeur nasale et du toit de l'ethmoïde sans craniotomie [135] 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. 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 .

En revanche, Zafereo en 2008, 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 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 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 .

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 . 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 [136].

La méta-analyse de Devaiha 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 .

Une étude récente multi-institutionnelle a examiné 109 patients dans six centres anticancéreux a trouvé un bénéfice de survie associé à la résection endoscopique, quoique cette étude portait aussi sur un petit groupe de patients.

Une étude portée par FU et al. pour comparer les deux approches chirurgicales a conclu qu'elles avaient des résultats de survie similaires. L'analyse de survie était limitée à 229 patients, dont moins d'un quart ont subi une chirurgie endoscopique, es cas endoscopiques présentaient un taux de survie à 5 ans significativement plus élevé selon l'analyse de Kaplan-Meier.

Toutes ces études reposent sur des petits groupes de patients , 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.

Nous pouvons ainsi noter les avantages de l'excision endoscopique par rapport à la voie ouverte :

- Absence de cicatrice externe
- Courte durée d'hospitalisation
- Durée de chirurgie plus courte
- Diminution de la morbidité
- Diminution des complications d'anesthésie
- Moins de mucocèles post opératoires, moins de douleur et moins de larmoiement.
- Préservation de la structure osseuse du nez et moins de destruction de la muqueuse ce qui conduit à une meilleure conservation des fonctions.

L'endoscopie des fosses nasales permet également la surveillance post-opératoire et facilite aussi le dépistage des récidives précoce .

L'endoscopie permet aussi de traiter certaines récidives de façon palliative , essentiellement à visée désobstructive .)

1.3. Les complications du traitement chirurgical :

C'est une chirurgie exposant les patients à d'importantes complications [133] :

- Les infections et les abcès
- Les méningites
- Pneumocéphalie post opératoire
- La cécité
- Hémorragie intracérébrale

1.4. Contre-indications du traitement chirurgical: [25]

- Destruction osseuse au niveau du jugum sphénoïdal
- Envahissement du chiasma optique
- Envahissement des processus clinoides antérieurs
- Envahissement de la selle turcique
- Envahissement de l'étage moyen du crâne
- Métastase osseuse ou pulmonaire

VI. Le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge de l'esthésioneuroblastome

La stratégie thérapeutique optimale de l'esthésioneuroblastome est difficile à déterminer, en raison de la rareté de la tumeur et de sa localisation anatomique. La radiothérapie a un rôle important dans le traitement de l'esthésioneuroblastome en tant que modalité principale de traitement appliquée en pré-opératoire et en post-opératoire. L'esthésioneuroblastome peut être traité par: radiothérapie exclusive, radiochimiothérapie concomitante, ou radiothérapie adjuvante .[137]

1. Principe :

La radiothérapie externe consiste à délivrer des rayonnements ionisants dans les lésions tumorales par des faisceaux de photons de haute énergie ou d'électrons en préservant au maximum les tissus sains avoisinants, par de multiples incidences.

Pour cela, le patient est positionné sur une table sous un accélérateur linéaire de particules.

L'irradiation, pour des raisons de tolérance des tissus sains, est réalisée de manière fractionnée.

La dose totale sera généralement délivrée à raison d'une séance de radiothérapie quotidienne, 5 jours par semaine, pendant 5 à 6 semaines.

Pour des tumeurs de stade précoce, l'objectif de l'irradiation est de diminuer la toxicité en limitant le volume cible et la dose totale.

Pour des tumeurs plus avancées, l'objectif est d'augmenter le contrôle local en augmentant la dose, en réduisant si possible le temps de traitement ou en combinant les radiations avec des drogues radiosensibilisantes.

2. But :

La radiothérapie n'est pas considérée comme traitement curatif parce qu'en général, elle ne permet pas l'éradication de la lésion. Elle entraîne un contrôle local avec une stabilité des paramètres de la lésion parfois même une régression de la tumeur.

3. Les modalités de la radiothérapie :

Le dossier du patient comprend habituellement :

- L'observation médicale
- Interrogatoire
- Antécédants médicaux et comorbidités
- Habitudes (alcool, tabac...)
- Histoire de la maladie et traitement en cours
- Examen clinique complet incluant un examen de la sphère ORL, une vérification de l'état nutritionnel (dont le poids) et un examen dentaire qui sera complété par une mise en état et une fluoration dentaire.
- Les comptes rendus des bilans d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension locorégionale ou métastatique. Ces données doivent être récentes.
- Bilan biologique récent, notamment pour évaluer si une chimiothérapie concomitante peut être réalisée.
- Le stade TNM, avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire, si possible avec schéma. Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale

assorti au compte rendu anatomopathologique.

3.1. Préparation du malade :

La préparation constitue une étape primordiale avant tout traitement par RTH car elle garantit l'assurance et l'observance du traitement.

Elle est psychologique par l'information du patient sur les modalités du traitement et sur le déroulement des séances de RTH ainsi que l'explication des éventuelles complications qui peuvent survenir au cours du traitement afin de pouvoir les prévenir ou les traiter précocement.

La préparation physique concerne essentiellement la correction des tares préexistants.

3.2. Simulation :

Le scanner simulateur fait avec injection de produit de contraste pour une meilleure cartographie des vaisseaux, pratiqué après vérification de la fonction rénale de la patiente (injectés dans une veine ou une artère, ils sont éliminés par les reins, raison pour laquelle il est recommandé de boire abondamment avant et après l'examen). Le centrage cervical en coupes axiales transverses de 3 mm fait en format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie. En utilisant des moyens de contentions : masque 5 points ainsi qu'un cal tête classé de A à F selon la taille du cou de la patiente pour un minimum d'extension cervicale avec baisse des épaules afin de dégager le cou où réside le volume tumoral, tout en assurant une immobilisation et une reproductibilité de la position qui sera la position du traitement.

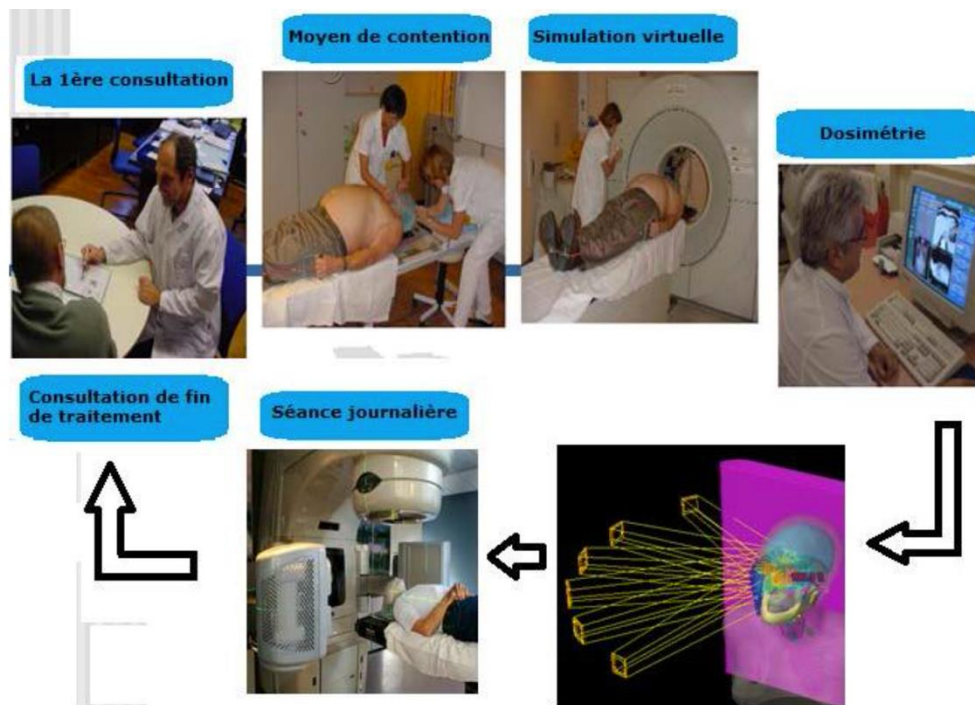


Figure 34. montrant les différentes étapes du traitement en radiothérapie pour l'esthésioneuroblastome

3.2. Plan du traitement :

La mise en œuvre de la radiothérapie conformationnelle est une opération complexe, dont les principales étapes comportent :

- L'acquisition des données anatomiques
- Positionnement du patient définition des faisceaux
- Délinéation des volumes d'intérêt :
- Le calcul et l'optimisation de la distribution des doses
- L'exécution et le contrôle du traitement
- Le compte rendu

3.2.1. Acquisition des données anatomiques :

C'est la première étape de la réalisation de l'irradiation. Elle exige une contention pour que la position du patient soit maintenue pendant toute la durée du traitement.

Cette reproductibilité de la position de traitement est de mieux en mieux réalisée grâce à une avancée notable des moyens de contention et ses systèmes d'immobilisation, qui ne cessent de s'améliorer tant sur le plan du matériaux utilisés que sur le plan de l'esthétique et du confort.

3.2.2. Positionnement du patient et définition des faisceaux :

Le placement initial du patient se fait selon plusieurs critères :

- L'emplacement de la tumeur, qui est estimé à l'aide de repères anatomiques
- La reproductibilité de la position
- Le confort de la position, pour éviter des mouvements de fatigue qui seraient préjudiciables lors de l'irradiation.

Nos choix techniques se sont basés sur une large revue des différentes données scientifiques concernant chaque étape dans le processus de la radiothérapie conformationnelle ; et sur ce que nous offrait notre plateau technique comme moyens.

La position du traitement est largement discutée dans la littérature sans qu'un niveau d'évidence suffisant soit en faveur d'une position particulière [74,75].

Le décubitus dorsal reste une position de pratique courante, facilement reproductible et confortable pour le malade.

Les systèmes de contention personnalisés tels que les coques à polyuréthane et les coquilles thermoplastiques ne constituent pas une assurance qualité de positionnement pour une reproductibilité parfaite à chaque séance.

Le patient est positionné chaque jour dans la même position comme le jour de la simulation grâce aux repères, reproduction des systèmes de contention. La séance est totalement asymptotique. Le bras de l'accélérateur va tourner plusieurs fois pour atteindre les angles d'irradiation désirés. Mise en place des caches, bolus, mouvements guidés des lames du collimateur. Tous les faisceaux sont traités chaque jour. Le temps pour délivrer 2Gy est de 1 minute environ, le patient est seul dans la salle dont les murs

et la porte sont épais et plombés. Chaque personne soignante est munie d'un dosimètre mensuel enregistrant une irradiation anormale puis lues. Le temps de traitement quotidien est de l'ordre de 10 minutes comprenant la mise en place, le traitement avec les différents faisceaux, contrôles.

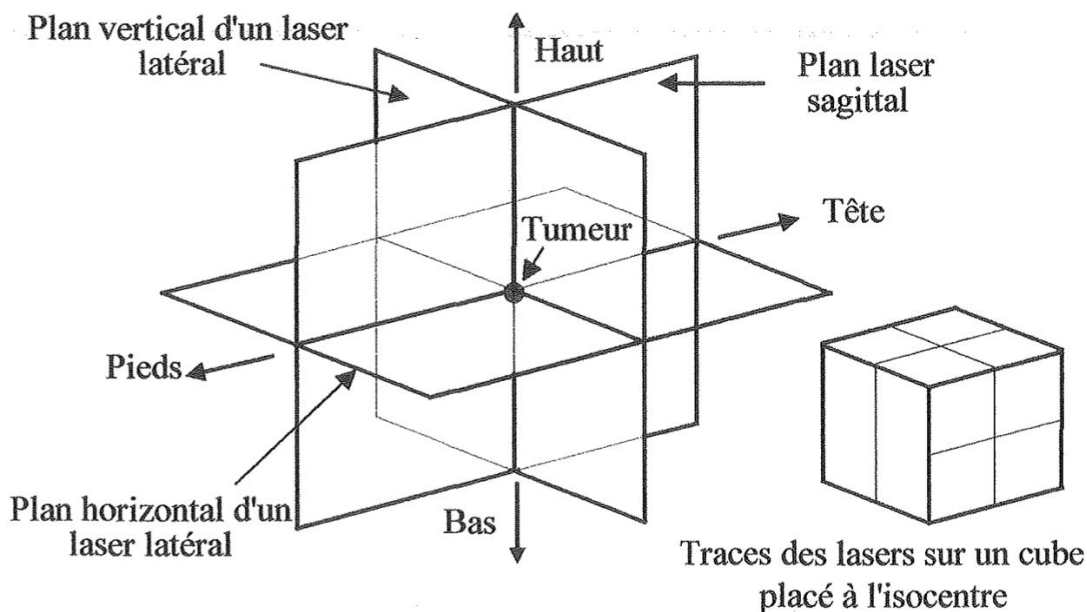


Figure 35. Système de faisceaux lasers

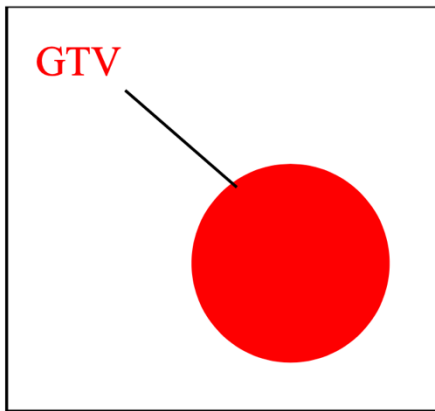
3.2.3. Délimitation des volumes d'intérêt :

En se basant sur la TDM, l'oncologue radiothérapeute arrive à définir les volumes cibles ainsi que les organes à risque: chiasma optique, cristallin gauche et droit, œil droit et gauche, tronc cérébral.

a. Le volume macroscopique tumoral (Gross Tumor Volume : GTV) [77]:

Le volume tumoral et ganglionnaire sont contourés avec l'imagerie multimodale, en s'aidant de la description tumorale lors de l'examen clinique par le radiothérapeute et de la l'imagerie (TDM , IRM)

GTV = Gross Tumor Volume



Volume mesurable :
⇒ Palpable
⇒ Visible à l'imagerie

Figure 36. GTV[138]

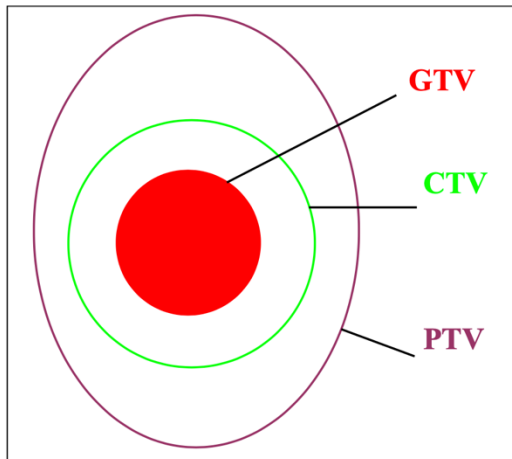
b. Le volume-cible clinique (Clinical Target Volume : CTV[77]):

Correspondant à la maladie microscopique péri-tumorale ou ganglionnaire pour les différents niveaux de risque et de dose sont définis en fonction de la localisation initiale de la maladie, du bilan iconographique, des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques chez les patients opérés, il comprend le GTV, ainsi que les extensions infracliniques, non visibles sur l'imagerie =extensions microscopiques.

c. Le volume-cible planifié (Planning Target Volume : PTV[77]) :

GTV+0.5 cm (c'est une marge de sécurité qui permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels des organes et du patient, ainsi que les problèmes d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume-cible).

PTV = Planning Target Volume



Volume cible clinique

+

Marge de sécurité

(mouvements internes de la tumeur ITV + incertitudes de repositionnement)

L'isodose de référence doit couvrir le PTV

Figure 37. PTV [138]

d. Les organes à risque :

Les organes suivants ont été définis comme des organes à risque :[137]

- Le cristallin
- Les nerfs optiques
- Le chiasma optique
- Les glandes lacrymales
- Le tronc cérébral
- La moelle épinière
- Le lobe temporal
- Les glandes parotides
- La mandibule

Une marge de 5, 1, 5 mm a été ajoutée au cristallin, au tronc cérébral, et à la moelle épinière respectivement pour créer leur PRV = planification des volumes à risque de ces organes.

3.2.4. Le calcul et l'optimisation de la distribution des doses

La dosimétrie en radiothérapie : c'est la détermination informatisée de la distribution de la dose de rayons à appliquer à la zone à traiter .

Optimisation de façon à traiter aux mieux la tumeur tout en épargnant les tissus voisins.

Le plan de traitement définitif établit notamment la dose et ses modalités de délivrance (dose par séance nombre de séances , espacement des séances)

Pour l'esthésioneuroblastome , la traitée en 35 séances du lundi au vendredi de 2 Gy en 7 semaines .[142]

3.2.5. L'exécution et le contrôle du traitement

a. Déroulement de la séance :

Le déroulement d'une radiothérapie repose sur un travail d'équipe entre le manipulateur, le physicien, le dosimétriste, coordonnés par l'oncologue radiothérapeute .

b. Le fractionnement : [139]

La fréquence et la durée des séances dépendent du type de cancer , du volume à traiter, de l'objectif visé et de la façon dont la tumeur et le tissu sain réagissent aux rayons (sensibilité).

La radiochirurgie stéréotaxique est la seule forme de radiothérapie dans laquelle toute la dose est administrée en une seule fois. Dans la plupart des cas , la dose à délivrer est répartie sur plusieurs séances qui s'étalent sur plusieurs semaines .

Lorsque la zone à irradier est grande , le tissu sain exposé est en principe aussi plus important. De ce fait, la dose totale est fractionnée en plusieurs petites doses pour préserver le plus possible le tissu sain et les organes voisins et leur permettre de récupérer entre les séances .

c. L'étalement :[139]

La durée et la fréquence des différentes séances dépendent notamment du type de rayons utilisés .

L'étalement de l'irradiation (durée totale en jours) est un paramètre très important de l'efficacité et de la toxicité de l'irradiation. À dose égale, les tissus ou organes à renouvellement rapide, comme les muqueuses ORL, sont protégés par une augmentation de l'étalement (c'est-à-dire une augmentation de la durée totale de l'irradiation) par rapport aux tissus/organes à prolifération lente, car ces tissus ou organes à renouvellement rapide peuvent se repeupler pendant l'irradiation. De plus, ces organes/tissus sont capables d'accélérer leur prolifération en réaction à l'irradiation (par exemple la peau après environ 2 semaines d'irradiation). En revanche, la tolérance des tissus ou organes à prolifération lente (la plupart des tissus non compartimentaux) est peu modifiée lorsque l'étalement de l'irradiation augmente. Une des difficultés de l'irradiation des cancers ORL est de ne pas rallonger la durée totale de l'irradiation car leur temps de doublement potentiel est de 3 à 5 jours tout en tenant compte de la tolérance muqueuse, qui impose parfois un arrêt de traitement par nécessité clinique. De plus, ces tumeurs peuvent accélérer leur prolifération après 3 à 4 semaines d'irradiation. [98]

Les séances de radiothérapie sont effectuées généralement de façon ambulatoire, sans qu'une hospitalisation ne soit nécessaire. Les séances se déroulent tous les jours, du lundi au vendredi. La préparation dure une quinzaine de minutes mais le temps d'exposition aux radiations proprement dites n'est généralement que de quelques minutes.

Avec certaines techniques de radiothérapie, les séances se déroulent différemment :

L'hyperfractionnement consiste à réaliser plusieurs séances par jour.

Lors d'une radiochirurgie stéréotaxique, une forte dose est administrée en une seule séance, mais le traitement exige une préparation qui peut durer plusieurs heures.

Les séances de curiethérapie à chargement différé sont programmées à raison de deux par semaine.

d. Contrôle du traitement :

Un contrôle est réalisé une fois par semaine.

Le contrôle porte sur :

- La sécurité des patients et du personnel (voyants lumineux, systèmes anticollision, arrêts d'urgence, caméras vidéo, interphone etc)
- Les aspects mécaniques des appareils : centrage des collimateurs, correspondance entre les affichages mécaniques et numériques, orthogonalité et symétrie des collimateurs conventionnels et multi lames etc. ...)
- La qualité des faisceaux : énergie, débit, homogénéité et symétrie des champs d'irradiation, pénombres etc. ...
- La qualité des images des systèmes de repérage et d'imagerie embarquée
- Le calcul des isodoses et de la durée d'irradiation
- Le transfert des données via le réseau de radiothérapie : coordonnées des champs de traitement, nombre d'unités moniteur, codage des accessoires,

Les accélérateurs produisent des rayonnements traversant le patient et pouvant être vérifié soit par des clichés radiographiques simples soit à l'aide de technique numérique = imagerie portale.

Nous comparons ces images avec celles de la simulation dépistant des modifications mineures du positionnement.

En cas de décalage le médecin recale en faisant déplacer la table ou le patient dans la direction souhaitée. [114]

3.2.6. Le compte rendu [113]

Le compte rendu de fin de radiothérapie comporte au moins les mentions suivantes :

- Date de début et de fin de la radiothérapie
- Identification des volumes cibles
- Spécification de la nature des faisceaux et de leur énergie
- Doses délivrées, incluant la dose délivrée aux organes critiques
- fractionnement, étalement
- Évaluation de la morbidité aiguë selon la classification actuellement utilisée au national cancer institute us et intitulée common toxicity criteria
- L'indication de l'étape thérapeutique suivante, le cas échéant, et les modalités de surveillance.

Le suivi : [113]

Le suivi de chaque patient traité par irradiation et la traçabilité de ce suivi sont organisés, en accord avec le patient.

Une consultation annuelle en radiothérapie sera prévue pendant une durée minimum de 5 ans ; cette fréquence peut être modifiée en vertu des données de l'état clinique et/ou du bilan de surveillance du patient, ou dans le cadre d'un programme de recherche clinique.

La toxicité tardive est évaluée selon la classification actuellement utilisée au National Cancer Institute US et intitulée Common Toxicity Criteria.

VII. Techniques d'irradiation :

L'esthésioneuroblastome est traité par une variété de protocoles .

1. La radiothérapie conformationnelle :

La radiothérapie conformationnelle fractionnée utilise une reconstruction 3D des images scannographiques. Elle utilise des champs qui varient dans notre série de 2 à 3 champs de traitements ainsi que l'utilisation de filtre en coin pour maximiser la dose cible dans la tumeur et diminuer la dose dans les organes cibles.

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) [11]. Des cas de nécrose cérébrale et des cartilages nasaux ont été rapportés par Chao [27]. 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 [16] .

2. L'IMRT :

Depuis 2000 la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (IRMT) a commencé à se répandre.

Cette technique utilisant le mouvement multilames permet de délivrer des doses variables d'irradiation dans différentes zones de la tumeur, tout en préservant au mieux les tissus sains avoisinants. Cette technique est hautement conforme et particulièrement utile lorsque le volume cible de la tumeur se trouve à proximité de structure critique (OAR) telle que le tronc cérébral, le chiasma optique, cristallin gauche

et droit, œil gauche et droit, nerf optique, lobe frontaux, temporaux, 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 contourage de la tumeur, le but étant pour finir de pouvoir appliquer une modulation d'intensité dans le volume d'irradiation.

IMRT (radiothérapie modulée en intensité) offre la possibilité de réduire la dose délivrée aux organes à risque tout en maintenant une dose thérapeutique pour les volumes cibles via des intensités de faisceau optimisés non uniforme.

3. Radiothérapie conformationnelle par modulation

La VMAT est une forme d'IMRT dans laquelle la dose d'irradiation délivrée à la tumeur lors de la rotation continue de 360° de l'unité de traitement.

La distribution de la dose se dépose de façon précise, en redessinant la forme de la tumeur et en s'adaptant à la forme de celle-ci.

Les séances peuvent utiliser un arc ou plusieurs pour le traitement et s'arrêter et se remettre en marche sous certains angles précis.

Cette forme de traitement exige que les accélérateurs soient conformes à des spécifications techniques précises et rigoureuse, notamment des hauts débits de dose (vitesse à laquelle la dose est délivrée), un contrôle rigoureux des vitesses de rotation de l'accélérateur et de déplacements de lames .

4. Radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT = Image-Guided Radiation Therapy) :

Avec cette technique, des images de contrôle sont réalisées juste avant ou pendant le traitement. Ce système permet de vérifier l'emplacement exact de la tumeur et les éventuels changements de taille de celle-ci. Parfois, un marqueur (généralement un grain d'or) ou un émetteur magnétique est placé dans la tumeur pour faciliter le contrôle. Celui-ci est visible pendant la prise de vues, ce qui permet d'adapter la position du patient ou le réglage de l'appareil et d'augmenter la précision de l'irradiation.

Les techniques d'imagerie médicale utilisées sont la radiographie, l'échographie, le scanner ou l'IRM. [139]

5. Radiothérapie et radiochirurgie stéréotaxiques :

Ces deux techniques consistent à diriger les rayons avec une extrême précision sur la tumeur en combinant l'imagerie en trois dimensions et le positionnement du patient au millimètre près.

L'objectif est de délivrer en une seule fois ou en un très petit nombre de séances une très forte dose de rayons sur la tumeur pour la détruire complètement. On fait la distinction entre la radiothérapie stéréotaxique fractionnée et la radiochirurgie stéréotaxique.

Dans la radiothérapie stéréotaxique fractionnée, la dose de rayons est répartie sur plusieurs séances.

La radiochirurgie stéréotaxique consiste à administrer les rayons en une seule fois et à haute dose. La dose est délivrée dans la cible tumorale à travers une multitude de petits champs. Cette technique est utilisée par exemple pour traiter des tumeurs du foie, des poumons et du cerveau ou des métastases dans ces organes.

Pour que les rayons atteignent précisément la tumeur sans toucher le tissu sain, le patient doit rester parfaitement immobile pendant le traitement. Pour ce faire on utilise des aides au positionnement spécifiques. Il s'agit généralement de masques synthétiques pour le traitement des tumeurs cérébrales et de matelas spéciaux pour les tumeurs dans la région du tronc.[139]

6. Électronthérapie :[139]

Les électrons sont des particules élémentaires chargées négativement , ils sont produits par un accélérateur linéaire. Les électrons sont principalement utilisés pour le traitement de tumeurs superficielles, car ils ont une profondeur de pénétration relativement faible.

7. Protonthérapie:

La protonthérapie est une forme de radiothérapie souvent utilisée pour l'irradiation de tumeurs radiorésistantes pour lesquelles la chirurgie est souvent incomplète avec un risque important de mutilation : tumeurs primitives de l'œil, tumeurs des sinus nasaux et paranasaux, chordomes, chondrosarcomes, tumeurs vertébrales et paravertébrales. Avec les techniques d'irradiation moderne par protons (arcthérapie), il se peut que les deux types de particules soient équivalents selon les résultats dosimétriques ³ .

Les tumeurs traitées par protons sont pour l'instant rares et l'utilisation de la protonthérapie résulte d'avantages dosimétriques évidents mais théoriques qui rendent néanmoins difficiles la réalisation d'études randomisées. Une étude pourrait confirmer ces hypothèses vis-à-vis du risque de cancer radio-induit parmi 558 patients traités par protons, appariés à 558 patients traités par photons qui ont montré un risque de cancer radio-induit plus élevé (7,5 % contre 5,2 %, $p = 0,009$) avec un suivi

³ « Sci-Hub Indications et résultats de la protonthérapie dans le traitement des cancers. CancerRadio.pdf », s. d.

médian de 6 ans environ[141].

Par rapport à la photonothérapie, la précision de la protonthérapie permet souvent d'augmenter la dose de prescription tout en préservant la protection des tissus sains dans beaucoup de situations. Ces dernières années, de nombreuses études ont été rapportées sur l'utilisation de la protonthérapie dans d'autres types histologiques moins rares [141].

VIII. Données de la littérature :

1. IMRT :

L'IMRT est particulièrement importante dans la prise en charge des ENB à contours irréguliers et avec extension aux structures neurologiques et vasculaires[79].

Une étude rétrospective ayant été approuvée par le comité d'examen institutionnel (IRB) de l'université Fudan, centre de cancérologie de Shanghai (FUSCC), cette étude s'est étalée sur une durée de dix ans du 08/2008 au 08/2018, tous les patients avaient un ENB confirmé histologiquement et ont été traités au centre de cancérologie de Shanghai.

L'étude a porté sur 52 patients dont le diagnostic a été posé en se basant sur les résultats TDM et IRM, ainsi que l'étude anatomopathologie de la pièce d'exérèse.

Le stade de la tumeur a été évalué et confirmé selon la classification de Kadish[79]. Le volume tumoral GTV a été défini selon les données du scanner et de l'IRM, le lit tumoral chirurgical des patients ayant subi une résection tumorale a également été inclus dans le GTV. Le volume cible clinique CTV = GTV + marge de la maladie péri-tumorale et ganglionnaire, la dose totale délivrée au CTV et qui couvrait le GTV variait de 52,5 à 75 Gys, 1,2-2,2 Gys par fraction quotidienne.

Dans cette étude rétrospective, les 52 patients présentent tous un ENB de localement avancé et non résecable. 44 patients ont reçu une radiothérapie primaire IMRT, 1 patient a reçu une radiothérapie de sauvetage IMRT, 4 patients ont reçu une IMRT après échec d'une radiothérapie première non IMRT, et 3 patients qui ont présenté un ENB secondaire à une irradiation d'un cancer du cavum et qui ont reçu une deuxième radiothérapie IMRT.

Une irradiation ganglionnaire élective qui couvrait la tumeur ainsi que ganglions cervicaux a été proposée à tous les patients à l'exception de 6 patients de cette cohorte.

Deux de ces patients, atteints d'un ENB stade C et D respectivement ont arrêté

l'IMRT en raison d'effets indésirables à 52,5 Gy (2,1 gy / fraction quotidienne) . Les doses ont été de 60 Gys pour 37 patients , et de 50–54 Gys pour 5 patients supplémentaires.

Tous les patients ont reçu une IMRT avec une dose médiane =66 Gys avec une irradiation des ganglions cervicaux pour 88,5% et sans irradiations des nœuds lymphatiques pour 11,5 % . À 3 ans , la survie à globale , la survie sans progression , la survie sans progression locale , sans progression régionale était respectivement 89,7% , 89,7% , 95,1% et 69,5% .⁴

Cependant les effets indésirables tardis sévères après IMRT avec ou sans chimiothérapie étaient rares , notamment la dysosmie 3,8% , l'hypoacousie 3,8%, les lésions cérébrales par irradiation 1,9% et et nécrose du lobe temporal 1,9% . Les patients qui présentaient des métastases ganglionnaires cervicales avaient évidemment de moins bons résultats en terme de survie sans progression[79].

Tous les patients avec des adénopathies cervicales, sans métastases à distance ont reçu une IMRT.

Mais une étude incluant 7 cas d'ENB portée par Daly et al . suggère que l'IMRT pour les tumeurs de la cavité nasale et les sinus paranasaux n'améliore pas le contrôle de la tumeur mais était associée à de moindre complications post radiothérapie. [79]

Il n'existe pas encore d'étude récente et il s'agit d'abord de savoir si elle est aussi efficace que la radiothérapie conformationnelle.

Il n'existe pas encore d'articles comparant la survie de l'IMRT versus la 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 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 [28].

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 Gys sans aucun cas de cécité, 1 cas de rétinopathie radio induite, 1 cas de sténose des voies lacrymales et 3 maxillaire. Ce patient avait bénéficié d'une réirradiation [143] .

En 2012, la même équipe confirme ces résultats sur 130 patients dont 10 ENB , ils obtiennent un taux de contrôle local à 5 ans de 59 % [144] .

2. Prontothérapie :[140]

Le traitement consiste en une combinaison de la meilleure chirurgie possible avec une radiothérapie, souvent à type protonthérapie, pour épargner les organes à risque.

Les zones à risque d'envahissement microscopiques sont irradiées à hauteur de 60CGE, 2 CGE par séance, avec un complément allant jusqu'à 70 CGE dans les zones tumorales résiduelles ; une récente méta-analyse a comparé l'irradiation par photons et celle par protons et montré à dose équivalente une supériorité de la protonthérapie remettant ainsi en cause l'efficacité biologique relative: le taux de survie sans récidence à 5 ans était de 80 % contre 41 % (p = 0,003) en faveur de la protonthérapie, avec un taux de survie globale à 5 ans de 72 % contre 48 % (p = 0,003).

La prontothérapie a été utilisée pour le traitement de l'ENB, Nishimura et al. ont reporté un excellent traitement local et une meilleure survie sans de graves complications en utilisant la protonthérapie , utilisant 65 CGE (cobalt gray équivalent), 2,5 GyE/fraction. D'autres études menées récemment par Dagan et al., Akimoto et al.

et Nakumara et al. Elles ont toutes reporté d'excellents résultats avec des toxicités acceptables en utilisant la protonthérapie.

2.1. Chirurgie stéréotaxique :[148]

Selon une étude faite par le North American consortium (NAGKC) qui représente un groupe coopératif clinique multi-institutionnel de centres d'excellence en Amérique du Nord qui a réalisé un nombre élevé de chirurgie stéréotaxique à l'aide du Gamma Knife Leksell, la chirurgie stéréotaxique est surtout préconisée pour les récurrences dont l'ablation chirurgicale est inaccessible, il se peut aussi qu'elle soit équivalente en terme de contrôle local de la maladie. Par conséquent, cette thérapie est envisagée chez les personnes d'âge avancé, les personnes médicalement handicapées, dans les situations où la résection transcrânienne peut entraîner une morbidité inacceptable ou lorsque le patient refuse la résection ouverte endoscopique de la tumeur récurrente.

Au total, 89% des tumeurs ayant fait l'objet d'un suivi radiographique ont démontré un contrôle local à une médiane de 36 mois. Les données soutiennent le concept selon lequel la chirurgie stéréotaxique est une bonne stratégie associée à un faible risque de morbidité à court terme pour les ENB récurrents.

Il a été suggéré que 4,5% ont connu un échec dû à un faible volume tumoral et qui n'ont pas répondu à une dose marginale de 15 Gy en deux traitements séparés et ont continué à présenter une progression locale, et il est probable que l'histologie en faveur d'une tumeur très agressive soit la cause de ces échecs.

Selon la base de cette étude, une dose marginale > 15Gy semble être souhaitable. Étant donné que les récurrences tumorales se développent le plus souvent dans sites crâniens, des doses marginales plus élevées sont recommandées selon Unger et al. si la tumeur ne touche pas les structures nerveuses ou les structures critiques et que la dose reçue par le nerf optique reste limitée.

Il existe des preuves d'autres séries de tumeurs cérébrales primaires que la répétition de la chirurgie augmente le risque de complications péri-opératoires à > 20%, soit plus du double du taux de complication observé avec la chirurgie primaire. Compte tenu de ce risque élevé de complications et d'hospitalisation associée, la chirurgie stéréotaxique peut être une option plus efficace en termes de prévention des complications et potentiellement plus rentable en évitant une récupération prolongée à l'hôpital suite à une craniotomie répétée.

IX. Indications et résultats :

Une étude rétrospective d'une série de patients a démontré le rôle de la radiothérapie adjuvante après la résection chirurgicale dans le contrôle local de la tumeur. Cependant pour les tumeurs inopérables, les doses fortes de radiothérapie offrent le seul potentiel de guérison des esthésioneuroblastomes non résécables ou inopérables et peut donner des résultats similaires à ceux de la chirurgie. Néanmoins, la dose de rayonnement est généralement limitée par la disposition des organes à risque dans le champ d'irradiation en particulier pour les esthésioneuroblastomes localement avancés avec extension intracrânienne .

IMRT (radiothérapie modulée en intensité) offre la possibilité de réduire la dose délivrée aux organes à risque tout en maintenant une dose thérapeutique pour les volumes cibles via des intensités de faisceau optimisés non uniforme. L'IMRT est particulièrement importante dans la prise en charge des ENB à contours irréguliers et avec extension aux structures neurologiques et vasculaires.

Une autre étude menée sur 17 patients traités pour un esthésioneuroblastome dans le département de radiothérapie de l'université de Cologne et Muenster, comptait neuf femmes et huit hommes dont l'âge variait entre 6 et 81 ans (médiane de 58 ans) .

La prise en charge consistait en une chirurgie incomplète suivie d'une radiothérapie chez deux patients, une radiothérapie adjuvante postopératoire chez six patients, une radiothérapie seule chez sept patients et une radiothérapie adjuvante après une chirurgie incomplète d'une tumeur récidivante chez deux patients.

Chez six patients, une résection complète a pu être accomplie: 4 ont bénéficié d'une craniotomie et d'une rhinotomie latérale (résection craniofaciale), 2 patients ont bénéficié d'une résection nasale.

Ces 6 patients ont reçu une radiothérapie adjuvante post opératoire avec une dose moyenne de 56 GYs (50–60 Gys), une dose par fraction de 1,8 ou 2 GYs, avec une moyenne de 30 fractions.

Pour les 11 patients qui ont reçu une radiothérapie seule et définitive après soit biopsie (7patients) ou après chirurgie de tumeurs primaires ou récidivantes,

4 patients, ont reçu une dose moyenne du volume cible de 58 Gys [40–70], dose de 2Gys par fraction (1.8–3 Gys) avec une moyenne de 29 fractions [16–35]. Trois patients ont reçu une radiothérapie à visée palliative vu l'état avancé de la tumeur, 6 patients ont reçu une radiothérapie au Cobalt et 11 ont été traités par un accélérateur linéaire produits des photons fournissant des photons de 5–10 MV.

Aucun patient n'a reçu de radiation élective des ganglions lymphatiques.

Chez 14 patients une technique à 3 champs a été utilisée : deux champs latéraux et un champ antérieur .

3 patients ont reçu un traitement à deux champs, dont deux ont reçu un traitement à champs latéraux obliques, et un patient à deux champs latéraux opposés.

Le volume irradié variait selon l'extension et la localisation tumorale avec une marge de sécurité de 1 à 2 cm.

Le volume cible a été couvert à 90% par l'isodose de référence.

Une troisième étude épidémiologique à la clinique de Mayo entre 1951 et 1990 n'a pas montré de différence significative de la survie entre les patients traités par chirurgie seule et ceux qui ont reçu une radiothérapie [44]. Par contre, un contrôle local de la tumeur a pu être achevé par la combinaison de techniques chirurgicales et de la radiothérapie, qui a été utilisé autant en pré-opératoire qu'en post-opératoire. Après la chirurgie seule, le taux de récurrence dans la littérature était entre 44 et 86%, contre 0 et 40% après la combinaison de la chirurgie et radiothérapie (tableau 15) . Eden et al. n'a pas trouvé de différence significative de survie en comparant les résultats de la

radiothérapie en pré-opératoire et en post-opératoire. Par contre, ils ont prouvé l'importance de la radiothérapie pré-opératoire dans le contrôle local de la tumeur [45]. Splauding et al. ont reporté une amélioration de la survie dans un groupe de 34 patients après une radiothérapie post-opératoire. Le taux de survie à 5/10 ans était de 81% et 54.5%. Grâce à l'introduction d'avantages de techniques chirurgicales telles que la résection craniofaciale et des arrangements de faisceaux plus complexes (techniques à 3 champs) utilisant un rayonnement de mégavoltage lors des années 70, Spaulding a montré une amélioration du taux de survie à 2 ans de 70% à 87% chez 30 patients en comparant les périodes de traitement de 1969-1975 à 1976-1990 [46].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de concept principal standardisé et accepté pour le traitement de l'esthésioneuroblastome ni des recommandations standardisées et acceptées pour la radiothérapie.

Cependant pour choisir le traitement le plus adéquat pour le patient, la classification de Kadish qui est un facteur pronostic très important est prise en compte.

Skolnik a recommandé l'utilisation de la radiothérapie dans le stade A et B de Kadish, et pour le stade C une combinaison de chirurgie et radiothérapie [47,48].

Urdaneta [49] et Broich [50] préconisent une approche combinée de chirurgie et radiothérapie pour tous les stades.

En général une dose totale est de 45Gys en pré-opératoire et 50-60 Gys en post opératoire sont recommandées.

Pour le protocole de radiothérapie seule, une dose de 60-70Gys doit être délivrée [48].

Un second facteur pronostic essentiel qui définit l'approche individuelle de la radiothérapie est le grade anatomopathologique selon le système de Hyams [51, 52].

Morita et al. ont montré dans une analyse rétrospective de 49 patients ayant un esthésioneuroblastome que le taux de survie à 5 ans pour les patients ayant un bas

grade (grade 1, 2) était de 80% contre seulement 40% pour les patients ayant un haut grade (3,4). Le taux de survie à 5 ans pour tous patients confondus est de 69% .

Les auteurs recommandent d'ajuster le traitement au grade: la chirurgie seule est considérée suffisante pour les bas grade si les marges de résection sont saines .

La radiothérapie est recommandée pour les tumeurs de bas grades avec résidu tumoral ou pour les tumeurs récidivantes et pour toutes les tumeurs de haut grade, ces dernières reçoivent en plus un protocole de chimiothérapie .

Tableau 10. comparatif montrant le taux de récurrence de l'esthésioneuroblastome

First author	Surgery alone	Surgery and radiotherapy
Elkon (1)	44%	0%
Kadish(27)	50%	0%
Foote (20)	59%	8%
O'Connor (8)	75%	29%
Dulgherow (28)	86%	40%
Eich	-	17%

1. Complications:

1.1. Physiopathologie des complications : [98]

- Les conséquences directes de la mort cellulaire radio-induite au niveau des tissus sains et/ou des organes dits à risque sont de deux types: les effets dits déterministes ou stochastiques (aléatoires).
- Les effets déterministes sont caractérisés par l'existence d'un effet seuil: en dessous de ce seuil, aucun effet secondaire n'est observé; au-delà, leur sévérité augmente alors avec la dose reçue.
- Pour les effets stochastiques (dont font partie les effets carcinogène et

mutagène), il n'existe classiquement pas de seuil et c'est la probabilité de l'effet (et non l'effet lui-même ni sa gravité) qui augmente avec la dose, selon une relation dite «dose-effet».

- Les effets déterministes dépendent étroitement du type d'organisation tissulaire. On distingue schématiquement deux types d'organisation tissulaires:
- les tissus compartimentaux comportent un compartiment (constant) de cellules souches (ou compartiment germinatif avec cellules capables de mitose), un compartiment de cellules en voie de maturation (inconstant), un compartiment (constant) de cellules différenciées.

Un exemple type du tissu compartimental est la peau, qui comporte des cellules souches basales et des cellules différenciées (les kératinocytes superficiels). Dans les tissus compartimentaux, si l'on ne considère que la mort mitotique radio-induite, seules les cellules (souches et du compartiment de maturation) qui se divisent sont sensibles à l'action des rayonnements ionisants. À l'inverse, les cellules différenciées, qui ne se divisent plus, sont théoriquement insensibles à la mort mitotique et de ce fait «radiatorésistantes».

- La situation en clinique peut être plus complexe. Dans le cas d'une irradiation qui détruirait tout le compartiment de cellules souches d'un tissu ou d'un organe, ce tissu ou cet organe disparaît au terme d'un délai variable qui dépend étroitement de la durée de vie des cellules différenciées et détermine le délai d'expression du déficit fonctionnel. Dans le cas de l'épiderme, la durée de vie des cellules différenciées (issues des cellules souches basales) est d'environ 3 semaines. Si une irradiation détruit ce compartiment de cellules souches, l'apparition de l'épithélite exsudative (qui correspond à la mise à nu du derme suite à la disparition de l'épiderme) se fera au terme

d'environ 3 semaines.

- Schématiquement, le radiothérapeute se retrouve essentiellement devant deux types de tissus et d'organes sains, avec des réactions très différentes à l'action des rayonnements ionisants. Le premier groupe est celui des tissus (ou organes) compartimentaux dont les cellules différenciées ont une durée de vie brève, où les effets des radiations se révèlent en règle précocement. L'importance du dommage est le plus souvent liée à l'importance du volume irradié, avec un rôle majeur de l'étalement de l'irradiation mais une faible sensibilité à la dose par séance d'irradiation (fraction). Une radiomucite, comme une radioépidermite se démasquent souvent à 2 à 3 semaines du début de l'irradiation ;
- le second groupe est celui des tissus (ou organes) non compartimentaux, où les effets se révèlent en règle tardivement. L'importance du dommage dépend étroitement de la structure «en parallèle» ou «en série», avec un rôle mineur de l'étalement et une forte sensibilité au fractionnement. Ces données permettent au radiothérapeute d'adapter le volume irradié, l'étalement et le fractionnement de son irradiation afin de pouvoir faire bénéficier le patient du meilleur rapport bénéfice/risque.

1.2. Définitions des effets secondaires et échelles permettant de les grader :[98]

On entend généralement par complications (radiques) les effets secondaires de la radiothérapie externe. Il est possible de distinguer les toxicités aiguës, survenant en cours de l'irradiation ou au décours immédiat (dans les 3 mois), résolutive dans l'immense majorité des cas en moins de 6 mois, des toxicités tardives, survenant par définition après 6 mois de la fin de l'irradiation et jusqu'à plusieurs dizaines d'années après.

- Les toxicités aiguës et tardives sont classiquement indépendantes et la sévérité des toxicités tardives n'est pas prédite par celle des toxicités aiguës. Cependant, exceptionnellement, lorsque l'ensemble du compartiment souche a été irradié, elles peuvent être directement consécutives à des réactions précoces très sévères (*consequential effects* en anglais), comme c'est le cas d'exceptionnelles nécroses précoces étendues aboutissant à une fibrose tardive radio-induite sévère.
- Les toxicités tardives s'accompagnent assez fréquemment de séquelles. Plusieurs échelles (*Radiation Therapy Oncology Group* : RTOG, *National cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* : CTC versions v3 puis v4, OMS , SOMALENT) sont utilisées pour évaluer les toxicités aiguës et tardives. Les grades 1-2 sont le plus souvent assimilés à des toxicités minimales à modérées et les grades 3-4 à des toxicités sévères; le grade 5 correspond au décès et 0 à l'absence de toxicité. On désignera, selon la terminologie de ce rapport de la SFORL, par complications des toxicités aiguës à court (jusqu'à 3 mois) ou moyen terme (3-6 mois) et par séquelles des toxicités tardives des effets secondaires survenant à plus de 6 mois.

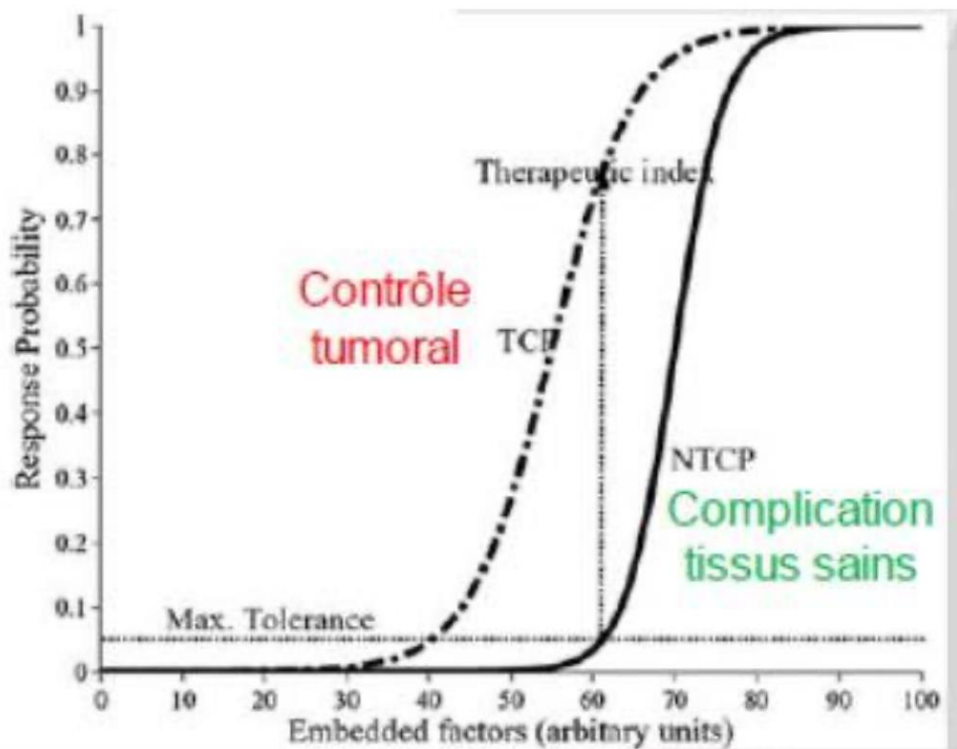


Figure 38. L'effet différentiel de la radiothérapie montrant la fenêtre thérapeutique

1.3. Les différentes complications de l'irradiation de l'esthésioneuroblastome :

Les complications de la radiothérapie sont moindres car la dose délivrée pour le contrôle tumoral ne dépasse pas 70 Gys mais la littérature a révélé plusieurs signes cliniques:

1.3.1. La mucite radio-induite :

Est un processus inflammatoire divisible en plusieurs phases : une initiation, où les cellules sont exposées aux radiations ionisantes (radiothérapie), qui génèrent :

- Des radicaux libres induisant des dommages de l'adn (acide désoxyribonucléique) ;
- Une up-régulation de la sphingomyélinase et de la synthèse de céramide
- La stimulation de facteurs de transcription, notamment le facteur de

transcription nucléaire (nfkb), qui activé up- régule des cytokines pro-inflammatoires (c'est-à-dire des interleukines 1b et 6 et le *Tumor Necrosis Factor alpha*).

Le processus de guérison nécessite alors une prolifération et une différenciation épithéliales et la recolonisation par des micro-organismes saprophytes .[99]

1.3.1.1. La mucite aiguë :

La radiothérapie cause une mucite aiguë dans environ 60 % des cas après radiothérapie standard et chez quasiment tous les patients traités par radiothérapie hyperfractionnée/accélérée ou traitements combinés (avec chimiothérapie ou thérapie ciblée concomitante) [100]. Une mucite sévère (grade 3-4) survient chez 34 % sous radiothérapie standard et plus de 56 % des patients traités par irradiation «intensifiée» [101] notamment en cas de chimiothérapie associée.

Les facteurs favorisant une mucite en rapport avec la tumeur sont en fait directement intriqués avec la taille tumorale et ainsi corrélés aux volumes irradiés. D'autres facteurs tels que la dose par fraction, la durée d'irradiation et la dose cumulée modifient les profils de toxicité [102]. Les radiochimiothérapies sont responsables de mucites plus sévères par rapport à une irradiation exclusive . L'âge, un déficit immunitaire, le statut nutritionnel, un diabète, une insuffisance rénale, la flore buccale, certains facteurs génétiques et la consommation d'alcool et de tabac et l'hygiène parodontale pourraient influencer la sévérité d'une mucite. L'échelle de l'OMS (tableau 8) prend en compte des modifications muqueuses, la douleur et le retentissement fonctionnel. L'échelle du *National Cancer Institute* CTC et le groupe de radiothérapie Américain RTOG prennent en compte l'examen et le retentissement fonctionnel .

Tableau 11. Échelle des mucites de l'OMS[98]

Grade	Critères
0	Pas de mucite
1	Érythème , sensation désagréable (douleur)
2	Érythème , ulcères , alimentation solide possible
3	Ulcères , alimentation liquide uniquement possible
4	Alimentation par voie orale impossible , alimentation entérale (par sonde) , ou parentérale obligatoire

Tableau 12. Échelle des mucites NCI-CTC(et du RTOG) [98]

Grade	Critères
0	Pas de mucite
1	Érythème de la muqueuse
2	Plaques pseudo-membraneuses < 1,5 cm et non confluentes
3	Plaques pseudo-membraneuses confluentes > 1,5 cm 4
4	Ulcération avec nécrose
5	Décès en relation avec la toxicité



Figure 39. A : mucite de grade 1, **B :** mucite sévère fissuraire [98]

1.3.1.2. Mucite à moyen terme [98]

Les données sur une éventuelle mucite après 3 voire 6 mois sont limitées. Néanmoins, une atrophie muqueuse et des télangiectasies sont souvent observées, de même que parfois et probablement sous-rapportées des douleurs chroniques et une sensibilité muqueuse. Cette sensibilité muqueuse est de temps à autre décrite comme une sensation de brûlures qui traduit possiblement une neuropathie. La prise en charge de cette mucite tardive comprend la prévention de facteurs aggravants comme une hyposalivation, une infection surajoutée ou le traitement du composant neuropathique de la douleur de mucite.

1.3.2. Hyposalivation et xérostomie :[99,101]

La radiothérapie cause une xérostomie par dommages indirects des structures épithéliales et tissus de soutien glandulaires, dont font partie les vaisseaux et nerfs, ou par des dommages directs des acini et canaux salivaires, qui participent à la production et la sécrétion. Les dommages directs peuvent être dus à une apoptose secondaire à la production d'espèces réactives de l'oxygène et passant par p53, et à une production diminuée du facteur de croissance à l'insuline. Les acini séreux sont

sensibles à des faibles doses d'irradiation, leur altération se traduisant donc précocement par une diminution du volume de salive et par une augmentation de la viscosité salivaire dès les premières semaines d'irradiation. Avec l'augmentation de la dose d'irradiation, les acini sont ensuite également endommagés. Le degré de destruction de glande salivaire est à la fois dose et volume-dépendant et peut être irréversible. Le maximum de récupération salivaire est estimable à 18 mois - 2 ans et la récupération est lentement progressive jusqu'à cette date.

La prévention peut passer par des techniques d'irradiation conservatrice (telles que la RCM I), des agents pharmacologiques (tels que l'amifostine, un chélateur de radicaux libres) et des approches chirurgicales (telles que la transplantation de glande sous-maxillaire) .

1.3.3. Sécrétions muqueuse / hypersialorrhée :[98]

Elles peuvent être favorisées par une fibrose post- chirurgicale qui perturbe la déglutition.

1.3.4. Dysgueusie et troubles de l'odorat : [98]

Lors d'une irradiation sinonasale, à ces troubles de l'odorat potentiellement multifactoriels, s'ajoute une mucite des muqueuses endonasales fréquemment responsable de croûtes endonasales en aigu et dans le long terme.

1.3.5. Infections buccales : candidose oropharyngée :[98]

Fréquente et cause majeure de morbidité en cours d'irradiation chez les patients, une candidose oropharyngée peut se manifester par une douleur, une dysgueusie, une anorexie, une malnutrition, voire une candidose œsophagienne avec dysphagie .

1.3.6. Radiodermite :[98]

La radiodermite peut être aiguë ou chronique, et s'exprimer comme un continuum passant par un érythème localisé, une dépilation, une ulcération, et exceptionnellement jusqu'à une nécrose, et par ailleurs peut comporter un œdème,

une fibrose. Cette radiodermite peut être douloureuse et/ou gênante et altérer la qualité de vie. De plus, une radiodermite sévère peut nécessiter des modifications ou retards de traitement, susceptibles d'obérer l'efficacité de la radiothérapie.



Figure 40. Radiodermite sévère croûteuse sévère A et B

1.3.6.1. Classifications : [98]

Une radiodermite légère (RTOG et NCI grade 1) est caractérisée par un érythème léger ou une desquamation sèche. Une dépilation dans le champ d'irradiation peut être constatée de façon temporaire ou permanente, selon la dose. Une radiodermite modérée (grade 2) est souvent sensible ou douloureuse et se manifeste comme un œdème et une desquamation suintante localisée dans les plis. Des bulles peuvent être présentes. Une desquamation suintante indique une rupture de l'intégrité du derme et un risque accru d'infection, notamment à *Staphylococcus aureus*. Une radiodermite sévère (grades 3 et 4) se manifeste par des zones de desquamation suintante en dehors

des plis et de façon confluyente. Une radiodermatite sévère se manifeste par un ulcère, des hémorragies, et/ou une nécrose tissulaire. Ces ulcères peuvent être rouges à bords surélevés avec une base rouge ou noire, et cicatrisent mal. Le RTOG a aussi gradé les modifications cutanées chroniques. Un grade 1 correspond à une atrophie légère, un grade 2 à des zones d'atrophie en patch, des télangiectasies, et une dépilation. Un grade 3 correspond à une atrophie marquée avec volumineuses télangiectasies et un Grade 4 à un stade d'ulcération.

1.3.7. Œdème :[98]

L'apparition d'un œdème radique dans les semaines ou mois qui suivent le début de l'irradiation est un phénomène fréquent.



Figure 41. Jabot sous mentonnier post-radiothérapie

1.3.8. Dysphagie :[98]

La prévalence de la dysphagie varie entre 28 et 51 % selon les études et selon le site anatomique et le stade de l'atteinte tumorale. La sévérité de la dysphagie après radiochimiothérapie dépend de la dose totale, du fractionnement, des volumes cibles, de la technique d'irradiation, d'une chimiothérapie associée, de facteurs de prédisposition individuels, d'une nutrition parentérale et du statut tabagique. Elle peut être associée à une odynophagie et responsable de pneumopathies de déglutition. Elle est favorisée par une mucite, une xérostomie et une dysgueusie, qui sont des facteurs aggravant

1.4. Hypoacousie :[98]

Malgré leur retentissement fonctionnel, les conséquences otologiques de la radiothérapie sont très peu rapportées. Toutes les structures impliquées dans l'audition (transmission et/ou perception) peuvent être impliquées. Or, il est estimé que jusqu'à 40 % des patients auraient des effets secondaires aigus au niveau de l'oreille en particulier sous forme d'une otite séreuse réactionnelle et qu'un tiers des patients présente une perte neurosensorielle à moyen long terme.

1.5. Complications dentaires :[102,103]

Une déminéralisation est observée en cas d'altération du pouvoir tampon de la salive, la raréfaction de substrats de l'émail (calcium et phosphate), une modification de la flore buccale au profit d'organismes cariogènes (*Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* en particulier), et de modifications alimentaires .

1.6. Asthénie :

Le niveau d'asthénie augmentait en cours d'irradiation avec un maximum à 6 semaines avec ensuite une lente décroissance. L'âge, des problèmes psychologiques et une chirurgie étaient associés à une asthénie basale supérieure. Le niveau d'asthénie basal, l'association à une chimiothérapie en induction ou concomitant, un recours à

des corticoïdes et des désordres thyroïdiens étaient associés à une asthénie plus marquée en cours d'irradiation. Ces mêmes critères, à l'exception de la dysthyroïdie, étaient associés à une asthénie après irradiation.

1.6.1. Séquelles dentaires et maxillaires :

1.6.1.1. Ostéoradionécrose

Le diagnostic de l'ostéoradionécrose repose sur des arguments cliniques et radiologiques. L'examen histologique, s'il est accompagné de ces arguments peut conclure à une ostéoradionécrose lorsqu'il constate les séquelles cellulaires de l'irradiation, mais ce souvent après l'exérèse => Importance de l'irradiation (> 65 Gy).

C'est un facteur de gravité de l'ostéoradionécrose très bien documenté dans la littérature [111-112] et justifie l'indication d'une résection interruptrice. Certains reportent la particulière gravité de la radionécrose au-delà de 75 Gy. Par ailleurs, l'importance de l'irradiation ne dépend pas seulement de la dose totale d'irradiation, mais aussi du volume traité et de son fractionnement.

Tableau 13. Classification de l'ostéoradionécrose d'Epstein

Stade	Critères
I	Ostéoradionécrose résolue, ou stabilisée ; asymptomatique
II	Ostéoradionécrose chronique >3 mois, mais non évolutive, peu de symptômes, ou contrôlée médicalement
III	Ostéoradionécrose active , évolutive , symptômes en aggravation (sans fracture associée :stade a , avec fracture : stade b)

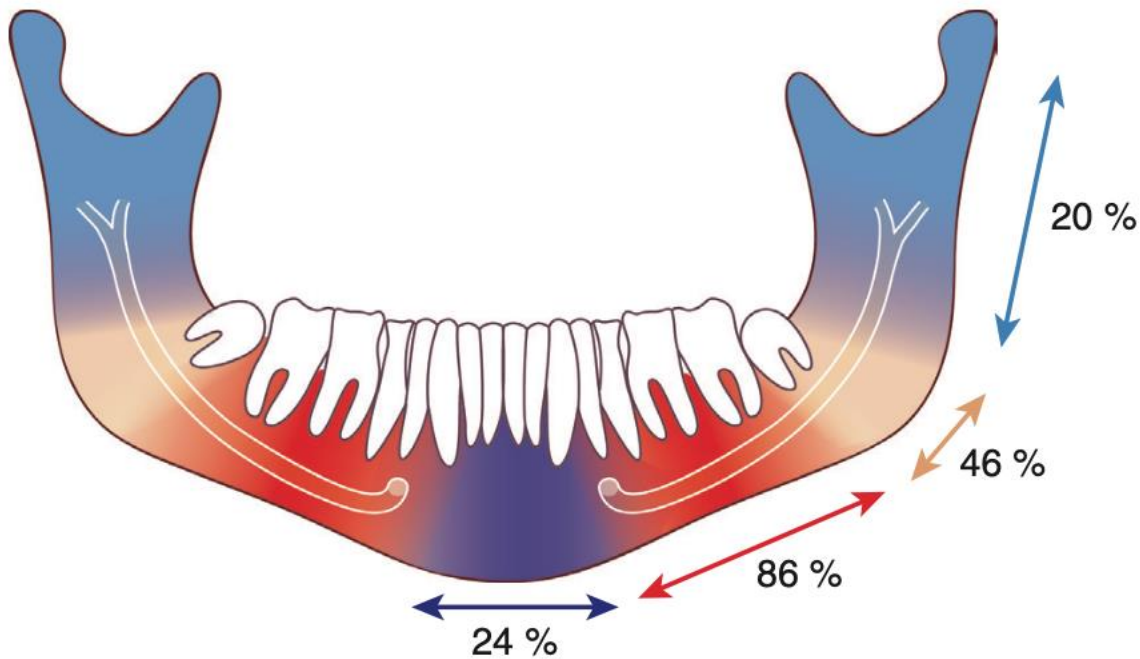


Figure 42. répartition topographique des fréquences des atteintes mandibulaires d'après [110]

1.6.2. Séquelles nerveuses , cutanées et musculaires : [104,105]

1.6.2.1. Séquelles cutanées :

La peau est une interface obligatoire entre les radiations ionisantes et le cancer à traiter. Les complications tardives cutanées ou séquelles de la radiothérapie correspondent à la radiodermite chronique et aux cancers cutanés radio-induits. Au niveau de la peau, la radiofibrose est caractérisée par une induration du derme et des tissus sous-cutanés. Cette induration est associée à des télangiectasies et à une hyalinisation du collagène du derme réticulaire. L'épiderme peut être hyperplasique ou atrophique .

1.6.2.2. Séquelles nerveuses :

Les complications neuromusculaires de l'irradiation de la tête et du cou sont dûes à des effets directs et indirects de la sclérose progressive des structures neuronales. Toutes les structures nerveuses peuvent être affectées : le cerveau, la moelle épinière, les racines nerveuses, les plexus, toutes les composantes du nerf périphérique (moteur, sensoriel, autonome), et le muscle.

La fibrose des tissus mous est responsable d'une compression externe du système nerveux périphérique et d'une ischémie du nerf. Les gaines de myéline, les axones et les vasa nervorum sont remplacés progressivement par un tissu fibreux . L'apparition de ces atteintes est décrite à partir d'une dose délivrée de 20 Gy. L'atteinte radique du système nerveux périphérique s'exprime cliniquement par la douleur, la perte sensorielle et la faiblesse.

La douleur neuropathique est une composante très fréquente du syndrome de fibrose radio-induite. Les mécanismes contribuant à la génération de cette douleur sont complexes et impliquent des processus dans le système nerveux central et périphérique. La lésion du système nerveux sensoriel génère des activités ectopiques. Ces signaux n'étant pas produits physiologiquement, la douleur ressentie peut être sévère et disproportionnée par rapport à la pathologie.

Ces influx nerveux surnuméraires peuvent être déclenchés par la compression et/ou l'ischémie secondaires à la démyélinisation et à la perte axonale.

Lorsque le champ d'irradiation a englobé la moelle épinière cervicale, les voies ascendantes spinothalamiques peuvent devenir le générateur principal de l'activité nerveuse ectopique, la douleur qui en résulte est intolérable et diffuse.

Les douleurs neuropathiques sont souvent associées à une perte ou à une perturbation des sensations. Le déficit sensitif peut exister en l'absence de douleurs.

Les plexopathies radio-induites affectent le plexus cervical et le plexus brachial en fonction du champ d'irradiation. Les troubles sensitifs sont spécifiques d'une atteinte du plexus cervical alors que les douleurs d'épaule sont également attribuables à une atteinte du nerf spinal.

L'atteinte du plexus brachial est responsable des déficits moteurs et sensitifs du membre supérieur et de l'épaule, elle est très rare lors de l'irradiation des cancers ORL.

Les mononeuropathies radio-induites concernent les nerfs crâniens, le plus fragile est le nerf optique puis vient le nerf hypoglosse. Lorsque la neuropathie optique radio-induite affecte la partie antérieure du nerf optique, l'examen ophtalmologique met en évidence une neuropathie optique antérieure aiguë avec une perte de l'acuité visuelle. Cependant ce sont les lésions de la partie postérieure du nerf optique ou du chiasma (neuropathie postérieure radio-induite) qui sont les plus fréquentes avec une altération progressive de l'acuité visuelle sur 1 à 14 ans après la radiothérapie .

Le nerf hypoglosse est le plus touché après radiothérapie cervicale. Son atteinte représente 54 % à 89 % des neuropathies postradiques. L'incidence varie de 5,4 % à 23,5 % après radiothérapie cervicale dans le traitement des tumeurs du nasopharynx. Elle est corrélée à la dose reçue . Les patients développent une hémiatrophie de la langue, des fasciculations et une déviation de l'hémilangue lors de la protraction linguale 1 à 10 ans après le traitement .

Les neuropathies radiques touchent le nerf spinal dans 11 à 14 % des cas . Leur incidence est de 6 % après irradiation cervicale. L'atteinte radique du nerf spinal provoque des spasmes musculaires et des contractures au niveau du trapèze, du muscle sterno-cléido-mastoïdien et des scalènes. Ces spasmes et ces contractures musculaires sont responsables de douleurs cervicales et de limitation de la mobilité. L'évolution se fait vers une aggravation des symptômes avec une chute de l'épaule, un décollement de la scapula, une atrophie du trapèze et des troubles de la mobilité active

de l'épaule en abduction, sans limitation de la mobilité passive . À terme se développe une capsulite rétractile de l'épaule.

D'autres atteintes impliquent le nerf glossopharyngé avec des troubles de la déglutition .

1.6.2.3. Séquelles musculaires :

La toxicité de la radiothérapie au niveau du muscle entraîne des myopathies focales. Les muscles souffrant de myopathies radio-induites sont sujets à des spasmes douloureux médiés par plusieurs mécanismes pathologiques dont la myopathie elle-même, la faiblesse et la fatigabilité des muscles irradiés et les décharges ectopiques du nerf moteur. Les décharges spontanées du nerf moteur envoient des salves d'activité neuronale dans la jonction neuromusculaire entraînant le spasme musculaire. Ce processus contribue au développement de la dystonie cervicale post-radique chez les patients irradiés au niveau cervical, chez qui le muscle sterno-cléido-mastoïdien, les scalènes et le nerf spinal sont atteints et responsables de spasmes sévères conduisant à une contracture de la nuque.

1.6.3. Séquelles algiques :

Les douleurs tardives induites par la radiothérapie seraient liées à une altération histologique des fibres nerveuses par démyélinisation dans un contexte d'évolution fibrosante tissulaire (myofasciale) pour des doses supérieures à 60 Gy. Par opposition aux lésions aiguës traumatiques, chimiques ou thermiques pour lesquelles l'agent agressif n'atteint la structure tissulaire qu'une seule fois, les lésions radiques se répètent à chaque fraction entraînant l'accumulation de cellules inflammatoires et la production répétée de radicaux libres altérant l'architecture tissulaire .

Les douleurs séquellaires sont souvent moins répondantes aux traitements usuels des douleurs purement nociceptives .

1.6.4. Les complications ophthalmologiques: [105 ,106,107,108,109]

L'œil est un organe complexe, composé de plusieurs tuniques de sensibilité différente. Le profil de toxicité oculaire à la radiothérapie est très large . La cataracte représente la complication la plus fréquente et la plus bénigne. La grande sensibilité du cristallin le rend extrêmement sensible, même à des doses de l'ordre de 10–12 Gy. La neuropathie optique et l'atrophie optique constituent des complications redoutables pouvant mettre en jeu le pronostic visuel, et il est recommandé de ne pas dépasser des doses de l'ordre de 50 Gy au niveau de la rétine, et 54 Gy au niveau des nerfs optiques afin de réduire ces risques . Quand à la cornée, il s'agit d'une lentille résistante, et les limites de doses ne sont pas bien précisées dans la littérature. Des doses de l'ordre de 60 Gy délivré en fractionnement classique ont été associées avec des cas de nécrose cornéenne .

La perte des cils ou madarose constitue l'un des premiers et des plus courants effets indésirables de la radiothérapie. On peut assister à des séquelles tardives touchant les paupières comme le trichiasis, les télangiectasies, une hyperpigmentation, une hyperkératose, un entropion, un ectropion, et l'occlusion des points lacrymaux .

Les effets aigus de la radiothérapie au niveau cornéen sont rares et se limitent à une simple kératite ponctuée superficielle (KPS) transitoire, qui apparaît vers les 3^{ème} – 4^{ème} semaines de la radiothérapie, et qui se résolve en général quelques semaines après la fin du traitement. La toxicité tardive est rare, et se manifeste souvent par l'apparition d'un ulcère de cornée pouvant aller jusqu'à la nécrose cornéenne. La sévérité de la kératite post radique dépend principalement de la dose reçue au niveau de la cornée et le reste des constituants du globe oculaire. Quant à La sécheresse oculaire causée par l'irradiation de la glande lacrymale, elle peut aggraver les lésions cornéennes. Le tableau clinique initial correspond à une simple rougeur oculaire plus

ou moins douloureuse. Une hypoesthésie voire une anesthésie cornéenne s'installe tardivement pouvant se compliquer d'ulcération indolore. L'évolution vers la perforation représente le stade le plus tardif et le plus grave.

1.7. Toxicité de la protonthérapie :[140]

Il existe des taux de complications similaires entre la photonthérapie et la protonthérapie, avec 19 % de complications oculaires, 54 % de complications ORL, 20% de complications auditives mais, de façon inexplicée, un taux global de complications neurologiques plus élevé (20 % contre 4 %, $p = 0,0002$) ; il est possible que les tumeurs les plus à risque neurologique soient référées pour protonthérapie, constituant ainsi un biais dans l'analyse de la toxicité, où une augmentation de l'efficacité biologique relative (EBR) en fin de parcours. À noter que dans cette méta-analyse qui a été menée par la Société française de radiothérapie oncologique SFRO, il existait une grande hétérogénéité entre les études, ce qui remet en cause la certitude de ces résultats.

X. 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 (49), est assez récent.

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 [50].

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 [53]. 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 [54]. 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.

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 [38,39]. 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 [38].

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 .

Le cas de la chimiothérapie adjuvante commence à être évoqué dans des publications récentes avec des séries consécutives 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 [41].

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 [42].

XI. Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les NBO :

La révolution des traitements personnalisés des cancers est maintenant en plein essor. Dans cette optique, une stratification des patients est indispensable. Notre classification moléculaire des NBO prend tout son intérêt en permettant d'identifier des tumeurs plus ou moins agressives. Le type neural, étant associé à une survie plus prolongée, pourrait être considéré comme une tumeur à risque faible pour lequel la stratégie thérapeutique pourrait se limiter à une association de chirurgie et radiothérapie. Le type basal, étant associé à une moins bonne survie, pourrait être considéré comme une tumeur à risque pour laquelle se justifierait une approche thérapeutique plus agressive, avec notamment l'utilisation de chimiothérapie. Nous avons d'ailleurs mis en évidence des mutations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, ce qui pourrait participer à la réponse de ces tumeurs aux sels de platines et à la radiothérapie.

La mise en évidence du type basal, permettrait également d'identifier les patients qui bénéficieraient d'une recherche de mutation IDH2. La présence de mutations des gènes IDH1 et IDH2 est maintenant devenu une cible thérapeutique [115]. Ces mutations constituent donc une ouverture thérapeutique intéressante pour des tumeurs parfois difficiles à traiter. Les mutations IDH sont associées à un phénotype hyperméthylateur. Ceci ouvre également vers de nouvelles possibilités thérapeutiques puisque, bien qu'encore émergentes, des recherches sont encore cours pour cibler l'hyperméthylation de certains gènes suppresseurs de tumeurs [116].

Enfin, nos travaux ont montré que l'immunothérapie pourrait avoir un intérêt dans certains NBO. Nous avons notamment montré que certaines tumeurs de type basal sont particulièrement infiltrées par les TILs et qu'elles expriment plus fréquemment PD-L1. Le ratio CD4/CD8 pourrait également être intéressant pour identifier les cas

présentant un déséquilibre entre régulateurs et effecteurs, et qui, eux aussi, pourraient bénéficier d'un traitement par immunothérapie. Ces données devront être confirmées sur d'autres séries.

XII. Indications thérapeutiques :

1. Phase locorégionale :

Pour les formes localisés stade A de Kadish :la chirurgie ou la radiothérapie peuvent se concevoir à visée exclusive .

Pour les stades B et C: l'association radio-chirurgicale demeure le procédé de choix .

L'atteinte de la lame criblée ou la bilatéralité des lésions imposent une voie combinée neurochirurgicale et oto-rhino-laryngologique en un temps , sans reconstruction osseuse de la base , ce qui pourrait réduire les délais de la radiothérapie en simplifiant les suites .

La radiothérapie exclusive est recommandée en cas de contre-indication chirurgicale d'ordre médical, sujet âgé, mauvais état général, ou l'extension à la méninge du jugum, aux lobes frontaux, en arrière aux sinus caverneux et au chiasma optique.

2. Prise en charge des adénopathies cervicales :[47,11,45]

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

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. De même, Gore en 2009 retrouve une survie supérieure pour les patients présentant des métastases

ganglionnaires traitées par chirurgie et radiothérapie .

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

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 .

Néanmoins, l'irradiation préventive peut se discuter pour les tumeurs de stade C ou D qui présentent un risque de métastases ganglionnaires de 44% . 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.

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

En 2003 , 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 .

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.

3. Phase de dissémination métastatique :

S'il s'agit d'une métastase unique isolée accessible à un traitement chirurgical et/ou radiothérapie, le traitement locorégional peut être conduit de façon radicale pour être suivi d'une chimiothérapie.

S'il s'agit de métastases multiples ou d'une évolution métastatique après traitement antérieur, une chimiothérapie devra être prescrite .

4. Récidives :

Les récidives locales des esthésioneuroblastomes après chirurgie et radiothérapie sont délicates à traiter car ils infiltrent souvent le parenchyme cérébral avoisinant. La chirurgie est difficile en raison de la complexité des structures anatomiques.

Selon de nombreuses études rétrospectives porté par « The American Laryngological, Rhinological and Otological Society » par Yu et al.[145], les récidives locales, suivies de métastases régionales et à distance avec pour site de prédilection le foie et le poumon étaient les plus communément reportées. L'atteinte du système nerveux centrale n'est pas communément observée chez les patients atteints d'esthésioneuroblastome. Les récidives concernant la dure-mère étaient fréquentes soit par contiguïté, soit de façon synchrone, en foyers le long de la convexité du lobe temporo-pariétal sans récidive locale. Selon la littérature les patients qui présentent une extension intracrânienne pré-opératoire, tout en prenant en considération les marges de sécurité avaient un risque accru de développer des métastases dures, qui peuvent être expliquées par l'ensemencement chirurgical dû à la craniotomie qui est essentiellement réservée pour les ENB avec extension intracrânienne. Les résultats après les récidives étaient variables, mais un contrôle à long terme peut être obtenu pour les patients qui ont un volume tumoral limité de la récidive dure ou locale,

similaires aux résultats obtenus par chirurgie de sauvetage d'une récurrence cervicale. Pour deux patients, avec une récurrence durale locale, l'association de la radio-chirurgie achèvent un excellent contrôle local avec une morbidité minime. 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. On peut même observer des survies prolongées après plusieurs rattrapages sur des récurrences successives[56]. Les récurrences non traitées et progressives sont une importante cause de morbidité et de mortalité.[145]

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 quel que soit le traitement, le pronostic des tumeurs métastatiques est sombre .

En 2011, Gore [54] 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).

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 , ou Cisplatine 75 mg/m² et Etoposide 100 mg/m² .

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. 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 . [57]

XIII. Evolution :

L'évolution de l'ENB est lente, la tumeur obstrue les fosses nasales et s'étend aux sinus paranasaux.

La tumeur siège au niveau du neuro-épithélium olfactif du toit des fosses nasales, elle prend départ au niveau de :

- La lame criblée de l'ethmoïde
- A proximité du septum nasal
- La région supérieure et adjacente au cornet supérieur
- Des ilots ectopiques, expliquent les localisations ethmoïdales et sphénoïdales primitives

1. Extension locale :

De l'ethmoïde homolatéral et la fosse nasale vers:

- Le sinus maxillaire
- Les os propres du nez
- L'orbite
- Septum , fosse nasale et sinus ethmoïdal controlatéral
- Sinus frontal , étage antérieur et moyen de la base du crâne par destruction de la lame criblée

2. Evolution métastatique [94]

L'évolution est marquée par l'apparition de métastase ganglionnaire dans 20 à 30% des cas et atteint le système ganglionnaire lymphatique cervical dans 20% des cas.

Les métastases à distance sont moins fréquentes (8% des cas) , ayant pour cibles principales : le poumon , l'os et le cerveau .

Récidives :

En effet, d'après la méta-analyse de Gore publiée en 2011 et portant sur 678 patients, environ 30% des patients [73] vont présenter une récurrence dans les années qui suivent le traitement initial. Selon les équipes on peut même retrouver jusqu'à 79% de rechute [74]. Ces récurrences peuvent survenir très tardivement, parfois à plus de 15 ans [81,82]. Cela justifie un suivi très long des patients.

La plupart des récurrences auront lieu au niveau de la localisation primaire de la tumeur. La récurrence peut être découverte aussi à l'occasion de la découverte d'un ganglion cervical métastatique. Et dans de rares cas, l'ENB va récidiver dans un site autre que le site primaire.

XIV. Surveillance [83]:

L'ENB est une tumeur récidivante et métastatique, cette tumeur peut présenter des retards extrêmes de récurrence parfois jusqu'à près de 20 ans après le diagnostic initial. Il n'existe pas encore de protocole standardisé de surveillance. Cependant de récentes études ont démontré le rôle de l'imagerie et de l'endoscopie dans la détection d'une récurrence post-opératoire.

L'endoscopie a une valeur prédictive positive (VPP) qui dépend de la symptomatologie du patient, par exemple la VPP d'un patient asymptomatique peut être de 13% tandis que dans un contexte de symptômes suspects elle atteint 83%.

Certains néoplasmes, comme ceux localisés au niveau du foramen sphéno-palatinal ou ptérygo-palatinal sont mieux évalués par imagerie qui a une meilleure sensibilité que l'endoscopie seule. L'IRM est actuellement le gold standard de l'imagerie qui permet de détecter les récurrences nasosinusiennes en raison de sa capacité supérieure pour discriminer les changements des tissus mous par rapport aux changements calculés par tomographie (CT) et sa VPP plus élevée par rapport au scanner et au PETscan.

Cependant le PET/CT peut être un complément précieux à d'autres méthodes de surveillance étant donné sa valeur prédictive négative élevée. Une note importante à considérer est la propension à l'avidité de FDG (fluor-2 -desoxyglucose) en post opératoire de la cavité sinuso-nasale préalablement irradiée et qui persiste plus d'un an. Cela peut entraîner une VPP et une spécificité plus faible de la région nasosinusienne par rapport aux tumeurs de la tête et du cou. Ces résultats suggèrent qu'un intervalle de 6 mois est plus approprié pour la surveillance des tumeurs nasosinusiennes qu'un intervalle de 3 mois pour les tumeurs de la tête et du cou pour éviter les récurrences fausses positives.

Une étude récente a suggéré un protocole de surveillance, ce protocole comprend :

Durant la première année : une endoscopie à des intervalles de 1 à 3 mois , une IRM à des intervalles de 3 à 6 mois. Au delà de 2 ans , une endoscopie à des intervalles de 3 à 6 mois pendant 3 ans est recommandée, ensuite une endoscopie annuelle avec une surveillance à vie pour les tumeurs à haut risque.

Le PET/CT peut être différé jusqu'à 6 à 12 mois en post-opératoire, à moins que les résultats IRM nécessitent une étude complémentaire .

Au final, le rythme de surveillance sera personnalisé en tenant compte à la fois des facteurs liés au patient et à la tumeur selon la tumeur.

XV. 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 [132,9,46,47,49].

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 [46] 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 [50].

Pour d'autres, le grade tumoral selon la classification d'Hyams est le principal facteur pronostic [48].

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 [51].

Les marges positives sont un facteur de mauvais pronostic pour certains [37,17], quand pour Chao[28] 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 endonasaes 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 [52]. 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.

Une étude précédente portant sur les facteurs de traitement associés à l'ENB a révélé que l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin, le score de Charlson–Deyo supérieur ou égal à 1, le stade C de Kadish et un traitement comprenant une chimiothérapie sans traitement de fond étaient les facteurs les plus importants. [92]

Les patients de stade B et C et des marges positives augmentaient le risque de décès, de même que le stade D de Kadish.

D'autres facteurs apparaissent de façon intercurrente tels qu'une récurrence précoce, un index mitotique élevé [48], sans qu'aucun n'ait fait l'unanimité.

Ci-dessous un tableau issu de l'article de Lester [48] sur la survie corrélée au stade tumoral lors du diagnostic :

Tableau 14. Survie à 5 ans en fonction du stade [48]

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

CONCLUSION

L'Esthésioneuroblastome, ou neuroblastome olfactif, est un néoplasme malin rare du tractus nasal qui provient du neuroépithélium olfactif avec une différenciation neuroblastique. Il se présente le plus souvent dans la cavité nasale supérieure.

Cliniquement, l'esthésioneuroblastome a souvent une présentation subtile imitant une maladie inflammatoire ou infectieuse bénigne, et un retard de diagnostic n'est pas rare. L'obstruction nasale et l'épistaxis sont des manifestations précoces typiques; cependant, d'autres symptômes plus spécifiques peuvent apparaître en fonction de la localisation et de l'étendue de la tumeur, L'anosmie peut précéder de plusieurs années le diagnostic d'un esthésioneuroblastome. D'autres symptômes sont liés à l'extension aux sinus paranasaux (gonflement du visage, masse du canthus médial), à l'orbite (douleur orbitale, proptose, épiphora, anomalies du champ visuel) ou à la fosse crânienne antérieure (céphalées), et à des manifestations de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Un examen physique approfondi et une évaluation endoscopique, complétés par une tomodensitométrie et une imagerie par résonance magnétique avec contraste, sont essentiels pour le diagnostic.

Le diagnostic de l'esthésioneuroblastome repose sur l'étude histopathologique.

Les trois options utilisées pour le traitement de l'esthésioneuroblastome sont la chirurgie, la radiation externe et la chimiothérapie. Souvent, le traitement fait appel à une combinaison de ces modalités.

La radiothérapie constitue un volet principal du traitement de l'esthésioneuroblastome, en tant que modalité principale de traitement appliquée en pré-opératoire et en post-opératoire. L'esthésioneuroblastome peut être traité par: radiothérapie exclusive, radiochimiothérapie concomittante, ou radiothérapie adjuvante. Les techniques utilisées chez nos patients étaient la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et la radiothérapie et la radiothérapie par

modulation d'intensité.

Nos résultats montrent un niveau d'efficacité élevé pour une combinaison de chirurgie et de radiothérapie, atteint le plus grand nombre de guérison. La toxicité était mineure, ce qui est également conforme aux données publiées.

Le pronostic de l'esthésioneuroblastome dépend à la fois du stade et du grade. L'ENB est une tumeur récidivante et métastatique, cette tumeur peut présenter des retards extrêmes de récurrence parfois jusqu'à près de 20 ans après le diagnostic initial.

RÉSUMÉS

Résumé :

L'esthésioneuroblastome olfactif appelé encore esthésioneurocytome, neuroépithéliome ou plus communément neuroblastome olfactif est une tumeur maligne rare développée aux dépens des éléments du neuroépithélium olfactif. Il s'agit d'une tumeur agressive et récidivante.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients pris en charge dans le service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES pour un esthésioneuroblastome sur une période de 7 ans.

L'âge moyen de notre série était entre 18 ans et 62 ans avec une moyenne de 35.8 ans sans prédominance de sexe, le délai de consultation était en moyenne entre 6 mois et un an dans notre série avec des extrêmes allant de 3 mois à 4 ans. Les manifestations cliniques étaient dominées par l'obstruction nasale, l'épistaxis, et l'anosmie, pouvant être accompagnés de signes neurologiques tels que les céphalées, et des signes ophtalmologiques.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet, ainsi que d'une exploration radiologique reposant sur le scanner et l'IRM pour détecter l'origine de la masse et ses rapports, trois cas d'extension intracrânienne et cinq cas d'extension orbitaire.

Tous les patients ont bénéficié d'une endoscopie, une étude histologique a été pratiquée chez tous les patients de notre série, et le diagnostic d'esthésioneuroblastome olfactif n'était retenu que sur la base de l'examen anatomopathologique des pièces de biopsie.

Parmi les 6 cas, 4 patients ont bénéficié d'une radiothérapie 3D, et 1 patiente a bénéficié d'une IMRT.

4 patients ont bénéficié d'un traitement à visée curative : une radiothérapie à la dose 66GY-70 GY dans la propagation et le fractionnement dont une seule patiente a reçu également une chimiothérapie, 3 patients ont bénéficié d'une chirurgie par voie endoscopique, et 1 patient par voie externe transfaciale type paralatéronasale de Moure. L'évolution a été satisfaisante avec un recul de 24, 30, 48, et 12 mois respectivement.

Deux de nos patients étaient inopérables.

2 patients sont décédés, 1 patiente est décédée avant sa prise en charge. Le second ayant reçu une radiothérapie palliative associée à une chimiothérapie vu l'extension de la tumeur est décédé 4 mois après la fin de la radiothérapie.

Abstract:

Olfactory aesthesioneuroblastoma also called esthesioneurocytoma, neuroepithelioma or more commonly olfactory neuroblastoma is a rare malignant tumor developed at the expense of the olfactory neuroepithelium. It is an aggressive and recurrent tumor.

This is a monocentric retrospective study of patients treated in the radiotherapy department of the Hassan II University Hospital of FES for aesthesioneuroblastoma over a period of 7 years.

The average age of our series was between 18 and 62 years with an average of 35.8 years without gender predominance. The average delay of consultation was between 6 months and one year in our series with extremes ranging from 3 months to 4 years. The clinical manifestations were dominated by nasal obstruction, epistaxis, and anosmia, which could be accompanied by neurological signs such as headache, and ophthalmological signs.

All patients underwent a complete clinical examination, as well as radiological exploration based on CT and MRI to detect the origin of the mass and its relationship, three cases of intracranial extension and five cases of orbital extension.

All patients underwent endoscopy, histological study was performed in all patients of our series, and the diagnosis of olfactory esthesioneuroblastoma was retained only on the basis of anatomopathological examination of the biopsy specimens.

Among the 6 cases, 4 patients received 3D radiotherapy, and 1 patient received IMRT.

4 patients received curative treatment: radiotherapy with a dose of 66GY-70 GY in the spread and fractionation, of which only one patient also received chemotherapy,

3 patients received endoscopic surgery, and 1 patient received transfacial external paralateronasal Murre surgery. The evolution was satisfactory with a follow-up of 24, 30, 48, and 12 months respectively.

Two of our patients were inoperable.

2 patients died, 1 patient died before treatment. The second patient who received palliative radiotherapy associated with chemotherapy due to the extension of the tumor died 4 months after the end of the radiotherapy.

ملخص

الورم الأرومي العصبي الحسي الشمي يسمى أيضاً ورم الخلايا العصبية الحسي أو ورم الظهارة العصبية أو الورم الأرومي العصبي الشمي الأكثر شيوعاً هو ورم خبيث نادر نشأ على حساب عناصر من الظهارة العصبية الشمية. هذا ورم عدواني ومنتكس.

هذه دراسة بأثر رجعي من مركز واحد للمرضى الذين عولجوا في قسم العلاج الإشعاعي في المركز الاستشفائي الحسن في فاس من أجل الورم الأرومي العصبي الحسي على مدى 7 سنوات.

كان متوسط عمر سلسلتنا بين 18 عاماً و 62 عاماً بمتوسط 35.8 عاماً دون غلبة للجنس ، وكان وقت الاستشارة في المتوسط بين 6 أشهر وعام واحد في سلسلتنا مع حدود قصوى تتراوح من 3 أشهر إلى 4 سنوات. سادت المظاهر السريرية من خلال انسداد الأنف ، ورعاف ، وفقدان حاسة الشم ، والتي قد تكون مصحوبة بعلامات عصبية مثل الصداع ، وعلامات طب العيون.

خضع جميع المرضى لفحص إكلينيكي كامل ، وكذلك الاستكشاف الإشعاعي باستخدام التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي للكشف عن أصل الكتلة وتقاريرها ، وثلاث حالات تمدد داخل الجمجمة وخمس حالات تمدد مداري.

خضع جميع المرضى للتنظير الداخلي ، وأجريت دراسة نسيجية على جميع المرضى في سلسلتنا ، وتم تشخيص الورم الأرومي الأوروبي الشمي فقط على أساس الفحص المرضي لعينات الخزعة.

ومن بين الحالات الست ، تلقى 4 مرضى العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد ، وتلقى مريض واحد العلاج الإشعاعي الإشعاعي المركب.

تلقى 4 مرضى علاجاً علاجياً: علاج إشعاعي بجرعة 66 70 جراي في التكاثر والتجزئة ، منها مريض واحد فقط تلقى أيضاً علاجاً كيميائياً ، و 3 مرضى خضعوا لجراحة بالمنظار ، ومريض واحد عن طريق طريقة عبر الوجه الخارجية ، من النوع المجاور للأنف مور. كان التطور مرضياً مع متابعة لمدة 24 و 30 و 48 و 12 شهراً على التوالي.

كان اثنان من مرضانا معطلين.

توفي مريضان ، وتوفي مريض واحد قبل العلاج. الثاني ، الذي تلقى العلاج الإشعاعي الملطف مع العلاج الكيميائي بسبب امتداد الورم ، توفي بعد 4 أشهر من انتهاء العلاج الإشعاعي.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Williams P, Bannister L, Berry M, Collins P, Dyson M, Dussek J, et al. Gray's anatomy, 38th Edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
- [2]. Rouvière H, Delmas A. Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle. 15^e éd. masson; 2002.
- [3]. Capelle L , Krawitz H : Esthesioneuroblastoma : A case report of diffuse subdural recurrence and review of recently published studies , Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology (2008) 52 , 85–90
- [4]. Audouin, Caroline. « État des lieux du traitement de l'esthésioneuroblastome chez l'adulte en 2013 », s. d., 68.
- [5]. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976; 37: 1571–76.
- [6]. Capelle L , Krawitz H , Esthesioneuroblastoma : A case report of diffuse subdural recurrence and review of recently published studies , Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology (2008) 52, 85–90
- [7]. Berger L, Luc H, Richard R. L'esthésioneuro épithéliome olfactif. Bull Assoc Franç Pour l'étude du Cancer. 1924;13:410–420.
- [8]. 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.
- [9]. 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.
- [10]. 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.

- [11]. Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope*. oct 1999;109(10):1539–1543.
- [12]. De Gabory L, Abdulkhaleq HM, Darrouzet V, Bébéar J-P, Stoll D. Long-term results of esthesioneuroblastomas managed over 35 years. *Head Neck*. janv 2011;33(1):82–86.
- [13]. 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.
- [14]. Haroussou , JL Mechinaud , Rialland X , Milpied N , Nomballais F , Place de la chimiothérapie dans le traitement de l'esthésioneuroblastome de l'enfant à propos de 3 observations , *Ann Pédiatr* , 1988 , 35 , n°6 , 383–6
- [15]. Kriet M , Laktaoui A , Zrara S , Harmouchi N , Souhail H , Chana H , Terhzaz A , Esthésioneuroblastome olfactif de révélation ophtalmologique à propos d'une observation k
- [16]. 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.
- [17]. 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.
- [18]. 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.

- [19]. Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope*. févr 2012;122(2):244–245.
- [20]. 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.
- [21]. 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.
- [22]. Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: A 16-year meta-analysis of 361 patients. *The Laryngoscope*. 2009;119(7):1412–6.
- [23]. Duclos JY, Darrouzet V, Stoli D, Bébéar JP, San Galli F, Dautheribes M Actualités dans la chirurgie des tumeurs sinusiennes
E.M.C Techniques chirurgicales, tête et cou, 46–170, 1998: 4pC
- [24]. Cakmak O, Ergin NT, Yilmazer, Kayelselcuk F, Barutç O, Endoscopic removal of esthesioneuroblastoma, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 64 (2002), 233–238
- [25]. Champon P, Carter RL, Clifford P, The diagnosis and surgical management of olfactory neuroblastoma :the role of craniofacial resection, *J Larygol Otol* 1981, 95 : 785–9
- [26]. Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope*. oct 1999;109(10):1539–1543.

- [27].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.
- [28].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.
- [29].Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastomas: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer-Res* 1997;17:2683–2706.
- [30].Perez CA, Clifford Chao KS. Unusual nonepithelial tumors of the head and neck. In: Perez CA, Brady LW editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers; 1998. p. 1111–1116.
- [31].Carlos : Carotid body paragangliomas: a systematic study on management with surgery and radiotherapy. *European Archives of Oto–rhino–laryngol*, 271 (1), 23–34.
- [32].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.
- [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]. Hyams VJ: Olfactory neuroblastoma (case 6), In: Batsakis JG, Hyams VJ, Morales AR editors. *Special Tumors of the Head and Neck*. Chicago, American Society of Clinical Pathologists; 1983. p. 24-29.
- [35]. Hyams VJ. Tumors of the upper respiratory tract and ear. In: Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L editors. *Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 25*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology; 1988. p. 240-248.
- [36]. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Lerner 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.
- [37]. 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.
- [38]. 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.
- [39]. 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.
- [40]. 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.

- [41]. 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.
- [42]. 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
- [43]. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* nov 2001;2(11):683–690.
- [44]. 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
- [45]. 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.
- [46]. 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.
- [47]. 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
- [48]. Thompson LDR. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* sept 2009;3(3):252–259

- [49]. 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
- [50]. 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.
- [51]. 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
- [52]. 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.
- [53]. Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Lewis JE, Quast LM, et al. Esthesioneuroblastoma: the
- [54]. Gore MR, Zanation AM. Salvage Treatment of Local Recurrence in Esthesioneuroblastoma: A Meta-analysis. *Skull Base*. janv 2011;21(1):1-6
- [55]. Argiris A, Dutra J, Tseke P, Haines K. Esthesioneuroblastoma: the Northwestern University experience. *Laryngoscope*. janv 2003;113(1):155-160.
- [56]. 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):488-49

- [57]. 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.
- [58]. 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.
- [59]. 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.
- [60]. 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.
- [61]. 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.
- [62]. 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.
- [63]. 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.

- [64]. Maina, I. W., Lehrich, B. M., Goshtasbi, K., Su, B. M., Stubbs, V. C., Tong, C. C. L., ... Kuan, E. C. (2020). *Extraprimary Local Recurrence of Esthesioneuroblastoma: Case Series and Literature Review. World Neurosurgery.*
- [65]. « Le journal du CNRS » N° 164 – 165, Sept–Oct 2003
- [66]. FAVPNG.com
- [67]. Brain human normal inferior view with labels en.svg: Patrick J. Lynch, medical illustrator & derivative work: Beao *derivative work: Angelito7 (talk) — Brain_human_normal_inferior_view_with_labels_en.svg
- [68]. Human physiology by Lauralee Sherwood, seventh edition
- [69]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health
- [70]. Hole's Human Anatomy and Physiology, 7th edition by Shier, et al. Copyright 1996 TM Higher Education Group, Inc
- [71]. <http://la-radiotherapie-anti-cancer.lesdigales.org/parti1.html>
- [72]. Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B, Buiakova OI, Lowry LD, Keane WM, Margolis FL, Rothstein JL. Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *J Neurooncol.* 1995; 26:35–43.
- [73]. Jiang S-X, Kameya T, Asamura H, Umezawa A, Sato Y, Shinada J, Kawakubo Y, Igarashi T, Nagai K, Okayasu I. hASH1 expression is closely correlated with endocrine phenotype and differentiation extent in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2004; 17:222–229.

- [74]. Taggart MW, Hanna EY, Gidley P, Weber RS, Bell D. Achaete–scute homolog 1 expression closely correlates with endocrine phenotype and degree of differentiation in sinonasal neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2015; 19:154–156.
- [75]. Mhaweche P, Berczy M, Assaly M, Herrmann F, Bouzourene H, Allal AS, Dulguerov P, Schwaller J. Human achaete–scute homologue (hASH1) mRNA level as a diagnostic marker to distinguish esthesioneuroblastoma from poorly differentiated tumors arising in the sinonasal tract. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122:100–105.
- [76]. Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Horio Y, Takahashi T. ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. *Cancer Res.* 2005; 65:10680–10685.
- [77]. Sriuranpong V, Borges MW, Strock CL, Nakakura EK, Watkins DN, Blaumueller CM, Nelkin BD, Ball DW. Notch signaling induces rapid degradation of achaete–scute homolog 1. *Mol Cell Biol.* 2002; 22:3129–3139.
- [78]. Hoff PM, Machado KK. Role of angiogenesis in the pathogenesis of cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38:825–833.
- [79]. Zeng M, Cui Y, Wu C. Expression of SSTR2 and P-STAT3 in human olfactory neuroblastoma [Article in Chinese]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2010; 24:690–692.
- [80]. Diensthuber M, Potinius M, Rodt T, Stan AC, Welkoborsky H–J, Samii M, Schreyögg J, Lenarz T, Stöver T. Expression
- [81]. of bcl-2 is associated with microvessel density in olfactory neuroblastoma. *J Neurooncol.* 2008; 89:131–139.

- [82]. Augustyn A, Borromeo M, Wang T, Fujimoto J, Shao C, Dospoy PD, Lee V, Tan C, Sullivan JP, Larsen JE, Girard L, Behrens C, et al. ASCL1 is a lineage oncogene providing therapeutic targets for high-grade neuroendocrine lung cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:14788– 14793.
- [83]. Kim J-W, Kong IG, Lee CH, Kim DY, Rhee C-S, Min Y-G, Kim CW, Chung J-H. Expression of Bcl-2 in olfactory neuroblastoma and its association with chemotherapy and survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139:708–712.
- [84]. Koschny R, Holland H, Sykora J, Erdal H, Krupp W, Bauer M, Bockmuehl U, Ahnert P, Meixensberger J, Stremmel W, Walczak H, Ganten TM. Bortezomib sensitizes primary human esthesioneuroblastoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *J Neurooncol*. 2010; 97:171–185.
- [85]. Diensthuber M, Potinius M, Stan A-C, Samii M, Lenarz T, Stöver T. Expression of VEGF and bcl-2 in Olfactory Neuroblastoma: Association with Microvessel Density. *Skull Base*. 2009; 19:A303.
- [86]. Dunbar EM, Pumphrey PK, Bidari S. Unexpectedly durable palliation of metastatic olfactory neuroblastoma using anti-angiogenic therapy with Bevacizumab. *Rare Tumors*. 2012; 4:e33.
- [87]. Weinreb I, Goldstein D, Irish J, Perez-Ordóñez B. Expression patterns of Trk-A, Trk-B, GRP78, and p75NRT in olfactory neuroblastoma. *Hum Pathol*. 2009; 40:1330– 1335.
- [88]. Mikhael, S. T., Tadrosse, A. F., Tadrosse, M. F., Yassa, A., Mikhael, M. T., Barinsky, G. L., ... Eloy, J. A. (2020). *Geographic and Socioeconomic Factors on Survival in Esthesioneuroblastoma*. *The Laryngoscope*. doi:10.1002/lary.29228

- [89]. Miller, K. C., Marinelli, J. P., Janus, J. R., Chintakuntlawar, A. V., Foote, R. L., Link, M. J., ... Van Gompel, J. J. (2020). *Induction Therapy Prior to Surgical Resection for Patients Presenting with Locally Advanced Esthesioneuroblastoma. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*.doi:10.1055/s-0039-3402026
- [90]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi
- [91]. Klironomos, G., Gonen, L., Au, K., Monteiro, E., Mansouri, A., Turel, M. K., ... Gentili, F. (2018). *Endoscopic management of Esthesioneuroblastoma: Our experience and review of the literature. Journal of Clinical Neuroscience*.doi:10.1016/j.jocn.2018.09.011
- [92]. Kim J-W, Kong IG, Lee CH, Kim DY, Rhee C-S, Min Y-G, Kim CW, Chung J-H. Expression of Bcl-2 in olfactory neuroblastoma and its association with chemotherapy and survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139:708-712.
- [93]. Barinsky, G. L., Azmy, M. C., Kilic, S., Grube, J. G., Baredes, S., Hsueh, W. D., & Eloy, J. A. (2020). *Comparison of Open and Endoscopic Approaches in the Resection of Esthesioneuroblastoma. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 000348942093958*.doi:10.1177/0003489420939582
- [94]. Hervouet E, Lalier L, Debien E, et al. Disruption of dnmt1/pcna/uhrf1 interactions promotes tumorigenesis from human and mice glial cells. *PLoS One*. 2010;5.
- [95]. Pacaud R, Brocard E, Lalier L, et al. The dnmt1/pcna/uhrf1 disruption induces tumorigenesis characterized by similar genetic and epigenetic signatures. 2014;4:4230.

- [96]. Brenet F, Moh M, Funk P, et al. DNA methylation of the first exon is tightly linked to transcriptional silencing. *PLoS One*. 2011;6:e14524.
- [97]. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 110–7.
- [98]. Munzenrider JE, Verhey LJ, Gragoudas ES, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 493–8.
- [99]. Claude L, Todisco L, Leseur J, Laprie A, Alapetite C, Bernier V. Techniques récentes en radiothérapie externe pédiatrique. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 571–580.
- [100]. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy : From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62 : 400–22.
- [101]. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy : From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62 : 400–22
- [102]. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 445–53.
- [103]. Ihde S, Kopp S, Gundlach K, Konstantinović VS. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants : a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009 ; 107(1) : 56–65.

- [104]. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer : an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3582–9.
- [105]. Pradat PF, Poisson M, Delattre JY. Radiation-induced neuropathies. Experimental and clinical data. *Rev Neurol (Paris)* 1994 ; 150(10) : 664–77.
- [106]. Poppe E. Experimental investigations of the effects of roentgen rays on the epithelium of the crystalline lens. *Acta Radiologica*. 1942; 23(4): 354–67.
PubMed | Google Scholar
- [107]. Marchand V, Dendale R. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: l'œil. *Cancer/Radiothérapie*. 2010; 14(4): 277– 83. PubMed | Google Scholar
- [108]. Fujishima H, Shimazaki J, Tsubota K. Temporary corneal stem cell dysfunction after radiation therapy. *British Journal of Ophthalmology*. 1996; 80(10): 911–14. PubMed | Google Scholar
- [109]. Servodidio CA, Abramson DH. Acute and long-term effects of radiation therapy to the eye in children. *Cancer Nurs*. 1993 Oct; 16(5): 371–81. PubMed | Google Scholar
- [110]. Macfaul PA, Bedford MA. Ocular complications after therapeutic irradiation. *British journal of Ophtalmology*. 1970 Apr; 54(4): 237–47. PubMed | Google Scholar
- [111]. Store G, Larheim TA. Mandibular osteoradionecrosis : a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999 ; 28(5) : 295–300.

- [112]. Beumer 3rd J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions : a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* 1983 ; 6(1) : 581-6.
- [113]. Hoffstetter S, Marchal C, Peiffert D, Luporsi E, Lapeyre M, Pernot M, et al. Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. *Radiother Oncol* 1997 ; 45(2) : 141-8.
- [114]. Institut National du cancer : Critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie externe
- [115]. service de radiothérapie CHU DE BESANÇON
- [116]. Yen KE, Bittinger MA, Su SM, et al. Cancer-associated idh mutations: Biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene*. 2010;29:6409-6417.
- [117]. Ramos M-P, Wijetunga NA, McLellan AS, et al. DNA demethylation by 5-aza-2'-deoxycytidine is imprinted, targeted to euchromatin, and has limited transcriptional consequences. *Epigenetics & Chromatin*. 2015;8:11.
- [118]. Written, Edited or Reviewed By: Pramod Kerkar, M.D., FFARCSI, DA Pain Assist Inc.
- [119]. Portmann G, Bonnard M: Sur un cas de tumeur nerveuse des fosse nasales (esthésioneuroblastome). *Arch Otolaryngol* 13: 52-56, 1929 (Reference unverified)
- [120]. Endonasal endoscopic resection of olfactory neuroblastoma: an 11-year experience: Gary L. Gallia MD, PhD^{1,2,3}, Anthony O. Asemota MD, MPH¹, Ari M. Blitz MD⁴, Andrew P. Lane MD², Wayne Koch MD², Douglas D. Reh MD^{1,2}, and Masaru Ishii MD, PhD^{1,2}

- [121]. <http://anatomie.univ-catholille.fr>
- [122]. L'esthésioneuroblastome de l'enfant
- [123]. L'ESTHESIONEUROBLASTOME OLFACTIF : A PROPOS DE 7CAS
- [124]. Fiani, B., Quadri, S. A., Cathel, A., Farooqui, M., Ramachandran, A., Siddiqi, I., ... Siddiqi, J. (2019). *Esthesioneuroblastoma: A Comprehensive review of Diagnosis, Management and current Treatment options. World Neurosurgery.*
- [125]. Bonfils P, Jankowski Faulcon P: Les dysosomies d'origine naso-sinusiennes: les rhinites chroniques, les malformations nasales et les tumeurs naso-sinusiennes
- [126]. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Research* 1997;17(4A): 2683-706.
- [127]. une exophtalmie révélant un esthésioneuroblastome olfactif chez un enfant : À PROPOS D'UN CAS Y. Mouzari, M. Chekhchar, H. Atidi, M. Bagueri, H. Aitelhaj, Y. Bouia, M. Kriet . Hopital Militaire Avicenne Marrakech université Mohammed V – Marrakech
- [128]. THE UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT HOUSTON(UTHEALTH): Esthesioneuroblastoma
- [129]. Gaillard, F., Rasuli, B. Olfactory neuroblastoma. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 25 Oct 2021) <https://doi.org/10.53347/rID-9341>
- [130]. Yu, T., Xu, Y.-K., Li, L., Jia, F.-G., Duan, G., Wu, Y.-K., ... Qiu, Y.-W. (2009). *Esthesioneuroblastoma methods of intracranial extension: CT and MR imaging findings. Neuroradiology, 51(12), 841-850.*doi:10.1007/s00234-009-0581-0

- [131]. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD: esthesioneuroblastoma: prognosis and management, *neurosurgery* 1993;1471–715
- [132]. Dugueirov P, Calcatera T, esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970 1990 *laryngoscope* 1992
- [133]. 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
- [134]. 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.
- [135]. Castelnovo 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.
- [136]. Soler ZM, Smith TL. Endoscopic versus open craniofacial resection of esthesioneuroblastoma: what is the evidence? *Laryngoscope*. févr 2012;122(2):244–245.
- [137]. Zeng, Qian, Yifu Tian, Yihong He, Qiongquan Xie, Ludi Ou, Min Wang, Wen Chen, et Rui Wei. « Long–Term Survival Outcomes and Treatment Experience of 64 Patients With Esthesioneuroblastoma ». *Frontiers in Oncology* 11 (4 mars 2021): 624960.
- [138]. Jean–Baptiste, Guy. « Radiothérapie : Techniques de traitement en ORL », s. d., 61.
- [139]. la ligue contre les cancers: la radiothérapie

- [140]. Indications et résultats de la protonthérapie dans le traitement des cancers. CancerRadio.pdf
- [141]. Prognosis and Biology in Esthesioneuroblastoma the Emerging Role of Hyams Grading System.pdf »`
- [142]. DEROULEMENT D'UNE RADIOTHERAPIE CERVICOFACIALE DR OLSZYK DR KOUTOCENTRE GALILEE HOPITAL PRIVE DE LA LOUVIERE LILLE
- [143]. 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.
- [144]. 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.
- [145]. Yu, Y., El-Sayed, I. H., McDermott, M. W., Theodosopoulos, P. V., van Zante, A., Kased, N., ... Yom, S. S. (2018). *Dural recurrence among esthesioneuroblastoma patients presenting with intracranial extension. The Laryngoscope.*
- [146]. Link, M., Sheehan, J., Xu, Z., Mathieu, D., Kano, H., Lunsford, L., & Van Gompel, J. (2014). *Radiosurgery is an Effective Treatment for Recurrent Esthesioneuroblastoma: A Multicenter Study. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base, 75(06), 409-414.* doi:10.1055/s-0034-1378151

